

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7277431号
(P7277431)

(45)発行日 令和5年5月19日(2023.5.19)

(24)登録日 令和5年5月10日(2023.5.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 235/64 (2006.01)

C 0 7 C 235/64

C 0 7 C 255/54 (2006.01)

C 0 7 C 255/54

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 46 (全681頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-501369(P2020-501369)

(86)(22)出願日 平成30年7月11日(2018.7.11)

(65)公表番号 特表2020-526561(P2020-526561
A)

(43)公表日 令和2年8月31日(2020.8.31)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/041649

(87)国際公開番号 WO2019/014352

(87)国際公開日 平成31年1月17日(2019.1.17)

審査請求日 令和3年7月9日(2021.7.9)

(31)優先権主張番号 62/608,283

(32)優先日 平成29年12月20日(2017.12.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/531,313

(32)優先日 平成29年7月11日(2017.7.11)

最終頁に続く

(73)特許権者 598032106

バーテックス ファーマシューティカルズ
インコーポレイテッドVERTEX PHARMACEUTI
CALS INCORPORATEDアメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
210, ボストン, ノーザン アベニ
ュー 50

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アハマド, ナディア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
210, ボストン, ノーザン アベニ

最終頁に続く

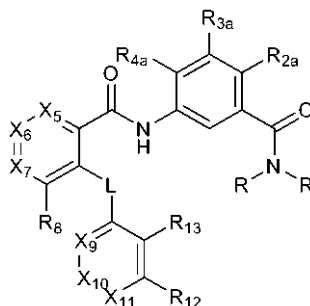
(54)【発明の名称】 ナトリウムチャネルのモジュレーターとしてのカルボキサミド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I-A)

【化725】



X_7 は、N または CR_7 であり；

X_9 は、N または CR_9 であり；

X_{10} は、N または CR_{10} であり；

X_{11} は、N または CR_{11} であり；

各 R は独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

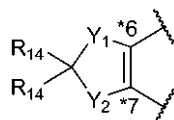
R_{4a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、以下のように定義され：

(i) R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；

(ii) R_5 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；そして R_6 および R_7 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

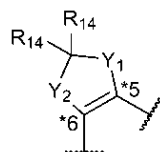
【化 7 2 6】



の環を形成するか；あるいは

(iii) R_5 および R_6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化 7 2 7】



の環を形成し；そして

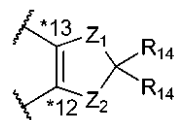
R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、H または $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化 7 2 8】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、O または $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールであり、ここで前記 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R_8 が H である場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも 1 つは、N でも CH でもなく；

X_7 が CR_7 でありかつ R_7 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R_{2a} は H ではなく；

R_{4a} がハロである場合、 R_{2a} は H ではなく；

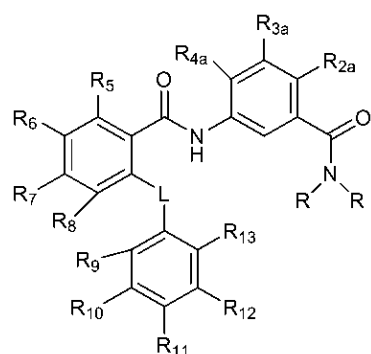
X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 1 個以下が N であり；

X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの 1 個以下が N である、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

前記化合物が、式 (I-A-1)

【化 7 2 9】



I-A-1

を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (I-A-1) において：

L 、 R 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、請求項 1 に定義されるとおりであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；そして

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3】

L が O である、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4】

各 R が H である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5】

R_{2a} が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり；
 R_{3a} が H またはハロであり； R_{4a} が H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6】

R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり； R_6 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり； R_7 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり； R_8 が H または OCH_2Ph である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

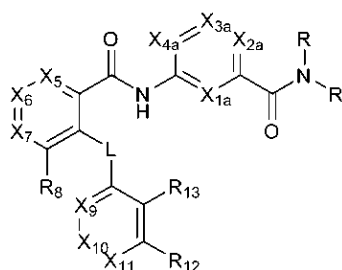
【請求項 7】

R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり； R_{10} が、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり； R_{11} が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり； R_{12} が H であり；そして R_{13} が H である、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 8】

式 (I-B)

【化 730】



I-B

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (I-B) において：

L は、O、 $C(R)_2$ 、または単結合であり；

X_{1a} は、N または CH であり；

X_{2a} は、N、 N^+-O^- 、または CR_{2a} であり；

X_{3a} は、N または CR_{3a} であり；

X_{4a} は、N または CR_{4a} であり；

X_5 は、N または CR_5 であり；

X_6 は、N または CR_6 であり；

X_7 は、N または CR_7 であり；

X_9 は、N または CR_9 であり；

X_{10} は、N または CR_{10} であり；

X_{11} は、N または CR_{11} であり；

各 R は独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

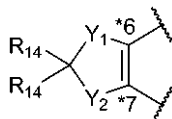
R_{4a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、以下のように定義され：

(i) R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；

(i i) R_5 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；そして R_6 および R_7 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

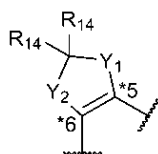
【化731】



の環を形成するか；あるいは

(i i i) R_5 および R_6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化732】



の環を形成し；そして

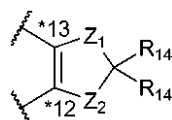
R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、Hまたは $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化733】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、Oまたは $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルであり、ここで前記3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0または1であり；

ここで R_8 がHである場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも1つは、NでもCHでもなく；

X_{1a} 、 X_{2a} 、 X_{3a} 、および X_{4a} のうちの1つまたは2つは、Nまたは N^+-O^- であり；

X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの1個以下がNであり；

X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの1個以下がNである、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

10

20

30

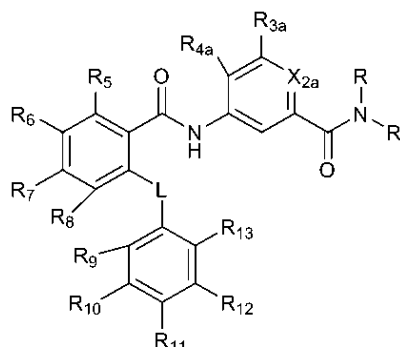
40

50

【請求項 9】

前記化合物が、式（I-B-1）

【化 7 3 4】



I-B-1

を有する、請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式（I-B-1）において：

L、R、R_{2a}、R_{3a}、R_{4a}、R₈、R₉、R₁₀、および R₁₁ は、請求項 8 に定義されるとおりであり；

X_{2a} は、N または N⁺ - O⁻ であり；

R₅、R₆、および R₇ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W- (CH₂)_n - R_w であり；そして

R₁₂ および R₁₃ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W- (CH₂)_n - R_w である、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 10】

L が O である、請求項 8 もしくは 9 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 11】

X_{2a} が N である、請求項 8 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 12】

X_{2a} が N⁺ - O⁻ である、請求項 8 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 13】

各 R が独立して、H または CH₃ である、請求項 8 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 14】

R_{2a} が H または ハロ である、請求項 8 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 15】

R_{3a} が H または C₁～C₆ アルキル である、請求項 8 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 16】

R_{4a} が、H、ハロ、または C₁～C₆ アルキル である、請求項 8 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 17】

R₅ が、H、ハロ、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ アルキルアミノ である、請求項 8 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化

10

20

30

40

50

合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 18】

R_6 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、請求項 8～17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 19】

R_7 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、請求項 8～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 20】

R_8 が H である、請求項 8～19 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 21】

R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、請求項 8～20 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 22】

R_{10} が H または ハロ である、請求項 8～21 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 23】

R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、請求項 8～22 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

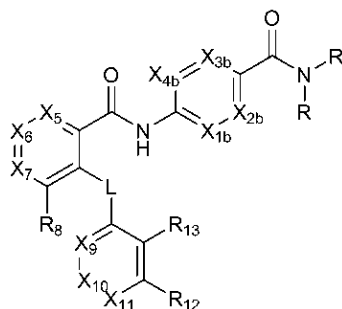
【請求項 24】

R_{12} が H であり、そして R_{13} が H である、請求項 8～23 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 25】

式 (II)

【化 735】



II

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (II) において：

L は、O、 $C(R)_2$ 、または単結合であり；

X_{1b} は、N または CR_{1b} であり；

X_{2b} は、N または CR_{2b} であり；

X_{3b} は、N または CR_{3b} であり；

X_{4b} は、N または CR_{4b} であり；

X_5 は、N または CR_5 であり；

X_6 は、N または CR_6 であり；

X_7 は、N または CR_7 であり；

X_9 は、N または CR_9 であり；

10

20

30

40

50

X_{10} は、N または CR_{10} であり；

X_{11} は、N または CR_{11} であり；

各 R は独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{1b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{2b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{3b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

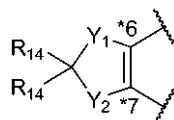
R_{4b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、以下のように定義され：

(i) R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；

(ii) R_5 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；そして R_6 および R_7 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

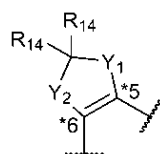
【化 7 3 6】



の環を形成するか；あるいは

(iii) R_5 および R_6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化 7 3 7】



の環を形成し；そして

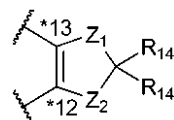
R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、H または $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化 7 3 8】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、O または $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールであり、ここで前記 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R_8 が H である場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも 1 つは、N でも CH でもなく；

X_{1b} 、 X_{2b} 、 X_{3b} 、および X_{4b} のうちの 2 個以下が N であり；

X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 1 個以下が N であり；

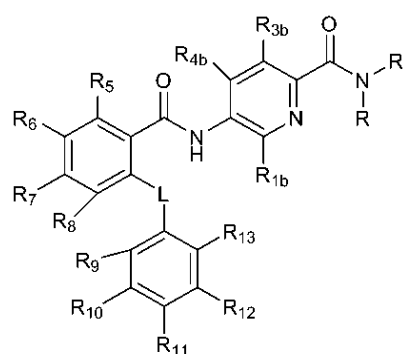
X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの 1 個以下が N である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 26】

前記化合物が、式 (II-B-1)

【化 739】



II-B-1

を有する、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (II-B-1) において：

L 、 R 、 R_{1b} 、 R_{3b} 、 R_{4b} 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、請求項 25 に定義されるとおりであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；そして

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 27】

10

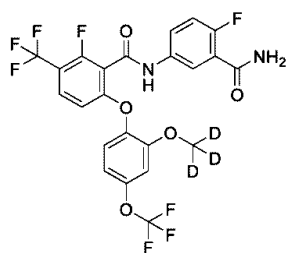
20

30

40

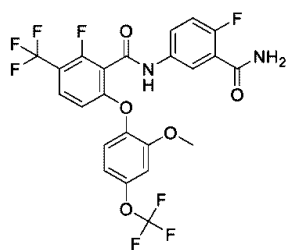
50

【化 7 4 0】



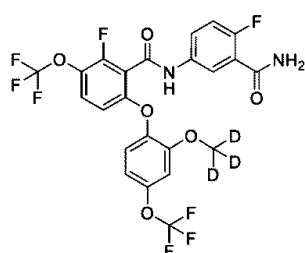
1;

10



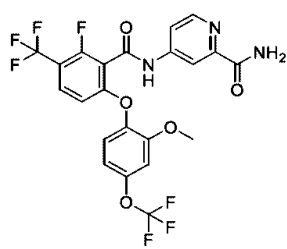
2;

20



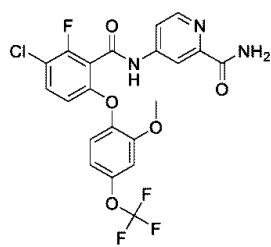
3;

30



4;

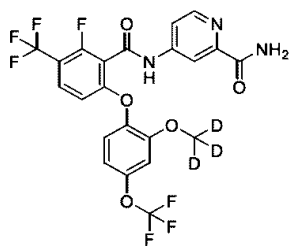
40



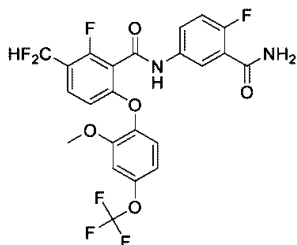
5;

50

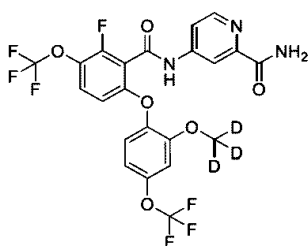
【化 7 4 1】



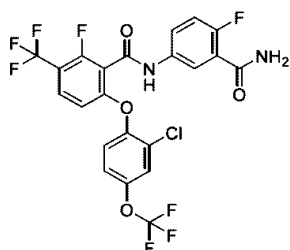
6;



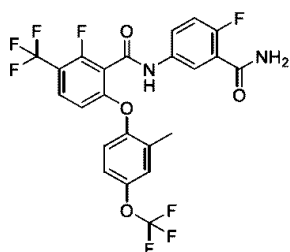
7;



8;



9;



10;

10

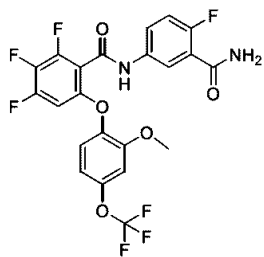
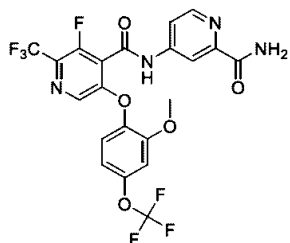
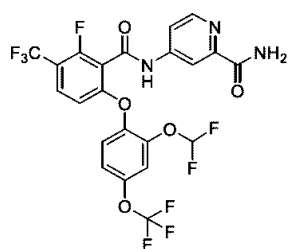
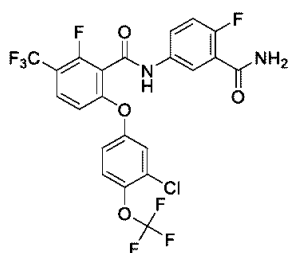
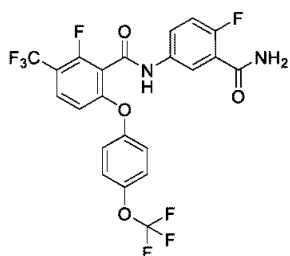
20

30

40

50

【化 7 4 2】

**11;****12;****13;****14;****15;**

10

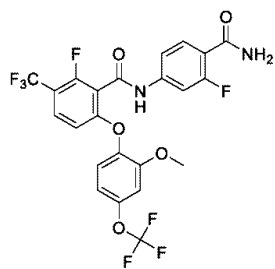
20

30

40

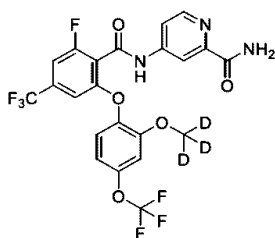
50

【化 7 4 3】

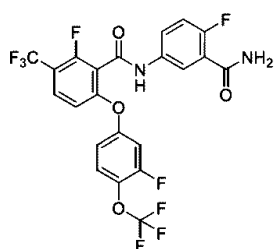


16;

10

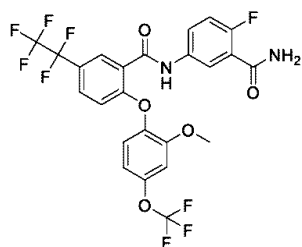


17;



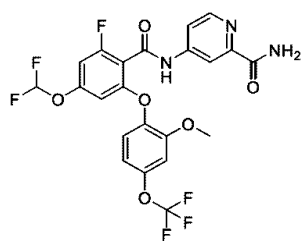
18;

20



19;

30

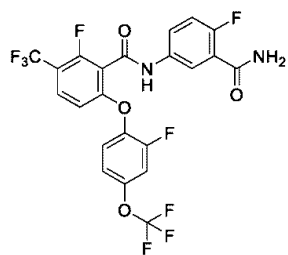


20;

40

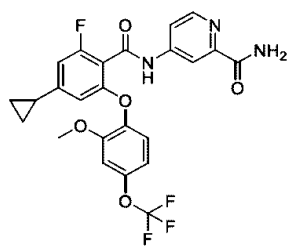
50

【化 7 4 4】



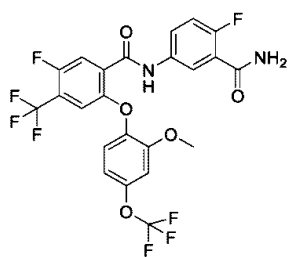
21;

10

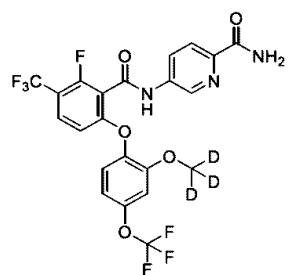


22;

20

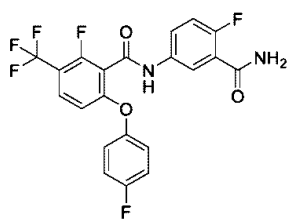


23;



24;

30

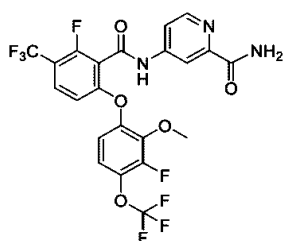


25;

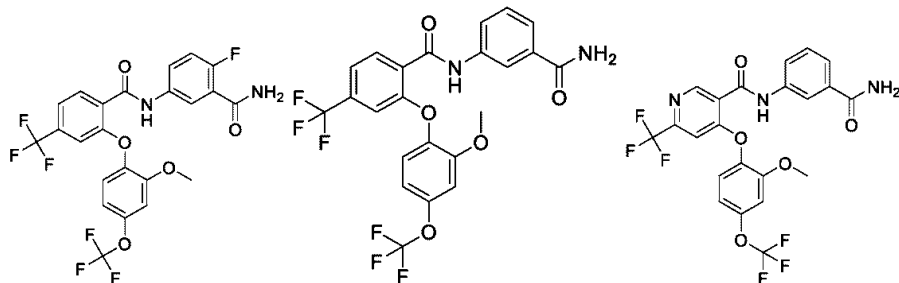
40

50

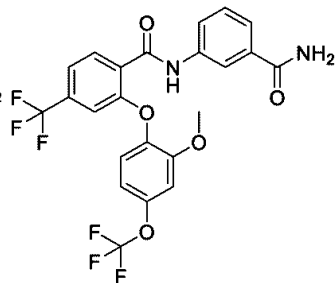
【化 7 4 5】



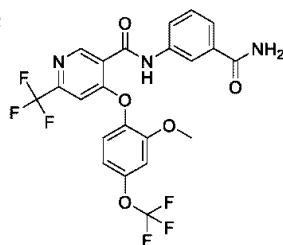
26;



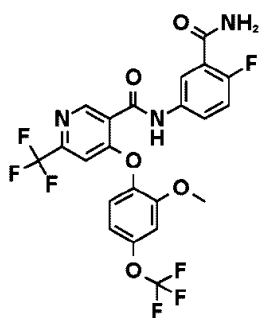
27;



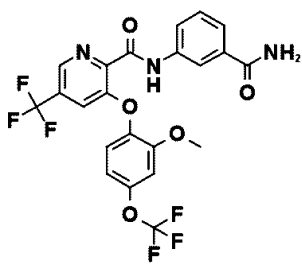
28;



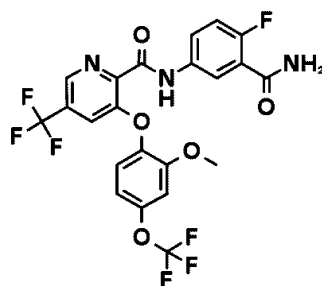
29;



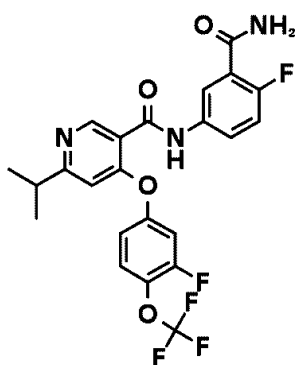
30;



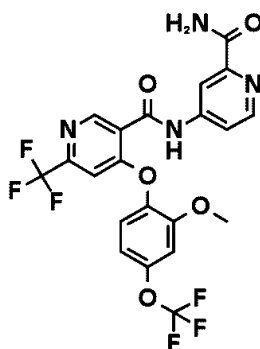
31;



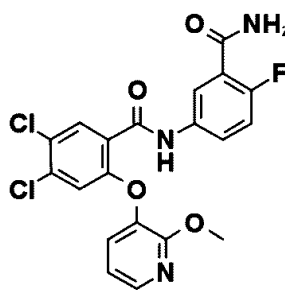
32;



33;



34;



35;

10

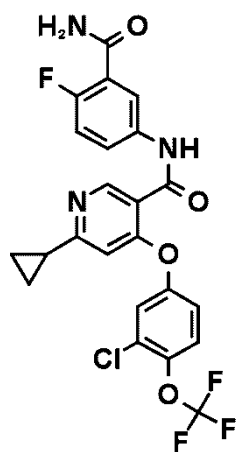
20

30

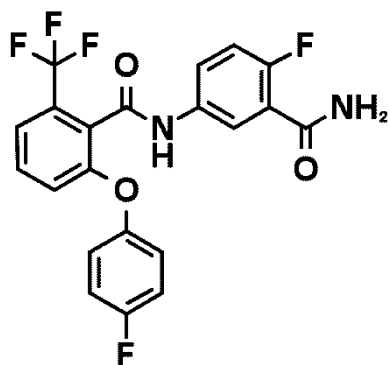
40

50

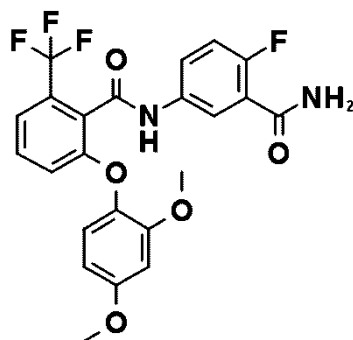
【化 7 4 6】



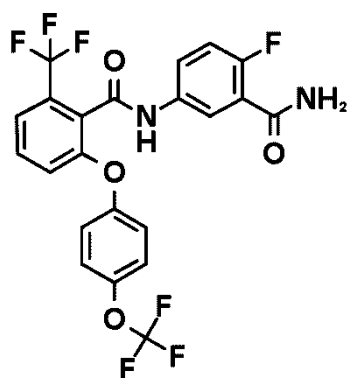
36;



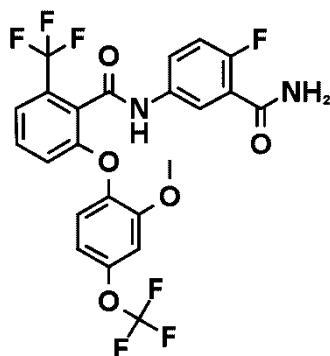
37;



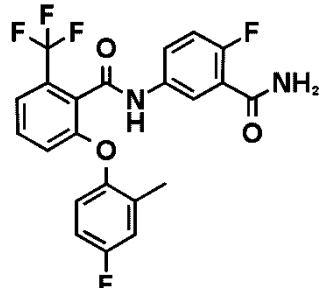
38;



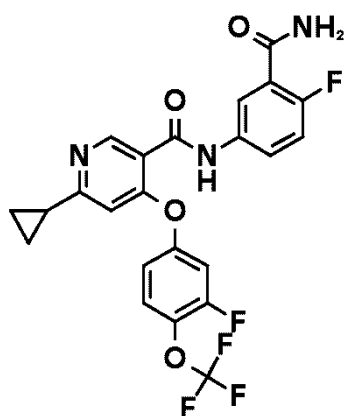
39;



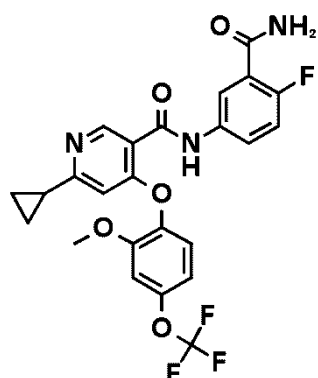
40;



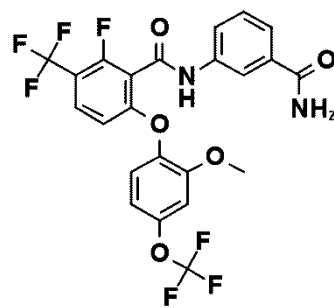
41;



42;



43;



44;

10

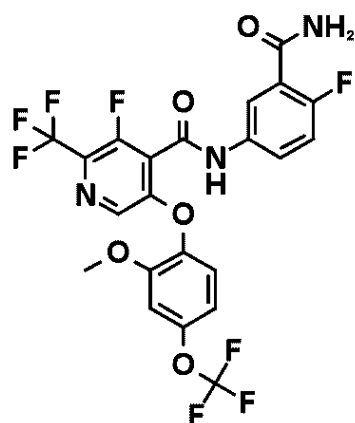
20

30

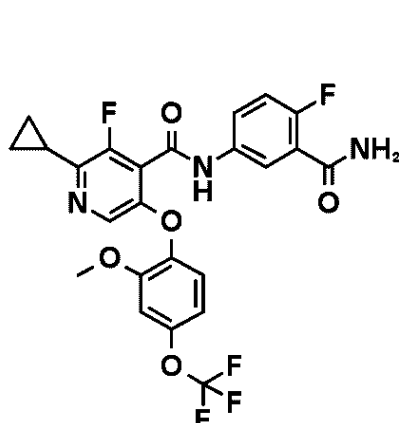
40

50

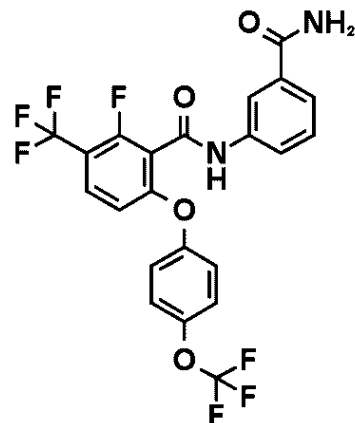
【化 7 4 7】



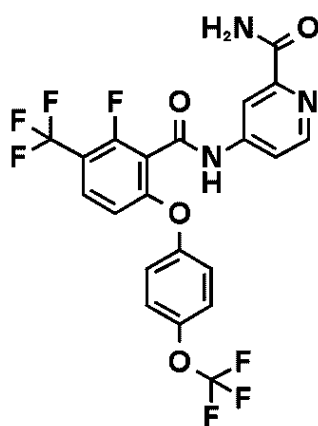
45;



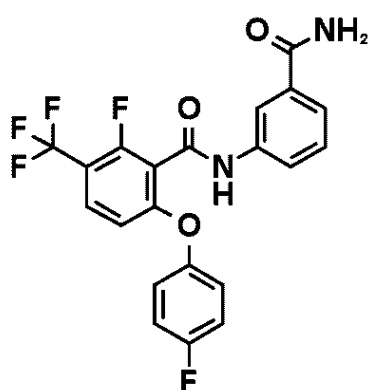
46;



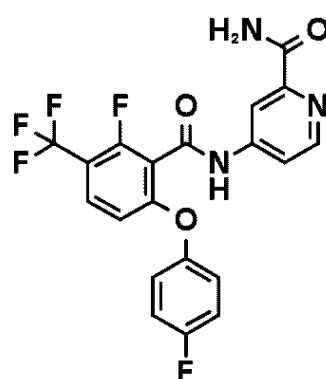
47;



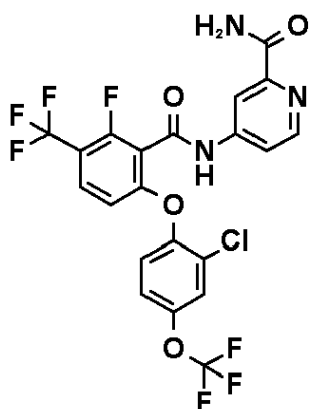
48;



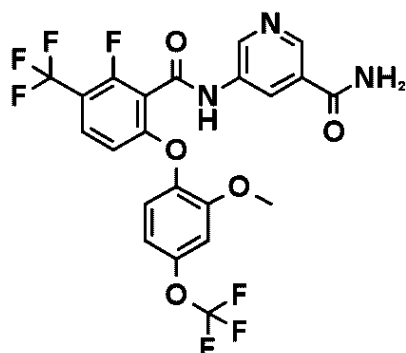
49;



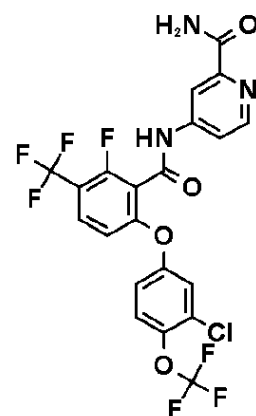
50;



51;



52;



53;

10

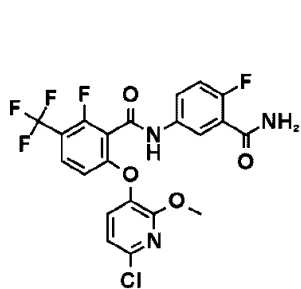
20

30

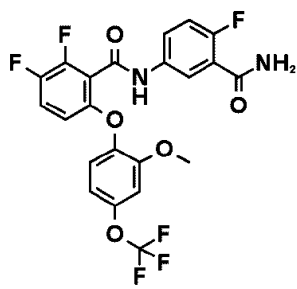
40

50

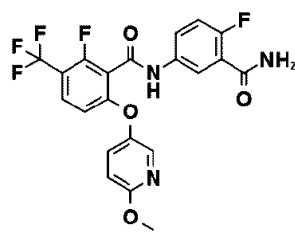
【化 7 4 8】



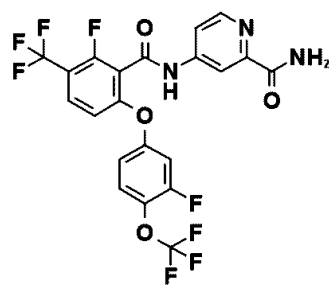
54;



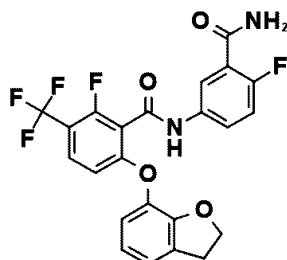
55;



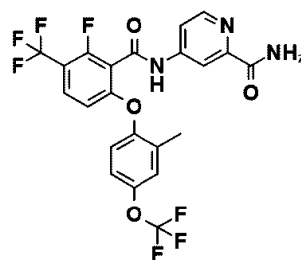
56;



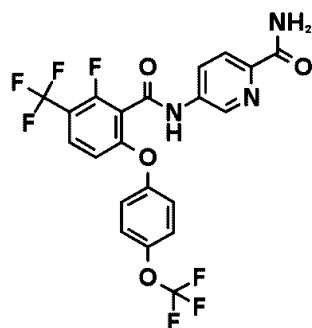
57;



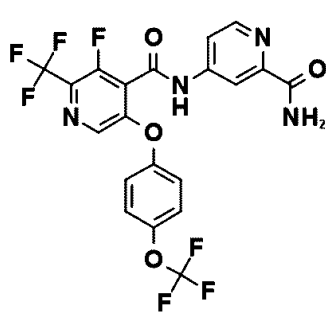
58;



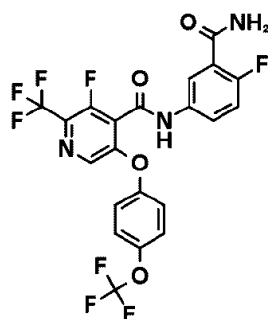
59;



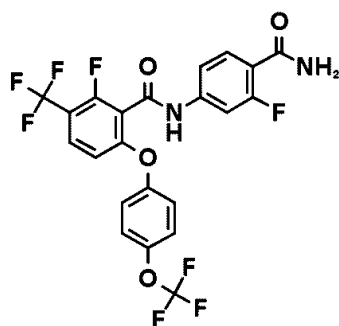
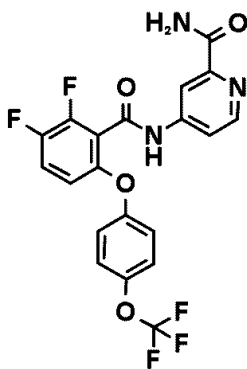
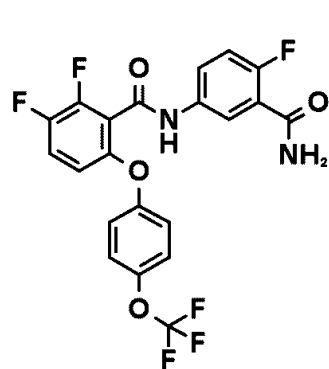
60;



61;



62;



10

20

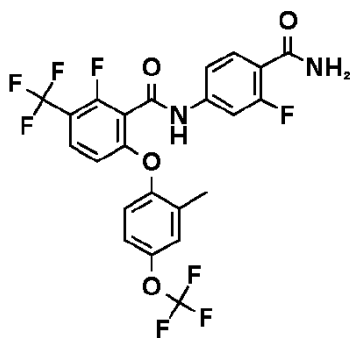
30

40

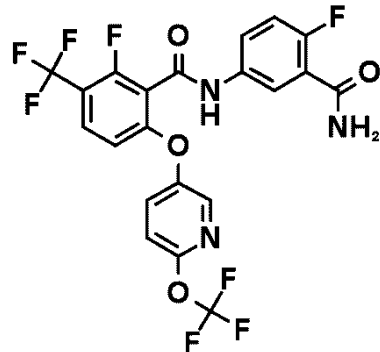
50

【化 7 4 9】

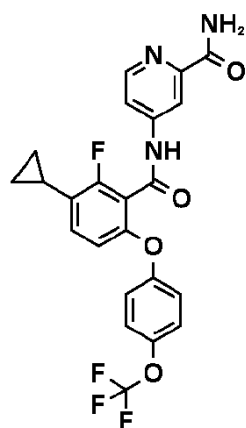
63;



66;

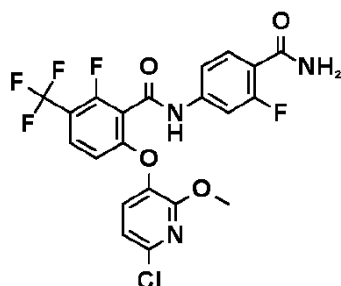


69;

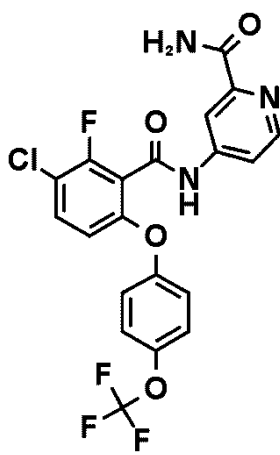


72;

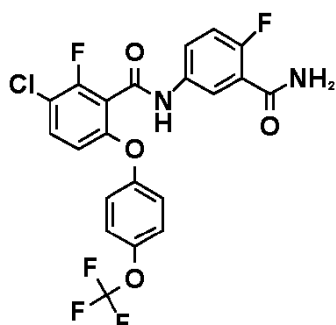
64;



67;

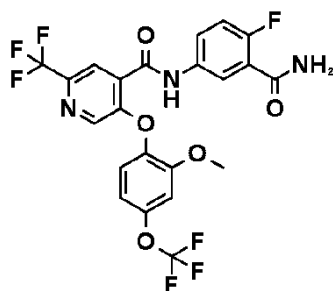


70;

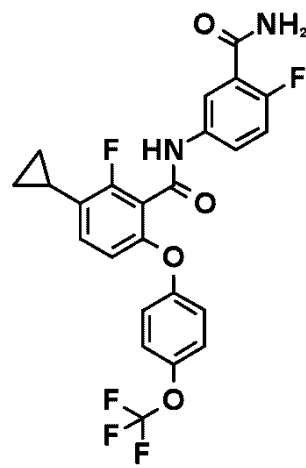


73;

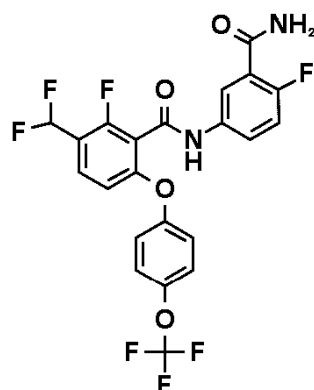
65;



68;



71;



74;

10

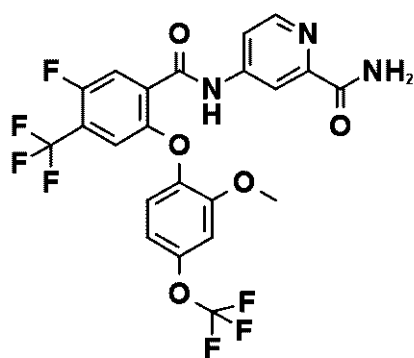
20

30

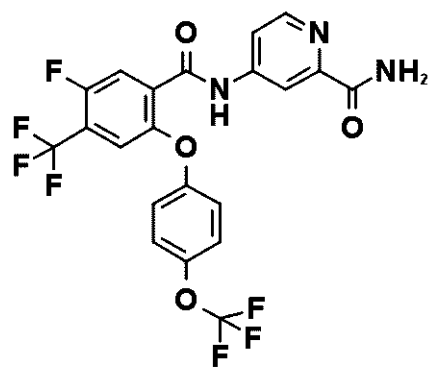
40

50

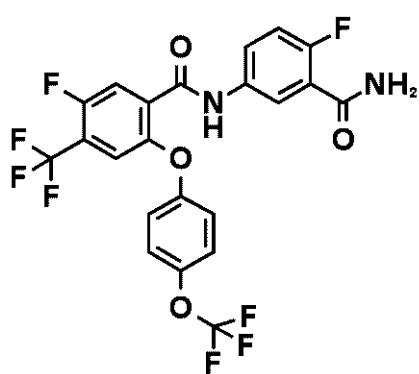
【化 7 5 0】



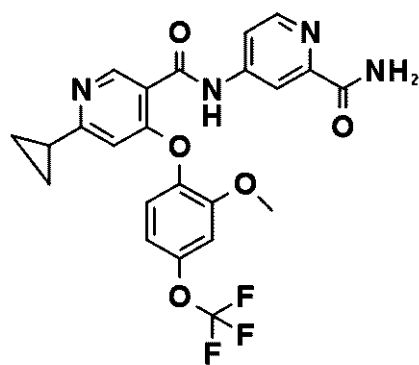
75;



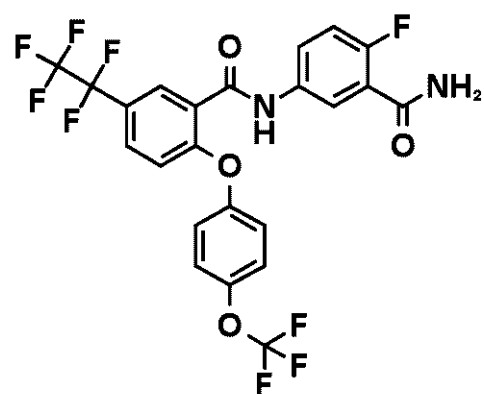
76;



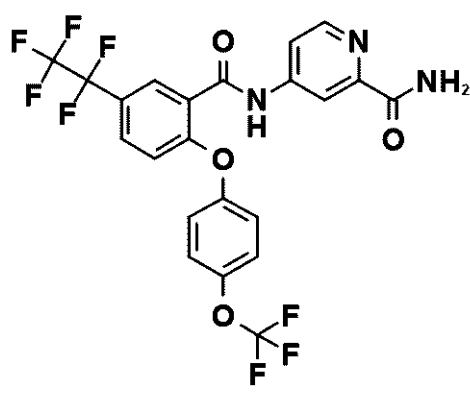
77;



78;



79;



80;

10

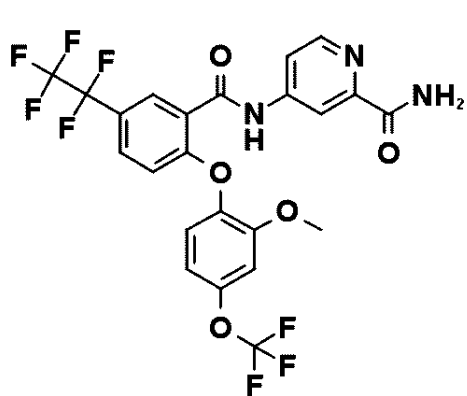
20

30

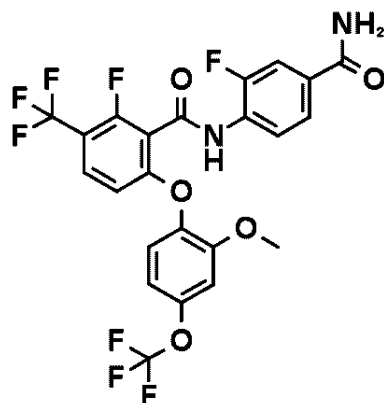
40

50

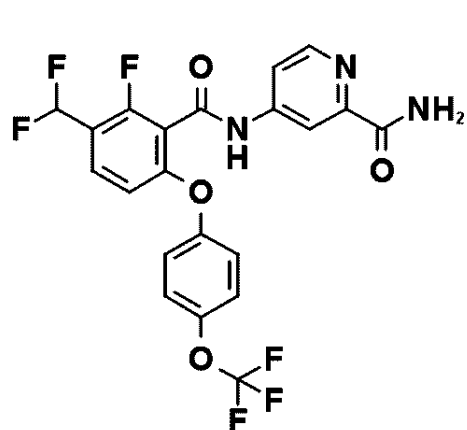
【化 7 5 1】



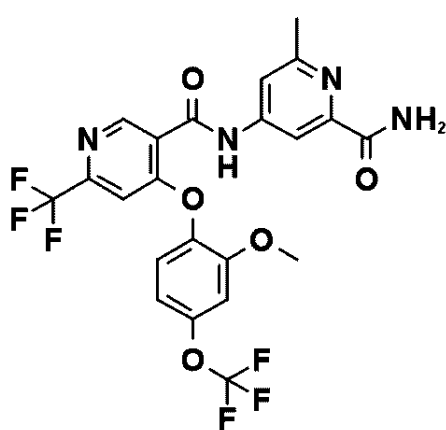
81;



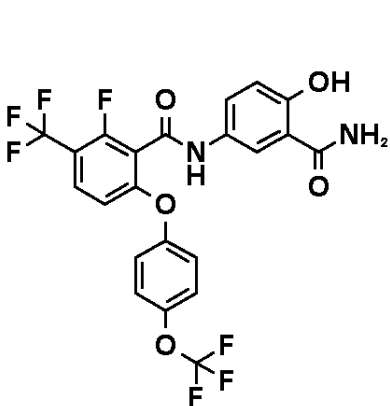
82;



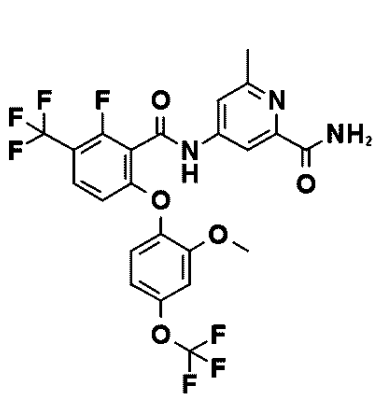
83;



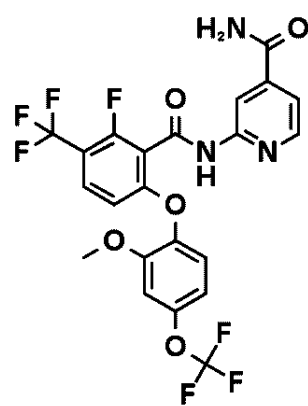
84;



85;



86;



87;

10

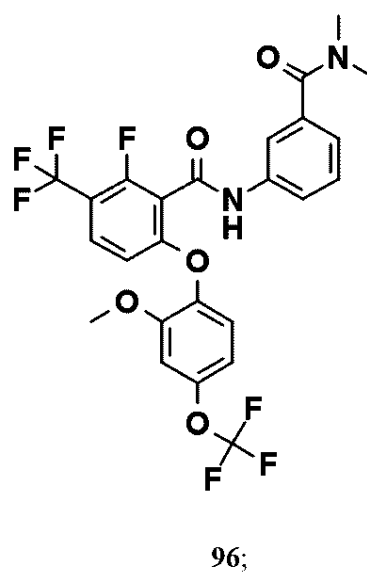
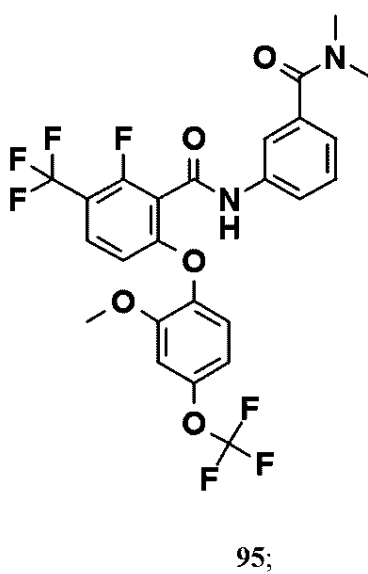
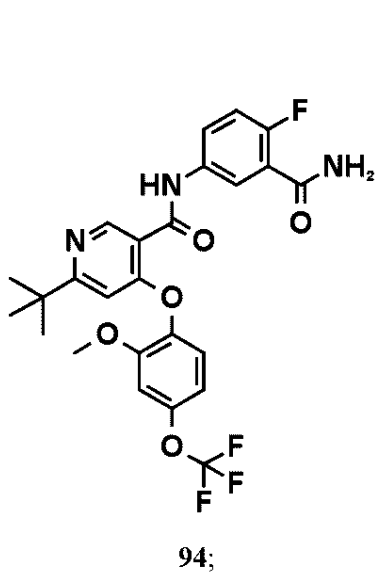
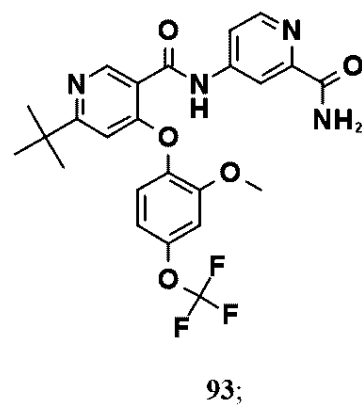
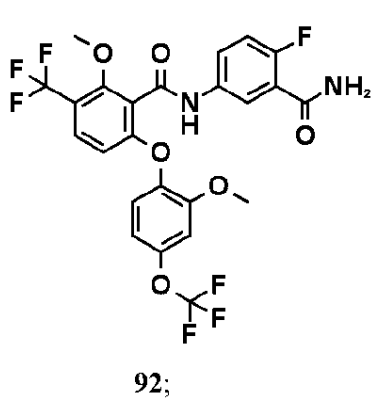
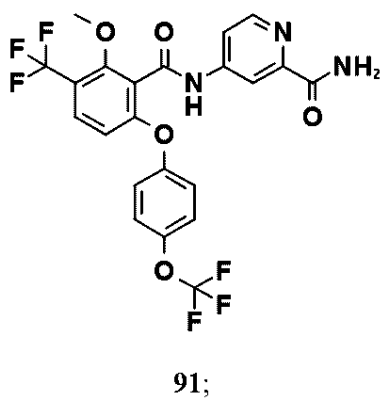
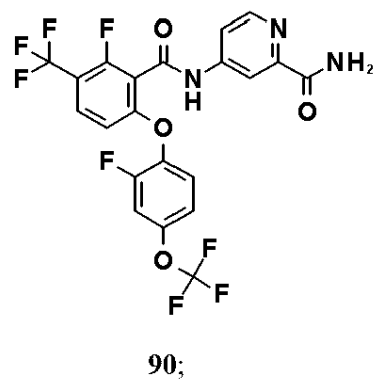
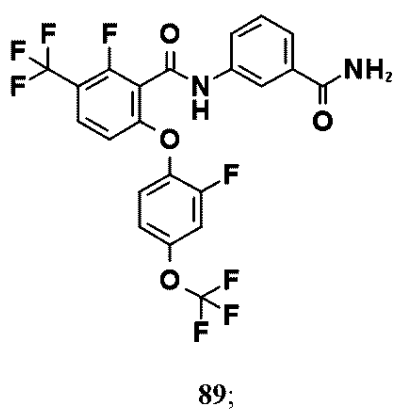
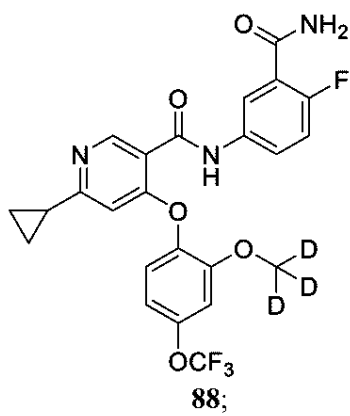
20

30

40

50

【化 7 5 2】



10

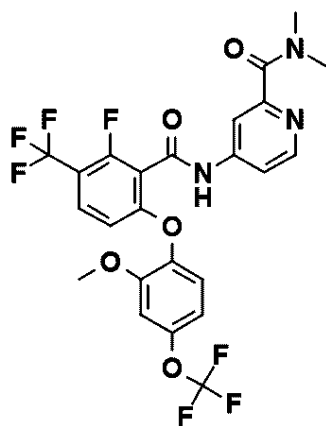
20

30

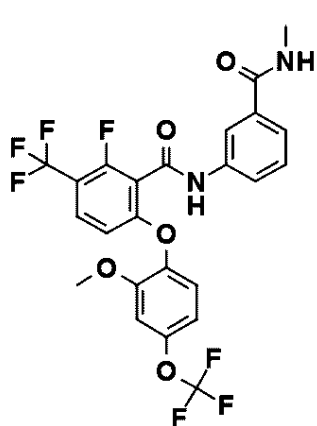
40

50

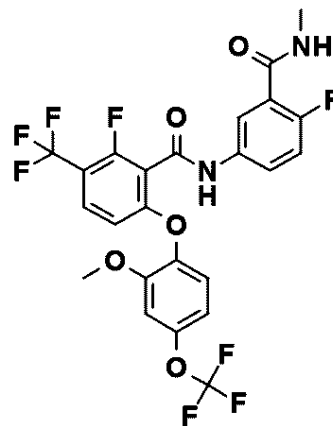
【化 7 5 3】



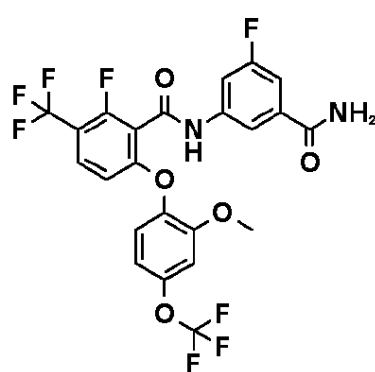
97;



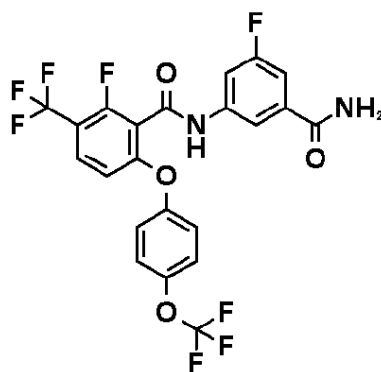
98;



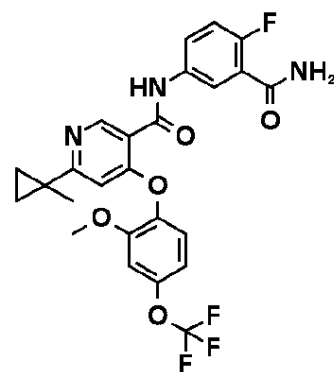
99;



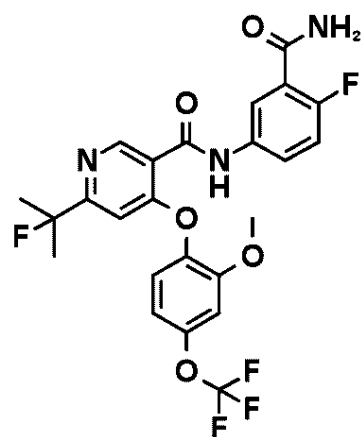
100;



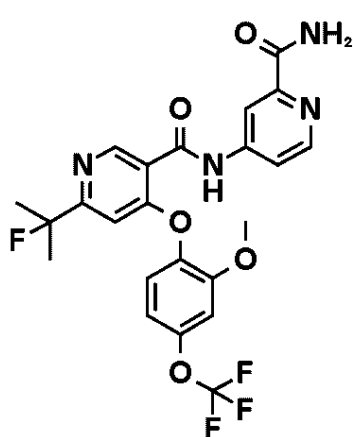
101;



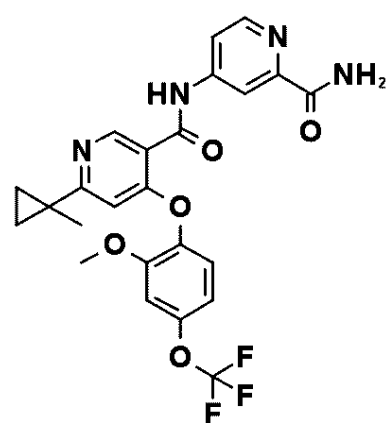
102;



103;



104;



105;

10

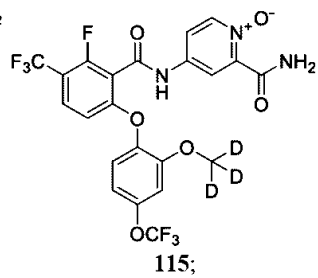
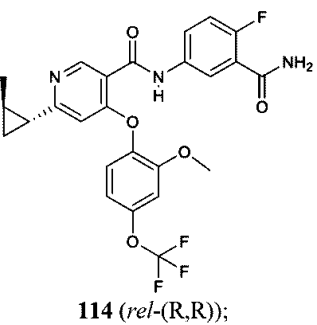
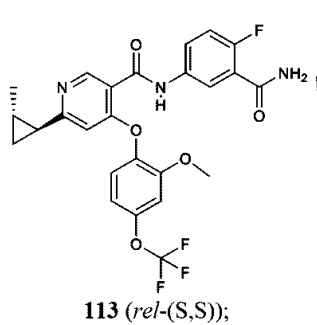
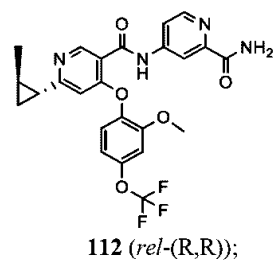
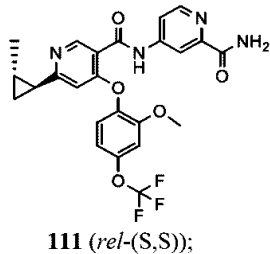
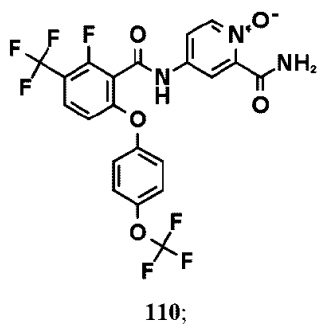
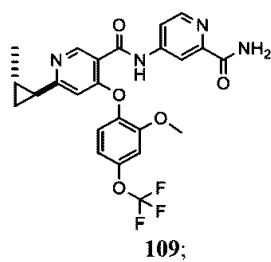
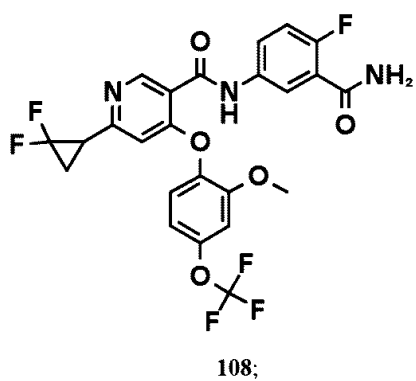
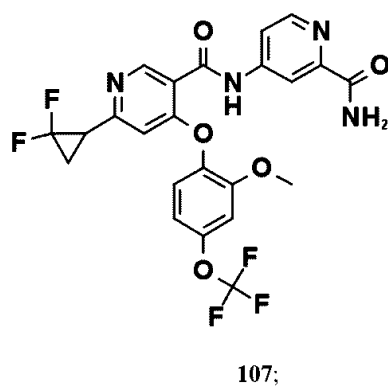
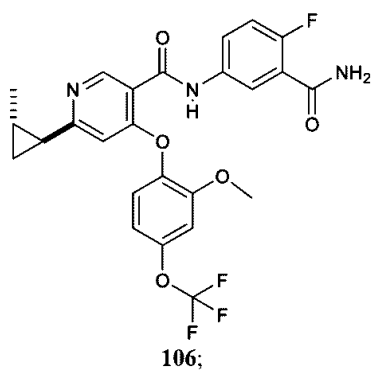
20

30

40

50

【化 7 5 4】



10

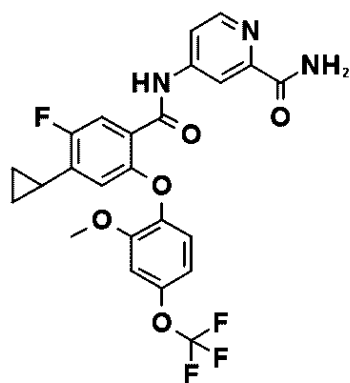
20

30

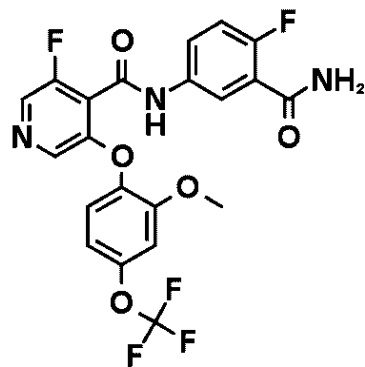
40

50

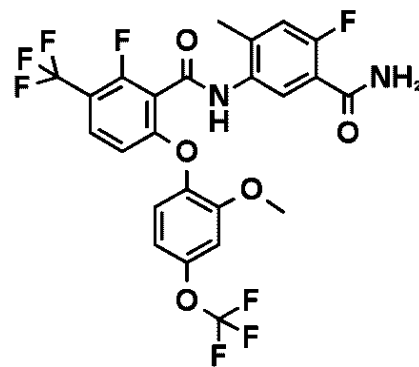
【化 7 5 5】



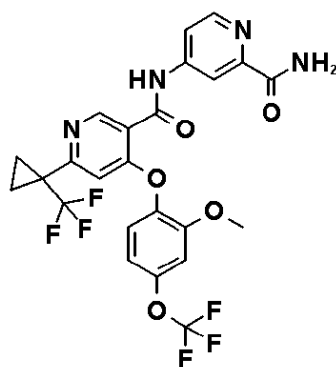
116;



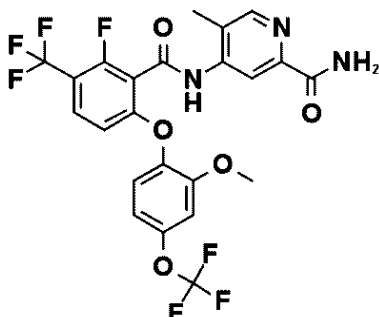
117;



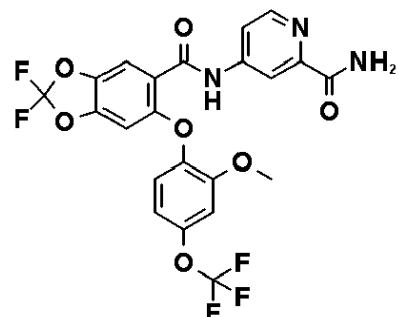
118;



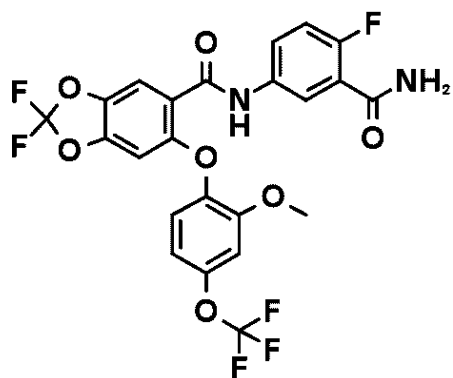
119;



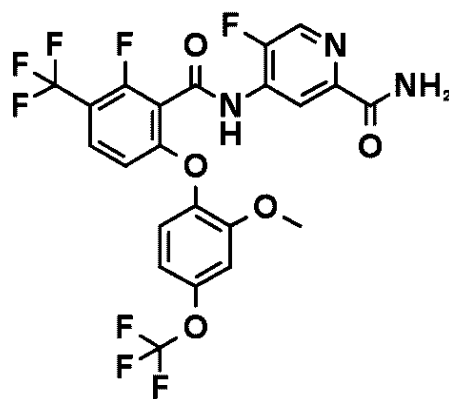
120;



121;



122;



123;

10

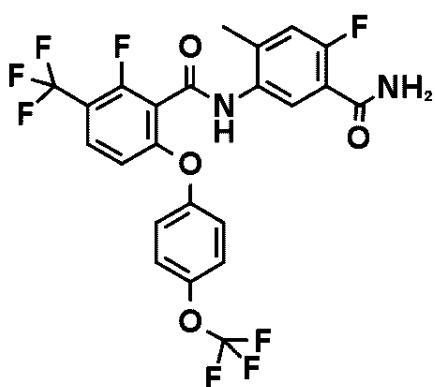
20

30

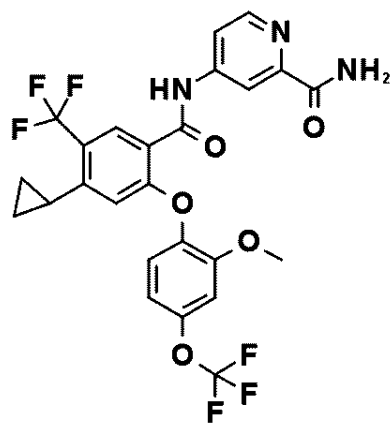
40

50

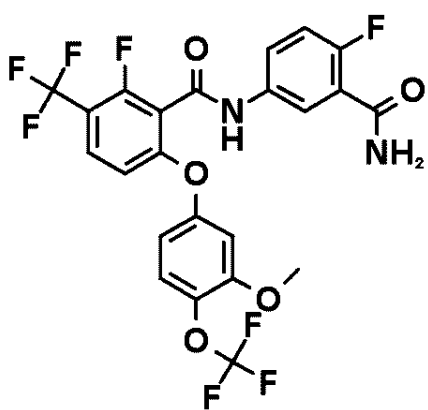
【化 7 5 6】



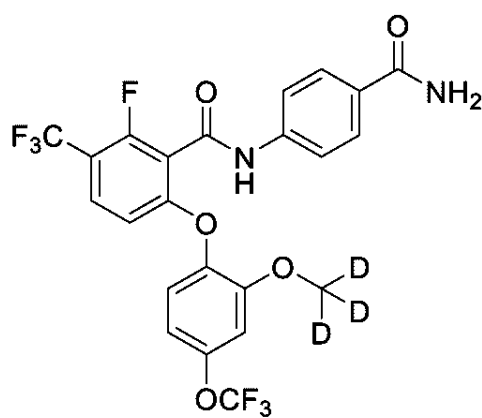
124;



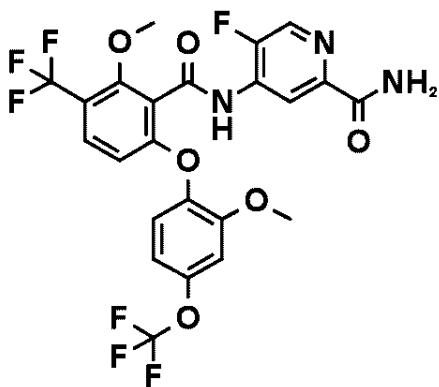
125;



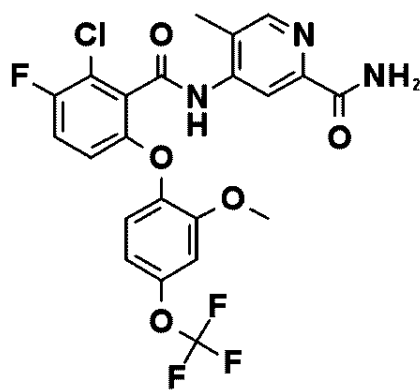
126;



127;



128;



129;

10

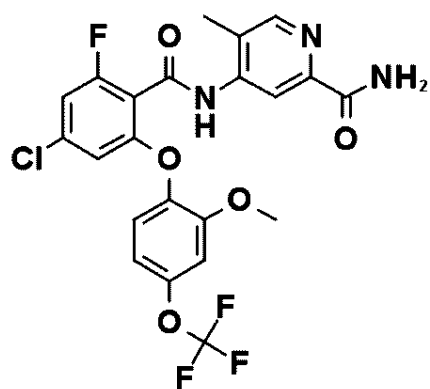
20

30

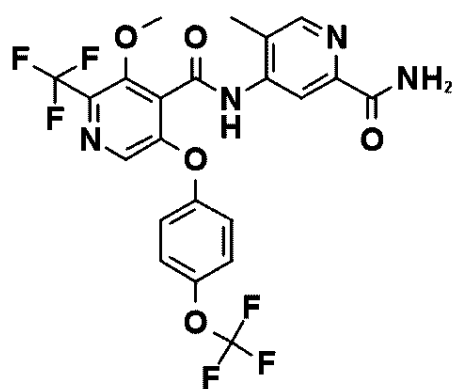
40

50

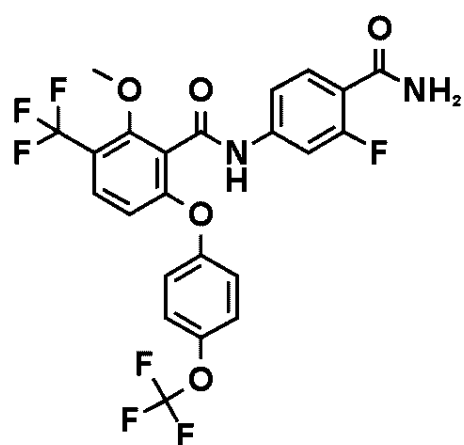
【化 7 5 7】



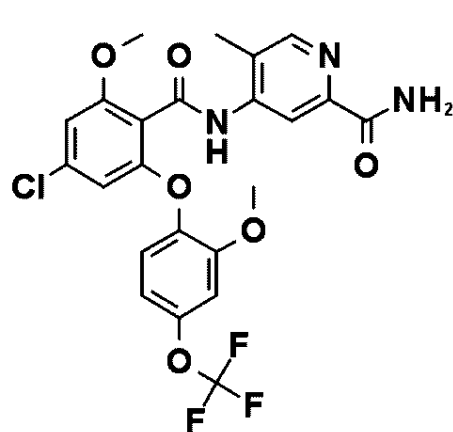
130;



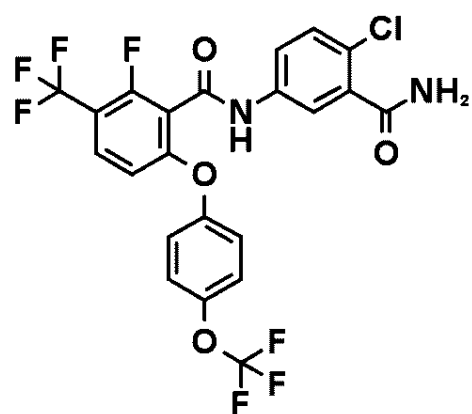
131;



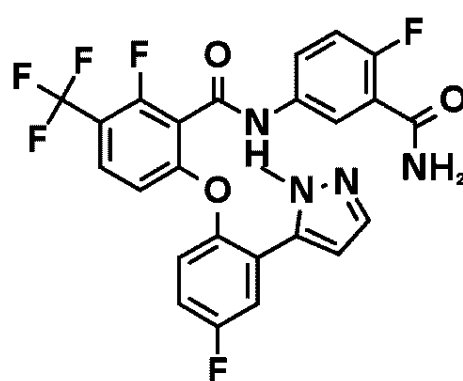
132;



133;



134;



135;

10

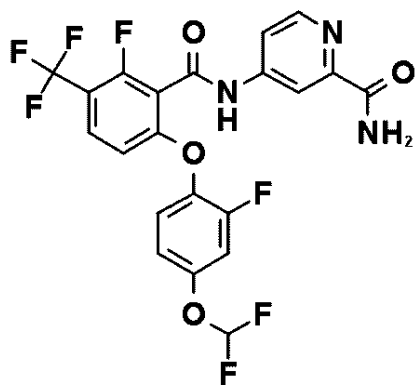
20

30

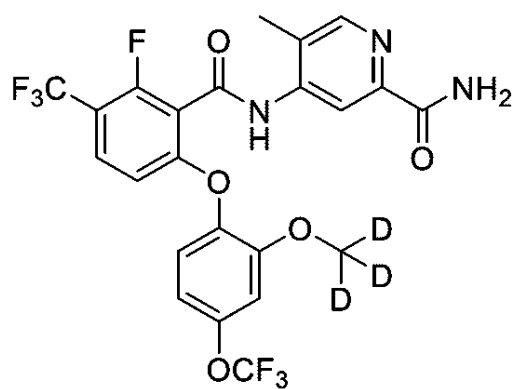
40

50

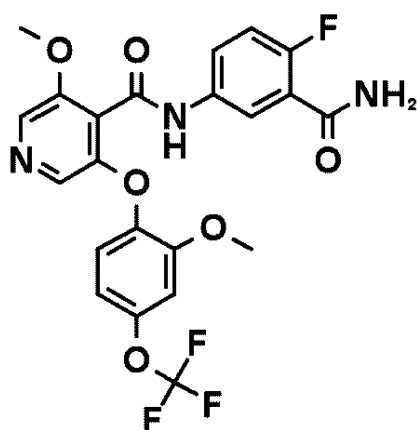
【化 7 5 8】



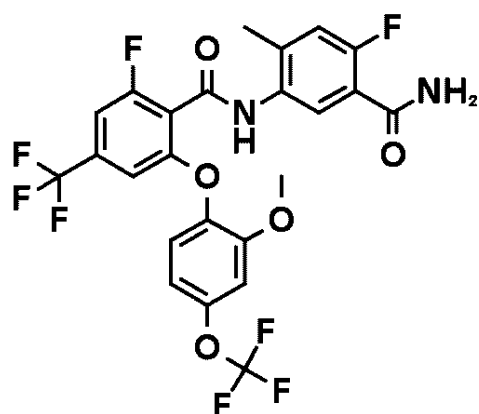
136;



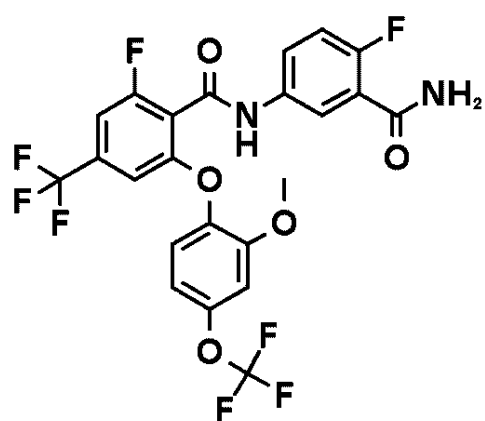
137;



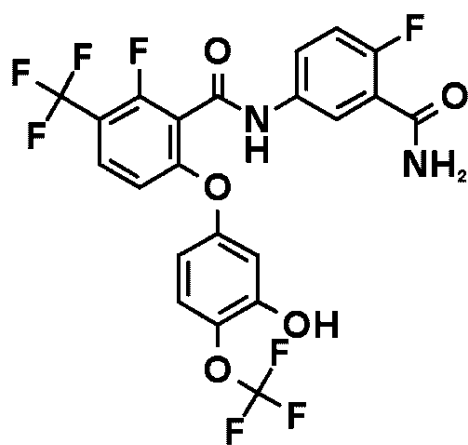
138;



139;



140;



141;

10

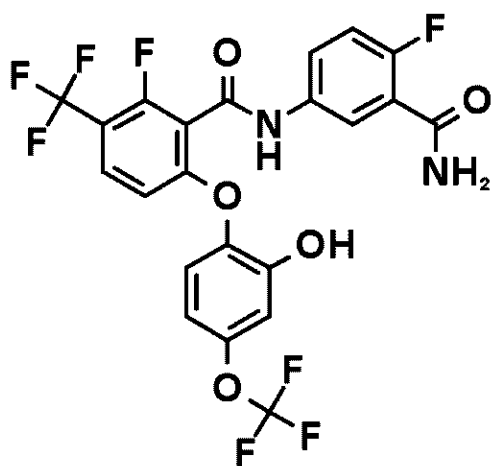
20

30

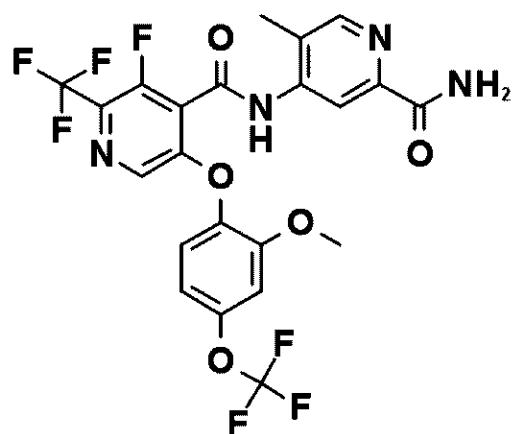
40

50

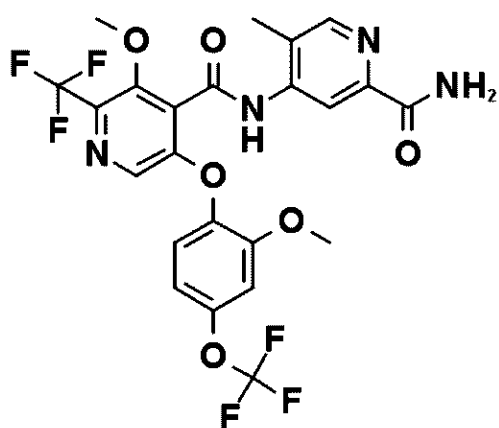
【化 7 5 9】



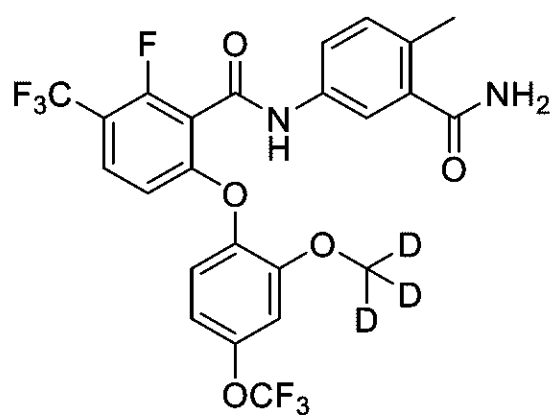
142;



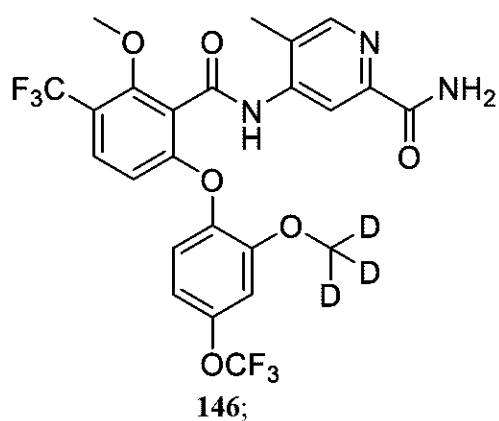
143;



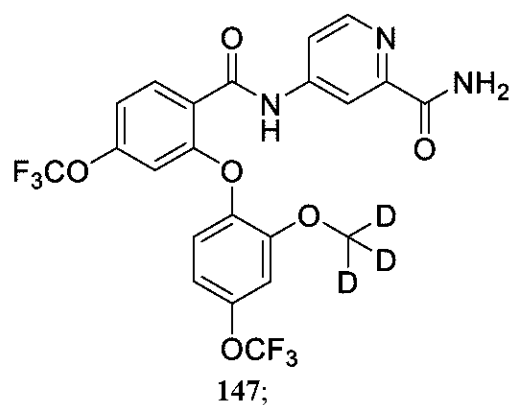
144;



145;



146;



147;

10

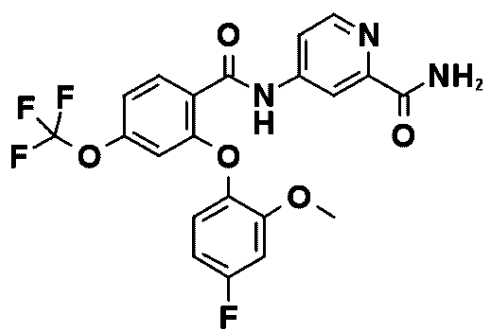
20

30

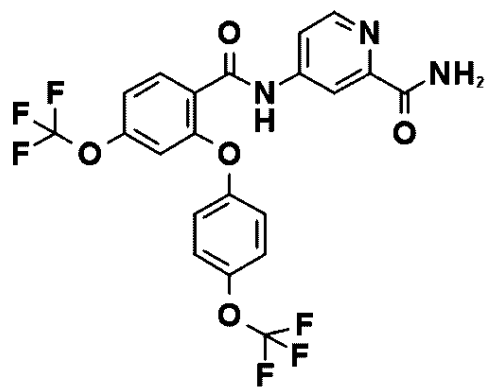
40

50

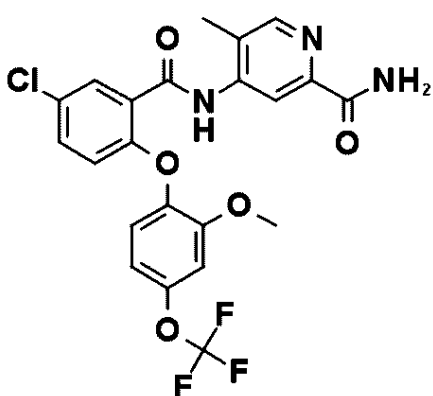
【化 7 6 0】



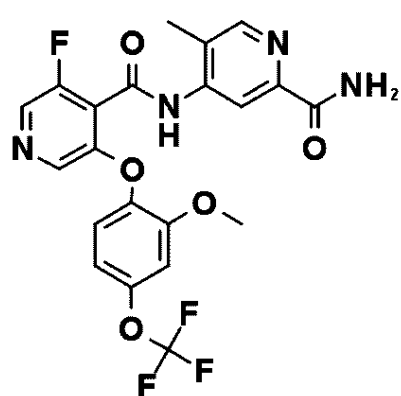
148;



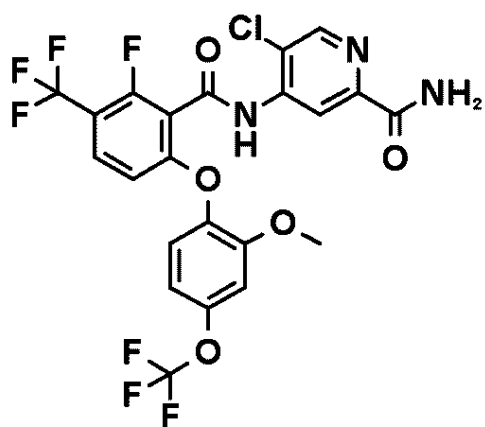
149;



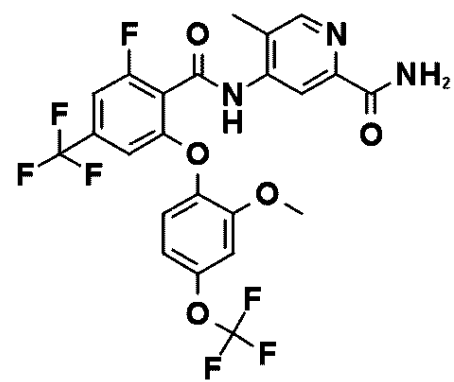
150;



151;



152;



153;

10

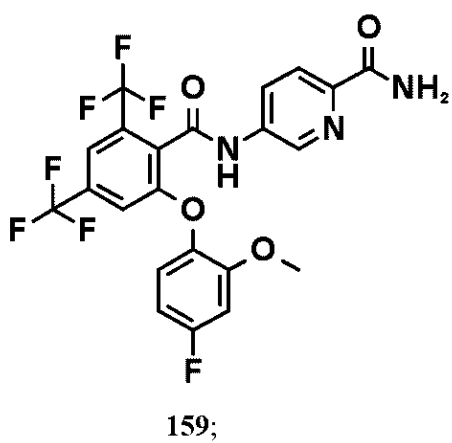
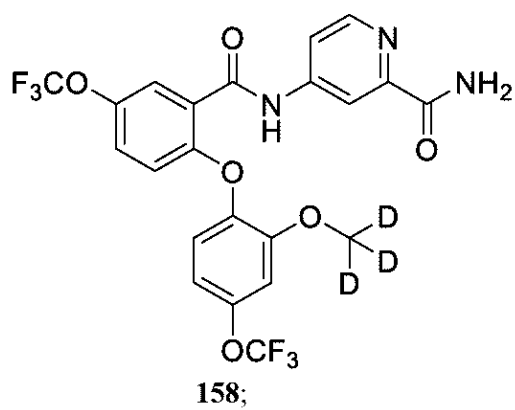
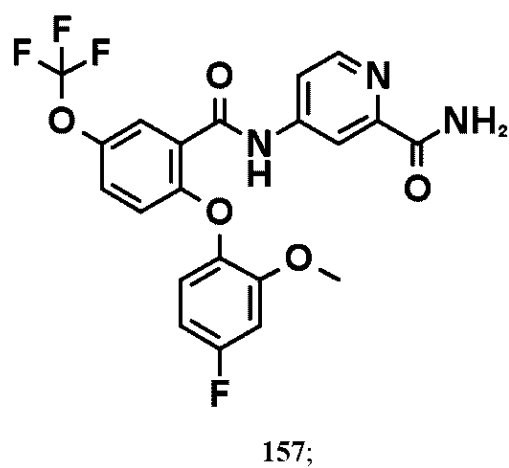
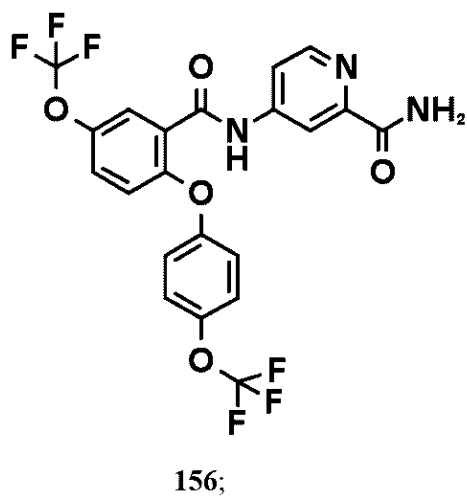
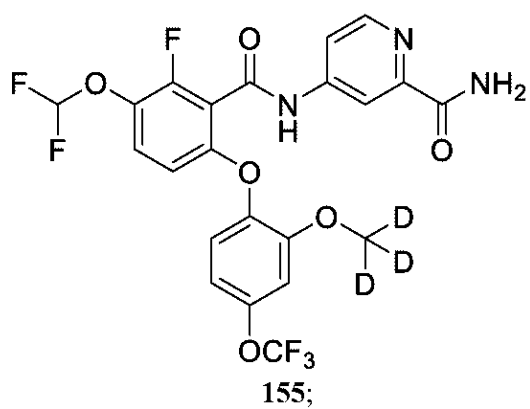
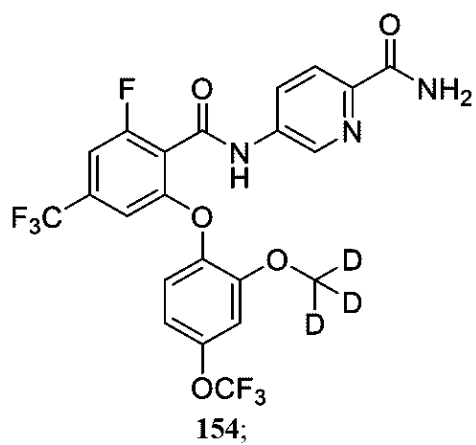
20

30

40

50

【化 7 6 1】



10

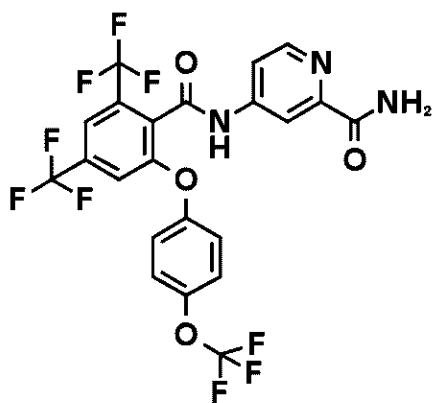
20

30

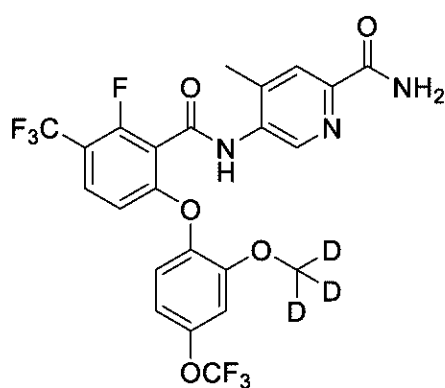
40

50

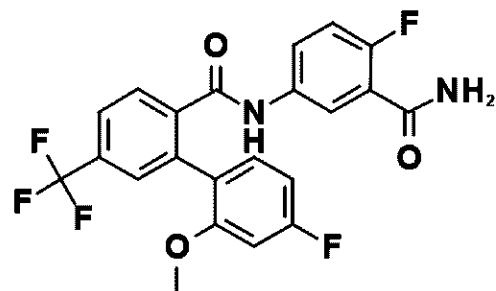
【化 7 6 2】



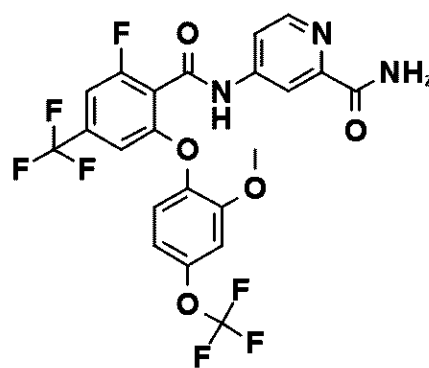
160;



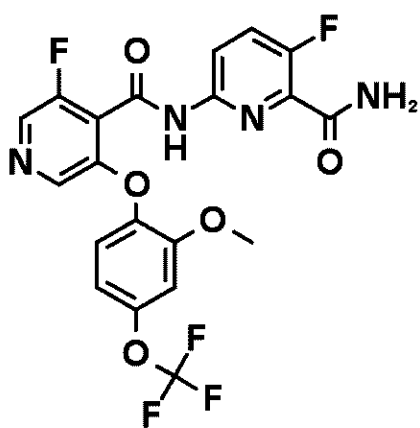
161;



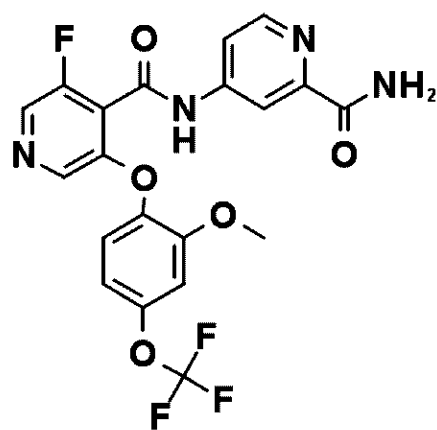
162;



163;



164;



165;

10

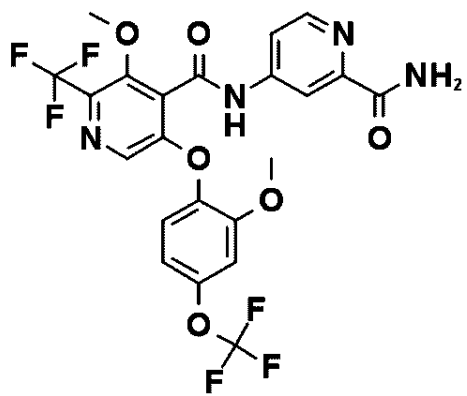
20

30

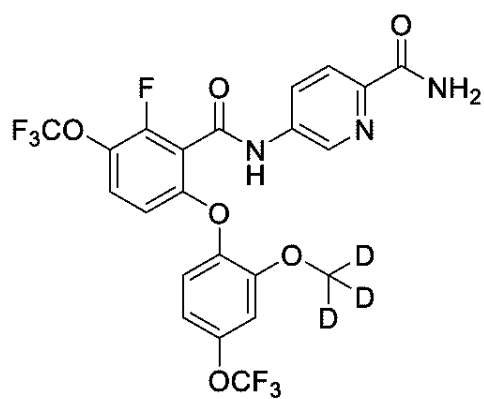
40

50

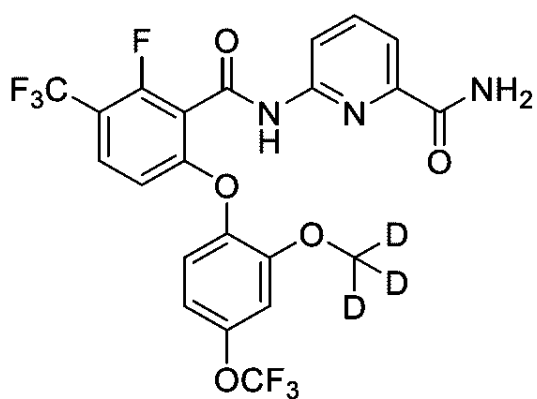
【化 7 6 3】



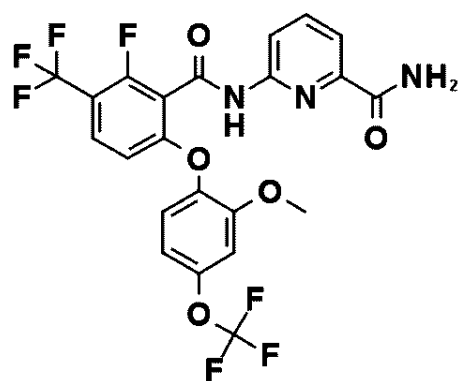
166;



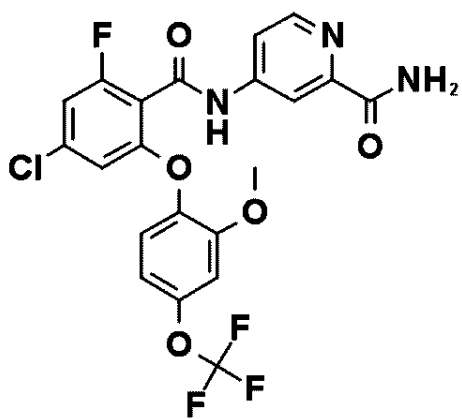
167;



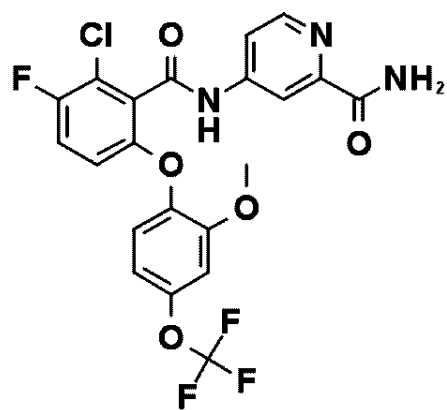
168;



169;



170;



171;

10

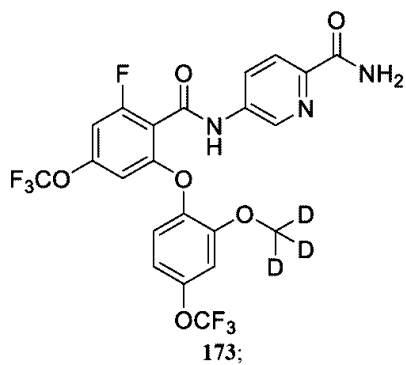
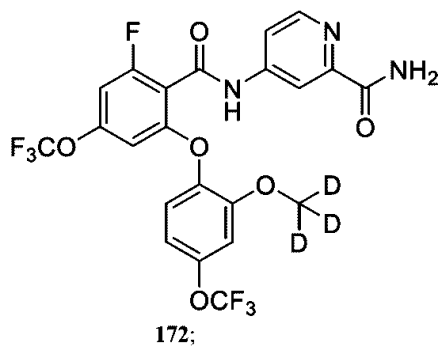
20

30

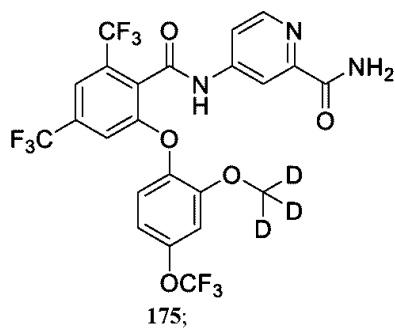
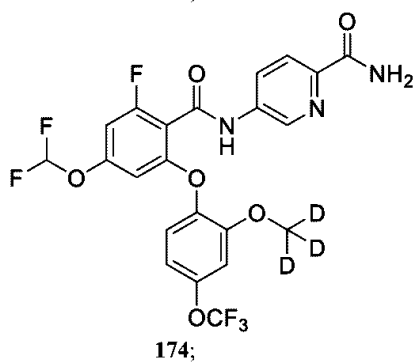
40

50

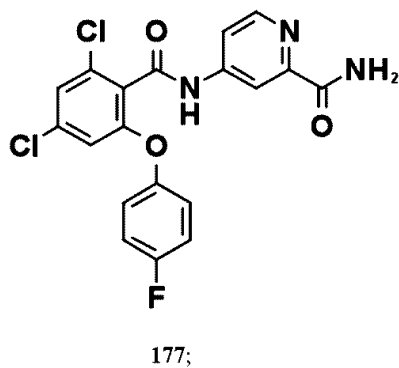
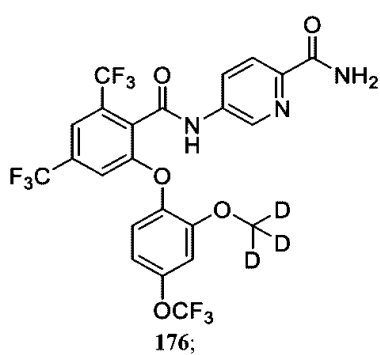
【化 7 6 4】



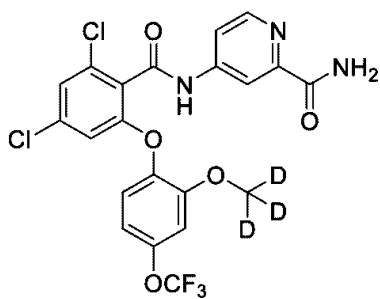
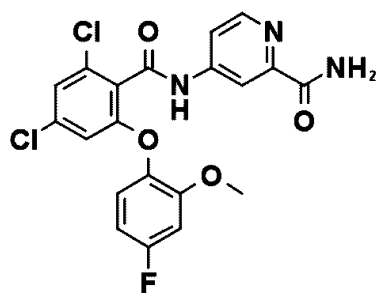
10



20



30

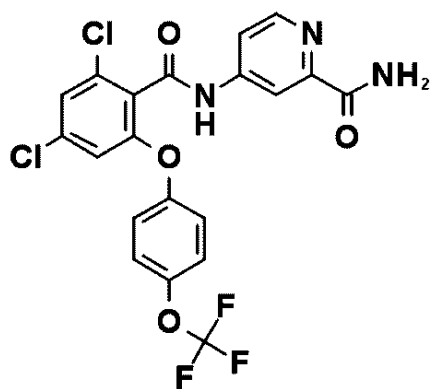


40

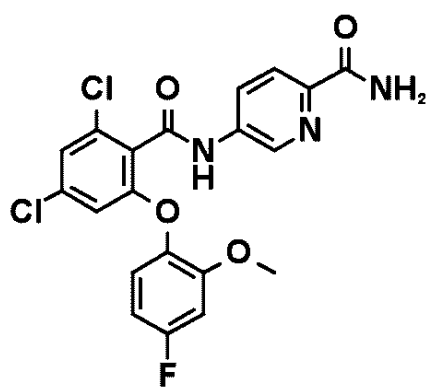
50

【化 7 6 5】

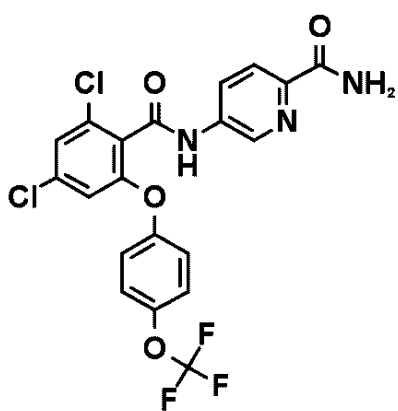
178;



180;

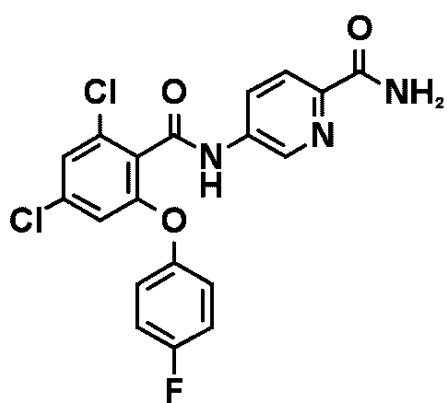


182;

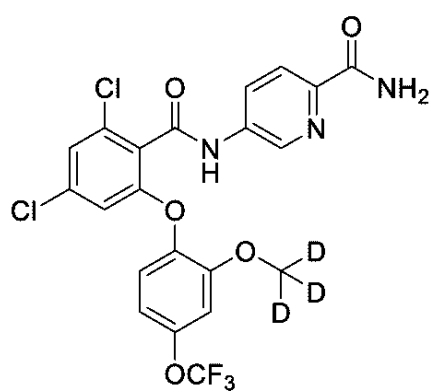


184;

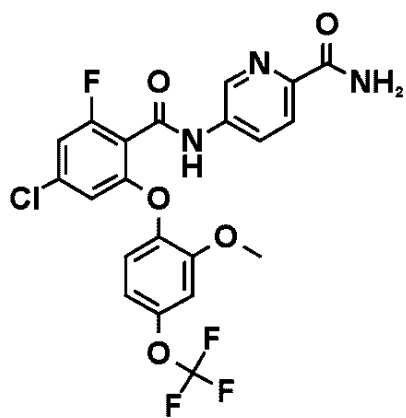
179;



181;



183;



185;

10

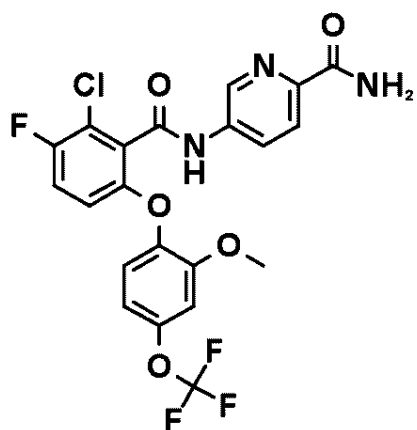
20

30

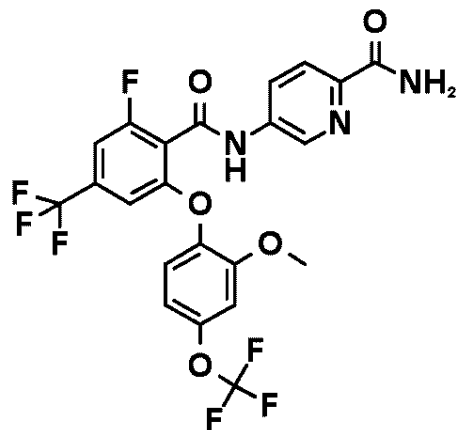
40

50

【化 7 6 6】

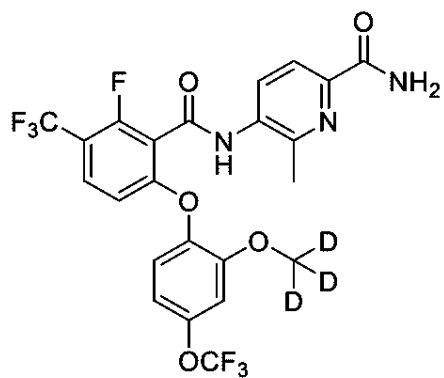


186;

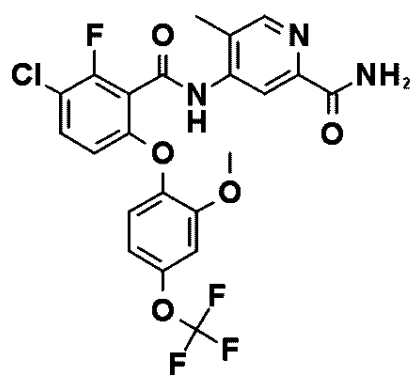


187;

10

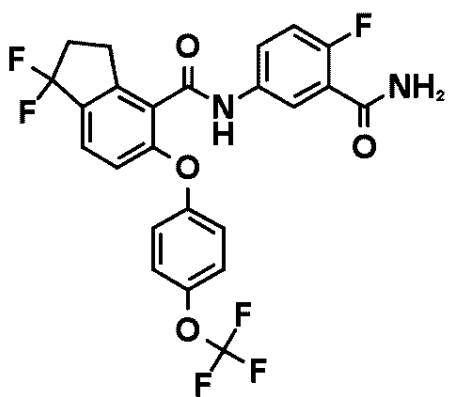


188;

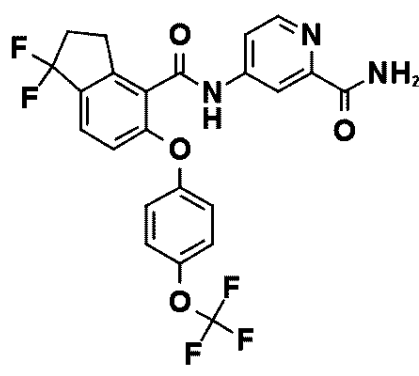


189;

20



190;



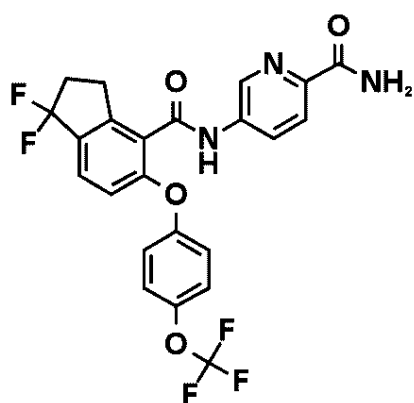
191;

30

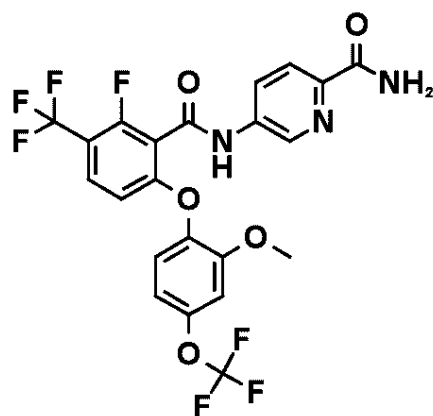
40

50

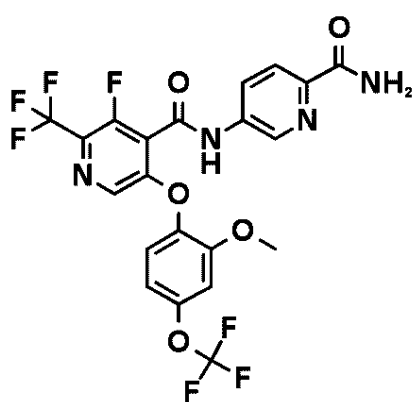
【化 7 6 7】



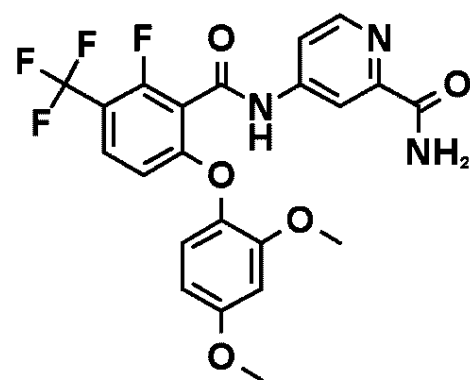
192;



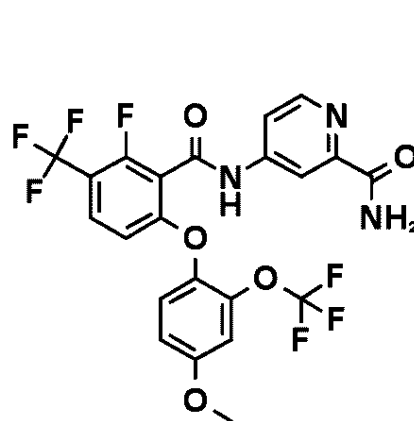
193;



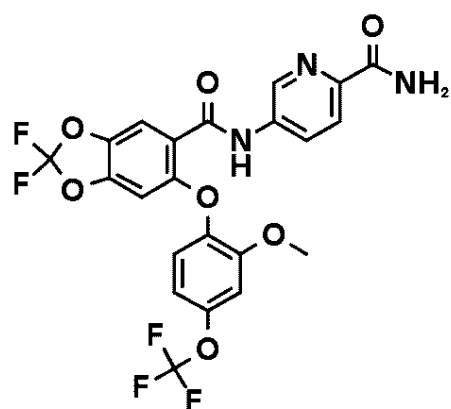
194;



195;



196;



197;

10

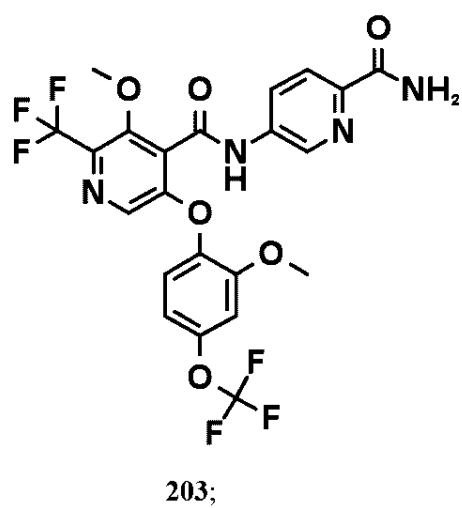
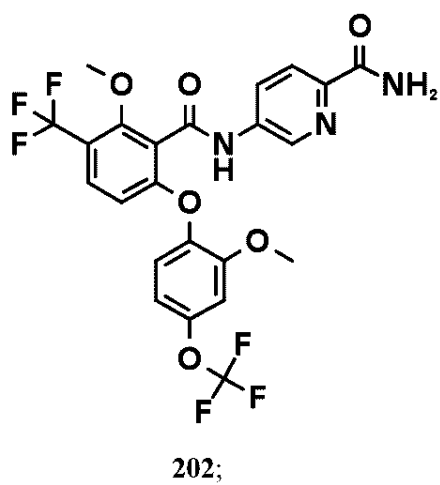
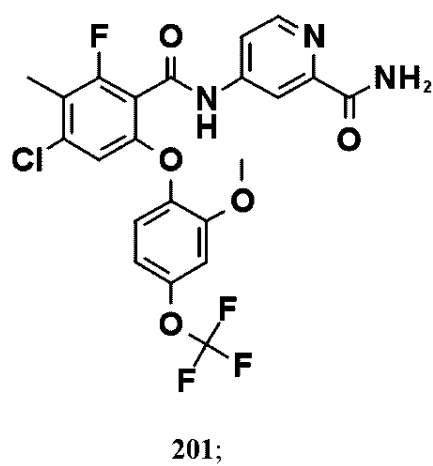
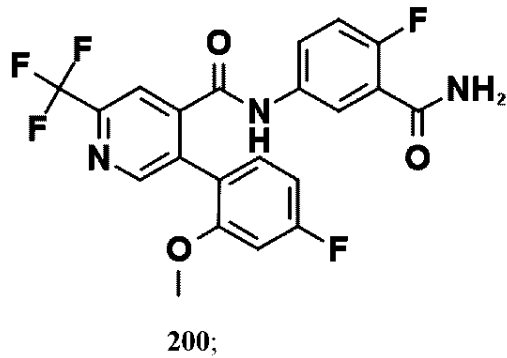
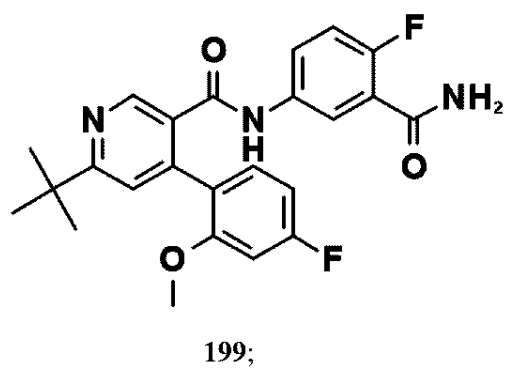
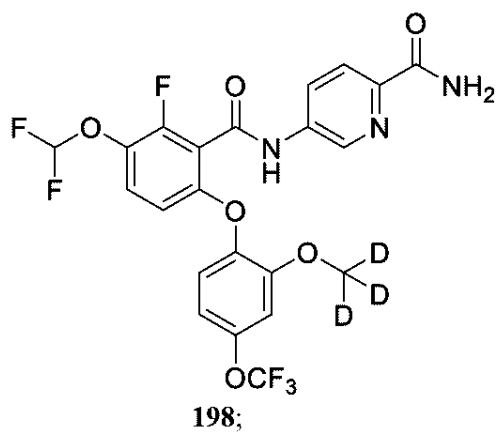
20

30

40

50

【化 7 6 8】



10

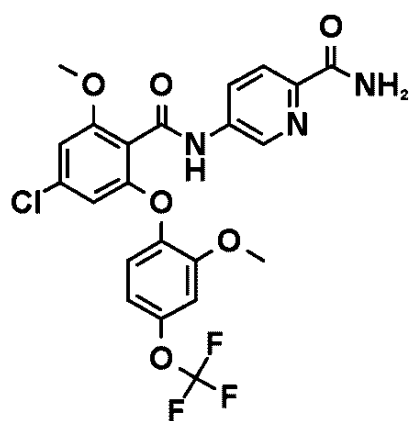
20

30

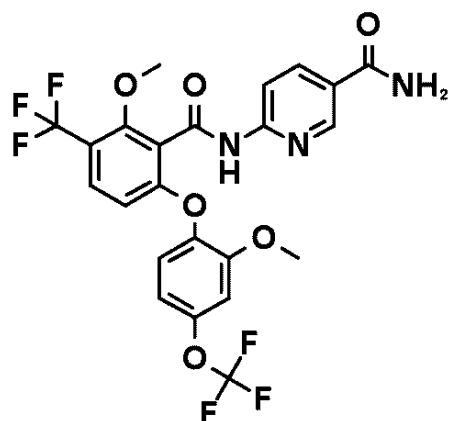
40

50

【化 7 6 9】

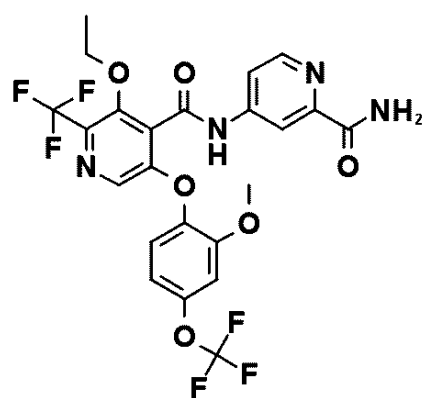


204;

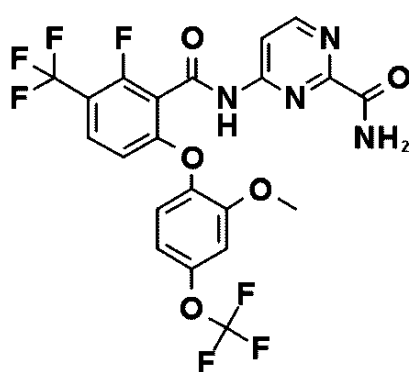


205;

10

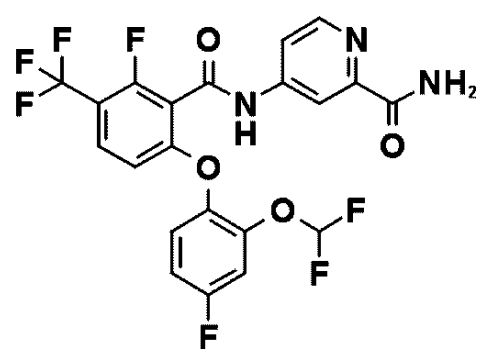


206;

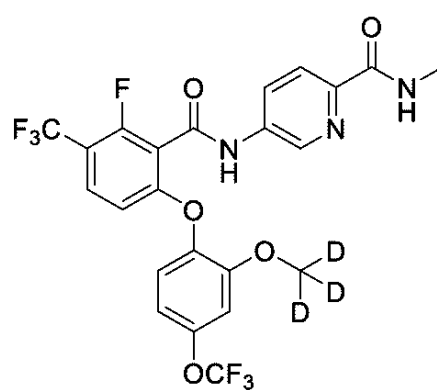


207;

20



208;



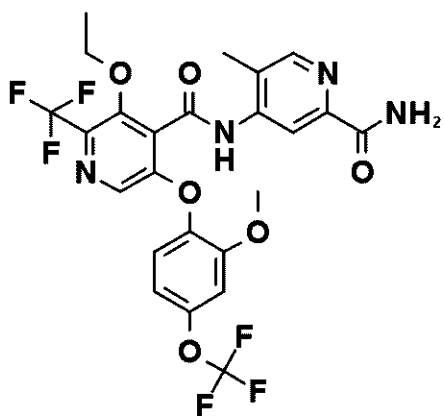
209;

30

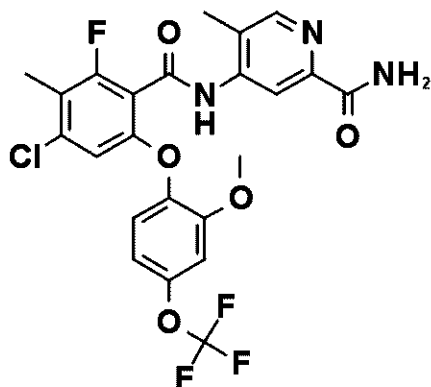
40

50

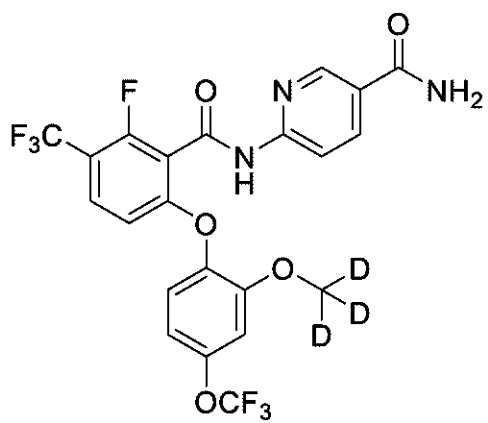
【化 7 7 0】



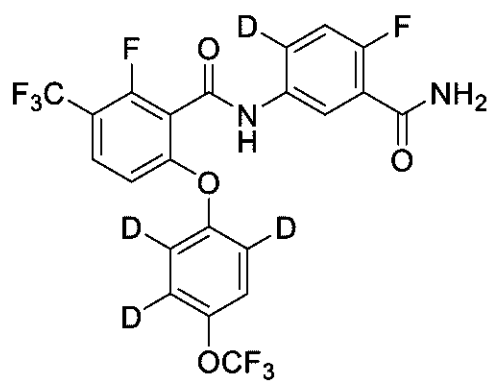
210;



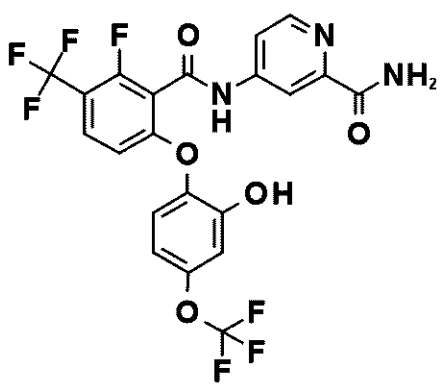
211;



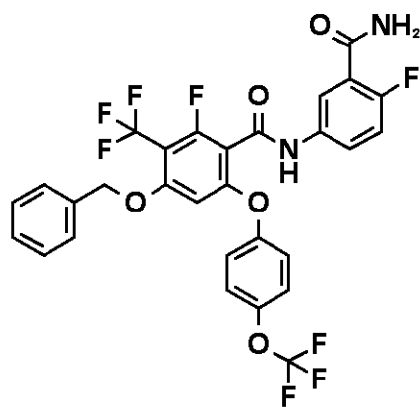
212;



213;



214;



215;

10

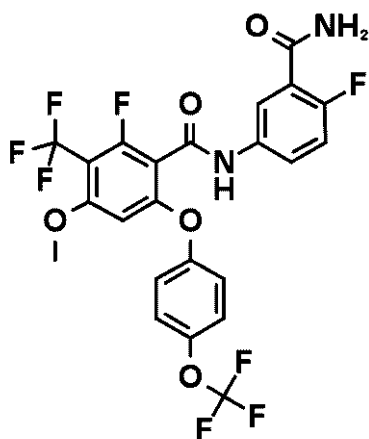
20

30

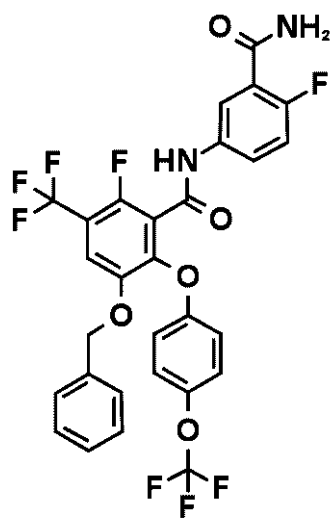
40

50

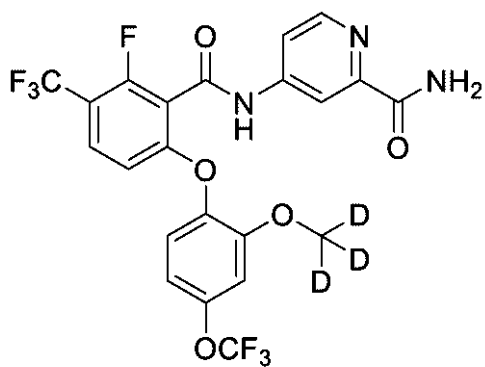
【化 7 7 1】



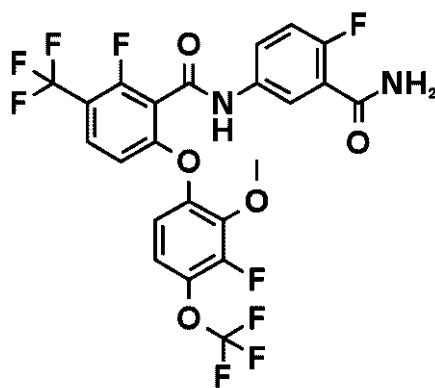
216;



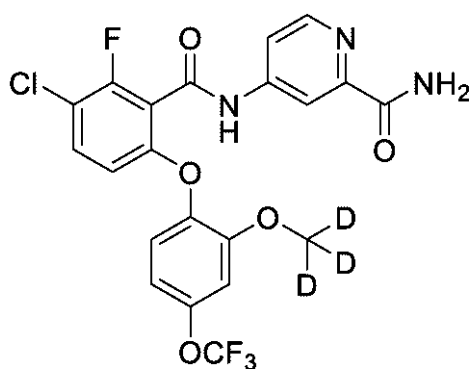
217;



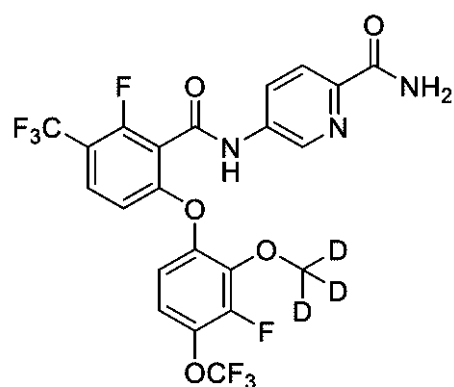
218;



219;



220;



221;

10

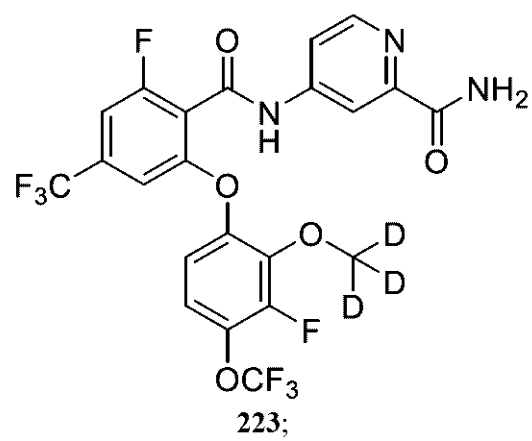
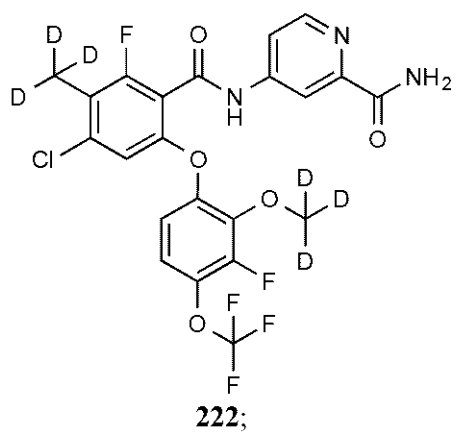
20

30

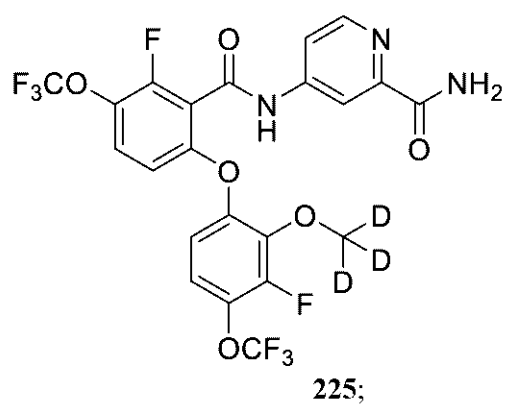
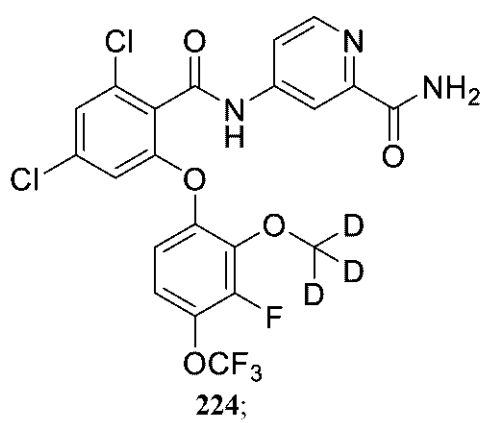
40

50

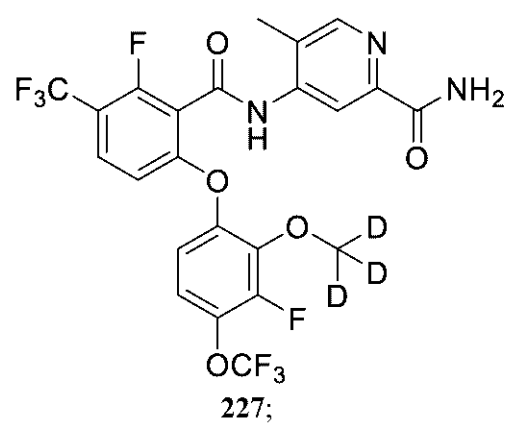
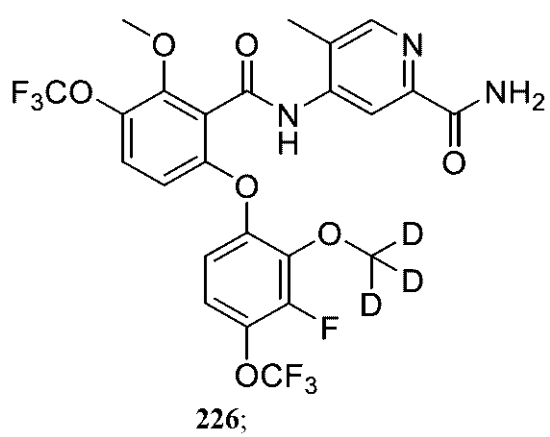
【化 7 7 2】



10



20

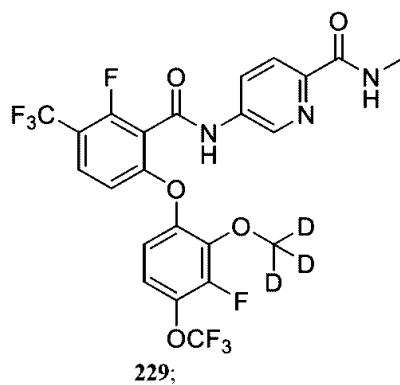
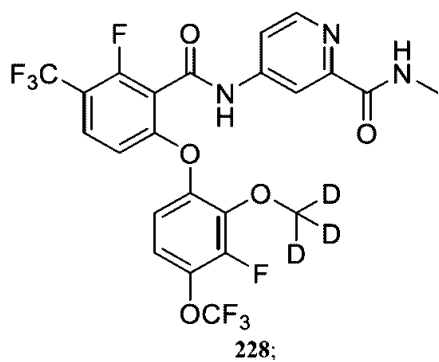


30

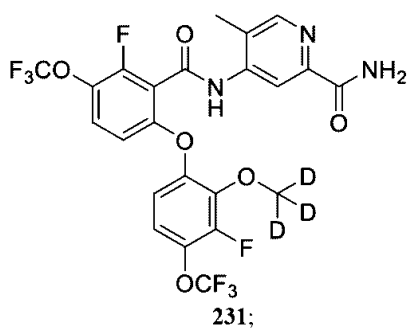
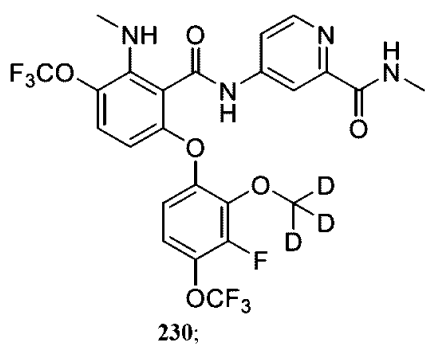
40

50

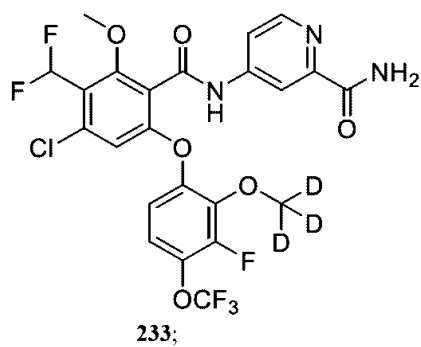
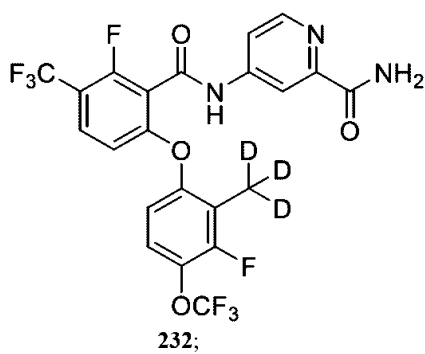
【化 7 7 3】



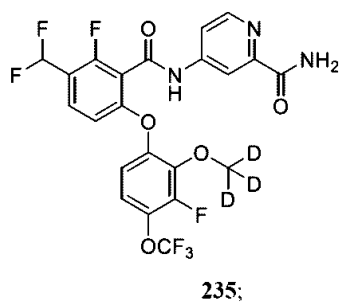
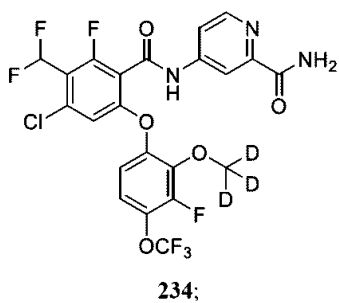
10



20



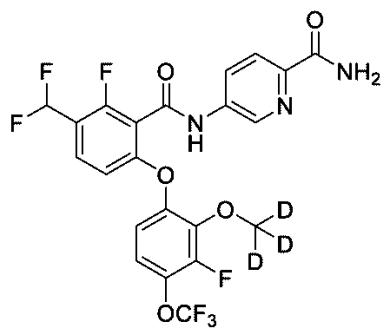
30



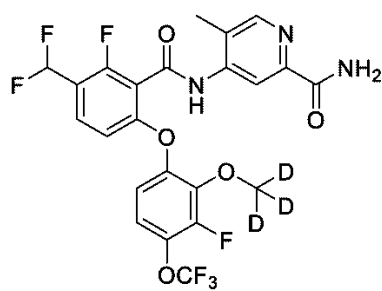
40

50

【化 7 7 4】

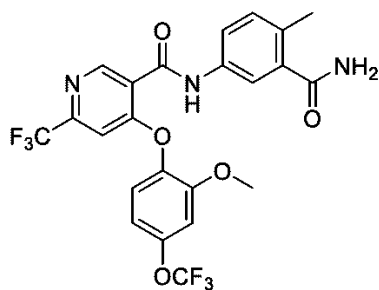


236;

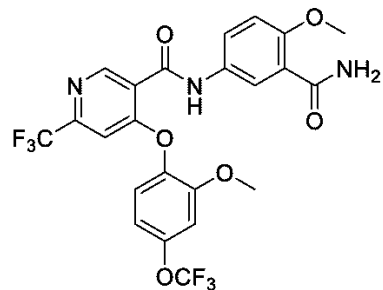


237;

10

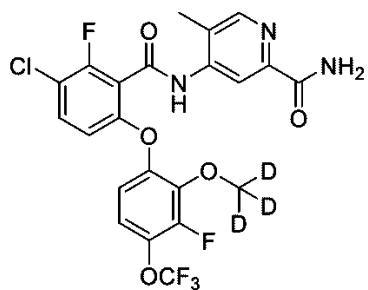


238;

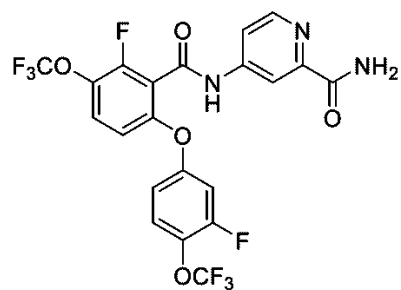


239;

20

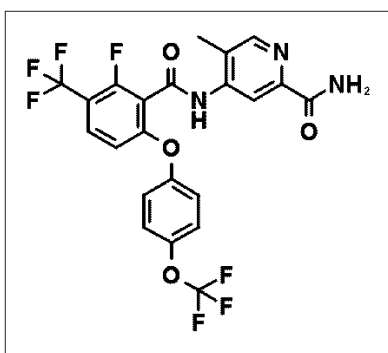


240;

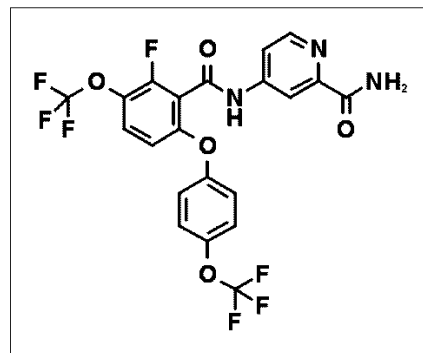


241;

30



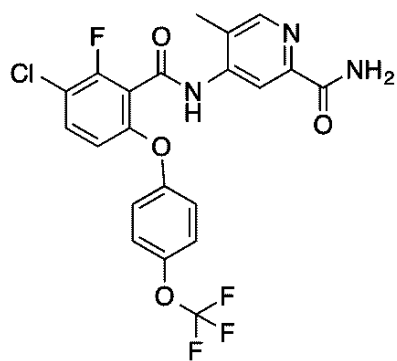
242;



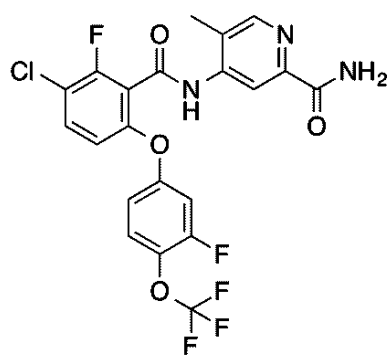
243;

40

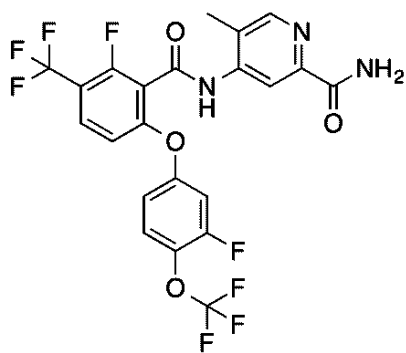
【化 7 7 5】



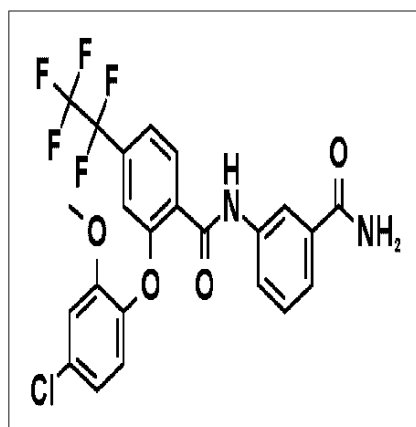
244;



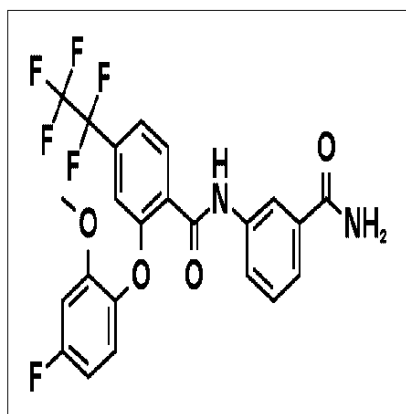
245;



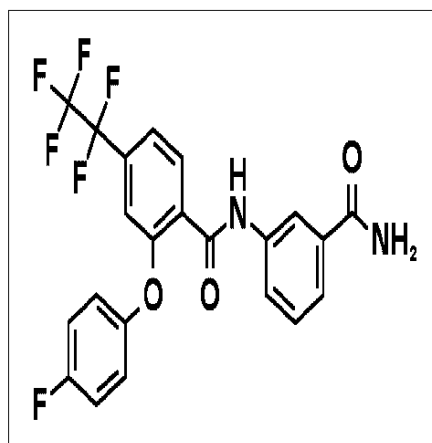
246;



247;



248;



249;

10

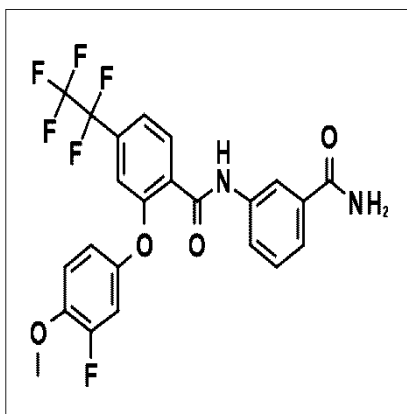
20

30

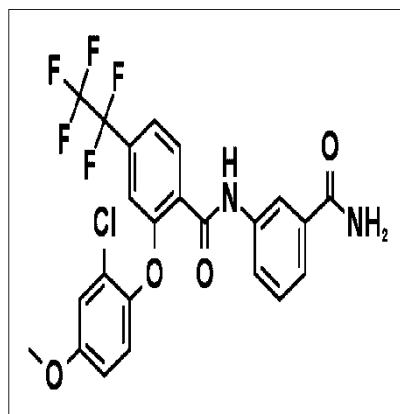
40

50

【化 7 7 6】

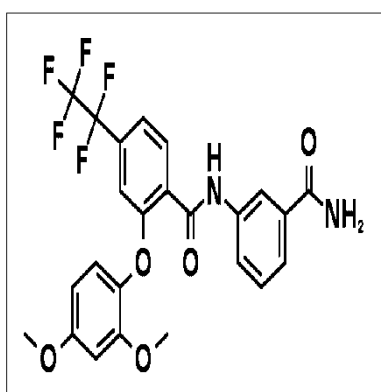


250;

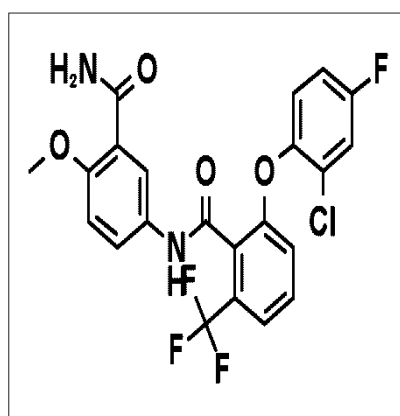


251;

10

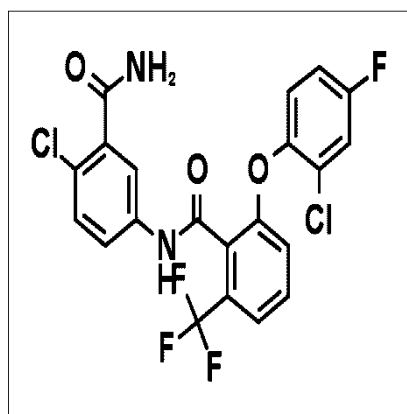


252;

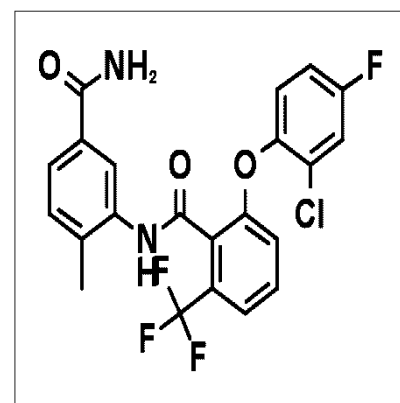


253;

20



254:



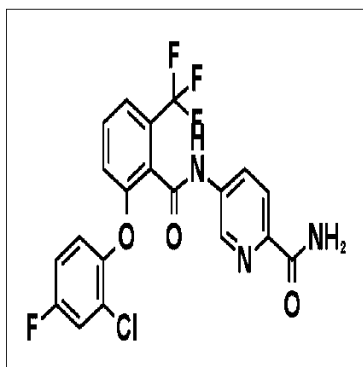
255;

30

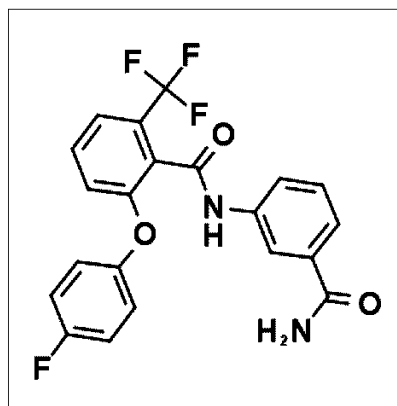
40

50

【化 7 7 7】

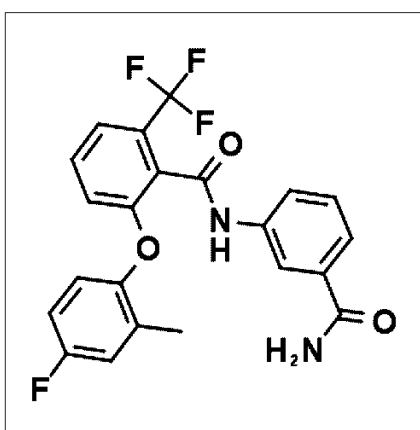


256;

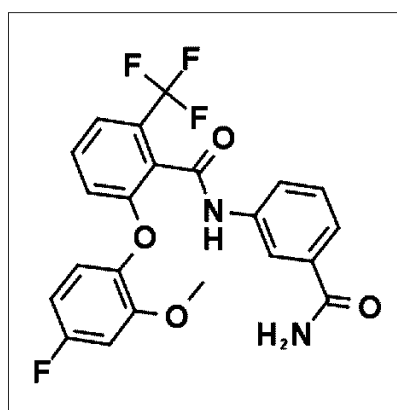


257;

10

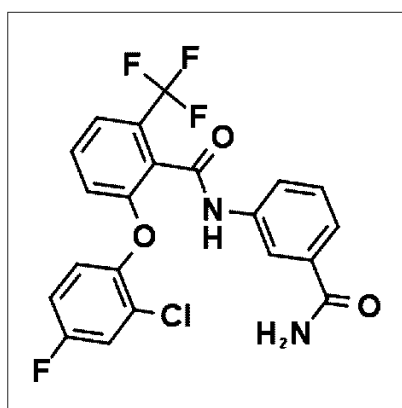


258;

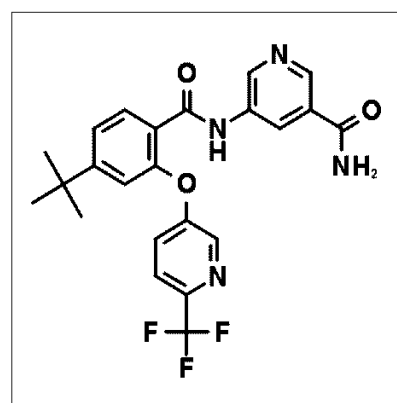


259;

20



260;



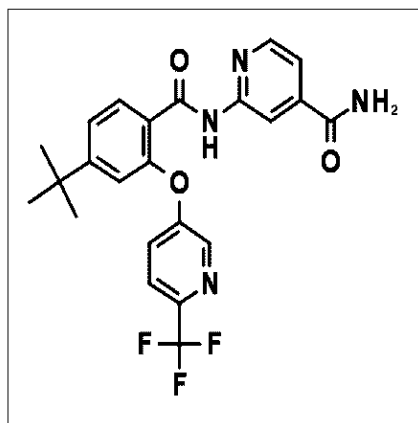
261;

30

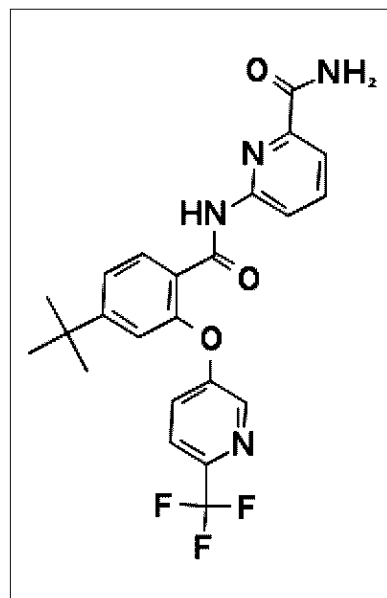
40

50

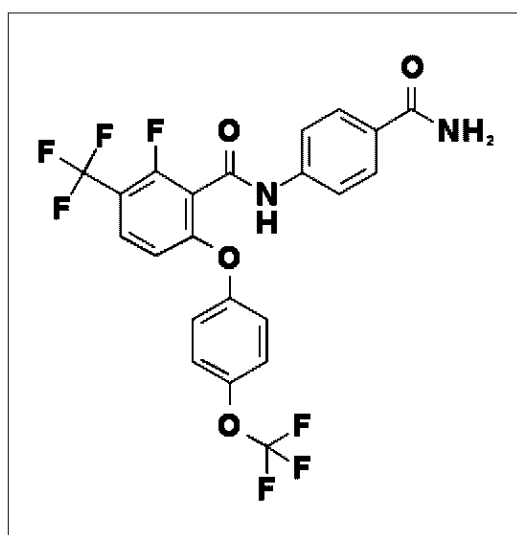
【化 7 7 8】



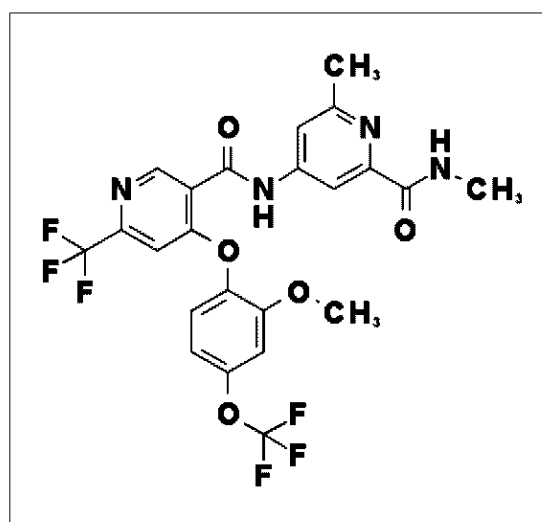
262;



263;



264;



265;

10

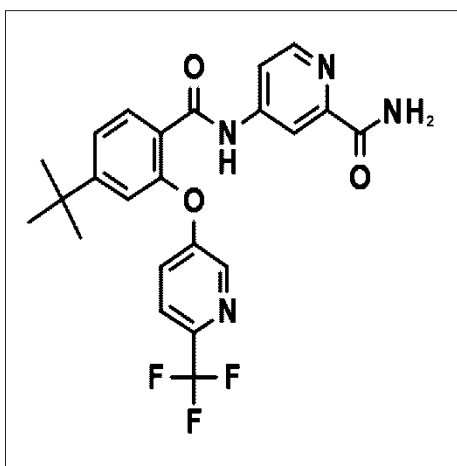
20

30

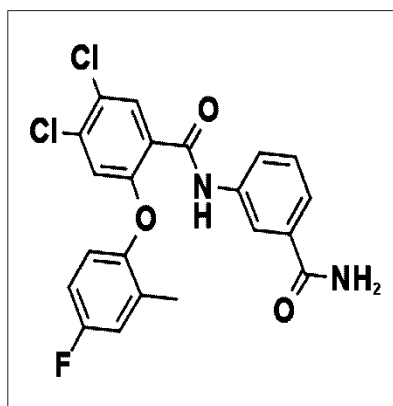
40

50

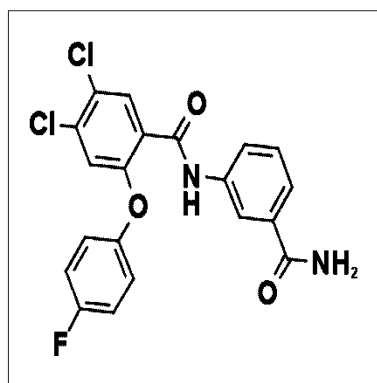
【化 7 7 9】



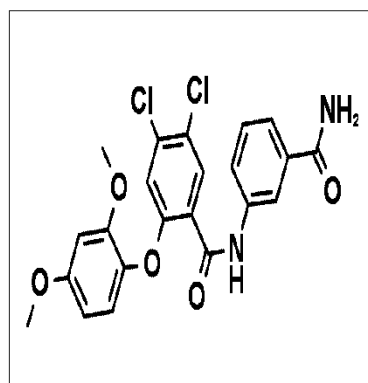
266;



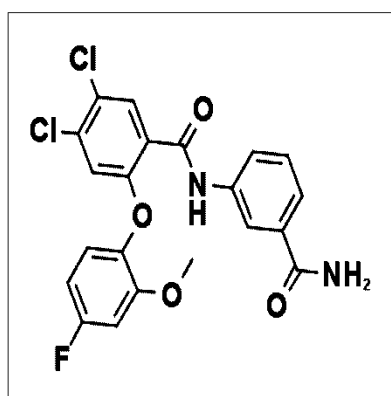
267;



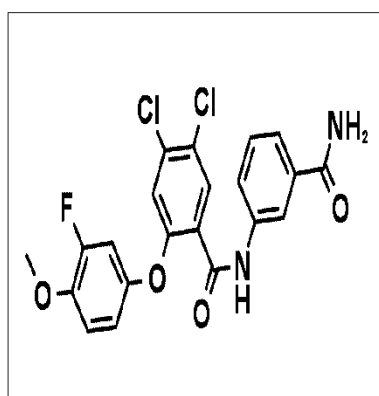
268;



269;



270;



271;

10

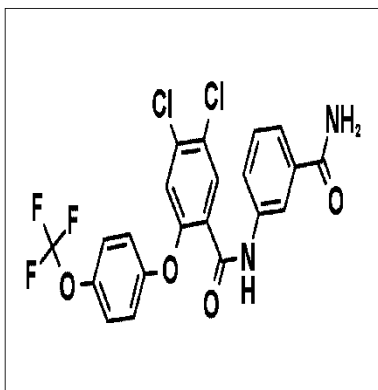
20

30

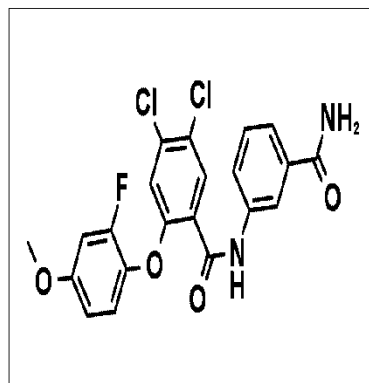
40

50

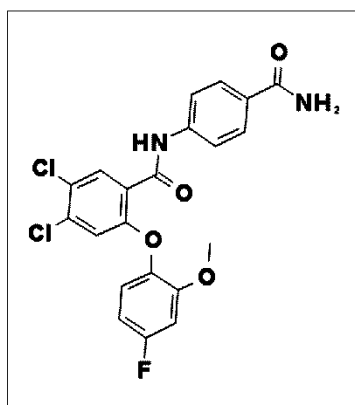
【化 7 8 0】



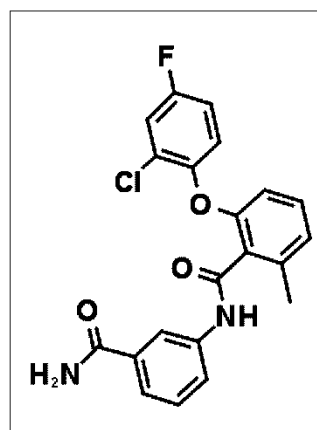
272;



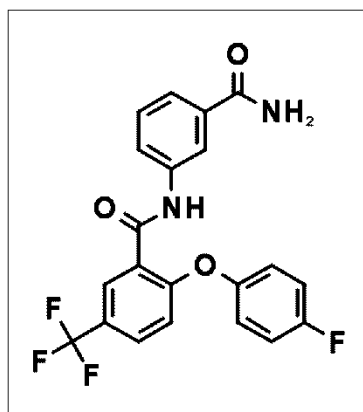
273;



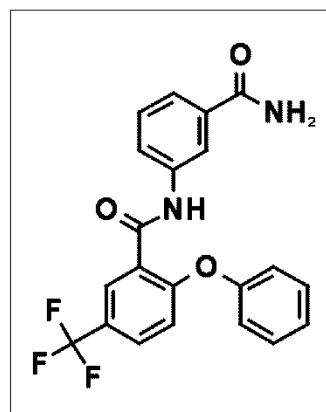
274;



275;



276;



277;

10

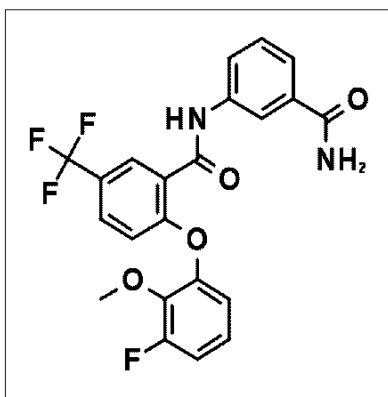
20

30

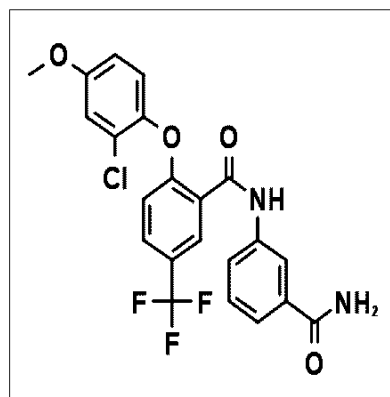
40

50

【化 7 8 1】

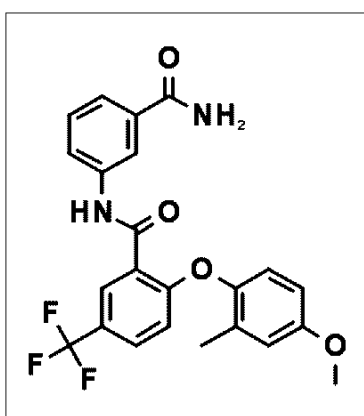


278;

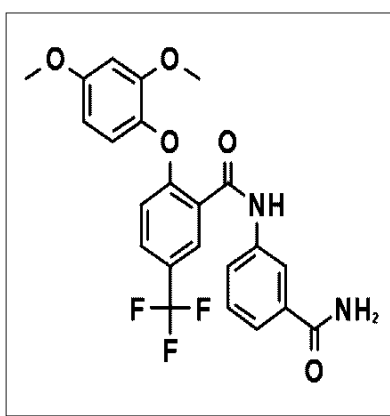


279;

10

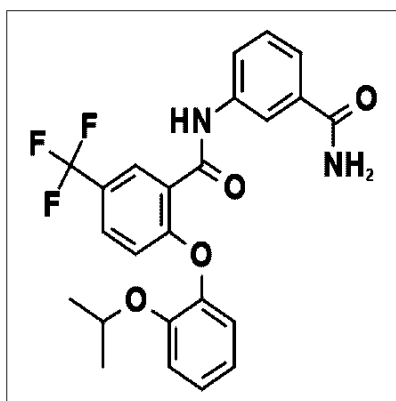


280;

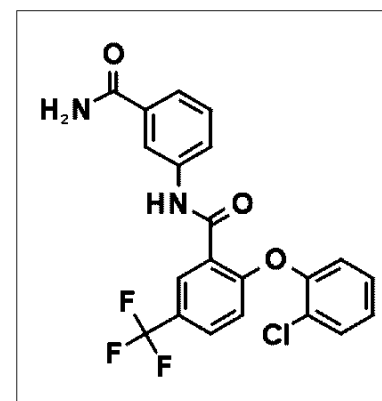


281;

20



282;



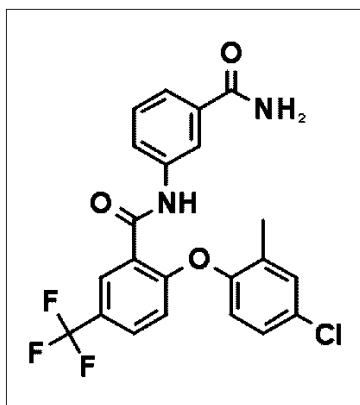
283;

30

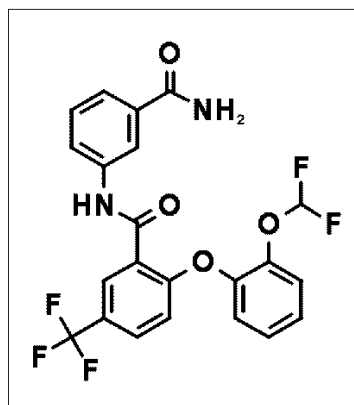
40

50

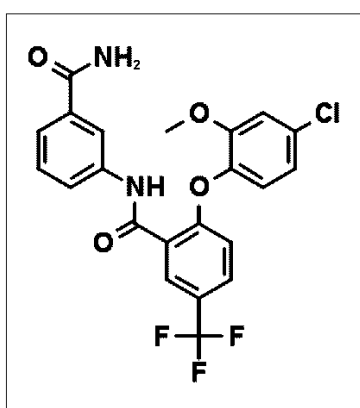
【化 7 8 2】



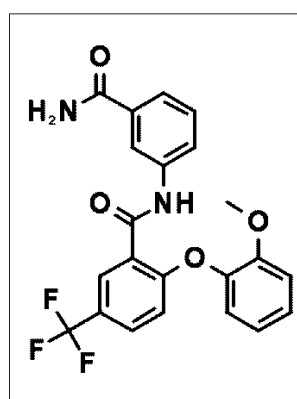
284;



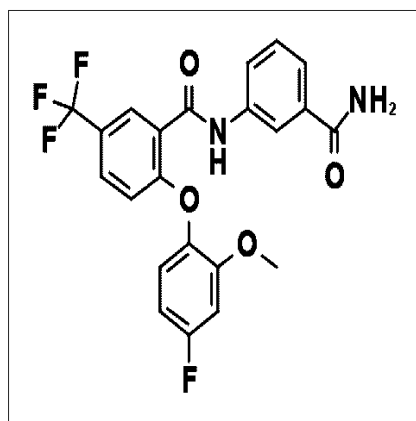
285;



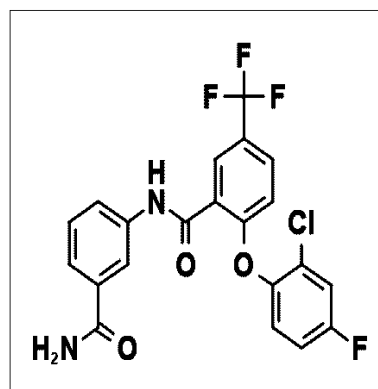
286;



287;



288;



289;

10

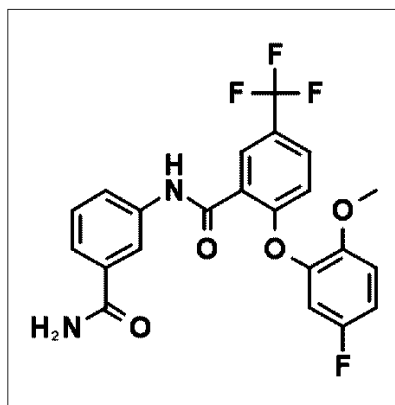
20

30

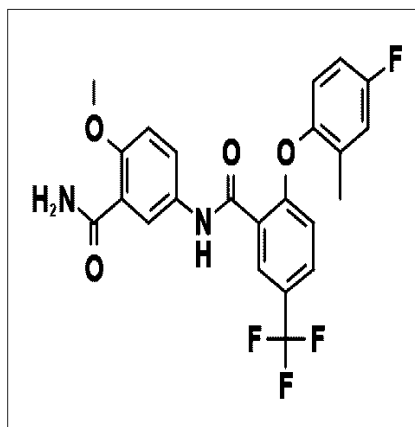
40

50

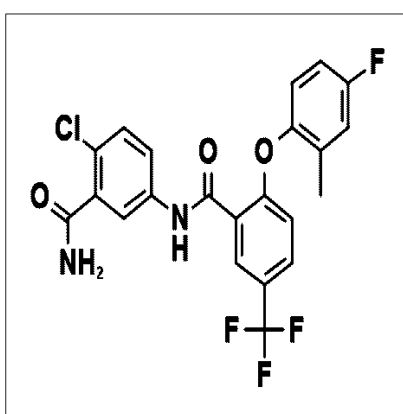
【化 7 8 3】



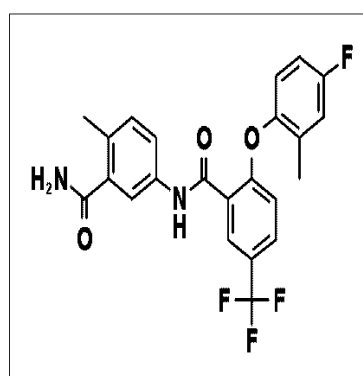
290;



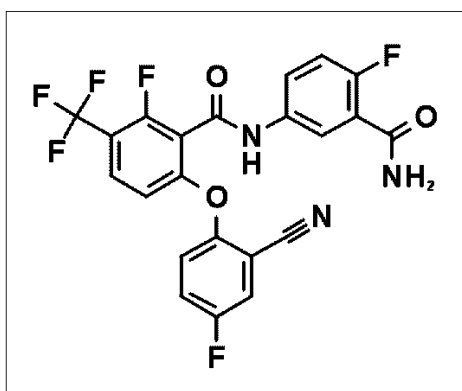
292;



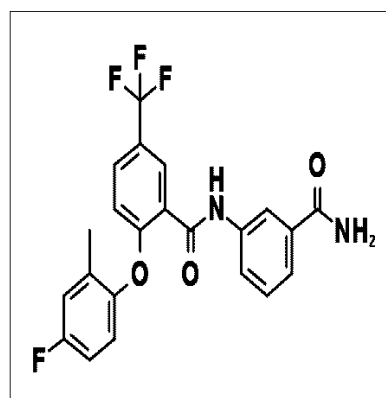
293;



294;



295;



296;

10

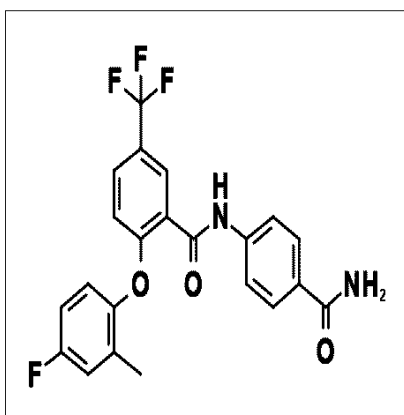
20

30

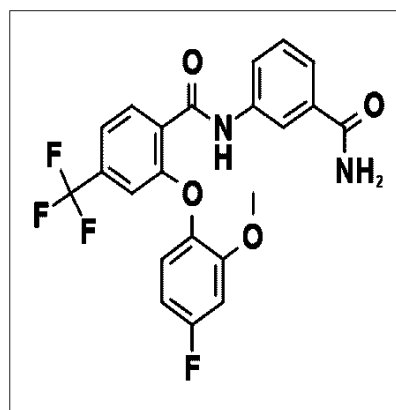
40

50

【化 7 8 4】

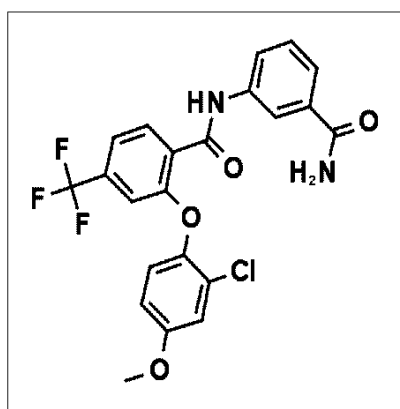


297;

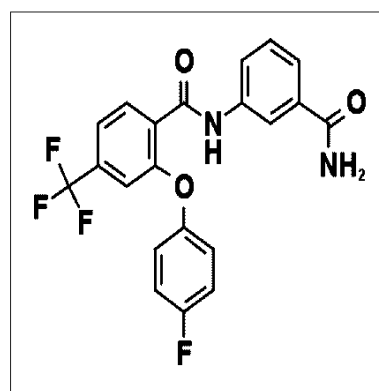


298;

10

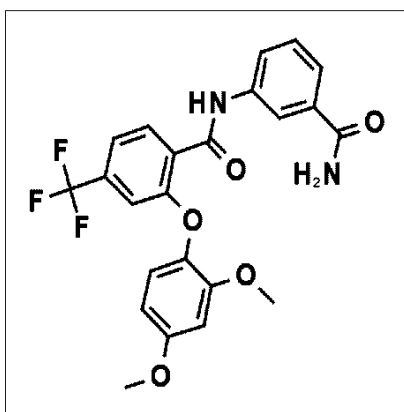


299;

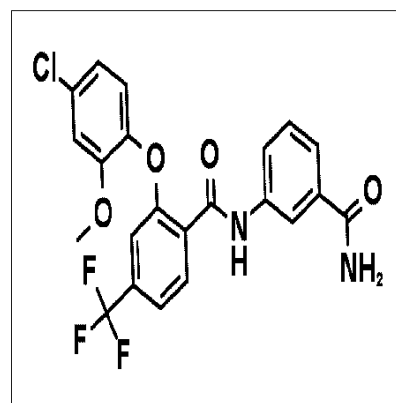


300;

20



301;



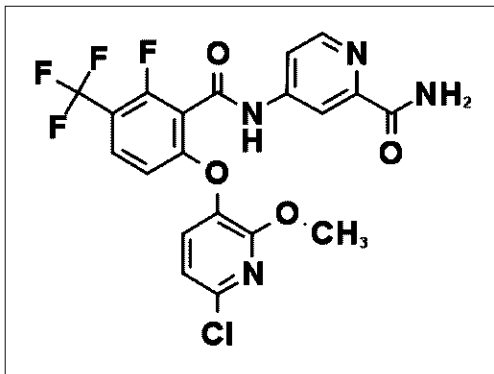
302;

30

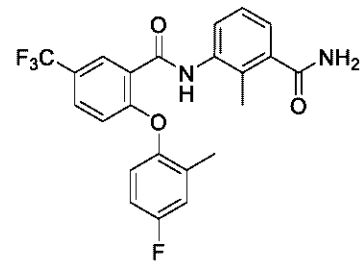
40

50

【化 7 8 5】



303; および



291;

からなる群から選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2 8】

10

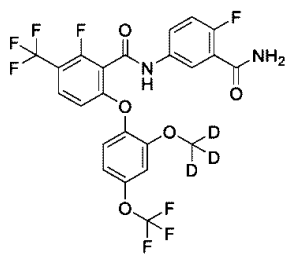
20

30

40

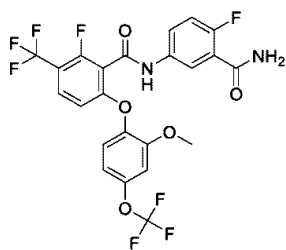
50

【化 7 8 6】



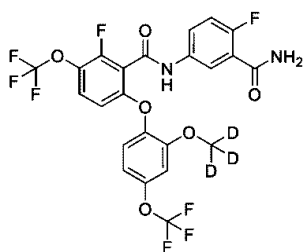
1;

10



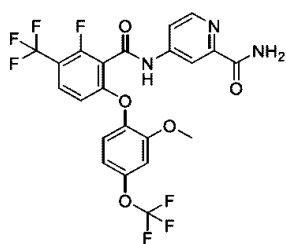
2;

20



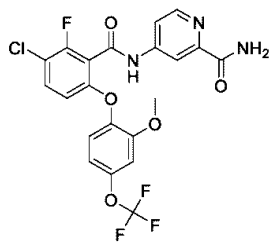
3;

30



4;

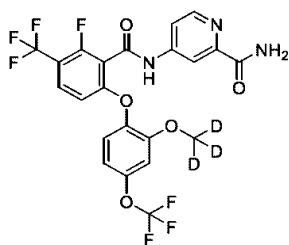
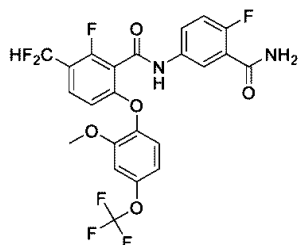
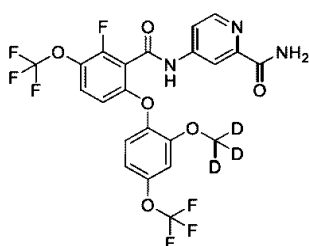
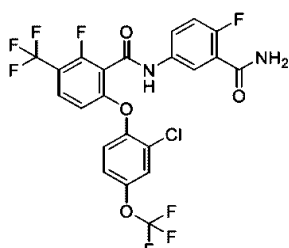
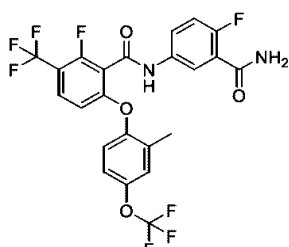
40



5;

50

【化 7 8 7】

**6;****7;****8;****9;****10;**

10

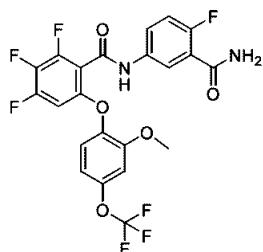
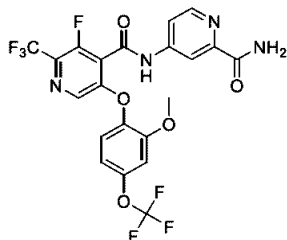
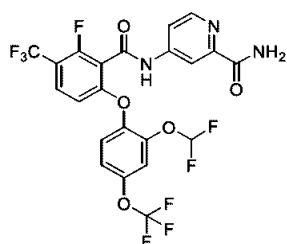
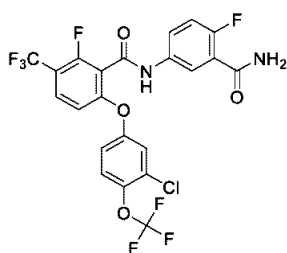
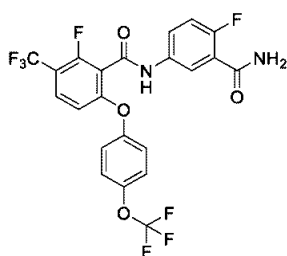
20

30

40

50

【化 7 8 8】

**11;****12;****13;****14;****15;**

10

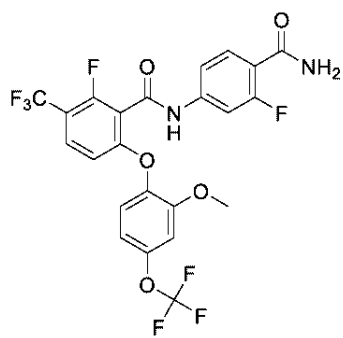
20

30

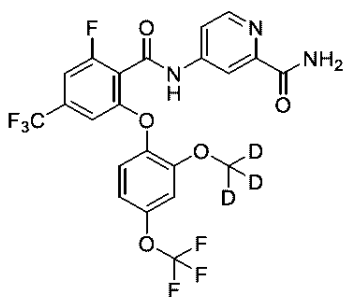
40

50

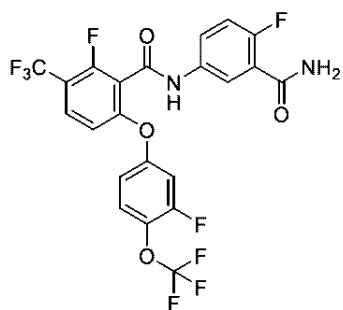
【化 7 8 9】

**16;**

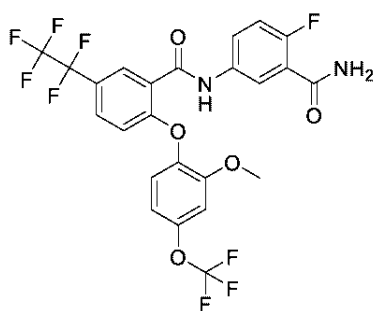
10

**17;**

20

**18;**

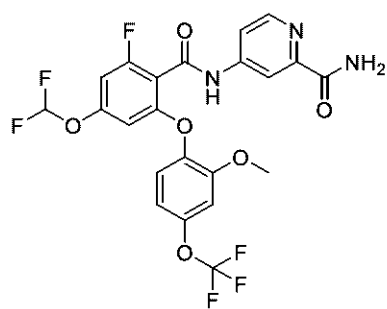
30

**19;**

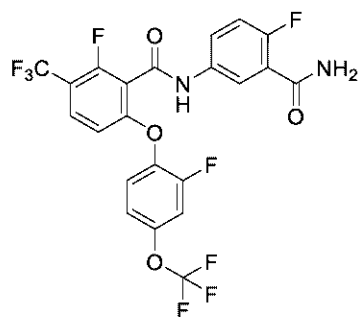
40

50

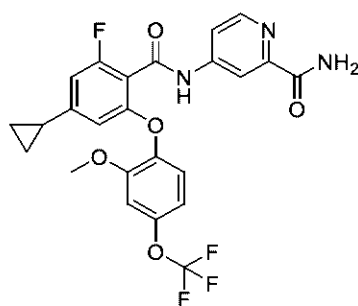
【化 7 9 0】

**20;**

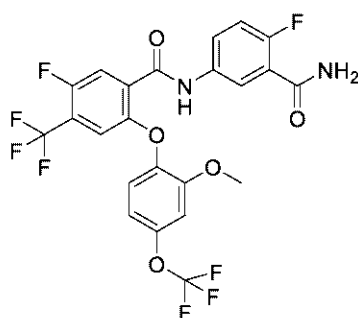
10

**21;**

20

**22;**

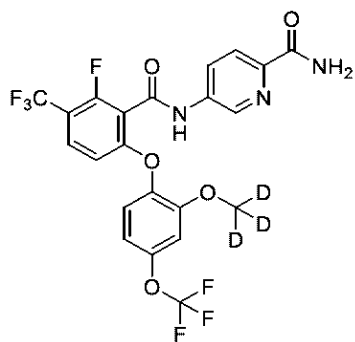
30

**23;**

40

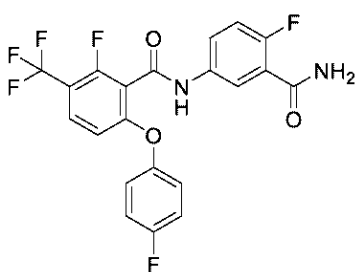
50

【化 7 9 1】



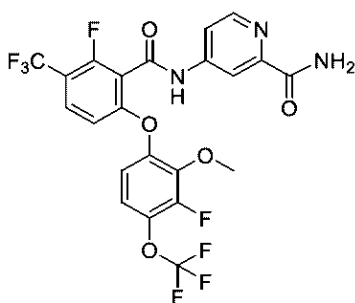
24;

10



25; および

20



26;

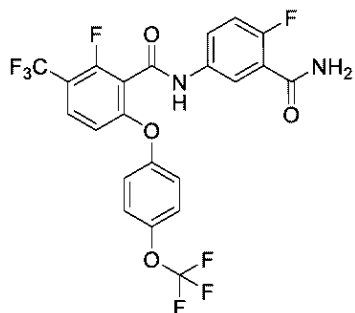
30

からなる群から選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2 9】

前記化合物が、

【化 7 9 2】



40

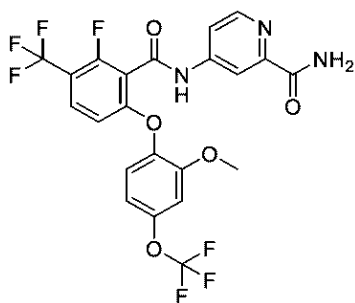
N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フルオロ - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドである、請求項 2 8 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 0】

前記化合物が、

50

【化 7 9 3】



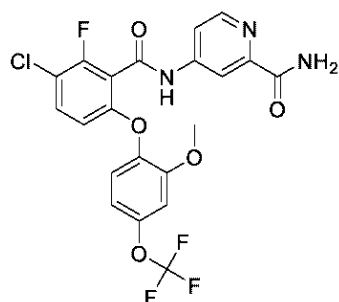
10

4 - [[2 - フルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミドである、請求項 2 8 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 1】

前記化合物が、

【化 7 9 4】



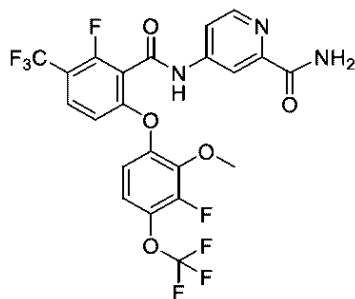
20

4 - [[3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミドである、請求項 2 8 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 2】

前記化合物が、

【化 7 9 5】



40

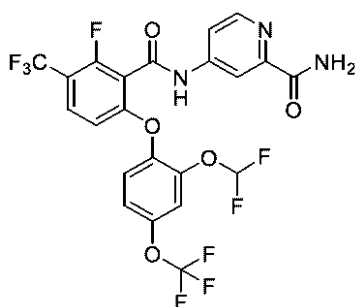
4 - [[2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミドである、請求項 2 8 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 3】

前記化合物が、

50

【化 7 9 6】



4-[[6-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドである、請求項 2 8 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 4】

請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 5】

治療上有効な量の、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または請求項 3 4 に記載の化合物、および 1 もしくは複数の薬学的に受容可能なキャリアもしくはビヒクルを含む、薬学的組成物。

【請求項 3 6】

請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または請求項 3 4 に記載の化合物、および 1 もしくは複数の薬学的に受容可能なキャリアもしくはビヒクルを含む、薬学的組成物。

【請求項 3 7】

被験体において電位開口型ナトリウムチャネルを阻害するための、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物、または請求項 3 4 に記載の化合物を含む組成物、または請求項 3 5 もしくは 3 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 8】

前記電位開口型ナトリウムチャネルは Nav 1. 8 である、請求項 3 7 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 3 9】

慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛、内臓痛、多発性硬化症、シャルコーマリートゥース症候群、失禁、病的咳嗽、および／または心不整脈の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物、または請求項 3 4 に記載の化合物を含む組成物、または請求項 3 5 もしくは 3 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 0】

神経障害性疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための、請求項 3 9 に記載の組成物または薬学的組成物であって、必要に応じて前記神経障害性疼痛が、帯状疱疹後神経痛、特発性小径線維ニューロパチー、および／または糖尿病性ニューロパチーを含む、組成物または薬学的組成物。

【請求項 4 1】

筋骨格系疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための、請求項 3 9 に記載の組成物または薬学的組成物であって、必要に応じて前記筋骨格系疼痛が、変形性関節症疼痛を含む、組成物または薬学的組成物。

【請求項 4 2】

急性疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための、請求項 3 9 に記載の組成物または薬学的組成物であって、必要に応じて前記急性疼痛が、急性術後疼痛

10

20

30

40

50

を含む、組成物または薬学的組成物。

【請求項 4 3】

術後疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための、請求項 3 9 に記載の組成物または薬学的組成物であって、必要に応じて前記術後疼痛が、パニオン切除疼痛、および／または腹壁形成術疼痛を含む、組成物または薬学的組成物。

【請求項 4 4】

内臓痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための、請求項 3 9 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 4 5】

前記被験体は、前記組成物、または薬学的組成物での処置と同時に、前記処置より前に、または前記処置の後に投与される 1 または複数のさらなる治療剤で処置される、請求項 3 7 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 4 6】

医薬としての使用のための、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物、または請求項 3 4 に記載の化合物を含む組成物、または請求項 3 5 もしくは 3 6 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

この出願は、2017 年 7 月 11 日に提出された米国仮出願第 62 / 531, 313 号および 2017 年 12 月 20 日に提出された米国仮出願第 62 / 608, 283 号（これらの両方は、それらの全体が参考として援用される）の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

背景

疼痛は、健康な動物が組織の損傷を回避すること、および負傷組織へのさらなる損傷を防止することを可能にする、防御機構である。それにもかかわらず、疼痛がその有用期間を超えて持続する多くの状態、または患者が疼痛の阻害から利益を得る多くの状態が存在する。神経障害性疼痛は、感覚神経に対する傷害によって引き起こされる慢性疼痛の形態である (Dieleman, J. P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137 (3): p. 681-8)。神経障害性疼痛は、2つのカテゴリー、神経に対する全般的な代謝ダメージによって引き起こされる疼痛および孤立性の神経傷害によって引き起こされる疼痛に分けられ得る。その代謝性ニューロパチーとしては、帯状疱疹後ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、および薬物誘発性ニューロパチーが挙げられる。孤立性の神経傷害適応症は、切断術後疼痛、術後神経傷害疼痛、および神経絞扼傷害様神経障害性背部痛が挙げられる。

【0003】

電位開口型ナトリウムチャネル (Nav) は、疼痛シグナル伝達に関与する。Nav は、電気的シグナル伝達の生物学的メディエーターである。なぜならそれらは、多くの興奮性細胞型（例えば、ニューロン、骨格筋細胞、心筋細胞）の活動電位の迅速な上り行程を媒介するからである。正常の生理学におけるこれらのチャネルの役割に関する証拠、ナトリウムチャネル遺伝子の変異から生じる病理学的状態、動物モデルにおける前臨床研究、および既知のナトリウムチャネル調節因子の臨床薬理学は全て、痛覚における Nav の中心的役割を指摘する (Rush, A. M. and T. R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels. Mol. Interv., 2007. 7

10

20

30

40

50

(4) : p. 192-5) ; England, S. , Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin. Investig. Drugs 17 (12) , p. 1849-64 (2008) ; Krafte, D. S. and Bannan, A. W. , Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr. Opin. Pharmacol. 8 (1) , p. 50-56 (2008))。Navは、多くの興奮性細胞型（例えば、ニューロン、骨格筋細胞、心筋細胞）の活動電位の迅速な上り行程を媒介するので、それら細胞におけるシグナル伝達の開始に関与する（Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc. , Sunderland, MA, 2001))。Navがニューロンシグナルの開始および伝播において果たす役割に起因して、Nav電流を減らすアンタゴニストは、ニューロンシグナル伝達を妨害または減少し得、Navチャネルは、興奮性亢進が観察される状態において疼痛を減らす標的とおそらく見做されている（Chahine, M. , Chatelier, A. , Babich, O. , and Krupp, J. J. , Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 7 (2) , p. 144-58 (2008))。いくつかの臨床上有用な鎮痛薬は、Navチャネルの阻害剤として同定されている。その局所麻酔薬（例えば、リドカイン）は、Navチャネルを阻害することによって疼痛を遮断し、他の化合物（例えば、カルバマゼピン、ラモトリギン、および疼痛を減らすことにおいて有効であると判明している三環系抗うつ薬）はまた、ナトリウムチャネル阻害によって作用することが示唆されている（Soderpalm, B. , Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur. J. Pain 6 Suppl. A, p. 3-9 (2002) ; Wang, G. K. , Mitchell, J. , and Wang, S. Y. , Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J. Membr. Biol. 222 (2) , p. 79-90 (2008))。

【0004】

Navは、電位開口型イオンチャネルスーパーファミリーのサブファミリーを形成し、Nav 1.1~Nav 1.9と呼ばれる9つのアイソフォームを含む。9つのアイソフォームの組織局在性は多様である。Nav 1.4は、骨格筋の主要ナトリウムチャネルであり、Nav 1.5は、心筋細胞の主要ナトリウムチャネルである。Nav 1.7、1.8および1.9が主に末梢神経系に局在する一方、Nav 1.1、1.2、1.3および1.6は、中枢神経系および末梢神経系の両方で見られる神経細胞チャネルである。9つのアイソフォームの機能的挙動は同様であるが、その電位依存적および動的な挙動の特質は異なる（Catterall W. A. Goldin A. L. および Waxman S. G. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol. Rev. 57 (4) 397 (2005))。

【0005】

それらの発見の際に、Nav 1.8チャネルは、おそらく無痛覚の標的として同定された（Akopian, A. N. , L. Sivilotti, and J. N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature, 1996. 379 (6562) : p. 257-62) 。それ以来、Nav 1.8は、小型DRGニューロンにおいて活動電位発火を維持するナトリウム電流のキャリ

アであることが示された (Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX) -sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22 (23) : p. 10277-90)。Nav1.8は、神経障害性疼痛を駆動するもののように、損傷したニューロンにおける自然発火に関与する (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550 (Pt3) : p. 921-6; Jarvis, M. F., et al., A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007. 104 (20) : p. 8520-5; Joshi, S. K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123 (1-2) : pp. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. *Pain*, 2002. 95 (1-2) : p. 143-52; Dong, X. W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $\text{Na}(\text{v})1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146 (2) : p. 812-21; Huang, H. L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves. *Mol. Pain*, 2008. 4 : p. 33; Black, J. A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. 64 (6) : p. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85 (1-2) : p. 41-50; Yangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. 467 (2-3) : p. 249-52; Ruangsi, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* 286 (46) : p. 39836-47)。Nav1.8が発現されるその小型DRGニューロンは、疼痛シグナル伝達に関与する侵害受容器を含む。Nav1.8は、後根神経節の小型ニューロンにおいて大きい振幅の活動電位を媒介する (Blair, N. T.

10

20

30

40

50

and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX) – sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22 (23) : p. 10277–90)。Nav1.8は、侵害受容器における迅速な反復活動電位のために、および損傷したニューロンの自発活動のために必要である (Choi, J. S. and S. G. Waxman, Physiological interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* 106 (6) : p. 3173–84; Renganathan, M., T. R. Cummins, and S. G. Waxman, Contribution of $\text{Na}(\text{v})$ 1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. 86 (2) : p. 629–40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550 (Pt3) : p. 921–6)。脱分極したかまたは損傷したDRGニューロンでは、Nav1.8は、興奮性亢進の駆動因子であるようである (Rush, A. M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. 103 (21) : p. 8245–50)。いくつかの動物疼痛モデルでは、Nav1.8 mRNA発現レベルは、DRGにおいて増大することが示されている (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, 135 (Pt2) : p. 359–75; Strickland, I. T., et al., Changes in the expression of Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur. J. Pain*, 2008. 12 (5) : p. 564–72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.*, 512 (2) : p. 61–6)。

いくつかの既知のNav阻害剤の主要な欠点は、それらの不十分な治療ウィンドウ (therapeutic window) であり、これはおそらく、それらのアイソフォーム選択性の欠如の結果である。Nav1.8は、疼痛を感じるニューロンに主に制限されることから、選択的Nav1.8遮断薬は、非選択的Nav遮断薬に共通する有害事象を誘発する可能性は低い。従って、さらなるNavチャネル調節因子 (好ましくは、より強力でありかつNav1.8に対して選択的であるもの) を開発する必要性が残っている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Dieleman, J. P., et al., Incidence rates

and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. 137 (3) : p. 681-8

Rush, A. M. and T. R. Cummins, Painful Research : Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels. *Mol. Interv.*, 2007. 7 (4) : p. 192-5)

England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin. Investig. Drugs* 17 (12), p. 1849-64 (2008)

Krafte, D. S. and Bannion, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and the therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Pharmacol.* 8 (1), p. 50-56 (2008)

Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)

Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 7 (2), p. 144-58 (2008)

Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur. J. Pain* 6 Suppl. A, p. 3-9 (2002)

Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* 222 (2), p. 79-90 (2008)

Catterall W. A. Goldin A. L. および Waxman S. G. In International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* 57 (4) 397 (2005)

Akopian, A. N., L. Sivilotti, and J. N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379 (6562) : p. 257-62

Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22 (23) : p. 10277-90

Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550 (Pt3) : p. 921-6

Jarvis, M. F., et al., A-803467, a potent and

10

20

30

40

50

selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007. 104 (20) : p. 8520-5

Joshi, S. K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123 (1-2) : pp. 75-82

Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. *Pain*, 2002. 95 (1-2) : p. 143-52

Dong, X. W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Na(V)1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146 (2) : p. 812-21

Huang, H. L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves. *Mol. Pain*, 2008. 4 : p. 33

Black, J. A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. 64 (6) : p. 644-53

Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85 (1-2) : p. 41-50

Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. 467 (2-3) : p. 249-52

Ruangsi, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* 286 (46) : p. 39836-47

Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22 (23) : p. 10277-90

Choi, J. S. and S. G. Waxman, Physiological interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* 106 (6) : p. 3173-84

Renganathan, M., T. R. Cummins, and S. G. Waxman, Contribution of Na(V)1.8 sodium channel

10

20

30

40

50

s to action potential electrogenesis in DRG neurons. J. Neurophysiol., 2001. 86 (2) : p. 629-40

Rush, A. M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006. 103 (21) : p. 8245-50

Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. Brain, 135 (Pt2) : p. 359-75

Strickland, I. T., et al., Changes in the expression of Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. Eur. J. Pain, 2008. 12 (5) : p. 564-72

Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. Neurosci. Lett., 512 (2) : p. 61-6

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

要旨

1つの局面において、本発明は、本明細書中に記載される化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0008】

別の局面において、本発明は、上記化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および1もしくは複数の薬学的に受容可能なキャリアもしくはビヒクルを含む薬学的組成物に関する。

【0009】

なお別の局面において、本発明は、上記化合物、薬学的に受容可能な塩、または薬学的組成物を被験体に投与することによって、上記被験体において電位開口型ナトリウムチャネルを阻害するための方法に関する。

【0010】

さらに別の局面において、本発明は、上記の化合物、薬学的に受容可能な塩、または薬学的組成物を被験体に投与することによって、種々の疾患、障害、または状態（慢性疼痛、腸痛（gut pain）、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛または腹壁形成術疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコーマリートゥース症候群、失禁、病的咳嗽、および心不整脈が挙げられるが、これらに限定されない）の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

詳細な説明

1つの局面において、本発明は、式（I-A）

10

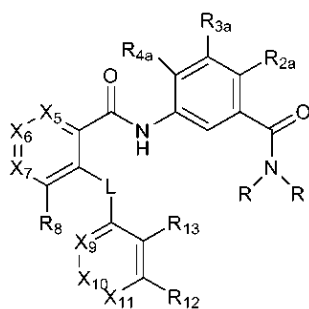
20

30

40

50

【化 1】



I-A

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式（I - A）において：

L は、O、C（R）₂、または単結合であり；

X₅ は、N または C R₅ であり；

X₆ は、N または C R₆ であり；

X₇ は、N または C R₇ であり；

X₉ は、N または C R₉ であり；

X₁₀ は、N または C R₁₀ であり；

X₁₁ は、N または C R₁₁ であり；

各 R は独立して、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、または C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、または C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであり；

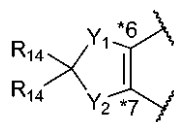
R_{4a} は、H、ハロ、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、または C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、および R₇ は、以下のように定義され：

(i) R₅、R₆、および R₇ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、または -W- (CH₂)_n - R_w であるか；

(ii) R₅ は、H、ハロ、CN、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、または -W- (CH₂)_n - R_w であり；そして R₆ および R₇ は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

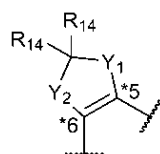
【化 2】



の環を形成するか；あるいは

(iii) R₅ および R₆ は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化 3】



の環を形成し；そして

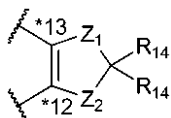
R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、Hまたは $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化4】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、Oまたは $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0または1であり；

ここで R_8 がHである場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも1つは、NでもCHでもなく；

X_7 が CR_7 でありかつ R_7 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R_{2a} はHではなく；

R_{4a} がハロである場合、 R_{2a} はHではなく；

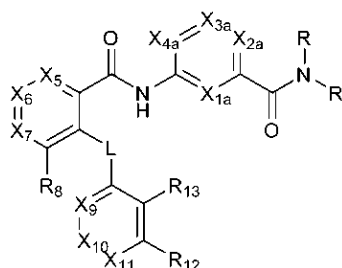
X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの1個以下がNであり；

X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの1個以下がNである、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩；あるいは

式(I-B)

【化5】



I-B

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式(I-B)において：

Lは、O、 $C(R)_2$ 、または単結合であり；

X_{1a} は、NまたはCHであり；

X_{2a} は、N、 N^+-O^- 、または CR_{2a} であり；

X_{3a} は、Nまたは CR_{3a} であり；

X_{4a} は、N または CR_{4a} であり；

X_5 は、N または CR_5 であり；

X_6 は、N または CR_6 であり；

X_7 は、N または CR_7 であり；

X_9 は、N または CR_9 であり；

X_{10} は、N または CR_{10} であり；

X_{11} は、N または CR_{11} であり；

各 R は独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

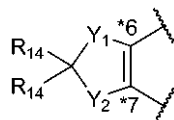
R_{4a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、以下のように定義され：

(i) R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；

(ii) R_5 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；そして R_6 および R_7 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

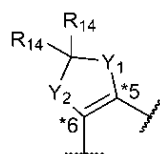
【化 6】



の環を形成するか；あるいは

(iii) R_5 および R_6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化 7】



の環を形成し；そして

R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、H または $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

10

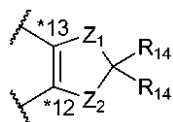
20

30

40

50

【化 8】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、O または $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールであり、ここでこの 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

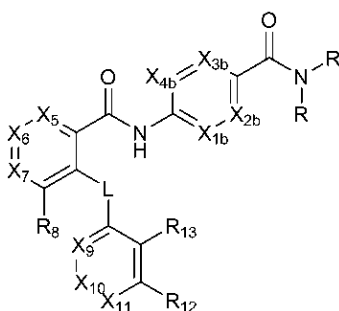
ここで R_8 が H である場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも 1 つは、N でも CH でもなく；

X_{1a} 、 X_{2a} 、 X_{3a} 、および X_{4a} のうちの 1 つまたは 2 つは、N または $N^+ - O^-$ であり；

X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 1 個以下が N であり；

X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの 1 個以下が N である、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩；あるいは
式 (I I)

【化 9】



II

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (I I) において：

L は、O、 $C(R)_2$ 、または単結合であり；

X_{1b} は、N または CR_{1b} であり；

X_{2b} は、N または CR_{2b} であり；

X_{3b} は、N または CR_{3b} であり；

X_{4b} は、N または CR_{4b} であり；

X_5 は、N または CR_5 であり；

X_6 は、N または CR_6 であり；

X_7 は、N または CR_7 であり；

X_9 は、N または CR_9 であり；

X_{10} は、N または CR_{10} であり；

X_{11} は、N または CR_{11} であり；

各 R は独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{1b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$

アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{2b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{3b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

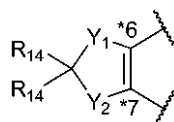
R_{4b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、以下のように定義され：

(i) R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；

(ii) R_5 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；そして R_6 および R_7 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

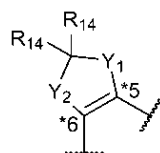
【化10】



の環を形成するか；あるいは

(iii) R_5 および R_6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化11】



の環を形成し；そして

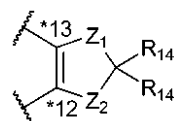
R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、H または $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化12】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、O または $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロア

リールであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0または1であり；

ここで R_8 がHである場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも1つは、NでもCHでもなく；

X_{1b} 、 X_{2b} 、 X_{3b} 、および X_{4b} のうちの2個以下がNであり；

X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの1個以下がNであり；

X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの1個以下がNである、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0012】

本発明の目的で、本明細書で使用される場合、以下の定義は、他に指示されない限り適用されるものとする。本発明の目的に対して、化学元素は、the Periodic Table of the Elements、CAS version、Handbook of Chemistry and Physics、第75版により明らかにされる。さらに、有機化学の一般的原理は、参照によりその内容が本明細書に援用される「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito：1999年、および「March's Advanced Organic Chemistry」、第5版：編者Smith, M. B. およびMarch, J.、John Wiley & Sons、New York：2001年に記載されている。

【0013】

本明細書で使用される場合、用語「本発明の化合物」とは、本明細書で記載されるような、式(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-A-5)、(I-A-6)、(I-A-7)、(I-A-8)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-B-5)、(I-B-6)、(I-B-7)、(I-B-8)、(I-B-9)、(I-B-10)、(II)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-4)、および(II-B-5)の化合物、およびその実施形態の全て、ならびに表1、表1A、表1B、および表1Cに同定される化合物をいう。

【0014】

本明細書中で使用される場合、本発明の化合物は、複数の可変基（例えば、L、R、 X_{2a} 、 R_5 など）を含む。当業者が理解するように、本発明により想定される基の組み合わせは、安定な、または化学的に可能な化合物の形成をもたらす組み合わせである。用語「安定な」とは、この文脈において、これらの生成、検出、および好ましくはこれらの回収、精製、ならびに本明細書中に開示される目的のうちの1つまたはそれより多くのための使用を可能にする条件に供される場合に、実質的に変化しない化合物をいう。いくつかの実施形態において、安定な化合物または化学的に可能な化合物とは、40℃未満の温度で、水分または他の化学反応性条件の非存在下で、少なくとも1週間維持される場合に、実質的に変化しない化合物である。

【0015】

本明細書中で使用される場合、用語「置換（された）」とは、1個またはそれより多くの水素ラジカルが、特定される置換基で置き換えられている基をいう。他に示されない限り、置換された基は、その基の任意の置換可能な位置に置換基を有し得、そして任意の与えられる構造中の1つより多くの位置が、特定の群から選択される1個より多くの置換基で置換され得る場合、その置換基は、全ての位置で、同じであっても異なっていていなくてもよい。当業者が理解するように、本発明により想定される置換された基は、安定な、または化学的に可能な化合物の形成をもたらす基である。

【0016】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用される場合、用語「ハロ」とは、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0017】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」とは、専ら炭素原子および水素原子からなり、不飽和を含まず、そして特定される数の炭素原子を有し、その分子の残部に単結合により結合している、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基をいう。例えば、「C₁～C₆アルキル」基とは、1個～6個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0018】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロアルキル」とは、特定される数の炭素原子を有し、そのアルキル基の水素原子のうちの1個またはそれより多くがハロ基によって置き換えられている、アルキル基をいう。例えば、「C₁～C₆ハロアルキル」基とは、そのアルキル基の水素原子のうちの1個またはそれより多くがハロ基によって置き換えられている、1個～6個の炭素原子を有するアルキル基である。

10

【0019】

本明細書中で使用される場合、用語「アルコキシ」とは、式—OR_aのラジカルをいい、ここでR_aは、特定される数の炭素原子を有するアルキル基である。例えば、「C₁～C₆アルコキシ」基とは、R_aが1個～6個の炭素原子を有するアルキル基である、式—OR_aのラジカルである。

【0020】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロアルコキシ」とは、特定される数の炭素原子を有し、そのアルキル基の水素原子のうちの1個またはそれより多くがハロ基で置き換えられている、アルコキシ基をいう。

20

【0021】

本明細書中で使用される場合、用語「シクロアルキル」とは、専ら炭素原子および水素原子からなり、特定される数の炭素原子を有し、そしてその分子の残部に単結合により結合している、安定な、非芳香族の、単環式または二環式（縮合、有橋、もしくはスピロ）の、飽和炭化水素ラジカルをいう。

【0022】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロアリール」とは、特定される数の環原子を有し、そして窒素、酸素および硫黄から個々に選択される1個またはそれより多くのヘテロ原子を含む、安定な、芳香族の、単環式または二環式の環ラジカルをいう。

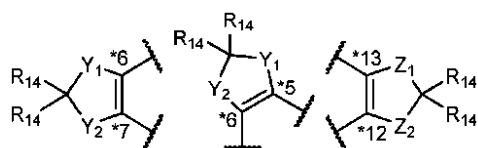
30

【0023】

本明細書中で使用される場合、下記の構造中の「*5」、「*6」、「*7」、「*12」、「*13」は、式(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-A-5)、(I-A-6)、(I-A-7)、(I-A-8)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-B-5)、(I-B-6)、(I-B-7)、(I-B-8)、(I-B-9)、(I-B-10)、(II)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-4)、または(II-B-5)中の、対応するR基が結合している炭素原子を表す。例えば、「*5」は、R₅が結合している炭素原子を表す。

40

【化13】



【0024】

他に特定されない限り、本発明の化合物は、化学名で同定されようと化学構造で同定されようと、本明細書中に提供される化学名および化学構造によって同定される化合物の、全ての立体異性体（例えば、エナンチオマーおよびジアステレオマー）、二重結合異性体

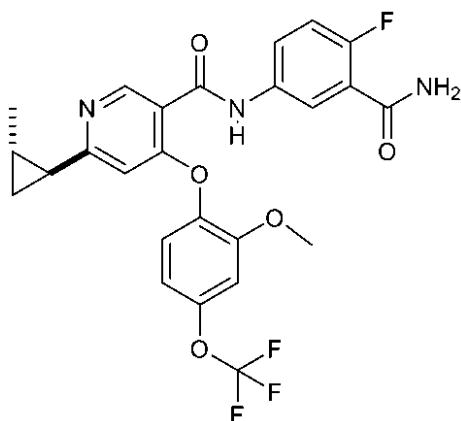
50

(例えば、(Z) および (E))、配座異性体、ならびに互変異性体を包含する。さらに、単一の立体異性体、二重結合異性体、配座異性体、および互変異性体、ならびに単一の立体異性体、二重結合異性体、配座異性体、および互変異性体の混合物は、本発明の範囲内である。

【0025】

本明細書中で使用される場合、任意の化学構造または式において、

【化14】



10

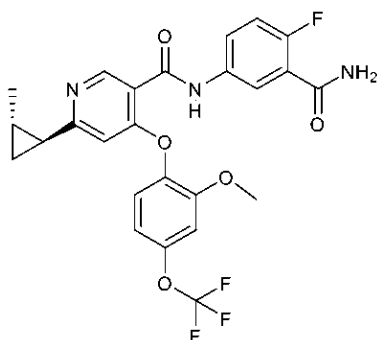
においてのような、化合物の立体中心に結合している太線または破線の直線の結合は、太線または破線の直線の結合が結合している他の立体中心（単数または複数）に対する、その立体中心の相対的な立体化学を表す。

20

【0026】

本明細書中で使用される場合、任意の化学構造または式において、

【化15】



30

においてのような、化合物の立体中心に結合している太線または破線の楔形の結合は、その立体中心の絶対的な立体化学、および太線または破線の楔形の結合が結合している他の立体中心（単数または複数）に対する、その立体中心の相対的な立体化学を表す。

【0027】

本明細書中で使用される場合、接頭辞「rel-」とは、キラル化合物に関して使用される場合、その化合物が、実質的に単一のエナンチオマーとして得られるが、その絶対立体化学は決定されていないことを意味する。「rel-」接頭辞を有する化合物において、その化学構造においてそれぞれの太線または破線の楔形の結合、ならびにその化学名における各(R) および(S) の記号によって示される絶対立体化学は、任意に割り当てられている。他に特定されない限り、「rel-」接頭辞を有する化合物において、このような結合および記号によって示される相対的な立体化学は、この化合物の相対的な立体化学を反映する。

40

【0028】

本明細書で使用される場合、用語「化合物」とは、本発明の化合物に言及する場合、分子の構成原子の中で同位体バリエーションが存在し得ることを除いて、同一の化学構造を

50

有する分子の集まりをいう。用語「化合物」は、分子の集まりを含む所定のサンプルの純度に関わらず、このような分子の集まりを含む。従って、用語「化合物」は、純粋形態、1もしくはそれより多くの他の物質との混合物（例えば、溶液、懸濁物、もしくはコロイド）中、または水和物、溶媒和物、もしくは共結晶の形態にあるこのような分子の集まりを含む。

【0029】

本明細書および特許請求の範囲において、別段特定されなければ、本発明の任意の化合物における特定の同位体として具体的に指定されないいかなる原子も、その特定された元素の任意の安定な同位体を表すことが意味される。実施例では、原子が、本発明の任意の化合物において特定の同位体として具体的に指定されない場合、特定の同位体におけるその原子を富化する努力はなされず、従って、当業者は、このような原子がおそらく、およそその特定された元素の天然の存在量の同位体組成において存在したことを理解する。

10

【0030】

本明細書で使用される場合、用語「安定な」とは、同位体に言及する場合、その同位体が、自然発生的な放射性崩壊を受けることが公知でないことを意味する。安定な同位体としては、崩壊なしの様式が V. S. Shirley & C. M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides* (January 1980) において同定される同位体が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0031】

本明細書および特許請求の範囲において使用される場合、「H」とは、水素をいい、水素の任意の安定な同位体、すなわち ^1H および D を含む。実施例では、原子が「H」と指定されている場合、水素の特定の同位体にあるその原子を富化する努力はなされず、従って、当業者は、このような水素原子がおそらく、およそ水素の天然の存在量の同位体組成において存在したことを理解する。

【0032】

本明細書中で使用される場合、「 ^1H 」とは、プロチウムをいう。本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩における原子がプロチウムと指定される場合、プロチウムは、その特定の位置に、少なくともプロチウムの自然の存在濃度で存在する。

30

【0033】

本明細書で使用される場合、「D」、「d」および「 ^2H 」は、重水素をいう。

【0034】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な塩は、各構成原子を、特定の元素のおよそ自然に存在する同位体組成で含む。

【0035】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な塩は、その特定された元素の最も豊富な同位体の原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する1または複数の原子を含む（「同位体標識された」化合物および塩）。市販されておりかつ本発明に適した安定な同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、およびリンの同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、および ^{31}P が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0036】

その同位体標識された化合物および塩は、多くの有益な方法において（医薬として、が挙げられる）使用され得る。いくつかの実施形態では、その同位体標識された化合物および塩は、重水素（ ^2H ）標識される。重水素（ ^2H ）標識された化合物および塩は、非 ^2H 標識された化合物を超える潜在的な治療上の利点に伴って治療上有用である。一般に、重水素（ ^2H ）標識された化合物および塩は、同位体標識されていないものと比較して、以下に記載される速度論的同位体効果のせいで、より高い代謝的安定性を有し得る。より高い代謝的安定性は、増大したインビボ半減期またはより低い投与量へと直接変換され、大

50

部分の環境の下で、本発明の好ましい実施形態を表す。その同位体標識された化合物および塩は通常、その合成スキーム、実施例および関連の記載で開示される手順を、非同位体標識された反応物を容易に入手可能な同位体標識された反応物によって置き換えて、行うことによって調製され得る。

【0037】

その重水素 (^2H) 標識された化合物および塩は、一次速度論的同位体効果によってその化合物の酸化的代謝の速度を操作し得る。その一次速度論的同位体効果は、同位体の核の交換から生じる化学反応の速度の変化であり、これは、次に、その反応に関与する共有結合の基底状態エネルギーの変化によって引き起こされる。重い方の同位体の交換は通常、化学結合に関するその基底状態エネルギーの低下を生じ、このようにして、律速している結合切断の減少を引き起こす。その結合切断が、多生成物反応の座標に沿って鞍点領域においてまたはその付近で起こる場合、その生成物分布比は、実質的に変化し得る。説明のために：重水素が、非交換可能な位置で炭素原子に結合される場合、 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=2-7$ の速度差 (rate difference) が代表的である。さらなる考察に関しては、S. L. Harbeson and R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417 (その全体において本明細書に参考として援用される) を参照のこと。

【0038】

本発明の同位体標識された化合物またはその薬学的に受容可能な塩の所定の位置に組み込まれた同位体 (例えば、重水素) の濃度は、同位体濃縮係数によって規定され得る。用語「同位体濃縮係数」とは、本明細書で使用される場合、同位体標識された化合物 (または塩) における所定の位置での同位体の存在量とその同位体の天然の存在量との間の比を意味する。

【0039】

本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の中の原子が、重水素と指定される場合、このような化合物 (または塩) は、このような原子に関して少なくとも3000という同位体濃縮係数 (45%の重水素組み込み) を有する。いくつかの実施形態では、その同位体濃縮係数は、少なくとも3500 (52.5%の重水素組み込み)、少なくとも4000 (60%の重水素組み込み)、少なくとも4500 (67.5%の重水素組み込み)、少なくとも5000 (75%の重水素組み込み)、少なくとも5500 (82.5%の重水素組み込み)、少なくとも6000 (90%の重水素組み込み)、少なくとも6333.3 (95%の重水素組み込み)、少なくとも6466.7 (97%の重水素組み込み)、少なくとも6600 (99%の重水素組み込み)、または少なくとも6633.3 (99.5%の重水素組み込み) である。

【0040】

治療剤を発見および開発するときに、当業者は、所望のインビトロ特性を維持しながら、薬物速度論的パラメータを最適化するように試みる。乏しい薬物速度論的プロフィールを有する多くの化合物は、酸化的代謝を受けやすいと仮定することは、合理的であり得る。

【0041】

1つの局面において、本発明は、式 (I-A)

10

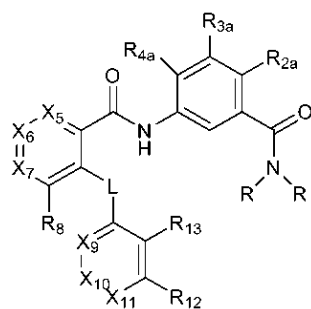
20

30

40

50

【化 16】



I-A

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-A）において：

L は、O、C(R)₂、または単結合であり；

X₅ は、N または CR₅ であり；

X₆ は、N または CR₆ であり；

X₇ は、N または CR₇ であり；

X₉ は、N または CR₉ であり；

X₁₀ は、N または CR₁₀ であり；

X₁₁ は、N または CR₁₁ であり；

各 R は独立して、H または C₁～C₆ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

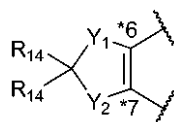
R_{4a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、および R₇ は、以下のように定義され：

(i) R₅、R₆、および R₇ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W-(CH₂)_n-R_w であるか；

(ii) R₅ は、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；そして R₆ および R₇ は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

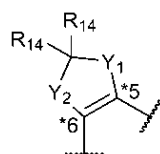
【化 17】



の環を形成するか；あるいは

(iii) R₅ および R₆ は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化 18】



の環を形成し；そして

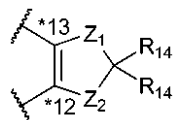
R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、Hまたは $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化19】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、Oまたは $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0または1であり；

ここで R_8 がHである場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも1つは、NでもCHでもなく；

X_7 が CR_7 でありかつ R_7 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R_{2a} はHではなく；

R_{4a} がハロである場合、 R_{2a} はHではなく；

X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの1個以下がNであり；

X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの1個以下がNである。

【0042】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOまたは単結合である、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、LはOである。他の実施形態において、Lは単結合である。

【0043】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_5 がNである、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_5 は CR_5 である。

【0044】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_6 がNである、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_6 は CR_6 である。

【0045】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_7 がNである、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_7 は CR_7 である。

【0046】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_9 がNである、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_9 は CR_9 である。

【0047】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{10} がNである、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{10} は CR_{10} である

10

20

30

40

50

。

【0048】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{11} がNである、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{11} は CR_{11} である。

。

【0049】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0050】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2a} が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{2a} は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} はハロである。他の実施形態において、 R_{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、F、Cl、OH、 CH_3 、または OCH_3 である。他の実施形態において、 R_{2a} はHである。他の実施形態において、 R_{2a} はFである。他の実施形態において、 R_{2a} はClである。他の実施形態において、 R_{2a} はOHである。他の実施形態において、 R_{2a} は CH_3 である。他の実施形態において、 R_{2a} は OCH_3 である。

【0051】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3a} がHまたはハロである、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{3a} はハロである。他の実施形態において、 R_{3a} は、HまたはFである。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。他の実施形態において、 R_{3a} はFである。

【0052】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたは CH_3 である。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。他の実施形態において、 R_{4a} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{4a} はDである。他の実施形態において、 R_{4a} は CH_3 である。

【0053】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル

【 0 0 5 4 】

30

【 0 0 5 5 】

【化 2 0】



【 0 0 5 6 】

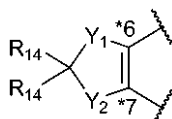
50

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は O であり、 n は 1 であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～ 3 個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は 0 であり、そして R_w は 3 員～ 6 員シクロアルキルであり、ここでこの 3 員～ 6 員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～ 3 個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、 F 、 Cl 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCH_2Ph 、シクロプロピル、 1 -メチルシクロプロピル ($1-methylcyclopropyl$)、 2 -メチルシクロプロピル、または 2 、 2 -ジフルオロシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は H である。他の実施形態において、 R_7 は F である。他の実施形態において、 R_7 は Cl である。他の実施形態において、 R_7 は $CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態において、 R_7 は $C(CH_3)_3$ である。他の実施形態において、 R_7 は $CF(CH_3)_2$ である。他の実施形態において、 R_7 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_7 は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_7 は OCH_2Ph である。他の実施形態において、 R_7 はシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は 1 -メチルシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は 2 -メチルシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は 2 、 2 -ジフルオロシクロプロピルである。

【0057】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 および R_7 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化21】



の環を形成している、式 (I-A) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0058】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が $-O-(CH_2)_n-R_w$ である、式 (I-A) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_8 は $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで n は 1 であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～ 3 個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_8 は、 H または OCH_2Ph である。他の実施形態において、 R_8 は H である。他の実施形態において、 R_8 は OCH_2Ph である。

【0059】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_9 は、H、F、Cl、OH、 CH_3 、 OCH_3 、または1-メチルピラゾール-5-イルである。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。他の実施形態において、 R_9 はFである。他の実施形態において、 R_9 はClである。他の実施形態において、 R_9 はOHである。他の実施形態において、 R_9 は CH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は $OC(^1H)_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は OCD_3 である。他の実施形態において、 R_9 は1-メチルピラゾール-5-イルである。

【0060】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、またはOHである。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、F、Cl、OH、または OCH_3 である。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。他の実施形態において、 R_{10} はFである。他の実施形態において、 R_{10} はClである。他の実施形態において、 R_{10} はOHである。他の実施形態において、 R_{10} は OCH_3 である。

【0061】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は

、H、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、F、Cl、 OCH_3 、または OCF_3 である。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。他の実施形態において、 R_{11} はFである。他の実施形態において、 R_{11} はClである。他の実施形態において、 R_{11} は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

10

【0062】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{12} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{12} はDである。

【0063】

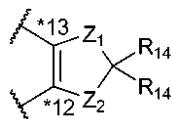
いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{13} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{13} はDである。

【0064】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} および R_{13} が、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

20

【化22】



の環を形成している、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0065】

いくつかの実施形態において、本発明は、 Y_1 がOであり、そして Y_2 が $C(R_{14})_2$ である、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 Y_1 は $C(R_{14})_2$ であり、そして Y_2 はOである。他の実施形態において、 Y_1 はOであり、そして Y_2 はOである。他の実施形態において、 Y_1 は $C(R_{14})_2$ であり、そして Y_2 は $C(R_{14})_2$ である。

30

【0066】

いくつかの実施形態において、本発明は、 Z_1 がOであり、そして Z_2 が $C(R_{14})_2$ である、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 Z_1 は $C(R_{14})_2$ であり、そして Z_2 はOである。他の実施形態において、 Z_1 はOであり、そして Z_2 はOである。他の実施形態において、 Z_1 は $C(R_{14})_2$ であり、そして Z_2 は $C(R_{14})_2$ である。

【0067】

40

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R_{14} が独立してHまたはFである、式(I-A)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各 R_{14} はHである。他の実施形態において、 R_{14} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{14} はDである。

【0068】

他の実施形態において、各 R_{14} はFである。

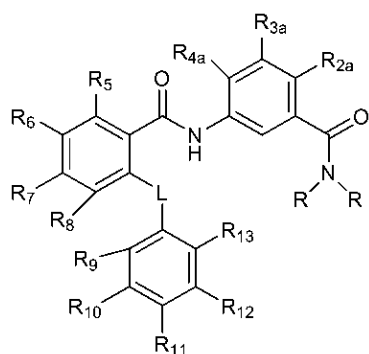
【0069】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I-A)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0070】

50

別の局面において、本発明は、式（I-A-1）
【化23】



I-A-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-A-1）において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；

各Rは独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R_{2a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{3a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{4a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、およびR₇は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₈は、Hまたは-O-(CH₂)_n-R_wであり；

R₉、R₁₀、およびR₁₁は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₁₂およびR₁₃は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各R_wは独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは、0または1であり；

ここでR₅、R₆、R₇、およびR₈のうちの少なくとも1つはHではなく；

R₇がC₁～C₆アルキルである場合、R_{2a}はHではなく；

R_{4a}がハロである場合、R_{2a}はHではない。

【0071】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOまたは単結合である、式（I-A-1）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、LはOである。他の実施形態において、Lは単結合である。

【0072】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、HまたはCH₃である、式（I-A-1）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各RはCH₃である。

10

20

30

40

50

【0073】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2a} が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{2a} は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} はハロである。他の実施形態において、 R_{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、F、Cl、OH、または CH_3 である。他の実施形態において、 R_{2a} はHである。他の実施形態において、 R_{2a} はFである。他の実施形態において、 R_{2a} はClである。他の実施形態において、 R_{2a} はOHである。他の実施形態において、 R_{2a} は CH_3 である。

10

【0074】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3a} がHまたはハロである、式(I-A-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{3a} はハロである。他の実施形態において、 R_{3a} は、HまたはFである。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。他の実施形態において、 R_{3a} はFである。

20

【0075】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-A-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたは CH_3 である。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。他の実施形態において、 R_{4a} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{4a} はDである。他の実施形態において、 R_{4a} は CH_3 である。

【0076】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、F、 CF_3 、または OCH_3 である。他の実施形態において、 R_5 はHである。他の実施形態において、 R_5 はFである。他の実施形態において、 R_5 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_5 は OCH_3 である。

30

40

【0077】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル

50

ル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 はハロである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は非置換の3員～6員シクロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は、H、F、Cl、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、またはシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_6 はHである。他の実施形態において、 R_6 はFである。他の実施形態において、 R_6 はClである。他の実施形態において、 R_6 は CHF_2 である。他の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_6 は CF_2CF_3 である。他の実施形態において、 R_6 は OCF_3 である。他の実施形態において、 R_6 はシクロプロピルである。

【0078】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWはOであり、nは1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は、H、F、 CF_3 、 OCH_3 、または OCH_2Ph である。他の実施形態において、 R_7 はHである。他の実施形態において、 R_7 はFである。他の実施形態において、 R_7 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_7 は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_7 は OCH_2Ph である。

【0079】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が $-O-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_8 は $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで n は1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、および $C_1\sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_8 は、Hまたは OCH_2Ph である。他の実施形態において、 R_8 はHである。他の実施形態において、 R_8 は OCH_2Ph である。

【0080】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1\sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は0であり、そして R_w は5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、および $C_1\sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_9 は、H、F、Cl、OH、 CH_3 、 OCH_3 、または1-メチルピラゾール-5-イルである。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。他の実施形態において、 R_9 はFである。他の実施形態において、 R_9 はClである。他の実施形態において、 R_9 はOHである。他の実施形態において、 R_9 は CH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は $OC(^1H)_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は $OC D_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は1-メチルピラゾール-5-イルである。

【0081】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が、H、ハロ、OH、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} は、ハロ、OH、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、OH、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、またはOHである。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、F、Cl、OH、または OCH_3 である。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。他の実施形態において、 R_{10} はFである。他の実施形態において、 R_{10} はClである。他の実施形態において、 R_{10} はOHである。他の実施形態において、 R_{10} は OCH_3 である。

【0082】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、H、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-A-1)の化合物またはその薬学的に

受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、 H 、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、 H 、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、 F 、 $OC H_3$ 、または $OC F_3$ である。他の実施形態において、 R_{11} は H である。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} は D である。他の実施形態において、 R_{11} は F である。他の実施形態において、 R_{11} は $OC H_3$ である。他の実施形態において、 R_{11} は $OC F_3$ である。

10

【0083】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} が H である、式（I-A-1）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0084】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} が H である、式（I-A-1）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{13} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{13} は D である。

【0085】

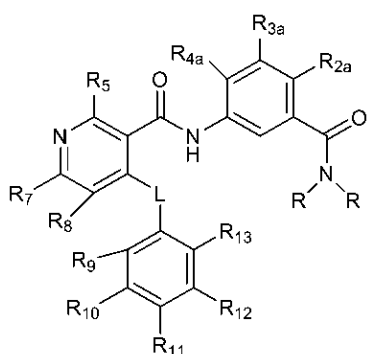
いくつかの実施形態において、本発明は、式（I-A-1）の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

20

【0086】

別の局面において、本発明は、式（I-A-2）

【化24】



30

I-A-2

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-A-2）において：

L は、 O 、 $C(R)_2$ 、または単結合であり；

各 R は独立して、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{2a} は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

40

R_{3a} は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{4a} は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 および R_7 は各々独立して、 H 、ハロ、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、 H または $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、 H 、ハロ、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキ

50

ル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0または1であり；

ここで R_5 、 R_7 、および R_8 のうちの少なくとも1つはHではなく；

R_7 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R_{2a} はHではなく；

R_{4a} がハロである場合、 R_{2a} はHではない。

【0087】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOまたは単結合である、式(I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、LはOである。他の実施形態において、Lは単結合である。

【0088】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0089】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2a} が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{2a} は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} はハロである。他の実施形態において、 R_{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、F、 CH_3 、または OCH_3 である。他の実施形態において、 R_{2a} はHである。他の実施形態において、 R_{2a} はFである。他の実施形態において、 R_{2a} は CH_3 である。他の実施形態において、 R_{2a} は OCH_3 である。

【0090】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3a} がHまたはハロである、式(I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{3a} はハロである。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。

【0091】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。

【0092】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態に

10

20

30

40

50

において、 R_5 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は H である。

【0093】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は O であり、 n は1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は0であり、そして R_w は3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 CF_3 、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、または2, 2-ジフルオロシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は $CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態において、 R_7 は $C(CH_3)_3$ である。他の実施形態において、 R_7 は $CF(CH_3)_2$ である。他の実施形態において、 R_7 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_7 はシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は1-メチルシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は2-メチルシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は2, 2-ジフルオロシクロプロピルである。

【0094】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が $-O-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_8 は $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで n は1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_8 は H である。

【0095】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-2)の化

合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は0であり、そして R_w は5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_9 は、 H または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H または OCH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は H である。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 は D である。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は $OC(^1H)_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は OCD_3 である。

【0096】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が、 H 、ハロ、 OH 、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} は、ハロ、 OH 、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、 H 、 OH 、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、 H 、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、 H 、ハロ、または OH である。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、 H またはハロである。他の実施形態において、 R_{10} は、 H 、 F または Cl である。他の実施形態において、 R_{10} は H である。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} は D である。他の実施形態において、 R_{10} は F である。他の実施形態において、 R_{10} は Cl である。

【0097】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、 H 、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、 H 、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、 F または OCF_3 である。他の実施形態において、 R_{11} は H である。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} は D である。他の実施形態において、 R_{11} は F である。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

【0098】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} が H である、式(I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0099】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式(I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

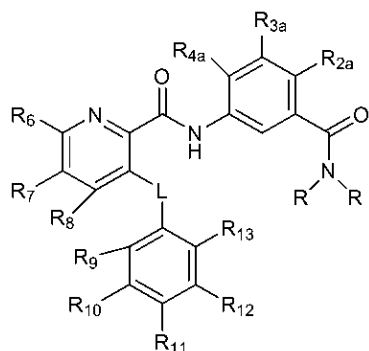
【0100】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I-A-2)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0101】

別の局面において、本発明は、式(I-A-3)

【化25】



I-A-3

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式(I-A-3)において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；

各Rは独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R_{2a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{3a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{4a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R₆およびR₇は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₈は、Hまたは-O-(CH₂)_n-R_wであり；

R₉、R₁₀、およびR₁₁は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₁₂およびR₁₃は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各R_wは独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは、0または1であり；

ここでR₆、R₇、およびR₈のうちの少なくとも1つはHではなく；

R₇がC₁～C₆アルキルである場合、R_{2a}はHではなく；

R_{4a}がハロである場合、R_{2a}はHではない。

【0102】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式(I-A-3)の化合物ま

たはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0103】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、HまたはCH₃である、式(I-A-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各RはCH₃である。

【0104】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{2a}が、H、ハロ、OH、C₁~C₆アルキル、またはC₁~C₆アルコキシである、式(I-A-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{2a}は、ハロ、OH、C₁~C₆アルキル、またはC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a}は、H、OH、C₁~C₆アルキル、またはC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a}は、H、ハロ、OH、またはC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a}は、H、ハロ、OH、またはC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{2a}はハロである。他の実施形態において、R_{2a}はC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{2a}はC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a}は、Hまたはハロである。他の実施形態において、R_{2a}は、HまたはFである。他の実施形態において、R_{2a}はHである。他の実施形態において、R_{2a}はFである。

【0105】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{3a}がHまたはハロである、式(I-A-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{3a}はハロである。他の実施形態において、R_{3a}はHである。

【0106】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{4a}がHまたはC₁~C₆アルキルである、式(I-A-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{4a}はC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{4a}はHである。

【0107】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₆が、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである、式(I-A-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₆は、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₆はハロである。他の実施形態において、R₆はC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R₆はC₁~C₆ハロアルキルである。他の実施形態において、R₆はC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₆はC₁~C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₆は-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は-W-(CH₂)_n-R_wであり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そしてR_wは非置換の3員~6員シクロアルキルである。他の実施形態において、R₆はHである。

【0108】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWはOであり、nは1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は CF_3 である。

【0109】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が $-O-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_8 は $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでnは1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_8 はHである。

【0110】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で

置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。

【0111】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} は、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、またはOHである。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。

【0112】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-A-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

【0113】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式(I-A-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0114】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式(I-A-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

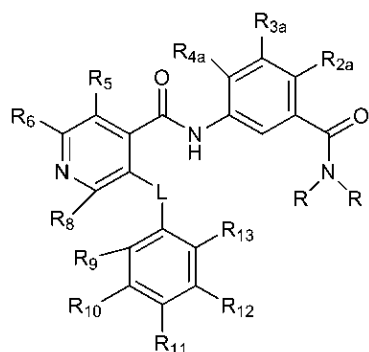
【0115】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I-A-3)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0116】

別の局面において、本発明は、式(I-A-4)

【化26】



I-A-4

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式(I-A-4)において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；
 各Rは独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；
 R_{2a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；
 R_{3a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；
 R_{4a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；
 R₅およびR₆は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；
 R₈は、Hまたは-O-(CH₂)_n-R_wであり；
 R₉、R₁₀、およびR₁₁は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；
 R₁₂およびR₁₃は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；
 各Wは独立して、Oまたは単結合であり；
 各R_wは独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして
 nは、0または1であり；
 ここでR₅、R₆、およびR₈のうちの少なくとも1つはHではなく；
 R_{4a}がハロである場合、R_{2a}はHではない。

【0117】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOまたは単結合である、式(I-A-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、LはOである。他の実施形態において、Lは単結合である。

【0118】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、HまたはCH₃である、式(I-A-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各RはCH₃である。

【0119】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{2a}が、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシである、式(I-A-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{2a}は、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a}は、H、OH、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a}は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a}は、H、ハロ、OH、またはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a}は、H、ハロ、OH、またはC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{2a}はハロである。他の実施形態において、R_{2a}はC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{2a}はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a}はFである。

【0120】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{3a}がHまたはハロである、式(I-A-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{3a}はハロである。他の実施形態において、R_{3a}はHである。

【0121】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-A-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。

【0122】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、F、または CH_3 である。他の実施形態において、 R_5 はHである。他の実施形態において、 R_5 はFである。他の実施形態において、 R_5 は CH_3 である。

【0123】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 はハロである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は非置換の3員～6員シクロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、 CF_3 、またはシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_6 はHである。他の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_6 はシクロプロピルである。

【0124】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が $-O-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において

、 R_8 は $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで n は1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、および $C_1\sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_8 はHである。

【0125】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1\sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は0であり、そして R_w は5員～6員ヘテロアリアルであり、ここでこの5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、および $C_1\sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_9 は、Hまたは $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、Hまたは OCH_3 である。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。

【0126】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が、H、ハロ、OH、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} は、ハロ、OH、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、OH、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、またはOHである。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。

【0127】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、H、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-A-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、Fまたは OCF_3 である。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。他の実施形態において、 R_{11} はFである。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

【0128】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式（I-A-4）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0129】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式（I-A-4）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

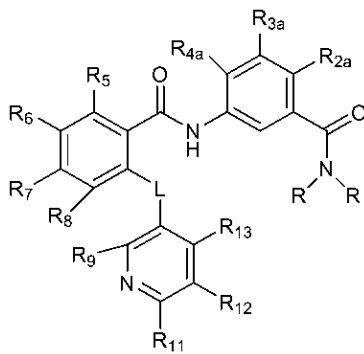
【0130】

いくつかの実施形態において、本発明は、式（I-A-4）の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0131】

別の局面において、本発明は、式（I-A-5）

【化27】



I-A-5

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-A-5）において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；

各Rは独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R_{2a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{3a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{4a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、およびR₇は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₈は、Hまたは-O-(CH₂)_n-R_wであり；

R₉およびR₁₁は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₁₂およびR₁₃は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各R_wは独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは、0または1であり；

ここでR₅、R₆、R₇、およびR₈のうちの少なくとも1つはHではなく；

R_7 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R_{2a} はHではなく；

R_{4a} がハ口である場合、 R_{2a} はHではない。

【0132】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式(I-A-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0133】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(I-A-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0134】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2a} が、H、ハ口、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{2a} は、ハ口、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハ口、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハ口、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} はハ口である。他の実施形態において、 R_{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} はFである。

【0135】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3a} がHまたはハ口である、式(I-A-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{3a} はハ口である。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。

【0136】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-A-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。

【0137】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキルである。他の実施形態において、 R_5 はハ口である。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、Hまたはハ口である。他の実施形態において、 R_5 は、HまたはFである。他の実施形態において、 R_5 はHである。他の実施形態において、 R_5 はFである。

【0138】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 が、H、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_6 は、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$

である。他の実施形態において、 R_6 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 はハロである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は0であり、そして R_w は非置換の3員～6員シクロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は、 Cl または CF_3 である。他の実施形態において、 R_6 は Cl である。他の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。

【0139】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は O であり、 n は1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は0であり、そして R_w は3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H またはハロである。他の実施形態において、 R_7 は、 H または Cl である。他の実施形態において、 R_7 は H である。他の実施形態において、 R_7 は Cl である。

【0140】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が $-O-(CH_2)_n-R_w$ である、式(

I-A-5) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_8 は $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで n は 1 であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_8 は H である。

【0141】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式 (I-A-5) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は 0 であり、そして R_w は 5 員～6 員ヘテロアリアルであり、ここでこの 5 員～6 員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_9 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H または OCH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は H である。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 は D である。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。

【0142】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式 (I-A-5) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、Cl、 OCH_3 、または OCF_3 である。他の実施形態において、 R_{11} は H である。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} は D である。他の実施形態において、 R_{11} は Cl である。他の実施形態において、 R_{11} は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

【0143】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} が H である、式 (I-A-5) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0144】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} が H である、式 (I-A-5) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

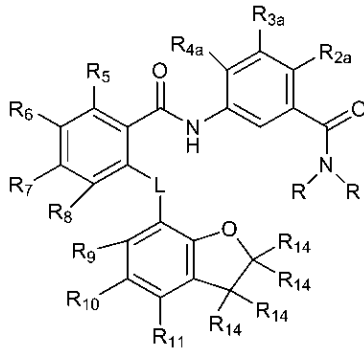
【0145】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 (I-A-5) の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0146】

別の局面において、本発明は、式（I-A-6）

【化28】



I-A-6

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-A-6）において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；

各Rは独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R_{2a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{3a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{4a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、およびR₇は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₈は、Hまたは-O-(CH₂)_n-R_wであり；

R₉、R₁₀、およびR₁₁は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

各R₁₄は独立して、H、ハロ、C₁～C₄アルキル、またはC₁～C₄ハロアルキルであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各R_wは独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは、0または1であり；

ここでR₅、R₆、R₇、およびR₈のうちの少なくとも1つはHではなく；

R₇がC₁～C₆アルキルである場合、R_{2a}はHではなく；

R_{4a}がハロである場合、R_{2a}はHではない。

【0147】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式（I-A-6）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0148】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、HまたはCH₃である、式（I-A-6）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各RはCH₃である。

【0149】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2a} が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{2a} は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} はハロである。他の実施形態において、 R_{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} はFである。

10

【0150】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3a} がHまたはハロである、式(I-A-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{3a} はハロである。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。

【0151】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-A-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。

【0152】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 はFである。

20

30

【0153】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 はハロである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ア

40

50

ルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は0であり、そして R_w は非置換の3員～6員シクロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。

【0154】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は O であり、 n は1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は0であり、そして R_w は3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は H である。

【0155】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が $-O-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_8 は $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで n は1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_8 は H である。

【0156】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において

、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は0であり、そして R_w は5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されている。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。

【0157】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} は、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、またはOHである。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。

【0158】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-A-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。

【0159】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R_{14} がHである、式(I-A-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

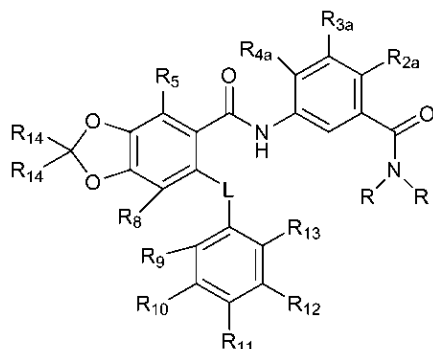
【0160】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I-A-6)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0161】

別の局面において、本発明は、式(I-A-7)

【化29】



I-A-7

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式 (I-A-7) において：

L は、O、C(R)₂、または単結合であり；

各 R は独立して、H または C₁～C₆ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{4a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R₅ は、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W- (CH₂)_n - R_w であり；

R₈ は、H または -O- (CH₂)_n - R_w であり；

R₉、R₁₀、および R₁₁ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W- (CH₂)_n - R_w であり；

R₁₂ および R₁₃ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W- (CH₂)_n - R_w であり；

各 R₁₄ は独立して、H、ハロ、C₁～C₄ アルキル、または C₁～C₄ ハロアルキルであり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールであり、ここでこの 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆ アルキル、および C₁～C₆ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R_{4a} がハロである場合、R_{2a} は H ではない。

【0162】

いくつかの実施形態において、本発明は、L が O である、式 (I-A-7) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0163】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R が独立して、H または CH₃ である、式 (I-A-7) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各 R は H である。他の実施形態において、各 R は CH₃ である。

【0164】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{2a} が、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、または C₁～C₆ アルコキシである、式 (I-A-7) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{2a} は、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、または C₁～C₆ アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a} は、H、OH、C₁～C₆ アルキル、または C₁～C₆ アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a} は、H、ハロ、OH、または C₁～C₆ アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a} は、H、ハロ、OH、または C₁～C₆ アルキルである。他の実施形態において、R_{2a} はハロである。他の実施形態において、R_{2a} は C₁～C₆ アルキルである。他の実施形態において、R_{2a} は C₁～C₆ アルコキシである。他の実施形態において、R_{2a} は F である。

【0165】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{3a} が H またはハロである、式 (I-A-7) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{3a}

10

20

30

40

50

はハロである。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。

【0166】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-A-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。

【0167】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 はHである。

【0168】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が $-O-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_8 は $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでnは1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_8 はHである。

【0169】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は5員～6員ヘテロアリアルであり、ここでこの5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。

【0170】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} は、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他

の実施形態において、 R_{10} は、H、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、またはOHである。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。

【0171】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式（I-A-7）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。他の実施形態において、 R_{11} はOCF₃である。

【0172】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式（I-A-7）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0173】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式（I-A-7）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0174】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R_{14} がFである、式（I-A-7）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

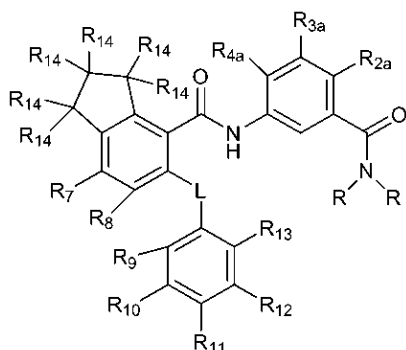
【0175】

いくつかの実施形態において、本発明は、式（I-A-7）の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0176】

別の局面において、本発明は、式（I-A-8）

【化30】



I-A-8

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-A-8）において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；

各Rは独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{4a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、Hまたは $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは、0または1であり；

ここで R_7 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R_{2a} はHではなく；

R_{4a} がハロである場合、 R_{2a} はHではない。

【0177】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0178】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0179】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2a} が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{2a} は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} はハロである。他の実施形態において、 R_{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{2a} はFである。

【0180】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3a} がHまたはハロである、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{3a} はハロである。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。

【0181】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。

【0182】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWはOであり、nは1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 はHである。

【0183】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が $-O-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_8 は $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでnは1であり、そして R_w はフェニルであり、ここでこのフェニルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_8 はHである。

【0184】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_9 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で

置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。

【0185】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} は、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} は、H、ハロ、またはOHである。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。

【0186】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。他の実施形態において、 R_{11} はOCF₃である。

【0187】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0188】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0189】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R_{14} が独立して、HまたはFである、式(I-A-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

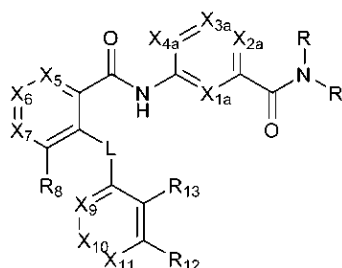
【0190】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I-A-8)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0191】

別の局面において、本発明は、式(I-B)

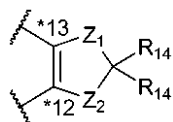
【化31】



I-B

子と一緒に、式：

【化 3 4】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、O または $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールであり、ここでこの 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R_8 が H である場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも 1 つは、N でも CH でもなく；

X_{1a} 、 X_{2a} 、 X_{3a} 、および X_{4a} のうちの 1 つまたは 2 つは、N または $N^+ - O^-$ であり；

X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 1 個以下が N であり；

X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの 1 個以下が N である。

【0192】

いくつかの実施形態において、本発明は、L が O である、式 (I-B) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0193】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{1a} が N である、式 (I-B) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{1a} は CH である。

【0194】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{2a} が N または $N^+ - O^-$ である、式 (I-B) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{2a} は N である。他の実施形態において、 X_{2a} は $N^+ - O^-$ である。他の実施形態において、 X_{2a} は CR_{2a} である。

【0195】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{3a} が N である、式 (I-B) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{3a} は CR_{3a} である。

【0196】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{4a} が N である、式 (I-B) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{4a} は CR_{4a} である。

【0197】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_5 が N である、式 (I-B) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_5 は CR_5 である。

【0198】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_6 が N である、式 (I-B) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_6 は CR_6 である。

【0199】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_7 が N である、式 (I-B) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_7 は CR_7 である。

【0200】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_9 がNである、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_9 は CR_9 である。

【0201】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{10} がNである、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{10} は CR_{10} である。

【0202】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{11} がNである、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{11} は CR_{11} である。

【0203】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0204】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2a} がHまたはハ口である、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{2a} はハ口である。他の実施形態において、 R_{2a} は、HまたはFである。他の実施形態において、 R_{2a} はHである。他の実施形態において、 R_{2a} はFである。

【0205】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{3a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{3a} は、Hまたは CH_3 である。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。他の実施形態において、 R_{3a} は CH_3 である。

【0206】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} が、H、ハ口、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は、ハ口または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたはハ口である。他の実施形態において、 R_{4a} はハ口である。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、H、F、Cl、または CH_3 である。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。他の実施形態において、 R_{4a} はFである。他の実施形態において、 R_{4a} はClである。他の実施形態において、 R_{4a} は CH_3 である。

【0207】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハ口、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミ

10

20

30

40

50

ノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、F、Cl、 $NHCH_3$ 、 CF_3 、 OCH_3 、または OCH_2CH_3 である。他の実施形態において、 R_5 はHである。他の実施形態において、 R_5 はFである。他の実施形態において、 R_5 はClである。他の実施形態において、 R_5 は $NHCH_3$ である。他の実施形態において、 R_5 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_5 は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_5 は OCH_2CH_3 である。

【0208】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 はハロである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は非置換の3員～6員シクロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は、H、F、Cl、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、またはシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_6 はHである。他の実施形態において、 R_6 はFである。他の実施形態において、 R_6 はClである。他の実施形態において、 R_6 は CH_3 である。他の実施形態において、 R_6 は $C(^1H)_3$ である。他の実施形態において、 R_6 は CD_3 である。他の実施形態において、 R_6 は CHF_2 である。他の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_6 は CF_2CF_3 である。他の実施形態において、 R_6 は $OCHF_2$ である。他の実施形態において、 R_6 は OCF_3 である。他の実施形態において、 R_6 はシクロプロピルである。

【0209】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 および R_6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

10

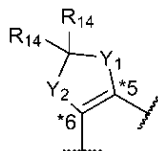
20

30

40

50

【化 3 5】



の環を形成している、式（I-B）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0210】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式（I-B）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は、H、Cl、 $C(CH_3)_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、2,2-ジフルオロシクロプロピル、または1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 はHである。他の実施形態において、 R_7 はClである。他の実施形態において、 R_7 は $C(CH_3)_3$ である。他の実施形態において、 R_7 は $CF(CH_3)_2$ である。他の実施形態において、 R_7 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_7 は $OCHF_2$ である。他の実施形態において、 R_7 は OCF_3 である。他の実施形態において、 R_7 はシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は1-メチルシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は2-メチルシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は2,2-ジフルオロシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。

【0211】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 および R_7 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

10

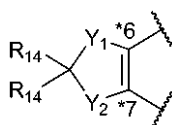
20

30

40

50

【化 3 6】



の環を形成している、式（I-B）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0 2 1 2】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が H である、式（I-B）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0 2 1 3】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式（I-B）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は H である。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、F、Cl、OH、 CH_3 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、または OCF_3 である。他の実施形態において、 R_9 は H である。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 は D である。他の実施形態において、 R_9 は F である。他の実施形態において、 R_9 は Cl である。他の実施形態において、 R_9 は OH である。他の実施形態において、 R_9 は CH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は $C(^1H)_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は CD_3 である。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は $OC(^1H)_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は OCD_3 である。他の実施形態において、 R_9 は $OCHF_2$ である。他の実施形態において、 R_9 は OCF_3 である。

【0 2 1 4】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が H または ハロ である、式（I-B）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} は ハロ である。他の実施形態において、 R_{10} は、H、F、または Cl である。他の実施形態において、 R_{10} は H である。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} は D である。他の実施形態において、 R_{10} は F である。他の実施形態において、 R_{10} は Cl である。

【0 2 1 5】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式（I-B）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は ハロ である。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、F、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、または OCF_3 である。他の実施形態において、 R_{11} は H である。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} は D である。他の実施形態において、 R_{11} は F である。他の

実施形態において、 R_{11} は $OC H_3$ である。他の実施形態において、 R_{11} は $OC H F_2$ である。他の実施形態において、 R_{11} は $OC F_3$ である。

【0216】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{12} はHである。

【0217】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{13} はHである。

【0218】

いくつかの実施形態において、本発明は、 Y_1 がOであり、そして Y_2 が $C(R_{14})_2$ である、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 Y_1 は $C(R_{14})_2$ であり、そして Y_2 はOである。他の実施形態において、 Y_1 はOであり、そして Y_2 はOである。他の実施形態において、 Y_1 は $C(R_{14})_2$ であり、そして Y_2 は $C(R_{14})_2$ である。

【0219】

いくつかの実施形態において、本発明は、 Z_1 がOであり、そして Z_2 が $C(R_{14})_2$ である、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 Z_1 は $C(R_{14})_2$ であり、そして Z_2 はOである。他の実施形態において、 Z_1 はOであり、そして Z_2 はOである。他の実施形態において、 Z_1 は $C(R_{14})_2$ であり、そして Z_2 は $C(R_{14})_2$ である。

【0220】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R_{14} が独立してHまたはFである、式(I-B)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各 R_{14} はHである。他の実施形態において、各 R_{14} はFである。

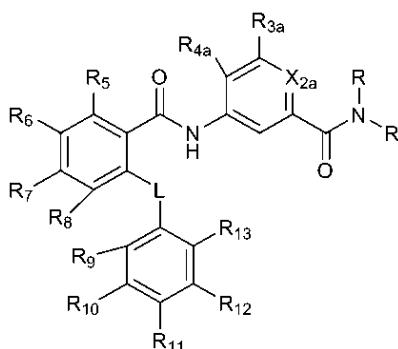
【0221】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I-B)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0222】

別の局面において、本発明は、式(I-B-1)

【化37】



I-B-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式(I-B-1)において：

Lは、O、 $C(R)_2$ 、または単結合であり；

X_{2a} は、Nまたは N^+-O^- であり；

各Rは独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

10

20

30

40

50

R_{3a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{4a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、Hまたは $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0または1であり；

ここで R_5 、 R_6 、 R_7 、および R_8 のうちの少なくとも1つはHではない。

【0223】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式(I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0224】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{2a} がNである、式(I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{2a} は N^+-O^- である。

【0225】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0226】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{3a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{3a} は、Hまたは CH_3 である。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。他の実施形態において、 R_{3a} は CH_3 である。

【0227】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} が、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたはハロである。他の実施形態において、 R_{4a} はハロである。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、H、F、Cl、または CH_3 である。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。他の実施形態において、 R_{4a} はFである。他の実施形態において、 R_{4a} はClである。他の実施形態において、 R_{4a} は CH_3 である。

【0228】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 C_1

～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆アルキルアミノである、式(I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₅は、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆アルキルアミノである。他の実施形態において、R₅は、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆アルキルアミノである。他の実施形態において、R₅は、H、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆アルキルアミノである。他の実施形態において、R₅は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆アルキルアミノである。他の実施形態において、R₅は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、またはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₅はハロである。他の実施形態において、R₅はC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R₅はC₁～C₆ハロアルキルである。他の実施形態において、R₅はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₅はC₁～C₆アルキルアミノである。他の実施形態において、R₅は、H、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆アルキルアミノである。他の実施形態において、R₅は、H、F、Cl、NHCH₃、CF₃、またはOCH₃である。他の実施形態において、R₅はHである。他の実施形態において、R₅はFである。他の実施形態において、R₅はClである。他の実施形態において、R₅はNHCH₃である。他の実施形態において、R₅はCF₃である。他の実施形態において、R₅はOCH₃である。

[0229]

いくつかの実施形態において、本発明は、R₆が、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wである、式(I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₆はハロである。他の実施形態において、R₆はC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R₆はC₁～C₆ハロアルキルである。他の実施形態において、R₆はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₆はC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₆は-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は-W-(CH₂)_n-R_wであり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そしてR_wは非置換の3員～6員シクロアルキルである。他の実施形態において、R₆は、H、F、Cl、CH₃、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、OCHF₂、OCF₃、またはシクロプロピルである。他の実施形態において、R₆はHである。他の実施形態において、R₆はFである。他の実施形態において、R₆はClである。他の実施形態において、R₆はCH₃である。他の実施形態において、R₆はC(¹H)₃である。他の実施形態において、R₆はCD

【 0 2 3 0 】

20

【 0 2 3 1 】

30

【 0 2 3 2 】

50

、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、 F 、 Cl 、 OH 、 CH_3 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、または OCF_3 である。他の実施形態において、 R_9 は H である。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 は D である。他の実施形態において、 R_9 は F である。他の実施形態において、 R_9 は Cl である。他の実施形態において、 R_9 は OH である。他の実施形態において、 R_9 は CH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は $C(^1H)_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は CD_3 である。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は $OC(^1H)_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は OCD_3 である。他の実施形態において、 R_9 は $OCHF_2$ である。他の実施形態において、 R_9 は OCF_3 である。

10

【0233】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が H またはハロである、式(I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は、 H 、 F 、または Cl である。他の実施形態において、 R_{10} は H である。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} は D である。他の実施形態において、 R_{10} は F である。他の実施形態において、 R_{10} は Cl である。

【0234】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、 F 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、または OCF_3 である。他の実施形態において、 R_{11} は H である。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} は D である。他の実施形態において、 R_{11} は F である。他の実施形態において、 R_{11} は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_{11} は $OCHF_2$ である。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

20

30

【0235】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} が H である、式(I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0236】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} が H である、式(I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0237】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I-B-1)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

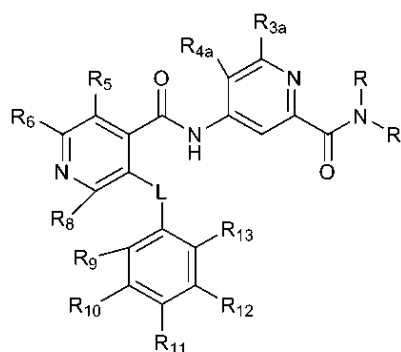
40

【0238】

別の局面において、本発明は、式(I-B-2)

50

【化 3 8】



I-B-2

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-B-2）において：

L は、O、C(R)₂、または単結合であり；

各 R は独立して、H または C₁～C₆ アルキルであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{4a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R₅ および R₆ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W-(CH₂)_n-R_w であるか；あるいは

R₈ は、H または -O-(CH₂)_n-R_w であり；

R₉、R₁₀、および R₁₁ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；

R₁₂ および R₁₃ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールであり、ここでこの 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆ アルキル、および C₁～C₆ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R₅、R₆、および R₈ のうちの少なくとも 1 つは H ではない。

【0239】

いくつかの実施形態において、本発明は、L が O である、式（I-B-2）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0240】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R が独立して、H または CH₃ である、式（I-B-2）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各 R は H である。他の実施形態において、各 R は CH₃ である。

【0241】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{3a} が H または C₁～C₆ アルキルである、式（I-B-2）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{3a} は C₁～C₆ アルキルである。他の実施形態において、R_{3a} は H である。

【0242】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{4a} が、H、ハロ、または C₁～C₆ アルキル

ルである、式 (I-B-2) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、H またはハロである。他の実施形態において、 R_{4a} はハロである。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、H または CH_3 である。他の実施形態において、 R_{4a} は H である。他の実施形態において、 R_{4a} は CH_3 である。

【0243】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである、式 (I-B-2) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、F、 OCH_3 、または OCH_2CH_3 である。他の実施形態において、 R_5 は F である。他の実施形態において、 R_5 は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_5 は OCH_2CH_3 である。

【0244】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式 (I-B-2) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 はハロである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態

において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は0であり、そして R_w は非置換の3員～6員シクロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は、 H または $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は、 H または CF_3 である。他の実施形態において、 R_6 は H である。他の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。

【0245】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が H である、式(I-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0246】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、 OH 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、 OH 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H または CH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は H である。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 は D である。他の実施形態において、 R_9 は CH_3 である。

【0247】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が H またはハロである、式(I-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は H である。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} は D である。

【0248】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1\sim C_6$ アルコキシまたは $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は H である。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} は D である。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

【0249】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} が H である、式(I-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0250】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} が H である、式(I-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0251】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I-B-2)の化合物、すなわち、非塩

10

20

30

40

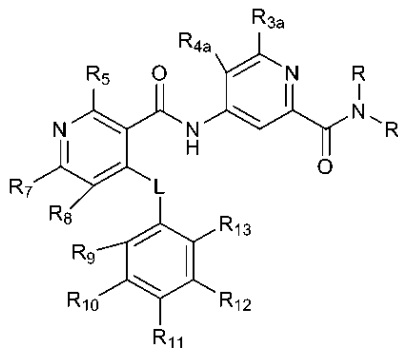
50

形態の化合物に関する。

【0252】

別の局面において、本発明は、式（I-B-3）

【化39】



I-B-3

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-B-3）において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；

各Rは独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R_{3a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{4a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R₅およびR₇は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₈は、Hまたは-O-(CH₂)_n-R_wであり；

R₉、R₁₀、およびR₁₁は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₁₂およびR₁₃は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各R_wは独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは、0または1であり；

ここでR₅、R₇、およびR₈のうちの少なくとも1つはHではない。

【0253】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式（I-B-3）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0254】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、HまたはCH₃である、式（I-B-3）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各RはCH₃である。

【0255】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{3a}がHまたはC₁～C₆アルキルである、式（I-B-3）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、 R_{3a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{3a} は、Hまたは CH_3 である。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。他の実施形態において、 R_{3a} は CH_3 である。

【0256】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} が、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたはハロである。他の実施形態において、 R_{4a} はハロである。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。

【0257】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである、式(I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 はHである。

【0258】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6

10

20

30

40

50

員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-W-(CH_2)_n-R_W$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 $C(CH_3)_3$ 、 $CF(CH_3)_2$ 、 CF_3 、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、2,2-ジフルオロシクロプロピル、または1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は $C(CH_3)_3$ である。他の実施形態において、 R_7 は $CF(CH_3)_2$ である。他の実施形態において、 R_7 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_7 はシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は1-メチルシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は2-メチルシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は2,2-ジフルオロシクロプロピルである。他の実施形態において、 R_7 は1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。

【0259】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 がHである、式(I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0260】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。

【0261】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} がHまたはハロである、式(I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。

【0262】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

【0263】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式(I-B-3)の化合

物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0264】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式（I-B-3）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

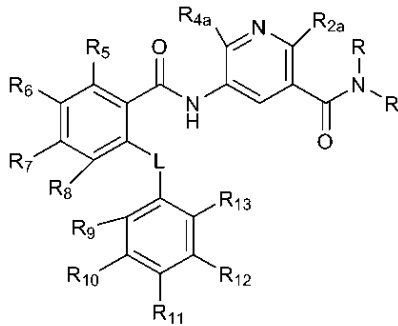
【0265】

いくつかの実施形態において、本発明は、式（I-B-3）の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0266】

別の局面において、本発明は、式（I-B-4）

【化40】



I-B-4

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-B-4）において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；

各Rは独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R_{2a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{4a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、およびR₇は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₈は、Hまたは-O-(CH₂)_n-R_wであり；

R₉、R₁₀、およびR₁₁は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₁₂およびR₁₃は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各R_wは独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは、0または1であり；

ここでR₅、R₆、R₇、およびR₈のうちの少なくとも1つはHではない。

【0267】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式（I-B-4）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0268】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、HまたはCH₃である、式

(I-B-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各RはCH₃である。

【0269】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{2a}がHである、式(I-B-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0270】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{4a}が、H、ハロ、またはC₁~C₆アルキルである、式(I-B-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{4a}は、ハロまたはC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{4a}は、HまたはC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{4a}は、Hまたはハロである。他の実施形態において、R_{4a}はハロである。他の実施形態において、R_{4a}はC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{4a}はHである。

【0271】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₅が、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆アルキルアミノである、式(I-B-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₅は、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆アルキルアミノである。他の実施形態において、R₅は、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆アルキルアミノである。他の実施形態において、R₅は、H、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆アルキルアミノである。他の実施形態において、R₅は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆アルキルアミノである。他の実施形態において、R₅は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、またはC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₅はハロである。他の実施形態において、R₅はC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R₅はC₁~C₆ハロアルキルである。他の実施形態において、R₅はC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₅はC₁~C₆アルキルアミノである。他の実施形態において、R₅はFである。

【0272】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₆が、H、ハロ、CN、OH、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₁~C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wである、式(I-B-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₆はハロである。他の実施形態において、R₆はC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、

R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は0であり、そして R_w は非置換の3員～6員シクロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。

【0273】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-B-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここで W は単結合であり、 n は0であり、そして R_w は3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 は H である。

【0274】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が H である、式(I-B-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0275】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は H である。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 は D である。他の実施形態において

、 R_9 は OCH_3 である。

【0276】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} がHまたはハロである、式(I-B-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。

【0277】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。

【0278】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式(I-B-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0279】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式(I-B-4)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

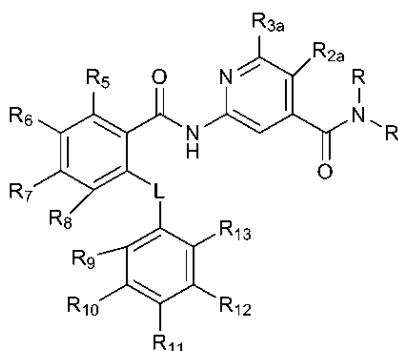
【0280】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I-B-4)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0281】

別の局面において、本発明は、式(I-B-5)

【化41】



I-B-5

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式(I-B-5)において：

Lは、O、 $C(R)_2$ 、または単結合であり；

各Rは独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$

アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、Hまたは $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、および $C_1\sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは、0または1であり；

ここで R_5 、 R_6 、 R_7 、および R_8 のうちの少なくとも1つはHではない。

【0282】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式(I-B-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0283】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(I-B-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0284】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2a} がHである、式(I-B-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0285】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3a} がHまたは $C_1\sim C_6$ アルキルである、式(I-B-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{3a} は $C_1\sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。

【0286】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ アルキルアミノである、式(I-B-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、または $C_1\sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1\sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1\sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1\sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 はFである。

【0287】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-B-5)の化

10

20

30

40

50

合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 はハロである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は非置換の3員～6員シクロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。

【0288】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-B-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 はHである。

【0289】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 がHである、式(I-B-5)の化合物

またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0290】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。他の実施形態において、 R_9 は $OC H_3$ である。

10

【0291】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} がHまたはハロである、式(I-B-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。

20

【0292】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。他の実施形態において、 R_{11} は $OC F_3$ である。

30

【0293】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式(I-B-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0294】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式(I-B-5)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

40

【0295】

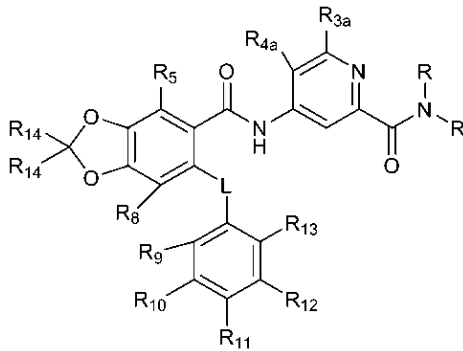
いくつかの実施形態において、本発明は、式(I-B-5)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0296】

別の局面において、本発明は、式(I-B-6)

50

【化 4 2】



I-B-6

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-B-6）において：

L は、O、C(R)₂、または単結合であり；

各 R は独立して、H または C₁～C₆ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{4a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R₅ は、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W- (CH₂)_n-R_w であり；

R₈ は、H または -O- (CH₂)_n-R_w であり；

R₉、R₁₀、および R₁₁ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W- (CH₂)_n-R_w であり；

R₁₂ および R₁₃ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W- (CH₂)_n-R_w であり；

各 R₁₄ は独立して、H、ハロ、C₁～C₄ アルキル、または C₁～C₄ ハロアルキルであり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールであり、ここでこの 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆ アルキル、および C₁～C₆ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は 0 または 1 である。

【0297】

いくつかの実施形態において、本発明は、L が O である、式（I-B-6）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0298】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R が独立して、H または CH₃ である、式（I-B-6）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各 R は H である。他の実施形態において、各 R は CH₃ である。

【0299】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{3a} が H または C₁～C₆ アルキルである、式（I-B-6）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、 R_{3a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。

【0300】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} が、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたはハロである。他の実施形態において、 R_{4a} はハロである。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。

【0301】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである、式(I-B-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 はHである。

【0302】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 がHである、式(I-B-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0303】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。他の実施形態において、 R_9 は OC_2H_5 である。

【0304】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} がHまたはハロである、式(I-B-6)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。

【0305】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式（I-B-6）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。他の実施形態において、 R_{11} はOCF₃である。

10

【0306】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式（I-B-6）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0307】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式（I-B-6）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0308】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R_{14} がFである、式（I-B-6）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

20

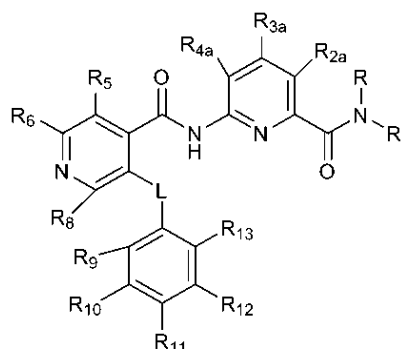
【0309】

いくつかの実施形態において、本発明は、式（I-B-6）の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0310】

別の局面において、本発明は、式（I-B-7）

【化43】



30

I-B-7

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-B-7）において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；

40

各Rは独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{4a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 および R_6 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

50

R_8 は、H または $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R_5 、 R_6 、および R_8 のうちの少なくとも1つはHではない。

【0311】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式(I-B-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0312】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(I-B-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0313】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2a} がFである、式(I-B-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0314】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{3a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。

【0315】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} が、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたはハロである。他の実施形態において、 R_{4a} はハロである。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。

【0316】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである、式(I-B-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実

施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 はFである。

【0317】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-B-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は非置換の3員～6員シクロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 はHである。

【0318】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 がHである、式(I-B-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0319】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-7)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。

【0320】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} がHまたはハロである、式(I-B-

7) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は H である。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} は D である。

【0321】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式 (I-B-7) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は H である。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} は D である。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

【0322】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} が H である、式 (I-B-7) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0323】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} が H である、式 (I-B-7) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

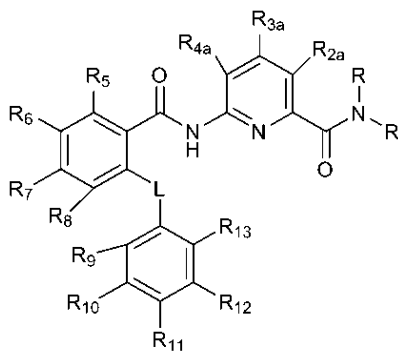
【0324】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 (I-B-7) の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0325】

別の局面において、本発明は、式 (I-B-8)

【化44】



I-B-8

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式 (I-B-8) において：

L は、O、 $C(R)_2$ 、または単結合であり；

各 R は独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{4a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、H または $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R_5 、 R_6 、 R_7 、および R_8 のうちの少なくとも1つはHではない。

【0326】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式(I-B-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0327】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(I-B-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0328】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2a} がFである、式(I-B-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0329】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{3a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。

【0330】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} が、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたはハロである。他の実施形態において、 R_{4a} はハロである。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。

【0331】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである、式(I-B-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実

10

20

30

40

50

【 0 3 3 2 】

20

【 0 3 3 3 】

50

り、 n は0であり、そして R_w は3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 はHである。

【0334】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 がHである、式(I-B-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0335】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。他の実施形態において、 R_9 は OC_1H_3 である。他の実施形態において、 R_9 は $OC(^1H)_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は OC_1D_3 である。

【0336】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} がHまたはハロである、式(I-B-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。

【0337】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

【0338】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式(I-B-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0339】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式(I-B-8)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

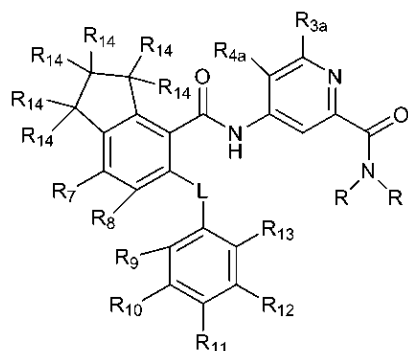
【0340】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I-B-8)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0341】

別の局面において、本発明は、式（I-B-9）

【化45】



I-B-9

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-B-9）において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；

各Rは独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R_{3a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{4a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R₇は、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₈は、Hまたは-O-(CH₂)_n-R_wであり；

R₉、R₁₀、およびR₁₁は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₁₂およびR₁₃は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

各R₁₄は独立して、H、ハロ、C₁～C₄アルキル、またはC₁～C₄ハロアルキルであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各R_wは独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは0または1である。

【0342】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式（I-B-9）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0343】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、HまたはCH₃である、式（I-B-9）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各RはCH₃である。

【0344】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{3a}がHまたはC₁～C₆アルキルである、式（I-B-9）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{3a}はC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{3a}はHである。

【0345】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} が、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B-9)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたはハロである。他の実施形態において、 R_{4a} はハロである。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。

【0346】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、式(I-B-9)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ である。他の実施形態において、 R_7 は $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そして R_w は3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、 R_7 はHである。

【0347】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 がHである、式(I-B-9)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0348】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I-B-9)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はハロである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim$

C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₉はHである。他の実施形態において、R₉は¹Hである。他の実施形態において、R₉はDである。

【0349】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₀がHまたはハロである、式（I-B-9）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₁₀はハロである。他の実施形態において、R₁₀はHである。他の実施形態において、R₁₀は¹Hである。他の実施形態において、R₁₀はDである。

【0350】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₁が、ハロ、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである、式（I-B-9）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₁₁は、C₁～C₆アルコキシまたはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁は、ハロまたはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁は、ハロまたはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はハロである。他の実施形態において、R₁₁はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はHである。他の実施形態において、R₁₁は¹Hである。他の実施形態において、R₁₁はDである。他の実施形態において、R₁₁はOCF₃である。

【0351】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₂がHである、式（I-B-9）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0352】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₃がHである、式（I-B-9）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0353】

いくつかの実施形態において、本発明は、各R₁₄が独立してHまたはFである、式（I-B-9）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

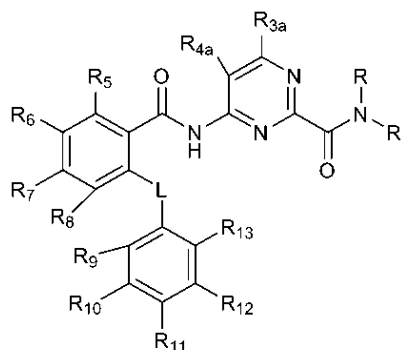
【0354】

いくつかの実施形態において、本発明は、式（I-B-9）の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0355】

別の局面において、本発明は、式（I-B-10）

【化46】



I-B-10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（I-B-10）において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；

各Rは独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R_{3a}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{4a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、Hまたは $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは、0または1であり；

ここで R_5 、 R_6 、 R_7 、および R_8 のうちの少なくとも1つはHではない。

【0356】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式(I-B-10)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0357】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(I-B-10)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0358】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3a} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B-10)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{3a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{3a} はHである。

【0359】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4a} が、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I-B-10)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4a} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} は、Hまたはハロである。他の実施形態において、 R_{4a} はハロである。他の実施形態において、 R_{4a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4a} はHである。

【0360】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである、式(I-B-10)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ

10

20

30

40

50

【 0 3 6 1 】

30

【 0 3 6 2 】

50

C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₇は-W-(CH₂)_n-R_wである。他の実施形態において、R₇は-W-(CH₂)_n-R_wであり、ここでWは単結合であり、nは0であり、そしてR_wは3員～6員シクロアルキルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキルは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよい。他の実施形態において、R₇はHである。

【0363】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₈がHである、式(I-B-10)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0364】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₉が、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである、式(I-B-10)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₉は、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₉は、H、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₉は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₉は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₉は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₉は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₉はハロである。他の実施形態において、R₉はC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R₉はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₉はC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₉はHである。他の実施形態において、R₉は¹Hである。他の実施形態において、R₉はDである。他の実施形態において、R₉はOCH₃である。

【0365】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₀がHまたはハロである、式(I-B-10)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₁₀はハロである。他の実施形態において、R₁₀はHである。他の実施形態において、R₁₀は¹Hである。他の実施形態において、R₁₀はDである。

【0366】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₁が、ハロ、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである、式(I-B-10)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₁₁は、C₁～C₆アルコキシまたはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁は、ハロまたはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁は、ハロまたはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はハロである。他の実施形態において、R₁₁はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はHである。他の実施形態において、R₁₁は¹Hである。他の実施形態において、R₁₁はDである。他の実施形態において、R₁₁はOCF₃である。

【0367】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₂がHである、式(I-B-10)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0368】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₃がHである、式(I-B-10)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0369】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(I-B-10)の化合物、すなわち、非

10

20

30

40

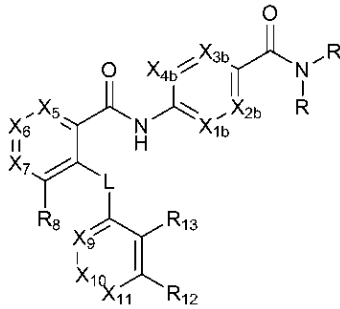
50

塩形態の化合物に関する。

【0370】

別の局面において、本発明は、式（II）

【化47】



II

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（II）において：

L は、O、C(R)₂、または単結合であり；

X_{1b} は、N または C R_{1b} であり；

X_{2b} は、N または C R_{2b} であり；

X_{3b} は、N または C R_{3b} であり；

X_{4b} は、N または C R_{4b} であり；

X₅ は、N または C R₅ であり；

X₆ は、N または C R₆ であり；

X₇ は、N または C R₇ であり；

X₉ は、N または C R₉ であり；

X₁₀ は、N または C R₁₀ であり；

X₁₁ は、N または C R₁₁ であり；

各 R は独立して、H または C₁～C₆ アルキルであり；

R_{1b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{2b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{3b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

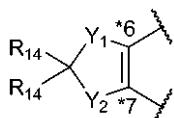
R_{4b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、および R₇ は、以下のように定義され：

(i) R₅、R₆、および R₇ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W-(CH₂)_n-R_w であるか；

(ii) R₅ は、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；そして R₆ および R₇ は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化48】



10

20

30

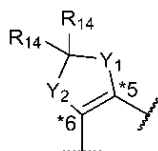
40

50

の環を形成するか；あるいは

(i i i) R_5 および R_6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化 4 9】



の環を形成し；そして

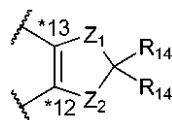
R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、H または $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化 5 0】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、O または $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールであり、ここでこの 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R_8 が H である場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも 1 つは、N でも CH でもなく；

X_{1b} 、 X_{2b} 、 X_{3b} 、および X_{4b} のうちの 2 個以下が N であり；

X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 1 個以下が N であり；

X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの 1 個以下が N である。

【0 3 7 1】

いくつかの実施形態において、本発明は、L が O である、式 (I I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0 3 7 2】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{1b} が N である、式 (I I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{1b} は CR_{1b} である。

【0 3 7 3】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{2b} が N である、式 (I I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{2b} は CR_{2b} である。

【0 3 7 4】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{3b} が N である、式 (I I) の化合物また

10

20

30

40

50

はその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{3b} は CR_{3b} である。

【0375】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{4b} がNである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{4b} は CR_{4b} である。

【0376】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_5 がNである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_5 は CR_5 である。

【0377】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_6 がNである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_6 は CR_6 である。

【0378】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_7 がNである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_7 は CR_7 である。

【0379】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_9 がNである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_9 は CR_9 である。

【0380】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{10} がNである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{10} は CR_{10} である。

【0381】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_{11} がNである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 X_{11} は CR_{11} である。

【0382】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0383】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{1b} が、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{1b} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、Hまたはハロである。他の実施形態において、 R_{1b} はハロである。他の実施形態において、 R_{1b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、H、F、または CH_3 である。他の実施形態において、 R_{1b} はHである。他の実施形態において、 R_{1b} はFである。他の実施形態において、 R_{1b} は CH_3 である。

【0384】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2b} がHまたはハロである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{2b} はハロである。他の実施形態において、 R_{2b} は、HまたはFである。他の実施形態において、 R_{2b} はHである。他の実施形態において、 R_{2b} はFである。

【0385】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3b} がHである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0386】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4b} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4b} は、Hまたは CH_3 である。他の実施形態において、 R_{4b} はHである。他の実施形態において、 R_{4b} は CH_3 である。

【0387】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_W$ である、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、F、Cl、 CF_3 、または OCH_3 である。他の実施形態において、 R_5 はHである。他の実施形態において、 R_5 はFである。他の実施形態において、 R_5 はClである。他の実施形態において、 R_5 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_5 は OCH_3 である。

【0388】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 が、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_W$ である、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 はハロである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、F、Cl、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、または OCF_3 である。他の実施形態において、 R_6 はHである。他の実施形態において、 R_6 はFである。他の実施形態において、 R_6 はClである。他の実施形態において、 R_6 は $OCHF_2$ である。他の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_6 は CHF_2 である。他の実施形態において、 R_6 は OCF_3 である。

【0389】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 および R_6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

10

20

30

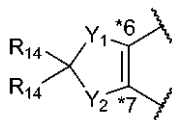
40

50

【 0 3 9 0 】

30

【化 5 2】



【 0 3 9 2 】

40

50

R₉はHである。他の実施形態において、R₉は¹Hである。他の実施形態において、R₉はDである。他の実施形態において、R₉はCH₃である。他の実施形態において、R₉はOCH₃である。他の実施形態において、R₉はOC(¹H)₃である。他の実施形態において、R₉はOCD₃である。

【0394】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₀がHまたはハロである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₁₀はハロである。他の実施形態において、R₁₀は、HまたはFである。他の実施形態において、R₁₀はHである。他の実施形態において、R₁₀は¹Hである。他の実施形態において、R₁₀はDである。他の実施形態において、R₁₀はFである。

10

【0395】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₁が、ハロ、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆ハロアルコキシである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₁₁は、C₁~C₆アルコキシまたはC₁~C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁は、ハロまたはC₁~C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁は、ハロまたはC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はハロである。他の実施形態において、R₁₁はC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はC₁~C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁は、F、Cl、またはOCF₃である。他の実施形態において、R₁₁はHである。他の実施形態において、R₁₁は¹Hである。他の実施形態において、R₁₁はDである。他の実施形態において、R₁₁はFである。他の実施形態において、R₁₁はClである。他の実施形態において、R₁₁はOCF₃である。

20

【0396】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₂が、H、ハロ、CN、OH、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₁₂はHである。

【0397】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₃が、H、ハロ、CN、OH、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₁₃はHである。

30

【0398】

いくつかの実施形態において、本発明は、Y₁がOであり、そしてY₂がC(R₁₄)₂である、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、Y₁はC(R₁₄)₂であり、そしてY₂はOである。他の実施形態において、Y₁はOであり、そしてY₂はOである。他の実施形態において、Y₁はC(R₁₄)₂であり、そしてY₂はC(R₁₄)₂である。

【0399】

いくつかの実施形態において、本発明は、各R₁₄が独立してHまたはFである、式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各R₁₄はHである。他の実施形態において、各R₁₄はFである。

40

【0400】

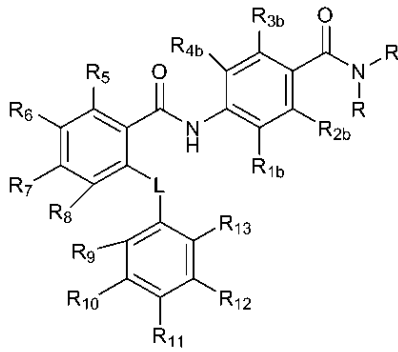
いくつかの実施形態において、本発明は、式(II)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0401】

別の局面において、本発明は、式(II-A-1)

50

【化 5 3】



II-A-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（II-A-1）において：

L は、O、C(R)₂、または単結合であり；

各 R は独立して、H または C₁～C₆ アルキルであり；

R_{1b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{2b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{3b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{4b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、および R₇ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；

R₈ は、H または -O-(CH₂)_n-R_w であり；

R₉、R₁₀、および R₁₁ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；

R₁₂ および R₁₃ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールであり、ここでこの 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆ アルキル、および C₁～C₆ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R₅、R₆、R₇、および R₈ のうちの少なくとも 1 つは H ではない。

【0402】

いくつかの実施形態において、本発明は、L が O である、式（II-A-1）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0403】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R が独立して、H または CH₃ である、式（II-A-1）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各 R は H である。他の実施形態において、各 R は CH₃ である。

【0404】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{1b} が、H、ハロ、または C₁～C₆ アルキル

ルである、式 (I I - A - 1) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{1b} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、H またはハロである。他の実施形態において、 R_{1b} はハロである。他の実施形態において、 R_{1b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、H または F である。他の実施形態において、 R_{1b} は H である。他の実施形態において、 R_{1b} は F である。

【0405】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2b} が H またはハロである、式 (I I - A - 1) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{2b} はハロである。他の実施形態において、 R_{2b} は、H または F である。他の実施形態において、 R_{2b} は H である。他の実施形態において、 R_{2b} は F である。

【0406】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3b} が H である、式 (I I - A - 1) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0407】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4b} が H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式 (I I - A - 1) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4b} は H である。

【0408】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式 (I I - A - 1) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、F または $OC H_3$ である。他の実施形態において、 R_5 は F である。他の実施形態において、 R_5 は $OC H_3$ である。

【0409】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式 (I I - A - 1) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 はハロである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は C

$R_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。

【0410】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式 (II-A-1) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は H である。

【0411】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が H である、式 (II-A-1) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0412】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式 (II-A-1) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H、 CH_3 、または OCH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は H である。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 は D である。他の実施形態において、 R_9 は CH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は $OC(^1H)_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は OCD_3 である。

【0413】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が H または ハロ である、式 (II-A-1) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は H である。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} は D である。

【0414】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式 (II-A-1) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は H である。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} は D である。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

【0415】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式(II-A-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0416】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式(II-A-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0417】

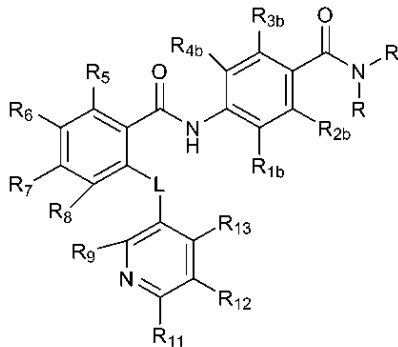
いくつかの実施形態において、本発明は、式(II-A-1)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0418】

別の局面において、本発明は、式(II-A-2)

10

【化54】



20

II-A-2

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式(II-A-2)において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；

各Rは独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R_{1b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{2b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

30

R_{3b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{4b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R_8 は、Hまたは-O-(CH₂)_n-R_wであり；

R_9 および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

40

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各R_wは独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは、0または1であり；

50

ここで R_5 、 R_6 、 R_7 、および R_8 のうちの少なくとも1つはHではない。

【0419】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0420】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0421】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{1b} が、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{1b} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、Hまたはハロである。他の実施形態において、 R_{1b} はハロである。他の実施形態において、 R_{1b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} はHである。

【0422】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{2b} がHまたはハロである、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{2b} はハロである。他の実施形態において、 R_{2b} はFである。

【0423】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3b} がHである、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0424】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4b} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4b} はHである。

【0425】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 はFである。

【0426】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$

10

20

30

40

50

6 ハロアルキル、またはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、またはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₆はハロである。他の実施形態において、R₆はC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R₆はC₁～C₆ハロアルキルである。他の実施形態において、R₆はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₆はC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₆はCF₃である。

【0427】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₇が、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₇は、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₇は、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₇は、H、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₇は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₇は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、またはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₇はハロである。他の実施形態において、R₇はC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R₇はC₁～C₆ハロアルキルである。他の実施形態において、R₇はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₇はC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₇はHである。

【0428】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₈がHである、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0429】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₉が、H、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシである、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₉は、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₉は、HまたはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₉は、HまたはC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R₉はC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R₉はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₉はHである。他の実施形態において、R₉は¹Hである。他の実施形態において、R₉はDである。他の実施形態において、R₉はOCH₃である。

【0430】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₁が、ハロ、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₁₁は、C₁～C₆アルコキシまたはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁は、ハロまたはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁は、ハロまたはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はハロである。他の実施形態において、R₁₁はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はHである。他の実施形態において、R₁₁は¹Hである。他の実施形態において、R₁₁はDである。他の実施形態において、R₁₁はClである。

【0431】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₂がHである、式(I I-A-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0432】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式（II-A-2）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

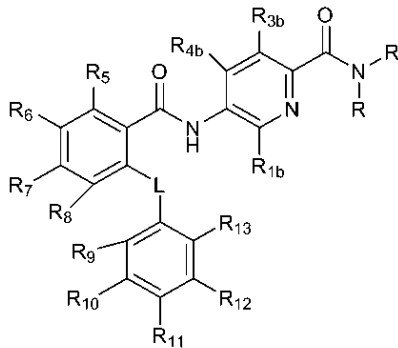
【0433】

いくつかの実施形態において、本発明は、式（II-A-2）の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0434】

別の局面において、本発明は、式（II-B-1）

【化55】



II-B-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（II-B-1）において：

Lは、O、C(R)₂、または単結合であり；

各Rは独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R_{1b}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{3b}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{4b}は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、およびR₇は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₈は、Hまたは-O-(CH₂)_n-R_wであり；

R₉、R₁₀、およびR₁₁は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₁₂およびR₁₃は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各R_wは独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは、0または1であり；

ここでR₅、R₆、R₇、およびR₈のうちの少なくとも1つはHではない。

【0435】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式（II-B-1）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0436】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、HまたはCH₃である、式(I I - B - 1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各RはCH₃である。

【0437】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{1b}が、H、ハロ、またはC₁~C₆アルキルである、式(I I - B - 1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{1b}は、ハロまたはC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{1b}は、HまたはC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{1b}は、Hまたはハロである。他の実施形態において、R_{1b}はハロである。他の実施形態において、R_{1b}はC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{1b}は、HまたはCH₃である。他の実施形態において、R_{1b}はHである。他の実施形態において、R_{1b}はCH₃である。

10

【0438】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{3b}がHである、式(I I - B - 1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0439】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{4b}がHまたはC₁~C₆アルキルである、式(I I - B - 1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{4b}はC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R_{4b}は、HまたはCH₃である。他の実施形態において、R_{4b}はHである。他の実施形態において、R_{4b}はCH₃である。

20

【0440】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₅が、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、またはC₁~C₆アルコキシである、式(I I - B - 1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₅は、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、またはC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₅は、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、またはC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₅は、H、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、またはC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₅は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、またはC₁~C₆ハロアルキルである。他の実施形態において、R₅はハロである。他の実施形態において、R₅はC₁~C₆アルキルである。他の実施形態において、R₅はC₁~C₆ハロアルキルである。他の実施形態において、R₅はC₁~C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₅は、H、F、Cl、CF₃、またはOCH₃である。他の実施形態において、R₅はHである。他の実施形態において、R₅はFである。他の実施形態において、R₅はClである。他の実施形態において、R₅はCF₃である。他の実施形態において、R₅はOCH₃である。

30

【0441】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₆が、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆ハロアルコキシである、式(I I - B - 1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₆は、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₆は、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₆は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、またはC₁~C₆アルコキシ

40

50

である。他の実施形態において、 R_6 はハロである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、F、Cl、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、または OCF_3 である。他の実施形態において、 R_6 はHである。他の実施形態において、 R_6 はFである。他の実施形態において、 R_6 はClである。他の実施形態において、 R_6 は $OCHF_2$ である。他の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_6 は CHF_2 である。他の実施形態において、 R_6 は OCF_3 である。

【0442】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、Cl、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、または OCF_3 である。他の実施形態において、 R_7 はHである。他の実施形態において、 R_7 はClである。他の実施形態において、 R_7 は CF_3 である。他の実施形態において、 R_7 は $OCHF_2$ である。他の実施形態において、 R_7 は OCF_3 である。

【0443】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 がHである、式(I I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0444】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、Hまたは OCH_3 である。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。他の実施形態において、 R_9 は $OC(^1H)_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は OCD_3 である。

【0445】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} がHまたはハロである、式(I I-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は、HまたはFである。他の実施形態にお

いて、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。他の実施形態において、 R_{10} はFである。

【0446】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(II-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、Fまたは OCF_3 である。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。他の実施形態において、 R_{11} はFである。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

【0447】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式(II-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0448】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式(II-B-1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

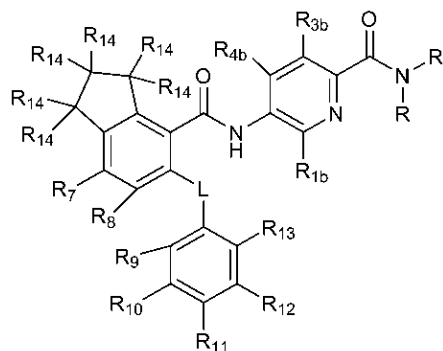
【0449】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(II-B-1)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0450】

別の局面において、本発明は、式(II-B-2)

【化56】



II-B-2

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式(II-B-2)において：

Lは、O、 $C(R)_2$ 、または単結合であり；

各Rは独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{1b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{3b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{4b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、Hまたは $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルであり、ここでこの3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

nは0または1である。

【0451】

いくつかの実施形態において、本発明は、LがOである、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0452】

いくつかの実施形態において、本発明は、各Rが独立して、Hまたは CH_3 である、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各RはHである。他の実施形態において、各Rは CH_3 である。

【0453】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{1b} が、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{1b} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、Hまたはハロである。他の実施形態において、 R_{1b} はハロである。他の実施形態において、 R_{1b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} はHである。

【0454】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3b} がHである、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0455】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4b} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4b} はHである。

【0456】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_7 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_7 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の

実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はHである。

【0457】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 がHである、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0458】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。

【0459】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} がHまたはハロである、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。

【0460】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。他の実施形態において、 R_{11} はOCF₃である。

【0461】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0462】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0463】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R_{14} が独立してHまたはFである、式(II-B-2)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0464】

いくつかの実施形態において、本発明は、式(II-B-2)の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0465】

別の局面において、本発明は、式(II-B-3)

10

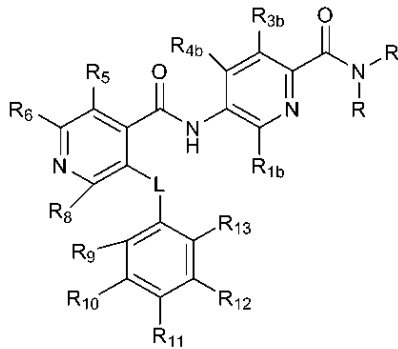
20

30

40

50

【化 5 7】



II-B-3

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（II-B-3）において：

L は、O、C(R)₂、または単結合であり；

各 R は独立して、H または C₁～C₆ アルキルであり；

R_{1b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{3b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{4b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R₅ および R₆ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキル アミノ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；

R₈ は、H または -O-(CH₂)_n-R_w であり；

R₉、R₁₀、および R₁₁ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；

R₁₂ および R₁₃ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリアルであり、ここでこの 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆ アルキル、および C₁～C₆ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R₅、R₆、および R₈ のうちの少なくとも 1 つは H ではない。

【0466】

いくつかの実施形態において、本発明は、L が O である、式（II-B-3）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0467】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R が独立して、H または CH₃ である、式（II-B-3）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各 R は H である。他の実施形態において、各 R は CH₃ である。

【0468】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{1b} が、H、ハロ、または C₁～C₆ アルキルである、式（II-B-3）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{1b} は、ハロまたは C₁～C₆ アルキルである。他の実施形態におい

て、 R_{1b} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、Hまたはハロである。他の実施形態において、 R_{1b} はハロである。他の実施形態において、 R_{1b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} はHである。

【0469】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3b} がHである、式(I I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0470】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4b} がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式(I I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4b} はHである。

【0471】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 はハロである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、Fまたは OCH_3 である。他の実施形態において、 R_5 はFである。他の実施形態において、 R_5 は OCH_3 である。

【0472】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_6 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式(I I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 はハロである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_6 は CF_3 である。

【0473】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 がHである、式(I I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0474】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式(I I-B-3)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実

実施形態において、 R_9 は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 はHである。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 はDである。他の実施形態において、 R_9 は OCH_3 である。

【0475】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} がHまたはハロである、式（II-B-3）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} はHである。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} はDである。

【0476】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式（II-B-3）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はHである。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} はDである。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

【0477】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} がHである、式（II-B-3）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0478】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} がHである、式（II-B-3）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

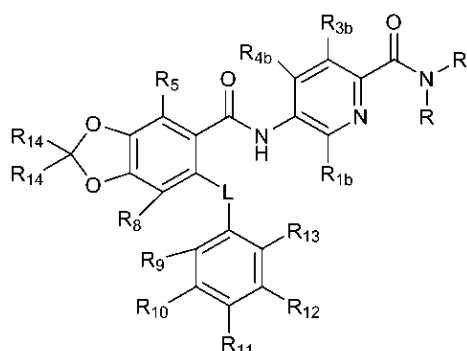
【0479】

いくつかの実施形態において、本発明は、式（II-B-3）の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0480】

別の局面において、本発明は、式（II-B-4）

【化58】



II-B-4

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（II-B-4）において：

Lは、O、 $C(R)_2$ 、または単結合であり；

各Rは独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{1b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{3b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$

アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{4b} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、H または $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールであり、ここでこの 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は 0 または 1 である。

【0481】

いくつかの実施形態において、本発明は、L が O である、式 (I I - B - 4) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0482】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R が独立して、H または CH_3 である、式 (I I - B - 4) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各 R は H である。他の実施形態において、各 R は CH_3 である。

【0483】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{1b} が、H、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式 (I I - B - 4) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{1b} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は、H またはハロである。他の実施形態において、 R_{1b} はハロである。他の実施形態において、 R_{1b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{1b} は H である。

【0484】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{3b} が H である、式 (I I - B - 4) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0485】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{4b} が H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、式 (I I - B - 4) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{4b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_{4b} は H である。

【0486】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式 (I I - B - 4) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

6アルキル、またはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₅は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆ハロアルキルである。他の実施形態において、R₅はハロである。他の実施形態において、R₅はC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R₅はC₁～C₆ハロアルキルである。他の実施形態において、R₅はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₅はHである。

【0487】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₈がHである、式（II-B-4）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0488】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₉が、H、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシである、式（II-B-4）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₉は、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₉は、HまたはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₉は、HまたはC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R₉はC₁～C₆アルキルである。他の実施形態において、R₉はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₉はHである。他の実施形態において、R₉は¹Hである。他の実施形態において、R₉はDである。他の実施形態において、R₉はOCH₃である。

【0489】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₀がHまたはハロである、式（II-B-4）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₁₀はハロである。他の実施形態において、R₁₀はHである。他の実施形態において、R₁₀は¹Hである。他の実施形態において、R₁₀はDである。

【0490】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₁が、ハロ、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである、式（II-B-4）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R₁₁は、C₁～C₆アルコキシまたはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁は、ハロまたはC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁は、ハロまたはC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はハロである。他の実施形態において、R₁₁はC₁～C₆アルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はC₁～C₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、R₁₁はHである。他の実施形態において、R₁₁は¹Hである。他の実施形態において、R₁₁はDである。他の実施形態において、R₁₁はOCF₃である。

【0491】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₂がHである、式（II-B-4）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0492】

いくつかの実施形態において、本発明は、R₁₃がHである、式（II-B-4）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0493】

いくつかの実施形態において、本発明は、各R₁₄がFである、式（II-B-4）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0494】

いくつかの実施形態において、本発明は、式（II-B-4）の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0495】

別の局面において、本発明は、式（II-B-5）

10

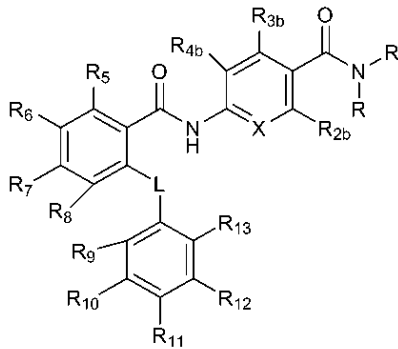
20

30

40

50

【化 5 9】



II-B-5

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式（II-B-5）において：

L は、O、C(R)₂、または単結合であり；

各 R は独立して、H または C₁～C₆ アルキルであり；

R_{2b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{3b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{4b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、および R₇ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；

R₈ は、H または -O-(CH₂)_n-R_w であり；

R₉、R₁₀、および R₁₁ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；

R₁₂ および R₁₃ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリアルであり、ここでこの 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリアルは、非置換であっても、ハロ、C₁～C₆ アルキル、および C₁～C₆ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R₅、R₆、R₇、および R₈ のうちの少なくとも 1 つは H ではない。

【0496】

いくつかの実施形態において、本発明は、L が O である、式（II-B-5）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0497】

いくつかの実施形態において、本発明は、各 R が独立して、H または CH₃ である、式（II-B-5）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、各 R は H である。他の実施形態において、各 R は CH₃ である。

【0498】

いくつかの実施形態において、本発明は、R_{2b} が H またはハロである、式（II-B-5）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、R_{2b} はハロである。他の実施形態において、R_{2b} は H である。

$C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 はハロである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_7 は H である。

【0504】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_8 が H である、式 (II-B-5) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0505】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_9 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、式 (II-B-5) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R_9 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_9 は H である。他の実施形態において、 R_9 は ^1H である。他の実施形態において、 R_9 は D である。他の実施形態において、 R_9 は $OCCH_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は $OC(^1H)_3$ である。他の実施形態において、 R_9 は $OC D_3$ である。

【0506】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{10} が H または ハロ である、式 (II-B-5) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{10} はハロである。他の実施形態において、 R_{10} は H である。他の実施形態において、 R_{10} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{10} は D である。

【0507】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{11} が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである、式 (II-B-5) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、 R_{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。他の実施形態において、 R_{11} は H である。他の実施形態において、 R_{11} は ^1H である。他の実施形態において、 R_{11} は D である。他の実施形態において、 R_{11} は OCF_3 である。

【0508】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{12} が H である、式 (II-B-5) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0509】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_{13} が H である、式 (II-B-5) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

【0510】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 (II-B-5) の化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

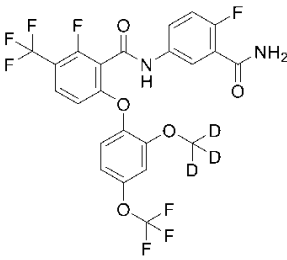
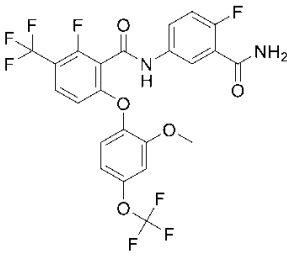
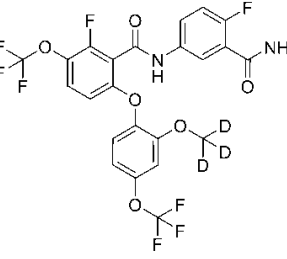
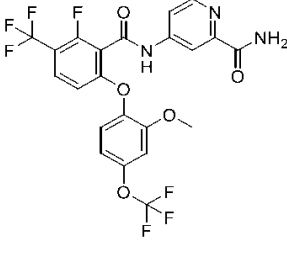
【0511】

いくつかの実施形態において、本発明は、表 1、表 1A、または表 1B から選択される化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、本発明は、表 1、表 1A、または表 1B から選択される化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【 0 5 1 2 】

【表 1 - 1】

表 1. 化合物番号、構造、および化学名

化合物番号	化合物の構造および化学名
1	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
2	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
3	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド
4	 4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

10

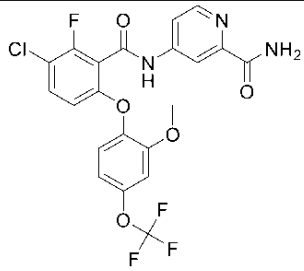
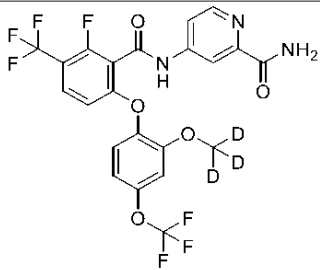
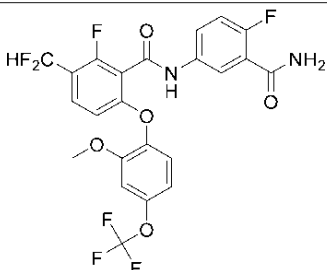
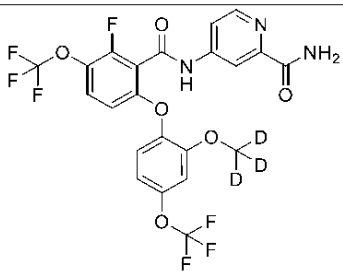
20

30

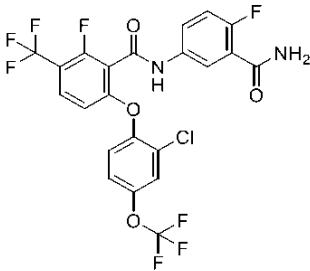
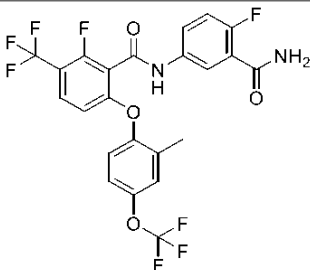
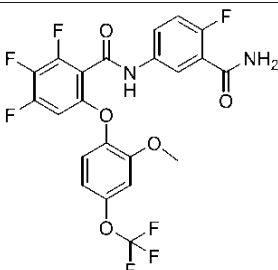
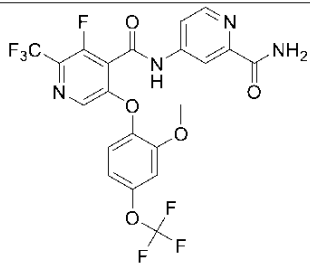
40

50

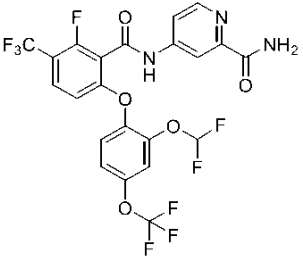
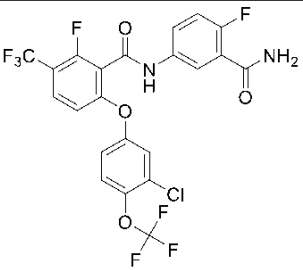
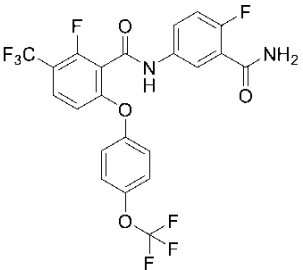
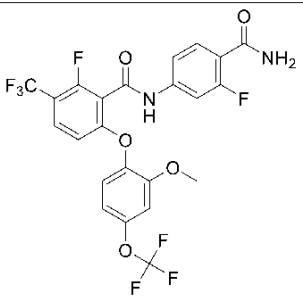
【表 1 - 2】

5	 4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
6	 4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリフルオロメチル)オキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
7	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド	30
8	 4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリフルオロメチル)オキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	40

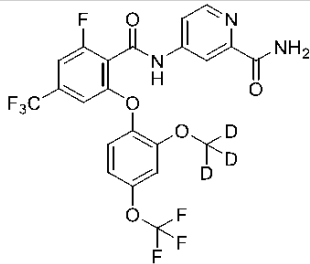
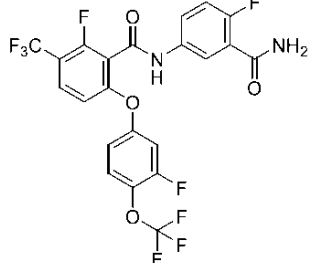
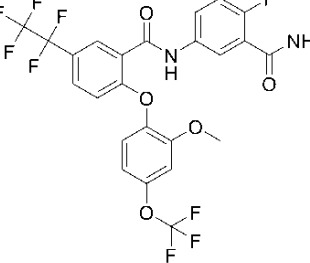
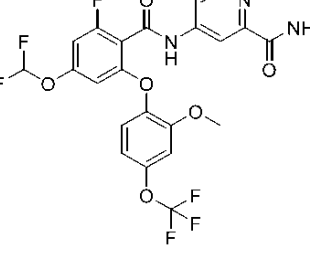
【表 1 - 3】

9	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	10
10	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	20
11	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2,3,4-トリフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド	30
12	 N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド	40

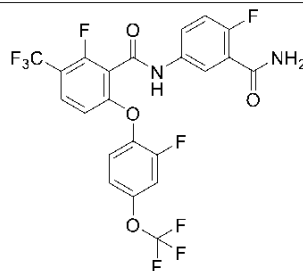
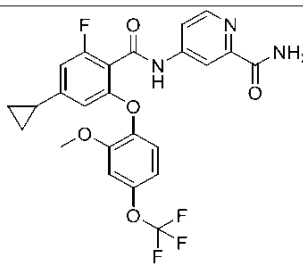
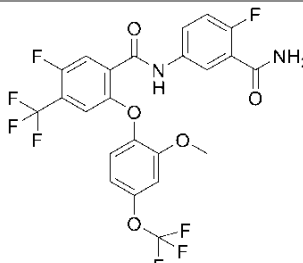
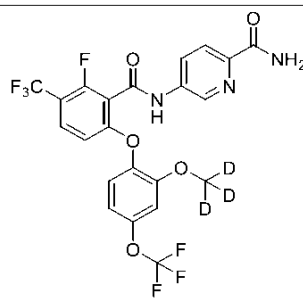
【表 1 - 4】

13	 4-[[6-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
14	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	20
15	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	30
16	 N-(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	40

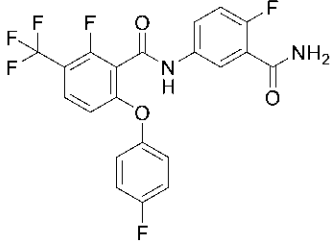
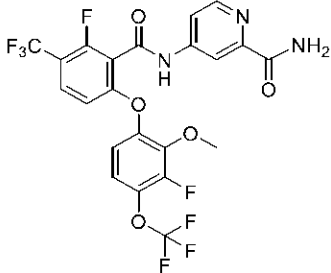
【表 1 - 5】

17	 4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジェウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
18	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	20
19	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)ベンズアミド	30
20	 4-[[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	40

【表 1 - 6】

21	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	10
22	 4-[[4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
23	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	30
24	 5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	40

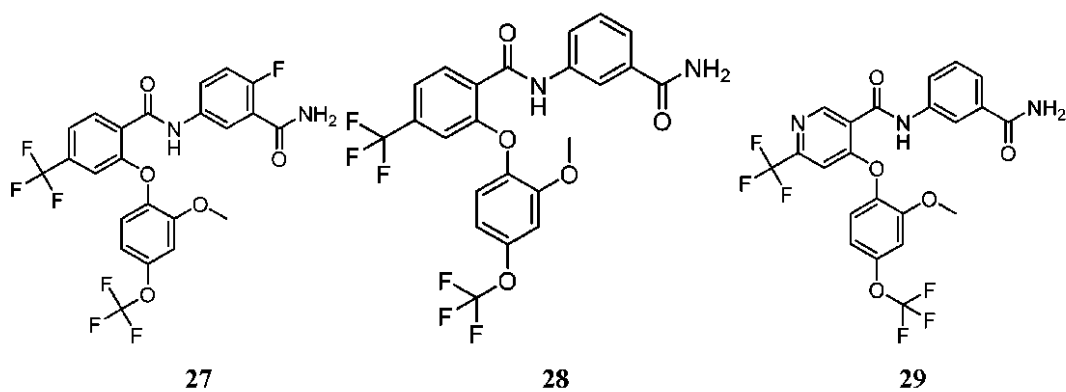
【表 1 - 7】

25	 N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	10
26	 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20

【 0 5 1 3】

【表 1 A - 1】

表 1A. 化合物番号および構造。

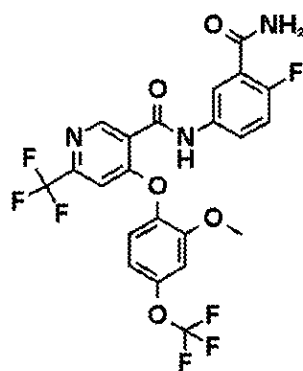


30

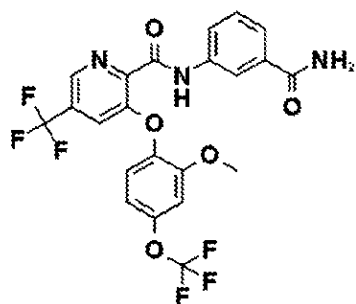
40

50

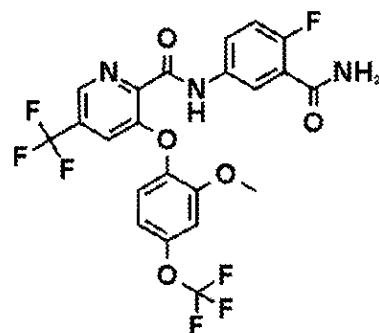
【表 1 A - 2】



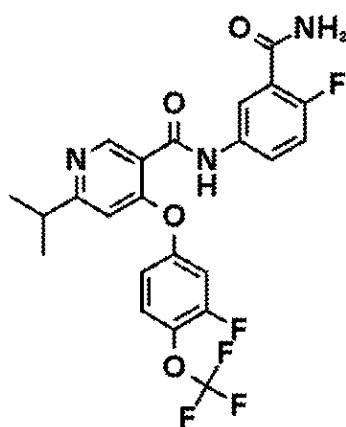
30



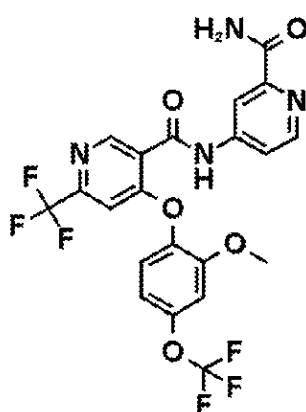
31



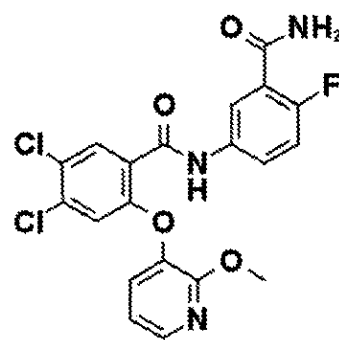
32



33



34



35

10

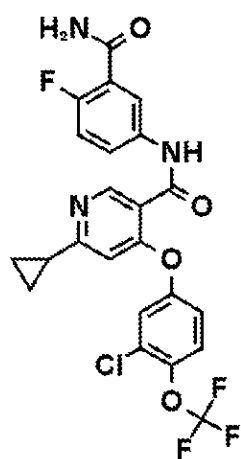
20

30

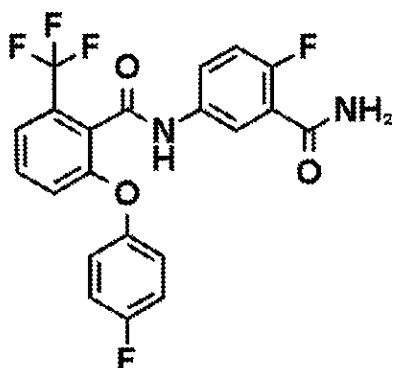
40

50

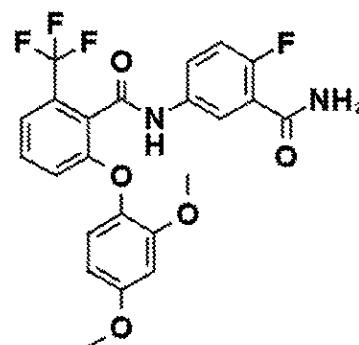
【表 1 A - 3】



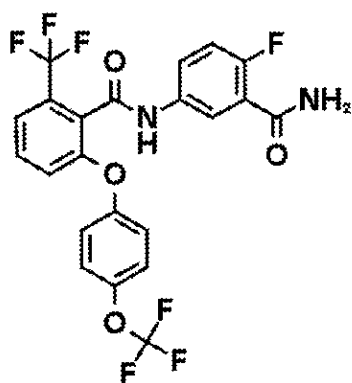
36



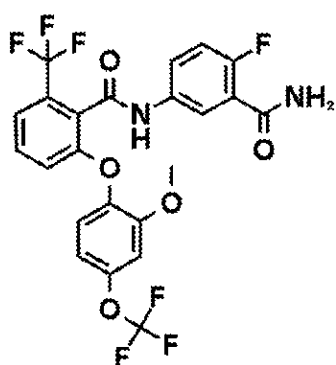
37



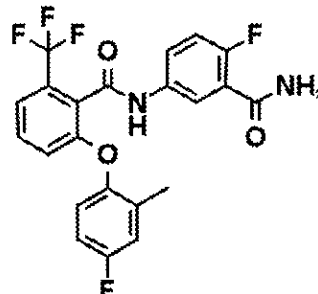
38



39



40



41

10

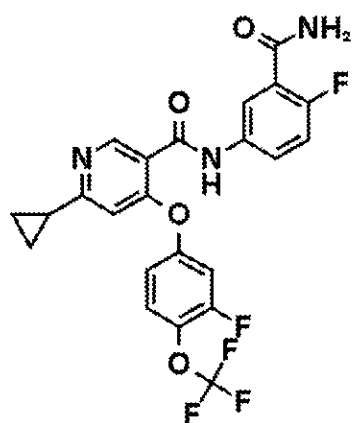
20

30

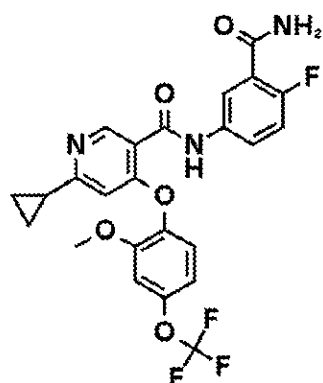
40

50

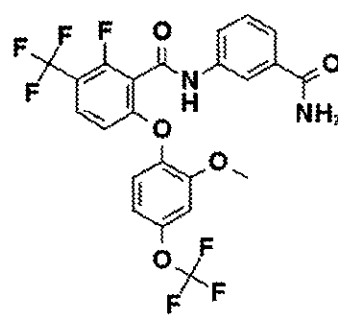
【表 1 A - 4】



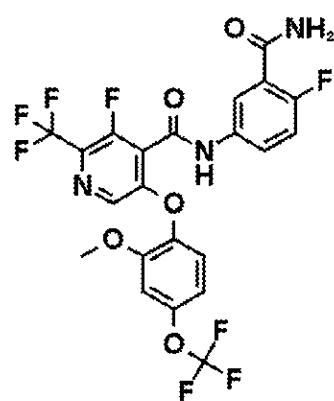
42



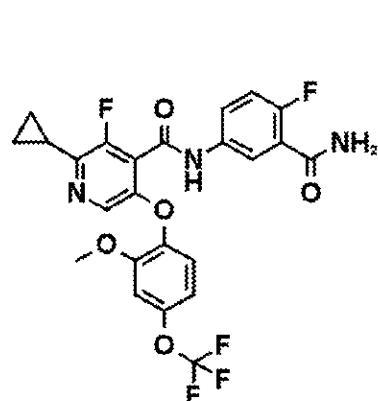
43



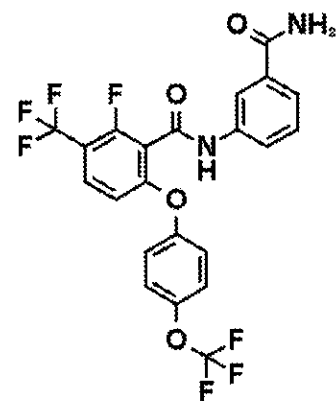
44



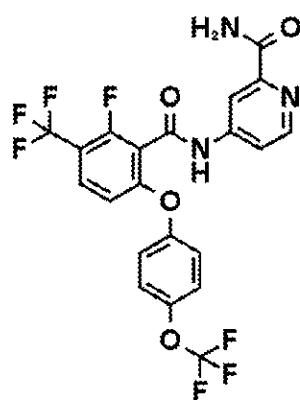
45



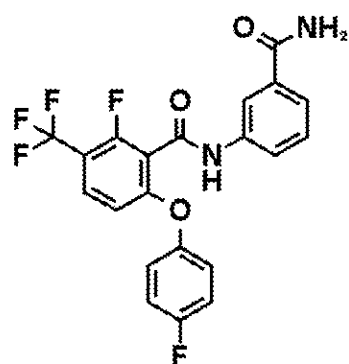
46



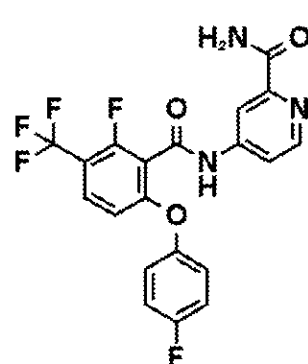
47



48

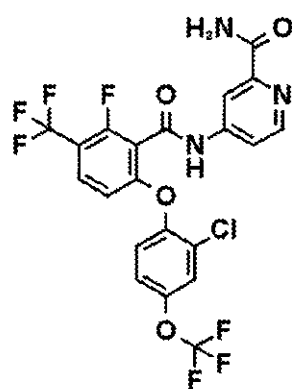


49

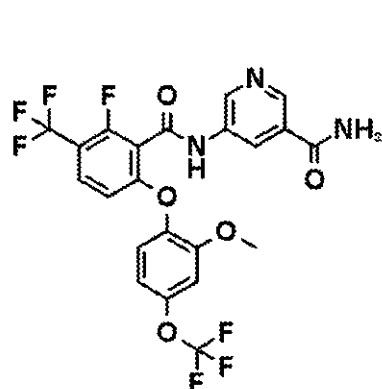


50

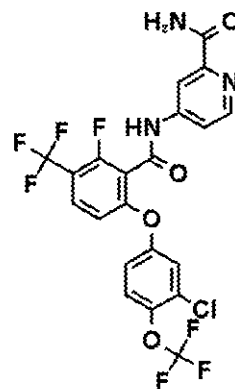
【表 1 A - 5】



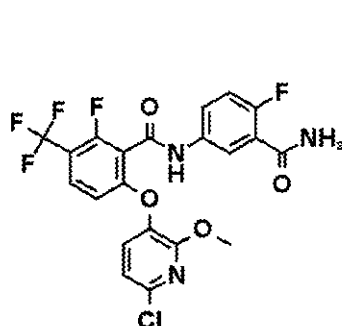
51



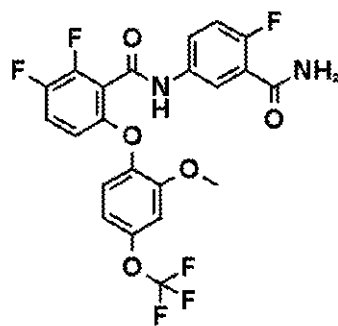
52



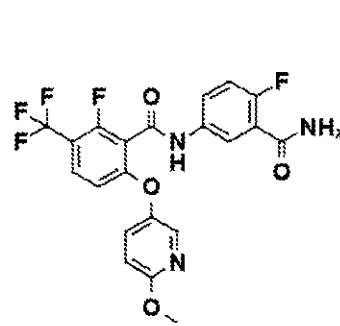
53



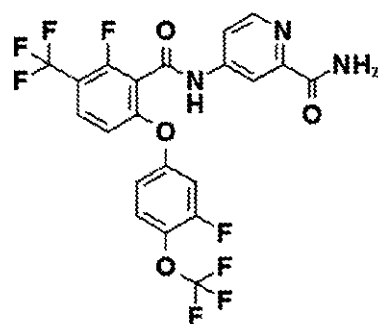
54



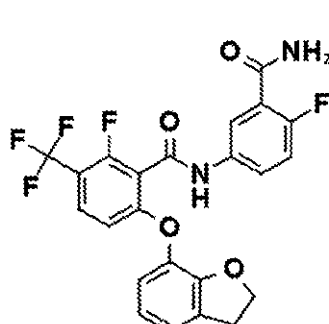
55



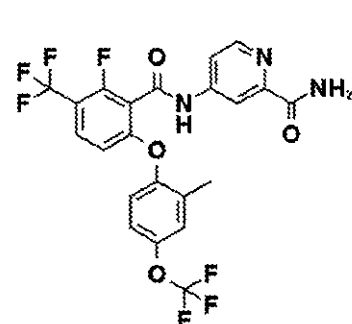
56



57



58



59

10

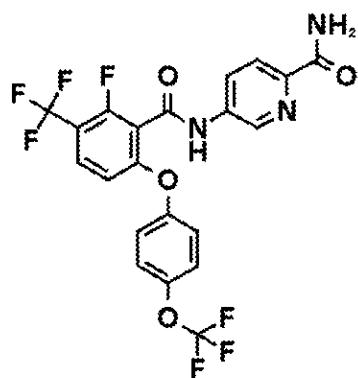
20

30

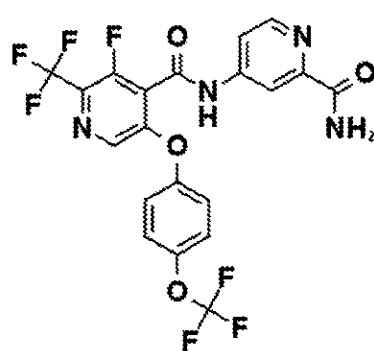
40

50

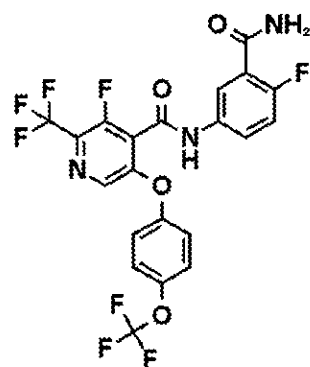
【表 1 A - 6】



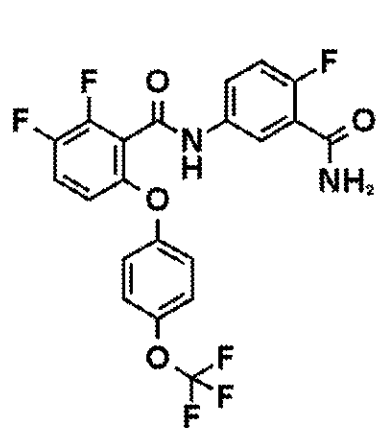
60



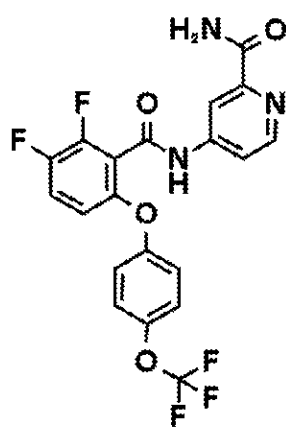
61



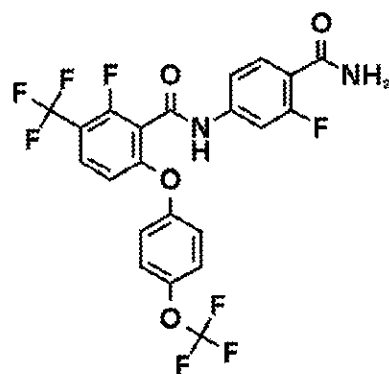
62



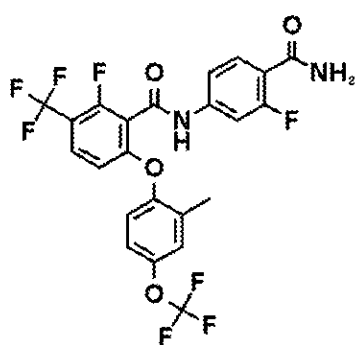
63



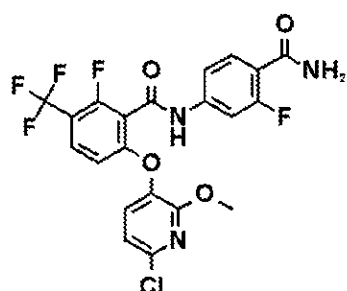
64



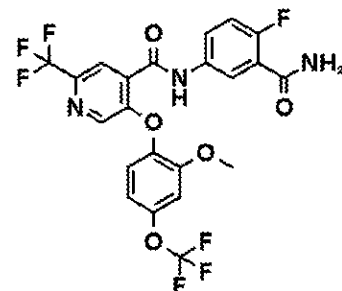
65



66



67



68

10

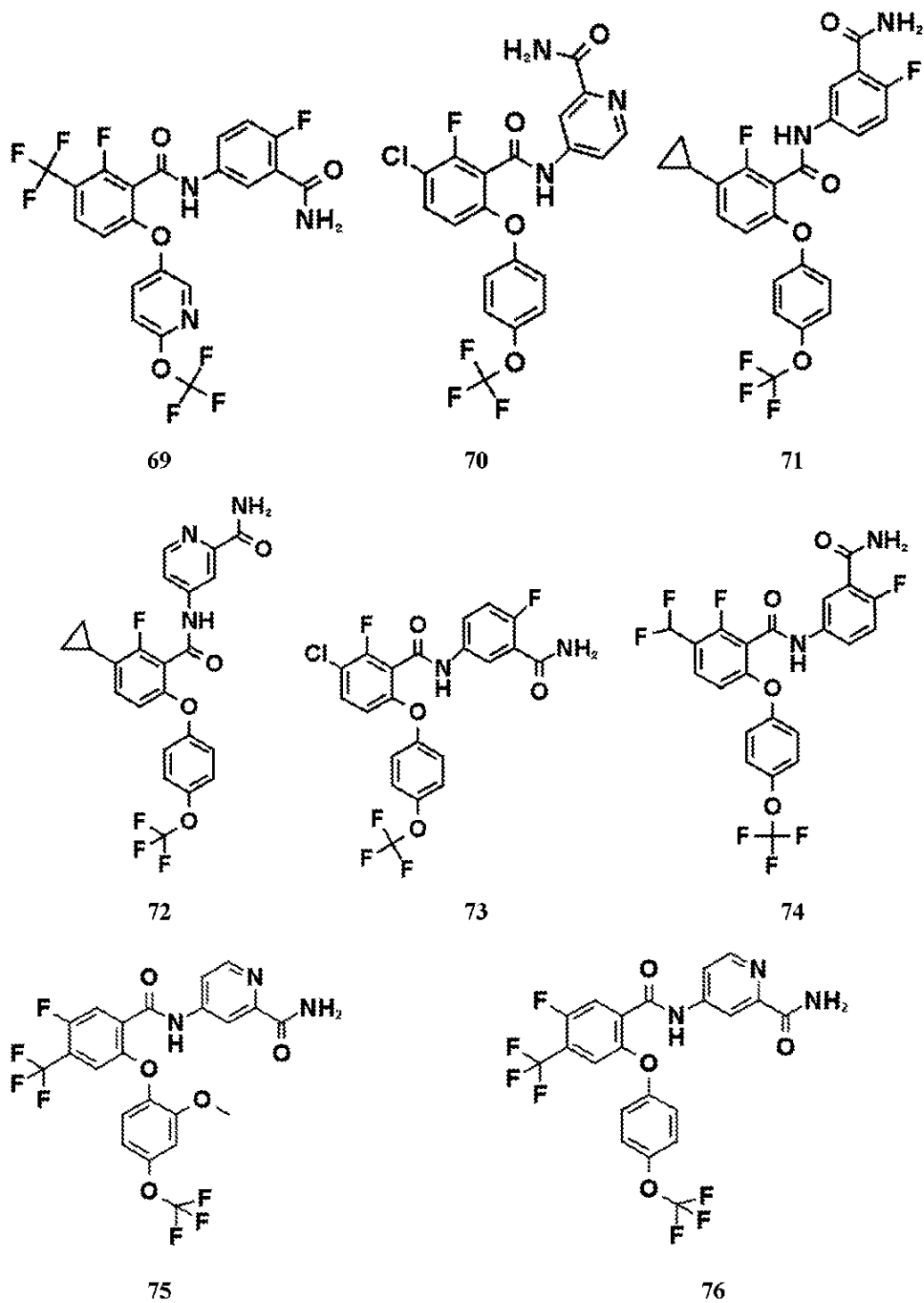
20

30

40

50

【表 1 A - 7】



10

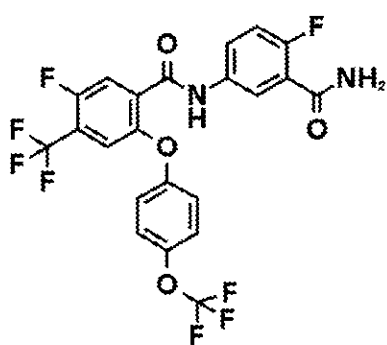
20

30

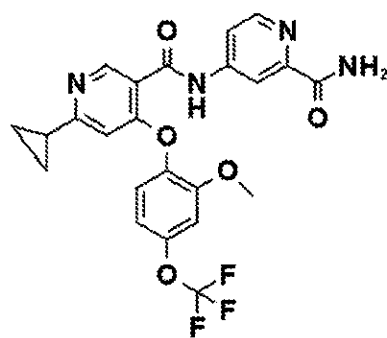
40

50

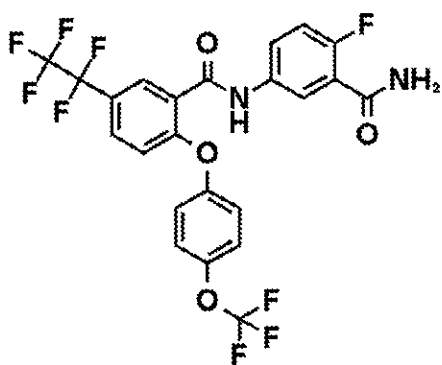
【表 1 A - 8】



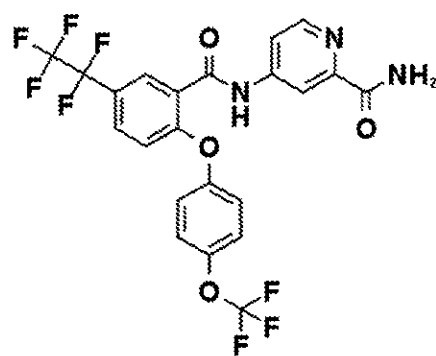
77



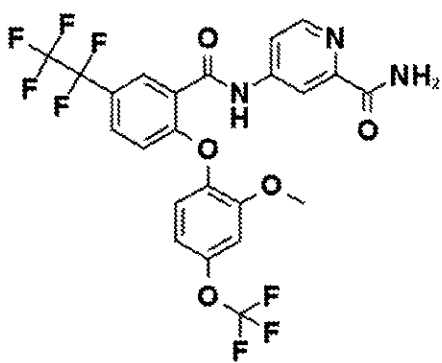
78



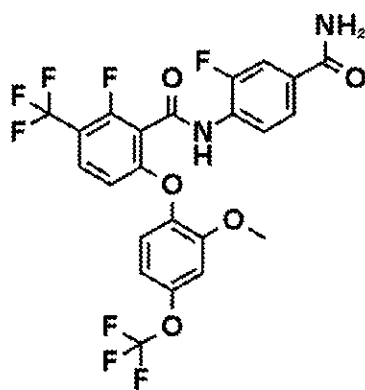
79



80



81



82

10

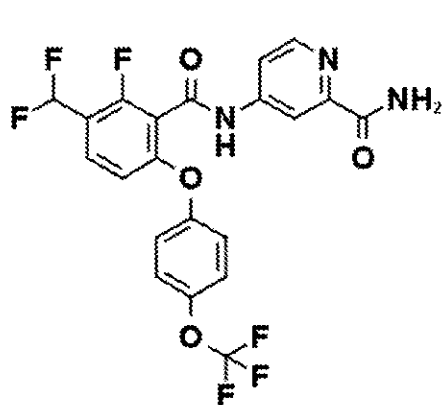
20

30

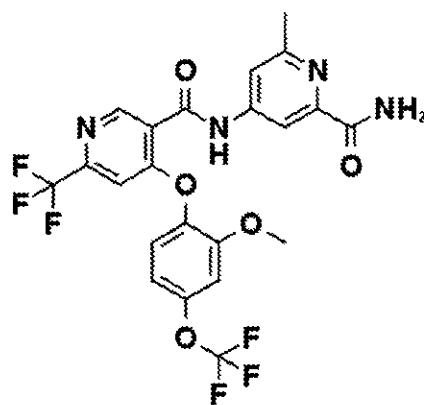
40

50

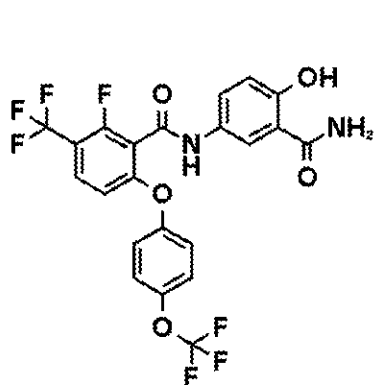
【表 1 A - 9】



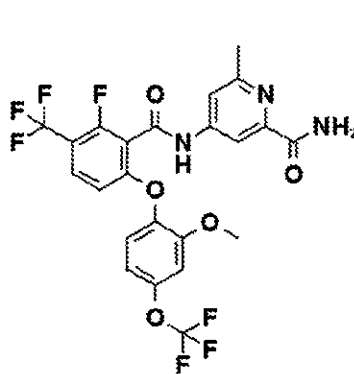
83



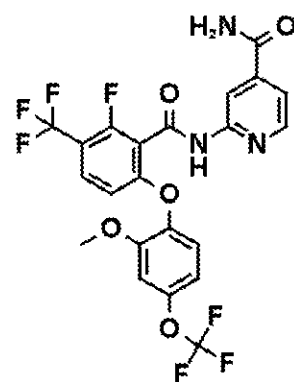
84



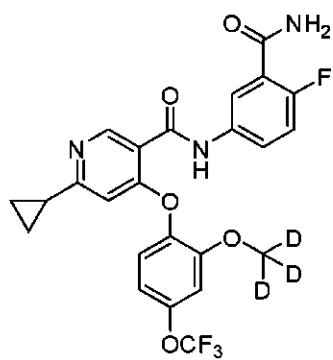
85



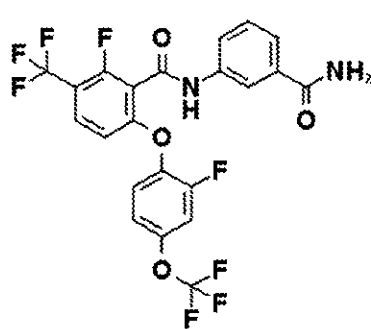
86



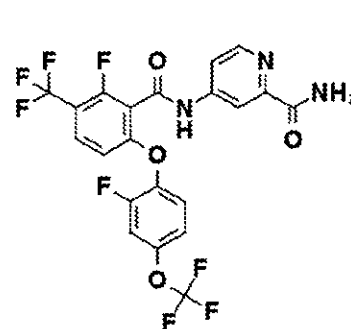
87



88

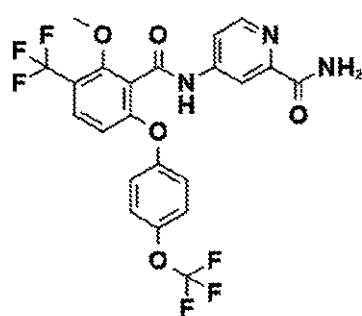


89

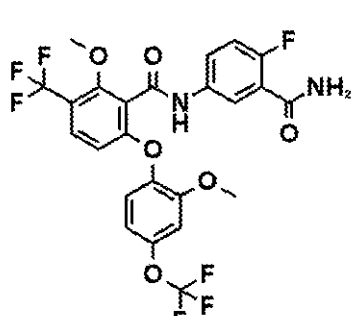


90

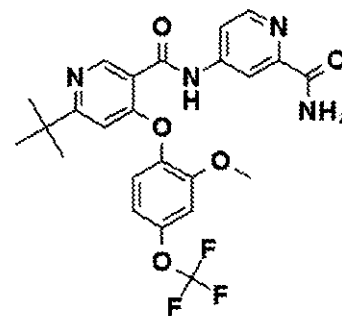
【表 1 A - 1 0】



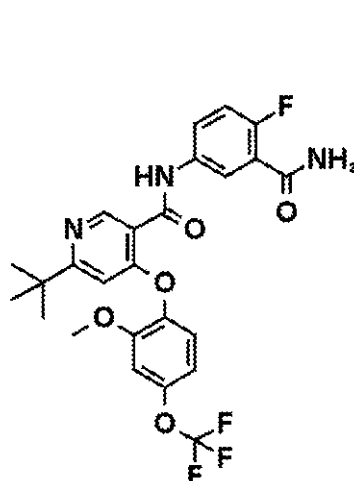
91



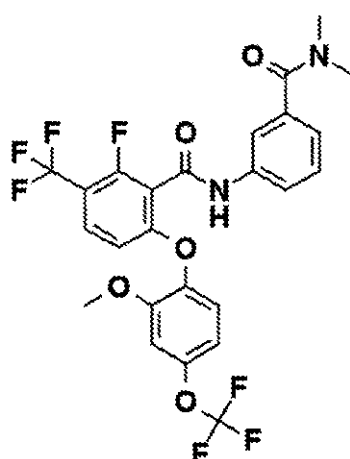
92



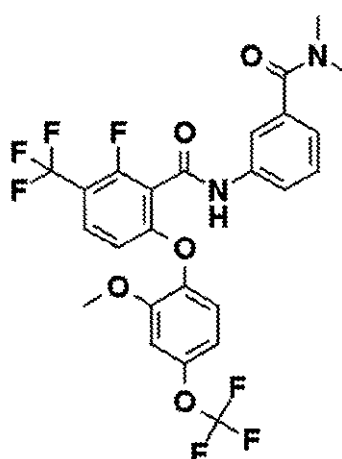
93



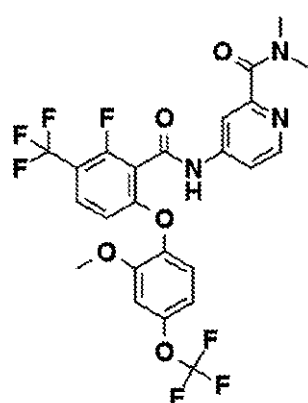
94



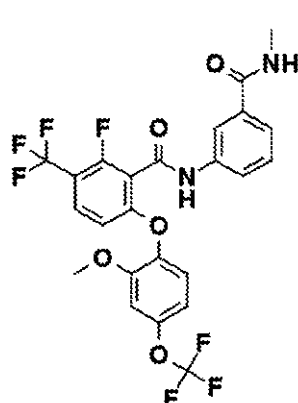
95



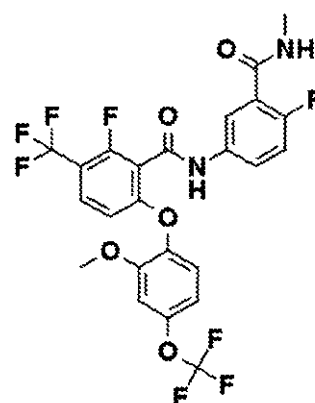
96



97



98



99

10

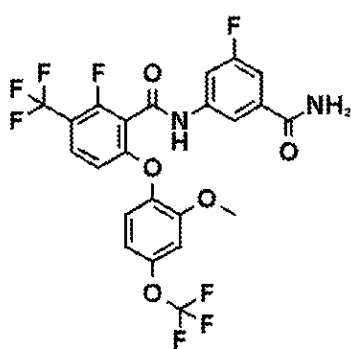
20

30

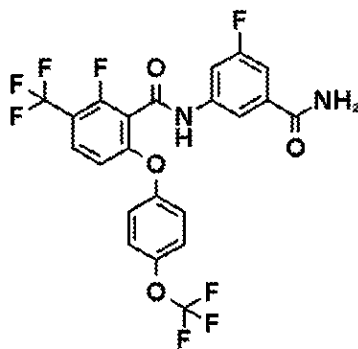
40

50

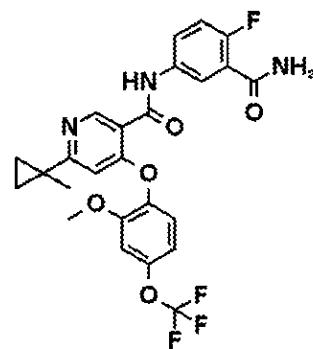
【表 1 A - 1 1】



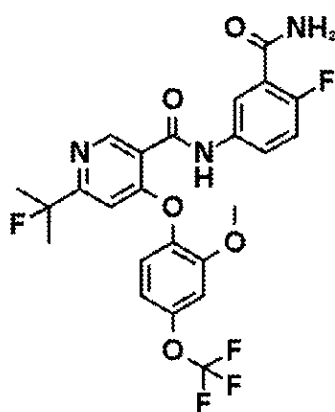
100



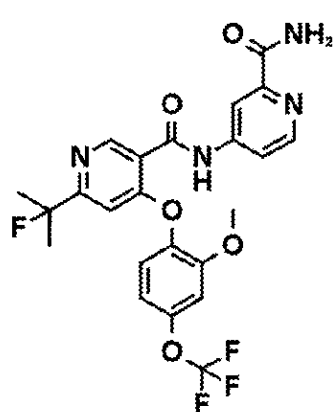
101



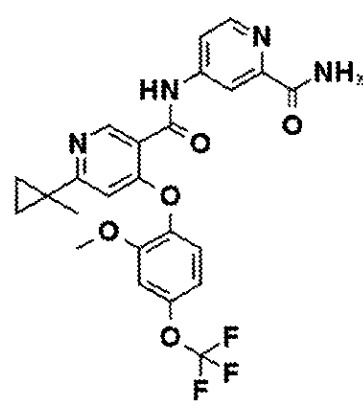
102



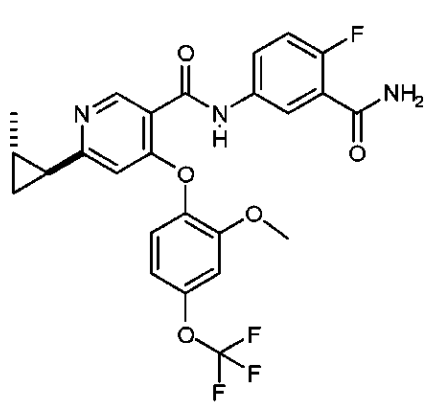
103



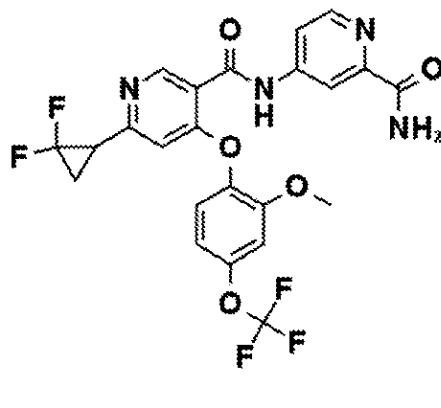
104



105



106



107

10

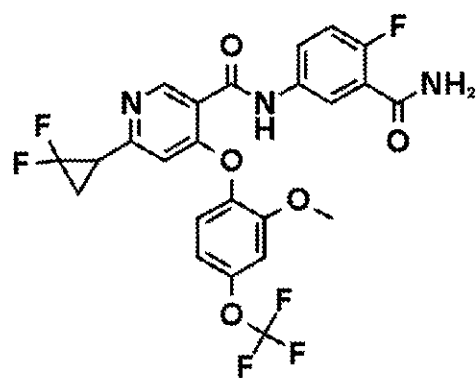
20

30

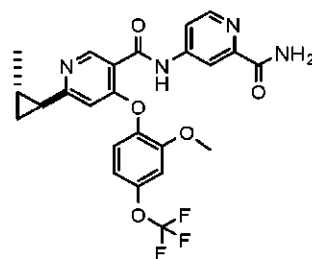
40

50

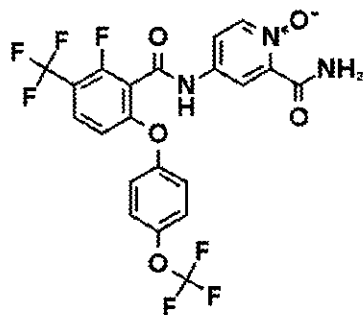
【表 1 A - 1 2】



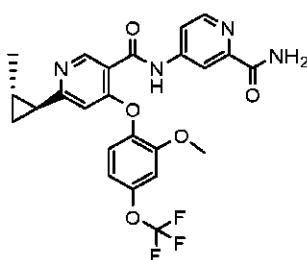
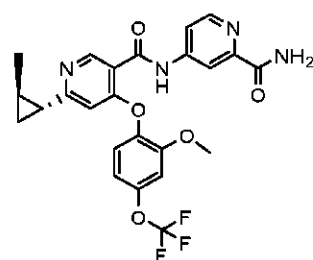
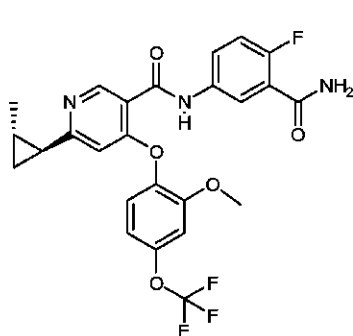
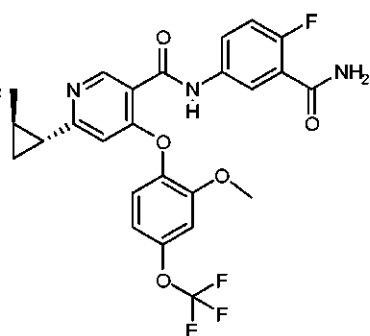
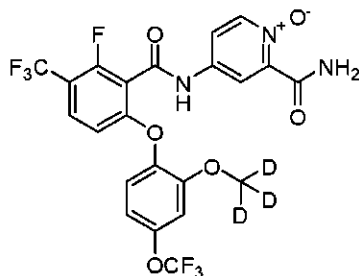
108



109



110

111 (*rel*-(S,S))112 (*rel*-(R,R))113 (*rel*-(S,S))114 (*rel*-(R,R))

115

10

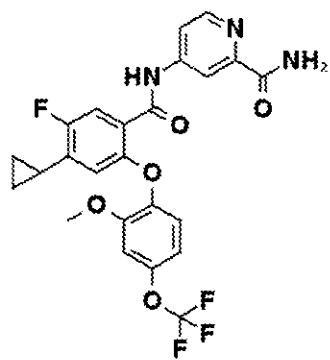
20

30

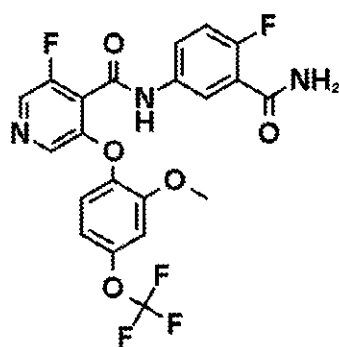
40

50

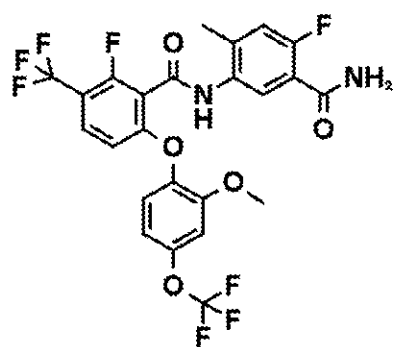
【表 1 A - 1 3】



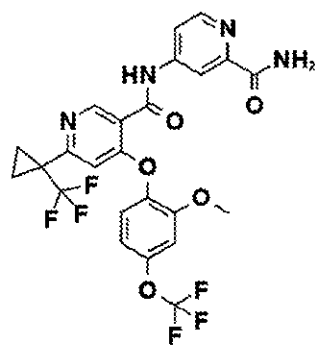
116



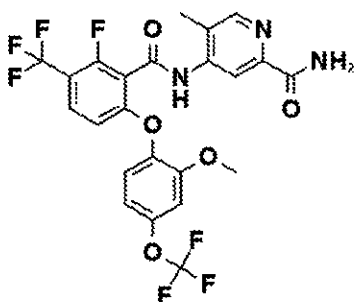
117



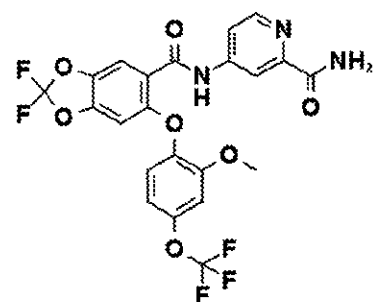
118



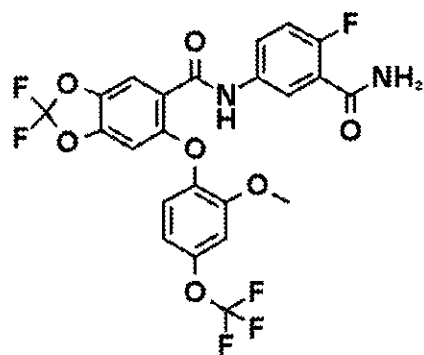
119



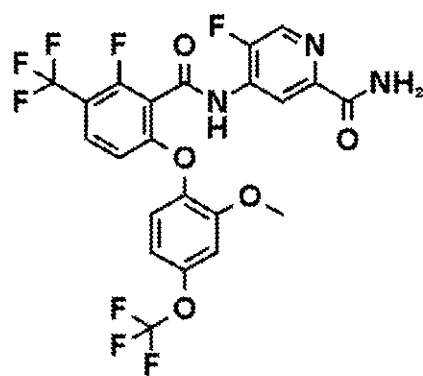
120



121



122



123

10

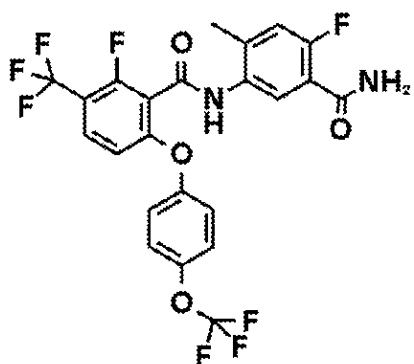
20

30

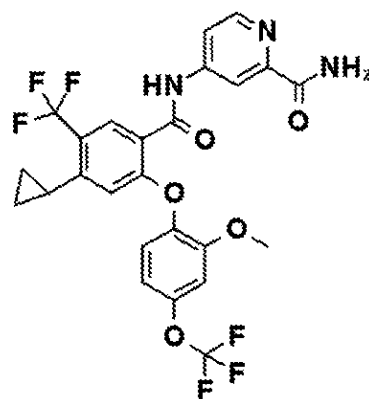
40

50

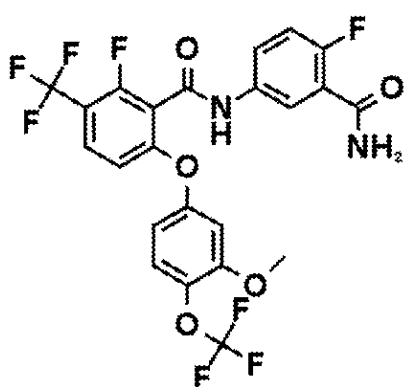
【表 1 A - 1 4】



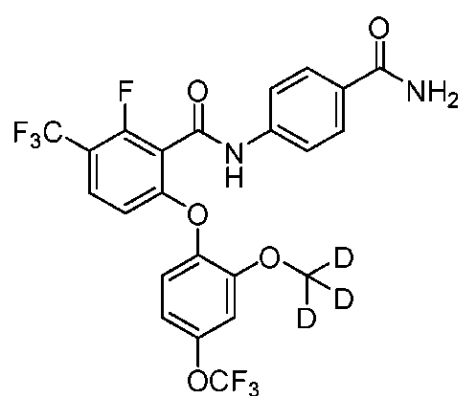
124



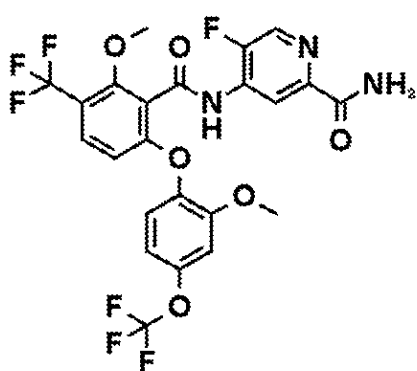
125



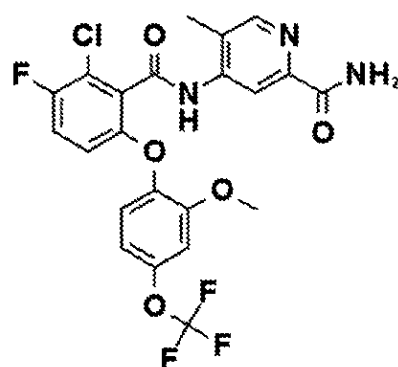
126



127



128



129

10

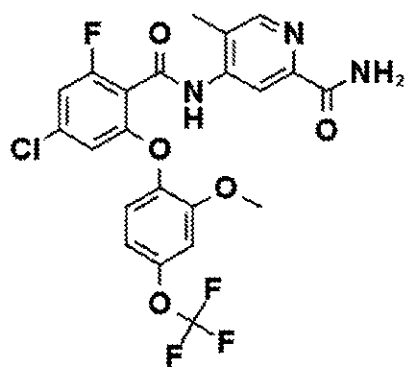
20

30

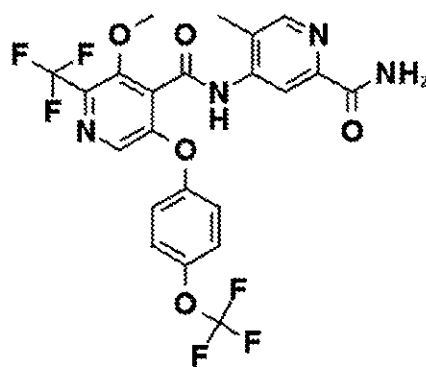
40

50

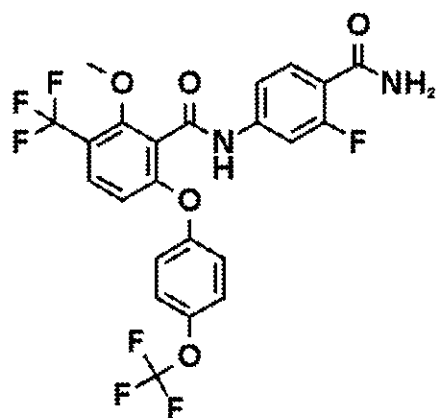
【表 1 A - 1 5】



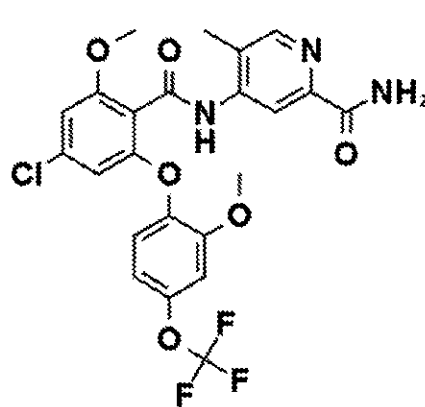
130



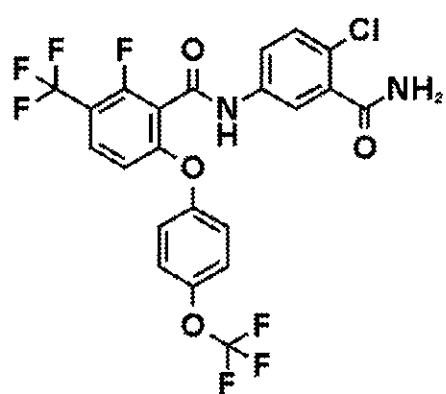
131



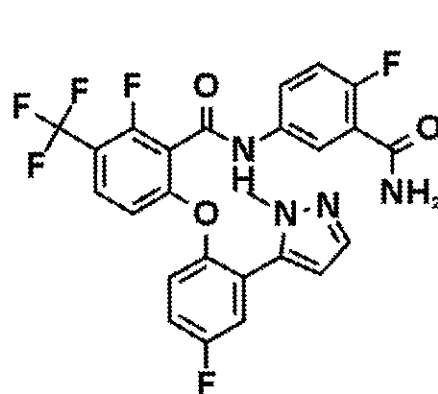
132



133



134



135

10

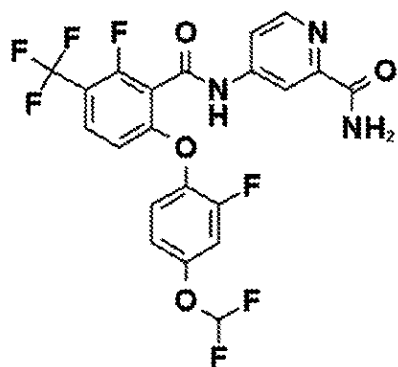
20

30

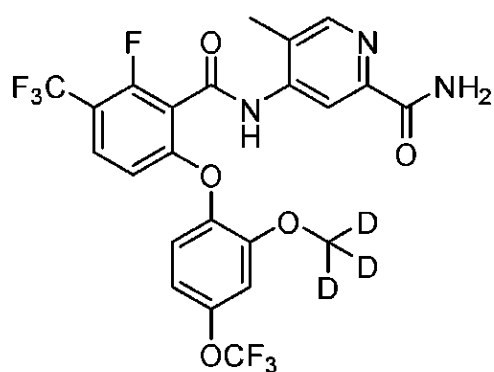
40

50

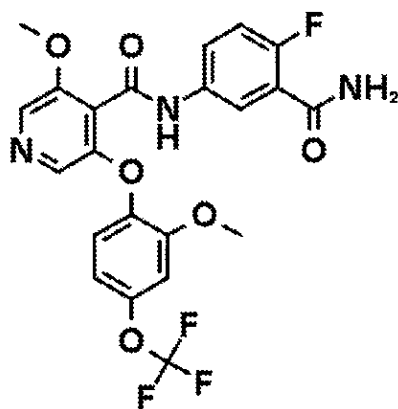
【表 1 A - 1 6】



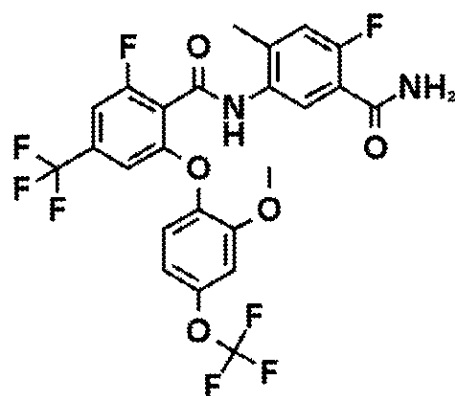
136



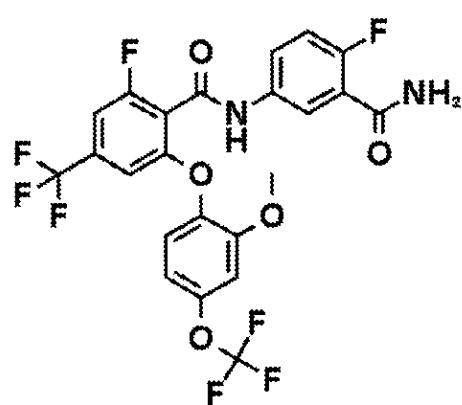
137



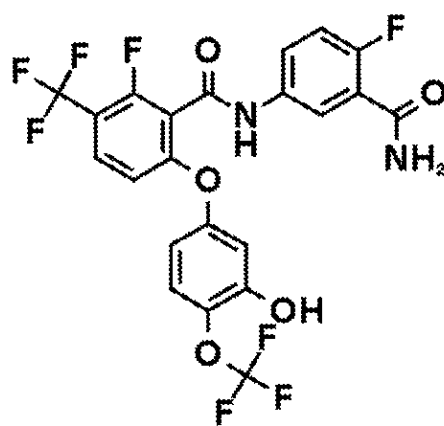
138



139



140



141

10

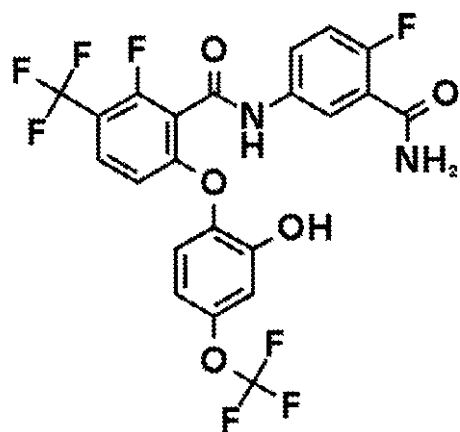
20

30

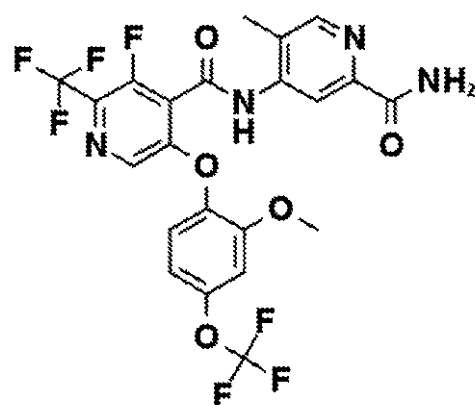
40

50

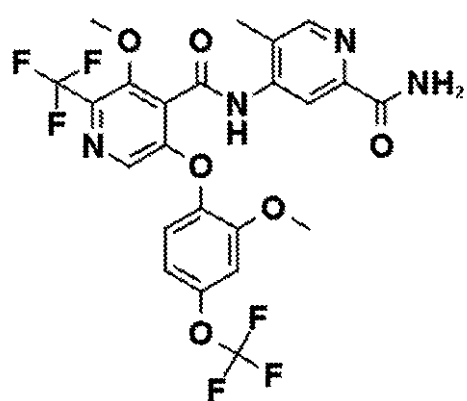
【表 1 A - 1 7】



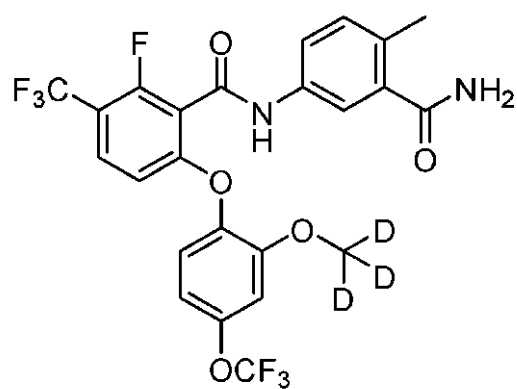
142



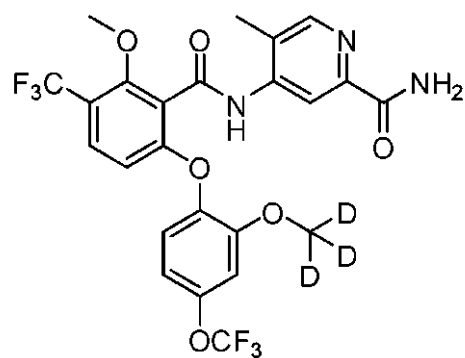
143



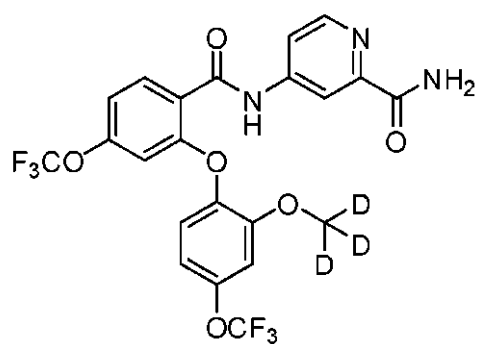
144



145



146



147

10

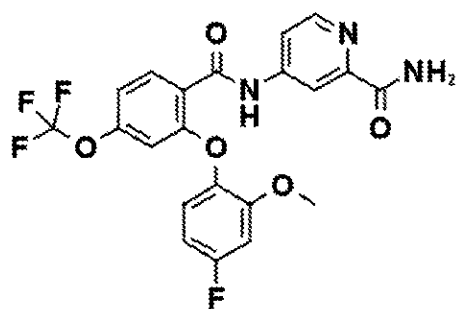
20

30

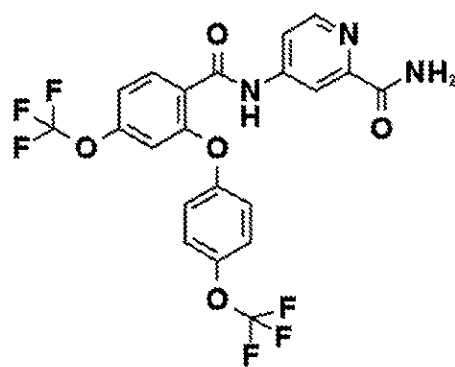
40

50

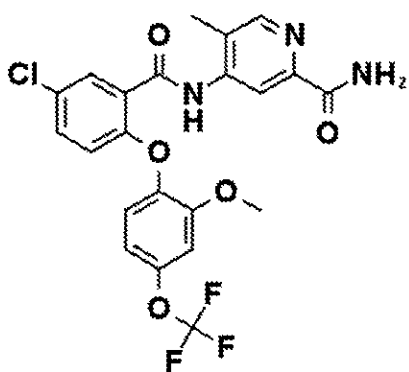
【表 1 A - 1 8】



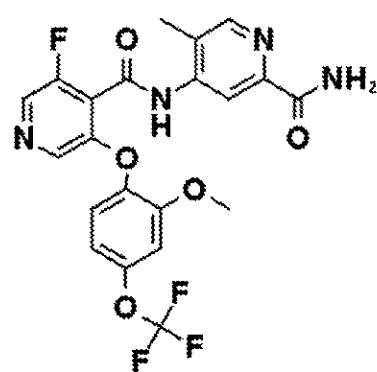
148



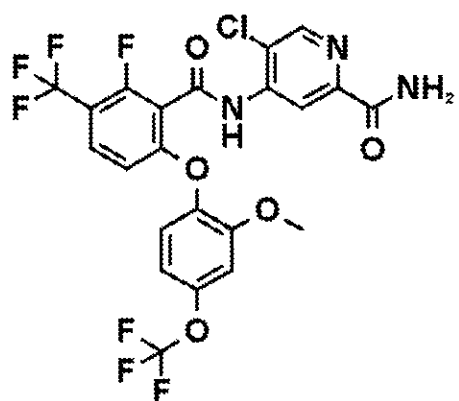
149



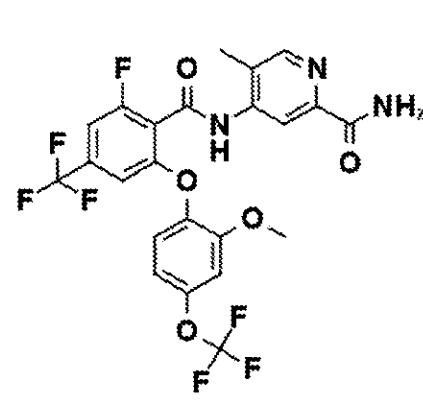
150



151



152



153

10

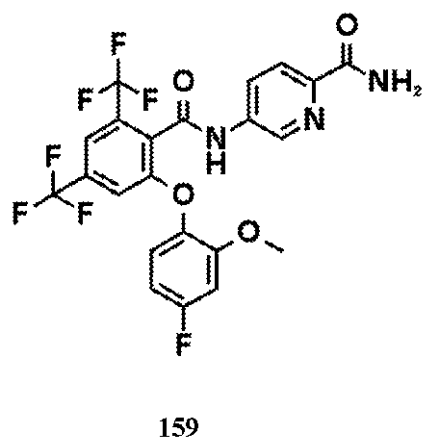
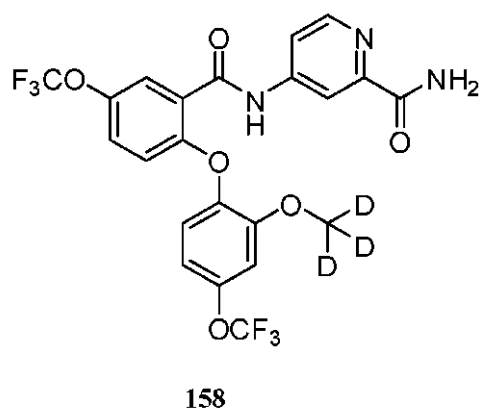
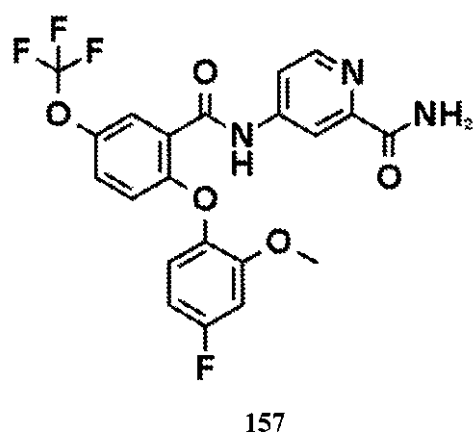
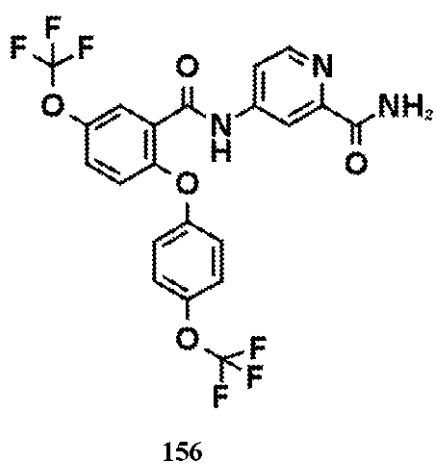
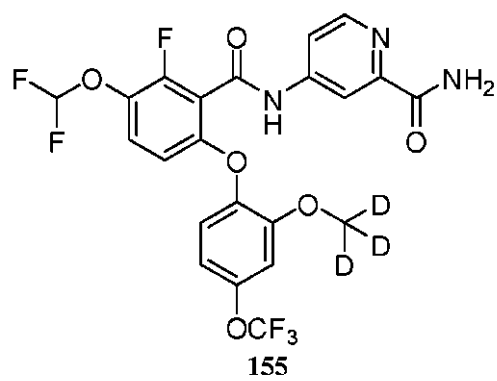
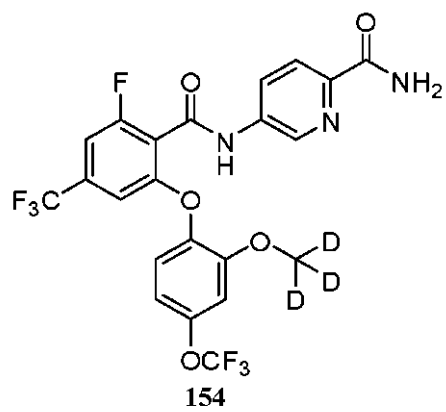
20

30

40

50

【表 1 A - 1 9】



10

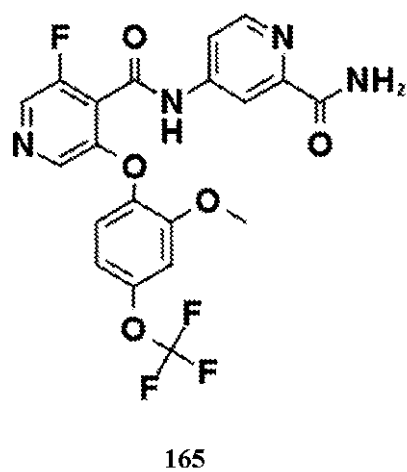
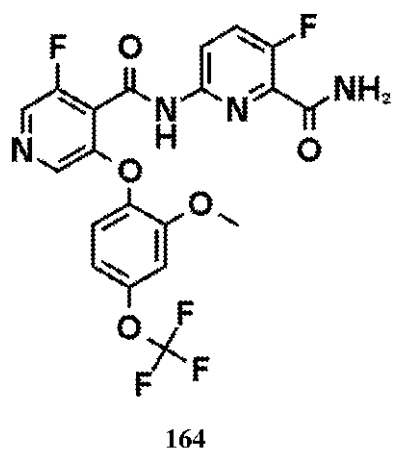
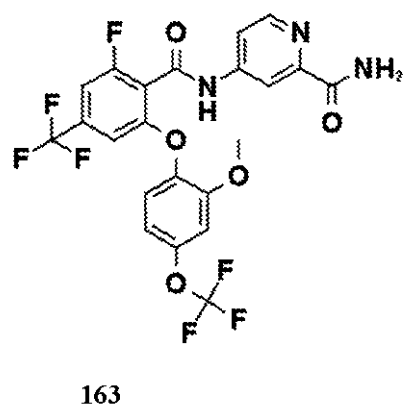
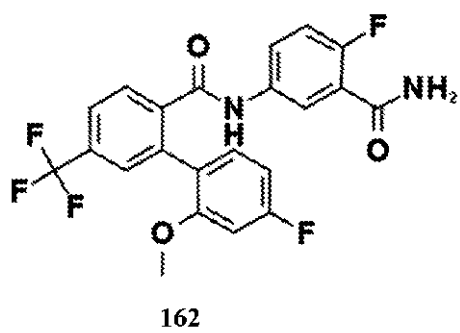
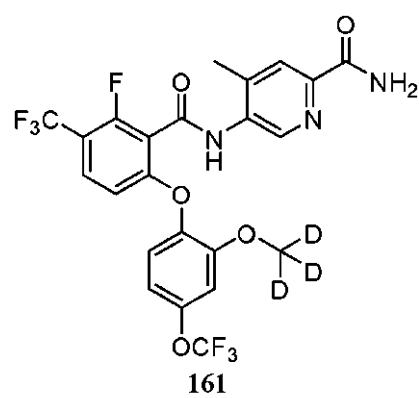
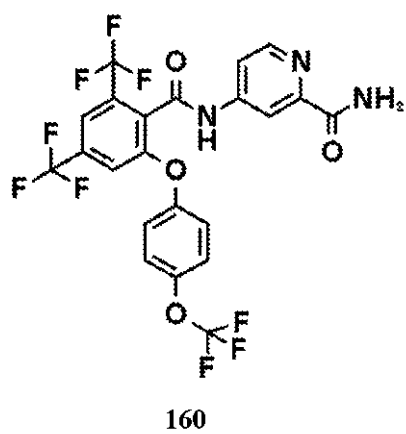
20

30

40

50

【表 1 A - 2 0】



10

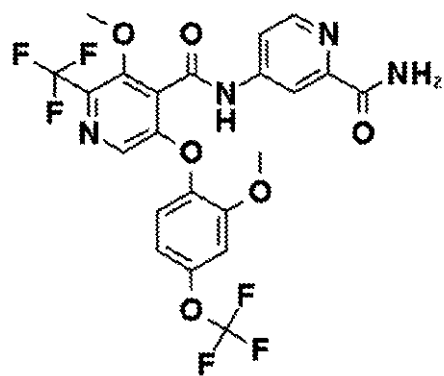
20

30

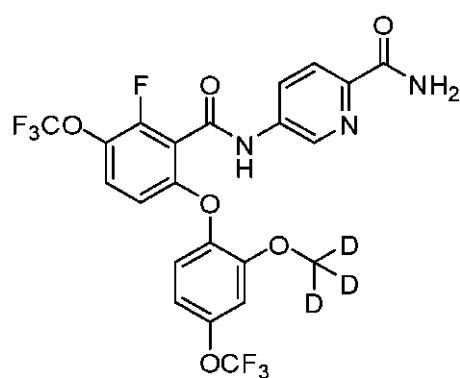
40

50

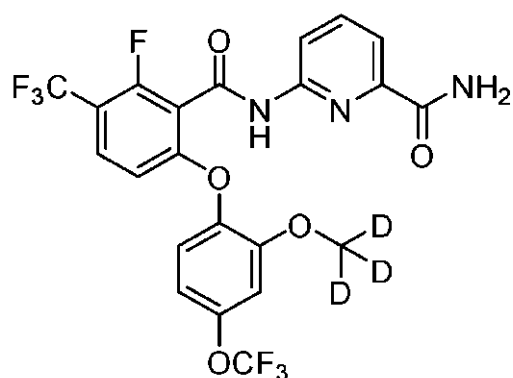
【表 1 A - 2 1】



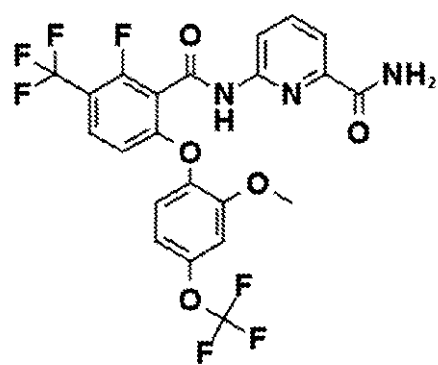
166



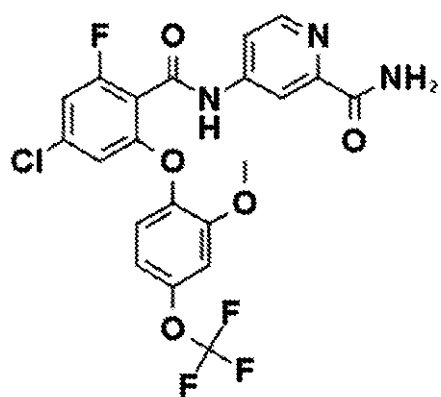
167



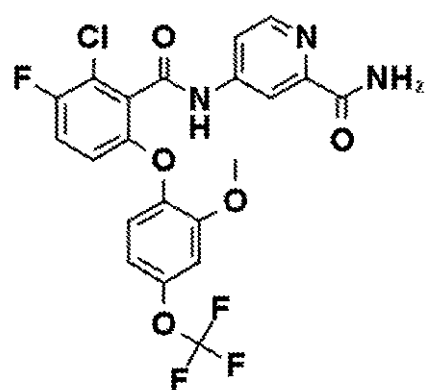
168



169



170



171

10

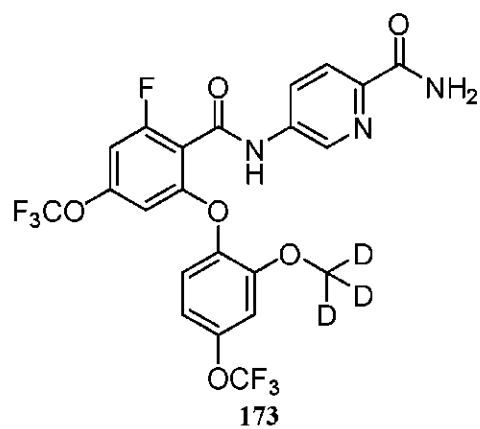
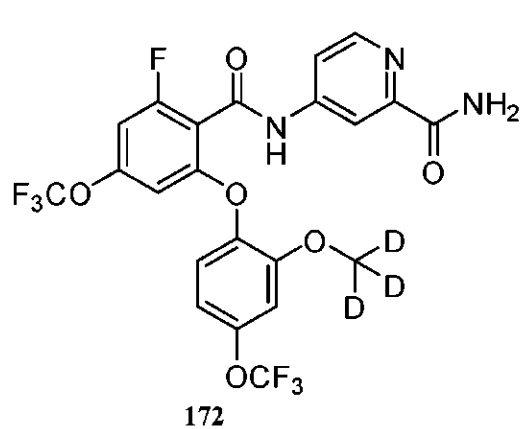
20

30

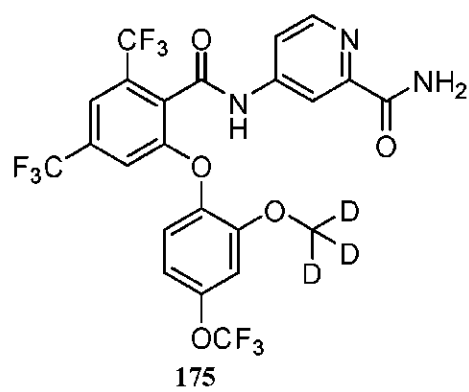
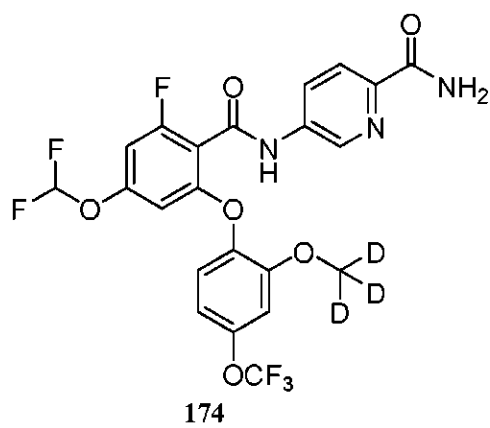
40

50

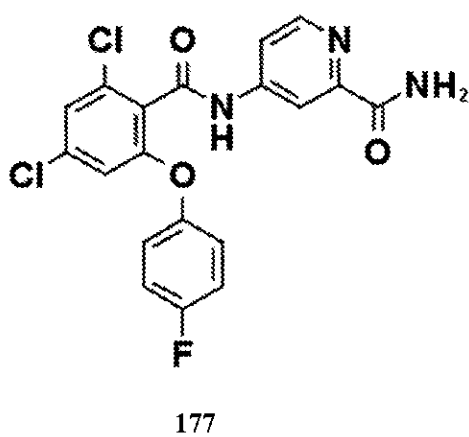
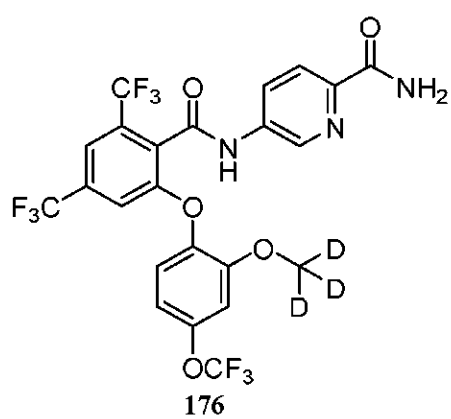
【表 1 A - 2 2】



10



20

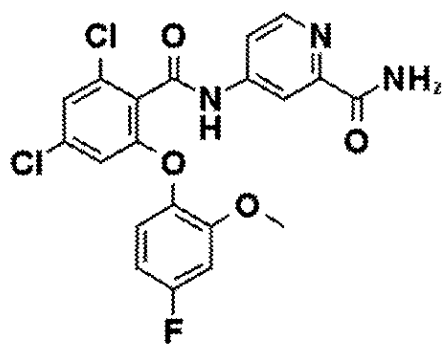


30

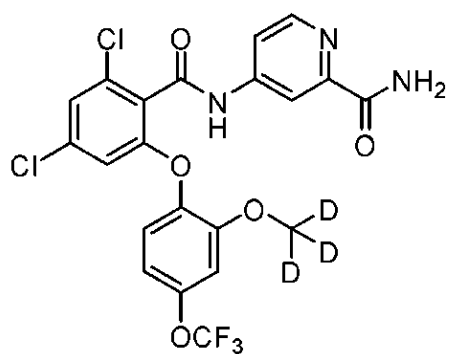
40

50

【表 1 A - 2 3】

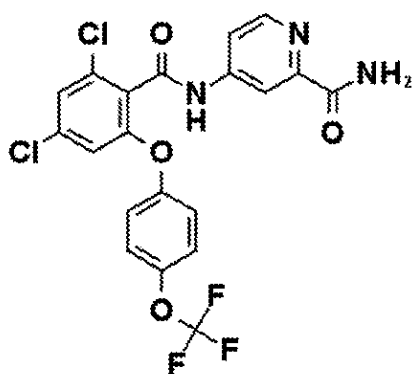


178

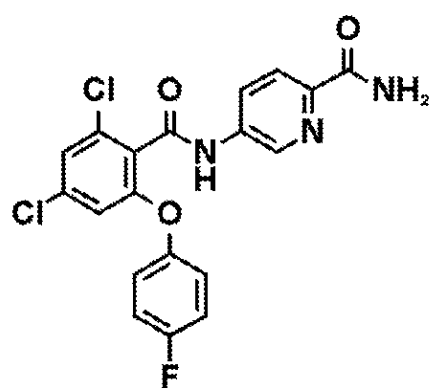


179

10

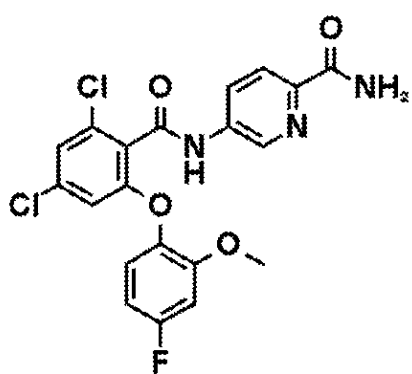


180

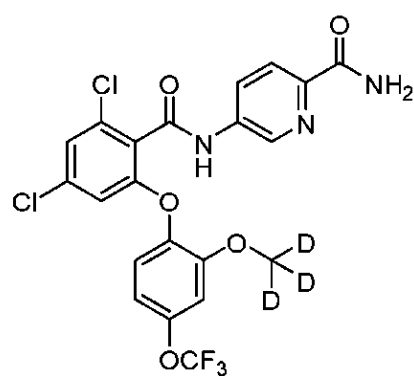


181

20



182



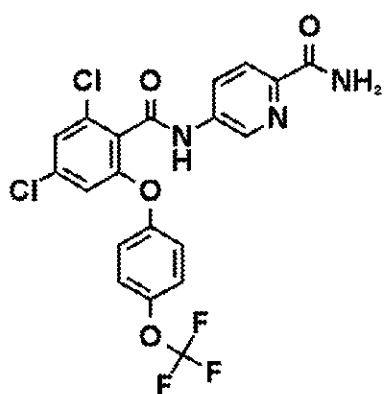
183

30

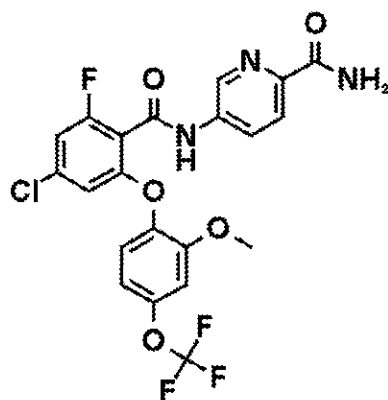
40

50

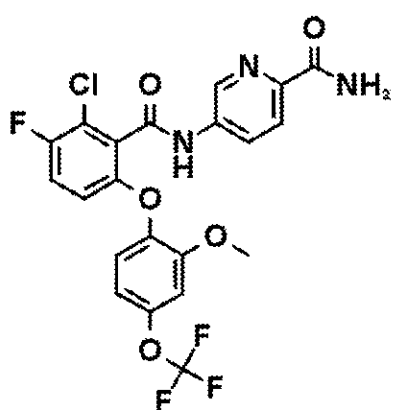
【表 1 A - 2 4】



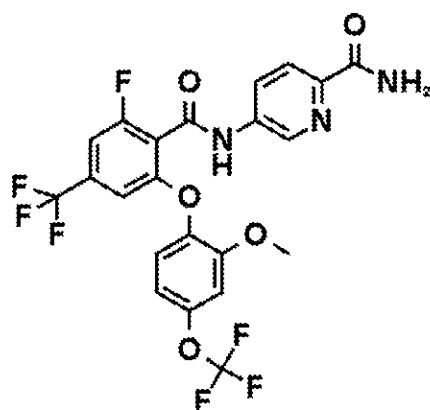
184



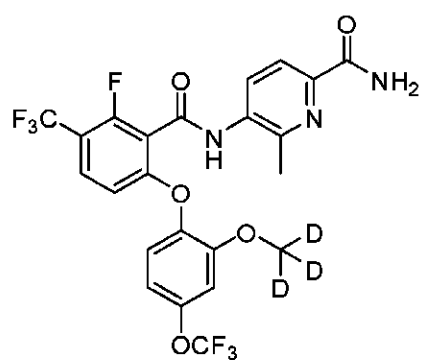
185



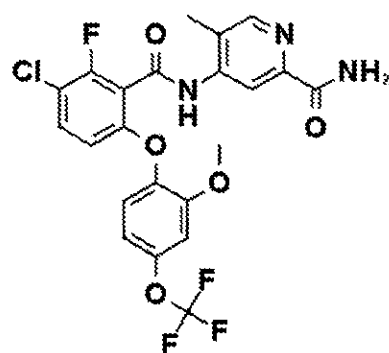
186



187



188



189

10

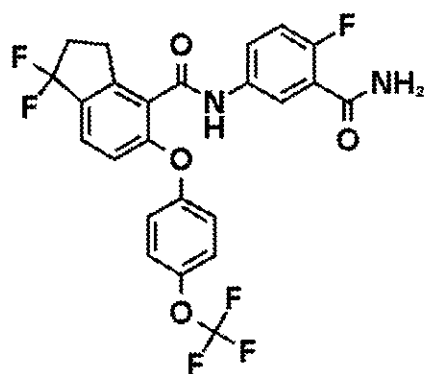
20

30

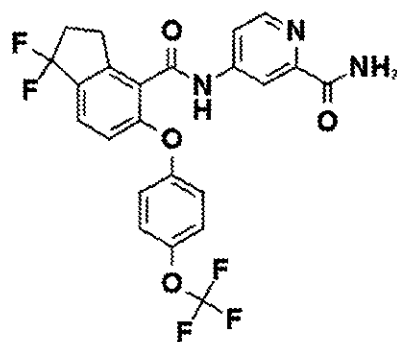
40

50

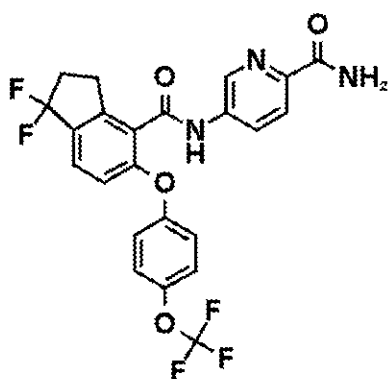
【表 1 A - 2 5】



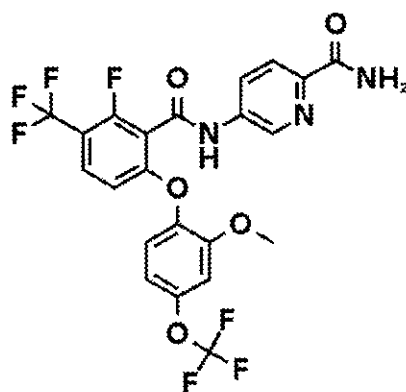
190



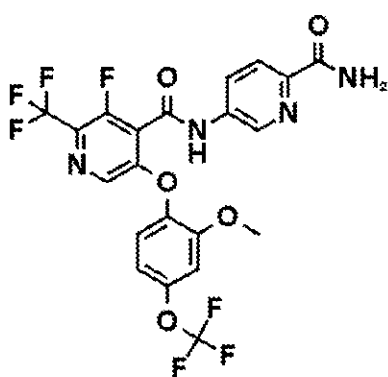
191



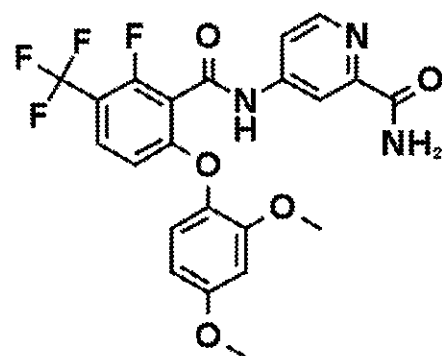
192



193



194



195

10

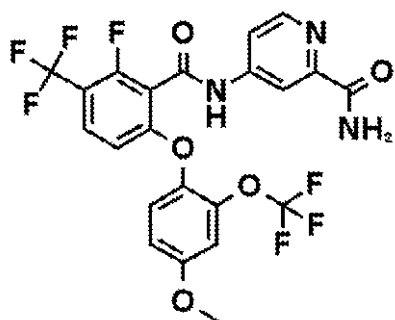
20

30

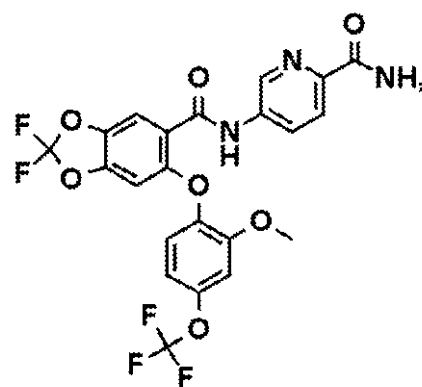
40

50

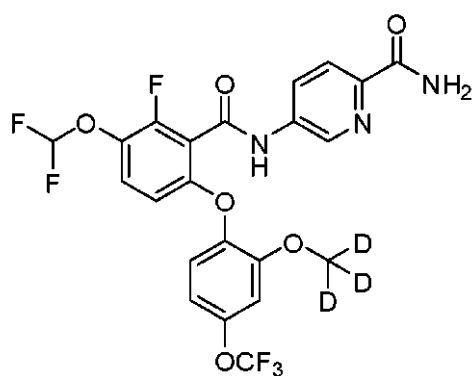
【表 1 A - 2 6】



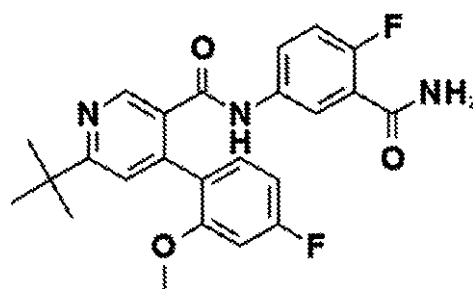
196



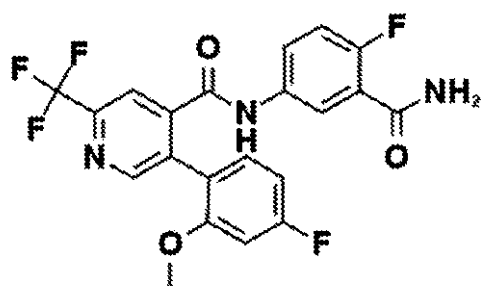
197



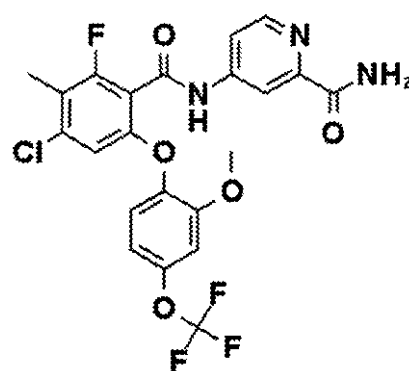
198



199



200



201

10

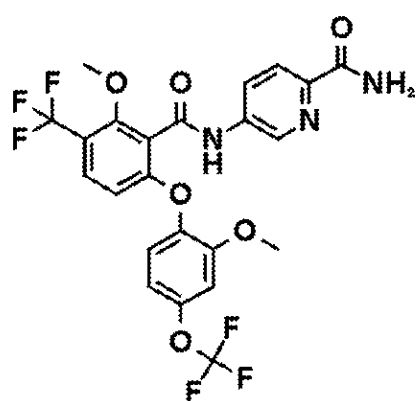
20

30

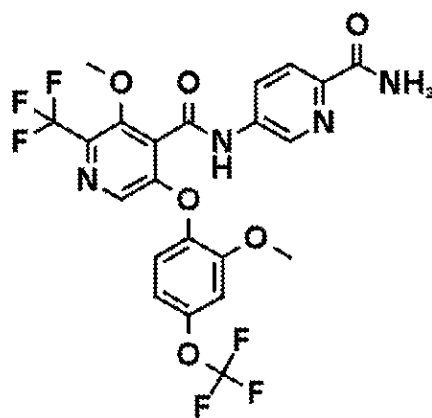
40

50

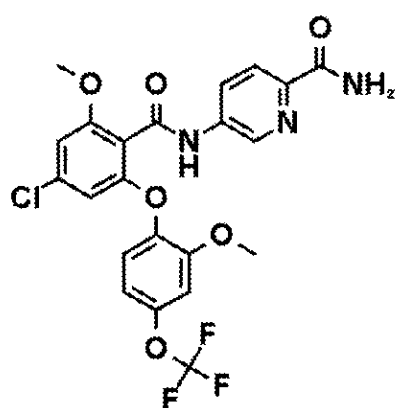
【表 1 A - 2 7】



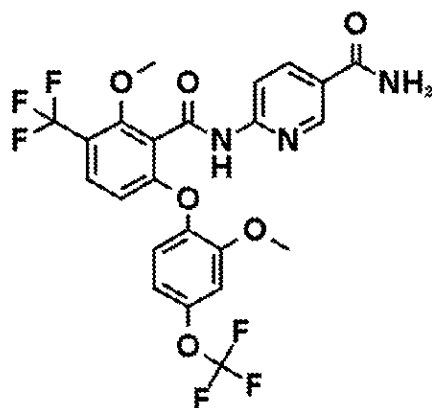
202



203



204



205

10

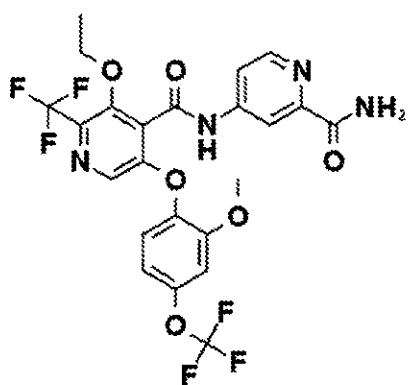
20

30

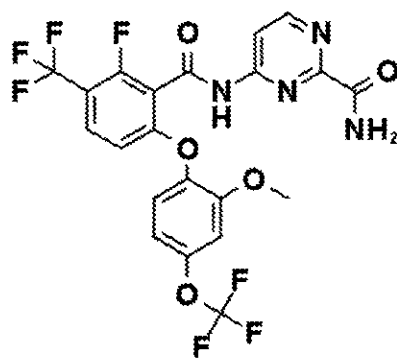
40

50

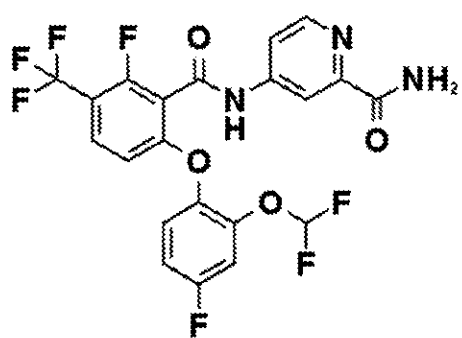
【表 1 A - 2 8】



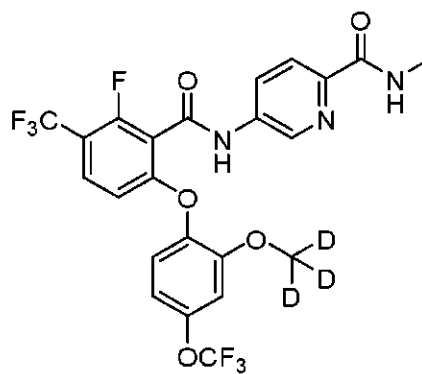
206



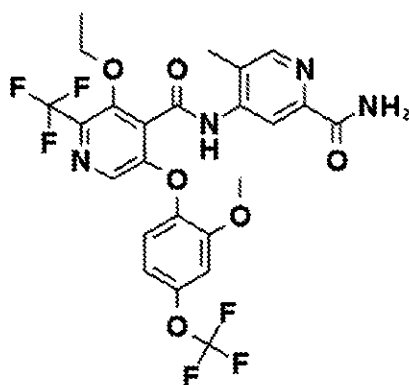
207



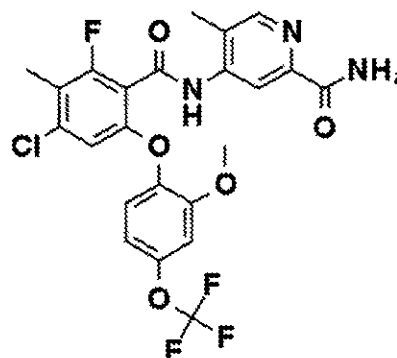
208



209



210



211

10

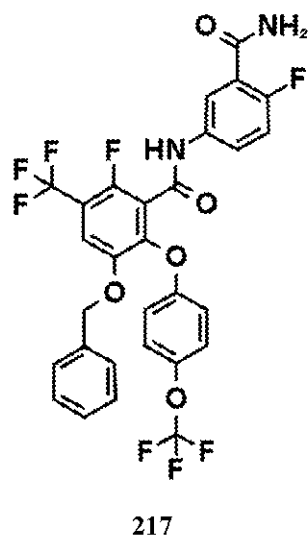
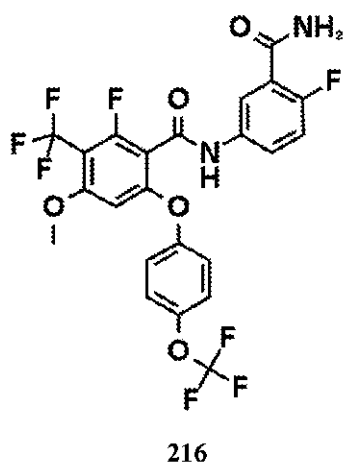
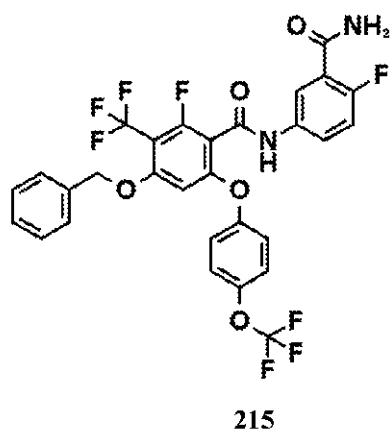
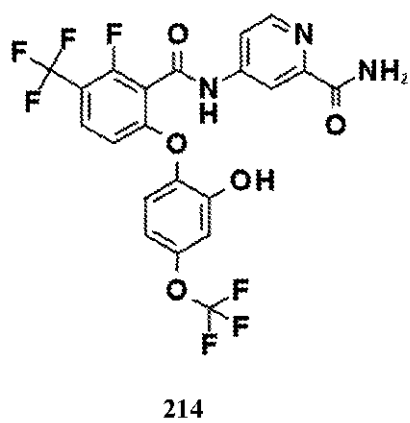
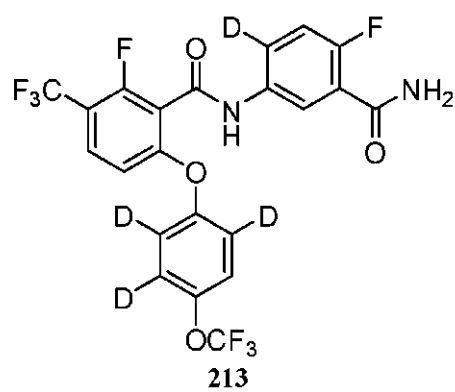
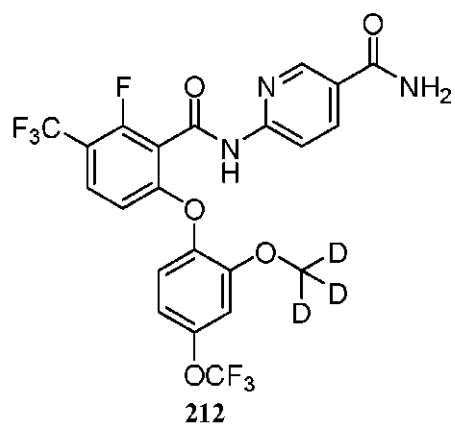
20

30

40

50

【表 1 A - 2 9】



10

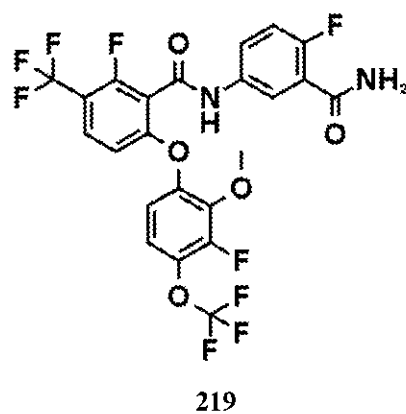
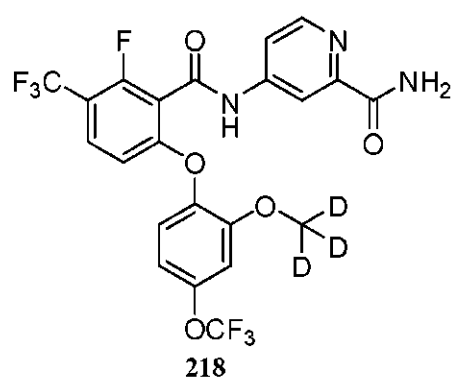
20

30

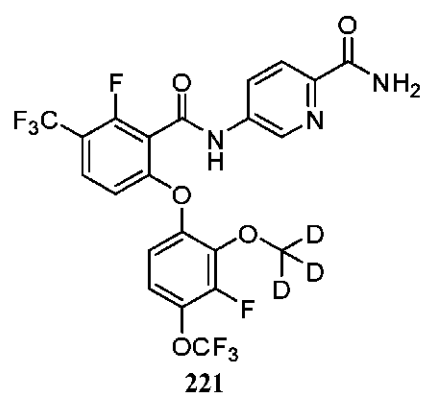
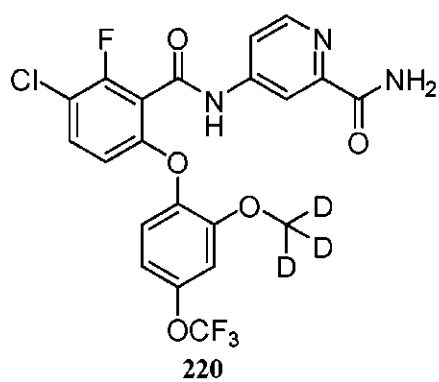
40

50

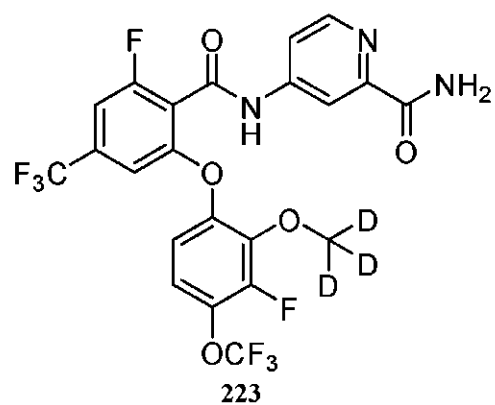
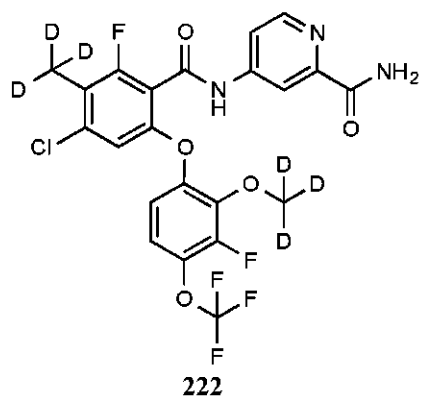
【表 1 A - 3 0】



10



20

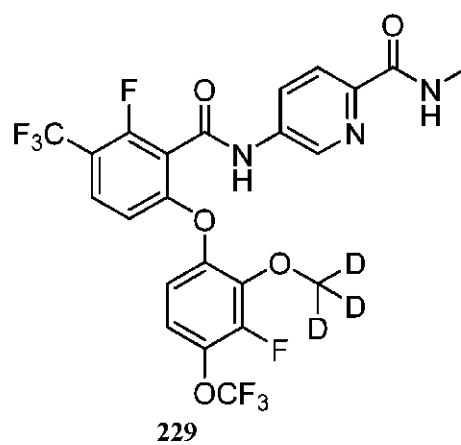
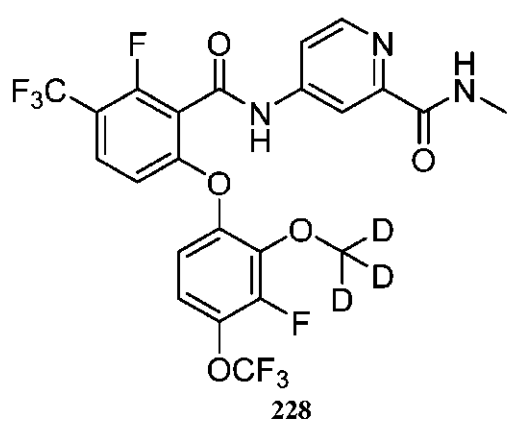
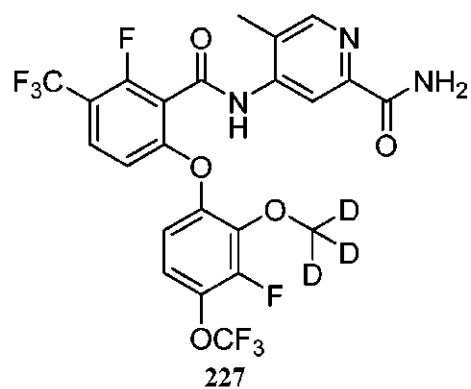
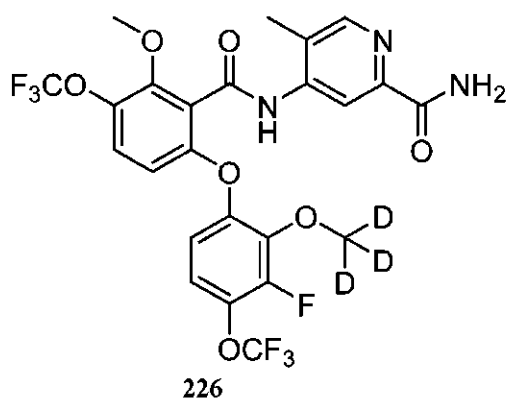
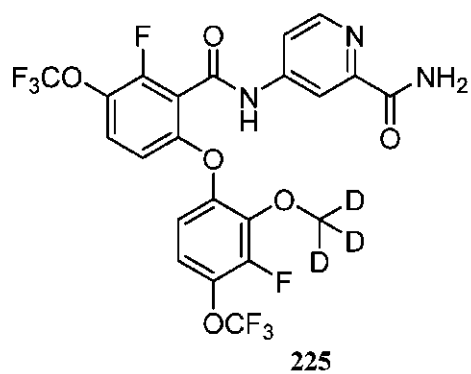
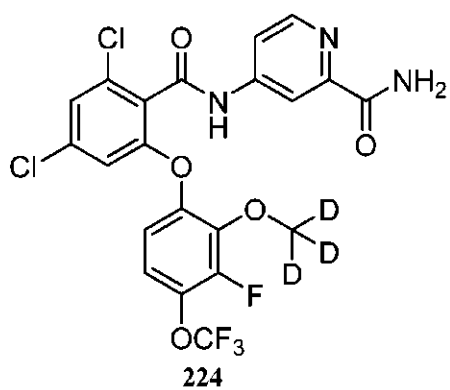


30

40

50

【表 1 A - 3 1】



10

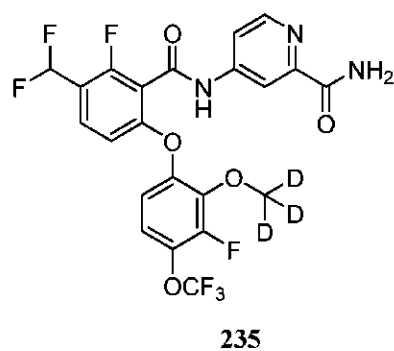
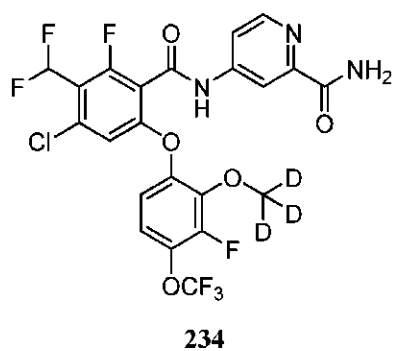
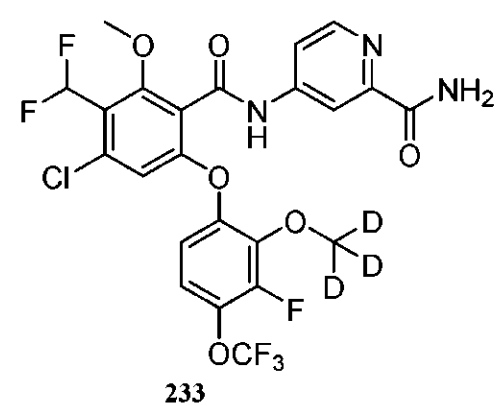
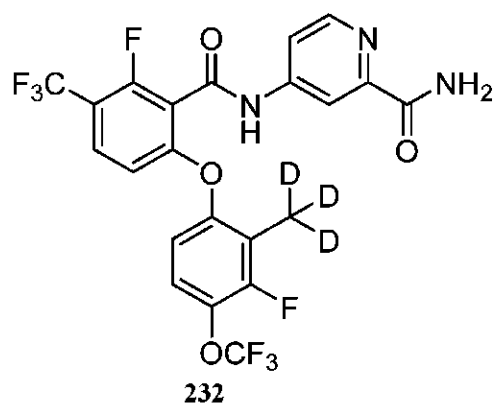
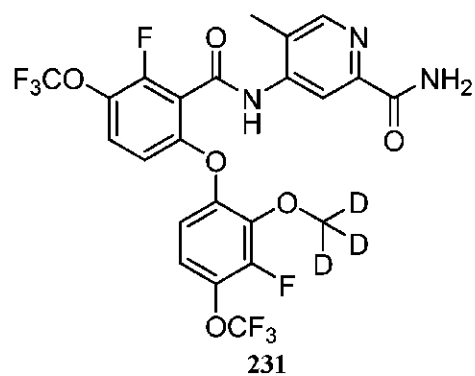
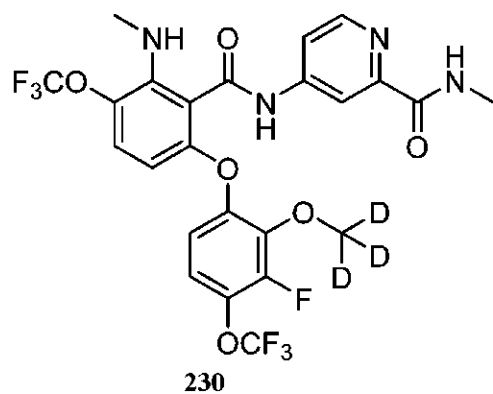
20

30

40

50

【表 1 A - 3 2】



10

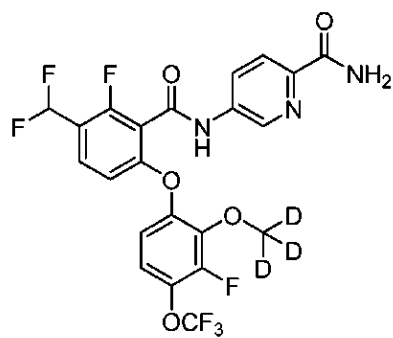
20

30

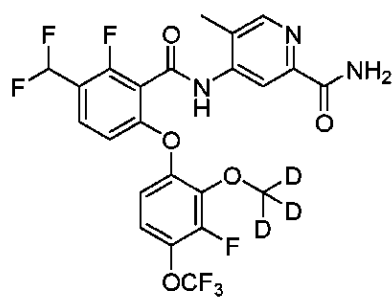
40

50

【表 1 A - 3 3】

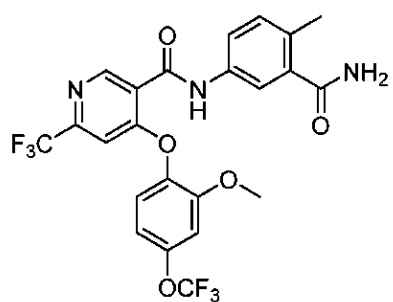


236

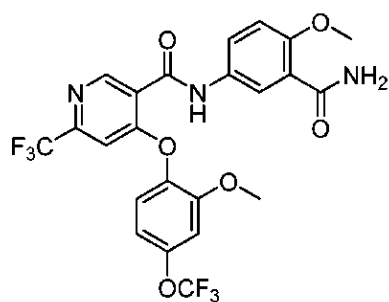


237

10

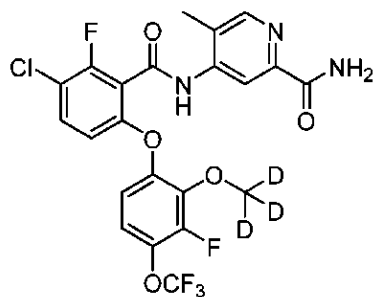


238

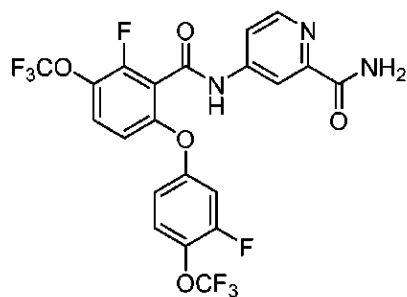


239

20



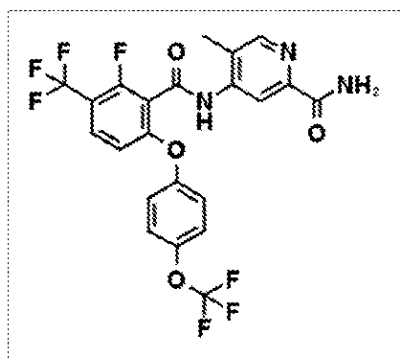
240



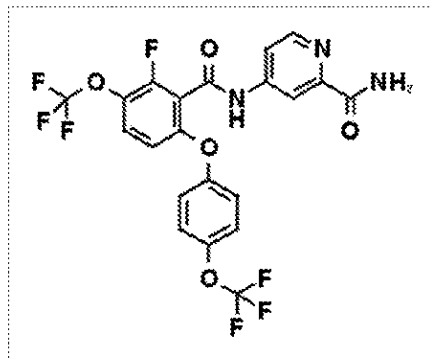
241

30

【表 1 A - 3 4】



242



243.

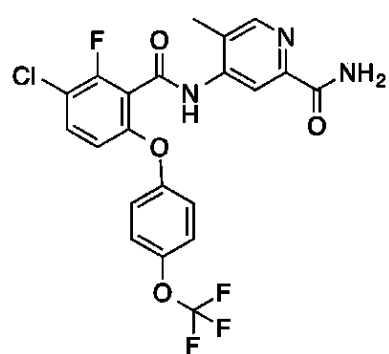
40

【0 5 1 4】

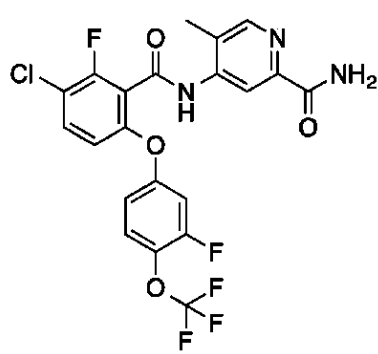
50

【表 1 B - 1】

表 1B. 化合物番号および構造。

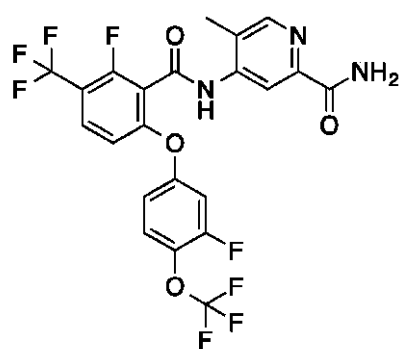


244

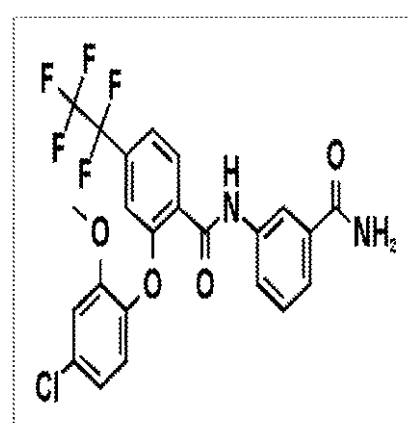


245

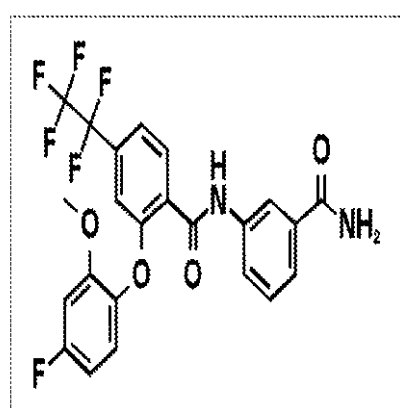
【表 1 B - 2】



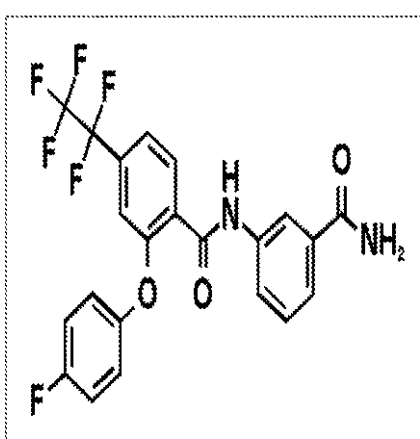
246



247



248



249

10

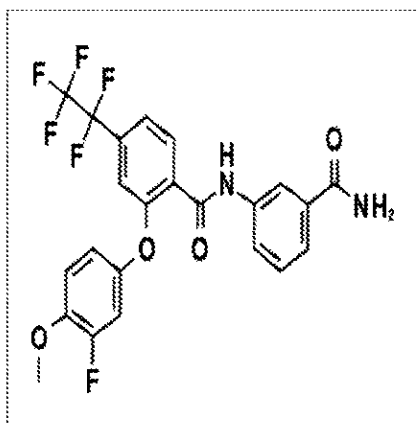
20

30

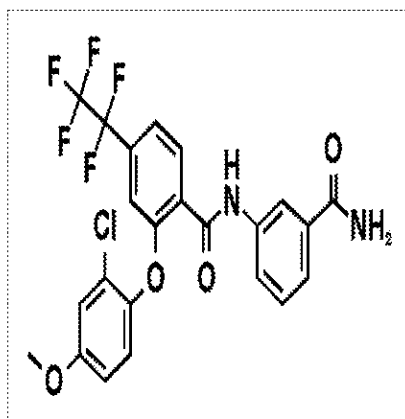
40

50

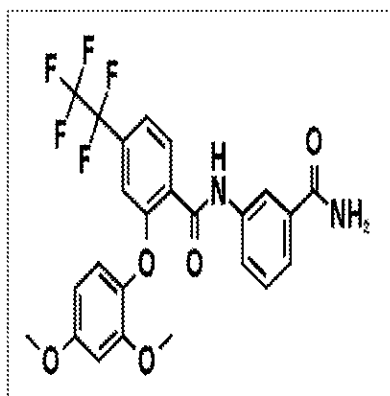
【表 1 B - 3】



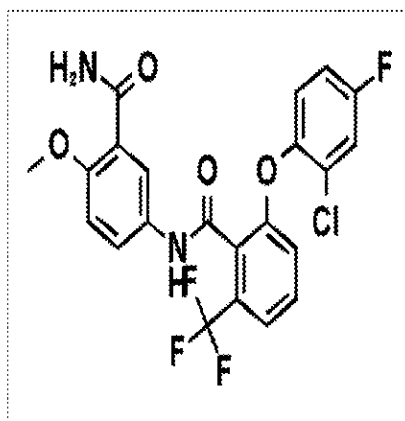
250



251



252



253

10

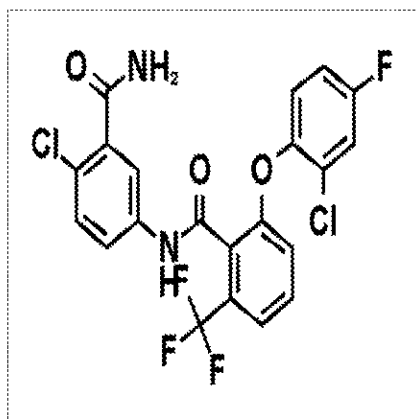
20

30

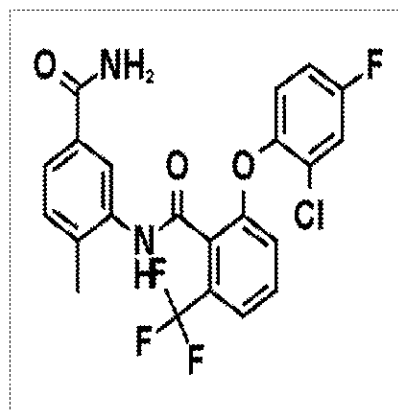
40

50

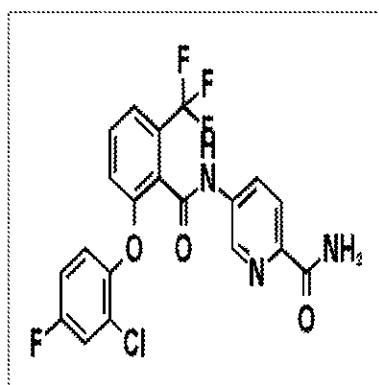
【表 1 B - 4】



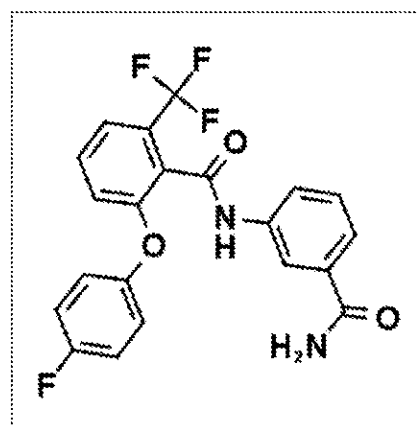
254



255



256



257

10

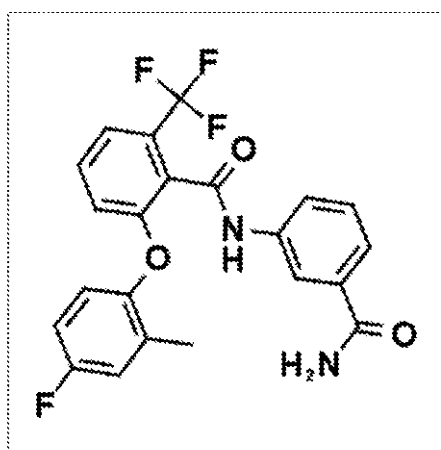
20

30

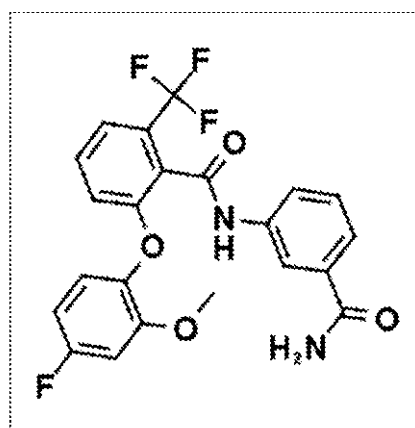
40

50

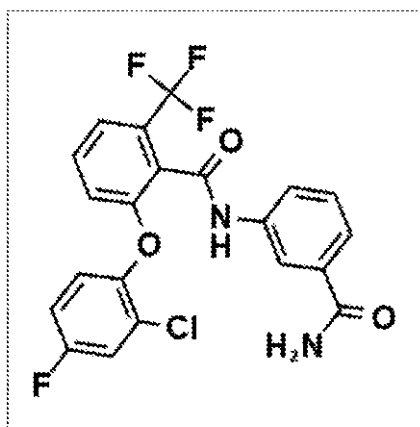
【表 1 B - 5】



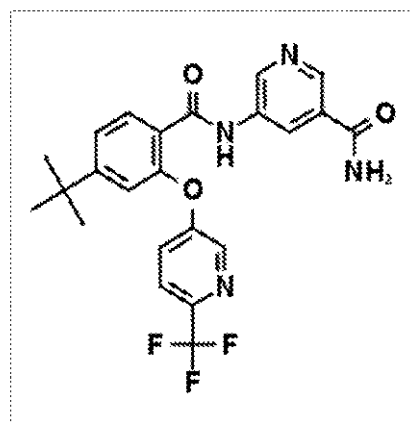
258



259



260



261

10

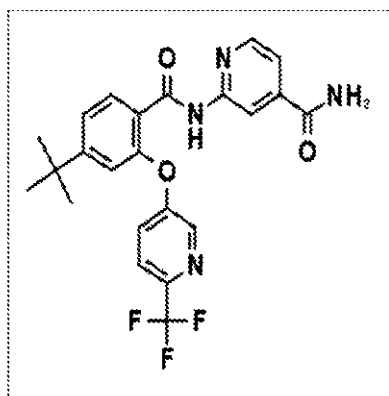
20

30

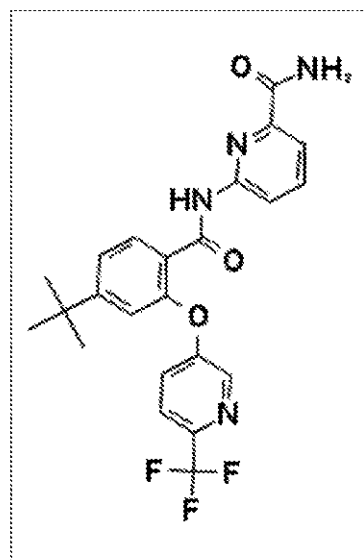
40

50

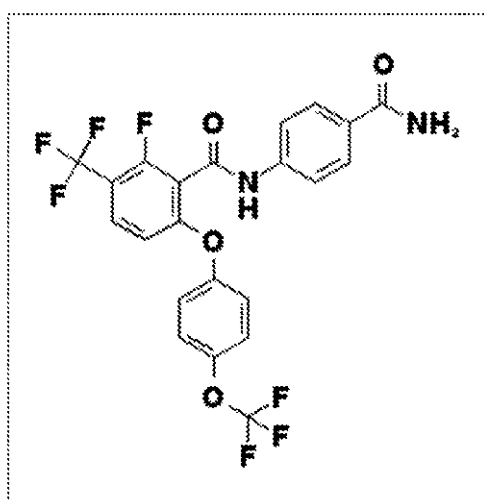
【表 1 B - 6】



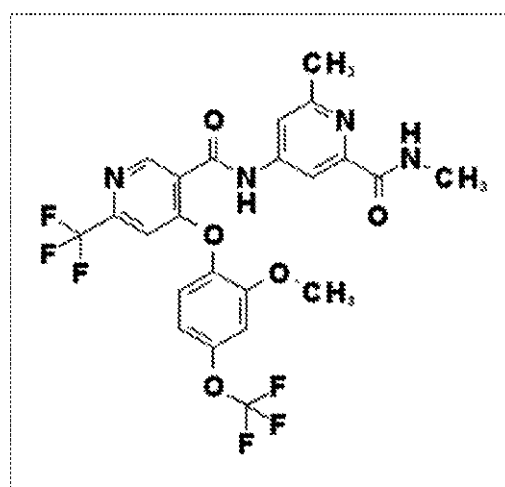
262



263



264



265

10

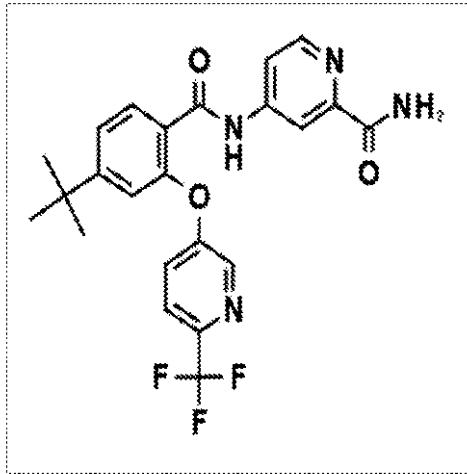
20

30

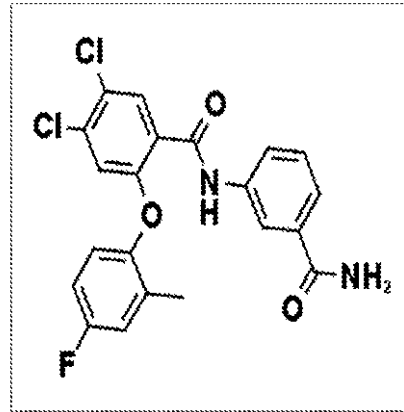
40

50

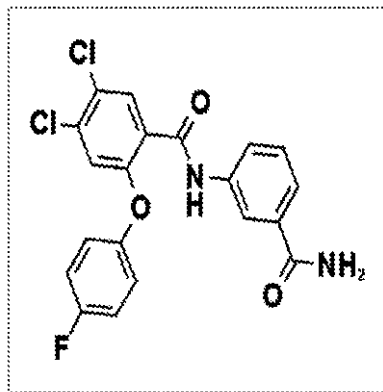
【表 1 B - 7】



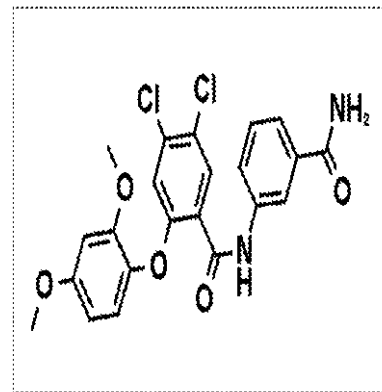
266



267



268



269

10

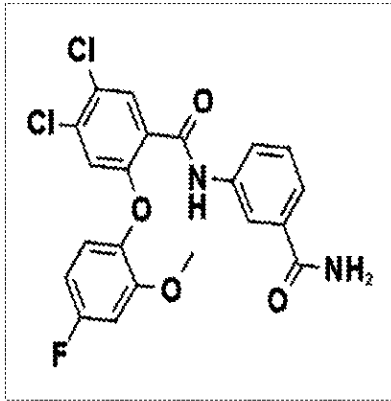
20

30

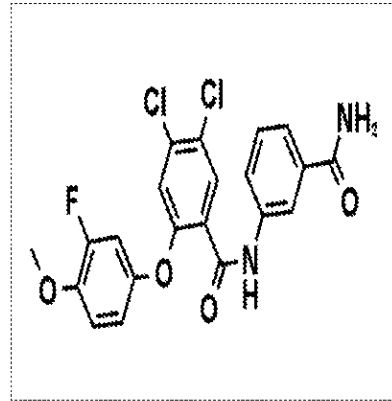
40

50

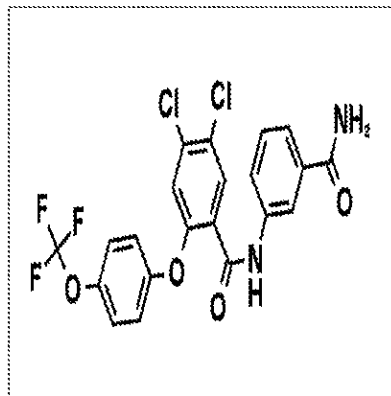
【表 1 B - 8】



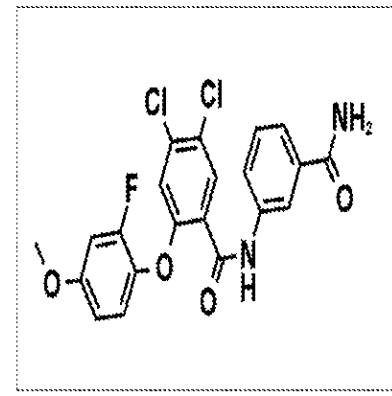
270



271



272



273

10

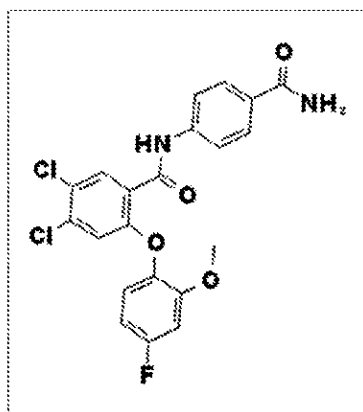
20

30

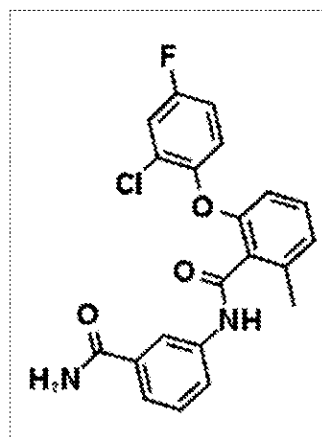
40

50

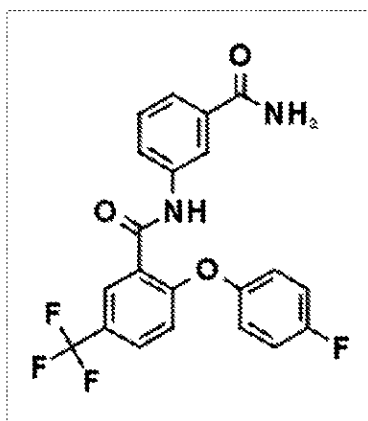
【表 1 B - 9】



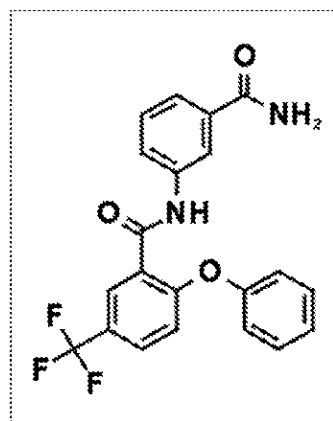
274



275



276



277

10

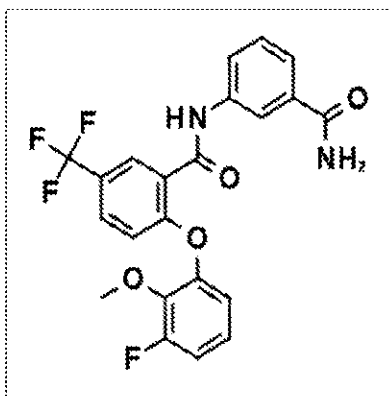
20

30

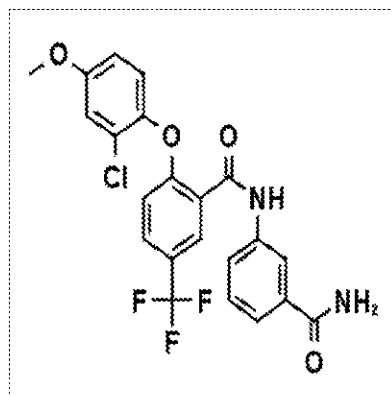
40

50

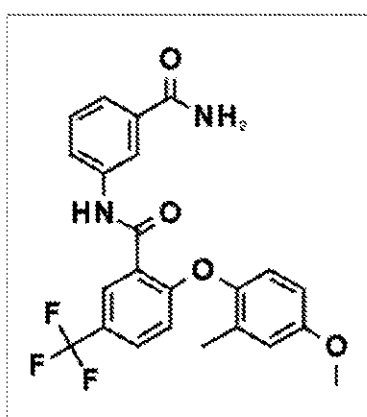
【表 1 B - 1 0】



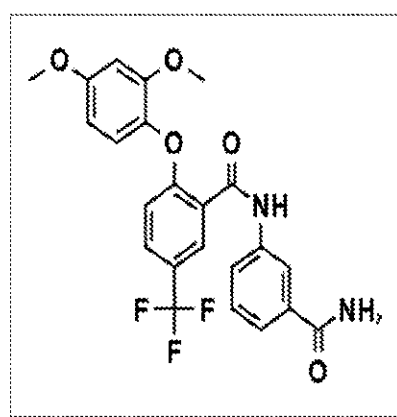
278



279



280



281

10

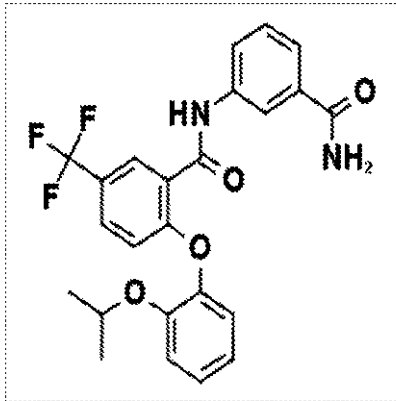
20

30

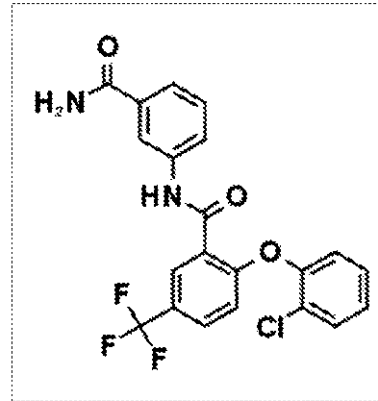
40

50

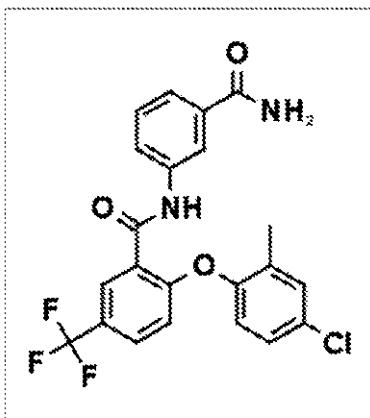
【表 1 B - 1 1】



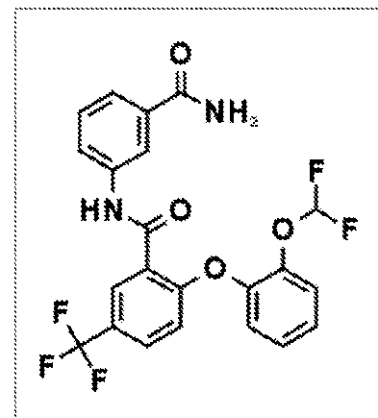
282



283



284



285

10

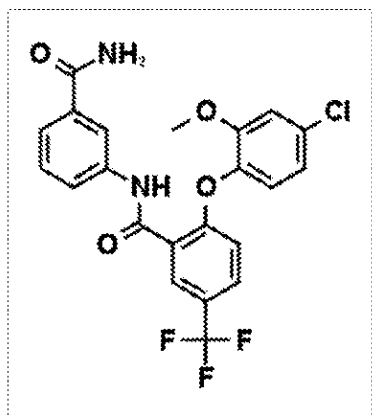
20

30

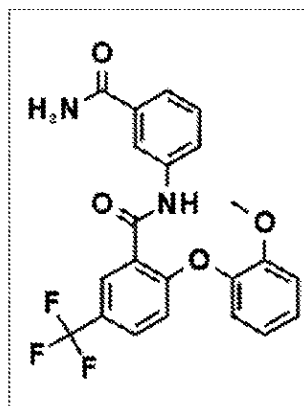
40

50

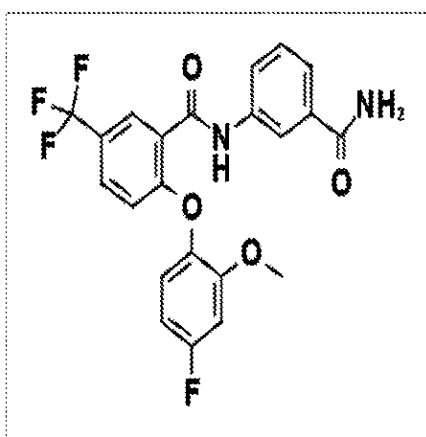
【表 1 B - 1 2】



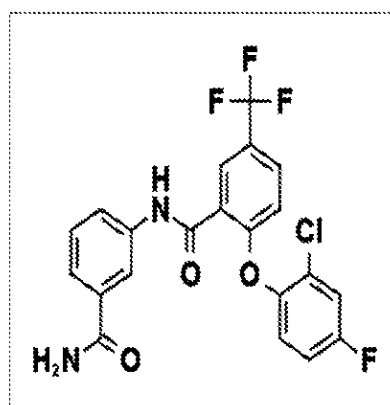
286



287



288



289

10

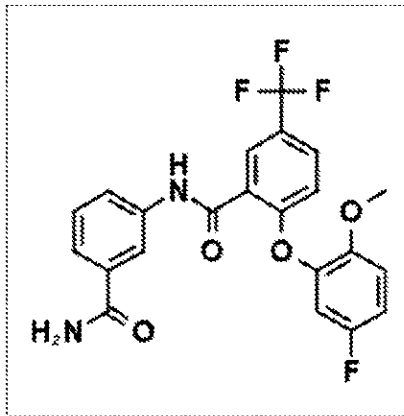
20

30

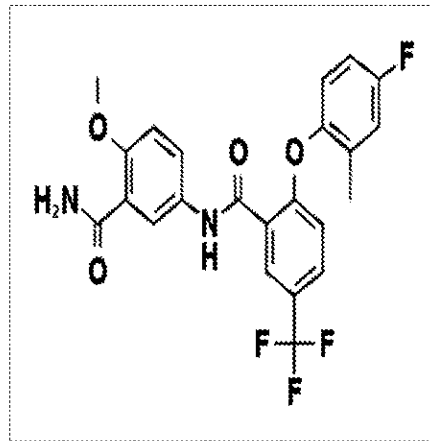
40

50

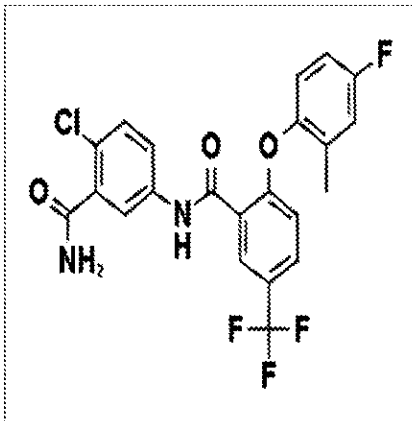
【表 1 B - 1 3】



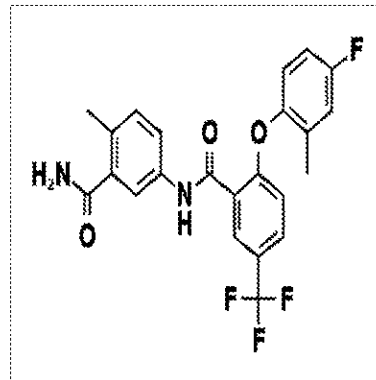
290



292



293



294

10

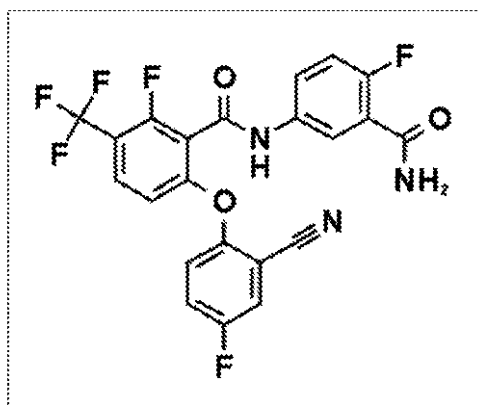
20

30

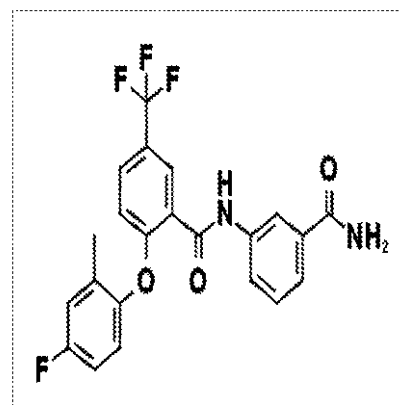
40

50

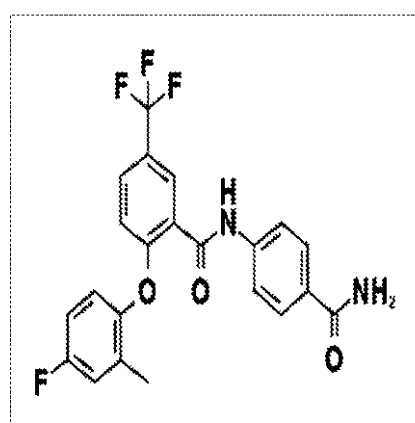
【表 1 B - 1 4】



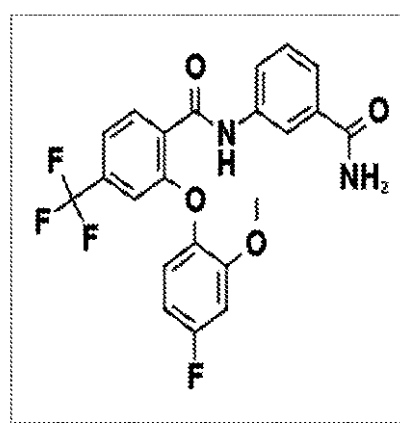
295



296



297



298

10

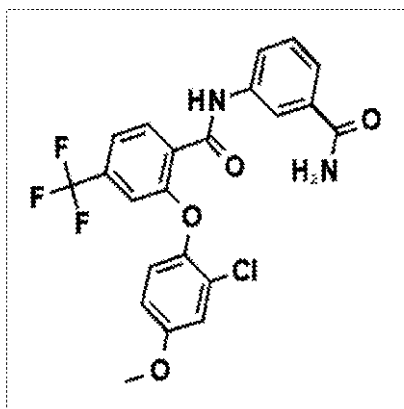
20

30

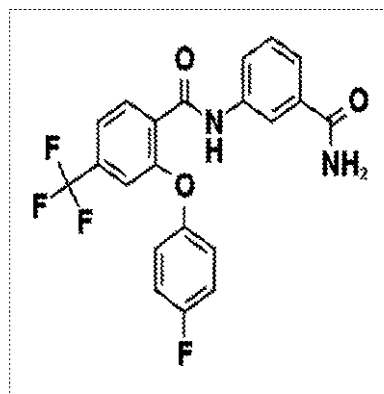
40

50

【表 1 B - 1 5】

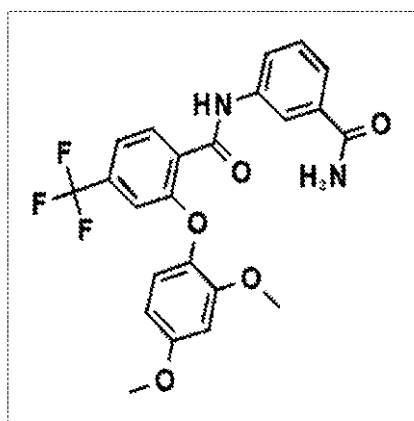


299

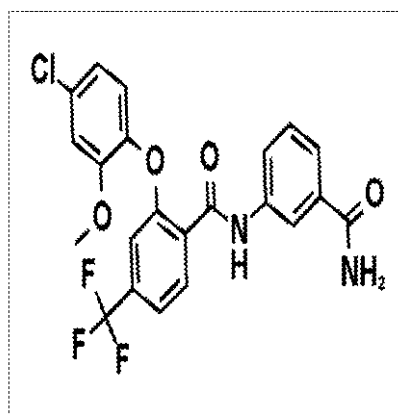


300

10



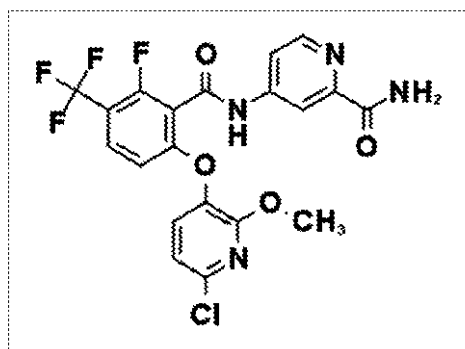
301



302

20

【表 1 B - 1 6】



303

30

40

【0 5 1 5】

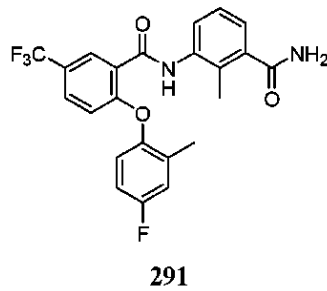
いくつかの実施形態において、本発明は、表 1 C に同定される化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。他の実施形態において、本発明は、表 1 C に同定される化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0 5 1 6】

50

【表 1 C】

表 1C. 化合物番号および構造。



塩、組成物、使用、製剤、投与およびさらなる薬剤

薬学的に受容可能な塩および組成物

【0517】

本明細書で考察されるように、本発明は、電位開口型ナトリウムチャネルの阻害剤である化合物およびその薬学的に受容可能な塩を提供し、従って、本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な塩は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛（例えば、パニオン切除疼痛または腹壁形成術疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコーマリートウス症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈が挙げられるが、これらに限定されない疾患、障害、および状態の処置のために有用である。従って、本発明の別の局面において、薬学的組成物が提供され、ここでこれらの組成物は、本明細書で記載されるとおりの化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含み、必要に応じて、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む。ある種の実施形態では、これらの組成物は、必要に応じて、1または複数のさらなる治療剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのさらなる治療剤は、ナトリウムチャネル阻害剤である。

【0518】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、およびアレルギー応答などを引き起こすことなくヒトおよび下等動物の組織に接触させて使用するのに適しており、かつ妥当なベネフィット／リスク比に釣り合う塩をいう。本発明の化合物の「薬学的に許容される塩」は、任意の無毒性塩であって、レシピエントに投与したときに本発明の化合物を直接または間接的に提供することが可能なもの、または阻害的に活性なその代謝産物もしくは残留物を含む。この塩は、純粋な形態であっても、1つまたはそれより多くの他の物質との混合物（例えば、溶液、懸濁物、またはコロイド）であっても、水和物、溶媒和物、または共結晶の形態であってもよい。本明細書中で使用される場合、用語「阻害的に活性なその代謝産物もしくは残留物」とは、その代謝産物もしくは残留物もまた、電位開口型ナトリウムチャネルの阻害剤であることを意味する。

【0519】

薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、参照により本明細書に援用されるJ. Pharmaceutical Science、66巻：1977年、66、1-19で、薬学的に許容される塩について詳細に述べている。本発明の化合物の、薬学的に許容される塩には、適切な無機酸および有機酸、ならびに無機塩基および有機塩基から得られたものが含まれる。薬学的に許容される無毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸と、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸などの有機酸と、またはイオン交換などの当技術分野で使用されるその他の方法を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。その他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、

クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトネート、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモエート、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基から得られた塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、および $N^+(C_1\sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が含まれる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが含まれる。他の薬学的に許容される塩には、適切な場合には、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、およびアリアルスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成された無毒性アンモニウム、第4級アンモニウム、およびアミン陽イオンが含まれる。

【0520】

本明細書に記載されるように、本発明の、薬学的に許容される組成物はさらに、薬学的に許容されるキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含み、これらは、本明細書で使用される場合、任意のおよび全ての溶媒、賦形剤、またはその他の液体ビヒクル、分散助剤もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤、または乳化剤、保存剤、固体結合剤、および滑沢剤などであって、所望の特定の剤形に適するようなものを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的に許容される組成物を配合するのに使用される様々なキャリアとその公知の調製技法を開示する。任意の望ましくない生物学的作用をもたらし、またはその他の手法によって、薬学的に許容される組成物の任意のその他の(1種または複数種の)成分に有害なやり方で相互に作用するなど、任意の従来のキャリア媒体が本発明の化合物に適さない範囲を除き、その使用は、本発明の範囲内であることが企図される。薬学的に許容されるキャリアとして働くことができる材料のいくつかの例には、限定するものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウムなどの緩衝物質、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質(例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など)、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、羊毛脂、ラクトースやグルコース、スクロースなどの糖; トウモロコシデンプンやジャガイモデンプンなどのデンプン; セルロースと、カルボキシメチルセルロースナトリウムやエチルセルロース、酢酸セルロースなどのその誘導体; 粉末化トラガカント; 麦芽; ゼラチン; 滑石; ココアバターや坐剤蠟などの賦形剤; ピーナツ油、綿実油; 紅花油; ゴマ油; オリーブ油; トウモロコシ油; および大豆油などの油; プロピレングリコールやポリエチレングリコールなどのグリコール; オレイン酸エチルやラウリン酸エチルなどのエステル; 寒天; 水酸化マグネシウムや水酸化アルミニウムなどの緩衝剤; アルギン酸; 発熱性物質を含まない水; 等張食塩水; リンガー液; エチルアルコール、およびリン酸緩衝溶液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸マグネシウムなどのその他の無毒性適合滑沢剤、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤および芳香剤、防腐剤、および酸化防止剤が含まれ、これらは、配合者の判断に応じて組成物中に存在し得る。

【0521】

別の局面において、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、お

10

20

30

40

50

よび薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を特徴とする。

【0522】

別の局面において、本発明は、治療上有効な量の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および1もしくは複数の薬学的に受容可能なキャリアもしくはビヒクルを含む薬学的組成物を特徴とする。

化合物および薬学的に受容可能な塩ならびに組成物の使用

【0523】

別の局面において、本発明は、被験体において電位開口型ナトリウムチャンネルを阻害するための方法を特徴とし、上記方法は、その被験体に、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。別の局面において、その電位開口型ナトリウムチャンネルはNav1.8である。

【0524】

さらに別の局面において、本発明は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛または腹壁形成術疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコーマリートウス症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法を特徴とし、上記方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0525】

さらに別の局面において、本発明は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛、バニオン切除疼痛、多発性硬化症、シャルコーマリートウス症候群、失禁、または心不整脈の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法を特徴とし、上記方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0526】

さらに別の局面において、本発明は、腸痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、ここで腸痛は、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛または間質性膀胱炎の疼痛を含み、該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0527】

さらに別の局面において、本発明は、神経障害性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する方法を特徴とする。いくつかの局面において、その神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛または特発性小径線維ニューロパチーを含む。本明細書で使用される場合、「特発性小径線維ニューロパチー」という語句は、任意の小径線維ニューロパチーを含むことが理解されるものとする。

【0528】

さらに別の局面において、本発明は、神経障害性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法を特徴とし、ここで神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性HIV関連感覚ニューロパチー、三叉神経痛、口内焼灼感症候群、切断術後疼痛、幻肢痛、有痛性神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、根性痛（radicular pain）、坐骨神経痛；神経裂離損傷、腕神経叢裂離損傷；複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛；脊髓損傷後疼痛、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチーまたは三叉神経・自律神経性頭痛（trigeminal autonomic cephalalgia）を含み、該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0529】

10

20

30

40

50

さらに別の局面において、本発明は、筋骨格系疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する方法を特徴とする。いくつかの局面において、その筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛を含む。

【0530】

さらに別の局面において、本発明は、筋骨格系疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法の特徴とし、ここで筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛、背部痛、冷覚痛 (cold pain)、灼熱痛 (burn pain) または歯痛を含み、該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

10

【0531】

さらに別の局面において、本発明は、炎症性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法の特徴とし、ここで炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛または外陰痛 (vulvodynia) を含み、該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0532】

さらに別の局面において、本発明は、炎症性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法の特徴とし、ここで炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含み、該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

20

【0533】

さらに別の局面において、本発明は、特発性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法の特徴とし、ここで特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含み、該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0534】

さらに別の局面において、本発明は、病的咳嗽の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法の特徴とし、該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0535】

さらに別の局面において、本発明は、急性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する方法を特徴とする。いくつかの局面において、その急性疼痛は、急性術後疼痛を含む。

30

【0536】

さらに別の局面において、本発明は、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛または腹壁形成術疼痛）の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する方法を特徴とする。

【0537】

さらに別の局面において、本発明は、バニオン切除疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する方法を特徴とする。

40

【0538】

さらに別の局面において、本発明は、腹壁形成術疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくはその薬学的組成物を投与する工程を包含する方法を特徴とする。

【0539】

さらに別の局面において、本発明は、内臓痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もし

50

くはその薬学的組成物を投与する工程を包含する方法を特徴とする。いくつかの局面において、その内臓痛は、腹壁形成術に由来する内臓痛を含む。

【0540】

さらに別の局面において、本発明は、上記被験体が、有効量の化合物、薬学的に受容可能な塩または薬学的組成物での処置と同時、その処置の前、またはその処置の後に投与される1または複数のさらなる治療剤で処置される方法の特徴とする。いくつかの実施形態では、上記さらなる治療剤は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

【0541】

別の局面において、本発明は、生物学的サンプルにおいて電位開口型ナトリウムチャンネルを阻害するための方法の特徴とし、上記方法は、その生物学的サンプルと、有効量の、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩またはその薬学的組成物とを接触させる工程を包含する。別の局面において、その電位開口型ナトリウムチャンネルは、Nav1.8である。

10

【0542】

別の局面において、本発明は、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、全身性神経痛、癲癇、癲癇状態、神経変性障害、精神障害、不安、うつ病、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、病的咳嗽、内臓痛、変形性関節症疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根性痛、坐骨神経痛、背部痛、頭痛、頸部痛、激痛(severe pain)、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛(例えば、バニオン切除疼痛または腹壁形成術疼痛)、がん性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧症、または異常な胃腸運動性の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくははその薬学的組成物を投与する工程を包含する方法を特徴とする。

20

【0543】

別の局面において、本発明は、以下の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくははその薬学的組成物を投与する工程を包含する方法を特徴とする：大腿骨のがん性疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊柱管狭窄症；神経障害性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節疼痛；慢性内臓痛、腹痛；脾臓痛；IBS痛；慢性および急性頭痛；片頭痛；緊張性頭痛；群発性頭痛；慢性および急性の神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経傷害；有痛性神経腫；異所性の近位および遠位放電；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；乳房切除術後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格系疼痛；関節痛；機械的腰痛；頸部痛；腱炎；傷害の疼痛；運動の疼痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤痛、腎疝痛、急性の産科的疼痛、陣痛；帝王切開疼痛；急性炎症性疼痛、灼熱痛、外傷疼痛；急性間欠的疼痛、子宮内膜症；急性帯状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性脾炎；突出痛；顔面痛(orofacial pain)；副鼻腔炎の疼痛；歯痛；多発性硬化症(MS)の疼痛；うつ病における疼痛；ハンセン病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギラン・バレー疼痛；痛む脚と動く足趾(painful legs and moving toes)；ハグルンド症候群；肢端紅痛症の疼痛；ファブリー病疼痛；膀胱および泌尿生殖器疾患；尿失禁、病的咳嗽；過活動膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；前立腺炎；複合性局所疼痛症候群(CRPS) I型、複合性局所疼痛症候群(CRPS) II型；広範痛症、発作性激痛症(paroxysmal extreme pain)、搔痒、耳鳴、または狭心症誘発性疼痛。

30

40

使用のための化合物、薬学的に受容可能な塩、および組成物

50

【0544】

別の局面において、本発明は、医薬としての使用のための、本発明の化合物または薬学的に受容可能な塩またはその薬学的組成物を特徴とする。

【0545】

別の局面において、本発明は、被験体において電位開口型ナトリウムチャンネルを阻害する方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする。別の局面において、その電位開口型ナトリウムチャンネルは $Na_v1.8$ である。

【0546】

別の局面において、本発明は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛または腹壁形成術疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコーマリートウス症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする。

【0547】

別の局面において、本発明は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛、バニオン切除疼痛、多発性硬化症、シャルコーマリートウス症候群、失禁、または心不整脈の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする。

【0548】

別の局面において、本発明は、腸痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とし、ここで腸痛は、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛または間質性膀胱炎の疼痛を含む。

【0549】

別の局面において、本発明は、神経障害性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする。いくつかの局面において、その神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛または特発性小径線維ニューロパチーを含む。本明細書で使用される場合、「特発性小径線維ニューロパチー」という語句は、任意の小径線維ニューロパチーを含むことが理解されるものとする。

【0550】

別の局面において、本発明は、神経障害性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とし、ここで神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性HIV関連感覚ニューロパチー、三叉神経痛、口内焼灼感症候群、切断術後疼痛、幻肢痛、有痛性神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、根性痛（*radicular pain*）、坐骨神経痛；神経裂離損傷、腕神経叢裂離損傷；複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛；脊髄損傷後疼痛、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチーまたは三叉神経・自律神経性頭痛（*trigeminal autonomic cephalalgia*）を含む。

【0551】

別の局面において、本発明は、筋骨格系疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物に関する。いくつかの局面において、その筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛を含む。

【0552】

別の局面において、本発明は、筋骨格系疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とし、ここで筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛、背部痛、冷覚痛 (cold pain)、灼熱痛 (burn pain) または歯痛を含む。

【0553】

別の局面において、本発明は、炎症性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とし、ここで炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛または外陰痛 (vulvodynia) を含む。

【0554】

別の局面において、本発明は、炎症性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とし、ここで炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含む。

【0555】

別の局面において、本発明は、特発性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とし、ここで特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含む。

【0556】

別の局面において、本発明は、病的咳嗽の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする。

【0557】

別の局面において、本発明は、急性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする。いくつかの局面において、その急性疼痛は、急性術後疼痛を含む。

【0558】

別の局面において、本発明は、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛または腹壁形成術疼痛）の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする。

【0559】

別の局面において、本発明は、バニオン切除疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする。

【0560】

別の局面において、本発明は、腹壁形成術疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする。

【0561】

別の局面において、本発明は、内臓痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする。いくつかの局面において、その内臓痛は、腹壁形成術に由来する内臓痛を含む。

【0562】

別の局面において、本発明は、上記被験体が、有効量の化合物、薬学的に受容可能な塩または薬学的組成物での処置と同時に、その処置の前、またはその処置の後に投与される1または複数のさらなる治療剤で処置される方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記さらなる治療剤は、ナトリウムチャネル阻害剤である。

【0563】

10

20

30

40

50

別の局面において、本発明は、生物学的サンプルにおいて電位開口型ナトリウムチャネルを阻害するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とし、上記方法は、その生物学的サンプルと、有効量の、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩またはその薬学的組成物とを接触させる工程を包含する。別の局面において、その電位開口型ナトリウムチャネルは、 $Na_v1.8$ である。

【0564】

別の局面において、本発明は、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、全身性神経痛、癲癇、癲癇状態、神経変性障害、精神障害、不安、うつ病、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、病的咳嗽、内臓痛、変形性関節症疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根性痛、坐骨神経痛、背部痛、頭痛、頸部痛、激痛（*severe pain*）、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛または腹壁形成術疼痛）、がん性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧症、または異常な胃腸運動性の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする。

【0565】

別の局面において、本発明は、以下の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法における使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物を特徴とする：大腿骨のがん性疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊柱管狭窄症；神経障害性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節疼痛；慢性内臓痛、腹痛；脾臓痛；IBS痛；慢性および急性頭痛；片頭痛；緊張性頭痛；群発性頭痛；慢性および急性の神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経傷害；有痛性神経腫；異所性の近位および遠位放電；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；乳房切除術後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格系疼痛；関節痛；機械的腰痛；頸部痛；腱炎；傷害の疼痛；運動の疼痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤痛、腎疝痛、急性の産科的疼痛、陣痛；帝王切開疼痛；急性炎症性疼痛、灼熱痛、外傷疼痛；急性間欠的疼痛、子宮内膜症；急性帯状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性脾炎；突出痛；顔面痛（*orofacial pain*）；副鼻腔炎の疼痛；歯痛；多発性硬化症（MS）の疼痛；うつ病における疼痛；ハンセン病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギラン・バレー疼痛；痛む脚と動く足趾（*painful legs and moving toes*）；ハグルンド症候群；肢端紅痛症の疼痛；ファブリー病疼痛；膀胱および泌尿生殖器疾患；尿失禁、病的咳嗽；過活動膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎（IC）；前立腺炎；複合性局所疼痛症候群（CRPS）I型、複合性局所疼痛症候群（CRPS）II型；広範痛症、発作性激痛症（*paroxysmal extreme pain*）、掻痒、耳鳴、または狭心症誘発性疼痛。

医薬の製造

【0566】

別の局面において、本発明は、医薬の製造のための、本発明の化合物または薬学的に受容可能な塩またはその薬学的組成物の使用を提供する。

【0567】

別の局面において、本発明は、被験体において電位開口型ナトリウムチャネルを阻害するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。別の局面において、その電位開口型ナトリウム

10

20

30

40

50

チャンネルは $Na v 1.8$ である。

【0568】

さらに別の局面において、本発明は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛または腹壁形成術疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコーマリートウス症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。

【0569】

さらに別の局面において、本発明は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛、バニオン切除疼痛、多発性硬化症、シャルコーマリートウス症候群、失禁、または心不整脈の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。

【0570】

さらに別の局面において、本発明は、腸痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本明細書に記載の化合物、薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供し、ここで腸痛は、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛または間質性膀胱炎の疼痛を含む。

【0571】

さらに別の局面において、本発明は、神経障害性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。いくつかの局面において、その神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛または特発性小径線維ニューロパチーを含む。

【0572】

さらに別の局面において、本発明は、神経障害性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供し、ここで神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性 HIV 関連感覚ニューロパチー、三叉神経痛、口内焼灼感症候群、切断術後疼痛、幻肢痛、有痛性神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、根性痛（*radicular pain*）、坐骨神経痛；神経裂離損傷、腕神経叢裂離損傷；複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛；脊髄損傷後疼痛、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチーまたは三叉神経・自律神経性ニューロパチーを含む。

【0573】

さらに別の局面において、本発明は、筋骨格系疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。いくつかの局面において、その筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛を含む。

【0574】

さらに別の局面において、本発明は、筋骨格系疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供し、ここで筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛、背部痛、冷覚痛（*cold pain*）、灼熱痛（*burn pain*）または歯痛を含む。

【0575】

さらに別の局面において、本発明は、炎症性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供し、ここで炎症性疼痛は、関節リウマチの

10

20

30

40

50

疼痛または外陰痛（*vulvodynia*）を含む。

【0576】

さらに別の局面において、本発明は、炎症性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供し、ここで炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含む。

【0577】

さらに別の局面において、本発明は、特発性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供し、ここで特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含む。

10

【0578】

さらに別の局面において、本発明は、病的咳嗽の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。

【0579】

さらに別の局面において、本発明は、急性疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。いくつかの局面において、その急性疼痛は、急性術後疼痛を含む。

20

【0580】

さらに別の局面において、本発明は、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛または腹壁形成術疼痛）の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。

【0581】

さらに別の局面において、本発明は、バニオン切除疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。

【0582】

さらに別の局面において、本発明は、腹壁形成術疼痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。

30

【0583】

さらに別の局面において、本発明は、内臓痛の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。いくつかの局面において、その内臓痛は、腹壁形成術に由来する内臓痛を含む。

【0584】

さらに別の局面において、本発明は、化合物または薬学的組成物での処置と同時に、その処置の前、またはその処置の後に投与される1または複数のさらなる治療剤との組み合わせにおける使用のための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態では、上記さらなる治療剤は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

40

【0585】

別の局面において、本発明は、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、全身性神経痛、癲癇、癲癇状態、神経変性障害、精神障害、不安、うつ病、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、病的咳嗽、内臓痛、変形性関節症疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根性痛、坐骨神経痛

50

、背部痛、頭痛、頸部痛、激痛（*severe pain*）、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛または腹壁形成術疼痛）、がん性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧症、または異常な胃腸運動性を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する。

【0586】

別の局面において、本発明は、以下を処置するかまたはその重篤度を軽減するのに使用するための医薬の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩もしくは薬学的組成物の使用を提供する：大腿骨のがん性疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊柱管狭窄症；神経障害性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節疼痛；慢性内臓痛、腹痛；脾臓痛；IBS痛；慢性および急性頭痛；片頭痛；緊張性頭痛；群発性頭痛；慢性および急性の神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経傷害；有痛性神経腫；異所性の近位および遠位放電；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；乳房切除術後疼痛；中枢性疼痛；脊髓損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格系疼痛；関節痛；機械的腰痛；頸部痛；腱炎；傷害の疼痛；運動の疼痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤痛、腎疝痛、急性の産科的疼痛、陣痛；帝王切開疼痛；急性炎症性、灼熱痛、外傷疼痛；急性間欠的疼痛、子宮内膜症；急性帯状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性脾炎；突出痛；顔面痛（*orofacial pain*）；副鼻腔炎の疼痛；歯痛；多発性硬化症（MS）の疼痛；うつ病における疼痛；ハンセン病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギラン・バレー疼痛；痛む脚と動く足趾（*painful legs and moving toes*）；ハグルンド症候群；肢端紅痛症の疼痛；ファブリー病疼痛；膀胱および泌尿生殖器疾患；尿失禁、病的咳嗽；過活動膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎（IC）；前立腺炎；複合性局所疼痛症候群（CRPS）I型、複合性局所疼痛症候群（CRPS）II型；広範痛症、発作性激痛症（*paroxysmal extreme pain*）、掻痒、耳鳴、または狭心症誘発性疼痛。

薬学的に受容可能な塩および組成物の投与

【0587】

本発明のある種の実施形態では、本発明の化合物、その薬学的に受容可能な塩、またはその薬学的組成物の「有効量」は、上記で記載される状態の1または複数を処置するかまたはその重篤度を軽減するために有効な量である。

【0588】

その化合物、塩、および組成物は、本発明の方法に従って、本明細書で記載される疼痛または非疼痛疾患の1または複数を処置するかまたはその重篤度を軽減するために有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。必要とされる正確な量は、被験体ごとに、その被験体の種、年齢および性別、状態の重篤度、特定の剤、その投与方法などに依存して変化する。本発明の化合物、塩および組成物は、好ましくは、投与を容易にしかつ投薬量を均一にするために、単位剤形に配合される。本明細書で使用する「単位剤形」という表現は、治療がなされる患者に適した薬剤の、物理的に切り離された単位をいう。しかし、本発明の化合物、塩および組成物の1日当たりの総使用量は、正しい医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることになることが理解される。任意の特定の患者または生物に特異的な有効用量レベルは、治療される障害および障害の重症度；用いられる特定の化合物または塩の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全身の健康、性別、および食事；用いられる特定の化合物または塩の投与時間、投与経路、および排出速度；治療の持続期間；用いられる特定の化合物または塩と組み合わせてまたは同時に使用される薬物；および医療分野で周知の同様の要因を含めた様々な要因に依存する

。用語「被験体」または「患者」とは、本明細書中で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、そして最も好ましくはヒトを意味する。

【0589】

本発明の、薬学的に許容される組成物は、ヒトおよびその他の動物に、治療がなされる状態の重症度に応じて経口的に、経直腸的に、非経口的に、大槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏剤、またはドロップ剤などによる）、経類的に、または経口スプレー剤もしくは経鼻スプレー剤などとして投与することができる。ある実施形態では、本発明の化合物、塩および組成物は、所望の治療効果を得るために有効な、1日に1回または複数回、1日当たりの被験体体重に対して約0.001mg/kgから約100mg/kg、または約0.01mg/kgから約50mg/kgの投薬レベルで経口的にまたは非経口的に投与され得る。

10

【0590】

経口投与用の液体剤形には、限定するものではないが薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。活性化化合物または塩に加え、液体剤形は、例えば水またはその他の溶媒などの当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、可溶化剤、および乳化剤であって、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。不活性希釈剤の他、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、および懸濁化剤などのアジュバントと、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤も含むことができる。

20

【0591】

注射剤、例えば滅菌注射用の水性または油性の懸濁剤は、適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用する公知の技術により配合され得る。滅菌注射剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液、懸濁液、または乳濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いることができる、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー液、U.S.P.、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来通り用いられる。この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含めた任意のブランド不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射物質の調製に使用される。

30

【0592】

注射剤は、使用前に、例えば細菌保持フィルタを通した濾過によって、または滅菌水もしくはその他の滅菌注射媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0593】

本発明の化合物の効果を長続きさせるために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅くすることがしばしば望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶質または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって実現され得る。したがって化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、この溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物形態の遅延吸収は、油ビヒクルへの化合物の溶解または懸濁によって実現される。注射デポ形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなど、生分解性ポリマー内で化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。化合物とポリマーとの比、および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。その他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が含まれる。デポ注射剤は、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン内に化合物を捕捉することによっても調製される。

40

【0594】

50

直腸投与または膣投与のための組成物は、好ましくは本発明の化合物または塩と、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって直腸または膣腔内で溶解し活性化合物を放出するココアバター、ポリエチレングリコール、または坐剤蠟などの、適切な非刺激性賦形剤またはキャリアとを混合することによって調製できる坐薬である。

【0595】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化合物または塩を、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性な薬学的に許容される賦形剤またはキャリア、および／またはa) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、およびi) 滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物などの滑沢剤と混合する。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。

【0596】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースや乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用した軟質および硬質充填ゼラチンカプセル内の充填剤として用いてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬品配合の技術分野で周知のその他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて遅延する様式で、腸管のある部分のみまたは優先的にその部分に（1種または複数種の）活性成分を放出する組成物にすることもできる。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質および蠟が含まれる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースや乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として用いてもよい。

【0597】

活性化合物または塩は、上述の1種または複数種の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態にすることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬品配合の分野で周知のその他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。そのような固体剤形では、活性化合物または塩を、スクロースやラクトース、デンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混合してもよい。そのような剤形は、通常の実施の場合と同様に、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば錠剤成形滑沢剤およびステアリン酸マグネシウムや微結晶性セルロースなどその他の錠剤成形助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて遅延する様式で、腸管のある部分のみまたは優先的にその部分に（1種または複数種の）活性成分を放出する組成物にすることもできる。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質および蠟が含まれる。

【0598】

本発明の化合物または塩の局所投与用剤形または経皮投与用剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、またはパッチ剤が含まれる。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容されるキャリアおよび任意の必要とされる防腐剤または緩衝剤と、必要に応じて混合される。眼科用製剤、点耳薬

、および点眼薬も、本発明の範囲内にあると考えられる。さらに本発明は、身体に対して制御された化合物送達を行うことができるというさらなる利点を有する、経皮パッチの使用を企図するものである。そのような剤形は、適切な媒体に化合物を溶解または分散させることによって調製される。吸収増強剤もまた、皮膚を横断する化合物の流れを増大させるために使用することができる。その速度は、速度制御膜を設けることによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって、制御することができる。

【0599】

上に一般的に記載されたように、本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムチャネルの阻害剤として有用である。1つの実施形態において、化合物は、Na_v1.8の阻害剤であり、従って、いずれの特定の理論によっても束縛されることを望まないが、これらの化合物、塩および組成物は、Na_v1.8の活性化または過剰活性が疾患、状態、または障害に関与する、疾患、状態、または障害の処置またはその重篤度の軽減のために、特に有用である。Na_v1.8の活性化または過剰活性が特定の疾患、状態、または障害に関与する場合、その疾患、状態、または障害は、「Na_v1.8により媒介される疾患、状態または障害」ともまた称され得る。従って、別の局面において、本発明は、Na_v1.8の活性化または過剰活性が疾患状態に関与する疾患、状態、または障害の処置またはその重篤度の軽減のための方法を提供する。

【0600】

Na_v1.8の阻害剤として本発明において利用される化合物の活性は、国際公開番号WO 2014/120808 A9および米国公開番号2014/0213616 A1（これらはともにそれらの全体において本明細書に参考として援用される）に一般に記載される方法、本明細書で記載される方法、および当業者に公知かつ利用可能な他の方法に従ってアッセイされ得る。

さらなる治療剤

【0601】

本発明の化合物、塩および薬学的に許容される組成物は、併用療法において用いることができ、すなわち、化合物、塩および薬学的に許容される組成物は、1種または複数種のその他の所望の治療薬または医学的手順と同時に、またはその前に、またはその後に投与することも理解される。組合せレジメンで用いられる療法（治療薬または手順）の特定の組み合わせは、所望の治療薬および／または手順と、達成されるべき所望の治療効果との適合性を考慮する。用いられる療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成できること（例えば、本発明の化合物を、同じ障害の治療に使用される別の薬剤と同時に投与してもよい）、または異なる効果を発揮できること（例えば、任意の有害な作用の制御）も理解される。本明細書で使用される、特定の疾患または状態を治療または予防するのに通常投与されるさらなる治療薬は、「治療がなされる疾患または状態に適切である」ことが既知である。例えば、例示的なさらなる治療薬には、限定するものではないが：非オピオイド鎮痛薬（エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチンなどのインドール；ナブメトンなどのナフチルアルカノン；ピロキシカムなどのオキシカム；アセトアミノフェンなどのパラアミノフェノール誘導体；フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジンなどのプロピオン酸；アスピリン、コリンマグネシウムトリサリチレート、ジフルニサルなどのサリチレート；メクロフェナム酸、メフェナム酸などのフェナメート；およびフェニルブタゾンなどのピラゾール）；または、オピオイド（麻薬）作動薬（コデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、プロボキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、およびペンタゾシンなど）が含まれる。さらに、非薬物鎮痛薬によるアプローチは、本発明の1種または複数種の化合物の投与と併せて利用してもよい。例えば、麻酔学的（髄腔内輸液、神経遮断）、神経外科的（CNS経路の神経剥離術）、神経刺激的（経皮的電気神経刺激、脊髄後索刺激）、理学療法的（理学療法、矯正機器

10

20

30

40

50

、ジアテルミー）、または心理的（認知法－催眠、バイオフィードバック、または行動論的方法）アプローチを利用してもよい。さらなる適切な治療薬またはアプローチは、参照によりその内容全体が本明細書に援用されるThe Merck Manual、第19版、編者Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2011、およびthe Food and Drug Administrationのウェブサイト、www.fda.govに概略的に記載されている。

【0602】

別の実施形態において、さらなる適切な治療剤は、以下のものから選択される：

10

【0603】

(1) オピオイド鎮痛薬、例えば、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファノール、レバロルファン、メタドン、メペリジン、フェンタニル、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロボキシフェン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィン、ペンタゾシンまたはジフェリケファリン；

【0604】

(2) 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、例えば、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルビプロフェン、イブプロフェン（限定されないが、静脈内イブプロフェン（例えば、カルドロール（Calcolor）（登録商標））が挙げられる）、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク（限定されないが、ケトロラクトロメタミン（例えば、トラドル（Toradol）（登録商標））が挙げられる）、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチンまたはゾメピラック；

20

【0605】

(3) バルビツレート鎮静薬、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール、メフォバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、タルブタール、チアミラールまたはチオペンタール；

30

【0606】

(4) 鎮静作用を有するベンゾジアゼピン、例えば、クロルジアゼポキシド、クロラゼパート、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパムまたはトリアゾラム；

【0607】

(5) 鎮静作用を有するヒスタミン（H₁）アンタゴニスト、例えば、ジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジン、クロルフェニラミンまたはクロルサイクリジン；

【0608】

(6) 鎮静薬、例えば、グルテチミド、メプロバメート、メタクワロンまたはジクロラルフェナゾン；

40

【0609】

(7) 骨格筋弛緩薬、例えば、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモールまたはオルフェナドリン；

【0610】

(8) NMDAレセプターアンタゴニスト、例えば、デキストロメトルファン（（+）－3－ヒドロキシ－N－メチルモルフィナン）またはその代謝産物であるデキストロルファン（（+）－3－ヒドロキシ－N－メチルモルフィナン）、ケタミン、メマンチン、ピロロキノリンキニーネ、cis-4－（ホスホノメチル）－2－ピペリジンカルボン酸、ブジピン、EN-3231（MorphiDex（登録商標））、モルヒネとデキストロメ

50

トルファンとの併用処方物)、トピラマート、ネラメキサンまたはペルジンフォテル (perzinfotel) (NR2Bアンタゴニストが挙げられる)、例えば、イフェンプロジル、トラキソプロジル (traxoprodil) または (–) – (R) – 6 – {2 – [4 – (3 – フルオロフェニル) – 4 – ヒドロキシー – レピペリジニル] – レ – ヒドロキシエチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2 (LH) – キノリノン ;

【0611】

(9) α – アドレナリン作用性物質、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デキシメデトミジン、モダフィニル、または 4 – アミノ – 6, 7 – ジメトキシ – 2 – (5 – メタン – スルホンアミド – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロイソキノリン – 2 – イル) – 5 – (2 – ピリジル) キナゾリン ;

【0612】

(10) 三環系抗鬱薬、例えば、デシプラミン、イミプラミン、アミトリプチリンまたはノルトリプチリン ;

【0613】

(11) 鎮痙薬、例えば、カルバマゼピン (Tegretol (登録商標))、ラモトリジン、トピラマート、ラコサミド (Vimpat (登録商標)) またはバルプロアート ;

【0614】

(12) タキキニン (NK) アンタゴニスト、特に、NK – 3 アンタゴニスト、NK – 2 アンタゴニストまたは NK – 1 アンタゴニスト、例えば、(α R, 9R) – 7 – [3, 5 – ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] – 8, 9, 10, 11 – テトラヒドロ – 9 – メチル – 5 – (4 – メチルフェニル) – 7H – [1, 4] ジアゾシノ [2, 1 – g] [1, 7] – ナフチリジン – 6 – 13 – ジオン (TAK – 637)、5 – [[(2R, 3S) – 2 – [(LR) – レ – [3, 5 – ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ – 3 – (4 – フルオロフェニル) – 4 – モルホリニル] – メチル] – 1, 2 – ジヒドロ – 3H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 3 – オン (MK – 869)、アプレピタント、ラネピタント (lanepitانت)、ダピタント (dapitانت) または 3 – [[2 – メトキシ – 5 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] – メチルアミノ] – 2 – フェニルピペリジン (2S, 3S) ;

【0615】

(13) ムスカリン性アンタゴニスト、例えば、オキシブチニン、トルテロジン、プロピペリン、塩化トロスピウム (tropisium chloride)、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリンおよびイプラトロピウム ;

【0616】

(14) COX – 2 選択的阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ (deracoxib)、エトリコキシブ、またはルミラコキシブ (lumiracoxib) ;

【0617】

(15) コールタール鎮痛薬、特に、パラセタモール ;

【0618】

(16) 精神遮断薬、例えば、ドロペリドール、クロルプロマジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフロペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、ジブラシドン、クエチアピン、セルチンドール、アリピプラゾール、ソネピプラゾール (sonepiprazole)、プロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロプリド、ゾテピン、ビフェプルノックス (bifeprunox)、アセナピン、ルラシドン、アミスルプリド、パリペリドン (balaperidone)、パ lindore)、エプリバンセリン、オサネタント (osanetانت)、リモナバント (rimonabant)、メクリネルタント (mecliner tant)、Miraxion (登録商標) またはサリゾタン (sarizotan) ;

【0619】

10

20

30

40

50

(17) バニロイドレセプターアゴニスト (例えば、レシニフェラトキシン (resiniferatoxin) またはシバミド (civamide)) またはアンタゴニスト (例えば、カブサゼピン、GRC-15300)) ;

【0620】

(18) β -アドレナリン作用性、例えば、プロプラノロール ;

【0621】

(19) 局所麻酔薬、例えば、メキシレチン ;

【0622】

(20) コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン ;

【0623】

(21) 5-HTレセプターアゴニストまたはアンタゴニスト、特に、5-HT_{1B/1D}アゴニスト、例えば、エレトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタンまたはリザトリプタン ;

【0624】

(22) 5-HT_{2A}レセプターアンタゴニスト、例えば、R(+)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-l-[2-(4-フルオロフェニルエチル)]-4-ピペリジンメタノール (MDL-100907) ;

【0625】

(23) コリン作用性 (ニコチン様) 鎮痛薬、例えば、イスプロニクリン (TC-1734)、(E)-N-メチル-4-(3-ピリジニル)-3-ブテン-1-アミン (RJR-2403)、(R)-5-(2-アゼチジニルメトキシ)-2-クロロピリジン (ABT-594) またはニコチン ;

【0626】

(24) Tramadol (登録商標)、Tramadol ER (Ultram ER (登録商標))、Tapentadol ER (Nucynta (登録商標)) ;

【0627】

(25) PDE5阻害剤、例えば、5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-l-ピペラジニル-スルホニル)フェニル]-l-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (シルデナフィル)、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,l]-ピリド[3,4-b]インドール-l,4-ジオン (IC-351またはタダラフィル)、2-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジニル-l-イル-l-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5,l-f][1,2,4]トリアジン-4-オン (バルデナフィル)、5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-(5-アセチル-2-プロボキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-イソプロピル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジニル-l-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-l-イル]-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド、3-(l-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-lH-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(l-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-プロボキシベンゼンスルホンアミド ;

【0628】

(26) α -2- δ リガンド、例えば、ガバペンチン (Neurontin (登録商標))、ガバペンチンGR (Gralise (登録商標))、ガバペンチン、エナカルビル (Horizant (登録商標))、プレガバリン Lyrica (登録商標)、3-メ

10

20

30

40

50

チルガバペンチン、(L [α], 3 [α], 5 [α]) (3-アミノ-メチル-ビスクロ [3. 2. 0] ヘプター-3-イル)-酢酸、(3S, 5R)-3-アミノメチル-5-メチル-ヘプタン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、(2S, 4S)-4-(3-クロロフェノキシ)プロリン、(2S, 4S)-4-(3-フルオロベンジル)-プロリン、[(LR, 5R, 6S)-6-(アミノメチル)ビスクロ [3. 2. 0] ヘプター-6-イル]酢酸、3-(L-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン、C-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、(3S, 4S)-(L-アミノメチル-3, 4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、(3S, 5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、(3R, 4R, 5R)-3-アミノ-4, 5-ジメチル-ヘプタン酸および(3R, 4R, 5R)-3-アミノ-4, 5-ジメチル-オクタン酸；

【0629】

(27) カンナビノイド (KHK-6188 など)；

【0630】

(28) 代謝生成物産生グルタメートサブタイプ1レセプター (mGluR1) アンタゴニスト；

【0631】

(29) セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、セルトラリン、セルトラリン代謝産物であるデメチルセルトラリン、フルオキセチン、ノルフルオキセチン (フルオキセチンデスメチル代謝産物)、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝産物であるデスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d, L-フェンフルアミン、フェモキセチン、イボキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミンおよびトラゾドン；

【0632】

(30) ノルアドレナリン (ノルエピネフリン) 再取り込み阻害剤、例えば、マプロチリン、ロフェブラミン、ミルタザピン (mirtazepine)、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロピオン、ブプロピオンの代謝産物であるヒドロキシブプロピオン、ノミフェンシンおよびビロキサジン (Vivalan (登録商標))、特に、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、レボキセチン、特に、(S, S)-レボキセチン；

【0633】

(31) 二重セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、ベンラファキシン、ベンラファキシンの代謝産物であるO-デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝産物であるデスメチルクロミプラミン、デュロキセチン (Cymbalta (登録商標))、ミルナシプランおよびイミプラミン；

【0634】

(32) 誘導一酸化窒素シンターゼ (iNOS) 阻害剤、例えば、S-[2-[(L-イミノエチル)アミノ]エチル]-L-ホモシステイン、S-[2-[(L-イミノエチル)-アミノ]エチル]-4, 4-ジオキソ-L-システイン、S-[2-[(L-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン、(2S, 5Z)-2-アミノ-2-メチル-7-[(L-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、2-[[[(LR, 3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-L-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-S-クロロ-S-ピリジンカルボニトリル；2-[[[(LR, 3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-L-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-4-クロロベンゾニトリル、(2S, 4R)-2-アミノ-4-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]-5-チアゾールブタノール、2-[[[(LR, 3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-L-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-6-(トリフルオロメチル)-3ピリジンカルボニトリル、2-[[[(LR, 3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-

10

20

30

40

50

チアゾリル) ブチル] チオ] - 5 - クロロベンゾニトリル、N - [4 - [2 - (3 - クロロベンジルアミノ) エチル] フェニル] チオフエン - 2 - カルボキサミド、N X N - 4 6 2 またはグアニジノエチルジスルフィド；

【0635】

(33) アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネベジル；

【0636】

(34) プロスタグランジン E 2 サブタイプ 4 (EP4) アンタゴニスト、例えば、N - [({ 2 - [4 - (2 - エチル - 4, 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル) フェニル] エチル} アミノ) - カルボニル] - 4 - メチルベンゼンスルホンアミドまたは 4 - [(15) - 1 - ({ [5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] カルボニル} アミノ) エチル] 安息香酸；

10

【0637】

(35) ロイコトリエン B 4 アンタゴニスト；例えば、1 - (3 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 4 - ヒドロキシ - クロマン - 7 - イル) - シクロペンタンカルボン酸 (CP - 105696)、5 - [2 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - [6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 E - ヘキセニル] オキシフェノキシ] - 吉草酸 (ONO - 4057) または DPC - 11870、

【0638】

(36) 5 - リポキシゲナーゼ阻害剤、例えば、ジロイトン、6 - [(3 - フルオロ - 5 - [4 - メトキシ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル]) フェノキシ - メチル] - 1 - メチル - 2 - キノロン (ZD - 2138)、または 2, 3, 5 - トリメチル - 6 - (3 - ピリジルメチル), L、4 - ベンゾキノン (CV - 6504)；

20

【0639】

(37) ナトリウムチャンネル遮断薬 (例えば、リドカイン、リドカイン + テトラカインクリーム剤 (ZRS - 201) またはエスリカルバゼピンアセテート；

【0640】

(38) Na_v1.7 遮断薬 (例えば、XEN - 402、XEN403、TV - 45070、PF - 05089771、CNV1014802、GDC - 0276、RG7893 および例えば WO2011/140425 (US2011/306607)；WO2012/106499 (US2012196869)；WO2012/112743 (US2012245136)；WO2012/125613 (US2012264749)、WO2012/116440 (US2014187533)、WO2011026240 (US2012220605)、US8883840、US8466188、または WO2013/109521 (US2015005304) (各々の出願の内容全体は、参考として援用される) に開示されるもの)。

30

【0641】

(38a) Na_v1.7 遮断薬 (例えば、(2 - ベンジルスピロ [3, 4 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - (4 - イソプロポキシ - 3 - メチル - フェニル) メタノン、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [1' - [3 - メトキシ - 4 - [2 - (トリフルオロメトキシ) エトキシ] ベンゾイル] - 2, 4 - ジメチル - スピロ [3, 4 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1, 4' - ピペリジン] - 6 - イル] エタノン、[8 - フルオロ - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) スピロ [3, 4 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - (4 - イソブトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン、1 - (4 - ベンズヒドリルピペラジン - 1 - イル) - 3 - [2 - (3, 4 - ジメチルフェノキシ) エトキシ] プロパン - 2 - オール、(4 - ブトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - [2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) スピロ [3, 4 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] メタノン、[8 - フルオロ - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) スピロ [3, 4 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - (5 - イソプロポキシ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) メタノン、

40

50

(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル) - [2-メチル-6-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル]メタノン、5-[2-メチル-4-[2-メチル-6-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-カルボニル]フェニル]ピリジン-2-カルボニトリル、(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル) - [6-(トリフルオロメチル)スピロ [3, 4-ジヒドロ-2H-ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル]メタノン、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-[3-メトキシ-4-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]ベンゾイル]-2-メチル-スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル]エタノン、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-[5-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン-2-カルボニル]-3, 3-ジメチル-スピロ [2, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル]エタノン、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-[5-イソペンチルオキシピリジン-2-カルボニル]-2-メチル-スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル]エタノン、(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル) - [2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル]メタノン、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-[5-イソペンチルオキシピリジン-2-カルボニル]-2, 4-ジメチル-スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル]エタノン、1-[(3S) - 2, 3-ジメチル-1'-[4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシメチル)ベンゾイル]スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル] - 2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン、[8-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル] - [3-メトキシ-4-[(1R) - 1-メチルプロポキシ]フェニル]メタノン、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-[5-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン-2-カルボニル]-2, 4-ジメチル-スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル]エタノン、1-[1'-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-メチル-スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル] - 2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン、(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル) - [2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル]メタノン、[2-メチル-6-(1-メチルシクロプロパンカルボニル)スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル] - [4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシメチル)フェニル]メタノン、4-ブromo-N-(4-ブromoフェニル)-3-[(1-メチル-2-オキソ-4-ピペリジル)スルファモイル]ベンズアミドまたは(3-クロロ-4-イソプロポキシ-フェニル) - [2-メチル-6-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル]メタノン。

[0642]

(39) Na_v1.8遮断薬(例えば、PF-04531083、PF-06372865および例えば、WO2008/135826(US2009048306)、WO2006/011050(US2008312235)、WO2013/061205(US2014296313)、US20130303535、WO2013131018、US8466188、WO2013114250(US2013274243)、WO2014/120808(US2014213616)、WO2014/120815(US2014228371)、WO2014/120820(US2014221435)、WO2015/010065(US20160152561)、およびWO2015/089361(US20150166589)(各出願の内容全体は、参考として援用さ

10

20

30

40

50

れる)で開示されるもの)。

【0643】

(39a) N a v 1. 8 遮断薬 (例えば、4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド、4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、4, 5-ジクロロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、4-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシベンジル)オキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(o-トリルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、1つの実施形態では、その化合物は、以下である：3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、4-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド)ピコリン酸、2-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノリン-3-カルボキサミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノリン-3-カルボキサミド、3-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、N-(3-スルファモイルフェニル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノリン-3-カルボキサミド、N-(3-スルファモイルフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、5-

10

20

30

40

50

(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド)ピコリン酸、3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(ピリジン-4-イル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、N-(3-シアノフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド、N-(4-カルバモイルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド、4-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド)安息香酸、N-(4-シアノフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド、5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、5-(2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、5-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸、5-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸、5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸、4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、5-(4-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、5-(4,5-ジクロロ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、5-(4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、5-(4,5-ジクロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、5-(4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-5-(ジフルオロメチル)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-

10

20

30

40

50

(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2, 4-ジクロロ-6-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2, 4-ジクロロ-6-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4, 6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4, 6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-4-シアノ-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミドまたはN-(3-スルファモイルフェニル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)。

【0644】

(40) 組み合わせたNav1.7およびNav1.8遮断薬(例えば、DSP-2230またはBL-1021)；

【0645】

(41) 5-HT3アンタゴニスト(例えば、オンダンセトロン)；

【0646】

(42) TPRV1レセプターアゴニスト(例えば、カブサイシン(Neuroges X(登録商標)、Qutenza(登録商標))；およびこれらの薬学的に受容可能な塩および溶媒和物；

【0647】

(43) ニコチンレセプターアンタゴニスト(例えば、バレニクリン)；

【0648】

(44) N型カルシウムチャネルアンタゴニスト(例えば、Z-160)；

【0649】

(45) 神経成長因子アンタゴニスト(例えば、タネズマブ)；

【0650】

(46) エンドペプチダーゼ刺激薬(例えば、センレボターゼ(senrebotase))；

【0651】

(47) アンギオテンシンIIアンタゴニスト(例えば、EMA-401)；

【0652】

(48) アセトアミノフェン(限定されないが、静脈内アセトアミノフェン(例えば、Ofirmev(登録商標))が挙げられる)；

【0653】

(49) プピバカイン(限定されないが、プピバカインリポソーム注射用懸濁剤(例えば、Exparel(登録商標))および経皮プピバカイン(Eladur(登録商標))が挙げられる)；ならびに

【0654】

(50) プピバカインとメロキシカムとの組み合わせ物(例えば、HTX-011)。

【0655】

1つの実施形態では、そのさらなる適切な治療剤は、以下から選択される：V-116517、プレガバリン、放出制御されたプレガバリン、エゾガビン(Potiga(登録

10

20

30

40

50

商標))。ケタミン／アミトリプチリン局所クリーム剤 (Amiket (登録商標))、AVP-923、ペランパネル (E-2007)、ラルフィナミド、経皮用ブピバカイン (Eladur (登録商標))、CNV1014802、JNJ-10234094 (Carisbamate)、BMS-954561またはARC-4558。

【0656】

別の実施形態では、さらなる適切な治療剤は、以下から選択される：N-(6-アミノ-5-(2,3,5-トリクロロフェニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド；N-(6-アミノ-5-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド；または3-((4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)オキセタン-3-アミン。

10

【0657】

別の実施形態では、そのさらなる治療剤は、ナトリウムチャネル阻害剤 (ナトリウムチャネル遮断薬としても公知) (例えば、上記で同定されるNav1.7およびNav1.8遮断薬) である。

【0658】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療薬の量は、唯一の活性剤としてその治療薬を含む組成物で通常投与される量以下であり得る。本開示の組成物中のさらなる治療薬の量は、唯一の治療上活性な剤としてその剤を含む組成物中に通常存在する量の約10%から100%に及び得る。

20

【0659】

本発明の化合物および塩または薬学的に許容されるその組成物は、プロテアーゼ、人工弁、血管グラフト、ステント、およびカテーテルなどの埋め込み可能な医療用デバイスをコーティングするための組成物に組み込んでもよい。したがって本発明は、別の局面において、一般に上述のような、また本明細書のクラスおよびサブクラスにあるような、本発明の化合物または塩と、前記埋め込み可能なデバイスをコーティングするのに適したキャリアを含む、埋め込み可能なデバイスをコーティングするための組成物を含む。さらに別の局面では、本発明は、一般に上述のような、また本明細書のクラスおよびサブクラスにあるような、本発明の化合物または塩と、前記埋め込み可能なデバイスをコーティングするのに適したキャリアとを含む組成物でコーティングされた、埋め込み可能なデバイスを含む。適切なコーティングと、コーティングされた埋め込み可能なデバイスの一般的作製方法は、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号に記載されている。コーティングは、典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびこれらの混合物などの生体適合性ポリマー材料である。コーティングは、組成物に制御放出特性を与えるため、フルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質、またはこれらの組み合わせの適切なトップコートによって、必要に応じてさらに覆ってもよい。

30

【0660】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは被験体におけるNav1.8の活性の阻害に関し、この方法は、本発明の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはその医薬組成物を患者に投与するステップ、またはそれらを前記生物学的サンプルに接触させるステップを含む。本明細書で使用される場合、用語「生物学的サンプル」は、限定するものではないが細胞培養物またはその抽出物；哺乳類から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、便、精液、涙、もしくはその他の体液またはその抽出物を含む。

40

【0661】

生物学的サンプル中のNav1.8の活性の阻害は、当業者に公知の様々な目的に有用である。そのような目的の例には、限定するものではないが、生物学的および病理学的現象でのナトリウムチャネルの研究；ならびに新しいナトリウムチャネル阻害剤の比較評価が含まれる。

50

本発明の化合物の合成

【0662】

本発明の化合物は、公知の材料から、以下の方法、類似の方法、および当業者に公知である他の方法によって、調製され得る。当業者は、下に記載される方法における中間体化合物の官能基が、適切な保護基により保護される必要があり得ることを理解する。保護基は、当業者に周知である標準的な技術に従って、付加または除去され得る。保護基の使用は、T. G. M. Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed. 2006) に詳細に記載されている。

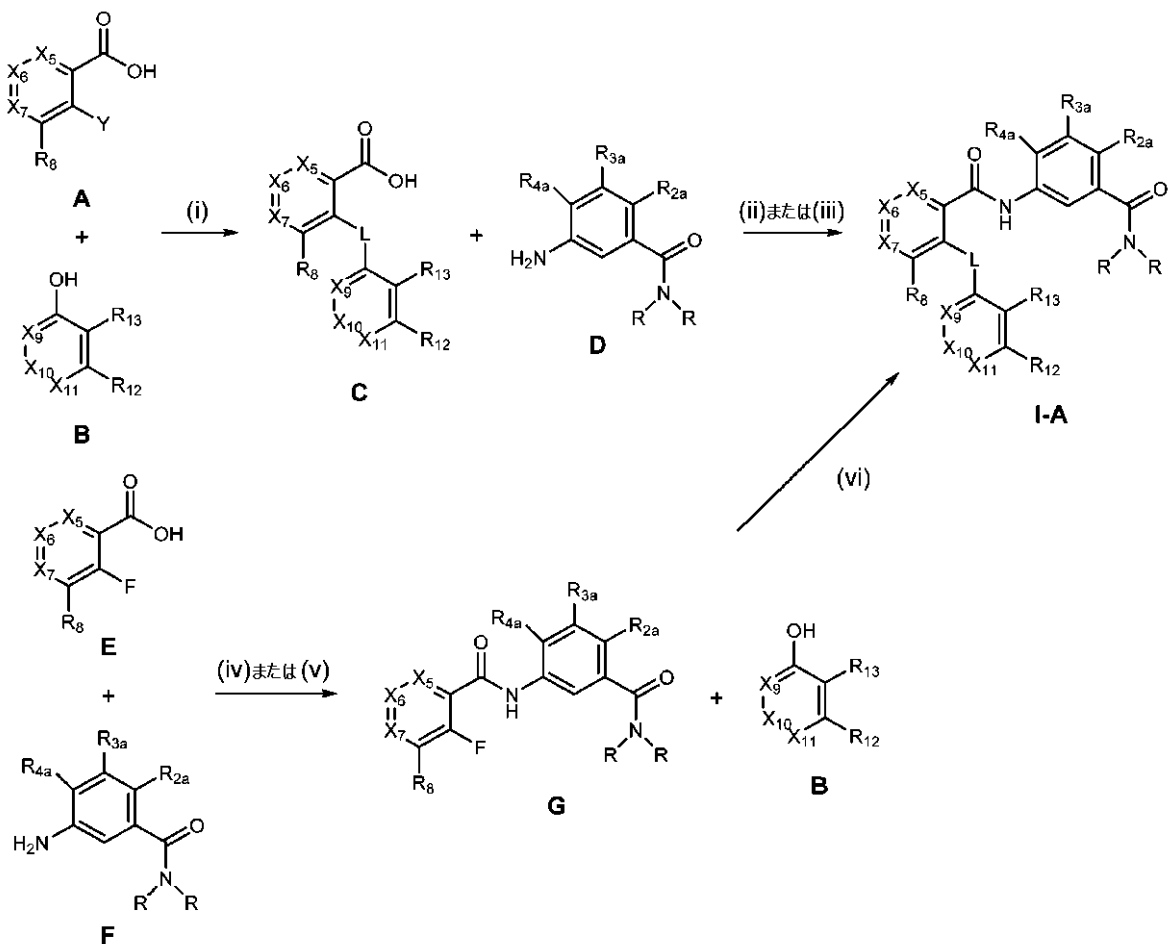
【0663】

一般に、LがOである式(I-A)の化合物は、スキーム1に概説される一般方法、および実施例で議論される具体的な手順に従って、合成され得る。スキーム1に記載される合成のための出発物質は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って調製され得る。

【0664】

スキーム1。式(I-A) (L=O)の化合物の合成

【化60】



(i) 塩基 (例えば、 Cs_2CO_3)、溶媒 (例えば、トルエン)、および触媒 (例えば、 CuI) ($\text{Y} = \text{Br}$) ; または塩基 (例えば、 K_2CO_3)、溶媒 (例えば、DMF)、および加熱 ($\text{Y} = \text{F}$) ; (ii) 塩化オキサリル/塩化チオニル、DMFおよび溶媒 (例えば、 CH_2Cl_2)、次いでD、塩基 (例えば、DIEA)、および溶媒 (例えば、THF) ; (iii) カップリング剤 (例えば、HATU、EDCI、HOBT)、塩基 (例えば、N-メチルモルホリン、 Et_3N)、溶媒 (例えば、DMF、ジクロロメタン) ; (iv) 塩化オキサリル/塩化チオニル、DMFおよび溶媒 (例えば、 CH_2Cl_2)

）、次いでF、塩基（例えば、DIPEA）、および溶媒（例えば、THF、CH₂Cl₂）；（v）カップリング剤（例えば、HATU、EDCI、HOBt）、塩基（例えば、N-メチルモルホリン、Et₃N）、溶媒（例えば、DMF、ジクロロメタン）；（vi）塩基（例えば、K₂CO₃）、溶媒（例えば、DMF）、および加熱。

【0665】

一般に、LがOである式（I-B）および（II）の化合物は、スキーム1に概説される一般方法と類似の方法によって、および実施例に議論される具体的な手順によって、合成され得る。

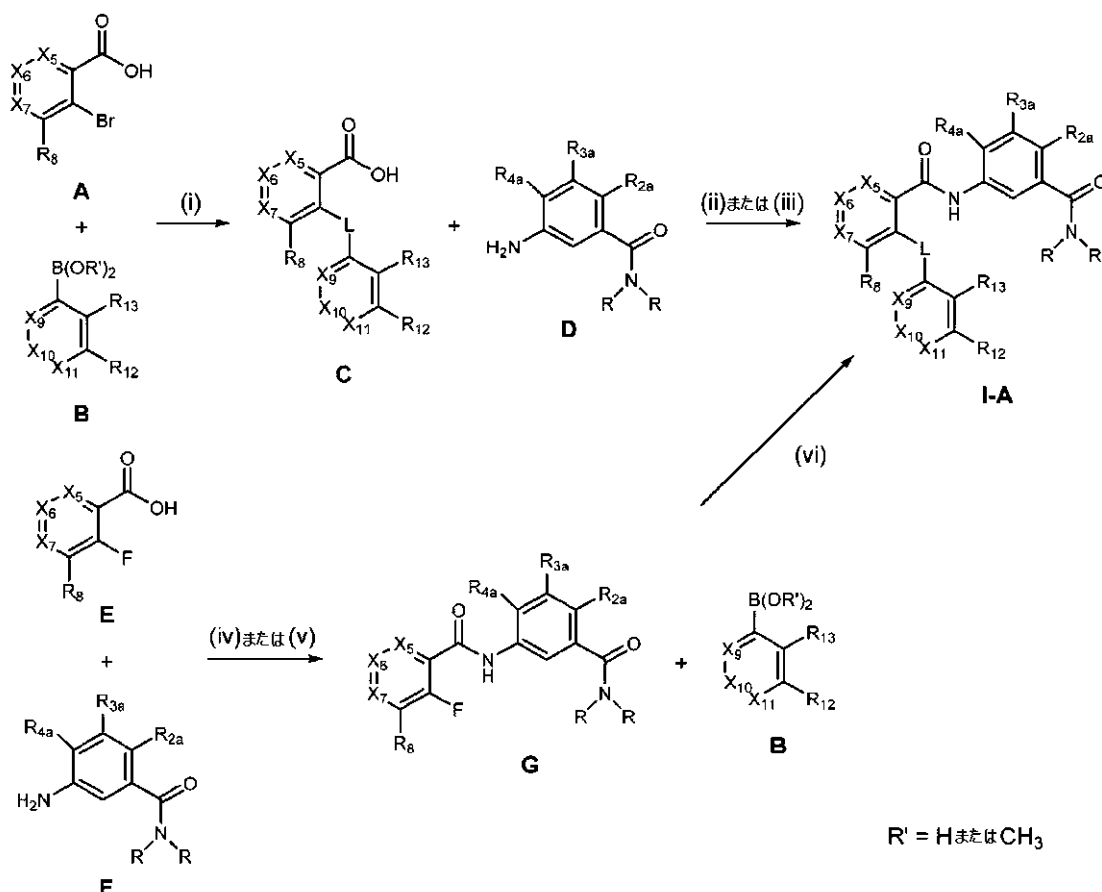
【0666】

一般に、Lが単結合である式（I-A）の化合物は、スキーム2に概説される一般方法、および実施例で議論される具体的な手順に従って、合成され得る。スキーム2に記載される合成のための出発物質は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って調製され得る。

【0667】

スキーム2。式（I-A）（L = 単結合）の化合物の合成

【化61】



（i）パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄）、塩基（例えば、Na₂CO₃）、および溶媒（例えば、ジオキサン）；（ii）塩化オキサリル／塩化チオニル、DMFおよび溶媒（例えば、CH₂Cl₂）、次いでD、塩基（例えば、DIPEA）、および溶媒（例えば、THF）；（iii）カップリング剤（例えば、HATU、EDCI、HOBt、T₃P）、塩基（例えば、N-メチルモルホリン、Et₃N）、溶媒（例えば、DMF、ジクロロメタン、酢酸イソプロピル）；（iv）塩化オキサリル／塩化チオニル、DMFおよび溶媒（例えば、CH₂Cl₂）、次いでF、塩基（例えば、DIPEA）、および溶媒（例えば、THF、CH₂Cl₂）；（v）カップリング剤（例えば、HATU、EDCI、HOBt、T₃P）、塩基（例えば、N-メチルモルホリン、Et₃N）、溶媒（例えば、DMF、ジクロロメタン、酢酸イソプロピル）；（vi）パラジウム触媒

(例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、塩基(例えば、 Na_2CO_3)、および溶媒(例えば、ジオキサン)。

【0668】

一般に、Lが単結合である式(I-B)および(II)の化合物は、スキーム2に概説される一般方法と類似の方法によって、および実施例に議論される具体的な手順によって、合成され得る。

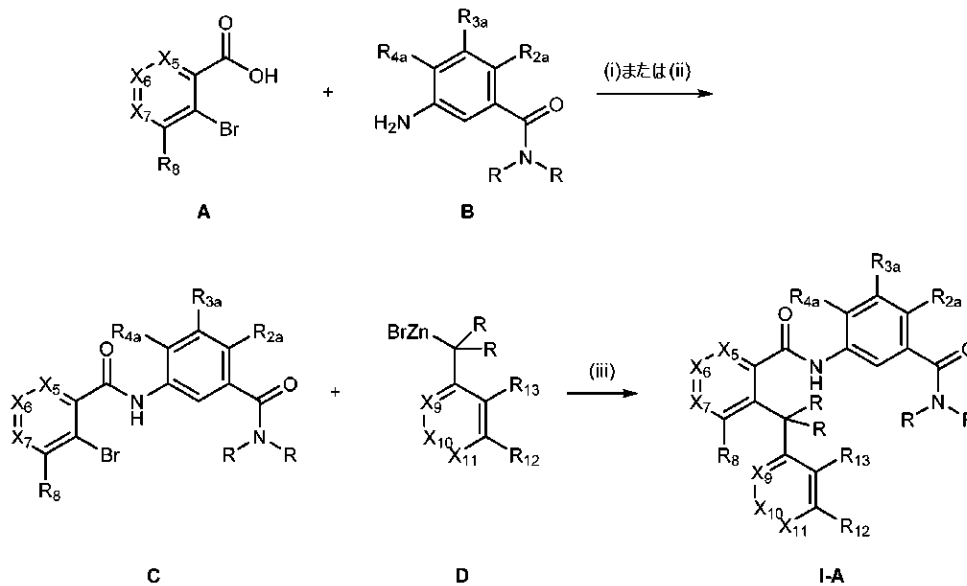
【0669】

一般に、Lが CR_2 である式(I-A)の化合物は、スキーム3に概説される一般方法に従って、合成され得る。スキーム3に記載される合成のための出発物質は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って調製され得る。

【0670】

スキーム3。式(I-A) ($\text{L} = \text{CR}_2$)の化合物の合成

【化62】



(i) 塩化オキサリル／塩化チオニル、DMFおよび溶媒(例えば、 CH_2Cl_2)、次いでB、塩基(例えば、DIEA、ピリジン)および溶媒(例えば、THF)；(ii) カップリング剤(例えば、HATU、EDCI、HOBT、 T_3P)、塩基(例えば、N-メチルモルホリン、 Et_3N)、溶媒(例えば、DMF、ジクロロメタン、酢酸イソプロピル)；(iii) パラジウム触媒(例えば、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、配位子(例えば、 X-Phos)および溶媒(例えば、THF)

【0671】

一般に、Lが CR_2 である(I-B)および(II)の化合物は、スキーム3に概説される一般方法と類似の方法によって合成され得る。

本発明の化合物の放射標識アナログ

【0672】

別の局面において、本発明は、本発明の化合物の放射標識アナログに関する。本明細書中で使用される場合、用語「本発明の化合物の放射標識アナログ」とは、1つまたはそれより多くの原子が、本発明の化合物に存在する原子の放射性同位体で置き換えられていること以外は、本発明の化合物(式(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-A-5)、(I-A-6)、(I-A-7)、(I-A-8)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-B-5)、(I-B-6)、(I-B-7)、(I-B-8)、(I-B-9)、(I-B-10)、(II)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-4)、および(II-B-5)の化合物、ならびに本明細書中で使用されるようなそのすべての実施形態、ならびに

表 1、表 1 A、表 1 B、および表 1 C に同定される化合物を含む) と同一である化合物をいう。

【0673】

本明細書中で使用される場合、用語「放射性同位体」とは、自発的な放射性崩壊を起こすことが公知である元素の同位体をいう。放射性同位体の例としては、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl など、ならびに V. S. Shirley & C. M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (January 1980) に崩壊様式が同定されていない同位体が挙げられる。

10

【0674】

放射標識アナログは、多数の有利な方法（基質組織分布アッセイなどの種々の型のアッセイが挙げられる）において使用され得る。例えば、トリチウム (^3H) および／または炭素-14 (^{14}C) で標識された化合物は、比較的簡単な調製および優れた検出可能性に起因して、種々の型のアッセイ（基質組織分布アッセイなど）のために特に有用である。

【0675】

別の局面において、本発明は、本発明の化合物に関して本明細書中に記載される実施形態のいずれかによる、放射標識アナログの薬学的に受容可能な塩に関する。

【0676】

別の局面において、本発明は、本発明の化合物に関して本明細書中に記載される実施形態のいずれかによる、放射標識アナログまたはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含有する薬学的組成物に関する。

20

【0677】

別の局面において、本発明は、被験体において、電位開口型ナトリウムチャンネルを阻害するための方法、ならびに種々の疾患および障害（疼痛が挙げられる）を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法に関し、これらの方法は、本発明の化合物に関して本明細書中に記載される実施形態のいずれかによる、有効量の放射標識アナログ、その薬学的に受容可能な塩、およびその薬学的組成物を投与することを包含する。

【0678】

別の局面において、本発明は、本発明の化合物に関して本明細書中に記載される実施形態のいずれかによる使用のための、放射標識アナログ、その薬学的に受容可能な塩、およびその薬学的組成物に関する。

30

【0679】

別の局面において、本発明は、本発明の化合物に関して本明細書中に記載される実施形態のいずれかによる医薬の製造のための、放射標識アナログまたはその薬学的に受容可能な塩、およびその薬学的組成物の使用に関する。

【0680】

別の局面において、放射標識アナログ、その薬学的に受容可能な塩、およびその薬学的組成物は、本発明の化合物に関して本明細書中に記載される実施形態のいずれかによる、併用療法において使用され得る。

40

【実施例】

【0681】

一般的方法。 ^1H NMR (400 MHz) スペクトルを、ジメチルスルホキシド- d_6 (DMSO- d_6) のような適切な重水素化溶媒中の溶液として得た。

【0682】

化合物純度、保持時間、およびエレクトロスプレー質量分析 (ESI-MS) データを、9つの方法：方法 A～I のうちの1つを使用して、LC/MS 分析によって決定した。

【0683】

LC/MS 方法 A。LC/MS 分析を、Waters によって作製された Acquity UPLC BEH C18 カラム (30×2.1 mm、1.7 μm 粒子) (p n : 18

50

6002349) および1.2分間かけて1~99% 移動相Bのデュアル勾配実行を使用する逆相UPLCによって、Waters Acquity Ultra Performance LCシステムを使用して行った。移動相A=H₂O (0.05% CF₃CO₂H)。移動相B=CH₃CN (0.035% CF₃CO₂H)。流量=1.5mL/分、注入容積=1.5μL、およびカラム温度=60℃。

【0684】

LC/MS方法B。LC/MS分析を、Watersによって作製されたAcquity UPLC BEH C18カラム(50×2.1mm、1.7μm粒子)(pn:186002350) および3.0分間かけて1~99% 移動相Bのデュアル勾配実行を使用する逆相UPLCによって、Waters Acquity Ultra Performance LCシステムを使用して行った。移動相A=H₂O (0.05% CF₃CO₂H)。移動相B=CH₃CN (0.035% CF₃CO₂H)。流量=1.2mL/分、注入容積=1.5μL、およびカラム温度=60℃。

10

【0685】

LC/MS方法C。LC/MS分析を、Watersによって作製されたAcquity UPLC BEH C18カラム(50×2.1mm、1.7μm粒子)(pn:186002350) および5.0分間かけて1~99% 移動相Bのデュアル勾配実行を使用する逆相UPLCによって、Waters Acquity Ultra Performance LCシステムを使用して行った。移動相A=H₂O (0.05% CF₃CO₂H)。移動相B=CH₃CN (0.035% CF₃CO₂H)。流量=1.2mL/分、注入容積=1.5μL、およびカラム温度=60℃。

20

【0686】

LC/MS方法D。LC/MS分析を、Watersによって作製された、(2.1×5mm、1.7μm粒子)保護カラム(pn:186003978)を備えるAcquity UPLC BEH C₈カラム(50×2.1mm、1.7μm粒子)(pn:186002877) および1.15分間かけて2~98% 移動相Bのデュアル勾配実行を使用して行った。移動相A=H₂O (0.05%水酸化アンモニウムを含む10mMギ酸アンモニウム)。移動相B=アセトニトリル。流量=1.0mL/分、注入容積=2μL、およびカラム温度=45℃。

【0687】

30

LC/MS方法E。LC/MS分析を、Watersによって作製された、(2.1×5mm、1.7μm粒子)保護カラム(pn:186003978)を備えるAcquity UPLC BEH C₈カラム(50×2.1mm、1.7μm粒子)(pn:186002877) および4.45分間かけて2~98% 移動相Bのデュアル勾配実行を使用して行った。移動相A=H₂O (0.05%水酸化アンモニウムを含む10mMギ酸アンモニウム)。移動相B=アセトニトリル。流量=0.6mL/分、注入容積=2μL、およびカラム温度=45℃。

【0688】

LC/MS方法F。LC/MS分析を、Watersによって作製された、(2.1×5mm、1.7μm粒子)保護カラム(pn:186003978)を備えるAcquity UPLC BEH C₈カラム(50×2.1mm、1.7μm粒子)(pn:186002877) および1.5分間かけて2~98% 移動相Bのデュアル勾配実行を使用して行った。移動相A=H₂O (0.05%水酸化アンモニウムを含む10mMギ酸アンモニウム)。移動相B=アセトニトリル。流量=0.6mL/分、注入容積=2μL、およびカラム温度=45℃。

40

【0689】

LC/MS方法G。LC/MS分析を、Phenomenexによって作製されたOnyx Monolithic C18カラム(50×4.6mm)(pn:CH0-7644) および4.2分間かけて5~100% 移動相Bのデュアル勾配実行を使用する逆相HPLCによって、Shimadzu 10-A LCシステムを使用して行った。移動相

50

A = H₂O (0.1% CF₃CO₂H)。移動相 B = CH₃CN (0.1% CF₃CO₂H)。流量 = 1.5 mL/分、注入容積 = 10 μL、カラムは周囲温度。

【0690】

LC/MS方法H。LC/MS分析を、Phenomenexによって作製されたOnyx Monolithic C₁₈カラム (50×4.6mm) (pn: CH0-7644) および12分間かけて5~100% 移動相Bのデュアル勾配実行を使用する逆相HPLCによって、Shimadzu 10-A LCシステムを使用して行った。移動相 A = H₂O (0.1% CF₃CO₂H)。移動相 B = CH₃CN (0.1% CF₃CO₂H)。流量 = 1.5 mL/分、注入容積 = 10 μL、カラムは周囲温度。

【0691】

LC/MS方法I。LC/MS分析を、Watersによって作製された、Acquity UPLC HSS T3 C₈カラム (50×2.1mm、1.8 μm粒子) (pn: 186003538) および2.90分間かけて1~99% 移動相Bのデュアル勾配実行を使用して行った。移動相 A = H₂O (10mMギ酸アンモニウム)。移動相 B = アセトニトリル。流量 = 1.2 mL/分、注入容積 = 1.5 μL、およびカラム温度 = 60℃。

【0692】

他に記載されない限り、逆相HPLCによる精製が下記の実施例において示される場合、サンプルを、逆相HPLC-MS法を使用して、Phenomenexによって販売されるLuna C₁₈ (2) カラム (75×30mm、5 μm粒子サイズ) (pn: 00C-4252-U0-AX) および15.0分間かけて1~99% 移動相Bのデュアル勾配実行を使用して精製した。移動相 A = H₂O (5mMのHCl)。移動相 B = CH₃CN。流量 = 50 mL/分、注入容積 = 950 μL、およびカラム温度 = 25℃。

略語

【0693】

別段注記されなければ、または状況が別段規定する場合、以下の略語が、以下の意味を有すると理解されるものとする：

10

20

30

40

50

【表 A - 1】

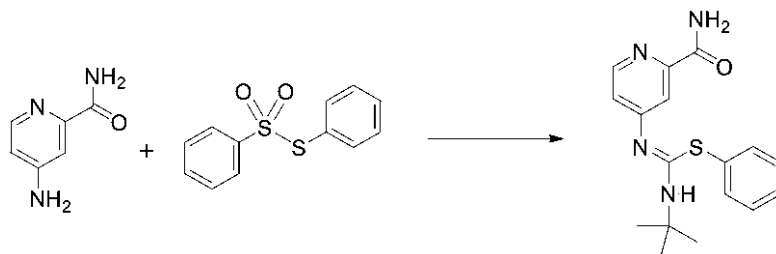
略語	意味	
NMR	核磁気共鳴	
ESI-MS	エレクトロスプレー質量分析	
LC/MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー	
HPLC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析	
IS	内部標準	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	10
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
g	グラム	
mg	ミリグラム	
L	リットル(s)	
mL	ミリリットル	
μL	マイクロリットル	
nL	ナノリットル	
mmol	ミリモル	
hr, h	時間	20
min	分	
ms	ミリ秒	
mm	ミリメートル	
μm	マイクロメートル	
nm	ナノメートル	
MHz	メガヘルツ	
Hz	ヘルツ	
N	規定 (濃度)	
M	モル濃度 (濃度)	
mM	ミリモル濃度 (濃度)	30
μM	マイクロモル濃度 (濃度)	
ppm	百万分率	
% w/v	重量-体積濃度	
t-BuOH	<i>tert</i> -ブチルアルコール	
DCM	ジクロロメタン	
DIEA, DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EtOH	エタノール	40

【表 A - 2】

HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム	
EDCI	3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
T3P	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
	プロピルホスホン酸無水物、すなわち、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン 2,4,6-トリオキシド	
MeOH	メタノール	
MTBE	メチル <i>tert</i> -ブチルエーテル	10
NMP	N-メチルピロリドン	
THF	テトラヒドロフラン	
TEA	トリエチルアミン	
RB	丸底 (フラスコ)	
RT	室温	
ca.	約 (およそ)	
E-VIPR	電気刺激電圧イオンプローブリーダー	
HEK	ヒト胚性腎	
KIR2.1	内向き整流カリウムイオンチャネル 2.1	20
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地	
FBS	ウシ胎仔血清	
NEAA	非必須アミノ酸	
HEPES	2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸	
DiSBAC ₆ (3)	ビス-(1,3-ジヘキシル-チオバルビツール酸)トリメチンオキシノール	
CC2-DMPE	クロロクマリン-2-ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン	
VABSC-1	電圧アッセイバックグラウンド抑制化合物	
HS	ヒト血清	
BSA	ウシ血清アルブミン	30

調製 1

4-[(Z)-[(*tert*-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド
【化 6 3】



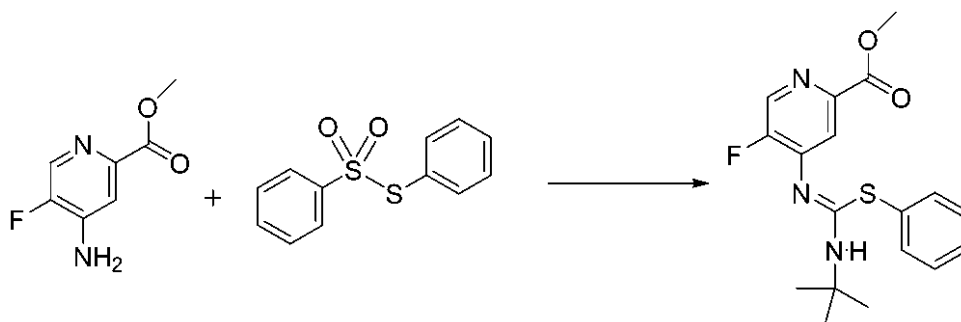
【0694】

還流冷却器を取り付けたフラスコに、2-メチルテトラヒドロフラン (10 mL) 中の 4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (1.12 g、8.17 mmol)、ベンゼンスルホニルスルファニルベンゼン (1.85 g、7.39 mmol)、2-イソシアノー-2-メチル-プロパン (3.0 mL、27 mmol)、ヨウ化銅 (I) (60 mg、0.32 mmol) およびモレキュラーシーブ (2.2 g) を入れ、そしてこの混合物を 75 °C で 24 時間加熱した。この反応混合物をセライトで濾過し、そしてそのケーキを酢酸エ

チルですすいだ。その濾液を減圧下で濃縮し、そして乾燥させた。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～60%の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、4-[(Z)-[(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（1.25 g、51%）を得た。ESI-MS m/z calc. 328.14, found 329.2 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.07分（3分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (dd, J = 5.3, 0.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 5H), 6.74 (dd, J = 5.3, 2.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 1.35 (s, 9H) ppm。

調製 2

4-[(Z)-[(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸メチル
【化 6 4】

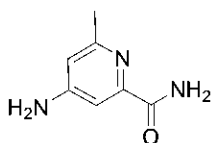


【0695】

2-メチルテトラヒドロフラン（1.5 mL）中の、4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸メチル（105 mg、0.617 mmol）、2-イソシアノ-2-メチルプロパン（154 mg、1.85 mmol）、ベンゼンスルホニルスルファニルベンゼン（158 mg、0.631 mmol）およびヨウ化銅（I）（3.0 mg、0.016 mmol）および4 Åのモレキュラーシーブ（300 mg / mmol）を、密封したバイアル内で75℃で24時間加熱した。この混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～100%の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、4-[(Z)-[(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸メチルを黄色油状物として得た（84 mg、37%）。ESI-MS m/z calc. 361.13, found 362.22 (M+1)+; 保持時間(方法F): 1.01分。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm。

調製 3

4-アミノ-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド
【化 6 5】



【0696】

工程 1: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチルピリジン-2-カルボン酸エチルおよび4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル

10

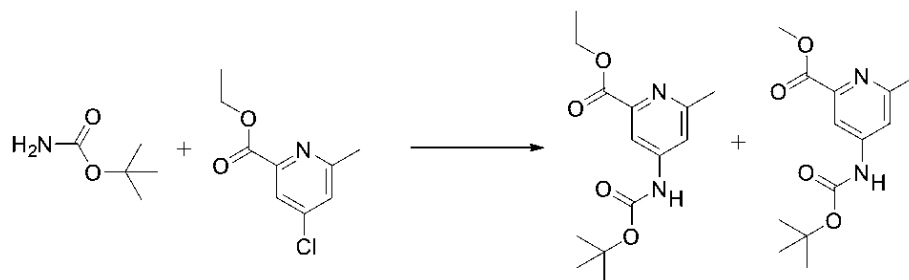
20

30

40

50

【化 6 6】



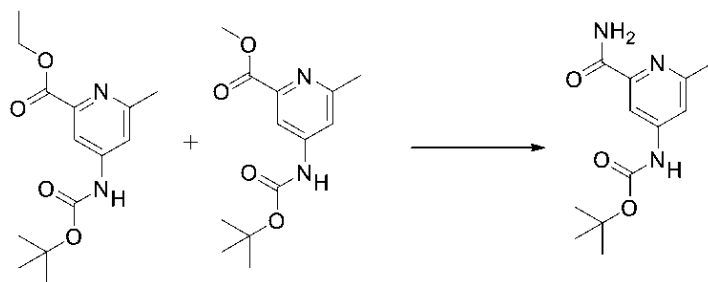
【0 6 9 7】

カルバミン酸 *tert*-ブチル (352 mg、3.01 mmol)、4-クロロ-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸エチル (500 mg、2.51 mmol)、ジシクロヘキシル-[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン (120 mg、0.252 mmol)、Cs₂CO₃ (1.15 g、3.530 mmol) および Pd(OAc)₂ (18 mg、0.08 mmol) のジオキサン (20 mL) 中の混合物を 100℃ で 16 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、そしてメタノールですすいだ。その濾液を減圧中で濃縮して、所望の生成物をメチルエステルとエチルエステルとの混合物として得、これらを次の工程に直接持ち越した。4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (333 mg)。ESI-MS *m/z* calc. 266.13, found 267.1 (M+1)⁺; 265.0 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 0.77 分 (1.5 分間の実行)。4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸エチル (351 mg)。ESI-MS *m/z* calc. 280.14, found 281.1 (M+1)⁺; 279.0 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 0.83 分 (1.5 分間の実行)。

【0 6 9 8】

工程 2: N-(2-カルバモイル-6-メチル-4-ピリジル)カルバミン酸 *tert*-ブチル

【化 6 7】



【0 6 9 9】

アンモニアの溶液 (メタノール中 7 M を 16 mL、112 mmol) を、4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸エチル (315 mg、1.12 mmol) および 4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (300 mg、1.13 mmol) の混合物に添加し、そして得られた混合物を室温で 3 日間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、N-(2-カルバモイル-6-メチル-4-ピリジル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (560 mg、99%) をクリーム状の固体として得た。ESI-MS *m/z* calc. 251.13, found 252.1 (M+1)⁺; 250.0 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 0.73 分 (1.5 分間の実行)。

【0 7 0 0】

工程 3: 4-アミノ-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

10

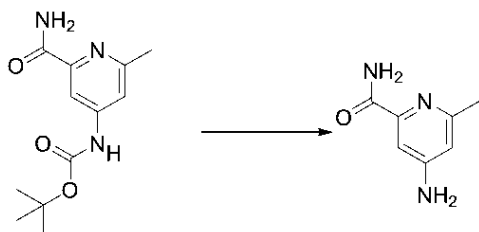
20

30

40

50

【化 6 8】



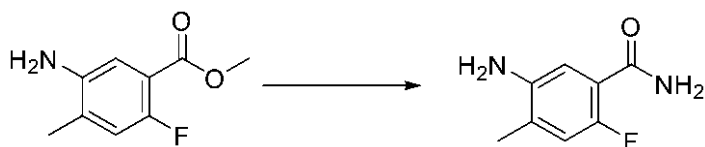
【0701】

トリフルオロ酢酸 (200 μ L、2.60 mmol) を、N-(2-カルバモイル-6-メチル-4-ピリジル)カルバミン酸 tert-ブチル (65 mg、0.26 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に添加し、そしてこの混合物を 16 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をジクロロメタンに溶解させ、そしてビカーボネートフィルターカートリッジに、さらなるジクロロメタンおよびメタノールで流しながら通した。合わせた画分を濃縮して、4-アミノ-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド (38 mg、97%) を淡黄色油状物として得、これは静置すると固化した。ESI-MS m/z calc. 151.07, found 152.0 ($M+1$); 保持時間(方法F): 0.36 分 (1.5分間の実行)。

調製 4

5-アミノ-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド

【化 6 9】



【0702】

5-アミノ-2-フルオロ-4-メチル安息香酸メチル (500 mg、2.73 mmol) のメタノール (3 mL) 中の溶液に、アンモニア (7 Mを 2 mL、14 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温で 16 時間攪拌した。さらなるアンモニア (7 Mを 2 mL、14 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 6 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、5-アミノ-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (390 mg、85%) を黄色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 168.07, found 169.0 ($M+1$); 保持時間(方法F): 0.42 分 (1.5分間の実行)。

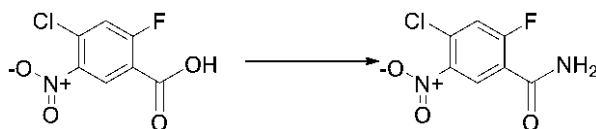
調製 5

5-アミノ-4-ジュウテリオ-2-フルオロベンズアミド

【0703】

工程 1: 4-クロロ-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド

【化 7 0】



【0704】

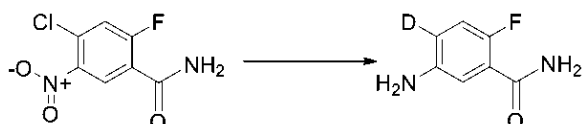
4-クロロ-2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸 (4.00 g、18.2 mmol) および HATU (7.45 g、19.6 mmol) の DMF (40 mL) 中の溶液に、アンモニアの溶液 (ジオキサン中 0.5 Mを 60 mL、30 mmol) を滴下により添加し、そしてこの反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を 1 Mの NaOH で抽出して、あらゆる未反応の酸を除去した。次いで、その有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、

そして減圧中で濃縮した。その固体を温ジクロロメタンに溶解させ、そしてこの溶液を室温まで冷却した。得られた結晶を濾過し、最小量のジクロロメタンで洗浄し、そして風乾して、所望の生成物（0.73 g）を得た。その母液を、シリカゲルクロマトグラフィー（0～10%のメタノール／ジクロロメタン）を使用して精製して、さらに0.37 gの4-クロロ-2-フルオロ-5-ニトロ-ベンズアミド（合わせた収量1.100 g、28%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 217.99, found 219.1 (M+1)+; 保持時間(方法A): 0.39分（1分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H) ppm。

【0705】

工程2： 5-アミノ-4-ジュウテリオ-2-フルオロ-ベンズアミド

【化71】



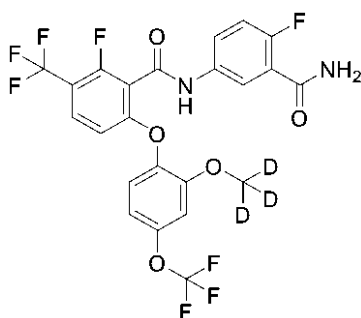
【0706】

4-クロロ-2-フルオロ-5-ニトロ-ベンズアミド（1.63 g、7.46 mmol）および乾燥10% Pd/C（800 mg、0.752 mmol）を入れたフラスコを高真空下に1時間置き、次いで N_2 を逆充填した。メタノール- d_4 （20 mL）およびトリエチルアミン（1.25 mL、8.97 mmol）を N_2 雰囲気下で添加した。フラスコにジュウテリウムバルーンを固定し、そして室温で激しく攪拌すると、急速に発熱したので0℃まで冷却した。10分後、このフラスコをこの氷浴から取り出し、そして攪拌を続けながら1時間かけて室温まで温めた。この反応混合物をセライトで濾過し、そしてメタノール- d_4 ですすいだ。その濾液を再度濾過し（0.45ミクロンのシリンジフィルター）、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（5～10%のメタノール／ジクロロメタン）により、5-アミノ-4-ジュウテリオ-2-フルオロ-ベンズアミド（845 mg、73%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 155.06, found 156.1 (M+1)+; 保持時間(方法I): 0.52分（3分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H) ppm。

実施例1

N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2-フルオロ-6-〔2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（1）

【化72】



【0707】

工程1： 1-ブロモ-2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）ベンゼン

【0708】

DMF（400 mL）中の2-ブロモ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノール（5

7.5 g、223.7 mmol) を K_2CO_3 (62 g、448.6 mmol) で処理し、15 分間攪拌し、そして氷浴内で冷却し、そしてヨードメタン- d_3 (Aldrich, >99.5% D, 15.3 mL、245.8 mmol) を滴下により添加した。この淡黄色の懸濁物を氷浴から取り出し、そして室温で16 時間攪拌した。この懸濁物を水 (2 L) と MTBE (500 mL) との間で分配し、そして分離した。その有機相を 0.5 M の NaOH (500 mL) およびブライン (2×300 mL) で洗浄し、そしてその水相を MTBE (250 mL) で1 回逆抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして、1-ブロモ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (62.4 g、97%) を淡黄色液体として得た。LC/MS 保持時間(方法B): 1.84 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (ddq, J = 8.7, 2.5, 1.3 Hz, 1H) ppm。

【0709】

工程2: 2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール

【0710】

1000 mL の3 口RB フラスコに、機械攪拌機、加熱マントル、水冷式還流冷却器、温度プローブ/コントローラおよび窒素入口/出口を取り付け、窒素雰囲気下で、水酸化テトラブチルアンモニウム (55% w/w を 354.8 mL、729.5 mmol) および1-ブロモ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (50 g、182.4 mmol) を入れた。攪拌しながら、この溶液を窒素で15 分間脱気した。次いで、1,10-フェナントロリン-4,7-ジオール (3.871 g、18.24 mmol) を固体として一度に添加し、その後、酸化銅 (I) (1.305 g、9.120 mmol) を固体として一度に添加した。これらの添加の後に、気体分散管を取り外し、そしてこの容器にセプタムを取り付けた。次いで、得られた混合物を100 °C のポット温度で15 時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物を氷冷塩酸 (1 M を 912 mL、912.0 mmol) に注いだ。この混合物を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、そして数分間混合した。相を分離し、そしてその水相を酢酸エチル (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2×250 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム (200 g) で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (33 g、86%) を透明な淡黄色油状物として得た。LC/MS 保持時間(方法B): 1.38 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H) ppm。

【0711】

工程3: 2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【0712】

耐圧瓶に、トルエン (71 mL) 中の2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (2 g、9.472 mmol)、炭酸セシウム (6.50 g、19.94 mmol) および6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (2.81 g、9.97 mmol) を入れた。この混合物を窒素で脱気した。約2 分後、ヨウ化銅 (I) (380 mg、1.99 mmol) を添加し、この瓶を密封し、そしてこの反応物を110 °C で40 分間攪拌した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルおよび水で希釈した。その有機相をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。ヘキサンでの摩砕および濾過により、2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (2.8 g、67%) を得た。ESI-MS m/z calc. 417.05, found 418.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法A): 0.73 分 (1.2 分間の実行)。 ^1H NMR (400

10

20

30

40

50

MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (ddt, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H) ppm。

【0713】

工程4： 2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【0714】

2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(600mg、1.44mmol)およびDMF(20μL、0.26mmol)のDCM(6.5mL)中の溶液に、0℃で塩化オキサリル(800μL、9.17mmol)を滴下により添加した。氷浴を外し、そしてこの反応物をN₂雰囲気下で45分間撹拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを得た。この中間体を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0715】

工程5： N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(1)

【0716】

0℃で冷却したジクロロメタン(6mL)中の5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド(212mg、1.38mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(719μL、4.13mmol)に、2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(600mg、1.377mmol)のTHF(6mL)中の溶液を滴下により添加した。この反応物を室温で一晩撹拌した。この混合物を濃縮し、そしてその残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサンの勾配)により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(329mg、42%)を得た。ESI-MS m/z calc. 553.0963, found 554.1 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.83分(3分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.05 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ppm。

【0717】

表2に記載される化合物を、化合物1の調製と類似の方法により調製した。

【0718】

10

20

30

40

50

【表 2】

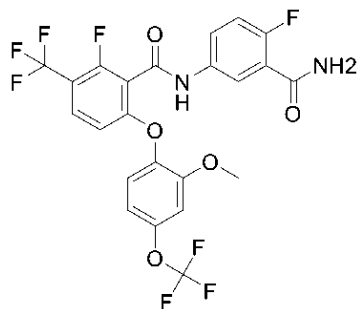
表 2. 実施例 1 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
127	N-(4-カルバモイルフェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 535.09, found 535.9 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 2.48 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.79 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H)
145	N-(3-カルバモイル-4-メチルフェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 549.12, found 551.0 (M+1)+; 保持時間 (方法 C): 2.53 分 (5 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).
209	5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 550.12, found 551.0 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 2.60 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.73 – 8.57 (m, 1H), 8.28 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

実施例 2

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (2)

【化 7 3】



【0719】

工程 1: 1-ブロモ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

【0720】

500 mL の 3 口 R B フラスコに、機械攪拌機、冷却浴、添加漏斗、温度プローブお

よび窒素入口／出口を取り付けた。この容器に、窒素雰囲気下で2-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール(80 g、311.3 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(800 mL)を入れ、そして K_2CO_3 (56.05 g、405.6 mmol)で処理した。この混合物を室温で15分間攪拌し、次いで氷浴内で冷却し、そしてヨウ化メチル(19.38 mL、311.3 mmol)を5分間かけて滴下により添加した。この冷却浴を外し、そして得られた懸濁物をゆっくりと室温まで温め、そして攪拌を室温で10時間続けた。次いで、この反応混合物をクラッシュアイス／水(1000 mL)に注ぎ、そして5分間攪拌した。この混合物をメチルtert-ブチルエーテル(1000 mL)で希釈し、そして分液漏斗に移し、そして10分間静置した。その有機相を分離し、そしてその水性物質をメチルtert-ブチルエーテル(2×500 mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム(500 g)で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンで開始、次いで9:1のヘキサン:ジクロロメタン、そして最後に8:1:1のヘキサン:ジクロロメタン:酢酸エチル)により精製して、1-ブロモ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(82 g、97%)を淡黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 1H), 6.93 (ddq, J = 8.7, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm。

【0721】

工程2: 2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール

【0722】

1000 mLの3つ口RBフラスコに、機械攪拌機、加熱マントル、水冷式還流冷却器、温度プローブ／コントローラおよび窒素入口／出口を取り付けた。この容器に、窒素雰囲気下で、水中の水酸化テトラブチルアンモニウム(40% w/vを287.2 mL、442.7 mmol)および1-ブロモ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(30 g、110.7 mmol)を入れた。攪拌しながら、この溶液を窒素で15分間脱気した。次いで、この容器に1,10-フェナントロリン-4,7-ジオール(2.349 g、11.07 mmol)を入れ(固体として一度に添加)、その後、酸化銅(I)(792 mg、5.54 mmol)を固体として一度に添加した。これらの添加の後に、気体分散管を取り外し、そしてこの容器にセブタムを取り付けた。次いで、この混合物を100℃のポット温度まで15時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物を氷冷塩酸(1 Mを553.5 mL、553.5 mmol)に注いだ。この混合物を酢酸エチル(500 mL)で希釈し、そして数分間混合した。この二相混合物を分液漏斗に移し、そして5分間静置した。相を分離し、そしてその水性物質を酢酸エチル(2×200 mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(2×250 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサンの勾配)により精製して、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(18 g、78%)を淡黄色油状物として得た。LC/MS保持時間(方法B): 1.34分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm。

【0723】

工程3: 2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【0724】

耐圧フラスコに、6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(5 g、17.42 mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(4.35 g、20.90 mmol)、炭酸セシウム(11.35 g、34.84 mmol)およびトルエン(50 mL)を入れた。この混合物を窒素で脱気した。約2分後、ヨウ化銅(I)(663 mg、3.48 mmol)を添加し、そしてこの反応物を100℃で1時間攪拌した。この反応物を300 mLの酢酸エチルおよび200 mLの水で希釈し

、そしてその相を分離した。その水層をpH約3まで酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンの勾配、その後、9：1のジクロロメタン：メタノール）により精製して、2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(5.4503g、76%)を淡緑色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 414.03, found 415.0 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.94分(3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 2H), 6.99 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H) ppm。
【0725】

10

工程4: 2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【0726】

2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(660mg、1.59mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10μL、0.13mmol)のジクロロメタン(6.5mL)中のスラリーに、0℃で塩化オキサリル(550μL、6.30mmol)を滴下により添加した。この混合物をN₂雰囲気下で50℃で40分間攪拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0727】

工程5: N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(2)

【0728】

5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド(111mg、0.724mmol)およびDIEA(378μL、2.17mmol)のジクロロメタン(2mL)中の溶液に、0℃で2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(313mg、0.723mmol)のジクロロメタン(2mL)中の溶液をゆっくりと添加し、そしてこの反応物を室温で2時間攪拌した。その溶媒を、窒素を吹き込むことにより蒸発させた。その粗生成物をDMSOに溶解させ、濾過し、そして逆相HPLCにより精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(234mg、59%)を得た。ESI-MS m/z calc. 550.0775, found 551.0 (M+1)+; 保持時間(方法C): 2.56分(5分間の実行)。

30

【0729】

表3に記載される化合物を、化合物2の調製と類似の方法により調製した。

【0730】

40

【表 3 - 1】

表 3. 実施例 2 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
99	2-フルオロ-N-[4-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)フェニル]-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 564.09, found 565.0 (M+1)+; 保持時間 (方法 C): 2.67 分 (5 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.34 – 8.24 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 7.84 – 7.68 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 3H), 7.14 – 6.97 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.78 (d, J = 4.6 Hz, 3H).
44	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 532.09, found 533.1 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.73 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.17 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).
100	N-(3-カルバモイル-5-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 550.08, found 551.1 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.85 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (ddd, J = 9.3, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (ddq, J = 7.6, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).
52	5-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 533.08, found 534.0 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.63 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).
98	2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルカルバモイル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 546.10, found 546.9 (M+1)+; 保持時間 (方法 C): 2.59 分 (5 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.51 – 8.40 (m, 1H), 8.16 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.72 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.79 (s,

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
			3H), 2.78 (d, J = 4.5 Hz, 3H).
193	5-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 533.08, found 534.0 (M+1)+; 保持時間 (方法 E): 3.25 分 (5 分間の実行)。	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 2H), 7.82 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).
97	4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-N,N-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 561.11, found 562.0 (M+1)+; 保持時間 (方法 C): 2.47 分 (5 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.43 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).
86	4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 547.10, found 548.0 (M+1)+; 保持時間 (方法 E): 3.37 分 (5 分間の実行)。	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.37 – 11.31 (m, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 1H), 7.97 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.05 (ddt, J = 8.8, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 6.71 – 6.65 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).
95	N-[3-(ジメチルカルバモイル)-4-フルオロ-フェニル]-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 578.11, found 578.9 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.93 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.69 (ddd, J = 9.0, 4.7, 2.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.87 (d, J = 1.3 Hz, 3H).
96	N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 560.12, found 561.0 (M+1)+; 保持時間 (方法 C): 2.69 分 (5 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.68 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.9

10

20

30

40

50

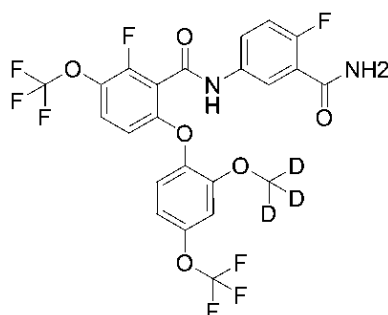
【表 3 - 3】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
			Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).
82	N-(4-カルバモイル-2-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 550.08, found 551.2 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.81 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.9 1 (s, 1H), 8.13 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).
118	[N-(5-カルバモイル-4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 564.09, found 565.2 (M+1)+; 保持時間 (方法 E): 3.41 分 (5 分間の実行)。	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.63 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.23 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.07 (ddt, J = 8.7, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
87	2-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 533.08, found 533.9 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.75 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)

実施例 3

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド (3)

【化 7 4】



【0 7 3 1】

工程 1: 6-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

【0 7 3 2】

6-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (2.8 g、9.76 mmol) の、*tert*-ブタノール (15 mL)、水 (15 mL) およびアセトニトリル (15 mL) 中の懸濁物に、リン酸二水素ナトリウム (3.53 g、29.42 mmol) および 2-メチル-2-ブテン (5.6 mL、52.94 mmol) を添加し

た。亜塩素酸ナトリウム (2.7 g、29.85 mmol) を、氷浴内で冷却しながら少しずつ添加したところ、発熱および発泡が、この添加中に観察された。この反応物を氷浴から取り出し、そして室温まで温めた。20分後、この混合物を水性HCl (140 mL、1 M、140.0 mmol) で酸性にし、そして酢酸エチルで希釈した。その層を分離し、そしてその有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノールの勾配 (0.2 %の酢酸を含む)) により、6-ブロモ-2-フルオロ-3- (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (2.10 g、71 %) を得た。ESI-MS m/z calc. 301.92, found 304.0 (M+1)+; 保持時間(方法A): 0.52分 (1.2分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.52 (br s, 1H), 7.78 - 7.56 (m, 2H) ppm.

10

【0733】

工程2: 2-フルオロ-6- [2- (トリジュウテリオメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメトキシ) 安息香酸

【0734】

耐圧フラスコに、6-ブロモ-2-フルオロ-3- (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (600 mg、1.98 mmol)、2- (トリジュウテリオメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ) フェノール (実施例1に記載されるように調製、420 mg、1.99 mmol)、炭酸セシウム (1.29 g、3.96 mmol)、およびトルエン (15 mL) を添加した。この反応混合物をN₂で10分間脱気し、次いでヨウ化銅 (I) (75 mg、0.39 mmol) を添加した。このフラスコをN₂でフラッシュし、キャップし、そして激しく攪拌しながら100℃で2時間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、次いで酢酸エチルおよび水で希釈した。その水層を1 MのHClで酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノールの勾配 (0.5 %の酢酸を含む)) により、2-フルオロ-6- [2- (トリジュウテリオメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (672 mg、78 %) を得た。ESI-MS m/z calc. 433.05, found 434.2 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.83分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.02 (s, 1H), 7.56 (td, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.00 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H) ppm.

20

30

【0735】

工程3: N- (3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル) -2-フルオロ-6- [2- (トリジュウテリオメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド (3)

【0736】

2-フルオロ-6- [2- (トリジュウテリオメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (55 mg、0.13 mmol) およびHATU (49 mg、0.13 mmol) をDMF (1 mL) およびDIEA (90 μ L、0.5167 mmol) 中で合わせ、5分間攪拌し、次いで5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド (24 mg、0.16 mmol) で処理した。この反応物を45℃で30分間攪拌した。逆相HPLCでの精製により、N- (3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル) -2-フルオロ-6- [2- (トリジュウテリオメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド (11.6 mg、16 %) を得た。ESI-MS m/z calc. 569.09, found 570.2 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.8分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H) ppm.

40

50

【0737】

表4に記載される化合物を、化合物3の調製と類似の方法により調製した。

【0738】

【表4】

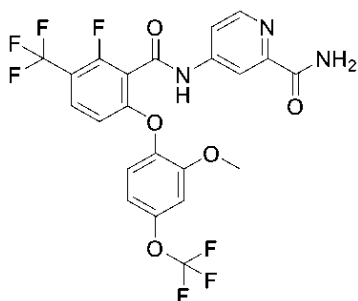
表4. 実施例3と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
167	5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジェウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 552.10, found 553.3 (M+1) ⁺ ; 保持時間 (方法 B): 1.77 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.63 (td, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H).

実施例4

4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (4)

【化75】



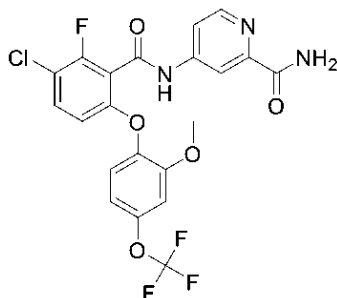
【0739】

イソプロパノール (2 mL) 中の 4-[(Z)-[(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (75 mg, 0.29 mmol)、調製1に記載されるように調製)、トリス[(Z)-1-メチル-3-オキソブター-1-エノキシ]鉄 (およそ 2 mg, 0.0057 mmol) および 2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (実施例2に記載されるように調製、94 mg, 0.29 mmol) を入れたマイクロ波バイアルを 83 °C で 16 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そしてその溶媒をエバポレートした。その粗製物質をジクロロメタンに溶解させ、そして 1 N の HCl で洗浄した。その有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (80 mg, 64%) を得た。ESI-MS m/z calc. 533.08215, found 534.1 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 B): 1.77 分 (3 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm。

実施例 5

4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(5)

【化76】



10

【0740】

工程1: 6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-安息香酸

【0741】

6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド(1000mg、4.21mmol)の、*t*-BuOH(7mL)と水(5mL)との混合物中の溶液に、リン酸二水素ナトリウム(600mg、5.00mmol)および2-メチル-2-ブテン(2Mを9.5mL、19.00mmol)を添加した。次いで、NaClO₂(600mg、5.31mmol)を一度に添加した。2時間後、この反応混合物を1MのHClで酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-安息香酸(900mg、84%)を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。ESI-MS *m/z* calc. 251.90, found 209.0 (M+1)⁺ (脱カルボキシ化フラグメント); 保持時間(方法D): 0.36分(1.15分間の実行)。

20

【0742】

工程2: 3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

【0743】

6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-安息香酸(900mg、3.55mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(実施例2に記載されるように調製、1g、4.80mmol)および炭酸セシウム(2.5g、7.67mmol)のトルエン(20mL)中の混合物に、ヨウ化銅(I)(220mg、1.16mmol)を添加した。得られた混合物を100℃で4時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そのpHを、2MのHCl(aq)の添加により約2に調整し、次いで、この混合物を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機相を合わせ、水(20mL)、ブライン(2×20mL)で洗浄し、乾燥させ(相分離カートリッジ)、そして濃縮して、黄橙色固体を得た。この粗生成物を逆相クロマトグラフィー(ISCO 120g C18カラム、0~100%のCH₃CN:水~0.1%のTFAの勾配)により精製して、3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(680mg、50%)をクリーム色の固体として得た。ESI-MS *m/z* calc. 380.01, found 378.9 (M-1)⁻; 保持時間(方法D): 0.69分(1.15分間の実行)。

40

【0744】

工程3: 4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル

【0745】

メタノール(25mL)中の4-アミノピリジン-2-カルボン酸(665mg、4.815mmol)に、濃硫酸(257μL、4.82mmol)を添加し、そしてこの混合物を一晩加熱還流させた。この混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を飽和NaHCO₃で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出し(2回)、その後、

50

クロロホルムで抽出した（3回）。合わせた有機相を乾燥させ（ MgSO_4 ）、濾過し、そしてエバポレートにより乾固させて、4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル（370mg、51%）を黄色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 151.06, found 152.85 ($\text{M}+1$)+; 保持時間(方法UK2): 1.55分（4.55分間の実行）。

【0746】

工程4: 4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【0747】

3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸（180mg、0.47mmol）のジクロロメタン（3mL）中の氷冷溶液に、DMF（3.9μL、0.05mmol）を添加し、その後、塩化オキサリル（141μL、1.616mmol）を滴下により添加した。この混合物を3時間かけて室温まで温めた。次いで、この反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン（3mL）に溶解させ、そして氷浴内で冷却した。4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル（94mg、0.62mmol）を添加し、その後、TEA（253μL、1.82mmol）を添加した。得られた混合物を攪拌し、そして16時間かけて周囲温度まで温めた。この反応混合物を水（10mL）でクエンチし、そしてジクロロメタン（2×10mL）で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ（ MgSO_4 ）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテルの勾配）により精製して、4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル（200mg、82%）を得た。ESI-MS m/z calc. 514.0555, found 515.0 ($\text{M}+1$)+; 保持時間(方法D): 1.0分（1.15分間の実行）。

【0748】

工程5: 4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（5）

【0749】

4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル（200mg、0.3885mmol）を水性アンモニア（7Mを6.3mL、44.10mmol）中で一晩攪拌した。この反応物を濃縮し、そして残渣を酢酸エチルおよびエーテルから摩砕して、4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（173.3mg、88%）を得た。ESI-MS m/z calc. 499.05, found 500.0 ($\text{M}+1$)+; 保持時間(方法E): 3.3分（4.45分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 1H), 7.39 - 7.12 (m, 2H), 7.00 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 2H), 6.64 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm。

実施例6

4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（6）

10

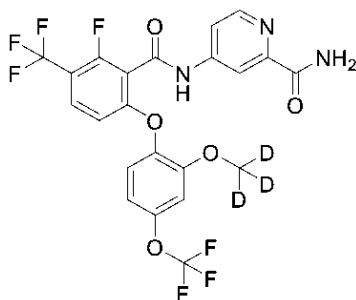
20

30

40

50

【化 7 7】



【0 7 5 0】

2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(実施例1に記載されるように調製、5 g、11.98 mmol)およびDMF(46 μL、0.5941 mmol)の無水ジクロロメタン(50 mL)中の氷冷溶液に、窒素下で、塩化オキサリル(1.7 mL、19.49 mmol)を滴下により添加した。この添加の5分後、氷浴を外し、そしてこの混合物を室温で1時間、および35℃で15分間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をジクロロメタン(12.5 mL)に溶解させ、そして得られた溶液を4-アミノピリジン-2-カルボキサミド(1.97 g、14.36 mmol)およびDIEA(5.2 mL、29.85 mmol)のNMP(50 mL)中の冷溶液に、その内部温度を1~5℃の間に維持しながら滴下により添加した。この混合物を10分間撹拌し、次いで氷浴を外し、そしてこの混合物を室温で2時間撹拌した。この反応物を水(250 mL)とジクロロメタン(50 mL)との間で分配し、そしてそのジクロロメタン相を水(250 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、そして合わせた水相をジクロロメタン(25 mL)で逆抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートした。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノールの勾配)により精製して、5.75 gの油状物を得、これを酢酸エチル(50 mL)に溶解させ、水で3回(3×50 mL)およびブライン(50 mL)で1回洗浄した。その水相を酢酸エチル(25 mL)で1回逆抽出し、そして合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(3.7 g、57%)をクリーム色の泡状物として得た。ESI-MS m/z calc. 536.10, found 537.0 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.81(3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.43 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ppm。

実施例 7

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド(7)

10

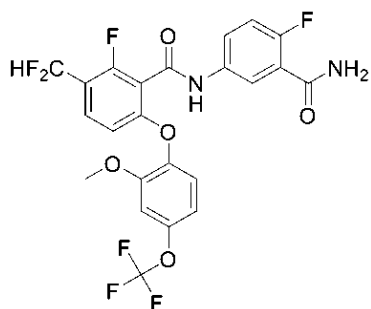
20

30

40

50

【化 78】



【0751】

工程1： 3-ブロモ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

【0752】

DMF (20 mL) 中の3-ブロモ-2, 6-ジフルオロ-安息香酸メチル (1 g、3.98 mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (実施例2に記載されるように調製、830 mg、3.988 mmol) および Cs_2CO_3 (2.5 g、7.67 mmol) を入れたバイアルを、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、3-ブロモ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (250 mg、14%) を得た。ESI-MS m/z calc. 439.97, found 440.9 ($M+1$); 保持時間(方法A): 0.83分 (1.2分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (dd, J = 9.0, 8.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.00 (ddq, J = 8.7, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H) ppm。

【0753】

工程2： 2-フルオロ-3-ホルミル-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

【0754】

3-ブロモ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (250 mg、0.57 mmol) の乾燥 THF (2.5 mL) 中の溶液を N_2 でパージした。この溶液を -70°C まで冷却し、 $i\text{PrMgCl}$ (ジエチルエーテル中 2 M を 350 μL 、0.70 mmol) を、この反応温度を -60°C 未満に維持しながら滴下により添加した。その直後に、DMF (500 μL 、6.457 mmol) を添加し (温度を -40°C 未満に維持)、そしてこの反応物を -70°C で 20 分間攪拌し、次いで 25°C まで温め、そしてさらに 30 分間攪拌した。この反応を 1 N の水性 HCl でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、2-フルオロ-3-ホルミル-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (135 mg、61%) を得た。ESI-MS m/z calc. 388.06, found 389.0 ($M+1$); 保持時間(方法A): 0.73分 (1.2分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.9, 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H) ppm。

【0755】

工程3： 3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

【0756】

Deoxo-fluor (登録商標) (ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド) (350 μ L、1.90 mmol) を2-フルオロ-3-ホルミル-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (130 mg、0.33 mmol) に添加し、その後、2滴のEtOHを添加し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を0℃まで冷却し、そして飽和水性重炭酸ナトリウムでクエンチし(気体発生)、次いで酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そしてエバポレートにより乾固させた。この粗製物質を再度Deoxo-fluor (登録商標) (200 μ L) で処理し、そして2時間攪拌した。この混合物を0℃まで冷却し、そして飽和水性重炭酸ナトリウムでクエンチし(気体発生)、次いで酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そしてエバポレートにより乾固させた。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサンの勾配)により精製して、3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (90 mg、66%) を得た。ESI-MS m/z calc. 410.06, found 411.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 2.01分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H) ppm。

10

20

【0757】

工程4: 3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

【0758】

MeOH (2 mL) 中の3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (175 mg、0.43 mmol) を入れたフラスコに、NaOH (3Mを1.5 mL、4.50 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温で4時間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、この反応混合物を0℃まで冷却し、そして6NのHClでクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (150 mg、89%) を得た。ESI-MS m/z calc. 396.04324, found 397.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.74分 (3分間の実行)。

30

【0759】

工程5: 3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド

【0760】

3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (150 mg、0.38 mmol) およびDMF (10 μ L、0.13 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、0℃で塩化オキサリル (50 μ L、0.5732 mmol) を滴下により添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリドを得、これを精製せずに次の工程で使用した。

40

【0761】

工程6: N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (7)

【0762】

5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド (29 mg、0.19 mmol) およびDI

50

EA (100 μ L、0.57 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液を 0℃まで冷却した。この溶液に、3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド (75 mg、0.1809 mmol) の THF (1 mL) およびジクロロメタン (1 mL) 中の懸濁物を添加した。この反応混合物を次第に室温まで温め、そして16時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、そしてその水層をジクロロメタンで抽出した。その有機相を1NのHClで洗浄し(2回)、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサンの勾配)により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (29 mg、29%) を得た。ESI-MS *m/z* calc. 532.09, found 533.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.72分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.9, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 17.3, 9.0 Hz, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.15 (t, *J* = 54.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm。

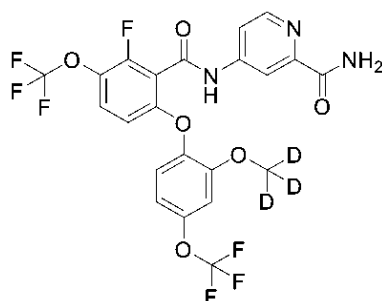
10

実施例 8

4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (8)

20

【化79】



30

【0763】

2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(実施例3に記載されるように調製、600 mg、1.39 mmol) のジクロロメタン (12 mL) 中の溶液を、氷浴を使用して冷却した。これに、DMF (20 μ L、0.26 mmol) を添加し、その後、塩化オキサリル (275 μ L、3.15 mmol) を注意深く添加した。この溶液を10分間攪拌し、次いでこの反応物を氷浴から取り出し、そして1時間かけて室温まで温めた。この反応物を減圧下で濃縮し、そしてジクロロメタンと共沸して、2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを得、これを精製せずに使用した。この物質の、ジクロロメタン中の氷冷溶液 (6 mL) を、4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (190 mg、1.39 mmol)、ジクロロメタン (6 mL)、NMP (2 mL) およびDIEA (725 μ L、4.16 mmol) の氷冷溶液に添加した。この反応物を10分間攪拌し、次いでこの反応物を氷浴から取り出し、そして1時間かけて室温にした。この反応物を濃縮し、そして逆相HPLCにより精製して、4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (316 mg、41%) を得た。ESI-MS *m/z* calc. 552.10, found 553.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.77分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.69 -

40

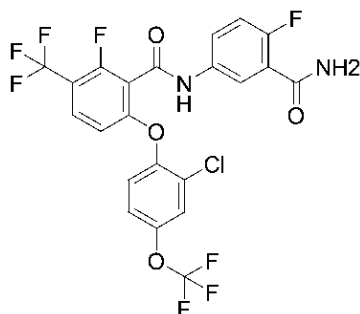
50

7.58 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 2.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = 8.8, 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 9.2, 1.6$ Hz, 1H) ppm。

実施例 9

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(9)

【化80】



10

【0764】

工程1: 6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【0765】

耐圧フラスコに、トルエン(24.3 mL)中の6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(3.24 g、11.29 mmol)、炭酸セシウム(7.357 g、22.58 mmol)および2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(2.4 g、11.29 mmol)を入れた。この混合物を窒素で脱気した。約2分後、ヨウ化銅(I)(430 mg、2.258 mmol)を添加し、そしてこの反応物を100℃で10分間撹拌した。この反応物を酢酸エチルおよび水で希釈した。相を分離し、そしてその有機相をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。ヘキサンでの摩砕(2回)および濾過により、6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(3.54 g、75%)を得た。ESI-MS m/z calc. 417.98, found 419.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.9分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) ppm。

20

30

【0766】

工程2: 6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【0767】

ジクロロメタン(7 mL)中の6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(600 mg、1.43 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 μ L、0.13 mmol)に、0℃で塩化オキサリル(609 μ L、6.99 mmol)を滴下により添加した。この混合物を N_2 雰囲気下で室温で15分間撹拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(626 mg、100%)を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用了。

40

【0768】

工程3: N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(9)

【0769】

50

0℃で冷却した、ジクロロメタン（2.4 mL）中の5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド（70.54 mg、0.4576 mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（178 mg、1.37 mmol）に、6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド（200 mg、0.46 mmol）のジクロロメタン（2.4 mL）中の溶液を滴下により添加した。この反応物を室温で一晩攪拌した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（85 mg、33%）を得た。ESI-MS m/z calc. 554.03, found 555.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.9分（3分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 2H), 7.80 - 7.59 (m, 3H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 10.0, 9.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H) ppm。

【0770】

表5に記載される化合物を、化合物9の調製と類似の方法により調製した。

【0771】

【表5】

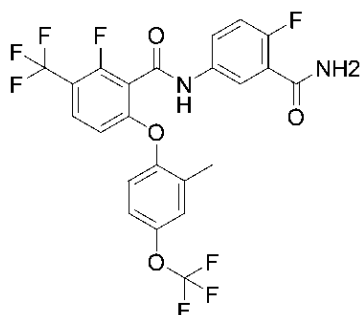
表5. 実施例9と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
51	4-[[6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 537.03 found 538.0 (M+1) ⁺ ; 保持時間(方法B): 1.84分（3分間の実行）。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 3H), 7.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.3 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

実施例10

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（10）

【化81】



【0772】

工程1: 2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【0773】

耐圧フラスコに、6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（4.48 g、15.61 mmol）、2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール（3 g、15.61 mmol）、炭酸セシウム（5.1 g、15.65 mmol）、

およびトルエン（90 mL）を添加した。この混合物をN₂で10分間脱気し、次いでヨウ化銅（I）（600 mg、3.15 mmol）を添加した。このフラスコをN₂でフラッシュし、密封し、そして激しく攪拌しながら100℃で1時間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、次いで酢酸エチルおよび水で希釈した。その水層をHCl（1 Mを32 mL、32.00 mmol）で酸性にし、そしてその生成物を酢酸エチル中に抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この得られた油状物に、最小量のジクロロメタンおよびヘキサンを添加して、オフホワイトの沈殿物を形成させた。この固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、そして乾燥させて、2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（6.1 g、98%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 398.04, found 399.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.76分 (1.2分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.17 (s, 1H), 7.80 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H) ppm。

【0774】

工程2: 2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【0775】

2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（800 mg、2.01 mmol）およびN,N-ジメチルホルムアミド（35 μL、0.45 mmol）のジクロロメタン（8 mL）中の溶液に、0℃で塩化オキサリル（900 μL、10.32 mmol）を滴下により添加した。この混合物を室温まで昇温させ、そして30分間攪拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを黄色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0776】

工程3: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（10）

【0777】

5-アミノ-2-フルオロベンズアミド（37 mg、0.24 mmol）のジクロロメタン（1 mL）中の溶液に、DIEA（およそ93.06 mg、125.4 μL、0.7200 mmol）を添加し、そしてこの混合物を0℃まで冷却した。この溶液に、2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド（100 mg、0.24 mmol）のジクロロメタン（1 mL）中の冷溶液を滴下により添加した。この反応物を室温にし、次いで16時間攪拌した。この混合物を濃縮し、次いで2 mLのDMSOに溶解させ、そして逆相HPLCにより精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（551 mg、48%）を得た。ESI-MS m/z calc. 534.0826, found 535.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.9分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 9.2, 4.5, 3.0 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H) ppm。

【0778】

表6に記載される化合物を、化合物10の調製と類似の方法により調製した。

【0779】

10

20

30

40

50

【表 6】

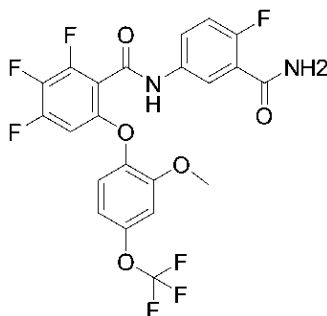
表 6. 実施例 10 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
59	4-[[2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 517.09, found 518.1 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.87 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H).
66	N-(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 534.08, found 535.1 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.92 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.30 (s, 1H), 7.84 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H).

実施例 1 1

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2,3,4-トリフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (11)

【化 8 2】



【0780】

工程 1: 2,3,4-トリフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

【0781】

6-ブロモ-2,3,4-トリフルオロ-安息香酸 (544 mg、2.13 mmol)、Cs₂CO₃ (1.4 g、4.30 mmol)、ヨウ化銅 (I) (92.3 mg、0.4846 mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (実施例 2 に記載されるように調製、675 mg、3.24 mmol) およびトルエン (5.5 mL) の溶液を N₂ でフラッシュし、そして 100 °C で 6 時間攪拌した。室温まで冷却した後に、水および酢酸エチルをこの混合物に添加し、そしてその層を分離した。その水層を濃 HCl で pH 約 1 まで酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した (3 回)。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、2,3,4-トリフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (143.6 mg、18%) を得た。ESI-MS m/z calc. 382.0276, found 383.1 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.82 分 (3 分間の実行)。

【0782】

工程2： N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2,3,4-トリフルオロ-6-[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ベンズアミド（11）

【0783】

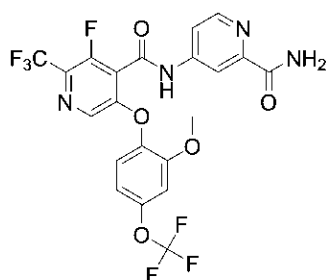
2,3,4-トリフルオロ-6-[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]安息香酸（140mg、0.37mmol）およびHATU（145mg、0.38mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（1.5mL）およびDIEA（128μL、0.73mmol）中で合わせ、そして5分間撹拌した。5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド（57.1mg、0.3704mmol）を一度に添加し、そしてこの反応物を室温で2.5時間撹拌した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンの勾配）により精製し、そして逆相HPLCを使用して再度精製して、N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2,3,4-トリフルオロ-6-[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ベンズアミド（18.1mg、10%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 518.07, found 519.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.73分（3分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.60 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.90 (m, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm。

実施例12

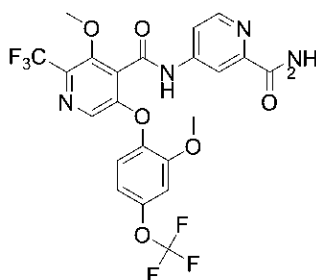
N-（2-カルバモイル-4-ピリジル）-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボキサミド（12）

N-（2-カルバモイル-4-ピリジル）-3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボキサミド（166）

【化83】



12



166

【0784】

工程1： 3,5-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボン酸エチル

【0785】

3,5-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（4.87g、26.57mmol）を無水THF（20mL）に窒素雰囲気下で溶解させ、そしてドライアイスアセトン浴（内部温度-75℃）内で冷却した。THF／ヘプタン／ベンゼン中の溶液としてのリチウムジイソプロピルアミド（2Mを15.94mL、31.88mmol）を、無水THF（50mL）でさらに希釈し、そしてこの溶液を、圧力を平衡化した添加漏斗を介して、この反応混合物に、その内部温度を-70℃より高温には上昇させずに、滴下により添加した。完全な添加の後に、この反応混合物を冷却しながら1時間撹拌し続けて

、暗橙色溶液を得た。次いで、THF (10 mL) 中の溶液としてのクロロギ酸エチル (6.9 mL、72.16 mmol) を、圧力を平衡化した添加漏斗を介して、この反応混合物に、内部温度を -70°C 未満に維持しながら滴下により添加し、そしてこの温度でさらに5分間攪拌した。この冷却浴を外し、そしてこの反応物を室温まで昇温させた。室温で25分後、この反応を飽和水性塩化アンモニウムでクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてその有機層を水で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル (3.2 g、47%) を透明な液体として得た。ESI-MS m/z calc. 255.03, found 256.0 ($M+1$); 保持時間(方法A): 0.68分 (1.2分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。

10

【0786】

工程2: 3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル

【0787】

3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル (634 mg、2.49 mmol) を無水DMA (6 mL) に窒素雰囲気下で溶解させ、次いで氷水浴内で冷却した。2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (実施例2に記載されるように調製、517 mg、2.48 mmol) を一度に添加し、その後、 Cs_2CO_3 (1.62 g、4.97 mmol) を一度に添加した。この反応混合物を室温まで昇温させ、そして2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、そしてその層を分離した。次いで、その有機層をブラインで洗浄し (3回)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル (818 mg、74%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 443.06, found 444.07 ($M+1$); 保持時間(方法A): 0.85分 (1.2分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。

20

30

【0788】

工程3: 3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸

【0789】

3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル (620 mg、1.40 mmol) をメタノール (9 mL) に溶解させ、次いで氷水浴内で冷却した。水 (3 mL) を添加し、その後、NaOH (800 mg、20.00 mmol) を添加し、そしてこの反応物を冷却しながら5分間攪拌した。この冷却浴を外し、そしてこの反応混合物を室温まで昇温させながら攪拌を続け、そして攪拌を30分間続けた。その溶媒を減圧下で除去し、そして得られた固体を水に溶解させ、氷水浴内で冷却し、そして白色固体が形成されるまで、6Mの水性HClを滴下により添加することにより処理した。得られた固体を減圧濾過により集め、水で洗浄し、次いで減圧下でさらに乾燥させて、3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸 (470 mg、81%) を得た。ESI-MS m/z calc. 415.02908, found 416.1 ($M+1$); 保持時間(方法C): 2.41分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm。

40

50

【0790】

工程4： 4-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【0791】

3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸(240mg、0.58mmol)のジクロロメタン(4mL)中の氷冷溶液に、DMF(5μL、0.065mmol)を添加し、そして塩化オキサリル(173μL、1.98mmol)を注意深く添加し、そしてこの混合物を3時間かけて室温まで昇温させた。この反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン(4mL)に溶解させ、そして氷浴内で冷却した。4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(実施例5に記載されるように調製、115mg、0.76mmol)を添加し、その後、トリエチルアミン(431μL、3.09mmol)を添加した。得られた混合物を室温まで昇温させ、そして16時間攪拌した。この反応混合物を水(10mL)でクエンチし、そしてジクロロメタン(2×10mL)で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテルの勾配)により精製して、4-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(182mg、57%)を得た。ESI-MS m/z calc. 549.0771, found 550.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法D): 1.01分 (1.15 run)。

【0792】

工程5： N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(12)およびN-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(166)

【0793】

4-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(182mg、0.33mmol)のアンモニア(7Mを5.3mL、37.10mmol)中の溶液を室温で一晩攪拌した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を、Gemini-NX(10×10mm)ガードカラムを備えるアキラル順相SFC(DEAPカラム(250×21.2mm、6Å 5μm粒子)(Princeton製(pn:250212-01575)))によって、15.5分間にわたる無勾配実行で精製した。移動相A=超臨界流体二酸化炭素(58~60bar); 移動相B=20mMの水酸化アンモニウムを含む5%のメタノール; 流量=100mL/分; 注入体積=600μL; 質量充填44mg/注入; カラム温度=40℃。2つの生成物が白色固体として得られた:

【0794】

N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(12、17.53mg、10%)。ESI-MS m/z calc. 534.08, found 535.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法E): 3.22分 (4.45分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.40 - 8.06 (m, 3H), 7.78 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 - 6.89 (m, 1H), 3.80 (s, 3H) ppm。

【0795】

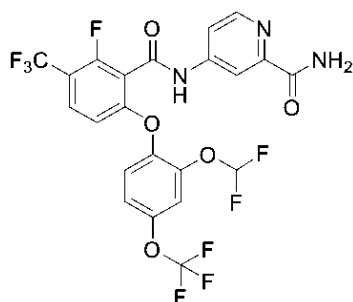
N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-

(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (166、50 mg、27%)。ESI-MS m/z calc. 546.10, found 547.0 ($M+1$); 保持時間(方法E): 3.17分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.50 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.01 (ddd, $J = 8.8, 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H) ppm。

実施例 13

4 - [[6 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (13)

【化 84】



【0796】

工程 1: 6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド

【0797】

ジクロロメタン (54 mL) 中の 6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (5.4 g、18.81 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (125.9 mg、1.722 mmol) に、 0°C で塩化オキサリル (11.46 g、90.29 mmol) を滴下により添加した。この混合物を N_2 雰囲気下で室温で 5 時間攪拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリドを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用了。

【0798】

工程 2: 4 - [[6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0799】

0°C で冷却した、ジクロロメタン (28.5 mL) 中の 4 - アミノピリジン - 2 - カルボキサミド (2.559 g、18.66 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (6.03 g、46.65 mmol) に、6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (5.7 g、18.66 mmol) のジクロロメタン (28.5 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。酢酸エチル (150 mL) をこの混合物に添加し、水で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノールの勾配) により精製して、4 - [[6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (800 mg、11%) を得た。ESI-MS m/z calc. 406.97, found 408.2 ($M+1$); 保持時間(方法A): 0.58分 (1.2分間の実行)。

【0800】

工程 3: 1 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン

【0801】

2-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール(5.5 g、21.40 mmol)、2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート(ナトリウム塩)(6.525 g、42.80 mmol)および炭酸セシウム(10.46 g、32.10 mmol)のDMF(82.5 mL)中の混合物を100℃まで2時間加熱した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、そしてその濾液を水およびブラインで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサンの勾配)により精製して、1-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(4.4 g、67%)を淡黄色液体として得、これを精製せずに次の工程で使用した。

【0802】

工程4: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール

【0803】

ジオキサン(2.25 mL)中の1-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(1.024 g、3.34 mmol)に、マイクロ波バイアル内で、KOH(562 mg、10.01 mmol)および水(1.126 mL)を添加した。この混合物をN₂で脱気し、そしてN₂下で約2分間攪拌した。次いで、ジ-tert-ブチル[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン(113.3 mg、0.267 mmol)および(1E,4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン:パラジウム(61 mg、0.067 mmol)を添加した。この混合物を窒素でパージし、そのバイアルにキャップをし、そして100℃で1日間加熱した。室温まで冷却した後に、エチルエーテル(30 mL)を添加し、そしてこの混合物を水で抽出した。その水層を、1NのHClを使用しておよそ4のpHまで酸性にし、そしてエーテルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮乾固させて、2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(350 mg、43%)を暗色油状物として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0804】

工程5: 4-[[6-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(13)

【0805】

マイクロ波バイアルに、トルエン(490 μL)(これを、使用前にN₂パージで脱気した)、4-[[6-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(49 mg、0.121 mmol)、炭酸セシウム(78.65 mg、0.241 mmol)および2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(29.46 mg、0.121 mmol)を入れた。この混合物を窒素で脱気した。約2分後、ヨウ化銅(I)(13.79 mg、0.07241 mmol)を添加し、そしてこの反応物を100℃で20分間攪拌した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルおよび水で希釈し、そしてその層を分離した。その有機層を濃縮し、そして2 mLのDMSOに溶解させた。逆相HPLCによる精製により、4-[[6-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(8.4 mg、12%)を得た。ESI-MS m/z calc. 569.06, found 570.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.82分(3分間の実行)。

実施例14

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(14)

10

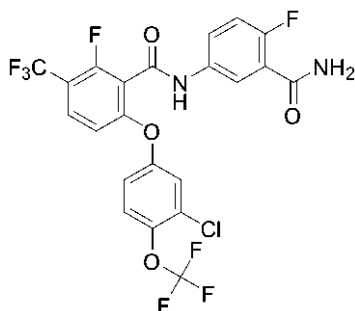
20

30

40

50

【化 8 5】



【0806】

工程 1： 6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【0807】

耐圧瓶に、6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (5 g、17.42 mmol)、炭酸セシウム (11.35 g、34.84 mmol)、3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (3.70 g、17.42 mmol) およびトルエン (150 mL) を入れた。この混合物を窒素で脱気した。約 2 分後、ヨウ化銅 (I) (663.5 mg、3.484 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 100 °C で 20 分間攪拌した。この混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、そしてその有機層をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。ヘキサンでの摩砕および濾過により、6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (6.27 g、86%) を得た。ESI-MS m/z calc. 417.98, found 419.1 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.93 分 (3 分間の実行)。

【0808】

工程 2： 6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【0809】

6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (1.31 g、3.13 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (20 μ L、0.2583 mmol) のジクロロメタン (13 mL) 中のスラリーに、0 °C で塩化オキサリル (1.5 mL、17.20 mmol) を滴下により添加した。この混合物を N₂ 雰囲気下で 0 °C で 20 分間攪拌した。氷浴を外し、そしてこの反応物を室温で 35 分間攪拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用了。

【0810】

工程 3： N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (14)

【0811】

5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (53 mg、0.34 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (179 μ L、1.03 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の溶液に、0 °C で、6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (150 mg、0.34 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中のスラリーをゆっくりと添加し、そしてこの混合物を室温で 1 時間攪拌した。その溶媒を、窒素を吹き込むことにより蒸発させた。その粗生成物を DMSO に溶解させ、濾過し、そして逆相 HPLC を使用して精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (

10

20

30

40

50

49.5 mg、26%)を得た。ESI-MS m/z calc. 554.03, found 555.0 ($M+1$); 保持時間(方法C): 2.58分(5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 3H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) ppm。

【0812】

表7に記載される化合物を、化合物14の調製と類似の方法により調製した。

【0813】

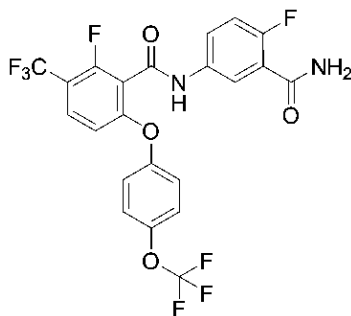
【表7】

表7. 実施例14と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
53	4-[[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 537.03, found 538.0 ($M+1$); 保持時間(方法C): 2.54分(5分間の実行)。	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 3H), 7.34 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)

実施例15

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(15)
【化86】



【0814】

工程1: 2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【0815】

4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(5.5 mL、42.46 mmol)、6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(10.0 g、34.84 mmol)、および炭酸セシウム(22.73 g、69.76 mmol)のトルエン(75.0 mL、使用前に N_2 パージで脱気した)中の溶液に、ヨウ化銅(I)(1.6 g、8.40 mmol)を添加した。この混合物を100°Cで1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、そして冷水(150 mL)で希釈した。この混合物を6NのHClで酸性にし(わずかな発泡)、そして酢酸エチル(150 mL)で希釈した。その二相混合物をセライトで濾過して、不溶性無機物を除去した。その水相を分離し、そして酢酸エチル(150 mL)で抽出した。合わせた有機相を150 mLのブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、油状物を得た。この粗製物質を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノールの勾配)、その後、ヘプタンからの結晶化により精製して、2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノ

キシ] - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (7.0 g、52%) をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z calc. 384.02, found 385.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 1.78分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d_3) δ 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.28 (dt, J = 9.1, 1.0 Hz, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 8.9, 1.1 Hz, 1H) ppm。

【0816】

工程2: 2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【0817】

2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (700 mg、1.82 mmol) および N,N -ジメチルホルムアミド (32 μL 、0.41 mmol) のジクロロメタン (7 mL) 中の溶液に、0°C で塩化オキサリル (800 μL 、9.17 mmol) を滴下により添加した。この混合物を室温まで昇温させ、そして30分間攪拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0818】

工程3: N -(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (15)

【0819】

THF (6 mL) 中の5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド (218 mg、1.41 mmol) および DIEA (750 μL 、4.31 mmol) を入れたバイアルを0°C で N_2 の雰囲気下で冷却した。2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (570 mg、1.42 mmol) の THF (4 mL) およびジクロロメタン (3 mL) 中の溶液を添加した。この反応混合物を次第に室温まで温め、そして1時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、そしてその水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を1NのHClで洗浄し(4回)、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサンの勾配)により精製して、 N -(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (420 mg、57%) を得た。ESI-MS m/z calc. 520.07, found 521.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 1.82分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 9.0, 4.5, 2.9 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (dq, J = 7.8, 0.9 Hz, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H) ppm。

【0820】

表8に記載される化合物を、化合物15の調製と類似の方法により調製した。

【0821】

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 8. 実施例 15 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
47	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 502.08, found 503.0 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.79 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.13 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H)
48	4-[[2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 503.07, found 504.0 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.79 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.47 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 1.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H)
134	N-(3-カルバモイル-4-クロロフェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 536.04, found 537.2 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.78 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H)
101	N-(3-カルバモイル-5-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 520.07, found 521.1 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.83 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.75 (dt, J = 10.6, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H)
60	5-[[2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 503.07, found 504.1 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.77 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 2H), 7.90 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H)
85	N-(3-カルバモイル-4-ヒドロキシフェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 518.07, found 519.2 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.77 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.41 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.40 – 7.30 (m, 2H),

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

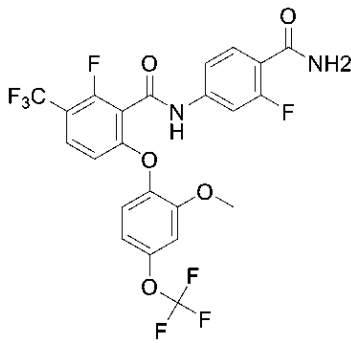
化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
			6.89 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 2H).
264	N-(4-カルバモイルフェニル)-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 502.34, found 503.1 (M+1)+; 保持時間(方法 B): 1.76 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.10 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 3H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.32 (br s, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

10

実施例 1 6

N-(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (1 6)

【化 8 7】



20

【0 8 2 2】

2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(実施例 2 に記載されるように調製、109 mg、0.26 mmol) および HATU (111 mg、0.29 mmol) を DMF (1.5 mL) および DIEA (102 μL、0.58 mmol) に溶解させ、そしてこの混合物を 10 分間攪拌した。次いで、4-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド (45 mg、0.29 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 45 °C で 16 時間攪拌した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノールの勾配) により精製し、そして逆相 HPLC を使用してさらに精製して、N-(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (6.4 mg、4%) を得た。ESI-MS m/z calc. 550.0775, found 551.1 (M+1)+; 保持時間(方法 B): 1.85 分 (3 分間の実行)。

30

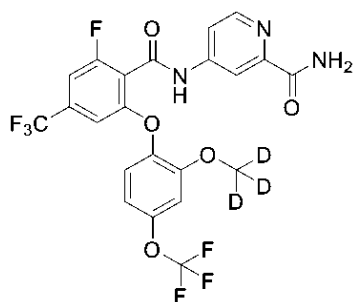
実施例 1 7

4-[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (1 7)

40

50

【化 88】



【0823】

工程1： 2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸

【0824】

2, 6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(1000mg、4.16mmol)のDMF(12mL)中の溶液に、2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(実施例1に記載されるように調製、880mg、4.168mmol)およびCs₂CO₃(4.10g、12.58mmol)を添加し、そしてこの混合物を70℃で20分間加熱した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサンの勾配)により精製して、2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルを得た。ESI-MS m/z calc. 431.0683, found 432.2 (M+1)⁺;保持時間: 0.81分。この物質の冷メタノール(8mL)中の溶液を冷水性NaOH(1Mを8.5mL、8.500mmol)で処理した。その曇った白色反応混合物を室温にし、次いで55℃で1時間加熱した。この粗製反応物を1NのHClとジクロロメタンとの間で分配した。そのジクロロメタン相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粘性油状物にした。この油状物をヘキサンに懸濁させ、そして攪拌して、濃厚な沈殿物を形成させた。この固体を濾過し、そして風乾して、2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(1.321g、75%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 417.05, found 418.1 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.82分(3分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.09 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.01 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H) ppm。

【0825】

工程2： 2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【0826】

2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(400mg、0.94mmol)のジクロロメタン(8mL)中の溶液を、氷浴を使用して冷却した。これに、DMF(15μL、0.194mmol)を添加し、その後、塩化オキサリル(200μL、2.29mmol)を注意深く添加した。この溶液を10分間攪拌し、次いでこの反応物を氷浴から取り出し、そして20分間かけて室温まで温めた。この反応物を減圧下で濃縮し、そしてジクロロメタンと共沸して、2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを得、これを次の工程で直接使用した。

【0827】

工程 3: 4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (17)

【0828】

4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (32 mg, 0.23 mmol) を NMP (1 mL) および DIEA (100 μ L, 0.57 mmol) に溶解させ、次いで 0℃まで冷却した。これに、調製したばかりの 2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (100 mg, 0.23 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中の冷溶液を滴下により添加した。この反応物を室温まで昇温させ、そして 16 時間攪拌した。逆相 HPLC での精製により、4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (30.3 mg, 25%) を得た。ESI-MS m/z calc. 536.101, found 537.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法 B): 1.75 分 (3 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H) ppm。

【0829】

表 9 に記載される化合物を、化合物 17 の調製と類似の方法により調製した。

【0830】

【表 9】

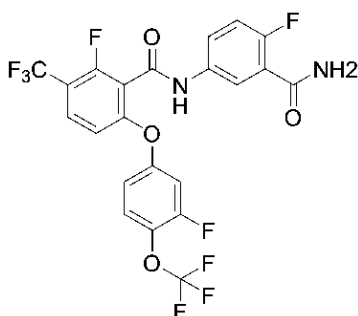
表 9. 実施例 17 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
154	5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 536.10, found 537.2 (M+1) ⁺ ; 保持時間(方法 B): 1.75 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H)。

実施例 18

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (18)

【化 89】



【0831】

工程1: 2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【0832】

耐圧瓶に、トルエン(125 mL)中の6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(5 g、17.42 mmol)、炭酸セシウム(11.35 g、34.84 mmol)および3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(3.416 g、17.42 mmol)を入れた。この混合物を窒素で脱気した。約2分後、ヨウ化銅(I)(664 mg、3.48 mmol)を添加し、そしてこの反応物を100℃で20分間攪拌した。この反応物を酢酸エチルおよび水で希釈した。相を分離し、そしてその有機相をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。ヘキサンでの摩砕および濾過により、2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(4.7 g、67%)を得、これをさらに精製せずに使用した。ESI-MS m/z calc. 402.01, found 403.2 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.86分 (3分間の実行)。

10

【0833】

工程2: 2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【0834】

ジクロロメタン(10.5 mL)中の2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(900 mg、2.24 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(16 μ L、0.21 mmol)に、0℃で塩化オキサリル(952 μ L、10.91 mmol)を滴下により添加した。この混合物を室温で20分間、50℃でN₂雰囲気下で攪拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(940 mg、100%)を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0835】

工程3: N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(18)

30

【0836】

0℃に冷却した、ジクロロメタン(1.5 mL)中の5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド(55 mg、0.36 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(186 μ L、1.07 mmol)を、2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(150 mg、0.3566 mmol)のジクロロメタン(1.5 mL)中の溶液に滴下により添加した。この反応物を室温で一晩攪拌した。この混合物を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、水、飽和水性重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮乾固させた。シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサンの勾配)により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(117.5 mg、60%)を得た。ESI-MS m/z calc. 538.06, found 539.1 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.82分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.03 - 7.84 (m, 2H), 7.82 - 7.61 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H) ppm。

40

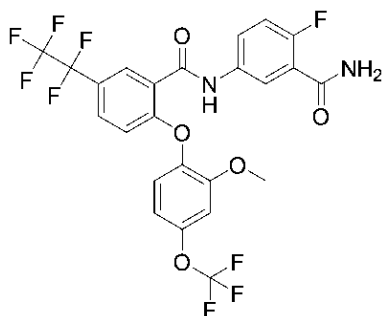
実施例19

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル

50

) ベンズアミド (19)

【化90】



【0837】

工程1: 2-フルオロ-5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)安息香酸

【0838】

ブロンズ銅粉末(20g)を、ヨウ素(4g)のアセトン(250mL)中の溶液中で15分間、このヨウ素溶液が脱色するまで攪拌した。その生成物をフィルタ漏斗内に集め、そしてアセトン中の濃HClの溶液(1:1、v/v、80mL)に添加した。5分間攪拌した後に、これを濾過し、そしてその固体をアセトン(8×40mL)で洗浄し、そして30分間乾燥させた。この物質を次の工程で直接使用した。

【0839】

5-ブロモ-2-フルオロ-安息香酸(5g、22.83mmol)をジメチルスルホキシド(100mL)に室温でN₂雰囲気下で溶解させ、そして0℃まで冷却した。1,1,1,2,2-ペンタフルオロ-2-ヨード-エタンのタンクを冷却し、次いで1,1,1,2,2-ペンタフルオロ-2-ヨード-エタン(39.3g、159.8mmol)を、反応フラスコ内にN₂下で移した。活性化銅の混合物(新たに調製、12.25g、192.8mmol)を添加し、そしてこのフラスコをN₂下で密封し、そして100℃で30分間加熱した。その温度を120℃まで上昇させ、そして48時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、そして濾過した。そのケーキを60mLのDMSOで洗浄し、そしてその濾液を酢酸エチル(450mL)で希釈し、そしてセライトのプラグで再度濾過した(3回)。その濾液に1NのHClを添加し、そしてその層を分離した。その水相を酢酸エチルで数回抽出した。その有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートした。その残渣を酢酸エチルに溶解させ、水(2回)およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートした。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ジクロロメタンの勾配)により精製して、2-フルオロ-5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)安息香酸(2.06g、35%)を明褐色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 258.01, found 259.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.36分(3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.84 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 6.6, 2.7 Hz, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.81 - 7.41 (m, 1H) ppm。

【0840】

工程2: 2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)安息香酸

【0841】

2-フルオロ-5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)安息香酸(500mg、1.94mmol)、炭酸セシウム(1.358g、4.16mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)および2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(実施例2に記載されるように調製、448mg、2.15mmol)の混合物を150℃で6時間加熱した。この混合物を水および酢酸エチルで希釈し、そしてその層を分離した。その水層を1NのHClで酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃

縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ジクロロメタンの勾配）により精製して、2-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-5-（1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル）安息香酸（272.9 mg、32%）を黄色粘性固体として得た。ESI-MS m/z calc. 446.04, found 447.0 ($M+1$); 保持時間(方法B): 2.01分（3分間の実行）。

【0842】

工程3： 2-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-5-（1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル）ベンゾイルクロリド

【0843】

2-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-5-（1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル）安息香酸（257 mg、0.58 mmol）およびN, N-ジメチルホルムアミド（10 μ L、0.13 mmol）のジクロロメタン（3 mL）中の溶液に、0℃で塩化オキサリル（350 μ L、4.01 mmol）を滴下により添加した。氷浴を外し、そしてこの反応物を N_2 雰囲気下で35分間攪拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-5-（1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル）ベンゾイルクロリドを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0844】

工程4： N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-5-（1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル）ベンズアミド（19）

【0845】

5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド（30 mg、0.19 mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（100 μ L、0.5766 mmol）のテトラヒドロフラン（1 mL）中の0℃の溶液を、2-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-5-（1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル）ベンゾイルクロリド（89 mg、0.19 mmol）のテトラヒドロフラン（1 mL）中のスラリーに、0℃でゆっくりと添加し、そしてこの反応物を室温で4時間攪拌した。その溶媒を、窒素を吹き込むことにより蒸発させた。その粗生成物をDMSOに溶解させ、濾過し、そして逆相HPLCにより精製して、N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-5-（1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル）ベンズアミド（25.7 mg、23%）を得た。ESI-MS m/z calc. 582.08, found 583.0 ($M+1$); 保持時間(方法B): 2.04分（3分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.62 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.07 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm。

【0846】

表10に記載される化合物を、化合物19の調製と類似の方法により調製した。

【0847】

10

20

30

40

50

【表 10】

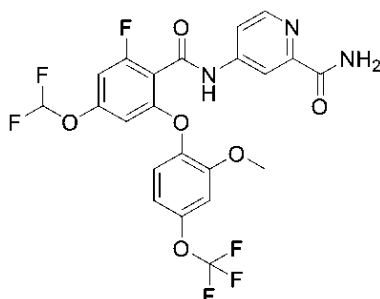
表 10. 実施例 19 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
81	4-[[2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 565.09, found 566.0 (M+1) ⁺ ; 保持時間 (方法 B): 199 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

実施例 20

4-[[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (20)

【化 91】



【0848】

工程 1: 4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロ-安息香酸メチル

【0849】

4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロ-安息香酸 (900 mg、4.02 mmol) のジクロロメタン (10 mL) および MeOH (3.5 mL、86.40 mmol) 中の懸濁物に、N₂ 下で 0℃ で、ジアゾメチル (トリメチル) シラン (ヘキサン中 2 M の溶液を 3.4 mL、6.80 mmol) を滴下により添加した (黄色が持続した)。この混合物を 10 分間攪拌し、次いで数滴の酢酸を添加して、過剰な試薬をクエンチした (無色の溶液になった)。この混合物を濃縮し、ジクロロメタンに溶解させ、そして飽和水性 NaHCO₃ で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ジクロロメタンの勾配) により精製して、4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロ-安息香酸メチル (746 mg、74%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (t, J = 72.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H) ppm。

【0850】

工程 2: 4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

【0851】

2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (実施例 2 に記載されるように調製、442 mg、2.12 mmol)、4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフ

ルオロー安息香酸メチル (505 mg、2.12 mmol)、 Cs_2CO_3 (2 g、6.14 mmol) および DMF (7 mL) を入れたバイアルを 80℃ で 30 分間加熱した。この反応混合物を酢酸エチルおよびブラインでクエンチし、そしてその層を分離した。その有機層をブラインで洗浄し (3 回)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、4- (ジフルオロメトキシ) -2-フルオロ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸メチル (640 mg、71%) を得た。ESI-MS m/z calc. 426.05, found 427.2 ($M+1$)+; 保持時間 (方法 B): 1.98 分 (3 分間の実行)。

【0852】

工程 3: 4- (ジフルオロメトキシ) -2-フルオロ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸

【0853】

4- (ジフルオロメトキシ) -2-フルオロ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸メチル (640 mg、1.50 mmol) の MeOH (6 mL) 中の溶液に、水 (6 mL) 中の NaOH (1.1 g、27.50 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 15 時間撹拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてこの反応混合物を 6 N の HCl でクエンチした。その水層を酢酸エチルで抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、4- (ジフルオロメトキシ) -2-フルオロ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸 (550 mg、89%) を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。ESI-MS m/z calc. 412.04, found 413.0 ($M+1$)+; 保持時間 (方法 A): 0.67 分 (1.2 分間の実行)。

【0854】

工程 4: 4- [[4- (ジフルオロメトキシ) -2-フルオロ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (20)

【0855】

バイアルに、2-プロパノール (1.5 mL) 中の 4- (ジフルオロメトキシ) -2-フルオロ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸 (100 mg、0.24 mmol)、4- [(Z) - [(tert-ブチルアミノ) -フェニルスルファニル-メチレン] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 2 に記載されるように調製、81 mg、0.25 mmol)、トリス [(Z) -1-メチル-3-オキソ-ブター-1-エノキシ] 鉄 (4.2 mg、0.0118 mmol) を入れ、そして 83℃ で空気雰囲気下で 24 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣をジクロロメタンに溶解させ、そして 1 N の HCl で洗浄した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、4- [[4- (ジフルオロメトキシ) -2-フルオロ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (75 mg、58%) を得た。ESI-MS m/z calc. 531.09, found 532.2 ($M+1$)+; 保持時間 (方法 B): 1.65 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMF- d_7) δ 11.69 (s, 1H), 8.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.54 (m, 3H), 7.50 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.7, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H) ppm。

実施例 21

N- (3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル) -2-フルオロ-6- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド (21)

10

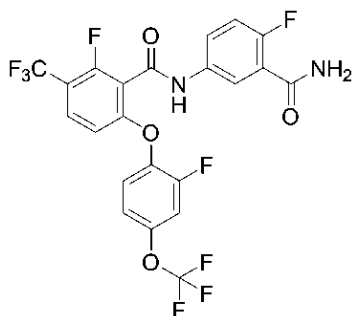
20

30

40

50

【化 9 2】



【0856】

工程 1： 2-フルオロ-6-〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【0857】

耐圧瓶に、トルエン (47 mL) 中の 2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (1.23 g、6.29 mmol)、炭酸セシウム (4.31 g、13.24 mmol) および 6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (1.9 g、6.62 mmol) を入れた。この混合物を窒素で脱気した。約 2 分後、ヨウ化銅 (I) (252.2 mg、1.324 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 110°C で 40 分間攪拌した。この反応物を酢酸エチル (100 mL) および水 (30 mL) で希釈し、そしてその層を分離した。その有機層をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。ヘキサンでの摩砕およびその固体の濾過により、2-フルオロ-6-〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (2.1 g、79%) を得た。ESI-MS m/z calc. 402.01, found 403.1 ($M+1$); 保持時間 (方法 A): 0.73 分 (1.2 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 - 7.46 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H) ppm。

【0858】

工程 2： N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (21)

【0859】

ジクロロメタン (14.5 mL) 中の 2-フルオロ-6-〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (1.45 g、3.60 mmol) を DMF (14 μ L、0.18 mmol) で処理し、氷浴内で冷却し、そして塩化オキサリル (505 μ L、5.79 mmol) で滴下により処理した。その黄色溶液を室温で 1 時間攪拌し、そして温水浴内で 0.5 時間、さらなる気体の発生が観察されなくなるまで攪拌した。この溶液をエバポレートし、そしてその残渣を乾燥ジクロロメタン (14.5 mL) に溶解させて、酸塩化物の淡黄色溶液を得、これを次の工程で直接使用した。

【0860】

ジクロロメタン (14.5 mL) 中の 5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (667 mg、4.33 mmol) をジイソプロピルエチルアミン (1.6 mL、9.19 mmol) で処理し、そしてその懸濁物を氷浴内で冷却し、そして上記酸塩化物溶液で滴下により処理した。この微細な懸濁物を氷浴内で 1 時間、および室温で 1 時間攪拌した。この溶液を水 (2 $\times$ 50 mL) で洗浄し、そしてその水相をジクロロメタン (20 mL) で 1 回逆抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートした。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-3-(トリフルオロメチル)ベンズア

10

20

30

40

50

ミド (1089 mg、56%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 538.06, found 539.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法C): 2.55分 (5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.62 (m, 4H), 7.52 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (ddt, J = 8.9, 2.5, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 10.1, 9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H) ppm。

【0861】

表11に記載される化合物を、化合物21の調製と類似の方法により調製した。

【0862】

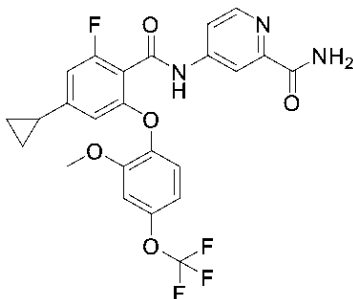
【表11】

表 11. 実施例 21 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
90	4-[[2-フルオロ-6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 521.06, found 521.9 (M+1) ⁺ ; 保持時間(方法B): 1.77分 (3分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.52 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
89	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-フルオロ-6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 520.07, found 521.2 (M+1) ⁺ ; 保持時間(方法B): 1.77分 (3分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.14 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

実施例 2 2

4-[[4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (22)
【化93】



【0863】

工程1: 4-ブromo-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

【0864】

4-ブromo-2, 6-ジフルオロ-安息香酸メチル (500 mg、1.99 mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (実施例2に記載されるように調製、415 mg、1.99 mmol)、Cs₂CO₃ (1.948 g、5.98 mmol)

ol) および DMF (5 mL) を入れたバイアルを 80 °C で 1 時間加熱した。酢酸エチルおよびブラインを添加し、そしてその相を分離した。その有機相をブラインで洗浄し (3 回)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、4-ブromo-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (465 mg、53%) を得た。ESI-MS m/z calc. 437.9726, found 441.2 (M+2)+; 保持時間(方法A): 0.83 分 (1.2 分間の実行)。

【0865】

工程 2: 4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

10

【0866】

丸底フラスコに、N₂ 雰囲気下で、4-ブromo-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (465 mg、1.06 mmol)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (180 mg、0.35 mmol)、および THF (4.65 mL) を入れた。この反応混合物を氷浴内で冷却し、次いで THF 中の溶液としてのブromo(シクロプロピル)亜鉛 (0.5 M を 4.3 mL、2.15 mmol) を滴下により添加し、そしてこの反応物を 30 分間撹拌した。この反応を飽和水性塩化アンモニウムでクエンチし、そしてこの混合物を酢酸エチルで希釈した。その層を分離し、そしてその有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (325 mg、77%) をオフホワイトとして得た。ESI-MS m/z calc. 400.09, found 401.3 (M+1)+; 保持時間(方法B): 2.11 分 (3 分間の実行)。

20

【0867】

工程 3: 4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

【0868】

4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (325 mg、0.81 mmol) の MeOH (3.2 mL) および水 (3.2 mL) 中のスラリーに、NaOH (350 mg、8.75 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 5 時間撹拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を水に入れ、氷浴内で冷却し、そして 6 N の HCl でゆっくりとクエンチした。得られた沈殿固体を濾過し、そして水で洗浄した。その残渣をジクロロメタンおよび酢酸エチルに溶解させ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その濾液を酢酸エチルで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、そして上記残渣と合わせて、4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (275 mg、88%) を得た。ESI-MS m/z calc. 386.08, found 387.3 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.87 分 (3 分間の実行)。

30

【0869】

工程 4: 4-[4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (22)

【0870】

バイアルに、2-プロパノール (1.2 mL) 中の 4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (80 mg、0.207 mmol)、4-[(Z) - [(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 4 に記載されるように調製、69 mg、0.21 mmol)、トリス [(Z) - 1-メチル-3-オキソブター-1-エノキシ]鉄 (3 mg、0.008 mmol) を入れ、そして 80 °C で空気の

40

50

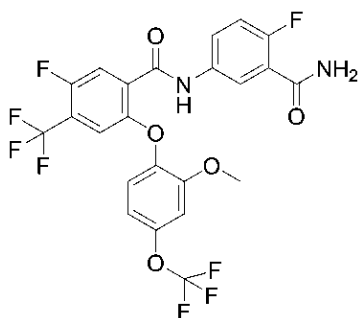
雰囲気下で20時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣をジクロロメタンに溶解させ、そして1NのHClで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンの勾配）により精製して、4-[[4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(68mg、64%)を得た。ESI-MS m/z calc. 505.13, found 506.3 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.73分(3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.01 - 1.78 (m, 1H), 0.99 - 0.94 (m, 2H), 0.78 - 0.51 (m, 2H) ppm。

10

実施例23

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(23)

【化94】



20

【0871】

工程1: 2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【0872】

ジクロロメタン(23mL)中の2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(2.00g、8.85mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(63μL、0.81mmol)に、0℃で塩化オキサリル(3.76mL、43.13mmol)を滴下により添加した。この混合物をN₂雰囲気下で50℃で40分間攪拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(1.9g、88%)を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

30

【0873】

工程2: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

【0874】

0℃で冷却した、ジクロロメタン(7mL)中の5-アミノ-2-フルオロベンズアミド(441mg、2.86mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.50mL、8.59mmol)に、2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(700mg、2.862mmol)のTHF(7mL)中の溶液を滴下により添加した。この反応物を室温で一晩攪拌した。この混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、そして飽和水性NaHCO₃、水、およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮乾固させた。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンの勾配）により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズア

50

ミド (1 g、89%) を得た。ESI-MS m/z calc. 362.049, found 363.2 ($M+1$)+; 保持時間(方法A): 0.55分 (1.2分間の実行)。

【0875】

工程3: N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(23)

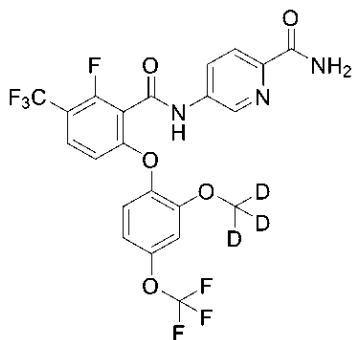
【0876】

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(90mg、0.23mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(実施例2に記載されるように調製、48mg、0.23mmol)、炭酸カリウム(95mg、0.69mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(828 μ L)の混合物を100℃で一晩加熱した。この混合物を濾過し、そしてDMSO(1mL)で希釈した。その粗製物質を逆相HPLCにより精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(21.9mg、17%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 550.08, found 551.2 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 1.86分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 8.9, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H) ppm。

実施例24

5-[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(24)

【化95】



【0877】

工程1: 2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【0878】

2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(実施例1に記載されるように調製、500mg、1.20mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20 μ L、0.26mmol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液に、0℃で塩化オキサリル(650 μ L、7.45mmol)を N_2 雰囲気下で滴下により添加した。10分後、この反応物を氷浴から取り出し、そして室温で30分間攪拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0879】

工程 2: 5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (24)

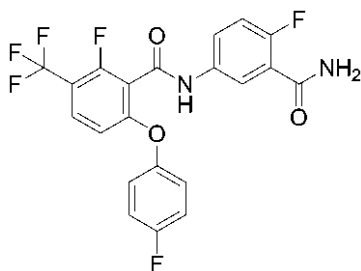
【0880】

5-アミノピリジン-2-カルボキサミド (248.6 mg、1.813 mmol) のジクロロメタン (2.50 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (420 μ L、2.41 mmol) 中の溶液を 0°C まで冷却した。氷で冷却した 2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドの、ジクロロメタン (2.5 mL) 中の溶液を、上記攪拌アミン溶液に滴下によりゆっくりと添加した。1 時間後、この混合物を氷浴から取り出し、そして室温で 69 時間攪拌した。この反応物をジクロロメタンで希釈し、そして水、1 N の HCl、飽和水性重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートした。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (326 mg、51%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 536.10, found 537.0 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 C): 2.48 分 (5 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.36 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12 - 6.92 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ppm。

実施例 25

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (25)

【化 96】



【0881】

工程 1: 2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【0882】

マイクロ波バイアルに、トルエン (18.75 mL) 中の 6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (2.5 g、8.71 mmol)、炭酸セシウム (5.676 g、17.42 mmol) および 4-フルオロフェノール (1.171 g、10.45 mmol) を入れた。この混合物を窒素で脱気した。約 2 分後、ヨウ化銅 (I) (332 mg、1.74 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 100°C で 25 分間攪拌した。この反応物を 300 mL の酢酸エチルおよび 200 mL の水で希釈し、そしてその相を分離した。その水層をおよそ 3 の pH まで酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配) により精製して、2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (1.2 g、43%) を得た。ESI-MS m/z calc. 318.03, found 319.0 (M+1)⁺; 保持時間 (方

法A): 0.67分 (1.2分間の実行)。

【0883】

工程2: 2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【0884】

ジクロロメタン (5.6 mL) 中の2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (570 mg, 1.79 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (11 µL, 0.141 mmol) に、0℃で塩化オキサリル (655 µL, 7.51 mmol) を滴下により添加した。この混合物をN₂雰囲気下で50℃で40分間攪拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0885】

工程3: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (25)

【0886】

0℃で冷却した、ジクロロメタン (390 µL) 中の5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (37 mg, 0.24 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (124 µL, 0.71 mmol) に、2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (80 mg, 0.24 mmol) のジクロロメタン (390 µL) 中の溶液を滴下により添加した。この反応物を室温で1時間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を水と酢酸エチルとの間で分配した。その有機相を濃縮乾固させた。その残渣を1 mLのDMSOに溶解させ、そして逆相HPLCにより精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (25.5 mg, 24%) を得た。ESI-MS m/z calc. 454.08, found 455.1 (M+1)⁺; 保持時間 (方法B): 1.63分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 5H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ppm。

【0887】

表12に記載される化合物を、化合物15の調製と類似の方法により調製した。

【0888】

【表12】

表 12. 実施例 15と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
50	4-[[2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z calc. 437.08, found 438.1 (M+1) ⁺ ; 保持時間 (方法 B): 1.61 分 (3分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 4H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H).
49	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 436.08, found 437.1 (M+1) ⁺ ; 保持時間 (方法 B): 1.59 分 (3分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.62 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

10

20

30

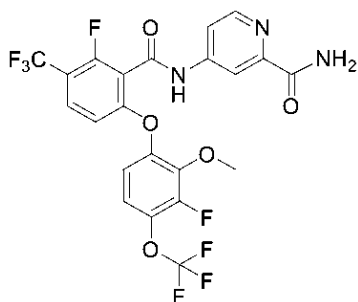
40

50

実施例 26

4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(26)

【化97】



10

【0889】

工程1: 6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェノール

【0890】

氷浴内で冷却している、2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェノール(3 g、15.30 mmol)のジクロロメタン(10 mL)およびヘプタン(20 mL)中の溶液に、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(3 g、16.86 mmol)を6回に分けて1時間かけて添加した。この反応物を0℃でさらに1時間攪拌し、次いで室温まで昇温させた。この反応物を濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮して、6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェノール(3.7 g、88%)を得、これをさらに精製せずに使用した。ESI-MS m/z calc. 275.925, found 274.8 (M-1); 保持時間(方法D): 0.65分(1.15分間の実行)。

20

【0891】

工程2: 1-ブロモ-3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

【0892】

6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェノール(3 g、10.91 mmol)のアセトン(3 mL)中の溶液に、ヨードメタン(2.38 g、16.77 mmol)および炭酸カリウム(2.26 g、16.35 mmol)を添加し、そしてこの混合物を60℃まで1時間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、そしてジクロロメタン(15 mL)で希釈し、そして濾過した。その濾液を減圧下で濃縮して、油状物を得た。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテルの勾配)により精製して、1-ブロモ-3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(2.35 g、75%)を白色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d₃) δ 7.36(dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.97(ddq, J = 8.6, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 4.05 - 4.00(m, 3H) ppm。

30

【0893】

工程3: 3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール

【0894】

1-ブロモ-3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(1 g、3.460 mmol)のジオキサン(5 mL)中の溶液に、ジ-tert-ブチル-[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン(75 mg、0.18 mmol)、(1E,4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン;パラジウム(80 mg、0.087 mmol)およびKOH(582 mg、10.37 mmol)を添加し、その後、水(5 mL)を添加し、そしてこの混合物を90℃まで3時間加熱した。この反応混合物を室温まで放冷し、そして濾過した。その水層を2 MのHClでおよそ1のpHまで酸性にし、そして酢酸エチル(2×10 mL)で抽出し

40

50

た。合わせた有機相をブライン（5 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮乾固させた。その生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテルの勾配）により精製して、3-フルオロ-2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノール（514 mg、66%）を油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 226.025, found 224.9 (M-1)-; 保持時間(方法D): 0.87分 (1.15分間の実行)。

【0895】

工程4: 2-フルオロ-6- [3-フルオロ-2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ] -3-（トリフルオロメチル）安息香酸

【0896】

3-フルオロ-2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノール（40 mg、0.18 mmol）のトルエン（1 mL）中の溶液に、ヨウ化銅（I）（7 mg、0.03676 mmol）、炭酸セシウム（113 mg、0.3468 mmol）および6-ブロモ-2-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）安息香酸（50 mg、0.1742 mmol）を添加し、そしてこの混合物を100℃まで6時間加熱した。この反応混合物を室温まで放冷し、そしてHCl（2 Mを270 μ L、0.54 mmol）をゆっくりと添加した。この混合物を酢酸エチル（10 mL）で抽出した。その有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮乾固させた。その生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテルの勾配）により精製して、2-フルオロ-6- [3-フルオロ-2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ] -3-（トリフルオロメチル）安息香酸（52 mg、69%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 432.02, found 430.9 (M-1)-; 保持時間(方法D): 0.76分 (1.15分間の実行)。

【0897】

工程5: 4- [[2-フルオロ-6- [3-フルオロ-2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ] -3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド（26）

【0898】

2-フルオロ-6- [3-フルオロ-2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ] -3-（トリフルオロメチル）安息香酸（60 mg、0.14 mmol）のジクロロメタン（10 mL）およびDMF（6 μ L、0.077 mmol）中の氷冷溶液に、塩化オキサリル（25 μ L、0.29 mmol）を注意深く添加し、そしてこの混合物を30分間かけて室温まで温め、そしてさらに1時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、黄色固体を得た。この残渣をジクロロメタン（10 mL）に溶解させ、その後、4-アミノピリジン-2-カルボキサミド（25 mg、0.18 mmol）およびトリエチルアミン（60 μ L、0.43 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で45分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテルの勾配）により精製して、4- [[2-フルオロ-6- [3-フルオロ-2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ] -3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド（4 mg、4%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 551.07, found 552.0 (M+1)+; 保持時間(方法E): 3.36分 (4.45分間の実行)。

実施例27

4- [[2-フルオロ-6- [2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ] -3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル] アミノ] -1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド（115）

10

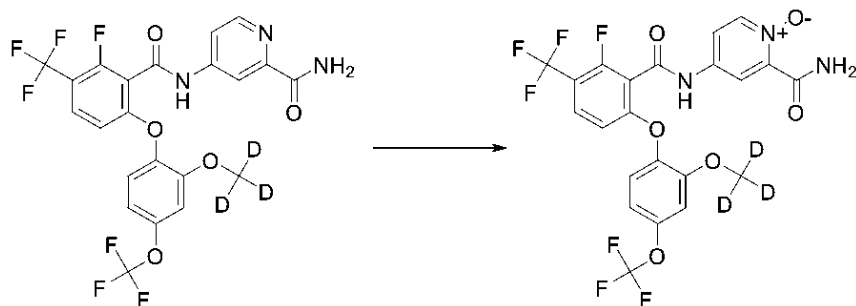
20

30

40

50

【化 9 8】



10

【0 8 9 9】

4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(実施例6に記載されるように調製、112mg、0.209mmol)の無水ジクロロメタン(1mL)中の攪拌混合物に、N₂雰囲気下で0℃で3-クロロペルオキシ安息香酸(140mg、0.627mmol)を添加した。この反応混合物を室温まで昇温させ、そして1時間攪拌した。次いで、この反応混合物を0℃まで冷却し、さらなる3-クロロペルオキシ安息香酸(70mg、0.31mmol)で処理し、そして室温で5時間攪拌した。この反応混合物を再度0℃まで冷却し、3-クロロペルオキシ安息香酸(30mg、0.13mmol)で処理し、そして室温でさらに16時間攪拌した。ジクロロメタンをこの反応物に注意深く添加し、そして得られた溶液を1時間攪拌した。その溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~100%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド(80mg、69%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 552.10, found 553.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.66分(3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 10.59 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.1, 3.3 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 - 6.96 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ppm。

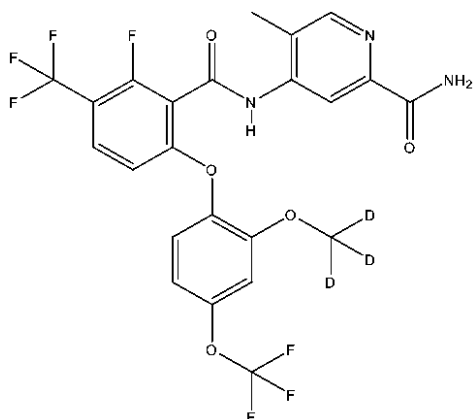
20

30

実施例 2 8

4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(137)

【化 9 9】



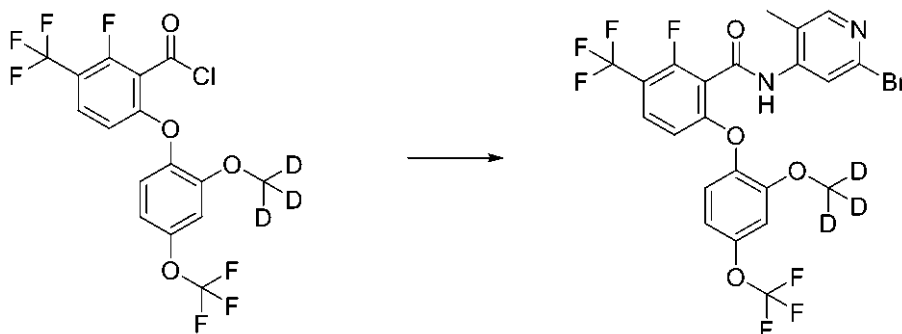
40

【0 9 0 0】

50

工程 1: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化100】



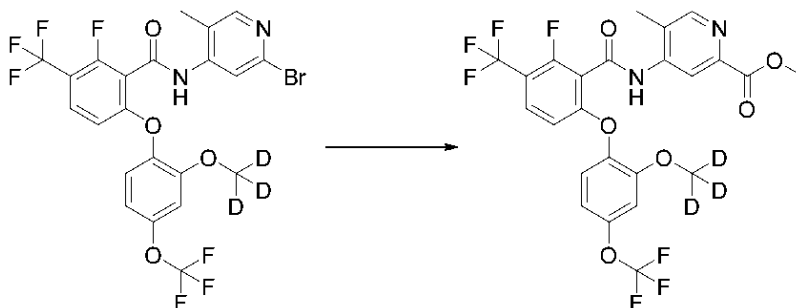
【0901】

2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン (406 mg、2.17 mmol) のジクロロメタン (3 mL) および DIEA (500 μ L、2.87 mmol) 中の溶液を 0℃まで冷却した。冷却した 2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (実施例 1 の工程 4 に記載されるように調製) のジクロロメタン (3 mL) 中の溶液を、上記攪拌アミン溶液に滴下により添加した。30 分後、この反応混合物を氷浴から取り出し、そして室温で 24 時間攪拌した。この反応物をジクロロメタンで希釈し、そして水、1 M の HCl、飽和水性 NaHCO₃、およびブラインで洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~20% の酢酸エチル/ヘキサン) により、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (551 mg、65%) を黄色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 585.02, found 586.0 (M+1)+; 保持時間(方法 C): 3.06 分 (5 分間の実行)。

【0902】

工程 2: 4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化101】



【0903】

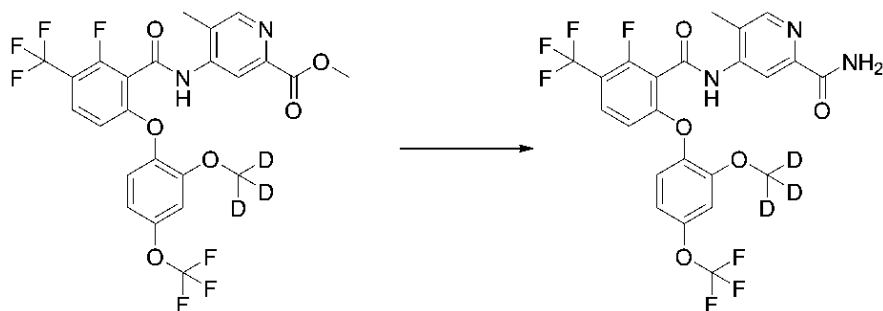
耐圧チューブ内で、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (550 mg、0.938 mmol) をメタノール (15 mL) に溶解させ、そしてトリエチルアミン (277 μ L、1.99 mmol) および Pd(dppf)Cl₂·DCM (152 mg、0.186 mmol) を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している混合物に約 16 分間吹き込んだ。この反応

容器を密封し、そして75℃まで22時間加熱した。この反応混合物を冷却し、メタノールで溶出するセライトのパッドで濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～100%の酢酸エチル／ジクロロメタン）により、4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル（383mg、72%）を得た。ESI-MS m/z calc. 565.12, found 566.0 ($M+1$)+; 保持時間(方法C): 2.62分（5分間の実行）。

【0904】

工程3: 4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド（137）

【化102】



【0905】

4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル（283mg、0.501mmol）およびアンモニア（メタノール中7Mを8mL、56mmol）の混合物を室温で23時間撹拌した。この反応物を減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～30%の酢酸エチル／ジクロロメタン）により、4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド（195mg、71%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 550.12, found 551.0 ($M+1$)+; 保持時間(方法C): 2.5分（5分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.16 - 6.95 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H) ppm。

実施例29

6-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド（212）

10

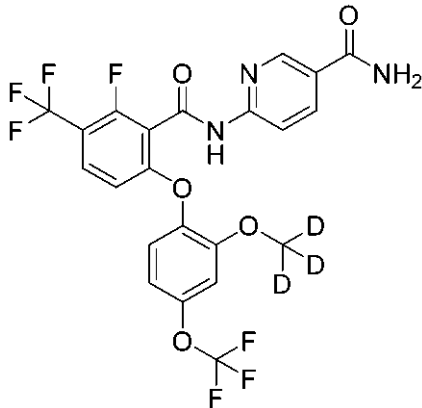
20

30

40

50

【化103】

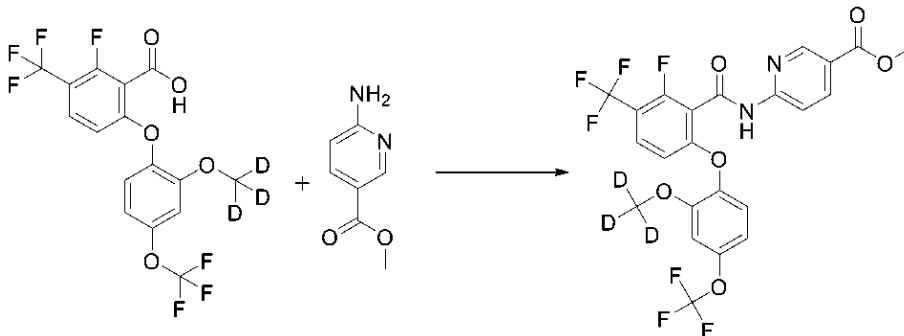


10

【0906】

工程1： 6-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

【化104】



20

【0907】

2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(実施例1の工程3に記載されるように調製、200mg、0.479mmol)およびHATU(201mg、0.527mmol)をDMF(2mL)およびDIEA(186mg、251μL、1.44mmol)中で合わせ、そしてこの混合物を5分間攪拌した。6-アミノピリジン-3-カルボン酸メチル(73mg、0.48mmol)を一度に添加し、そしてこの反応物を21時間攪拌した。さらなる6-アミノピリジン-3-カルボン酸メチル(146mg、0.96mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を80℃で3時間加熱した。この反応混合物を濾過し、そしてHPLC(10~99%のアセトニトリル/5mMのHCl)により精製して、6-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸メチル(56mg、21%)を得た。ESI-MS m/z calc. 551.10, found 552.0 (M+1)+; 保持時間(方法A): 0.79分(1分間の実行)。

30

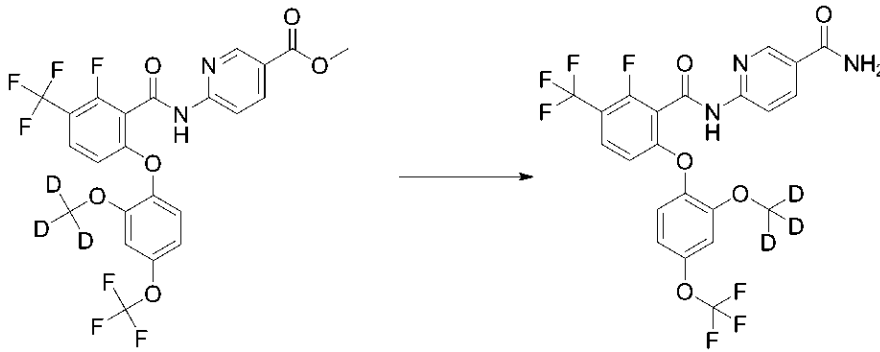
40

【0908】

工程2： 6-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド(212)

50

【化 105】



10

【0909】

6-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (56 mg、0.10 mmol) およびアンモニア (メタノール中 7 M を 6 mL、42 mmol) の混合物を 60℃ で 17 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。その粗生成物を DMSO に溶解させ、濾過し、そして HPLC (10~99% のアセトニトリル/5 mM の HCl) を使用することにより精製して、6-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド (16 mg、29%) を得た。ESI-MS m/z calc. 536.10, found 537.0 ($M+1$); 保持時間 (方法 C): 2.46 分 (5 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.96 - 8.61 (m, 1H), 8.30 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12 - 6.90 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ppm。

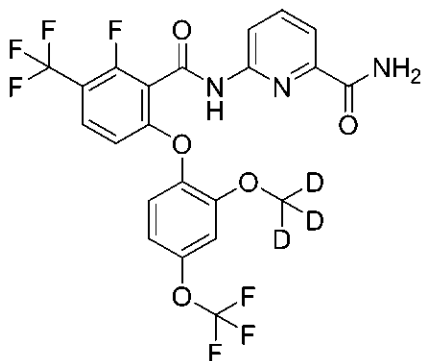
20

実施例 30

6-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (168)

30

【化 106】



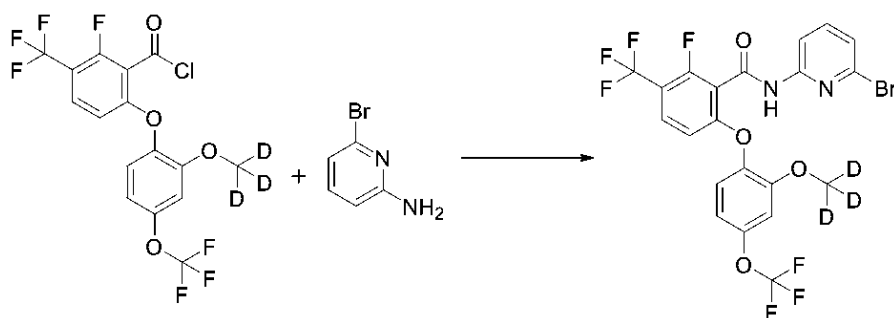
40

【0910】

工程 1: N-(6-ブromo-2-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

50

【化107】



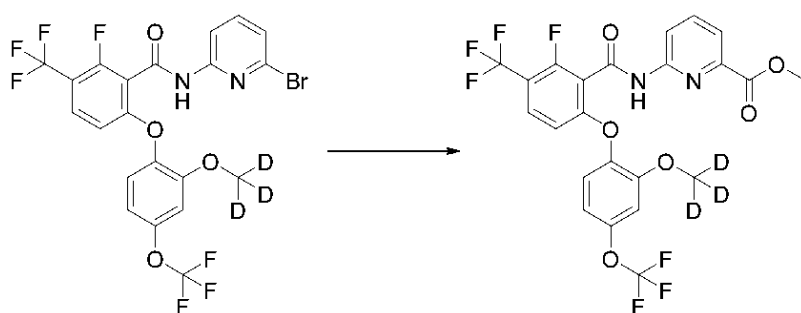
【0911】

6-ブロモピリジン-2-アミン (191mg、1.10mmol) のジクロロメタン (3mL) および DIEA (190mg、256μL、1.47mmol) 中の攪拌スラリーに、0℃で、冷却した 2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (実施例1の工程4に記載されるように調製、320mg、0.735mmol) のジクロロメタン (3mL) 中のスラリーを滴下により添加した。10分後、この反応混合物を氷浴から取り出し、そして室温で18時間攪拌した。その溶媒を減圧中でエバポレートし、そしてその粗生成物を DMSO に溶解させ、濾過し、そして HPLC (10~99%のアセトニトリル/5mMのHCl) により精製して、N-(6-ブロモ-2-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (172mg、41%) を得た。ESI-MS m/z calc. 571.01, found 571.8 ($M+1$)⁺; 保持時間(方法A): 0.84分 (1分間の実行)。

【0912】

工程2: 6-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化108】



【0913】

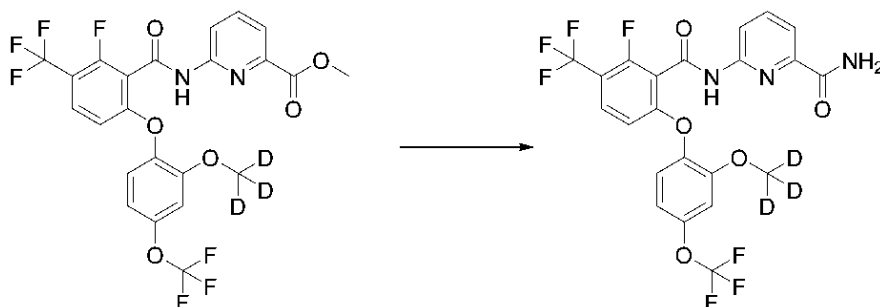
耐圧チューブ内で、N-(6-ブロモ-2-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (171mg、0.299mmol) をメタノール (6mL) およびトリエチルアミン (84μL、0.60mmol) に溶解させ、そして Pd(dppf)Cl₂·DCM (50mg、0.061mmol) を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している反応混合物に15分間吹き込んだ。この反応容器を密封し、そして75℃まで14時間加熱した。この反応混合物を冷却し、メタノールで溶出するセライトのパッドで濾過し、そして減圧中で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (0~30%の酢酸エチル/ジクロロメタン) により精製して、6-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボン酸

メチル (126.9 mg、77%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 551.10, found 552.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法C): 2.93分 (5分間の実行)。

【0914】

工程3: 6-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (168)

【化109】



10

【0915】

6-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (127 mg、0.2303 mmol) およびアンモニア (メタノール中 7 M を 3.6 mL、25.20 mmol) の溶液を周囲温度で 4 時間攪拌した。この反応物を減圧中で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (0~30% の酢酸エチル/ジクロロメタン) により精製して、6-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (99 mg、80%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 536.10, found 537.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法C): 2.59分 (5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.66 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H) ppm。

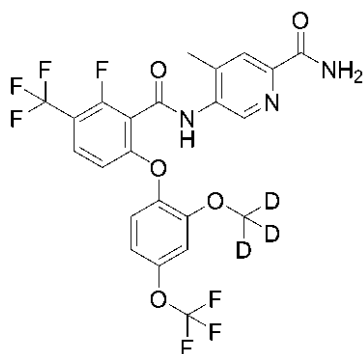
20

30

実施例 31

5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド (161)

【化110】



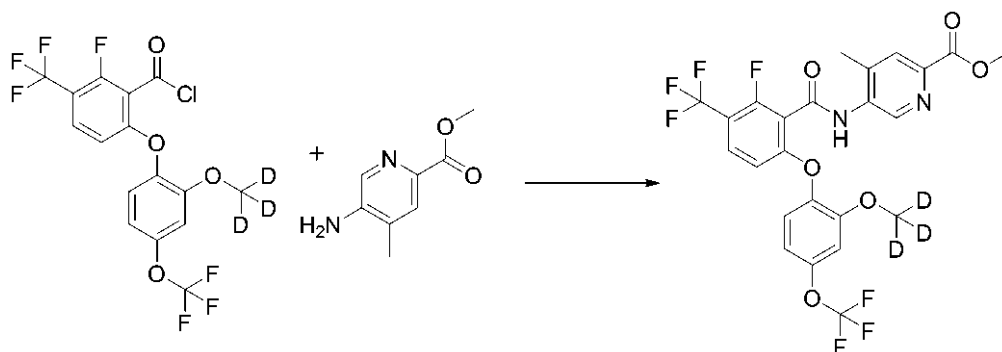
40

【0916】

工程1: 5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル

50

【化 1 1 1】



10

【0 9 1 7】

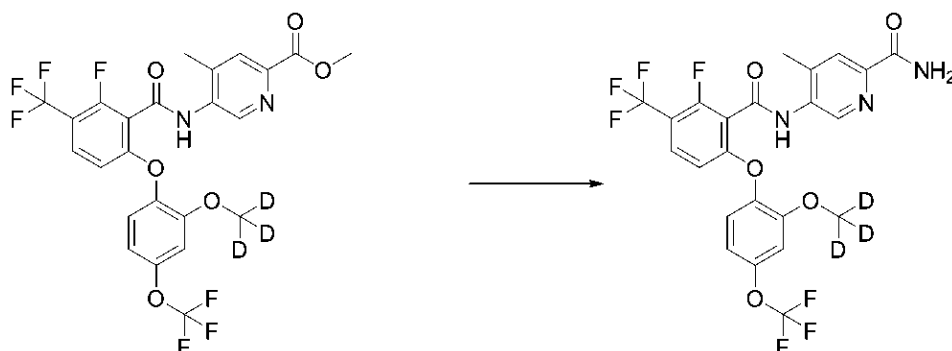
5-アミノ-4-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (183 mg、1.10 mmol) のジクロロメタン (3 mL) および DIEA (190 mg、256 μ L、1.47 mmol) 中の攪拌スラリーに、0℃で、冷却した2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (実施例1の工程4に記載されるように調製、320 mg、0.735 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中のスラリーを滴下により添加した。10分後、この反応混合物を氷浴から取り出し、そして室温で18時間攪拌した。その溶媒を減圧中でエバポレートし、そしてその粗生成物をDMSOに溶解させ、濾過し、そしてHPLC (10~99%のアセトニトリル/5 mMのHCl) により精製して、5-[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ-4-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (360 mg、87%) を得た。ESI-MS m/z calc. 565.12, found 566.0 ($M+1$)⁺; 保持時間(方法A): 0.72分 (1分間の実行)。

20

【0 9 1 8】

工程2: 5-[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ-4-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (161)

【化 1 1 2】



30

【0 9 1 9】

5-[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ-4-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (360 mg、0.637 mmol) およびアンモニア (メタノール中7 Mを10 mL、70 mmol) の溶液を室温で16時間攪拌した。この反応物を減圧中で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (0~30%の酢酸エチル/ジクロロメタン) により精製して、5-[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ-4-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (199 mg、57%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 550.12, fo

40

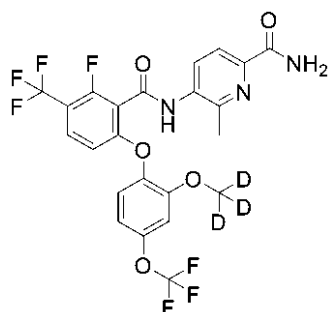
50

und 551.0 (M+1)+; 保持時間(方法C): 2.5分 (5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.15 - 6.94 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H) ppm。

実施例 3 2

5 - [[2-フルオロ-6- [2- (トリジュウテリオメトキシ) - 4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (188)

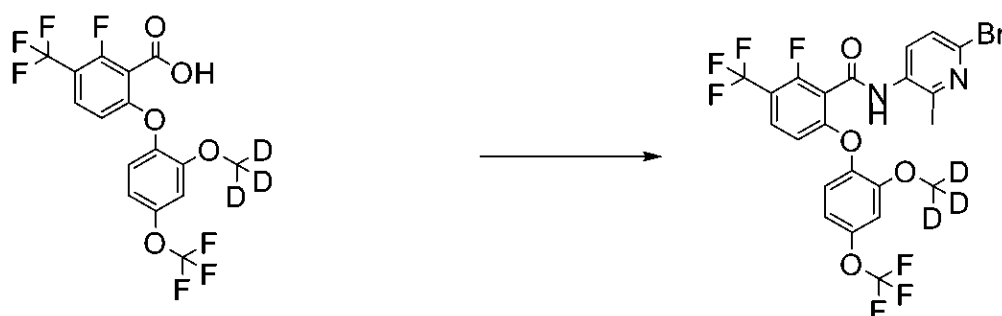
【化113】



【0920】

工程1: N- (6-ブromo-2-メチル-3-ピリジル) - 2-フルオロ-6- [2- (トリジュウテリオメトキシ) - 4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3- (トリフルオロメチル) ベンゾアミド

【化114】



【0921】

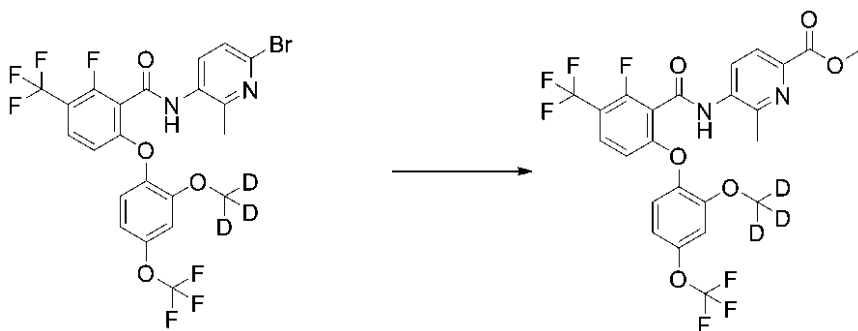
2-フルオロ-6- [2- (トリジュウテリオメトキシ) - 4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3- (トリフルオロメチル) 安息香酸 (実施例1の工程3に記載されるように調製、200mg、0.479mmol) のジクロロメタン (4mL) 中の攪拌混合物に、0℃でDMF (6μL、0.08mmol) を添加し、その後、塩化オキサリル (84μL、0.96mmol) を滴下により添加した。この溶液を10分間攪拌し、次いでこの反応物を氷浴から取り出し、そして20分間かけて室温まで温めた。この反応物を減圧中で濃縮し、そしてジクロロメタンと共沸して、2-フルオロ-6- [2- (トリジュウテリオメトキシ) - 4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3- (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリドを白色固体として得た。この固体を冷ジクロロメタン (2mL) に再度溶解させ、そして6-ブromo-2-メチル-ピリジン-3-アミン (99mg、0.53mmol) のNMP (1mL) およびDIEA (250μL、1.44mmol) 中の攪拌混合物に0℃で滴下により添加した。この反応物を室温まで昇温させ、次いでジクロロメタンで希釈し、そして水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~10% のメタノール/ジクロロメタン) により、N- (6-ブromo-2-メチル-3-ピリジル

)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(250mg、89%)を得た。ESI-MS m/z calc. 585.02, found 588.2 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 2.07分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm。

【0922】

工程2: 5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化115】



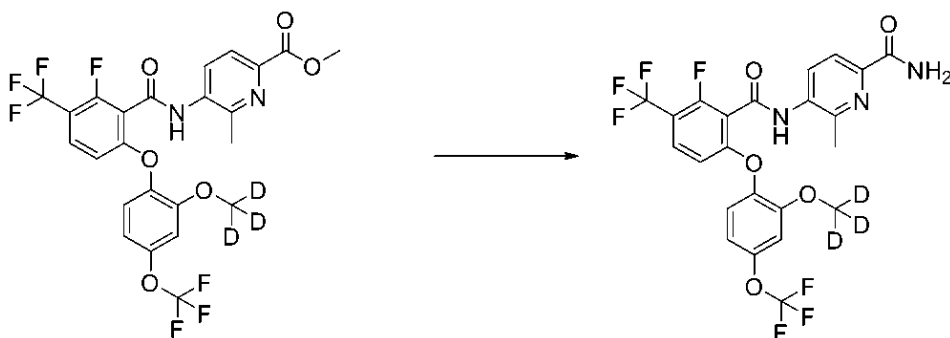
【0923】

N-(6-ブロモ-2-メチル-3-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(230mg、0.392mmol)を耐圧チューブ内でメタノール(8mL)およびトリエチルアミン(115 μ L、0.825mmol)に溶解させ、そしてPd(dppf)Cl₂·DCM(65mg、0.07959mmol)を添加した。一酸化炭素を、この反応混合物に5分間激しく吹き込んだ。この反応容器を密封し、そして75℃まで2時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~30%の酢酸エチル/ジクロロメタン)により精製して、5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチルを白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 565.11, found 566.3 ($M+1$)+; 保持時間(方法A): 0.74分(1分間の実行)。

【0924】

工程3: 5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(188)

【化116】



10

20

30

40

50

【0925】

5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル(工程2から)のメタノール(4mL)およびアンモニア(メタノール中7Mを5.6mL、39.2mmol)中の溶液を室温で16時間攪拌した。この反応物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(0~30%の酢酸エチル/ジクロロメタン)により精製して、5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(180mg、2工程で83%)を得た。ESI-MS m/z calc. 550.12, found 551.3 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.77分(3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H) ppm。

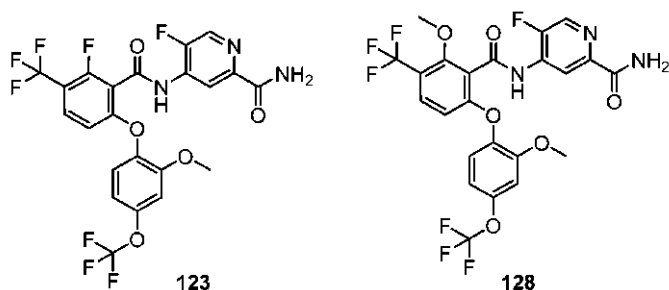
10

実施例33

5-フルオロ-4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(123)および5-フルオロ-4-(2-メトキシ-6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリンアミド(128)

20

【化117】

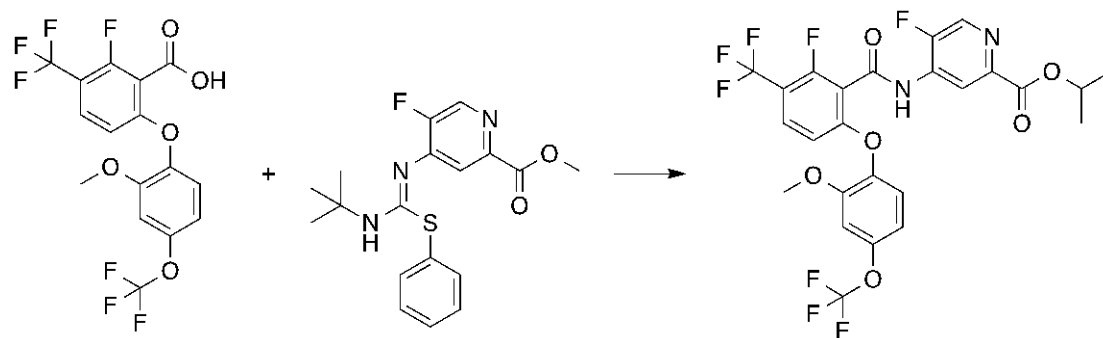


30

【0926】

工程1: 5-フルオロ-4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸イソプロピル

【化118】



40

【0927】

4-[(Z)-[(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸メチル(調製2に記載されるように調製、84mg、0.23mmol)、2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフ

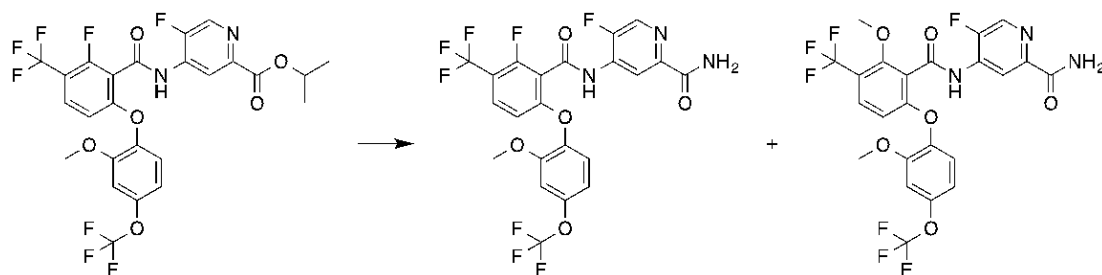
50

ルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (実施例 2 の工程 3 に記載されるように調製、123 mg、0.279 mmol) およびトリス [(Z) - 1 - メチル - 3 - オキソブター - 1 - エノキシ] 鉄 (2 mg、0.006 mmol) を 2 - プロパノール (1.6 mL) 中で合わせ、そして 7 日間加熱還流させた。この反応混合物を、シリカゲル上に直接、減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 80 % の酢酸エチル / 石油エーテル) により精製して、5 - フルオロ - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピル (42 mg、30 %) を得た。ESI-MS m/z calc. 594.10, found 595.3 (M+1)+; 593.3 (M-1)-; 保持時間 (方法 F): 1.13 分 (1.5 分間の実行)。

【0928】

工程 2: 5 - フルオロ - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (123) および 5 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシ - 6 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾアミド) ピコリンアミド (128)

【化 119】



【0929】

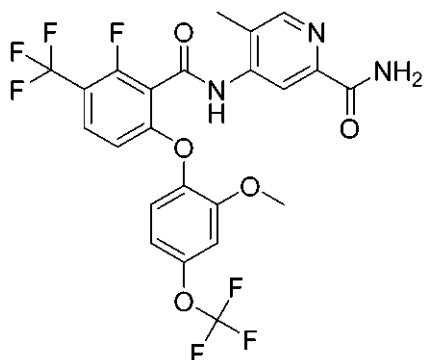
5 - フルオロ - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピル (40 mg、0.07 mmol) のアンモニア (メタノール中 4 M を 850 μ L、3.4 mmol) 中の溶液を室温で 24 時間、次いで 50 °C で 24 時間攪拌した。冷却した反応混合物を濾過し、そして HPLC (0 ~ 100 % のアセトニトリル / 0.05 % の TFA) により直接精製して、5 - フルオロ - 4 - [[2 - フルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (123、14 mg、35 %) を得た。ESI-MS m/z calc. 551.07, found 551.8 (M+1)+; 549.9 (M-1)-; 保持時間 (方法 E): 3.34 分 (5 分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (s, 1H), 8.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H) ppm および 5 - フルオロ - 4 - [[2 - メトキシ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (128、6 mg、15 %)。ESI-MS m/z calc. 563.09, found 563.9 (M+1)+; 561.9 (M-1)-; 保持時間 (方法 E): 3.37 分 (5 分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H), 8.91 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (s, 3H) ppm。

実施例 34

4 - [[2 - フルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ]

シ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド (120)

【化120】

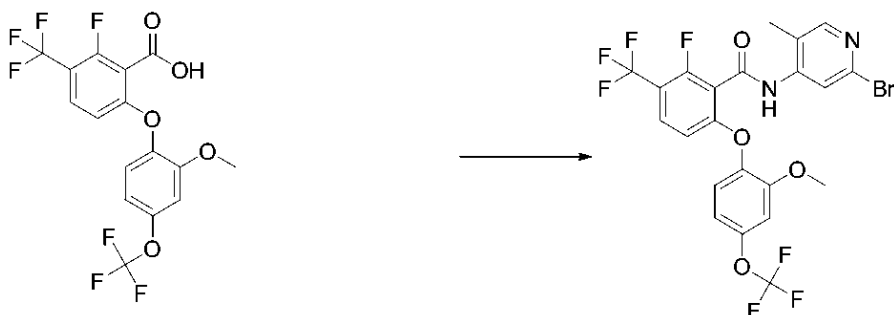


10

【0930】

工程1: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化121】



20

【0931】

2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(実施例2の工程3に記載されるように調製、300 mg、0.681 mmol)のジクロロメタン(5 mL)中の溶液に、0℃でDMF(6 μL、0.08 mmol)および塩化オキサリル(200 μL、2.29 mmol)を滴下により添加した。この反応混合物を、3.5時間かけて室温まで昇温させ、次いで減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタン(5 mL)に溶解させ、そして0℃まで冷却した。この溶液を2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン(165 mg、0.882 mmol)で処理し、その後、トリエチルアミン(500 μL、3.59 mmol)で処理した。得られた混合物を室温まで昇温させ、そして48時間攪拌した。この反応混合物を水(10 mL)で希釈し、そしてジクロロメタン(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~20%の酢酸エチル/石油エーテル)により、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(217 mg、55%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z calc. 582.00, found 585.1 (M+1)⁺; 583.1 (M-1)⁻; 保持時間(方法E): 1.15分(5分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).; ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -58.01, -60.82 (d, J = 13.0 Hz), -112.20 (q, J = 14.3, 13.3 Hz) ppm.

30

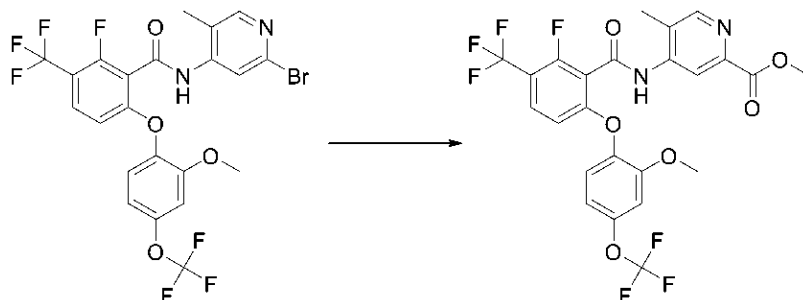
40

【0932】

50

工程 2 : 4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化 1 2 2】



10

【0 9 3 3】

耐圧チューブ内で、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (217 mg、0.372 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、そしてトリエチルアミン (110 μ L、0.789 mmol) および Pd(dppf)Cl₂·DCM (60 mg、0.074 mmol) を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している反応混合物に 5 分間吹き込んだ。この反応容器を密封し、そして 75 °C まで 16 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、メタノールで溶出するセライトのパッドで濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% の酢酸エチル/石油エーテル) により、4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (178.6 mg、85%) を得た。ESI-MS m/z calc. 562.10, found 563.2 (M+1)+; 561.2 (M-1)-; 保持時間(方法F): 1.04 分 (1.5 分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.59 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.94 - 6.93 (m, 1H), 6.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -58.01, -60.82 (d, J = 12.9 Hz), -112.16 - -112.24 (m) ppm.

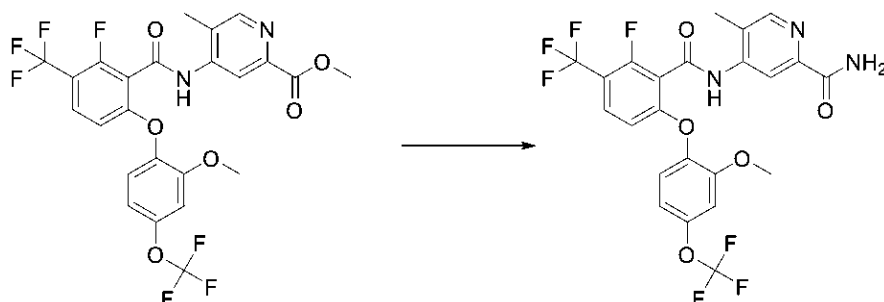
20

30

【0 9 3 4】

工程 3 : 4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (120)

【化 1 2 3】



40

【0 9 3 5】

4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (178 mg、0.317 mmol) およびアンモニア (メタノール中

50

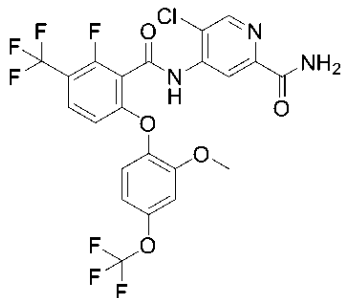
7 Mを5 mL、35 mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。SPM32シリカ金属スカベンジャー(150 mg)を添加し、そしてこの反応物を15分間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%の酢酸エチル/石油エーテル)により、4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(54.5 mg、31%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 547.10, found 548.1 (M+1)+; 546.0 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.32分(5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.49 - 8.48 (m, 2H), 8.06 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.60 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm。 ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -56.85, -59.11 (d, J = 12.2 Hz), -117.84 (q, J = 12.5 Hz) ppm。

10

実施例 35

5-クロロ-4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(152)

【化124】



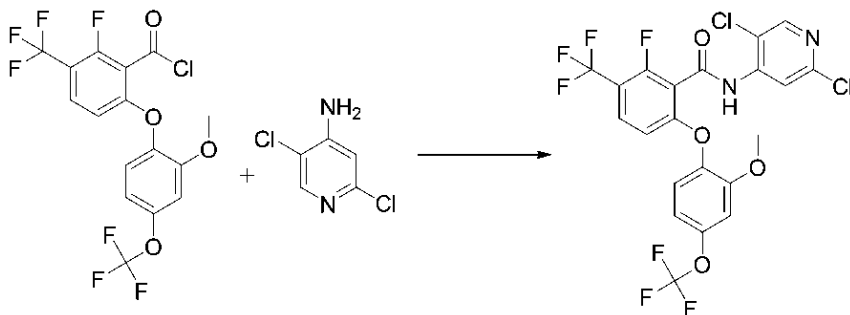
20

【0936】

工程1: N-(2,5-ジクロロ-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30

【化125】



40

【0937】

NaH(90 mg、2.3 mmol)を、DMF(1.5 mL)中の2,5-ジクロロピリジン-4-アミン(125 mg、0.767 mmol)に0℃で添加し、そして10分間攪拌した。次いで、2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(実施例2の工程4に記載されるように調製、365 mg、0.844 mmol)のDMF(1.5 mL)中の溶液を滴下により添加し、そして室温まで温め、そして16時間攪拌した。この反応を飽和水性NH₄Clでクエンチし、そして酢酸エチルで希釈した。その有機層を分離し、そしてブラインで洗浄し(3回)、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮

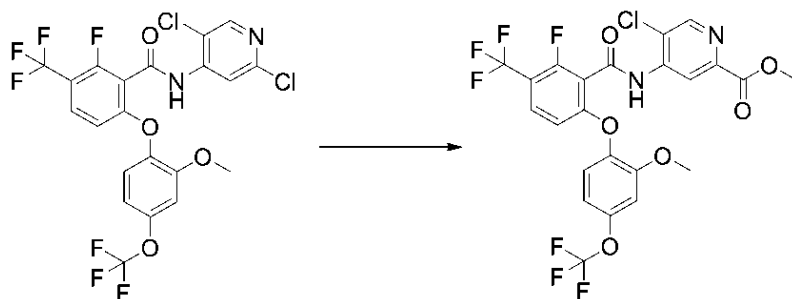
50

して、明褐色油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー（0～40%の酢酸エチル／石油エーテル）により、N-（2，5-ジクロロ-4-ピリジル）-2-フルオロ-6-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（190mg、44%）を得た。ESI-MS m/z calc. 558.00, found 558.8 (M+1)+; 556.8 (M-1)-; 保持時間(方法F): 1.18分（1.5分間の実行）。

【0938】

工程2： 5-クロロ-4-〔〔2-フルオロ-6-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル〕アミノ〕ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化126】



10

【0939】

N-（2，5-ジクロロ-4-ピリジル）-2-フルオロ-6-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（190.0mg、0.3398mmol）、Pd(dppf)Cl₂·DCM（27mg、0.033mmol）およびトリエチルアミン（100μL、0.718mmol）のDMF（2.2mL）／メタノール（1.1mL）中の混合物に、耐圧容器内で過剰な酸化炭素を吹き込んだ。この容器を密封し、そして80℃まで24時間加熱した。この反応混合物を濾過し、減圧中で濃縮し、そしてその粗製5-クロロ-4-〔〔2-フルオロ-6-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル〕アミノ〕ピリジン-2-カルボン酸メチルを次の工程で直接使用した。ESI-MS m/z calc. 582.81, found 583.2 (M+1)+; 保持時間(方法F): 1.10分（1.5分間の実行）。

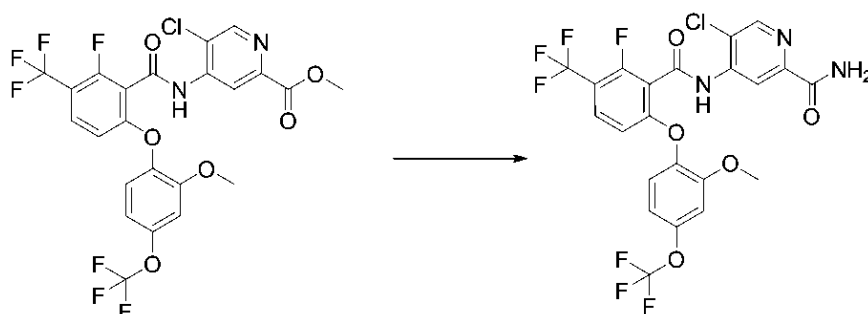
20

30

【0940】

工程3： 5-クロロ-4-〔〔2-フルオロ-6-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル〕アミノ〕ピリジン-2-カルボキサミド（152）

【化127】



40

【0941】

工程2からの粗製5-クロロ-4-〔〔2-フルオロ-6-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル〕アミノ〕ピリジン-2-カルボン酸メチル（198.0mg、0.3398mmol）のアンモニア（メタノール中7Mを2.5mL、17.5mmol）中の溶液を室温で24時間攪拌

50

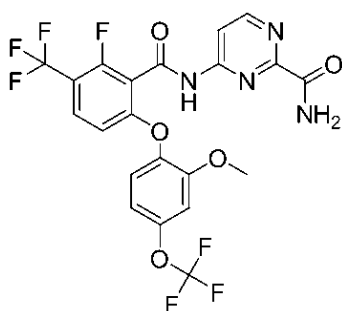
した。この反応混合物の体積を減圧中で減少させ、濾過し（ $0.45\text{ }\mu\text{M}$ のPTFEシリ
ンジフィルター）、そしてHPLC（ $10\sim 95\%$ のアセトニトリル／ 0.05% のTF
A）により精製して、5-クロロ-4-[[2-フルオロ-6-[[2-メトキシ-4-（
トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル]アミノ
]ピリジン-2-カルボキサミド（ 103 mg 、 53% ）を得た。ESI-MS m/z calc.
 567.04 , found 568.2 ($M+1$); 566.1 ($M-1$); 保持時間(方法E): 3.62 分（5分間の
実行）。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8
 $.70$ (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H), $7.87 - 7.71$ (m, 2H), 7.39 (d,
 $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (ddd, $J = 8.8, 2.7,$
 1.2 Hz , 1H), 6.65 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H) ppm。

10

実施例 36

4-[[2-フルオロ-6-[[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル]アミノ]ピリミジン-2-カルボキサミ
ド（207）

【化128】

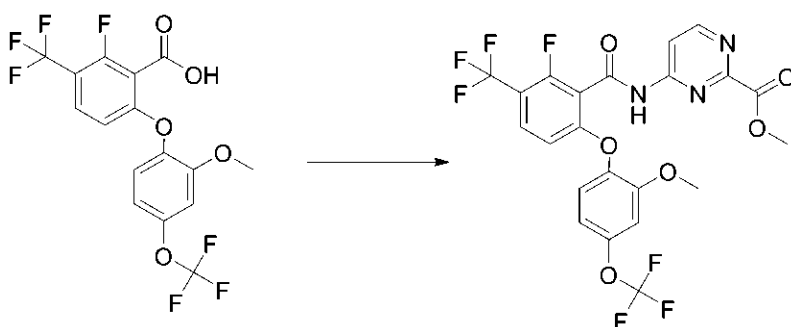


20

【0942】

工程1： 4-[[2-フルオロ-6-[[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル]アミノ]ピリミジン-2-カル
ボン酸メチル

【化129】



30

【0943】

2-フルオロ-6-[[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-3-
-（トリフルオロメチル）安息香酸（実施例2の工程3に記載されるように調製、 150
 mg 、 0.362 mmol ）のジクロロメタン（ 2 mL ）中の溶液に、 0°C でDMF（ 3
 μL 、 0.04 mmol ）および塩化オキサリル（ $95\text{ }\mu\text{L}$ 、 1.09 mmol ）を滴下
により添加した。この反応物を2時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄
色油状物として得た。この油状物をジクロロメタン（ 2 mL ）に溶解させ、そして4-ア
ミノピリミジン-2-カルボン酸メチル（ 61 mg 、 0.40 mmol ）およびトリエチ
ルアミン（ $300\text{ }\mu\text{L}$ 、 2.15 mmol ）のジクロロメタン（ 3 mL ）中の攪拌混合物
に 0°C で滴下により添加した。得られた混合物を室温まで昇温させ、そして16時間攪拌
した。この反応物を減圧中で濃縮し、そしてHPLC（ $37\sim 100\%$ のアセトニトリル

40

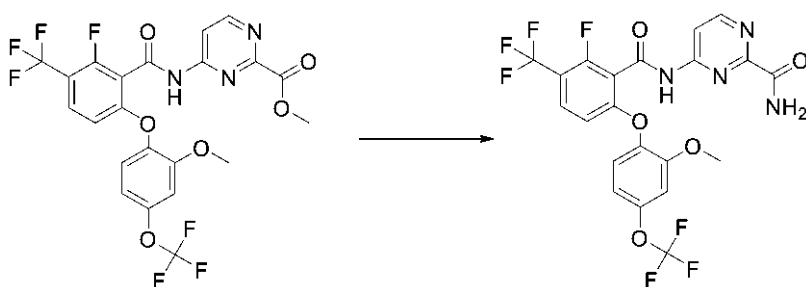
50

／ 0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリミジン-2-カルボン酸メチル(10mg、5%)を得た。ESI-MS m/z calc. 549.08, found 550.0 (M+1)+; 547.9 (M-1)-; 保持時間(方法F): 1.04分(1.5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (dd, J = 5.7, 1.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.84 (d, J = 1.8 Hz, 4H) ppm。

【0944】

工程2: 4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリミジン-2-カルボキサミド(207)

【化130】



【0945】

4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリミジン-2-カルボン酸メチル(15mg、0.027mmol)をアンモニア(メタノール中7Mを1mL、7mmol)に溶解させ、そして室温で3時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、DMSOに溶解させ、そしてHPLC(37~100%のアセトニトリル／0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリミジン-2-カルボキサミド(3.8mg、26%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 534.08, found 534.96 (M+1)+; 532.86 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.18分(5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.74 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddt, J = 9.2, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 2.6 Hz, 3H) ppm。

実施例37

6-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(169)

10

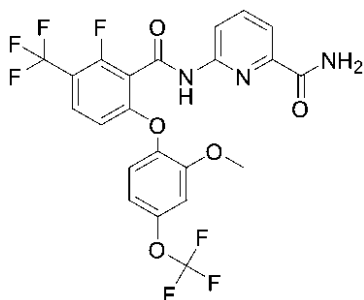
20

30

40

50

【化 1 3 1】

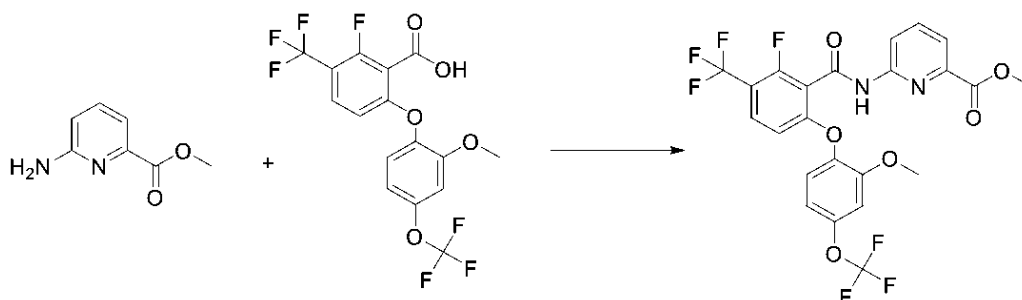


10

【0 9 4 6】

工程 1： 6-[[2-fluoro-6-[[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-3-(trifluoromethyl)benzoyl]amino]pyridin-2-yl]carboxylic acid methyl ester

【化 1 3 2】



20

【0 9 4 7】

2-fluoro-6-[[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-3-(trifluoromethyl)benzoyl]amino-2-methylpyridine-3-carboxylic acid methyl ester (実施例 2 の工程 3 に記載されるように調製、100 mg、0.241 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、0℃で DMF (10 μL、0.13 mmol) および塩化オキサリル (70 μL、0.8024 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。この油状物をジクロロメタン (2 mL) に溶解させ、そして 6-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (37 mg、0.24 mmol) およびトリエチルアミン (210 μL、1.51 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に 0℃で滴下により添加した。得られた混合物を室温まで昇温させ、そして 16 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (0～50%の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、6-[[2-fluoro-6-[[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-3-(trifluoromethyl)benzoyl]amino]pyridin-2-yl]carboxylic acid methyl ester (40 mg、30%) を得た。ESI-MS m/z calc. 548.08, found 549.0 (M+1)+; 547.0 (M-1)-; 保持時間(方法 F): 1.1 分 (1.5 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 12.0 Hz, 6H) ppm。

30

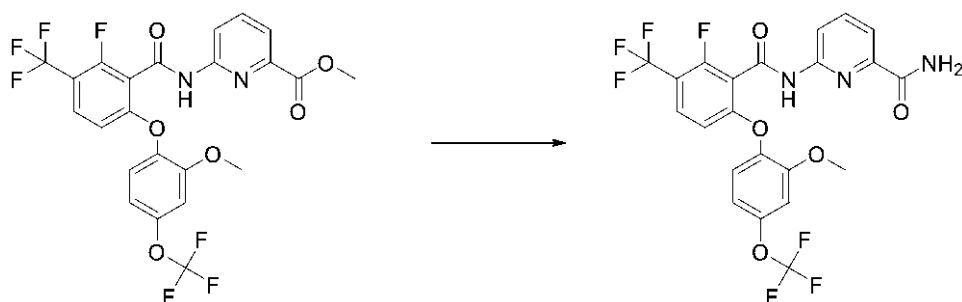
40

【0 9 4 8】

工程 2： 6-[[2-fluoro-6-[[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-3-(trifluoromethyl)benzoyl]amino]pyridin-2-yl]carboxylic acid methyl ester (169)

50

【化 1 3 3】



10

【0 9 4 9】

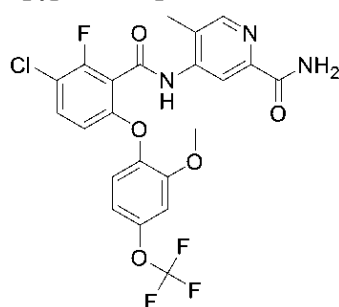
6-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(40 mg、0.073 mmol)をアンモニア(メタノール中7 Mを2 mL、14 mmol)に溶解させ、そして密封チューブ内で45℃の温度で16時間攪拌した。この反応物を減圧中で濃縮し、DMSO(1 mL)に溶解させ、そしてHPLC(29~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、6-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(9 mg、22%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z calc. 533.08, found 534.31 ($M+1$); 保持時間(方法E): 3.32分(5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.03 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.96 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33 (p, $J = 1.6$ Hz, 2H) ppm。

20

実施例 3 8

4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(189)

【化 1 3 4】



30

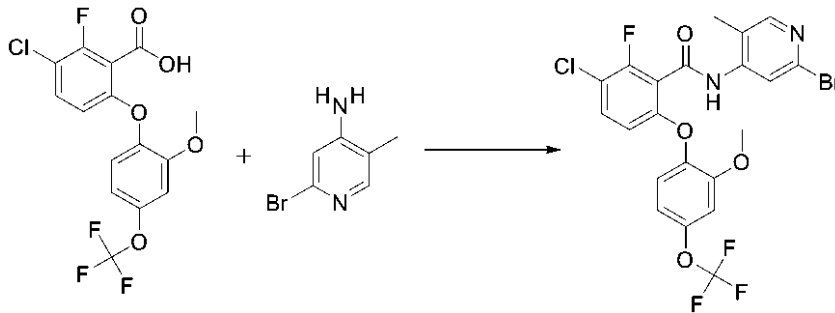
【0 9 5 0】

工程 1: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド

40

50

【化 1 3 5】



10

【0 9 5 1】

3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(実施例5の工程2に記載されるように調製、300mg、0.788mmol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液に、0℃でDMF(7μL、0.08mmol)および塩化オキサリル(235μL、2.69mmol)を滴下により添加した。この反応物を3時間かけて室温まで昇温させ、次いで減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタン(5mL)に溶解させ、0℃まで冷却し、そして2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン(221mg、1.18mmol)で処理し、その後、トリエチルアミン(980μL、7.03mmol)で処理した。得られた混合物を攪拌し、そして16時間かけて周囲温度まで温めた。この反応混合物を水(10mL)で希釈し、そしてジクロロメタン(2×10mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~60%の酢酸エチル/石油エーテル)により、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド(140mg、32%)を得た。ESI-MS m/z calc. 547.98, found 551.0 (M+1)⁺;保持時間(方法F): 1.12分(1.5分間の実行)。

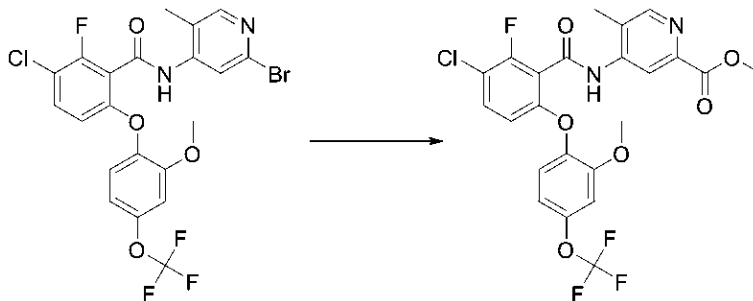
20

【0 9 5 2】

工程2: 4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

30

【化 1 3 6】



40

【0 9 5 3】

N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド(140mg、0.255mmol)をメタノール(2.5mL)およびトリエチルアミン(81μL、0.58mmol)に溶解させ、そしてPd(dppf)Cl₂·DCM(43mg、0.053mmol)を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している反応混合物に5分間吹き込んだ。次いで、この反応混合物を一酸化炭素雰囲気下で75℃で16時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、メタノールで溶出するセライトのパッドで濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(30~80%の酢酸エチル/石油エーテル)により、4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-

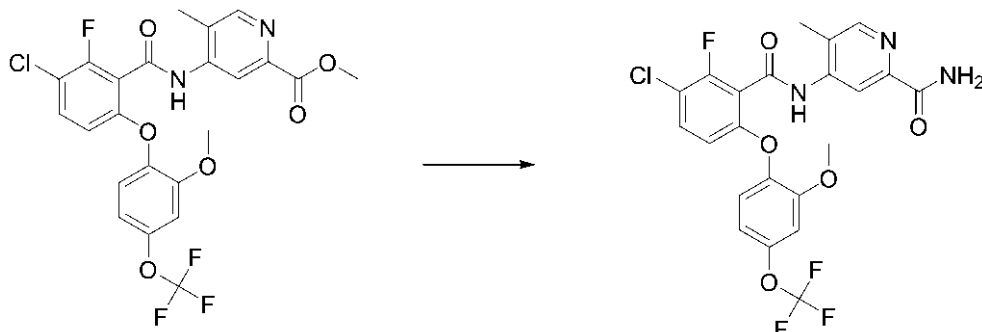
50

(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチル (100 mg、74%) を得た。ESI-MS m/z calc. 528.07, found 529.0 ($M+1$); 保持時間(方法F): 1.02分 (0.5分間の実行)。

【0954】

工程3: 4 - [[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド (189)

【化137】



10

【0955】

4 - [[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチル (100 mg、0.189 mmol) およびアンモニア (7 Mを3 mL、21 mmol) を、室温で N_2 雰囲気下で16時間攪拌した。さらなるアンモニア (メタノール中7 Mを3 mL、21 mmol) を添加し、そしてこの反応物を24時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (0~100%の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、4 - [[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド (34 mg、35%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 513.07, found 514.0 ($M+1$); 保持時間: 3.33分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm。

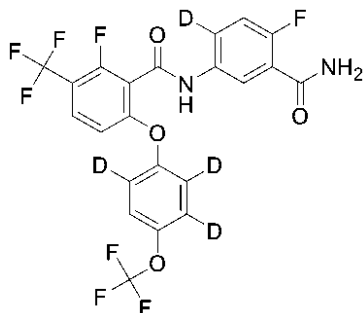
20

30

実施例39

N - (5 - カルバモイル - 2 - ジュウテリオ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フルオロ - 6 - [2, 3, 6 - トリジュウテリオ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (213)

【化138】



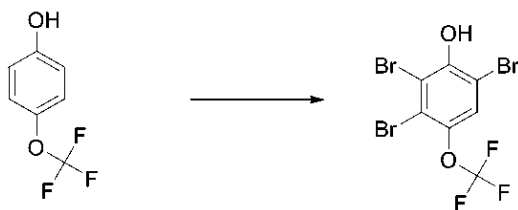
40

【0956】

工程1: 2, 3, 6 - トリブromo - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノール

50

【化 1 3 9】

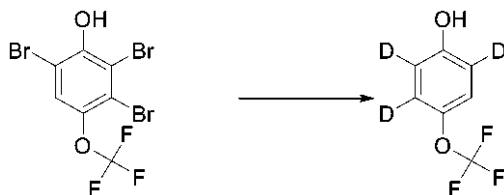


【0 9 5 7】

4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (2.0 g、11 mmol) および Fe (44 mg、0.79 mmol) の CHCl_3 (20 mL) 中の攪拌混合物を、 Br_2 (2.3 mL、44.64 mmol) でゆっくりと処理した (発熱、強い気体発生)。この深赤色混合物を室温で 16 時間攪拌した。この混合物をジクロロメタンおよび水で希釈し、そしてその色が橙色からほぼ無色に変化するまで、固体の重硫酸ナトリウムで処理した。相を分離し、そしてその有機相を水で 2 回洗浄した。その水相をジクロロメタンで抽出し、そして合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その固体をヘプタンから結晶化させて、2, 3, 6-トリブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (3.3 g、70%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 7.86 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H) ppm。

【0 9 5 8】

工程 2: 2, 3, 6-トリブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール
【化 1 4 0】



【0 9 5 9】

2, 3, 6-トリブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (250 mg、0.603 mmol) を丸底フラスコに添加し、そしてメタノール- d_4 (3×3 mL) と一緒にエバポレートした。このフラスコに、乾燥 10% Pd/C (130 mg、0.061 mmol) を N_2 雰囲気下で、その後、メタノール- d_4 (5 mL) およびトリエチルアミン (336 μL 、2.411 mmol) を入れた。このフラスコをジウムガスでフラッシュし、そしてこの反応物をジウム雰囲気下で 90 分間激しく攪拌した。この反応混合物を濾過し (フリット漏斗、その後 0.4 ミクロンのシリンジフィルター)、次いでジエチルエーテルで希釈し、そして 0.5 M の HCl (2×5 mL) およびブラインで洗浄した。そのエーテル層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で注意深く濃縮して、2, 3, 6-トリジウム-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (109 mg、100%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H) ppm。

【0 9 6 0】

工程 3: 2-フルオロ-6-[2, 3, 6-トリジウム-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

10

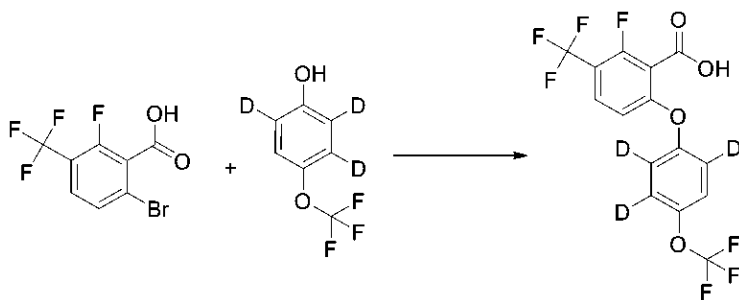
20

30

40

50

【化141】



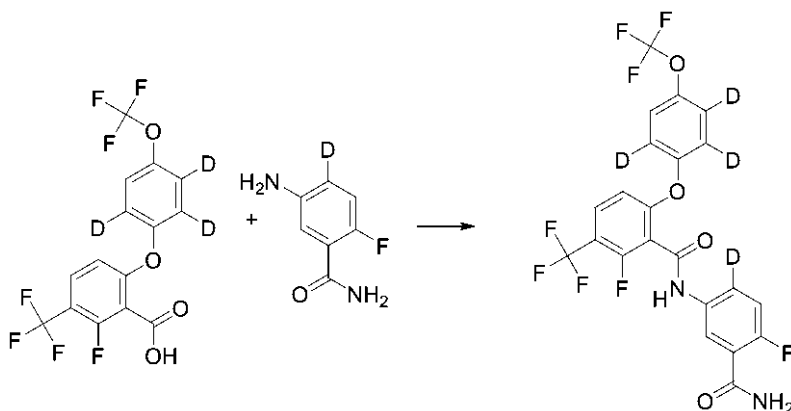
【0961】

6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(3.27g、11.4mmol)を、100mLの丸底フラスコ内で、メタノール-d₄(4×2mL)およびベンゼン-d₆(2mL)と一緒に順番にエバポレートした。無水炭酸セシウム(4.0g、12mmol)を添加し、そしてこの混合物を高真空下で16時間保存した。このフラスコをN₂下で再度加圧し、そして2,3,6-トリジウテリオ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(2.07g、11.4mmol)のベンゼン-d₆(50mL)中の溶液を添加した。この溶液にN₂を10分間吹き込み、次いでヨウ化銅(I)(415mg、2.18mmol)で処理した。このフラスコをN₂でフラッシュし、そして75℃で2.5時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いでD₂O(約10mL)で希釈した。この混合物を10分間攪拌し、次いでエーテルでさらに希釈し、そして冷たい1MのHClで酸性にした。そのエーテル層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~5%のメタノール/ジクロロメタン)を使用する精製、その後、得られた固体のヘキサンでの摩砕により、2-フルオロ-6-[2,3,6-トリジウテリオ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(3.20g、73%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 387.04, found 388.1 (M+1)⁺;保持時間(方法A): 0.72分(1分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.15 (br s, 1H), 7.84 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 1H) ppm。

【0962】

工程4: N-(5-カルバモイル-2-ジウテリオ-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[2,3,6-トリジウテリオ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(213)

【化142】



【0963】

2-フルオロ-6-[2,3,6-トリジウテリオ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(2.00g、5.17mmol)

、5-アミノ-4-ジユウテリオ-2-フルオロ-ベンズアミド（調製5に記載されるように調製、0.801 g、5.16 mmol）およびトリエチルアミン（1.44 mL、10.33 mmol）のNMP（20 mL）中の溶液をHATU（2.16 g、5.68 mmol）で処理し、そして室温で16時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（100 mL）および水（300 mL）との間で分配し、そしてその層を分離した。その有機層を、0.5 Mのクエン酸、飽和炭酸ナトリウム／水（1：1）およびブラインで洗浄した。その水相を酢酸エチルで1回逆抽出し、そして合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。この粗製物を酢酸エチルに溶解させ、濾過し（0.45 μmシリンジフィルター）、そしてエバポレートして、淡黄色泡状物を得た。この泡状物をジクロロメタン（10～20 mL）に溶解させ、そして室温で1時間撹拌して、無色懸濁物を得た。その固体を濾過により集め、冷ジクロロメタンで洗浄し、そして減圧下で40～45℃で乾燥させて、N-（5-カルバモイル-2-ジユウテリオ-4-フルオロ-フェニル）-2-フルオロ-6-〔2, 3, 6-トリジユウテリオ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（2.4 g、88%）をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z calc. 524.09, found 525.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.82分（3分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H) ppm。

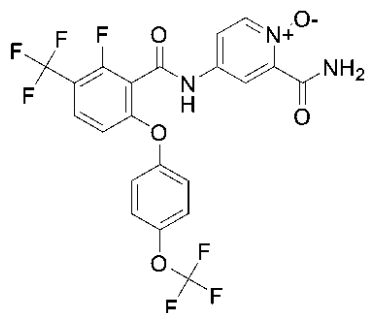
10

実施例40

20

4-〔〔2-フルオロ-6-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル〕アミノ〕-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド（110）

【化143】



30

【0964】

4-〔〔2-フルオロ-6-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル〕アミノ〕ピリジン-2-カルボキサミド（48、521 mg、1.04 mmol）の無水ジクロロメタン（5 mL）中の撹拌混合物に、N₂雰囲気下で0℃で3-クロロペルオキシ安息香酸（790 mg、3.53 mmol）を添加した。この反応物を室温まで昇温させ、そして4時間撹拌した。この反応物を0℃まで冷却し、そしてさらなる3-クロロペルオキシ安息香酸（348 mg、1.56 mmol）を添加した。この反応物を室温までさらに2.5時間温め、次いで濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～100%の酢酸エチル／ヘキサン）により、4-〔〔2-フルオロ-6-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル〕アミノ〕-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド（358 mg、67%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 519.07, found 520.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.65分（3分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 10.58 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.1, 3.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ppm。

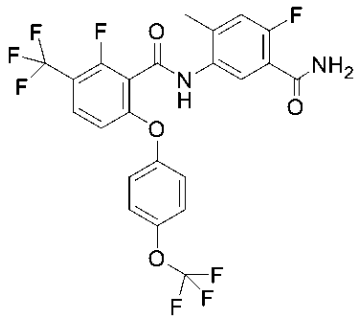
40

50

実施例 4 1

N-（5-カルバモイル-4-フルオロ-2-メチル-フェニル）-2-フルオロ-6-
- [4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-3-（トリフルオロメチル）ベンズア
ミド（124）

【化144】

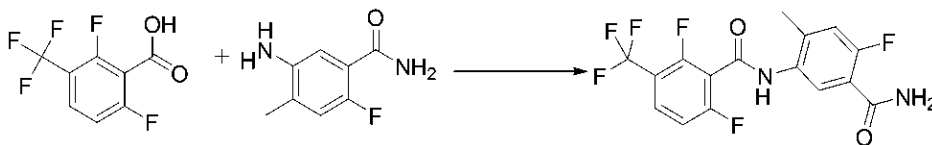


10

【0965】

工程1： N-（5-カルバモイル-4-フルオロ-2-メチル-フェニル）-2，6-
-ジフルオロ-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド

【化145】



20

【0966】

2，6-ジフルオロ-3-（トリフルオロメチル）安息香酸（200mg、0.885 mmol）のジクロロメタン（5mL）中の溶液に、0℃でDMF（40μL、0.52 mmol）および塩化オキサリル（230μL、2.64mmol）を滴下により添加した。この反応物を室温まで昇温させ、そして1時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、黄色固体を得た。この固体をジクロロメタン（2mL）に溶解させ、そして5-アミノ-2-フルオロ-4-メチル-ベンズアミド（150mg、0.892mmol）およびトリエチルアミン（250μL、1.79mmol）で処理した。この反応混合物を室温で45分間攪拌し、次いで水（10mL）およびブライン（2mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～100%の酢酸エチル／石油エーテル）により、N-（5-カルバモイル-4-フルオロ-2-メチル-フェニル）-2，6-ジフルオロ-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（120mg、36%）を得た。ESI-MS m/z calc. 376.07, found 377.0 (M+1)⁺;保持時間(方法F): 0.77分（1.5分間の実行）。

30

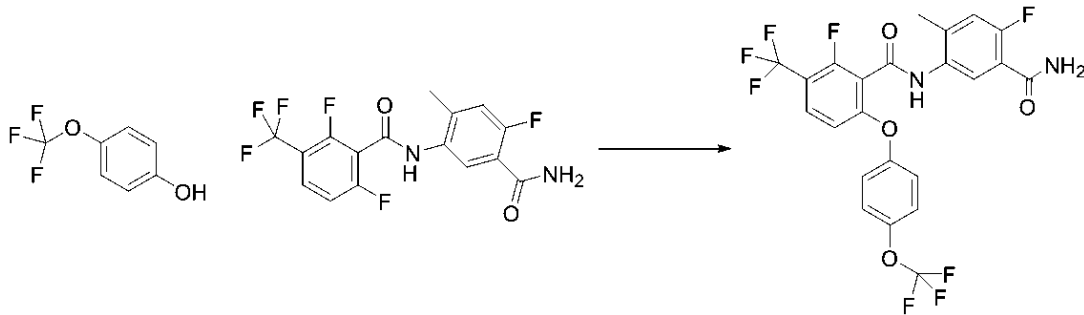
【0967】

工程2： N-（5-カルバモイル-4-フルオロ-2-メチル-フェニル）-2-フル
オロ-6- [4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-3-（トリフルオロメチル）
ベンズアミド（124）

40

50

【化 1 4 6】



10

【0 9 6 8】

N-（5-カルバモイル-4-フルオロ-2-メチルフェニル）-2,6-ジフルオロ-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（88mg、0.23mmol）、4-（トリフルオロメトキシ）フェノール（70mg、0.39mmol）および Cs_2CO_3 （100mg、0.307mmol）をアセトニトリル（1mL）中で合わせ、そしてこの混合物を16時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、そしてその層を分離した。その水層を酢酸エチルでさらに抽出し、そして合わせた有機物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～100%の酢酸エチル／石油エーテル）により、N-（5-カルバモイル-4-フルオロ-2-メチルフェニル）-2-フルオロ-6-[4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（41mg、32%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 534.08, found 535.0 ($M+1$)+; 保持時間(方法E): 3.3分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 (s, 1H), 7.87 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H) ppm。

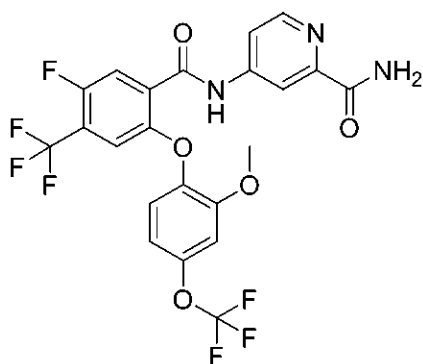
20

実施例 4 2

4-[[5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (75)

30

【化 1 4 7】

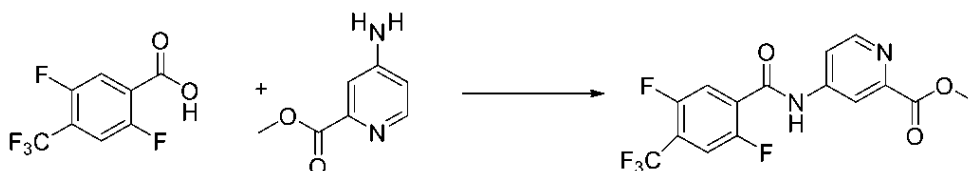


40

【0 9 6 9】

工程 1: 4-[[2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化 1 4 8】



50

【0970】

2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(200mg、0.885mmol)のジクロロメタン(4mL)中の溶液に、0℃でDMF(7μL、0.1mmol)および塩化オキサリル(265μL、3.04mmol)を滴下により添加した。この反応物を室温まで昇温させ、そして3時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、ジクロロメタン(3mL)に溶解させ、そして0℃まで冷却した。4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(185mg、1.22mmol)を添加し、その後、トリエチルアミン(652μL、4.68mmol)を添加し、そして得られた混合物を室温まで昇温させ、そして16時間撹拌した。この反応混合物を水(10mL)で希釈し、そしてジクロロメタン(2×10mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~60%の酢酸エチル/石油エーテル)により、4-[[2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(217mg、68%)を得た。ESI-MS m/z calc. 360.05, found 361.0 (M+1)⁺;保持時間(方法F): 0.78分(1.5分間の実行)。

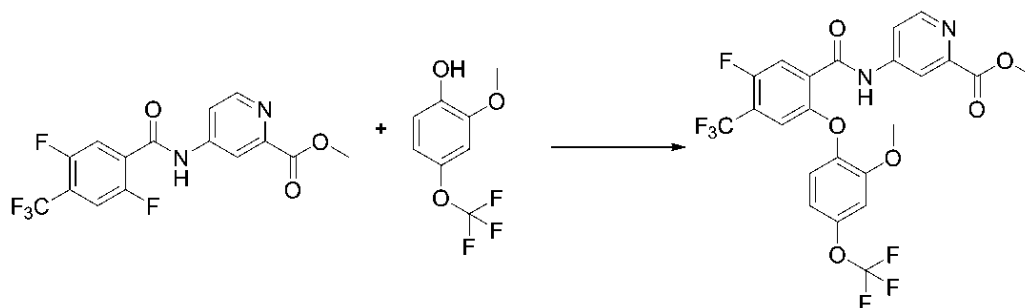
10

【0971】

工程2: 4-[[5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化149】

20



【0972】

30

4-[[2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(215mg、0.597mmol)、Cs₂CO₃(292mg、0.896mmol)および2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(149mg、0.716mmol)を、アセトニトリル(5mL)中でN₂雰囲気下で75℃で10時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルと水との間で分配した。その層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~50%の酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、4-[[5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(143mg、44%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 548.08, found 549.0 (M+1)⁺;保持時間(方法F): 1.02分(1.5分間の実行)。

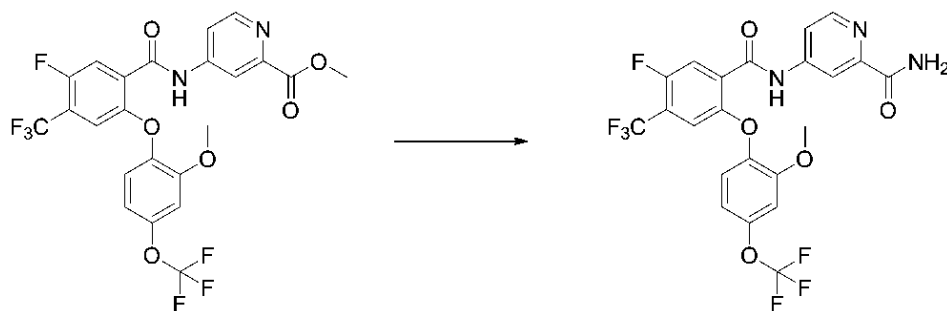
40

【0973】

工程3: 4-[[5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(75)

50

【化 1 5 0】



10

【0 9 7 4】

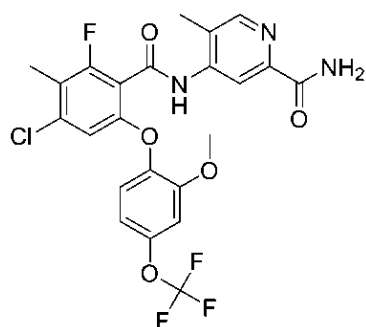
4-[[5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(143mg、0.2608mmol)のアンモニア(メタノール中7Mを4mL、28mmol)中の溶液を、N₂雰囲気下で16時間撹拌した。この反応混合物を濾過して、4-[[5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(106mg、75%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 533.08, found 534.0 (M+1)⁺;保持時間(方法E): 3.55分(5分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 1H), 7.32 - 7.08 (m, 3H), 6.97 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm。

20

実施例 4 3

4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチルベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(211)

【化 1 5 1】

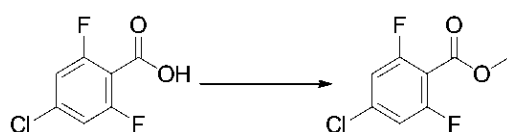


30

【0 9 7 5】

工程 1: 4-クロロ-2, 6-ジフルオロ安息香酸メチル

【化 1 5 2】



40

【0 9 7 6】

ヨウ化メチル(1.3mL、20.9mmol)を、4-クロロ-2, 6-ジフルオロ安息香酸(4.0g、20.8mmol)およびCs₂CO₃(3.4g、10.44mmol)のDMF(40mL)中の撹拌懸濁物に添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16.5時間撹拌した。この反応混合物を、撹拌しながら水(150mL)に添加し、そして得られた沈殿物を濾過し、そして乾燥させて、4-クロロ-2, 6-ジフルオ

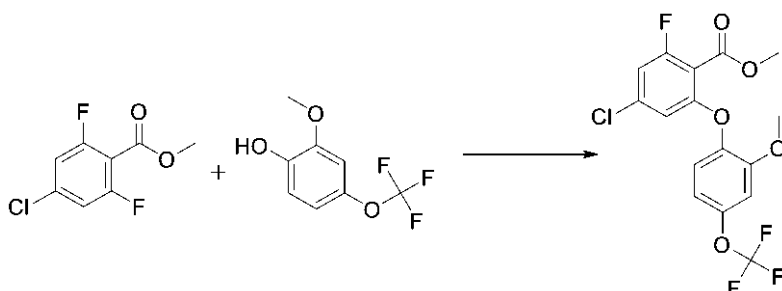
50

ロー安息香酸メチル (3.7 g、86%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.55 (m, 1H), 3.90 (s, 3H) ppm。 ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -109.07 ppm。

【0977】

工程2: 4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

【化153】



10

【0978】

Cs_2CO_3 (690 mg、2.12 mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (305 mg、1.47 mmol) および 4-クロロ-2,6-ジフルオロ安息香酸メチル (288 mg、1.39 mmol) の DMF (5 mL) 中の混合物を周囲温度で 2.5 時間攪拌した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして水 (3 回) およびブラインで洗浄した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10% の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (468 mg、85%) を無色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 394.02, found 395.1 ($\text{M}+1$); 保持時間(方法F): 1.13分 (1.5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 3H), 6.47 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.01, -111.00 ppm。

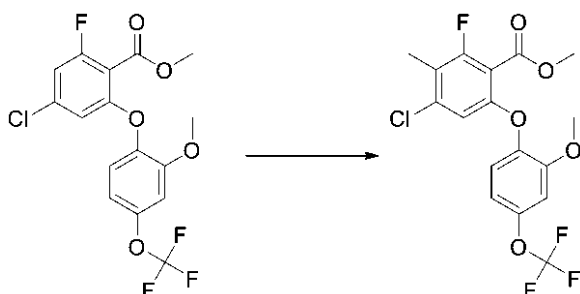
20

30

【0979】

工程3: 4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチル安息香酸メチル

【化154】



40

【0980】

n -ブチルリチウム (2.5 M を 565 μL 、1.412 mmol) を、ジイソプロピルアミン (185 μL 、1.320 mmol) の THF (5 mL) 中の攪拌溶液に -78°C で添加し、そしてこの反応物を 0°C まで温め、そして 20 分間攪拌した。形成した LDA を、4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (465 mg、1.18 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に -78°C で滴下により添加した。この反応物をこの温度で 10 分間攪拌し、次いで

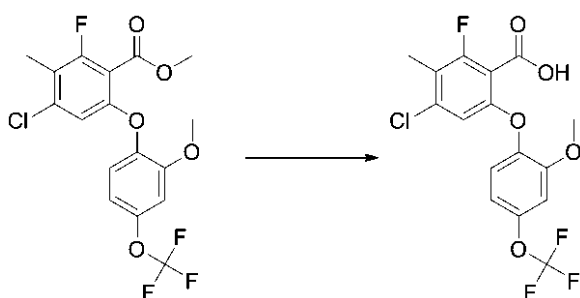
50

ヨウ化メチル (110 μ L、1.77 mmol) を添加した。この混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、次いで室温まで昇温させた。この反応を、水の添加によりクエンチし、そしてこの混合物を酢酸エチルで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10% の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチル安息香酸メチル (393 mg、82%) を無色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 408.04, found 409.1 ($M+1$); 保持時間 (方法 F): 1.17 分 (1.5 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.03, -112.16 ppm。

【0981】

工程 4: 4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチル安息香酸

【化155】



【0982】

4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチル安息香酸メチル (390 mg、0.954 mmol) のメタノール (10 mL) および水 (10 mL) 中のスラリーに、 NaOH (380 mg、9.50 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 19 時間攪拌し、次いでその温度を 50°C まで 24 時間上昇させた。この反応物を室温まで冷却し、そして濃縮した。その残渣を水に入れ、そして 1 M の HCl で酸性にした。この混合物を酢酸エチルで抽出し (3 回)、そして合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチル安息香酸 (363 mg、96%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 394.02, found 393.1 ($M-1$); 保持時間 (方法 F): 0.74 分 (1.5 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 - 7.17 (m, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.00, -109.07 ppm。

【0983】

工程 5: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチルベンズアミド

10

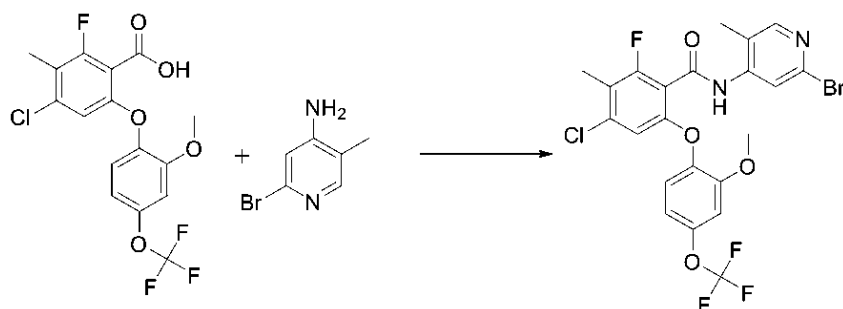
20

30

40

50

【化156】



10

【0984】

4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチル安息香酸(280mg、0.709mmol)のジクロロメタン(10mL)中の攪拌混合物に、0℃でDMF(5μL、0.06mmol)および塩化オキサリル(190μL、2.18mmol)を滴下により添加した。この反応混合物を、3.5時間かけて室温まで昇温させ、次いで減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタン(10mL)に溶解させ、そして2-ブロモ-5-メチルピリジン-4-アミン(160mg、0.855mmol)およびTEA(500μL、3.59mmol)のジクロロメタン(10mL)中の溶液に0℃で滴下により添加した。得られた混合物を室温まで昇温させ、そして18時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、そしてその層を分離した。その水層をジクロロメタンで抽出し、そして合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~50%の酢酸エチル/石油エーテル)により、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチルベンズアミド(150mg、37%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 561.99, found 565.1 (M+1)⁺; 563.0 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 1.13分(1.5分間の実行)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 6.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.32 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H) ppm。 ¹⁹F NMR(471 MHz, CDCl₃) δ -57.97, -10.38 ppm。

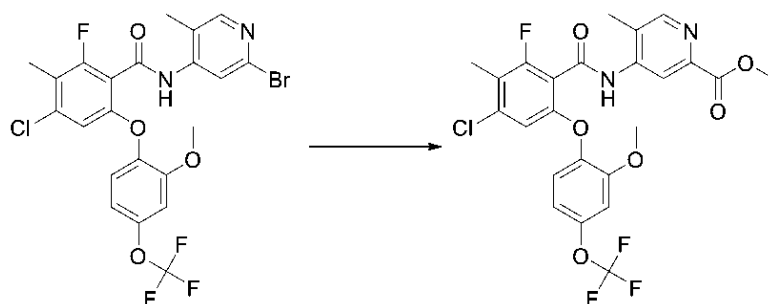
20

30

【0985】

工程6: 4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチルベンゾイル] アミノ] -5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル

【化157】



40

【0986】

耐圧チューブ内で、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチルベンズアミド(149mg、0.264mmol)をメタノール(8mL)に溶解させ、そしてトリエチルアミン(75μL、0.54mmol)およびPd(dppf)

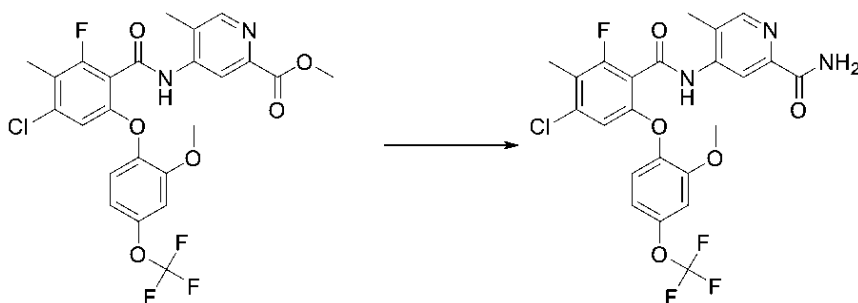
50

Cl₂・DCM (45 mg、0.055 mmol) を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している反応混合物に5分間吹き込んだ。この反応混合物を密封し、そして75℃で16時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そしてセライトのパッドに通した。このセライトをメタノールですすぎ、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~100%の酢酸エチル/石油エーテル) により、4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチルベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル (105 mg、73%) を赤色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 542.09, found 543.3 (M+1)+; 541.2 (M-1)-; 保持時間(方法F): 1.02分 (1.5分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.33 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H) ppm。 ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -57.98, -110.38 ppm。

【0987】

工程7: 4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチルベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド (211)

【化158】



【0988】

4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチルベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル (105 mg、0.193 mmol) およびアンモニア (メタノール中7 Mを3 mL、21.00 mmol) の混合物を室温で20時間攪拌した。さらなる7 Mのアンモニア (メタノール中7 Mを3 mL、21.00 mmol) を添加し、そしてこの反応物を周囲温度で23.5時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~100%の酢酸エチル/石油エーテル)、その後、HPLC精製 (0~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム) および生成物画分の凍結乾燥により、4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチルベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド (22 mg、22%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 527.09, found 528.2 (M+1)+; 526.2 (M-1)-; 保持時間(方法C): 3.53分 (5分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.04 - 8.03 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.28 (s, 6H) ppm。 ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -56.86, -114.46 ppm。

実施例44

4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-メチルベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (201)

10

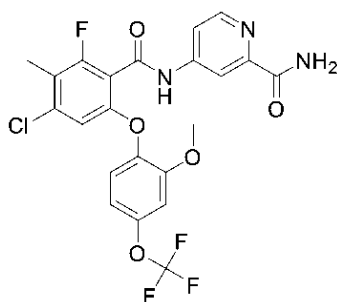
20

30

40

50

【化 1 5 9】



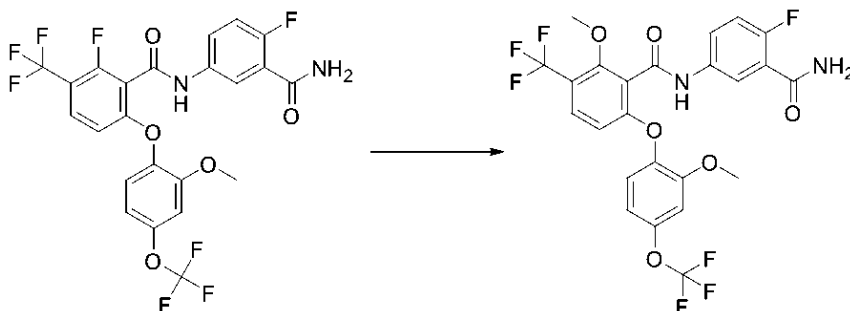
【0 9 8 9】

この化合物を、アミド形成工程（工程 5）において 4-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は実施例 4 3 と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、20 mg（19%）であった。ESI-MS m/z calc. 513.07, found 513.9 ($M+1$); 511.7 ($M-1$); 保持時間(方法 E): 3.32 分（5 分間の実行）。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 5.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -56.89, -114.33 ppm。

実施例 4 5

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (9 2)

【化 1 6 0】

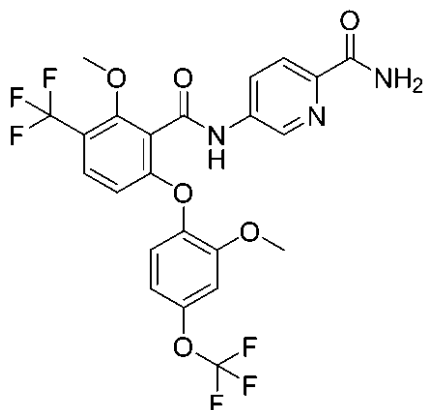


【0 9 9 0】

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (実施例 2、54 mg、0.098 mmol) およびナトリウムメトキシド（メタノール中 0.5 M を 1 mL、0.5 mmol）を 80 °C で 3 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。HPLC 精製（1~99% のアセトニトリル／水）により、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (27 mg、49%) を得た。ESI-MS m/z calc. 562.10, found 563.0 ($M+1$); 保持時間(方法 B): 1.82 分（3 分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 17.3$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.38 - 7.19 (m, 3H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H) ppm。

実施例 4 6

5 - [[2-メトキシ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (202)
【化161】



10

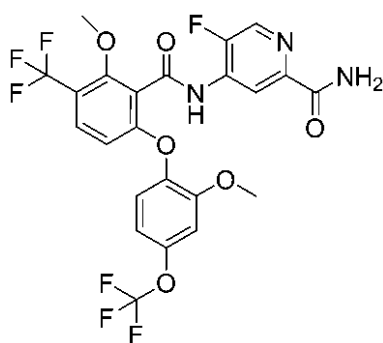
【0991】

この化合物を、実施例45と類似の様式で、193から作製した。HPLC精製後の所望の生成物の収量は、22mg (36%)であった。ESI-MS m/z calc. 545.10, found 546.1 ($M+1$); 544.0 ($M-1$); 保持時間: 3.29分 (方法E)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H) ppm。

20

実施例47

5-フルオロ-4- (2-メトキシ-6- (2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) -3- (トリフルオロメチル) ベンゾアミド) ピコリンアミド (128)
【化162】



30

【0992】

化合物128を、上で実施例33に記載した実験に従って調製した。

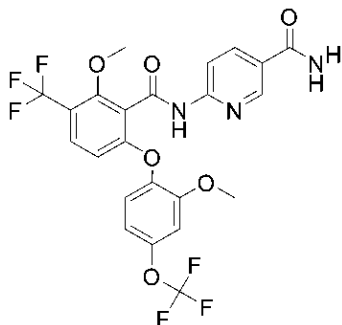
実施例48

6 - [[2-メトキシ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-3-カルボキサミド (205)

40

50

【化 1 6 3】

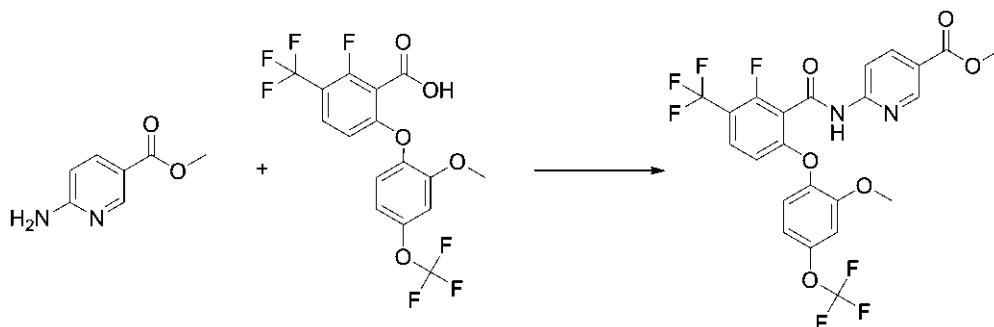


10

【0 9 9 3】

工程 1: 6-[[2-フルオロ-6-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

【化 1 6 4】



20

【0 9 9 4】

2-フルオロ-6-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (100 mg、0.241 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の氷冷溶液に、DMF (10 μ L、0.13 mmol) および塩化オキサリル (70 μ L、0.8024 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。この生成物をジクロロメタン (2 mL) に溶解させ、そして 6-アミノピリジン-3-カルボン酸メチル (33 mg、0.22 mmol) および TEA (210 μ L、1.507 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中の溶液に 0℃で滴下により添加した。この混合物を室温まで昇温させ、そして 16 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (0~100%の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、6-[[2-フルオロ-6-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (15 mg、11%) をオフホワイトの蠟状固体として得た。ESI-MS m/z calc. 548.08, found 549.0 ($M+1$); 保持時間(方法F): 1.11分 (1.5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.37 (ddd, J = 8.3, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.41 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 3H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 3H) ppm。

30

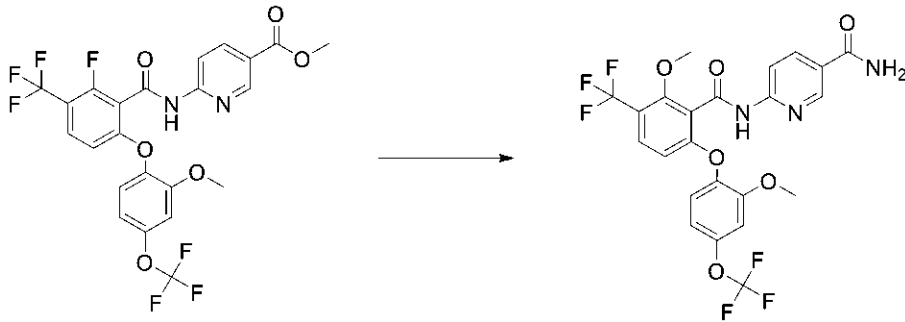
40

【0 9 9 5】

工程 2: 6-[[2-メトキシ-6-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド (205)

50

【化 1 6 5】



10

【0 9 9 6】

6-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸メチル(15 mg、0.027 mmol)をアンモニア(メタノール中7 Mを2 mL、14 mmol)に密封チューブ内で溶解させ、そして45℃で16時間撹拌した。さらなるアンモニアを添加し(メタノール中7 Mを1 mL、7 mmol)、そしてこの混合物をさらに48時間保持した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてHPLC(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、6-[[2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド(0.4 mg、2%)を得た。ESI-MS m/z calc. 545.10, found 545.96 (M+1)+; 543.96 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.24分(5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.49 - 8.24 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H) ppm。

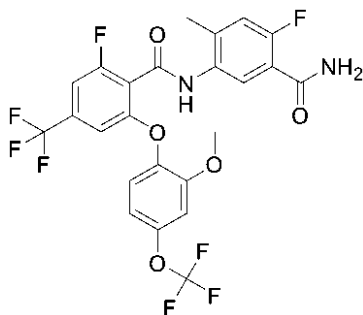
20

実施例 4 9

2-フルオロ-5-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-メチルベンズアミド(139)

30

【化 1 6 6】



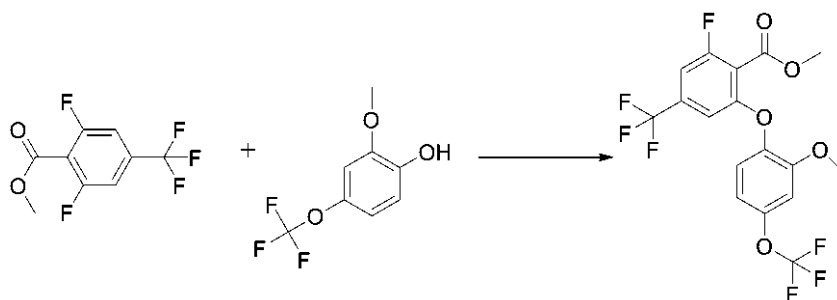
40

【0 9 9 7】

工程 1: 2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル

50

【化167】



10

【0998】

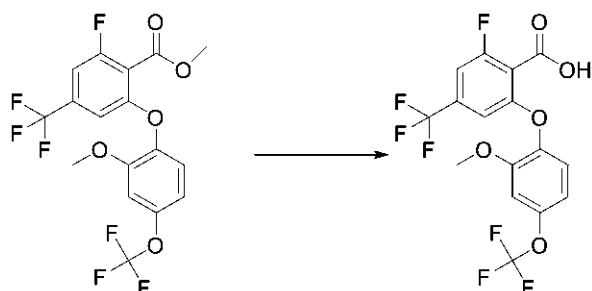
2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(1.173 g、4.885 mmol)のDMF(15 mL)中の溶液に、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(1.017 g、4.886 mmol)およびCs₂CO₃(4.816 g、14.78 mmol)を添加し、そしてこの混合物を80℃で1時間加熱した。この反応物を冷却し、そして酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で希釈し、そしてその層を分離した。その有機層をさらなる塩化ナトリウム溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~5%の酢酸エチル/ヘキサン)により、2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(2.168 g、104%) (NMRによれば0.3当量のDMFを含有する)を得た。ESI-MS m/z calc. 428.05, found 429.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 1.14分(1.5分間の実行)。

20

【0999】

工程2: 2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸

【化168】



30

【1000】

THF(60 mL)中の2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(5.71 g、13.3 mmol)を入れたフラスコに、水性NaOH(2 Mを58 mL、116 mmol)を添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで16時間還流させた。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を0℃まで冷却し、2 MのHClで酸性にし、そしてジクロロメタンで抽出した(3回)。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(5.3 g、96%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 414.03, found 412.9 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 0.73分(1.5分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm。¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -58.44, -63.89, -108.83 (d, J = 9.0 Hz) ppm。

40

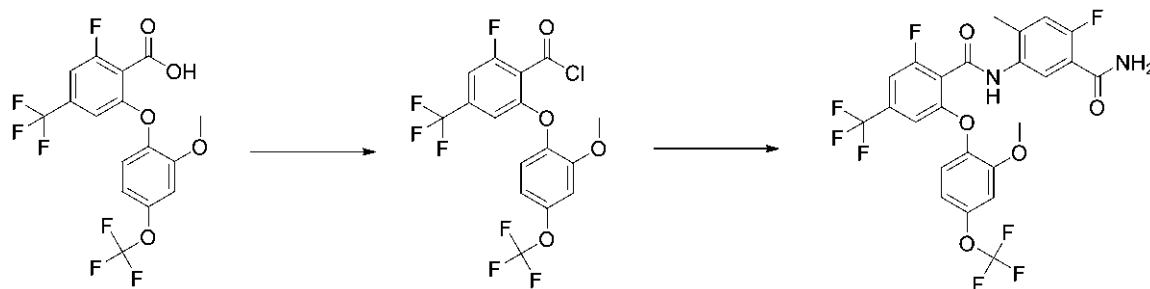
【1001】

工程3: 2-フルオロ-5-[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフ

50

ルオロメトキシ) フェノキシ] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 -
メチル-ベンズアミド (139)

【化169】



10

【1002】

2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (100 mg、0.227 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、0℃でDMF (12 μL、0.16 mmol) を添加し、その後、塩化オキサリル (36 μL、0.41 mmol) を注意深く添加した。5分後、その氷浴を外し、そしてこの反応物を40分間かけて室温まで昇温させた。この溶液を減圧中で濃縮し、そしてジクロロメタンと共沸して (2回)、2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを得た。この残渣をTHF (1.8 mL) に入れ、そして0℃まで冷却した。DIEA (123 μL、0.706 mmol) を添加し、その後、5-アミノ-2-フルオロ-4-メチル-ベンズアミド (調製4に記載されるように調製、40 mg、0.24 mmol) を添加した。得られた溶液を0℃で30分間、次いで室温で2時間攪拌した。HPLC精製 (0~100%のアセトニトリル/水中0.1%のNH₃)、その後、生成物画分の凍結乾燥により、2-フルオロ-5-[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルアミノ]-4-メチル-ベンズアミド (45 mg、35%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 564.09, found 565.0 (M+1)⁺; 保持時間 (方法E): 3.37分 (5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.05 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.82 (1H, s), 3.83 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ppm。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -57.34, -62.02, -112.85 (d, J = 8.6 Hz), -116.80 (td, J = 9.7, 8.5, 4.6 Hz) ppm。

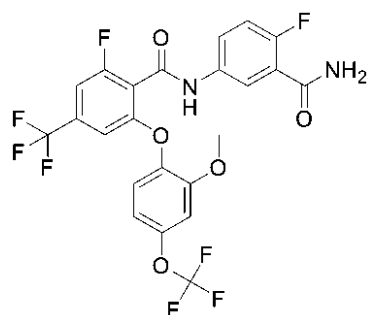
20

30

実施例50

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (140)

【化170】



40

【1003】

この化合物を、実施例49と類似の様式で、2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-

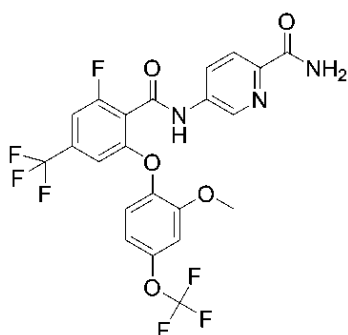
50

(トリフルオロメトキシ)フェノキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドおよび5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミドから作製した。HPLC精製後の所望の生成物の収量は、(70mg、56%)であった。ESI-MS m/z calc. 550.08, found 551.0 ($M+1$); 保持時間(方法E): 3.35分(5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -57.35, -62.04, -112.69 (d, J = 8.6 Hz), -119.00 (d, J = 3.0 Hz) ppm。

10

実施例 5 1

5 - [[2 - フルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (187)
【化171】



20

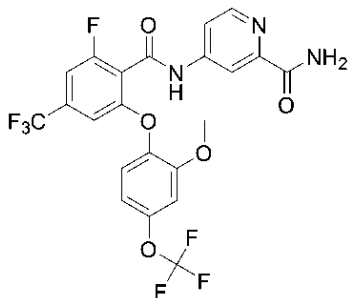
【1004】

この化合物を、実施例 4 9 と類似の様式で、2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドおよび5-アミノピリジン-2-カルボキサミドから作製した。HPLC精製後の所望の生成物の収量は、(30mg、23%)であった。ESI-MS m/z calc. 533.08, found 534.0 ($M+1$); 531.8 ($M-1$); 保持時間(方法E): 3.28分(5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (s, 17H) ppm。

30

実施例 5 2

4 - [[2 - フルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (163)
【化172】



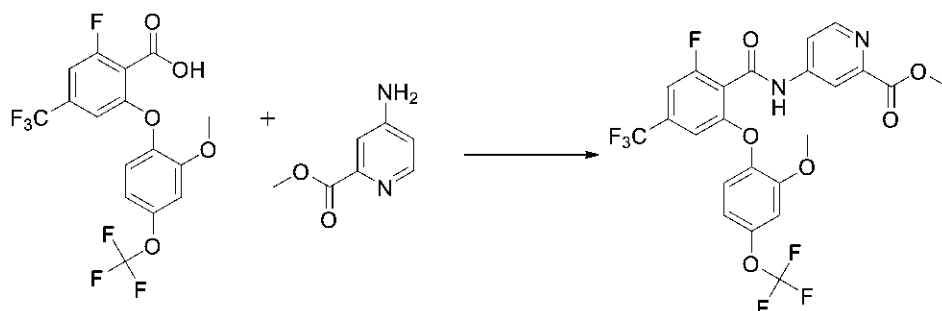
40

【1005】

50

工程 1: 4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化 1 7 3】



10

【1 0 0 6】

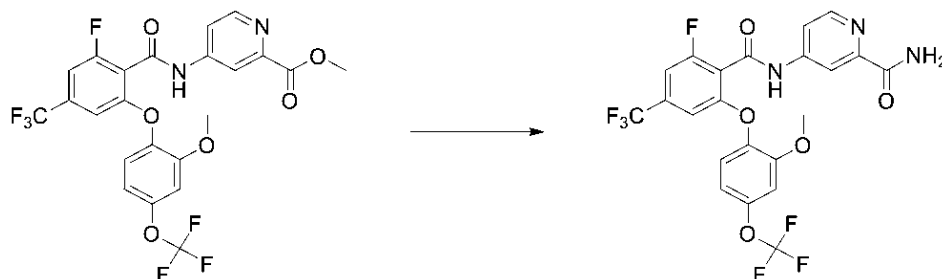
2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (200 mg、0.483 mmol) のジクロロメタン (3.5 mL) 中の溶液に、0℃で DMF (4 μL、0.05 mmol) および塩化オキサリル (145 μL、1.66 mmol) を滴下により添加した。この反応物を 3 時間かけて室温まで昇温させた。この反応混合物を減圧中で濃縮し、ジクロロメタン (3.5 mL) に溶解させ、そして 0℃まで冷却した。4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (95 mg、0.62 mmol) を添加し、その後、トリエチルアミン (360 μL、2.58 mmol) を添加した。得られた混合物を攪拌し、そして 16 時間かけて室温まで温めた。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (30~70%の酢酸エチル/石油エーテル) により、4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (129 mg、49%) を得た。ESI-MS m/z calc. 548.08, found 549.0 (M+1)⁺; 保持時間: 1.04 分 (1.5 分間の実行)。

20

【1 0 0 7】

工程 2: 4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (163)

【化 1 7 4】



40

【1 0 0 8】

4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (129 mg、0.235 mmol) のアンモニア (メタノール中 7 M を 3.8 mL、26.6 mmol) 中の溶液を室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そして HPLC (37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム) により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2

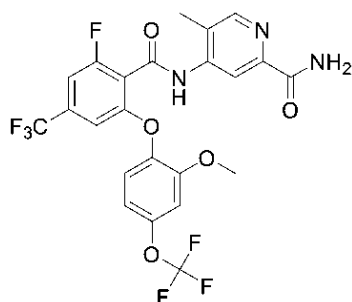
50

ーカルボキサミド (44 mg、35%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 533.08, found 534.0 ($M+1$); 保持時間(方法E): 3.42分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.41 (s, 1H), 8.68 - 8.48 (m, 1H), 8.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = 8.8, 2.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm。

実施例 53

4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (153)

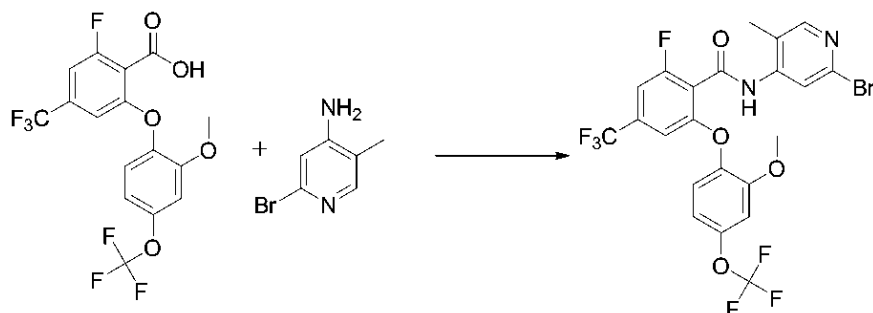
【化175】



【1009】

工程1: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化176】



【1010】

2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (1.80 g、4.35 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 中の溶液に、DMF (36 μ L、0.47 mmol) および塩化オキサリル (1.30 mL、14.9 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を、3時間かけて室温まで昇温させた。この反応混合物を減圧中で濃縮し、ジクロロメタン (25 mL) に溶解させ、そして0℃まで冷却した。2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン (1.10 g、5.88 mmol) を添加し、その後、トリエチルアミン (3.2 mL、23 mmol) を添加した。得られた混合物を攪拌し、そして16時間かけて周囲温度まで温めた。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~60%の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (618 mg、24%) を得た。ESI-MS m/z calc. 582.

00, found 585.0 (M+1)+; 保持時間(方法F): 1.15分 (1.5分間の実行)。

【1011】

工程2: 4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

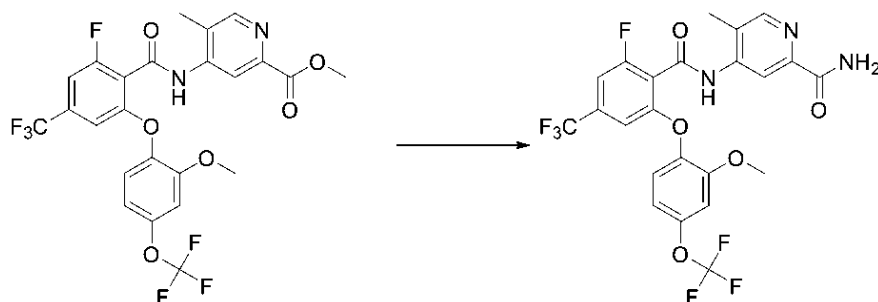
【1012】

N-(2-ブromo-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (618mg, 1.06mmol) のメタノール (11mL) およびトリエチルアミン (337μL, 2.42mmol) 中の溶液に、Pd(dppf)Cl₂·DCM (180mg, 0.2204mmol) を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している反応混合物に5分間吹き込んだ。次いで、この反応混合物を一酸化炭素雰囲気下で75℃で16時間加熱した。この反応混合物を冷却し、メタノールで溶出するセライトのパッドで濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (30~80%の酢酸エチル/石油エーテル) により、4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (346mg, 58%) を淡黄色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 562.10, found 563.0 (M+1)+; 保持時間(方法F): 1.05分 (1.5分間の実行)。

【1013】

工程3: 4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (153)

【化177】



【1014】

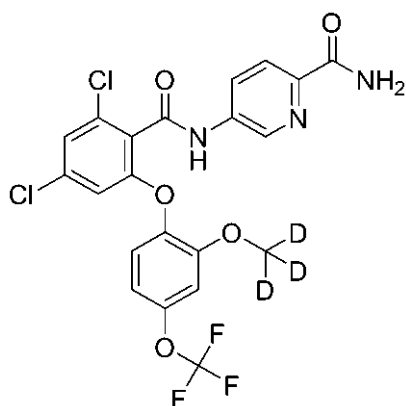
4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (28.5mg, 0.051mmol) およびアンモニア (メタノール中4Mを1.4mL, 5.6mmol) の混合物を室温で72時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてHPLC (37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム) により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (5mg, 18%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 547.10, found 548.0 (M+1)+; 保持時間(方法E): 3.45分 (5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.55 (m, 2H), 7.45 - 7.22 (m, 2H), 7.05 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm。

実施例54

5-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (1

83)

【化178】

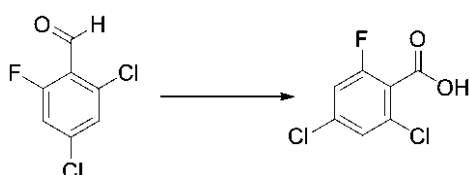


10

【1015】

工程1： 2,4-ジクロロ-6-フルオロ-安息香酸

【化179】



20

【1016】

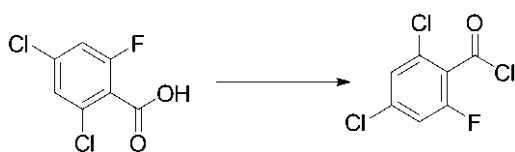
2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンズアルデヒド (1.0 g、5.2 mmol)、2-メチル-2-ブテン (1.8 g、2.7 mL、26 mmol) およびリン酸二水素ナトリウム水和物 (2.14 g、15.5 mmol) の *tert*-BuOH (5.0 mL) / アセトニトリル (3.25 mL) / 水 (5.0 mL) 中の溶液に、0℃で亜塩素酸ナトリウム (1.41 g、15.5 mmol) を添加した。この反応混合物はこの温度で1時間であり、次いで1 M の HCl (50 mL) で酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した (3回)。合わせた有機物を1 M の HCl およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。次いで、固体を20%のジエチルエーテル/ヘキサンで摩砕し、濾過し、そしてさらなる20%のジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄して、2,4-ジクロロ-6-フルオロ-安息香酸 (700 mg、65%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.29 (br s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H) ppm。

30

【1017】

工程2： 2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイルクロリド

【化180】



40

【1018】

2,4-ジクロロ-6-フルオロ-安息香酸 (5.1 g、24.4 mmol) および DMF (173 μL、2.23 mmol) のジクロロメタン (51 mL) 中の溶液に、0℃で塩化オキサリル (10.2 mL、117 mmol) を滴下により添加した。この混合物をN₂雰囲気下で室温で5時間攪拌した。転換を、モルホリン付加体形成についての試験によるUPLCにより監視した。その溶媒を減圧中でエバポレートして、2,4-ジクロ

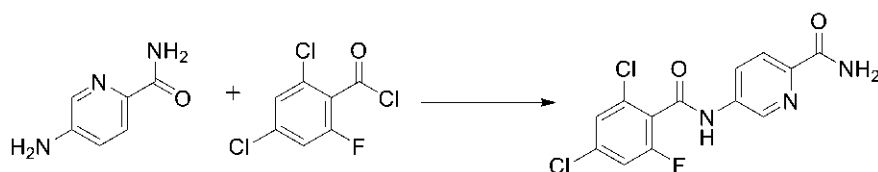
50

ロー 6-フルオロ-ベンゾイルクロリドを得た。

【1019】

工程3： 5-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

【化181】



10

【1020】

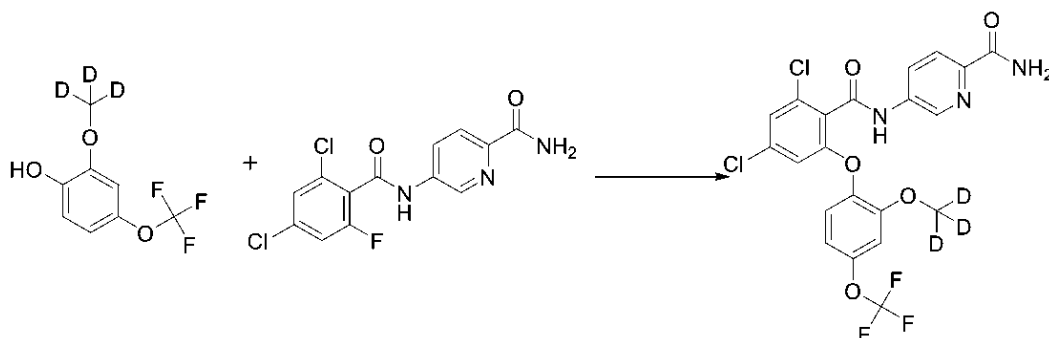
2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイルクロリド (2.5 g、11.0 mmol) および DIEA (4.8 mL、27 mmol) の1-メチル-ピロリジン-2-オン (25 mL) 中の溶液に、0℃で、5-アミノピリジン-2-カルボキサミド (1.51 g、11.0 mmol) のジクロロメタン (12.5 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この反応物を室温まで昇温させ、そして16時間攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、そして得られた懸濁物を濾過して、5-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (1.2 g、33%) を得た。ESI-MS m/z calc. 326.99, found 328.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.16分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 1H), 8.29 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.76 (dq, J = 4.2, 2.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H) ppm。

20

【1021】

工程4： 5-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (183)

【化182】



30

【1022】

5-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (44 mg、0.13 mmol) のDMF (1 mL) 中の溶液に、2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (28 mg、0.13 mmol) を添加し、その後、K₂CO₃ (56 mg、0.40 mmol) を添加した。この反応物を80℃で1時間加熱した。この反応物をDMSO (0.5 mL) で希釈し、濾過し、そしてHPLC (1~99%のアセトニトリル/5 mMのHCl) により精製して、5-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (41 mg、58%) を得た。ESI-MS m/z calc. 518.05, found 518.9 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.83分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 2.5

40

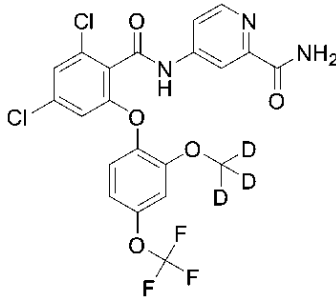
50

Hz, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H) 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H) ppm。

実施例 5 5

4 - [[2 , 4 - ジクロロ - 6 - [2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (1 7 9)

【化 1 8 3】



10

【 1 0 2 3】

この化合物を、実施例 5 4 と類似の様式で、4 - [(2 , 4 - ジクロロ - 6 - フルオロ - ベンゾイル) アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミドおよび 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノールから作製した。HPLC 精製後の所望の生成物の収量は、10 mg (13%) であった。ESI-MS m/z calc. 518.04, found 518.9 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.6 分 (3 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H) ppm。

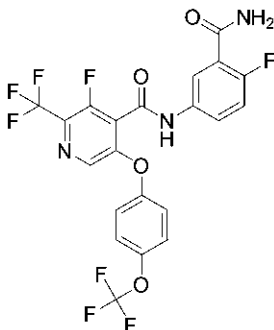
20

実施例 5 6

N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - フルオロ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (6 2)

30

【化 1 8 4】

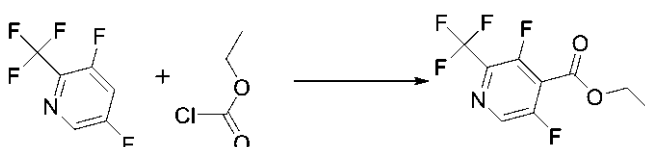


40

【 1 0 2 4】

工程 1 : 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸エチル

【化 1 8 5】



50

【1025】

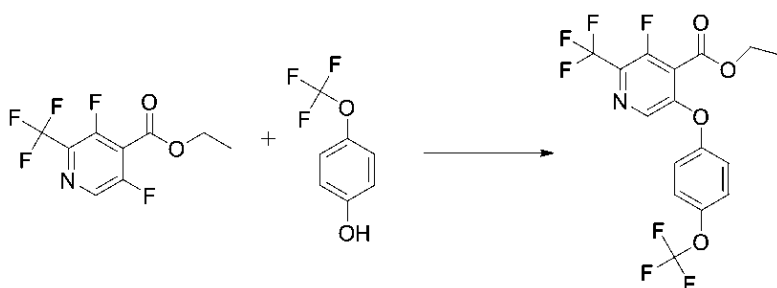
3, 5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (9.0 g、49 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液を -78℃ まで冷却し、そして LDA (エチルベンゼン/THF/ヘプタン中 2 M を 27 mL、54.00 mmol) で、その内部温度を -65℃ 未満の温度に維持しながら処理した。この反応混合物を -78℃ で 40 分間攪拌し、その後、クロロエチルホルメート (6.1 mL、63.8 mmol) を 10 分間かけて、内部反応温度を -65℃ 未満の温度に維持しながら滴下により添加した。この混合物を -78℃ で 30 分間攪拌し、次いで 1 時間かけて室温まで昇温させた。この混合物を、飽和水性 NH₄Cl の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル (100 mL) で希釈した。その有機層を分離し、そして水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~5% の酢酸エチル/石油エーテル) により、3, 5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル (7.4 g、59%) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。

10

【1026】

工程 2: 3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル

【化186】



20

【1027】

DMA (20 mL) 中の 3, 5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル (1.87 g、7.33 mmol) および 4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (950 μL、7.33 mmol) を入れたフラスコを 0℃ まで冷却し、そして Cs₂CO₃ (4.78 g、14.7 mmol) で一度に処理した。この反応混合物を室温まで昇温させ、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~10% の酢酸エチル/ヘキサン) により、3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル (2.22 g、73%) を得た。ESI-MS m/z calc. 413.05, found 414.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 2.16 分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。

30

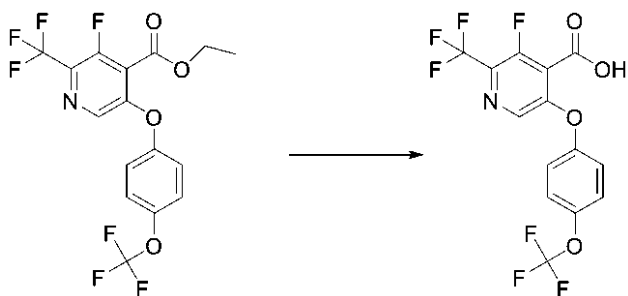
40

【1028】

工程 3: 3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸

50

【化187】



10

【1029】

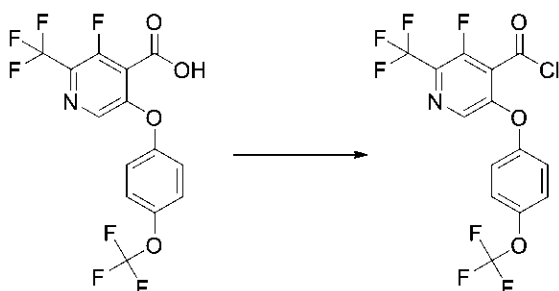
3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル(2.22g、5.37mmol)のTHF(22mL)中の溶液に、水性NaOH(3Mを20mL、60mmol)を添加し、その後、固体のNaOH(500mg、12.5mmol)を添加した。この反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いで0℃まで冷却し、そして6MのHClでゆっくりと酸性にした。得られた沈殿物を濾過し、そして水で洗浄した。その水性の濾過物をジクロロメタンで抽出し、そして上記沈殿物と合わせた。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸(1.97g、95%)を得た。ESI-MS m/z calc. 385.02, found 386.0 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.73分(3分間の実行)。

20

【1030】

工程4: 3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニルクロリド

【化188】



30

【1031】

3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸(200mg、0.519mmol)およびDMF(10μL、0.13mmol)のジクロロメタン(2mL)中の溶液に、0℃で塩化オキサリル(70μL、0.80mmol)を滴下により添加した。この反応混合物を室温で30分間攪拌した。転換を、モルホリン付加体形成についての試験によるUPLCにより監視した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニルクロリドを得た。

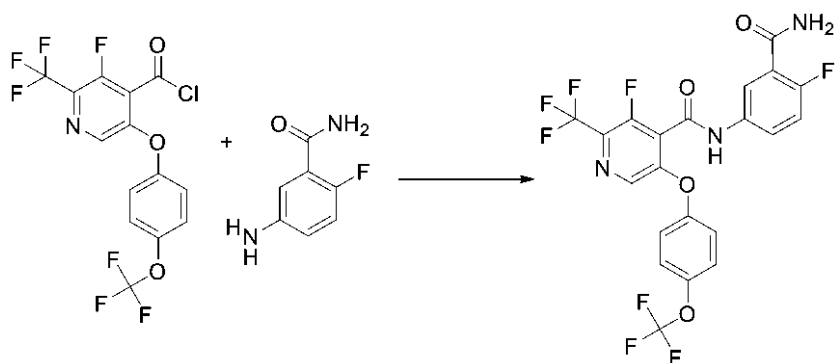
40

【1032】

工程5: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(62)

50

【化 1 8 9】



10

【1 0 3 3】

5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド (78 mg、0.51 mmol) および DIEA (250 μ L、1.44 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液を、0℃で、3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニルクロリド (200 mg、0.496 mmol) の THF (3 mL) / ジクロロメタン (2 mL) 中の溶液で N_2 雰囲気下で処理した。この反応混合物を室温まで昇温させ、そして1時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機層を1 M の HCl で洗浄し (2 回)、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~80% の酢酸エチル/ヘキサン) により、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (68 mg、26%) を得た。ESI-MS m/z calc. 521.06, found 522.1 ($M+1$); 保持時間 (方法B): 1.74 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 3H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H) ppm。

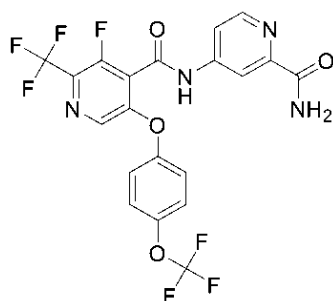
20

実施例 5 7

N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (61)

30

【化 1 9 0】



40

【1 0 3 4】

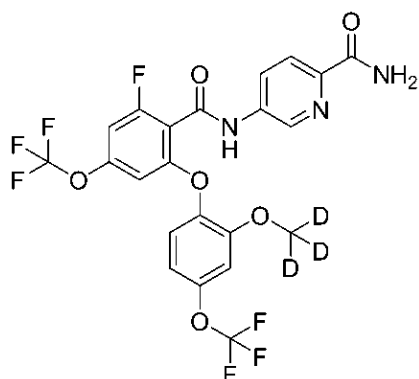
この化合物を、アミド形成工程 (工程 5) において 4-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は実施例 5 6 と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、76 mg (30%) であった。ESI-MS m/z calc. 504.07, found 505.1 ($M+1$); 保持時間 (方法B): 1.74 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H) ppm。

50

実施例 58

5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(173)

【化191】

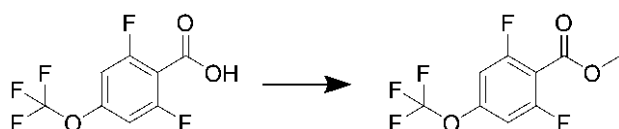


10

【1035】

工程1: 2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル

【化192】



20

【1036】

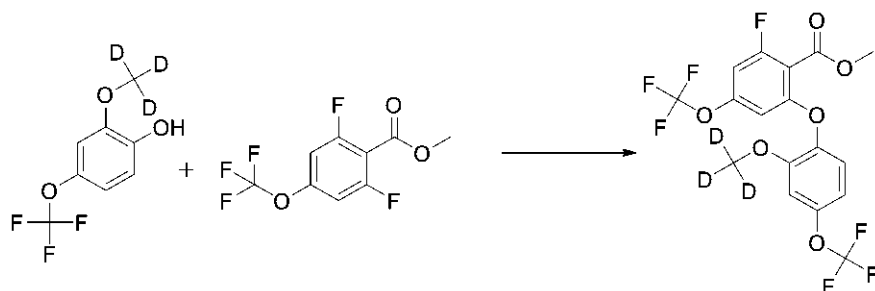
硫酸(300 μL、5.63 mmol)を、2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(677 mg、2.80 mmol)のメタノール(6.5 mL)中の溶液に添加し、そしてこの反応物を65℃で14時間攪拌した。さらなる硫酸(300 μL、5.628 mmol)をこの反応物に添加し、そして65℃でさらに17時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、そして水とジクロロメタンとの間で分配した。その有機層を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして低温で減圧中で注意深く濃縮して(注意:生成物は揮発性である)、2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル(580 mg、81%)を無色液体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 - 7.45 (m, 2H), 3.91 (s, 3H) ppm。

30

【1037】

工程2: 2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル

【化193】



40

【1038】

DMF(7 mL)中の2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル(550 mg、2.15 mmol)、2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリ

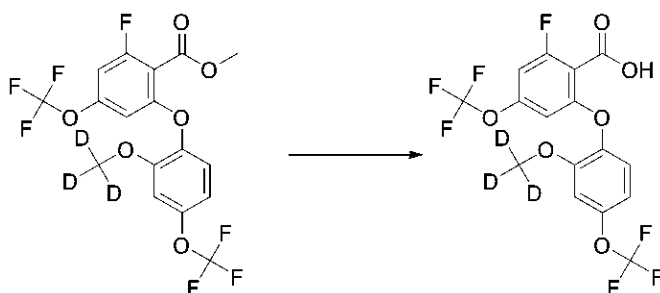
50

リフルオロメトキシ) フェノール (461mg、2.18mmol) および Cs_2CO_3 (2.38g、7.29mmol) を75℃で20分間攪拌した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~30%の酢酸エチル/ヘキサン) により、2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル (700mg、73%) を無色粘性液体として得た。ESI-MS m/z calc. 447.06, found 448.0 ($M+1$)+; 保持時間(方法C): 3.06分 (5分間の実行)。

【1039】

工程3: 2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

【化194】



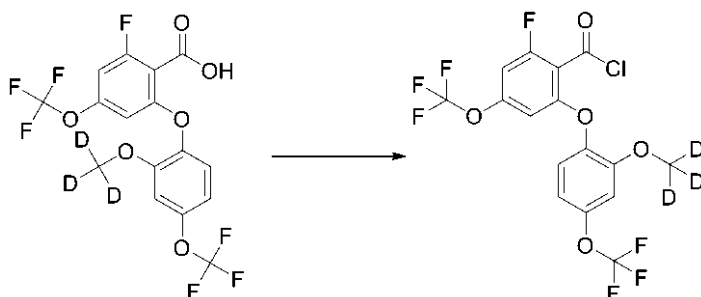
【1040】

2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル (660mg、1.48mmol) のメタノール (6mL) 中の溶液を水性 NaOH (1Mを6mL、6mmol) で処理した。この反応物を室温で2時間攪拌した。さらなる水性 NaOH を添加し (1Mを4.5mL、4.5mmol)、そしてこの反応物を60℃で4.5時間加熱した。この反応物を、12Mの HCl でpH約1まで酸性にし、次いで水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (592mg、92%) を粘性黄色液体として得た。ESI-MS m/z calc. 433.05, found 434.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法A): 0.71分 (1分間の実行)。

【1041】

工程4: 2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド

【化195】



【1042】

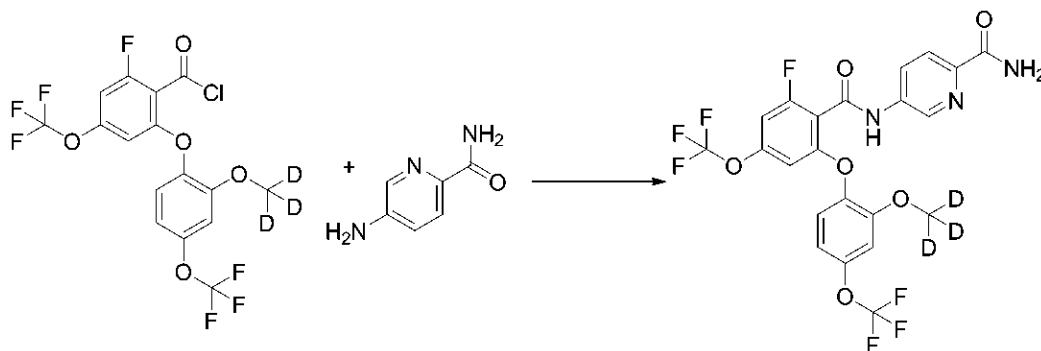
2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (200mg、0.462mmol) および DMF (20μL、0.26mmol) のジクロロメタン (2mL) 中の

溶液に、0℃で塩化オキサリル（300 μL、3.44 mmol）をN₂雰囲気下で滴下により添加した。10分後、その氷浴を外し、そしてこの反応物を20分間かけて室温まで昇温させた。転換を、ピペリジン付加体形成についての試験によるUPLCにより監視した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリドを得た。

【1043】

工程5： 5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（173）

【化196】



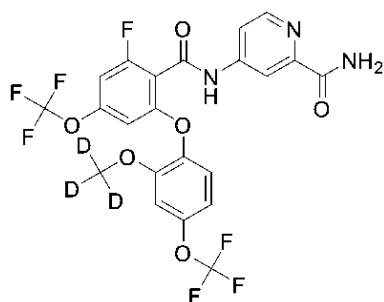
【1044】

5-アミノピリジン-2-カルボキサミド（47 mg、0.35 mmol）のジクロロメタン（1 mL）およびDIEA（80 μL、0.46 mmol）中の攪拌スラリーに、0℃で、冷却した2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド（104 mg、0.230 mmol）のジクロロメタン（1 mL）中のスラリーを滴下により添加した。10分後、この反応混合物を氷浴から取り出し、そして室温で18時間攪拌した。この反応物を減圧中で濃縮し、そしてHPLC（10～99%のアセトニトリル／5 mMのHCl）により精製して、5-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（24 mg、19%）を得た。ESI-MS m/z calc. 552.10, found 552.9 (M+1)⁺;保持時間(方法C): 2.57分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.93 (m, 1H), 6.56 (s, 1H) ppm。

実施例 59

4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（172）

【化197】



10

20

30

40

50

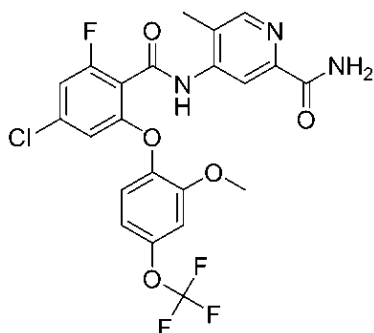
【1045】

バイアルに、2-プロパノール（1.5 mL）中の2-フルオロ-6-〔2-（トリジ
ュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-4-（トリフルオ
ロメトキシ）安息香酸（実施例58に記載されるように調製、100 mg、0.231 m
mol）、4-〔（Z）-〔（tert-ブチルアミノ）-フェニルスルファニル-メチ
レン〕アミノ〕ピリジン-2-カルボキサミド（調製1に記載されるように調製、81 m
g、0.25 mmol）、およびトリス〔（Z）-1-メチル-3-オキソブター-1-
エノキシ〕鉄（8.5 mg、0.024 mmol）を入れ、そして80℃で空気の雰囲気
下で15時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび1 MのHCl
で希釈した。2つの層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせ
た有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。HPLC精製（
1~99%のアセトニトリル/5 mMのHCl）により、4-〔〔2-フルオロ-6-〔
2-（トリジウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-4-
（トリフルオロメトキシ）ベンゾイル〕アミノ〕ピリジン-2-カルボキサミド（40 m
g、31%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 552.10, found 553.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法C): 2.56分（5分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
δ 11.34 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.93 (m, 1H), 6.56 (s, 1H) ppm。

実施例60

4-〔〔4-クロロ-2-フルオロ-6-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンゾイル〕アミノ〕-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド（130）

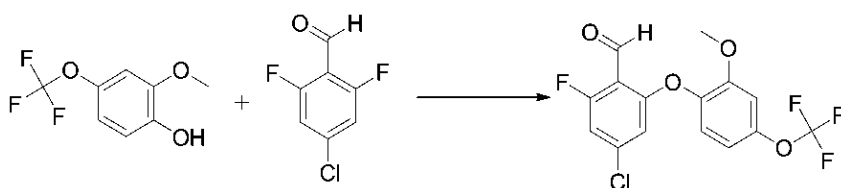
【化198】



【1046】

工程1： 4-クロロ-2-フルオロ-6-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンズアルデヒド

【化199】



【1047】

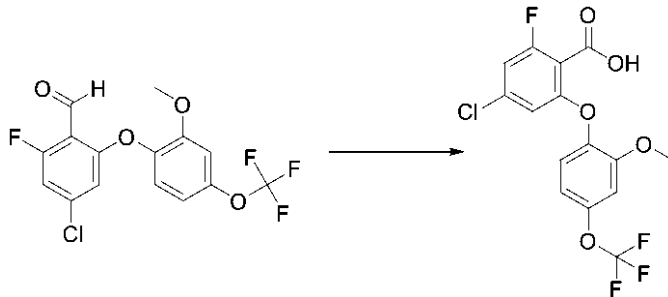
2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノール（2.3 g、11.1 mmol）、Cs₂CO₃（4.8 g、14.7 mmol）および4-クロロ-2,6-ジフル
オロベンズアルデヒド（2.0 g、11.3 mmol）をDMF（12 mL）中で合わ
せ、そして16時間拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を水とジクロ

ロメタンとの間で分配した。その有機層を濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（0～50%の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド（3.4g、84%）を無色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 364.01, found 365.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 1.08分（1.5分間の実行）。

【1048】

工程2： 4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

【化200】



10

【1049】

4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド（3.40g、9.32mmol）およびリン酸二水素ナトリウム水和物（1.3g、10.8mmol）のtert-ブチルアルコール（20mL）／水（10mL）中の懸濁物を0℃まで冷却し、そして2-メチル-2-ブテンの溶液（THF中2Mを14mL、28mmol）で処理し、その後、亜塩素酸ナトリウム（1.3g、11.50mmol）を30分間かけて少しずつ添加した。この混合物を室温まで昇温させ、そして16時間撹拌した。この反応混合物を2MのHClを使用してpH1～2まで酸性にし、そしてジクロロメタンで分配した。その有機層を乾燥させ（相分離カートリッジ）、そして減圧中で濃縮して、4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸（3.82g、108%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 380.01, found 379.1 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 0.71分（1.5分間）。

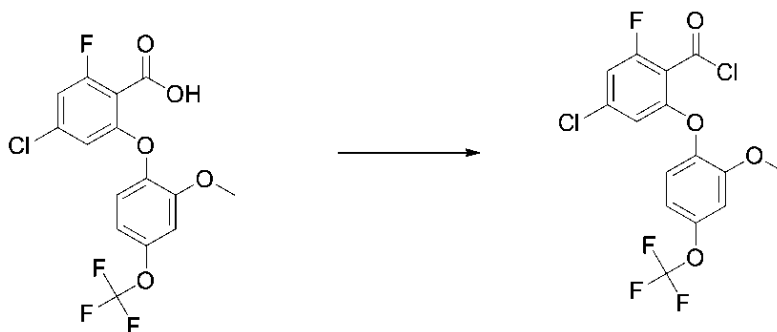
20

30

【1050】

工程3： 4-クロロ-2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンゾイルクロリド

【化201】



40

【1051】

4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸（1.5g、3.7mmol）のジクロロメタン（20mL）中の氷冷溶液に、DMF（33μL、0.43mmol）および塩化オキサリル（1.1mL、12.6mmol）を添加した。この反応物を室温まで温め、そして3.5時間撹拌した。

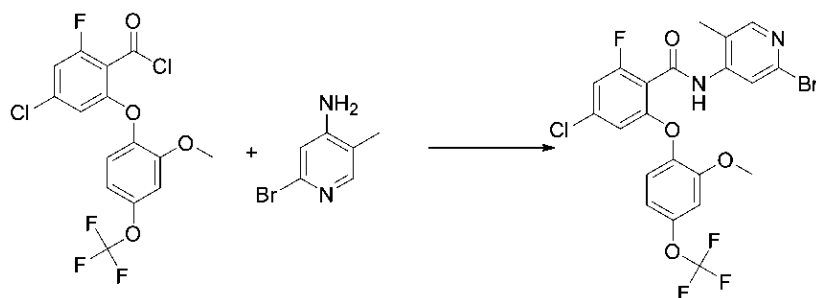
50

この反応混合物を減圧中で濃縮して、4-クロロ-2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンゾイルクロリドを得た。

【1052】

工程4： N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド

【化202】



10

【1053】

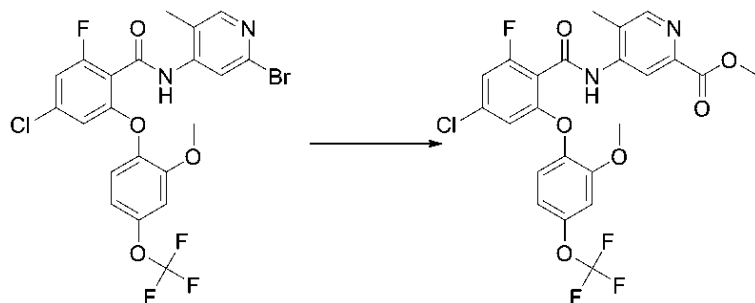
4-クロロ-2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンゾイルクロリド (3.7 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の溶液に、0℃で2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン (900 mg、4.81 mmol) およびトリエチルアミン (2.7 mL、19 mmol) を添加した。この反応混合物を室温まで昇温させ、そして16時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~20%の酢酸エチル/石油エーテル) により、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (742 mg、36%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 547.98, found 551.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 1.13分 (1.5分間の実行)。

20

【1054】

工程5： 4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化203】



40

【1055】

N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (742 mg、1.35 mmol) のメタノール (13 mL) およびトリエチルアミン (430 μL、3.09 mmol) 中の溶液に、Pd(dppf)Cl₂·DCM (229 mg、0.280 mmol) を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している混合物に5分間吹き込んだ。この反応混合物を75℃で一酸化炭素雰囲気下で16時間加熱した。この反応混合物をセライトのパッドで濾過した。このセライトをメタノールですすぎ、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (30~80%の酢酸エチル/石油

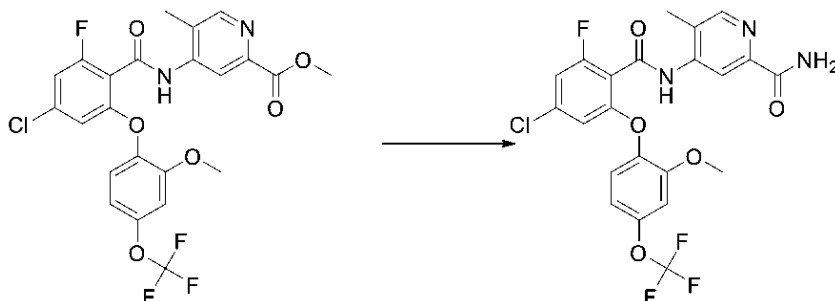
50

エーテル)により、4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル(593mg、83%)を淡黄色の透明油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 528.07, found 529.0 (M+1)+; 保持時間(方法F): 1.03分(1.5分間の実行)。

【1056】

工程6: 4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(130)

【化204】



10

【1057】

4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル(35mg、0.07mmol)およびアンモニア(メタノール中7Mを1.83mL、12.81mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。SPM32シリカ金属スカベンジャー(150mg)を添加し、そしてこの反応物を15分間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%の酢酸エチル/石油エーテル)により、4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(6.8mg、20%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 513.07, found 514.0 (M+1)+; 保持時間(方法E): 3.37分(5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 29.9, 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 - 6.95 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) ppm。

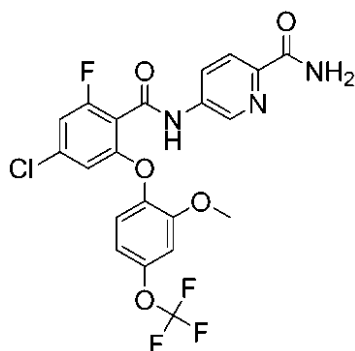
20

30

実施例61

5-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(185)

【化205】



40

【1058】

この化合物を、アミド形成工程において5-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外はN-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-4-クロロ-2-フ

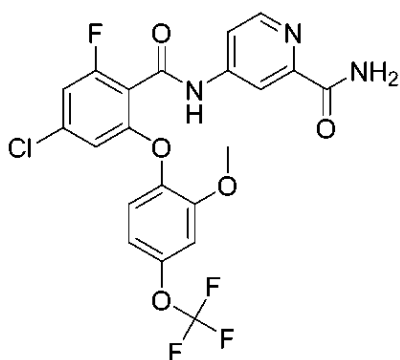
50

ルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (実施例60の工程4)と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、65mg(45%)であった。ESI-MS m/z calc. 499.06, found 499.9 (M+1)+; 497.9 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.15分(5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.64 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H) ppm。

実施例62

4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(170)

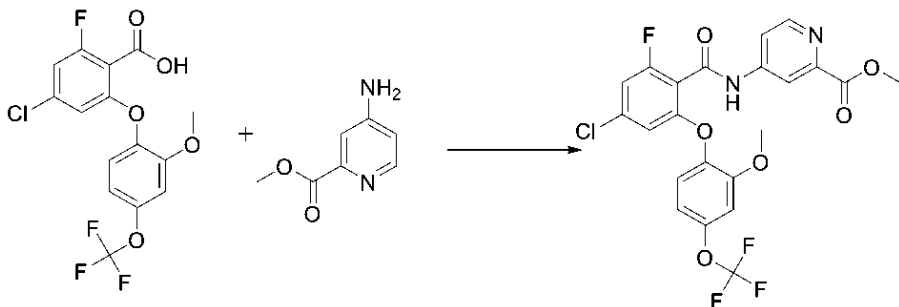
【化206】



【1059】

工程1: 4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化207】



【1060】

この化合物を、アミド形成工程において4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチルを使用したこと以外はN-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド(実施例60の工程4)と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、280mg(69%)であった。ESI-MS m/z calc. 514.06, found 515.2 (M+1)+; 保持時間(方法F): 1.01分(1.5分間の実行)。

【1061】

工程2: 4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(170)

10

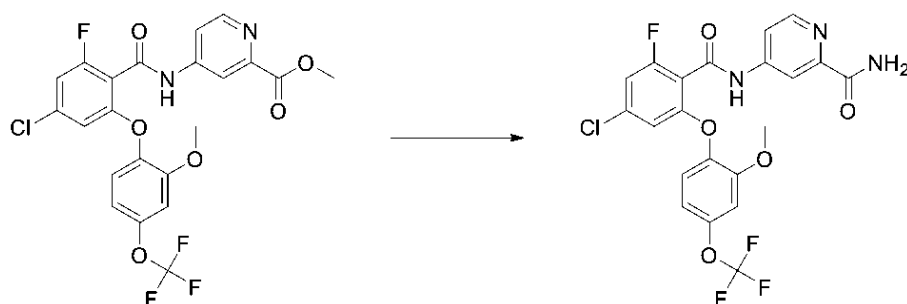
20

30

40

50

【化 208】



10

【1062】

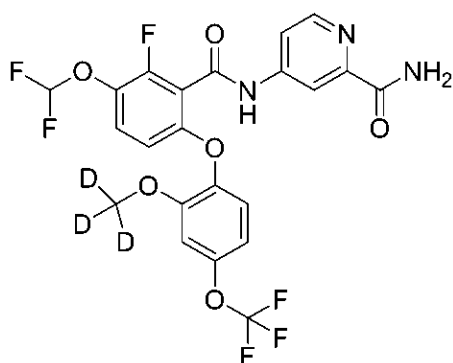
4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(270mg、0.525mmol)をアンモニア(メタノール中7Mを8.4mL、58.8mmol)中でN₂雰囲気下で16時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣を酢酸エチルおよびエーテルで摩砕して、4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(212mg、78%)を得た。ESI-MS m/z calc. 499.06, found 500.0 (M+1)⁺;保持時間(方法E): 3.32分(5分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.64 - 8.48 (m, 1H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.15 (m, 3H), 7.01 (ddd, J = 8.7, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm。

20

実施例 63

4-[[3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(155)

【化 209】



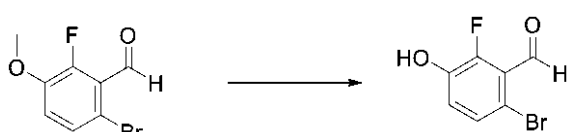
30

【1063】

工程1: 6-ブロモ-2-フルオロ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド

40

【化 210】



【1064】

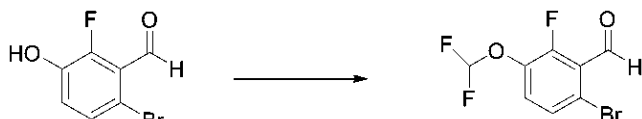
6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド(2.0g、8.6mmol)のジクロロメタン(45mL)中の溶液を、N₂バルーン下で-78℃まで冷却した。三臭化ホウ素(1Mを10mL、10mmol)をN₂雰囲気下で滴下により添加し

50

た。この反応物を室温で16時間攪拌した。この混合物を0℃まで冷却し、そして過剰な三臭化ホウ素を、飽和NaHCO₃溶液でクエンチした。水を添加し、そしてこの溶液をジクロロメタンで抽出した(3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濾過し、そして減圧中で濃縮して、6-ブロモ-2-フルオロ-3-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(1.26g、67%)を得た。ESI-MS m/z calc. 217.94, found 220.9 (M+2)+; 保持時間(方法A): 0.41分(1分間の実行)。

【1065】

工程2: 6-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-ベンズアルデヒド
【化211】



10

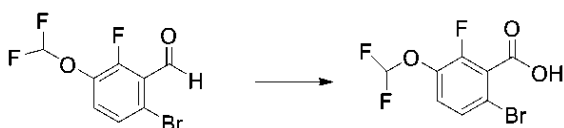
【1066】

6-ブロモ-2-フルオロ-3-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(610mg、2.79mmol)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム(910mg、5.97mmol)、K₂CO₃(385mg、2.79mmol)、DMF(10mL)および水(1mL)を入れたフラスコをN₂雰囲気下で100℃で2時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして水と酢酸エチルとの間で分配した。その有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~20%の酢酸エチル/ヘキサン)により、6-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-ベンズアルデヒド(280mg、37%)を得た。ESI-MS m/z calc. 267.93, found 270.9 (M+1)+; 保持時間(方法A): 0.57分(1分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.62 (ddt, J = 8.9, 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 72.6 Hz, 1H) ppm。

20

【1067】

工程3: 6-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-安息香酸
【化212】



30

【1068】

6-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-ベンズアルデヒド(580mg、2.16mmol)の、tert-BuOH(6mL)、水(3mL)およびアセトニトリル(3mL)中の溶液に、リン酸二水素ナトリウム水和物(395mg、3.29mmol)を添加し、その後、2-メチル-2-ブテン(1.7mL、16mmol)を添加し、そして亜塩素酸ナトリウム(300mg、3.312mmol)を少しずつ添加した。この反応混合物を室温で45分間攪拌した。この反応物を、1MのHCl溶液でpH約2に調整した。その層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、6-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-安息香酸(575mg、94%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 283.93, found 287.0 (M+1)+; 保持時間(方法A): 0.43分(1分間の実行)。

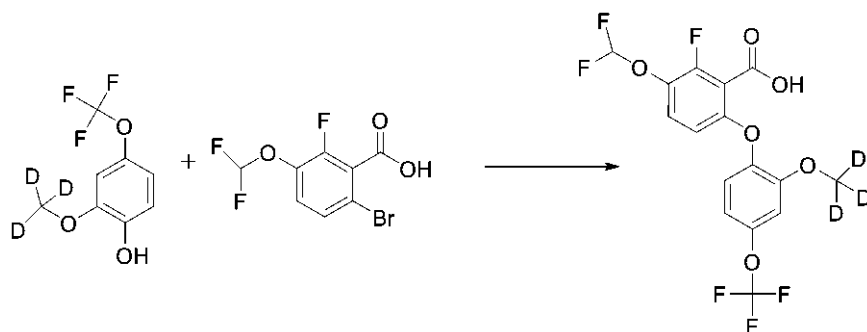
40

【1069】

工程4: 3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

50

【化 2 1 3】



10

【1 0 7 0】

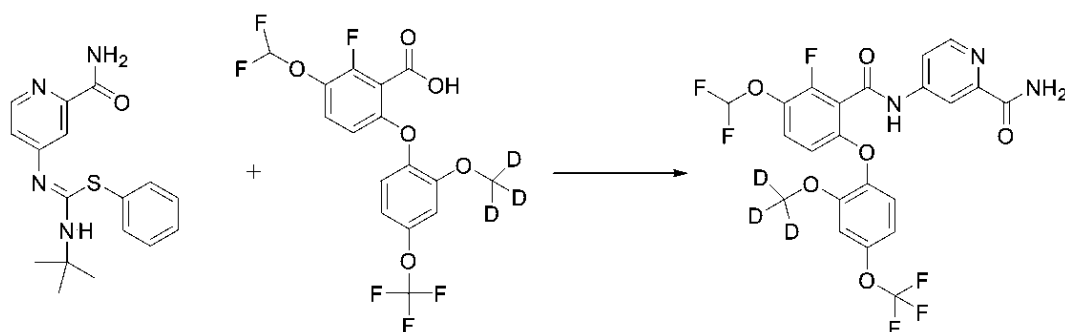
耐圧フラスコに、6-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-安息香酸 (570mg、2.00mmol)、2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (423mg、2.00mmol) および Cs_2CO_3 (820mg、2.51mmol)、およびトルエン (7mL) を添加した。この反応混合物に N_2 を10分間吹き込み、次いでヨウ化銅 (I) (170mg、0.893mmol) を添加した。このフラスコを N_2 でフラッシュし、密封し、そして激しく攪拌しながら 100°C で4時間加熱した。この混合物を放冷し、次いで酢酸エチルおよび水で希釈した。その水層を HCl で酸性にし、そしてその生成物を酢酸エチル中に抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~100%の酢酸エチル/ヘキサン) により、3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (280mg、34%) を得た。ESI-MS m/z calc. 415.06, found 416.1 ($\text{M}+1$); 保持時間(方法B): 1.69分 (3分間の実行)。

20

【1 0 7 1】

工程5: 4-[[3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (155)

【化 2 1 4】



30

【1 0 7 2】

バイアルに、2-プロパノール (1.25mL) 中の3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (75mg、0.18mmol)、4-[(Z)-[(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (調製1に記載されるように調製、62mg、0.19mmol)、トリス [(Z)-1-メチル-3-オキソブター-1-エノキシ] 鉄 (3.1mg、0.0088mmol) を入れ、そして 83°C で空気雰囲気下で24時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタンと1Nの HCl との間で分配した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルク

40

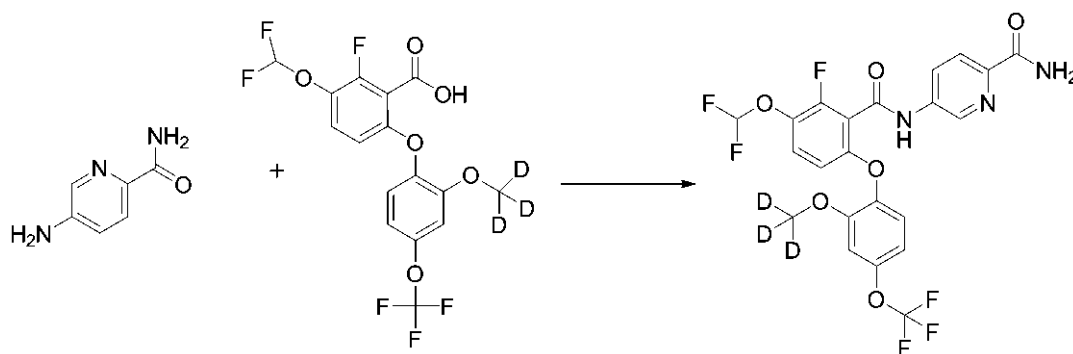
50

ロマトグラフィー（０～６０％の酢酸エチル／ヘキサン）により、４－[[３－（ジフルオロメトキシ）－２－フルオロ－６－[[２－（トリジュウテリオメトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン－２－カルボキサミド（２０ｍｇ、２１％）を得た。ESI-MS m/z calc. 534.10, found 535.2 (M+1)+;保持時間(方法B): 1.63分（３分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 - 7.22 (m, 3H), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.92 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1H) ppm。

実施例 6 4

５－[[３－（ジフルオロメトキシ）－２－フルオロ－６－[[２－（トリジュウテリオメトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン－２－カルボキサミド（１９８）

【化 2 1 5】



【1 0 7 3】

３－（ジフルオロメトキシ）－２－フルオロ－６－[[２－（トリジュウテリオメトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]安息香酸（１００ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）およびDMF（１９ μ Ｌ、０．２４ｍｍｏｌ）中の溶液に、０℃で塩化オキサリル（２１ μ Ｌ、０．２４ｍｍｏｌ）を N_2 雰囲気下で滴下により添加した。この反応混合物を室温まで昇温させ、次いで３０分間攪拌した。次いで、この溶液を、５－アミノピリジン－２－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）およびDIEA（２１０ μ Ｌ、１．２０ｍｍｏｌ）中の攪拌混合物に０℃で滴下により添加した。この反応混合物を室温まで昇温させ、そして１６時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を１ＭのHClで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。HPLC精製（１～９９％のアセトニトリル／５ｍＭのHCl）により、５－[[３－（ジフルオロメトキシ）－２－フルオロ－６－[[２－（トリジュウテリオメトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン－２－カルボキサミド（３６ｍｇ、２７％）を得た。ESI-MS m/z calc. 534.11, found 535.3 (M+1)+;保持時間(方法B): 1.63分（３分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (s, 1H), 8.91 - 8.74 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 - 7.96 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 - 7.01 (m, 4H), 6.99 (ddt, J = 8.8, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H) ppm。

実施例 6 5

ラセミ体のtrans-N-（３－カルバモイル－４－フルオロ－フェニル）－４－[[２－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]－６－（２－メチルシクロプロピル）ピリジン－３－カルボキサミド（１０６）

10

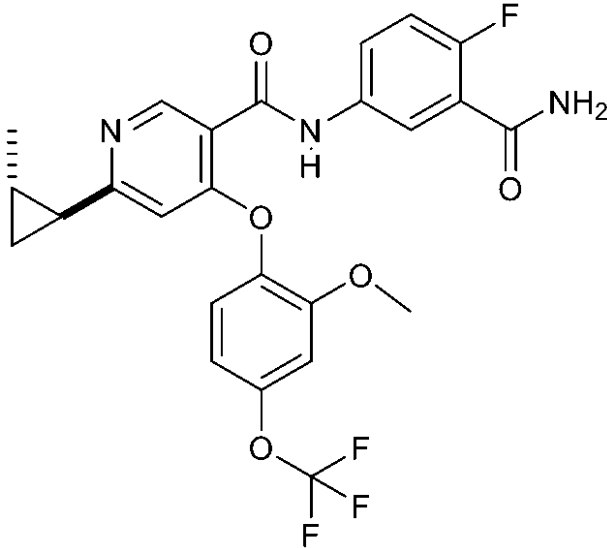
20

30

40

50

【化 2 1 6】



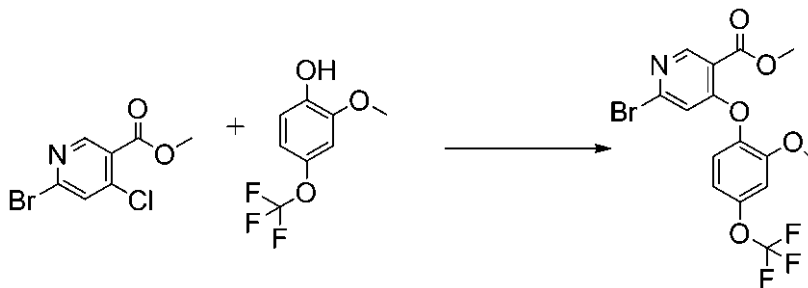
10

【1 0 7 4】

工程 1： 6-ブロモ-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

20

【化 2 1 7】



30

【1 0 7 5】

6-ブロモ-4-クロロピリジン-3-カルボン酸メチル (8.48 g、33.9 mmol) を無水 DMF (85 mL) に溶解させた溶液に、N₂ 雰囲気下で 0℃ で、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (7.05 g、33.9 mmol) を一度に添加し、その後、Cs₂CO₃ (33.1 g、102 mmol) を添加した。この反応物を 10 分間攪拌し、次いで室温まで昇温させ、そして 2 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルとブラインとの間で分配し、そしてその層を分離した。その有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~10% の酢酸エチル/ヘキサン) により、6-ブロモ-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (11.5 g、80%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 420.98, found 422.06 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 A): 0.75 分 (1 分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H) ppm。

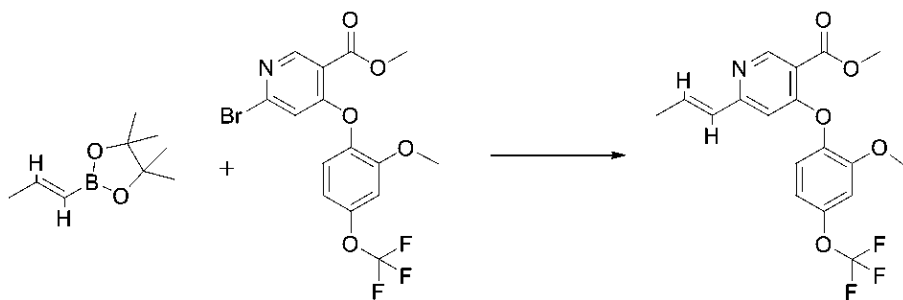
40

【1 0 7 6】

工程 2： 4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[(E)-プロパー-1-エニル]ピリジン-3-カルボン酸メチル

50

【化 2 1 8】

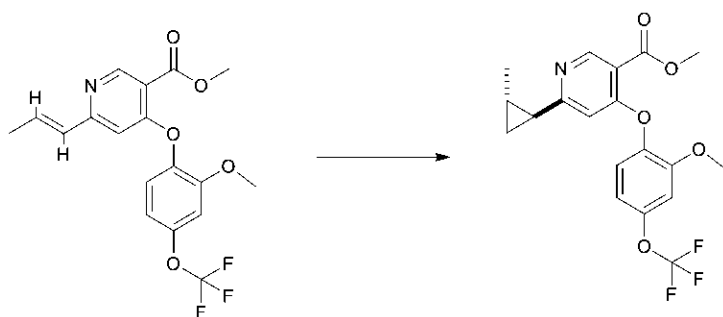


【1 0 7 7】

6-ブロモ-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (2.0 g、4.74 mmol)、*trans*-1-プロペニルボロン酸ピナコールエステル (955 mg、5.68 mmol)、および Pd(dppf)Cl₂·DCM (170 mg、0.232 mmol) を、アセトニトリル (20 mL)、K₂CO₃ 水溶液 (2 M を 12 mL、2.4 mmol) および DMF (7 mL) に入れた。この反応物を 60℃ で 1 時間攪拌し、次いでその加熱を 40℃ まで下げ、そして攪拌を 16 時間続けた。この反応物を冷却し、エーテルで希釈し、そして 50% 飽和の NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (80 g のシリカ、0~40% の酢酸エチル/ヘキサン) により、4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[(*E*)-プロパー-1-エニル]ピリジン-3-カルボン酸メチル (1.325 g、73%) を得た。ESI-MS *m/z* calc. 383.10, found 384.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.6 分 (1 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 15.4, 1.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.84 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3H) ppm。

【1 0 7 8】

工程 3: ラセミ体の *trans*-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸メチル
【化 2 1 9】



【1 0 7 9】

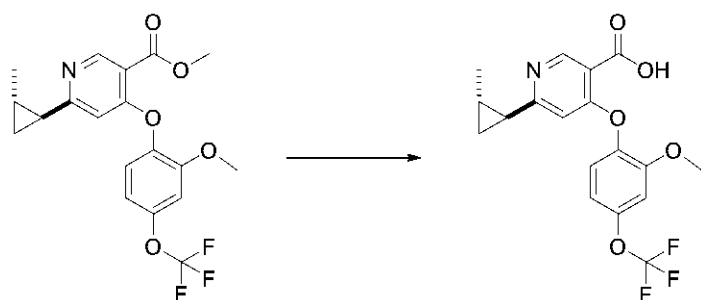
トリメチルスルホニウムヨージド (1.15 g、5.23 mmol) の DMSO (10 mL) および THF (10 mL) 中の攪拌懸濁物に、カリウム *tert*-ブトキシド (600 mg、5.35 mmol) を N₂ 雰囲気下で一度に添加した。30 分後、4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[(*E*)-プロパー-1-エニル]ピリジン-3-カルボン酸メチル (1000 mg、2.609 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を添加した。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。この反応物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~5

0%の酢酸エチル／ヘキサン)により、ラセミ体の *trans*-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸メチル (750 mg、72%)を得た。ESI-MS m/z calc. 397.11, found 398.3 ($M+1$);保持時間(方法A): 0.61分 (1分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.80 (dt, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 1.15 - 1.09 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.76 (ddd, J = 8.2, 6.0, 3.5 Hz, 1H) ppm。

【1080】

工程4: ラセミ体の *trans*-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸

【化220】



【1081】

ラセミ体の *trans*-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸メチル (750 mg、1.89 mmol) のメタノール (5 mL) 中の溶液を 0℃で冷水性 NaOH (1 M を 3.8 mL、3.8 mmol) で処理し、この反応混合物を室温にさせ、そして2時間攪拌し、次いで濃縮した。この粗製反応物を 1 N の HCl とジクロロメタンとの間で分配した。このジクロロメタンを Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、ラセミ体の *trans*-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸 (720 mg、99%)を得た。ESI-MS m/z calc. 383.10, found 384.3 ($M+1$);保持時間(方法A): 0.51分 (1分間)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.00 (dt, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 1H), 1.28 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.03 - 0.91 (m, 1H) ppm。

【1082】

工程5: ラセミ体の *trans*-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド (106)

10

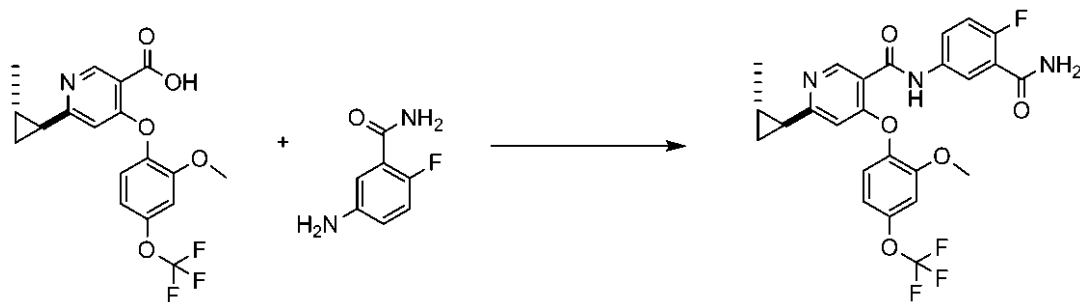
20

30

40

50

【化 2 2 1】



10

【1083】

ラセミ体の *trans*-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸 (103 mg、0.269 mmol) および HATU (103 mg、0.271 mmol) を DMF (1 mL) および DIEA (94 μ L、0.54 mmol) 中で合わせ、そして5分間攪拌した。5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (62 mg、0.40 mmol) を一度に添加し、そしてこの反応物を45℃で1時間攪拌した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして50%飽和の水性 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~15%のメタノール/ジクロロメタン) により、ラセミ体の *trans*-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド (135 mg、95%) を得た。ESI-MS *m/z* calc. 519.14, found 520.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.36分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 8.9, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.07 (ddd, *J* = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.81 (dt, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.74 (ddd, *J* = 9.0, 5.9, 3.6 Hz, 1H) ppm。SFC精製 (36%のメタノール/64%のCO₂, ChiralPak IG (250×21.2 mm) 5 μ mのカラム、流れ=70 mL/分) により、分離したエナンチオマーである *rel*-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド (113) および *rel*-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド (114) を得た。エナンチオマー113および114の絶対立体化学は決定しなかった。

20

30

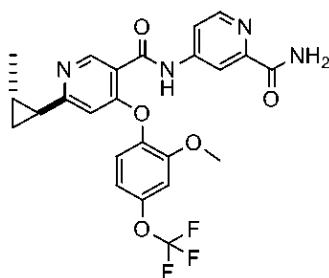
実施例 66

ラセミ体の *trans*-4-(4-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-6-(2-メチルシクロプロピル)ニコチンアミド)ピコリンアミド (109)

40

50

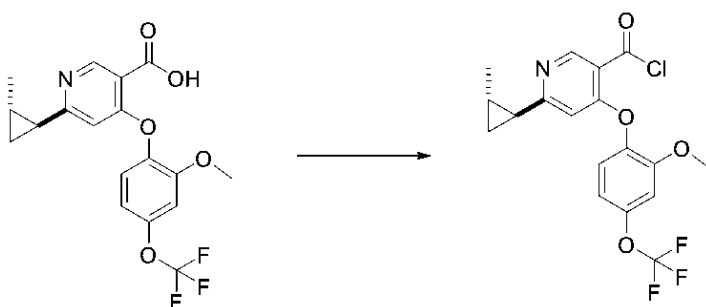
【化 2 2 2】



【1084】

工程 1: ラセミ体の *trans*-4-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボニルクロリド

【化 2 2 3】



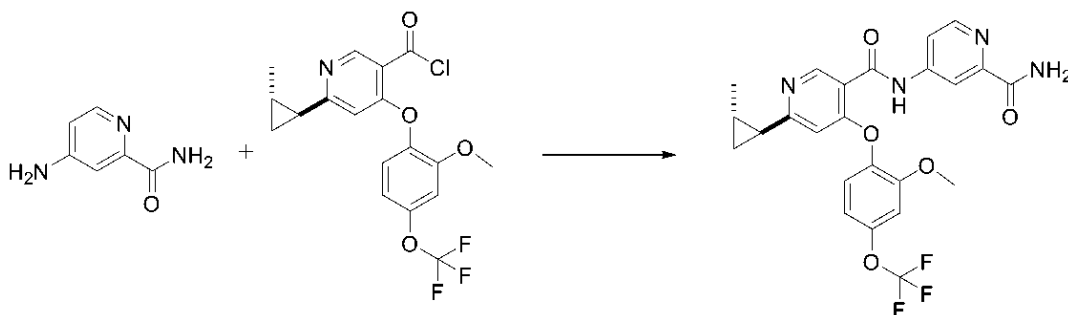
【1085】

ラセミ体の *trans*-4-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸 (460mg、1.20mmol) および DMF (9μL、0.1162mmol) のジクロロメタン (7mL) 中の懸濁物に、0℃で塩化オキサリル (315μL、3.61mmol) を滴下により添加した。この反応物を室温にさせ、そして 30 分間攪拌した。所望の酸塩化物への転換を、モルホリン付加体形成についての試験による UPLC により監視した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、次いでジクロロメタン (3×55mL) と一緒にエバポレートして、ラセミ体の *trans*-4-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボニルクロリドを得た。

【1086】

工程 2: ラセミ体の *trans*-N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド (109)

【化 2 2 4】



【1087】

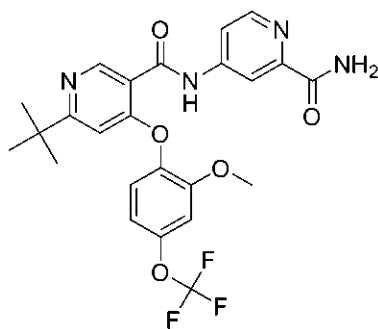
4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (102mg、0.744mmol) をジクロロメタン (2.5mL) および DIEA (260μL、1.49mmol) に溶解させ、そして -10℃まで冷却した。冷却した (-10℃) ラセミ体の *trans*-4-[[2

-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボニルクロリド (240 mg, 0.597 mmol) のジクロロメタン (2.5 mL) 中の溶液を、上記攪拌アミン溶液に滴下により添加した。得られた懸濁物を1時間かけてゆっくりと室温まで昇温させた。DMF (0.5 mL) を添加し、そしてこの反応物をさらに1時間攪拌した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして50%飽和の炭酸ナトリウム、水、およびブラインで洗浄した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (40 g のシリカ、0~10%のメタノール/ジクロロメタン) により精製した。さらなるシリカゲルクロマトグラフィー (40 g のシリカ、0~40%の酢酸エチル/ジクロロメタン) により、ラセミ体の trans-N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド (85 mg, 27%) を得た。ESI-MS m/z calc. 502.15, found 503.4 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.41分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.83 (dt, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 1.16 - 1.12 (m, 1H), 1.10 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.80 - 0.70 (m, 1H) ppm。SFC精製 (36%のメタノール/64%のCO₂, Chiral Pak IG (250×21.2 mm) 5 μmのカラム、流れ=70 mL/分) により、分離したエナンチオマーである rel-N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド (111) および rel-N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(1R, 2R)-2-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド (112) を得た。エナンチオマー111および112の絶対立体化学は決定しなかった。

実施例 67

6-tert-ブチル-N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (93)

【化225】



【1088】

工程1: 6-tert-ブチル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸エチル

10

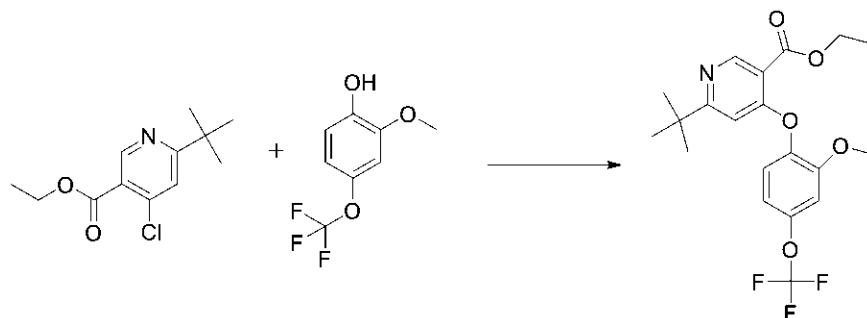
20

30

40

50

【化 2 2 6】



10

【1089】

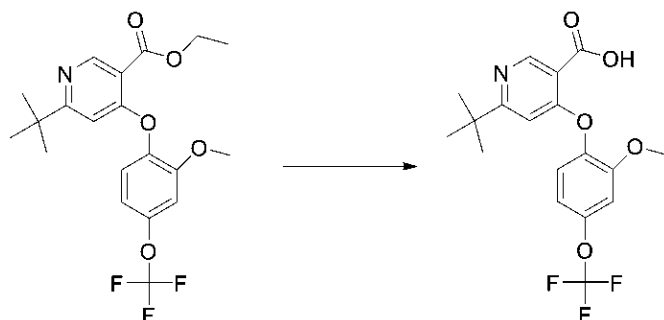
DMF (15 mL) 中の 6-tert-ブチル-4-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸エチル (1.56 g、6.45 mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (1.5 g、7.2 mmol) および Cs_2CO_3 (6.3 g、19 mmol) を入れたバイアルを 80℃ で 16 時間加熱した。この反応混合物を 1 N の HCl でクエンチし、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~30% の酢酸エチル/ヘキサン) により、6-tert-ブチル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸エチル (1.92 g、72%) を得た。ESI-MS m/z calc. 413.15, found 414.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法A): 0.7 分 (1 分間の実行)。

20

【1090】

工程 2: 6-tert-ブチル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸

【化 2 2 7】



30

【1091】

6-tert-ブチル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸エチル (1.90 g、4.60 mmol) のメタノール (20 mL) および水 (15 mL) 中の溶液に、固体の NaOH (1.8 g、45.00 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 0℃ まで冷却し、そして 6 N の HCl でゆっくりと酸性にした。この混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてその有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、6-tert-ブチル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸 (1.64 g、93%) を得た。ESI-MS m/z calc. 385.1137, found 386.2 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 1.41 分 (3 分間の実行)。

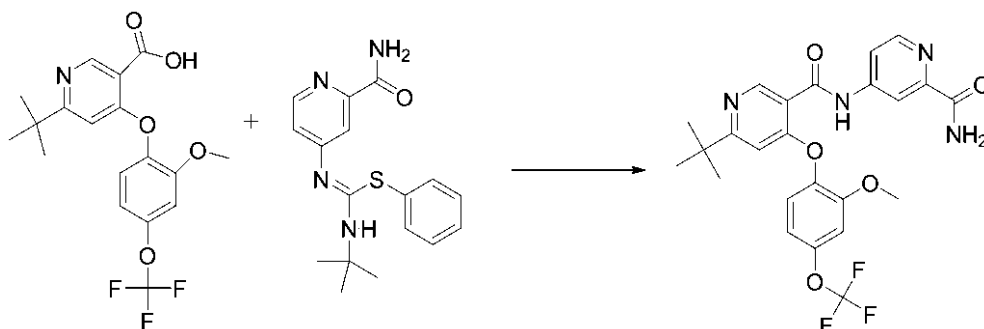
40

【1092】

工程 3: 6-tert-ブチル-N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (93)

50

【化 2 2 8】



10

【1 0 9 3】

耐圧フラスコに、2-プロパノール（2 mL）中の6-tert-ブチル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸（200 mg、0.519 mmol）、4-[(Z)-[(tert-ブチルアミノ)フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（調製1に記載されるように調製、188 mg、0.572 mmol）、トリス[(Z)-1-メチル-3-オキソブター-1-エノキシ]鉄（5.3 mg、0.015 mmol）を入れ、そして83℃で空気の雰囲気下で20時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そしてその溶媒をエバポレートした。シリカゲルクロマトグラフィー（0～60%の酢酸エチル／ヘキサン）により、6-tert-ブチル-N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド（83 mg、32%）を得た。ESI-MS m/z calc. 504.16, found 505.2 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.5分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.22 (s, 9H) ppm。

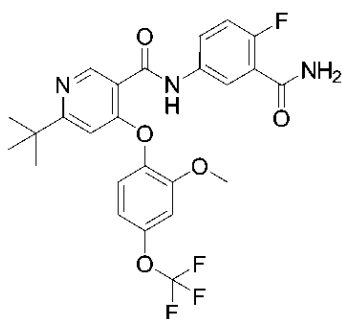
20

実施例 6 8

6-tert-ブチル-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (94)

30

【化 2 2 9】



40

【1 0 9 4】

6-tert-ブチル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸（実施例67の工程2に記載されるように調製、200 mg、0.519 mmol）、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド（80 mg、0.52 mmol）およびHATU（218 mg、0.573 mmol）のDMF（2 mL）中の溶液に、4-メチルモルホリン（200 μL、1.82 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を20時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、そしてその水層を酢

50

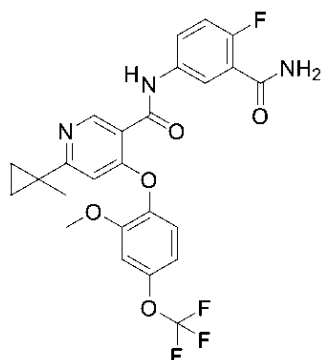
酸エチルにより抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その粗製物質をHPLC（1～99%のアセトニトリル／5mMのHCl）により精製した。その生成物画分を飽和水性 NaHCO_3 で中和し、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、6-tert-ブチル-N-（3-カルバモイル-4-フルオロフェニル）-4-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ピリジン-3-カルボキサミド（155mg、57%）を得た。ESI-MS m/z calc. 521.16, found 522.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.49分（3分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 6.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.21 (s, 9H) ppm。

10

実施例 69

N-（3-カルバモイル-4-フルオロフェニル）-4-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-6-（1-メチルシクロプロピル）ピリジン-3-カルボキサミド（102）

【化230】



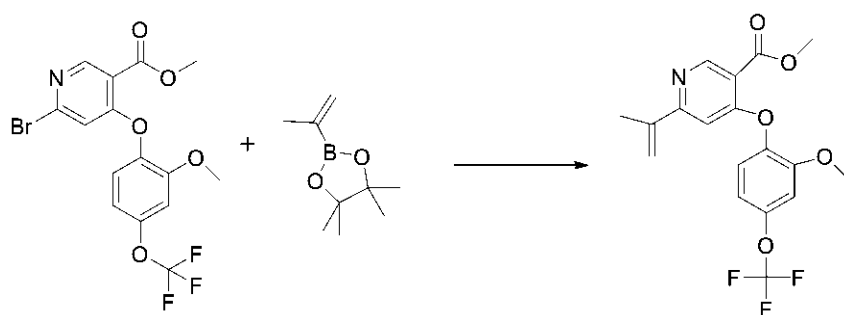
20

【1095】

工程1： 6-イソプロペニル-4-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ピリジン-3-カルボン酸メチル

30

【化231】



40

【1096】

アセトニトリル（20mL）中の6-ブロモ-4-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ピリジン-3-カルボン酸メチル（1.96g、4.64mmol）、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（1.04g、6.19mmol）、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ （380mg、0.465mmol）および水性 K_2CO_3 （2Mを5mL、10mmol）を入れたフラスコをアルゴンでフラッシュし、そして80℃で2時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして水と酢酸エチルとの間で分配した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～30%の酢酸エチル／ヘキサン）により、6-イソプロペニル-4-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ピリ

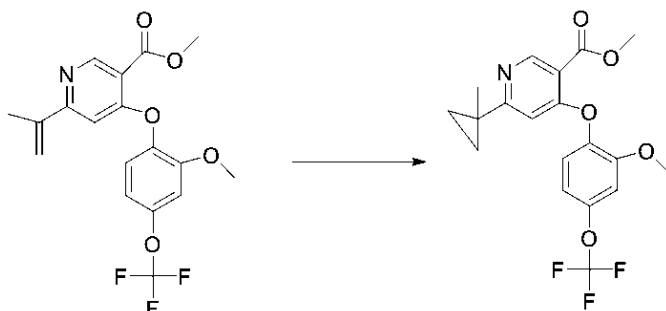
50

ジン-3-カルボン酸メチル (1.09 g、61%) を得た。ESI-MS m/z calc. 383.10, found 384.2 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.65分 (3分間の実行)。

【1097】

工程2: 4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

【化232】



10

【1098】

トリメチルスルホニウムヨード (1.38 g、6.26 mmol) の DMSO (12 mL) および THF (12 mL) 中の攪拌懸濁物に、カリウム *tert*-ブトキシド (703 mg、6.26 mmol) を一度に N₂ 雰囲気下で添加した。30分後、6-イソプロペニル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (1.20 g、3.13 mmol) メチルの THF (1 mL) 中の溶液を添加した。この混合物を3時間攪拌し、次いで水と酢酸エチルとの間で分配した。その有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~30%の酢酸エチル/ヘキサン) により、4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸メチル (486 mg、39%) を得た。ESI-MS m/z calc. 397.11, found 398.2 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.72分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (q, J = 3.5 Hz, 2H), 0.83 (q, J = 3.6 Hz, 2H) ppm。

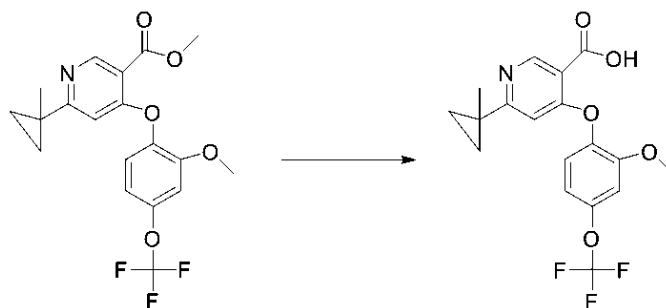
20

30

【1099】

工程3: 4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸

【化233】



40

【1100】

メタノール (5 mL)、THF (5 mL) および水 (5 mL) 中の4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸メチル (500 mg、1.26 mmol) を入れたフラスコに、固体の NaOH (510 mg、12.8 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で45分間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を水に入れ、氷浴内で冷却し、そして6 Mの HCl でゆっくりとクエンチした。得られた懸濁物を酢酸エチルで

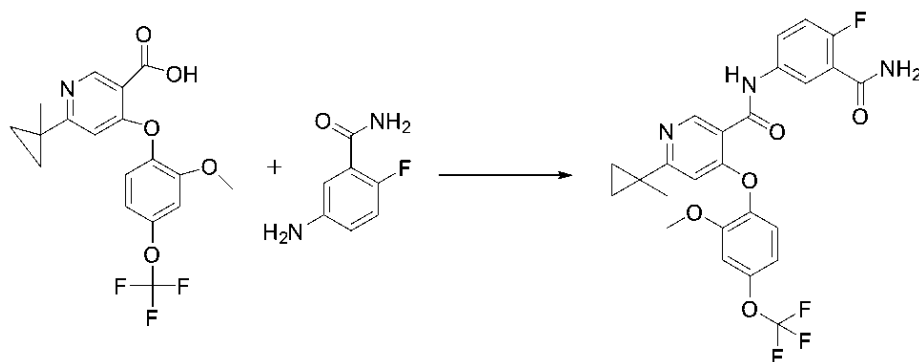
50

抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸(469mg、97%)を得た。ESI-MS m/z calc. 383.10, found 384.1 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.34分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (ddq, J = 8.7, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (q, J = 3.5 Hz, 2H), 0.83 (q, J = 3.6 Hz, 2H) ppm。

【1101】

工程4: N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド(102)

【化234】



【1102】

4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸(127mg、0.331mmol)、5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド(51mg、0.33mmol)、およびHATU(139mg、0.364mmol)のDMF(1.3mL)中の溶液に、4-メチルモルホリン(109 μ L、0.994mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を1時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そしてHPLC(1~99%のアセトニトリル/5mMのHCl)により精製した。生成物画分を飽和水性 NaHCO_3 で中和した。その画分をジクロロメタンで抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド(100mg、58%)を得た。ESI-MS m/z calc. 519.14, found 520.1 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.52分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 7.6, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.07 (ddd, J = 8.7, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.15 (q, J = 3.4 Hz, 2H), 0.82 (q, J = 3.6 Hz, 2H) ppm。

実施例70

N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド(105)

10

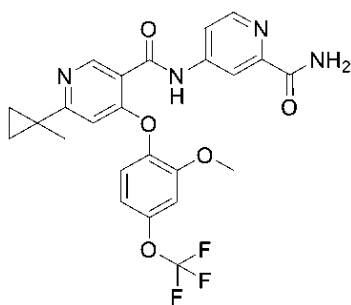
20

30

40

50

【化 2 3 5】



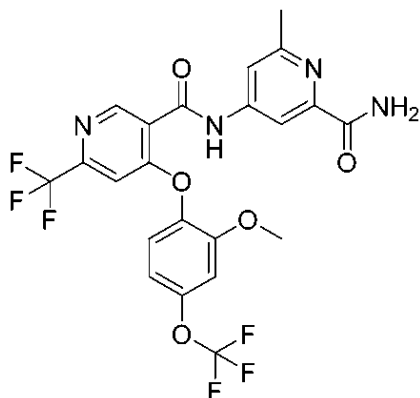
【1103】

4-〔2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボン酸(102mg、0.266mmol)、4-〔(Z)-〔(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン〕アミノ〕ピリジン-2-カルボキサミド(調製1に記載されるように調製、88mg、0.27mmol)、トリス〔(Z)-1-メチル-3-オキソブタ-1-エノキシ〕鉄(2.6mg、0.007mmol)の2-プロパノール(1.5mL)中の溶液を80℃で空気の雰囲気下で20時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~60%の酢酸エチル/ヘキサン)により、N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-〔2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド(26mg、19%)を得た。ESI-MS m/z calc. 502.15, found 503.2 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.44分(3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.086 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.17 (q, J = 3.5 Hz, 2H), 0.84 (q, J = 3.6 Hz, 2H) ppm。

実施例 7 1

4-〔〔4-〔2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル〕アミノ〕-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(84)

【化 2 3 6】



【1104】

工程1: 4-〔2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸

10

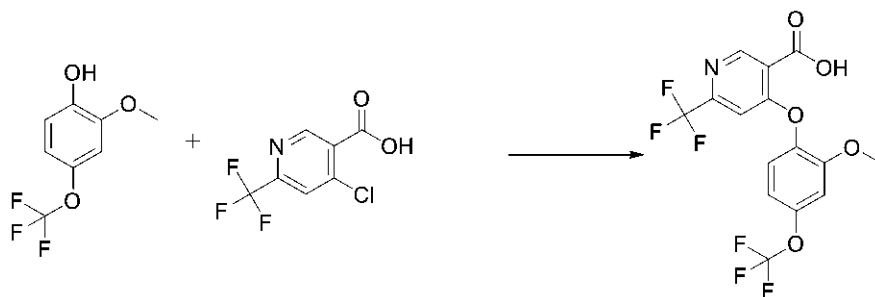
20

30

40

50

【化 2 3 7】



10

【1105】

4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸 (8.00 g、35.5 mmol)、新たに粉碎した K_2CO_3 (14.7 g、106 mmol) および 2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (7.35 g、35.3 mmol) を、150 mL の耐圧容器内で DMF (65 mL) 中で合わせ、そして 90 °C で 16 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水性 HCl (1 M を 180 mL、180.0 mmol)、水およびブラインで洗浄した。その有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた固体をおよそ 1 : 30 のジクロロメタン/ヘキサン中でスラリー化した。このスラリーを濾過し、そして同じジクロロメタン/ヘキサン溶媒混合物で洗浄した。得られた固体を減圧下で乾燥させて、4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸 (8.83 g、63%) を得た。ESI-MS m/z calc. 397.04, found 398.0 ($M+1$); 保持時間(方法A): 0.68 分 (1 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.80 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm。

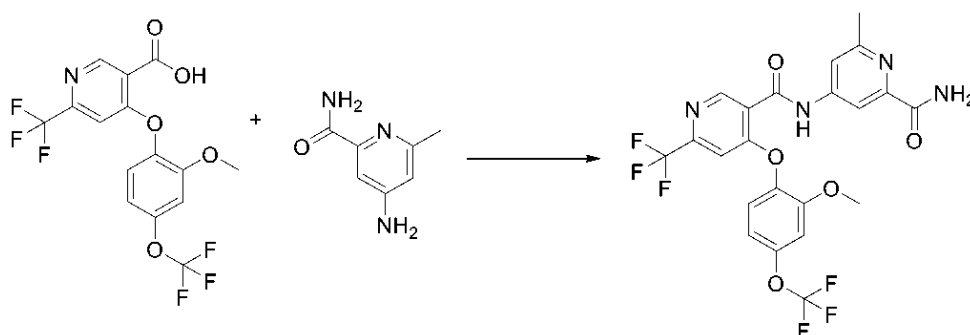
20

【1106】

工程 2: 4-[4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド (84)

30

【化 2 3 8】



40

【1107】

4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸 (75 mg、0.17 mmol) のジクロロメタン (3.6 mL) 中の溶液に、0 °C で DMF (7.5 μ L、0.097 mmol) および塩化オキサリル (68 μ L、0.78 mmol) を添加した。この混合物を 30 分間かけて室温まで温め、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタン (3.6 mL) に溶解させ、そして 4-アミノ-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド (40 mg、0.26 mmol) を添加し、その後、トリエチルアミン (120 μ L、0.86 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 45 分間攪拌

50

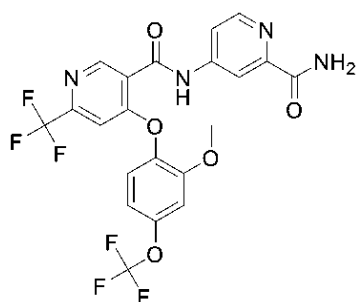
し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣をDMSOに溶解させ、そしてHPLC（10～95%のアセトニトリル／水中0.05%のTFA）により精製した。生成物画分を合わせ、そして凍結乾燥させて、4-[[4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-6-メチルピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（2mg、2%）を白色粉末として得た。ESI-MS m/z calc. 530.10, found 531.1 (M+1)+; 529.0 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.24分（5分間の実行）。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 8.96 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.22 - 8.16 (m, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.64 (m, 3H) ppm。

10

実施例 7 2

N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(34)

【化 2 3 9】



20

【1108】

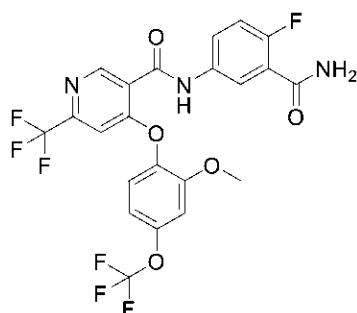
この化合物を、アミド形成工程（工程2）において4-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は実施例71と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、550mg（34%）であった。ESI-MS m/z calc. 516.09, found 517.2 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.67分（3分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 3.78 (s, 3H) ppm。

30

実施例 7 3

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(30)

【化 2 4 0】



40

【1109】

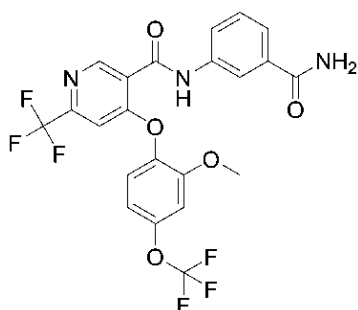
この化合物を、アミド形成工程（工程2）において5-アミノ-2-フルオロベンズアミドを使用したこと以外は実施例71と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成

50

物の収量は、2.2 g (66%) であった。ESI-MS m/z calc. 533.08, found 534.1 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.78分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.9, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.09 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm。

実施例 7 4

N-(3-カルバモイルフェニル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド (29)
【化 2 4 1】

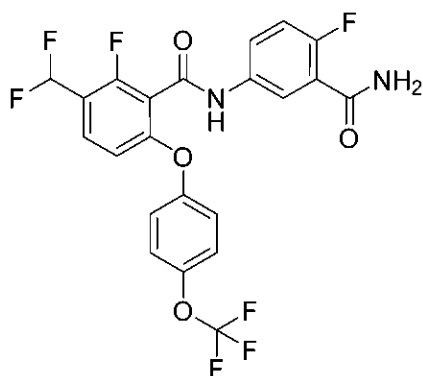


【1110】

この化合物を、アミド形成工程(工程2)において3-アミノベンズアミドを使用したこと以外は実施例71と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、43 mg (58%) であった。ESI-MS m/z calc. 515.09, found 516.1 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.66分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.17 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm。

実施例 7 5

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (74)
【化 2 4 2】



【1111】

工程1: 6-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ安息香酸エチル

10

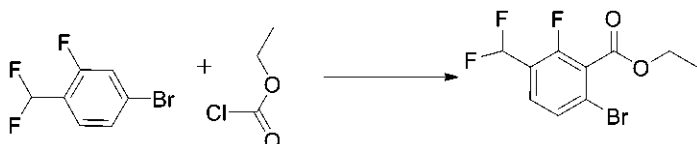
20

30

40

50

【化 2 4 3】



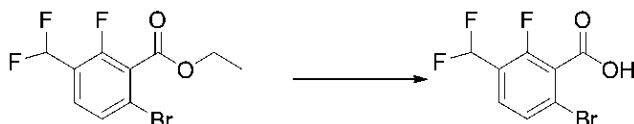
【1 1 1 2】

4-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-2-フルオロベンゼン(4.90 g、21.8 mmol)を無水THF(20 mL)にN₂雰囲気下で溶解させ、そして-78℃まで冷却した。LDAの溶液(THF/ヘプタン/ベンゼン中2 Mを11 mL、22 mmol)を無水THF(500 mL)でさらに希釈し、そしてこの溶液をこの反応混合物に、その内部温度を-70℃未満に維持しながら1時間かけて滴下により添加した。撹拌を-78℃で1時間続けた。次いで、THF(6 mL)中の溶液としてのクロロギ酸エチル(4.2 mL、44 mmol)を、この反応混合物に、内部温度を-70℃未満に維持しながら滴下により添加した。この反応物を室温まで昇温させ、そして16時間撹拌した。次いで、この反応を飽和水性NH₄Clでクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した(2回)。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~3%の酢酸エチル/ヘキサン)により、6-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ安息香酸エチル(2.77 g、43%)を得た。ESI-MS m/z calc. 295.97, found 299.0 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.72分(3分間の実行)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (h, J = 8.2, 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 53.9 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。

【1 1 1 3】

工程2: 6-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ安息香酸

【化 2 4 4】



【1 1 1 4】

6-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ安息香酸エチル(2.5 g、8.4 mmol)のメタノール(25 mL)および水(25 mL)中の溶液に、NaOH(3.4 g、85 mmol)を添加した。この反応混合物を室温で2時間撹拌した。この反応混合物を0℃まで冷却し、6 NのHClでゆっくりとクエンチし、そしてこの混合物を酢酸エチルで抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、6-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ安息香酸(1.4 g、62%)を得た。ESI-MS m/z calc. 267.95, found 271.0 (M+1)⁺;保持時間(方法A): 0.42分(1分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.37 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.24 (t, J = 53.9 Hz, 1H) ppm。

【1 1 1 5】

工程3: 3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

10

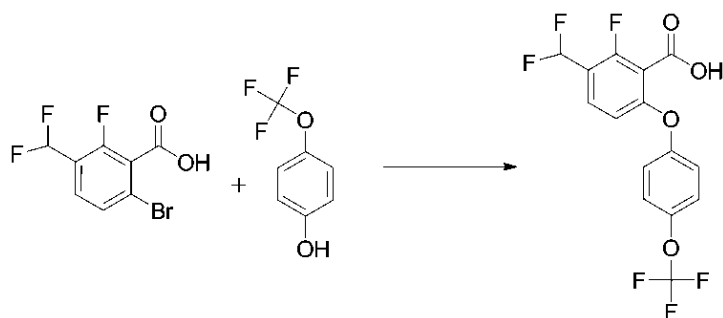
20

30

40

50

【化 2 4 5】



10

【1 1 1 6】

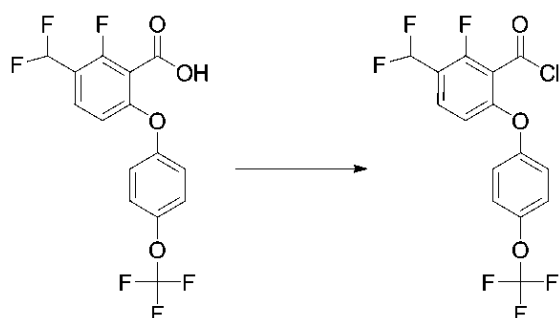
耐圧フラスコに、6-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-安息香酸 (1.00 g、3.72 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (485 μ L、3.74 mmol) および Cs_2CO_3 (1.5 g、4.6 mmol) およびトルエン (12 mL) を添加した。この反応混合物に N_2 を 10 分間吹き込み、次いでヨウ化銅 (I) (285 mg、1.50 mmol) を添加した。このフラスコを N_2 でフラッシュし、キャップをし、そして 100℃ で激しく攪拌しながら 5 時間加熱した。この混合物を放冷し、次いで酢酸エチルと水との間で分配した。その水層を HCl で酸性にし、そしてその生成物を酢酸エチル中に抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% の酢酸エチル/ヘキサン) により、3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (760 mg、56%) を得た。ESI-MS m/z calc. 366.03, found 367.0 ($\text{M}+1$); 保持時間(方法B): 1.75 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.99 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.06 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm。

20

【1 1 1 7】

工程 4: 3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド

【化 2 4 6】



30

【1 1 1 8】

3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (170 mg、0.464 mmol) および DMF (35 μ L、0.45 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、0℃ で塩化オキサリル (70 μ L、0.80 mmol) を滴下により添加した。この混合物を室温で 20 分間攪拌した。転換を、モルホリン付加体形成についての試験による UPLC により監視した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリドを得た。

40

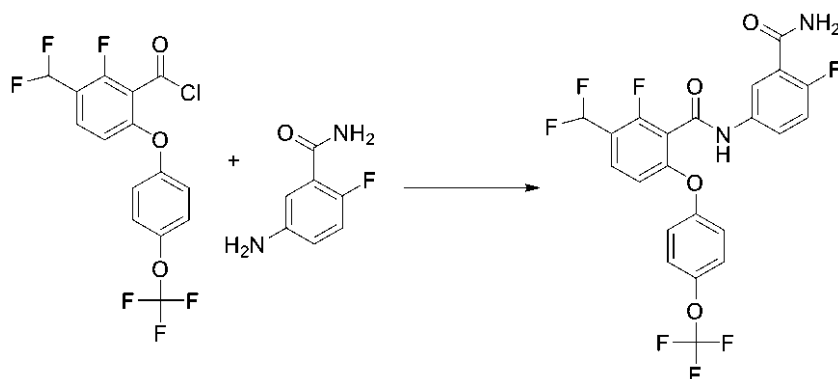
【1 1 1 9】

工程 5: N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド

50

(74)

【化247】



10

【1120】

5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド (60 mg、0.39 mmol) および DIEA (150 μ L、0.861 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液に、0℃で 3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド (150 mg、0.390 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の懸濁物を添加した。この反応混合物を室温まで昇温させ、そして16時間撹拌した。この反応混合物を水とジクロロメタンとの間で分配した。その有機層を1 Mの HCl で洗浄し (2回)、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~50%の酢酸エチル/ヘキサン) により、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (75 mg、38%) を得た。ESI-MS *m/z* calc. 502.08, found 503.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.72分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 4H), 7.46 (dq, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.42 - 7.10 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H) ppm。

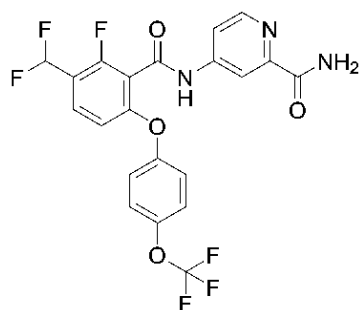
20

実施例 76

4-[[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (83)

30

【化248】



40

【1121】

2-プロパノール (2 mL) 中の 4-[(Z)-[(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (調製1に記載されるように調製、99 mg、0.30 mmol)、トリス[(Z)-1-メチル-3-オキソブター-1-エノキシ]鉄 (2.4 mg、0.007 mmol) および 3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (実施例75の工程3に記載されるように調製、100 mg、0.273 mmol) を入れたマイクロ波バイアルを83℃で16時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。この粗製物質をジクロロメタンに溶解させ、そして1 Mの

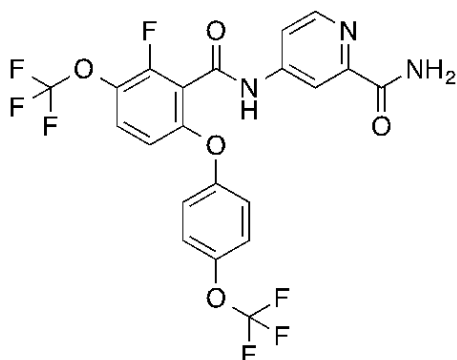
50

HClで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～60%の酢酸エチル／ヘキサン）により、4-[[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（82mg、62%）を得た。ESI-MS m/z calc. 485.08, found 486.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.84分（3分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.46 (dq, J = 7.8, 1.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.11 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm。

実施例 77

4-[[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（243）

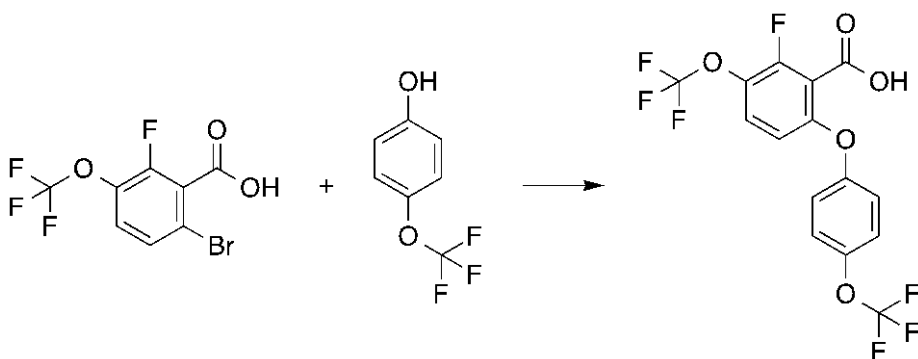
【化249】



【1122】

工程1: 2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

【化250】



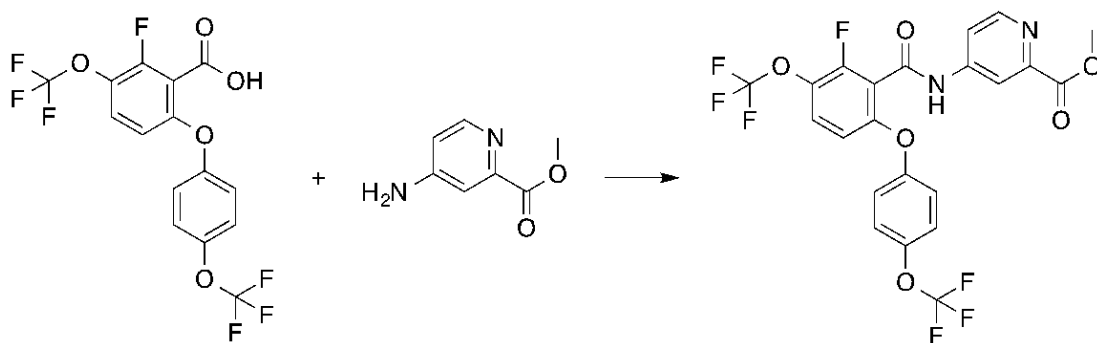
【1123】

6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸（400mg、1.32mmol）、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール（190μL、1.47mmol）および炭酸セシウム（950mg、2.92mmol）のトルエン（8mL）中の懸濁物を100℃まで加熱し、次いでヨウ化銅（I）（53mg、0.28mmol）を添加した。この混合物を100℃で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、2MのHClでpH2まで酸性にした。この混合物を酢酸エチル（2×100mL）で抽出した。その有機物を合わせ、そして水（2×100mL）、ブライン（100mL）で洗浄しMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸（500mg、95%）を褐色ガム状固体として得、これを精製せずに次の工程で使用した。

【1124】

工程2: 4-[[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)-6-[4-(トリ

フルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボン酸メチル
【化251】



10

【1125】

2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(400mg、1.0mmol)のDCM(6mL)中の氷冷溶液に、DMF(13μL、0.17mmol)を添加し、そしてオキサリルジクロリド(420μL、4.82mmol)を滴下により添加し、そして2時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。その残渣をDCM(6mL)に溶解させ、そして4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(275mg、1.81mmol)およびトリエチルアミン(1.3mL、9.33mmol)のDCM(6mL)中の溶液に氷浴内で滴下により添加した。得られた混合物を撹拌し、そして一晩で室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)により精製して、4-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(65mg、12%)を透明な蠟状固体として得た。ESI-MS m/z calc. 534.07, found 535.6 (M+1)+; 533.6 (M-1)-; 保持時間(方法F): 0.97分(1.5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (ddq, J = 9.5, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dtd, J = 8.5, 2.3, 1.3 Hz, 2H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm。

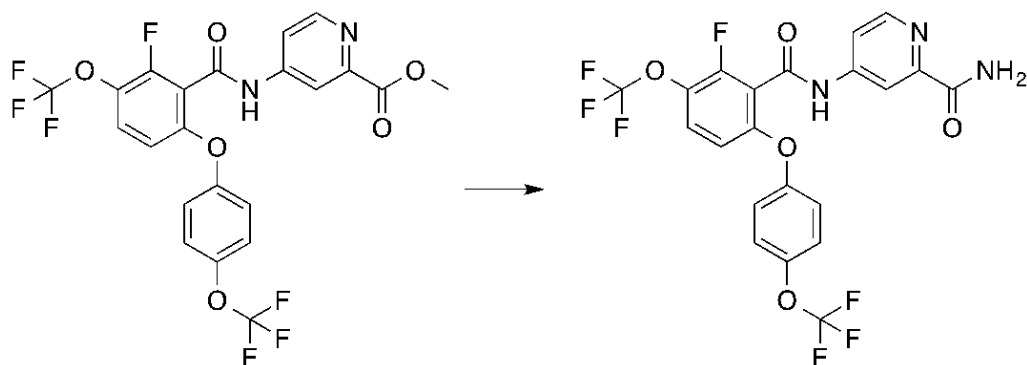
20

30

【1126】

工程3: 4-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(243)

【化252】



40

【1127】

4-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(100mg、0.19mmol)をアンモニア(メタノール中7Mを5mL、35mmol)に溶

50

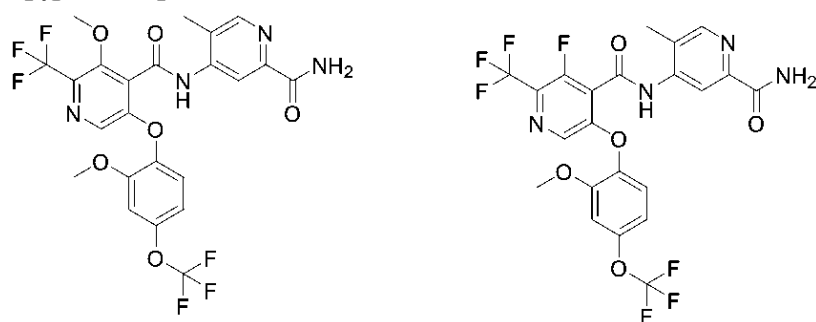
解させ、そして室温で一晩攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、4-[[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(243、58mg、50%)を得た。ESI-MS m/z calc. 519.07, found 520.3 (M+1)⁺;保持時間(方法E): 3.29分(5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.10 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.13 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 9.4, 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm。

実施例 78

N-(2-カルバモイル-5-メチル-4-ピリジル)-3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(144)および

N-(2-カルバモイル-5-メチル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(143)

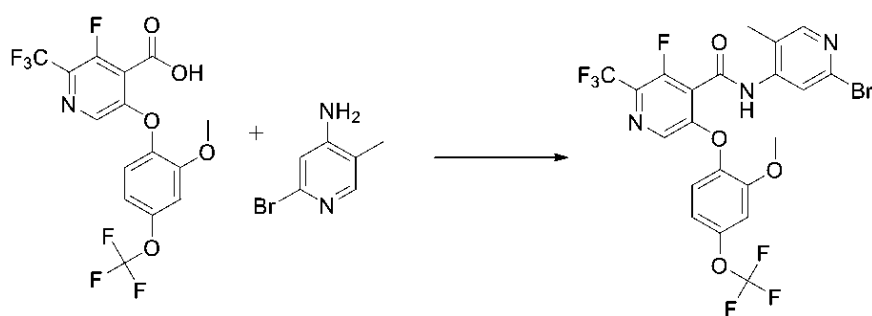
【化253】



【1128】

工程1: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド

【化254】



【1129】

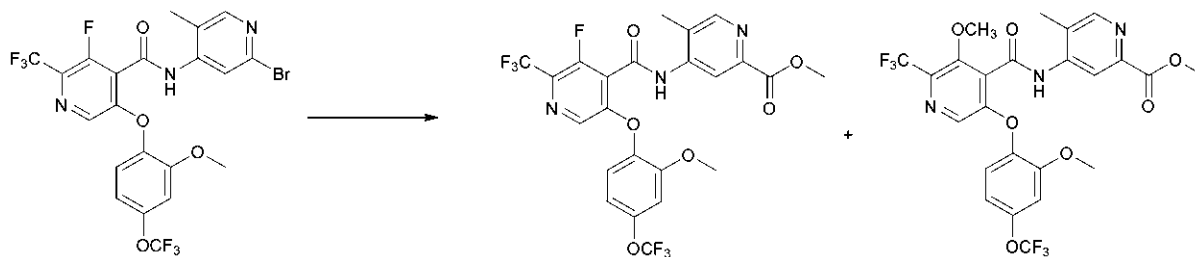
この化合物を、アミド形成工程において2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミンを使用したこと以外は4-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(実施例12の工程4)と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、282mg(67%)であった。ESI-MS m/z calc. 583.00, found 585.0 (M+1)⁺;保持時間(方法F): 1.14分(1.5分間の実行)。

【1130】

工程2: 4-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチルおよび

4-[[3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル

【化255】



10

N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (282 mg, 0.483 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、そしてトリエチルアミン (143 μ L, 1.03 mmol) および Pd(dppf)Cl₂·DCM (80 mg, 0.0980 mmol) を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している反応混合物に5分間吹き込んだ。次いで、この反応混合物を75℃まで一酸化炭素雰囲気下で7時間加熱した。この反応物を冷却し、次いでメタノールで溶出するセライトのパッドで濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (30~80%の酢酸エチル/石油エーテル) により、4-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル; ESI-MS m/z calc. 563.09, found 564.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 1.02分 (1.5分間の実行)と4-[[3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル、ESI-MS m/z calc. 575.11, found 576.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 1.01分間との1:1の混合物 (378 mg) を得た。

20

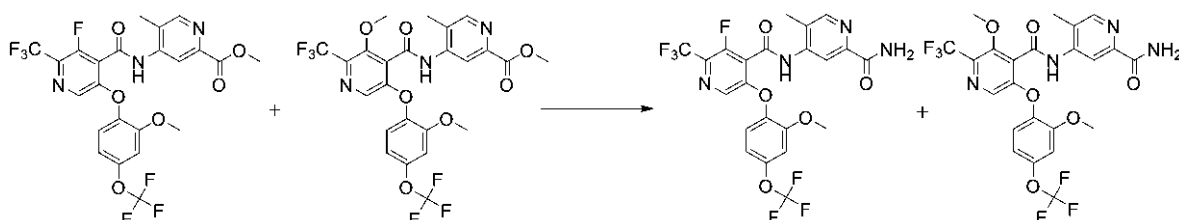
【1131】

工程3: N-(2-カルバモイル-5-メチル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (143) および

30

N-(2-カルバモイル-5-メチル-4-ピリジル)-3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (144)

【化256】



40

【1132】

4-[[3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル (およそ195 mg, 0.34 mmol)、4-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル (およそ189 mg, 0.34 mmol) およびアンモニア (メタノ

50

ール中4 Mを9.4 mL、37.6 mmol)の混合物を周囲温度で16時間攪拌した。SPM32シリカ金属スカベンジャー(150 mg)を添加し、そしてこの反応物を周囲温度で15分間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。HPLC精製(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)、その後、SFC精製(Daiceel Chiralpak AD-Hカラム(250×10 mm、5 μm粒子)、20 mMのアンモニア溶液(無水)を含む15%のメタノールで無勾配実行(移動相B)。移動相A=超臨界二酸化炭素。移動相B=20 mMのアンモニアを含むメタノール。流量=10 mL/分。検出:280 nmでのUV。カラム温度=35℃)により:

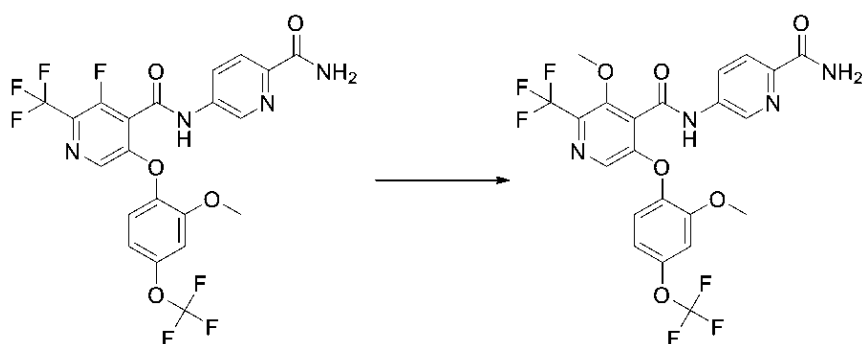
143: N-(2-カルバモイル-5-メチル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(83、7.0 mg、4%)。ESI-MS m/z calc. 548.0931, found 549.0 (M+1)+; 保持時間(方法E): 3.23分(5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.26 - 8.05 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) ppm; および

144: N-(2-カルバモイル-5-メチル-4-ピリジル)-3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(82、53.9 mg、28%)。ESI-MS m/z calc. 560.11304, found 561.0 (M+1)+; 保持時間(方法E): 3.19分(5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 2H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppmを得た。

実施例79

N-(6-カルバモイル-3-ピリジル)-3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(203)

【化257】



【1133】

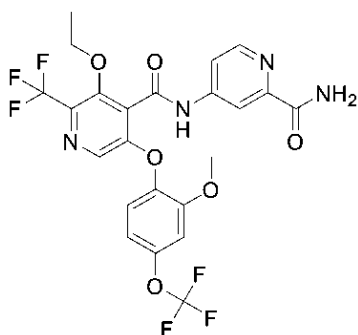
マイクロ波バイアルに、N-(6-カルバモイル-3-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(194、実施例12に記載されるように調製、54 mg、0.010 mmol)を添加し、その後、ナトリウムメトキシド(0.5 Mを1 mL、0.5 mmol)を添加した。この反応バイアルを密封し、そして80℃で一晩加熱した。この反応混合物を冷却し、2滴のトリフルオロ酢酸で処理してクエンチし、そしてDMSOで希釈した。HPLC精製(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により、N-(6-カルバモイル-3-ピリジル)-3-メトキシ-

5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(8.5mg、14%)を得た。ESI-MS m/z calc. 546.10, found 547.1 (M+1)+; 545.0 (M-1)-; 保持時間: 3.14分(方法E)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26 (1H, 溶媒ピークに隠れている), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) ppm。

実施例 80

N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-エトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(206)

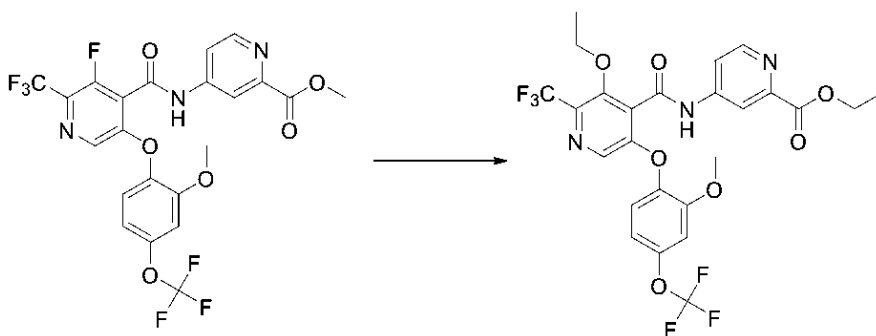
【化258】



【1134】

工程1: 4-[[3-エトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸エチル

【化259】



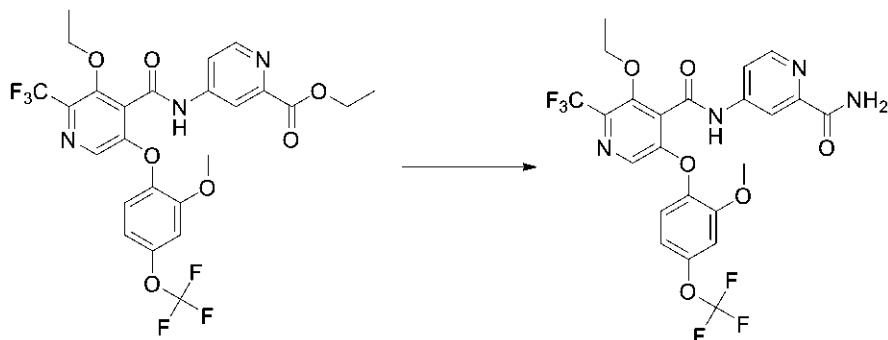
【1135】

4-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(実施例12の工程4に記載されるように調製、190mg、0.346mmol)をエタノール(2.0mL、35mmol)に溶解させ、そしてナトリウムエトキシド(35mg、0.51mmol)で処理した。この反応混合物を75℃で72時間加熱した。さらなるナトリウムエトキシド(35mg、0.5143mmol)を添加し、そしてこの反応物をさらに72時間加熱した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、粗製の4-[[3-エトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸エチル(150mg、粗製収率74%)を得た。ESI-MS m/z calc. 589.13, found 590.0 (M+1)+; 保持時間(方法F): 1.02分(1.5分間の実行)。

【1136】

工程 2 : N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-エトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (206)

【化 260】



10

【1137】

4-[[3-エトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボン酸エチル (150 mg、0.254 mmol) をアンモニア溶液 (7 M を 4.1 mL、28.70 mmol) に溶解させ、そして N₂ 下で 72 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そして HPLC (0~100% のアセトニトリル / 0.1% の水酸化アンモニウム) により精製して、N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-エトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (45 mg、31%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 560.11, found 561.0 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 E): 3.4 分 (5 分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 5.5, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 1H), 7.11 - 6.89 (m, 1H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm。

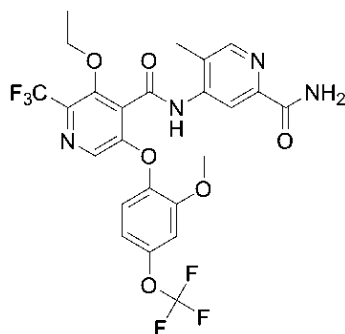
20

30

実施例 81

N-(2-カルバモイル-5-メチル-4-ピリジル)-3-エトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (210)

【化 261】



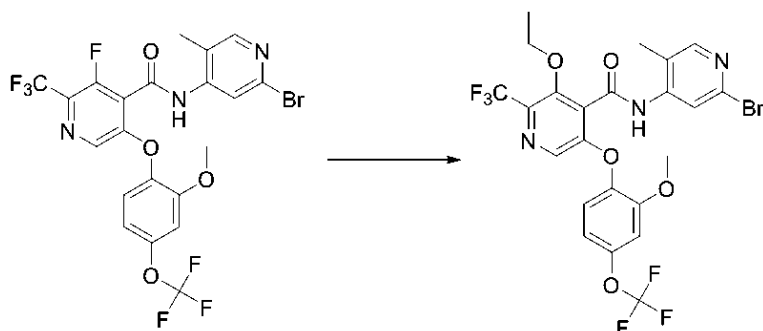
40

【1138】

工程 1 : N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-エトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド

50

【化 2 6 2】



10

【1 1 3 9】

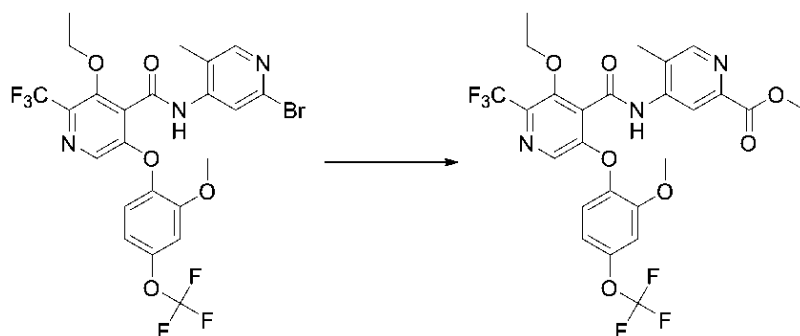
N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(実施例83の工程1に記載されるように調製、180mg、0.308mmol)をエタノール(1.8mL)に溶解させ、そしてナトリウムエトキシド(31mg、0.4555mmol)で処理した。この反応物を75℃で72時間加熱し、次いでさらなるナトリウムエトキシド(31mg、0.4555mmol)で処理し、そしてさらに72時間加熱した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、粗製のN-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-エトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミドを得た。ESI-MS m/z calc. 609.03, found 612.0 (M+1)⁺;保持時間(方法F): 1.13分(1.5分間の実行)。

20

【1 1 4 0】

工程2: 4-[[3-エトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル] アミノ] -5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化 2 6 3】



30

【1 1 4 1】

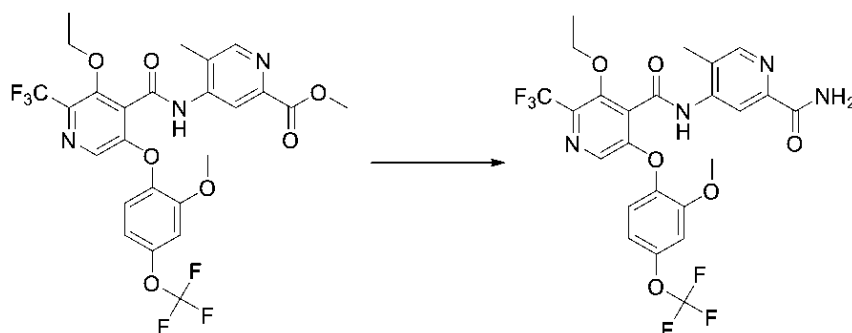
N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-エトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(150mg、0.246mmol)をメタノール(3mL)に溶解させ、そしてトリエチルアミン(80μL、0.5740mmol)およびPd(dppf)Cl₂·DCM(42mg、0.051mmol)を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している反応混合物に5分間吹き込んだ。この反応混合物を75℃で一酸化炭素雰囲気下で16時間加熱した。この反応物を冷却し、メタノールで溶出するセライトのパッドで濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(30~80%の酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、4-[[3-エトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル] アミノ] -5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メ

40

50

【 1 1 4 2 】

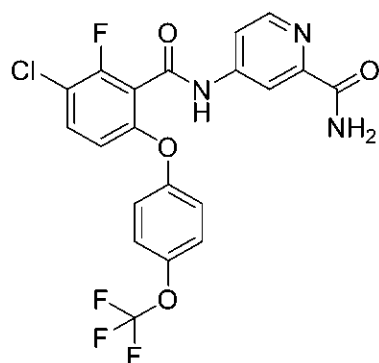
【化 2 6 4】



10

20

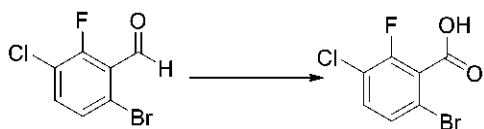
【化 2 6 5】



40

50

【化 2 6 6】



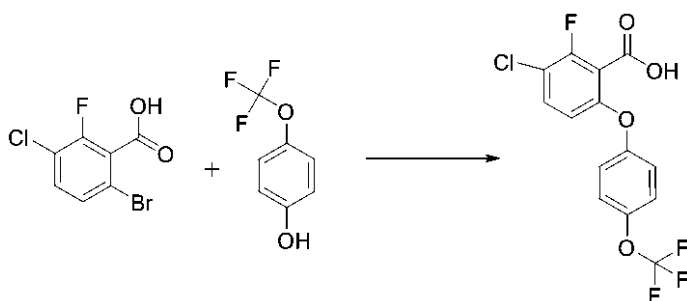
【1 1 4 5】

6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (1.00 g、4.211 mmol) の、*tert*-BuOH (7 mL) および水 (5 mL) 中の混合物中の溶液に、リン酸二水素ナトリウム水和物 (0.600 g、5.00 mmol) および 2-メチル-2-ブテン (2 M を 9.5 mL、19 mmol) を添加した。次いで、亜塩素酸ナトリウム (0.600 g、5.307 mmol) を一度に添加し、そしてこの反応物を 2 時間攪拌した。この反応混合物を、1 M の HCl を使用して酸性にし、そして酢酸エチルで分配した。その有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ安息香酸 (0.900 g、84%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 251.90, found 209.0 ($M+1$)⁺ (脱カルボキシル化フラグメントの質量); 保持時間 (方法 F): 0.36 分 (1.5 分間の実行)。

【1 1 4 6】

工程 2: 3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

【化 2 6 7】



【1 1 4 7】

耐圧フラスコに、6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ安息香酸 (1.00 g、3.95 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (0.705 g、3.96 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.29 g、3.94 mmol) およびトルエン (12 mL) を添加した。この反応混合物に N_2 を 10 分間吹き込み、次いでヨウ化銅 (I) (0.375 g、1.97 mmol) を添加した。このフラスコを N_2 でフラッシュし、キャップをし、そして 100°C で激しく攪拌しながら 1 時間加熱した。この混合物を放冷し、次いで酢酸エチルおよび水で希釈した。その水層を HCl で酸性にし、そしてその生成物を酢酸エチル中に抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~5% のメタノール/ジクロロメタン) により、3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (0.820 g、59%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 349.9969, found 351.0 ($M+1$)⁺; 保持時間 (方法 B): 1.82 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.02 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H) ppm。

【1 1 4 8】

工程 3: 3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド

10

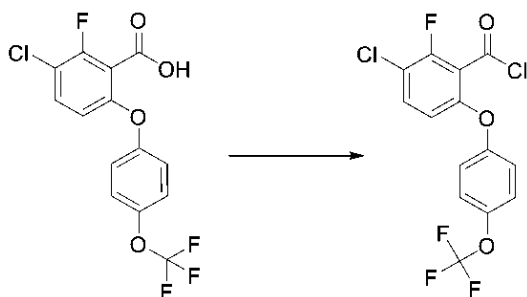
20

30

40

50

【化 2 6 8】



10

【1 1 4 9】

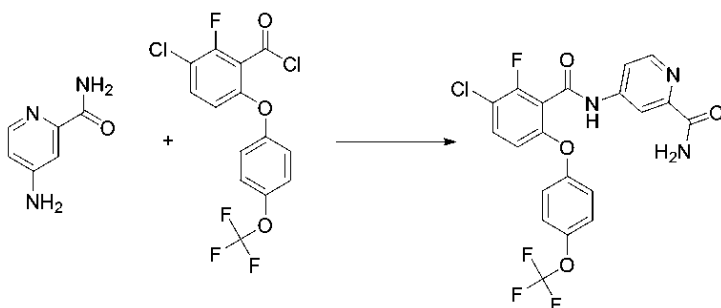
3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (300 mg、0.856 mmol) および DMF (23 μ L、0.29 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、0℃で塩化オキサリル (164 mg、113 μ L、1.30 mmol) を滴下により添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した。転換を、モルホリン付加体形成についての試験による UPLC により監視した。その溶媒を減圧中でエバポレートして、3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリドを得た。

【1 1 5 0】

工程 4: 4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (70)

20

【化 2 6 9】



30

【1 1 5 1】

4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (37 mg、0.27 mmol) および DIEA (94 μ L、0.54 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液に、0℃で、3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド (100 mg、0.271 mmol) の THF (1.0 mL) およびジクロロメタン (1.0 mL) 中の溶液を 0℃で添加した。この反応混合物を室温まで昇温させ、そして16時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~60%の酢酸エチル/ヘキサン) により、4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (15 mg、11%) を得た。ESI-MS *m/z* calc. 469.05, found 470.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.74分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (dq, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 9.0, 1.4 Hz, 1H) ppm。

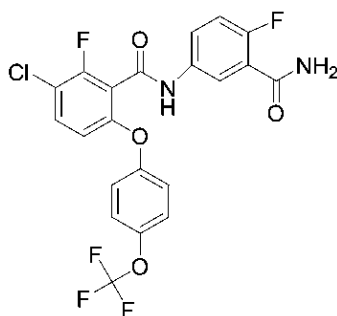
40

実施例 8 3

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (73)

50

【化 2 7 0】



10

【1 1 5 2】

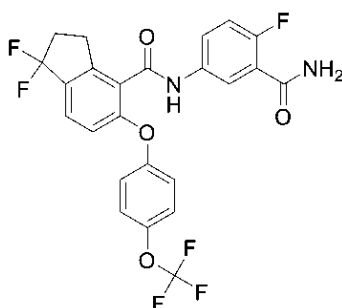
この化合物を、アミド形成工程（工程 4）において 5-アミノ-2-フルオロベンズアミドを使用したこと以外は実施例 8 2 と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、57 mg（43%）であった。ESI-MS m/z calc. 486.04, found 487.1 ($M+1$); 保持時間(方法 B): 1.76 分（3 分間の実行）。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H) ppm。

実施例 8 4

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]インダン-4-カルボキサミド (190)

20

【化 2 7 1】

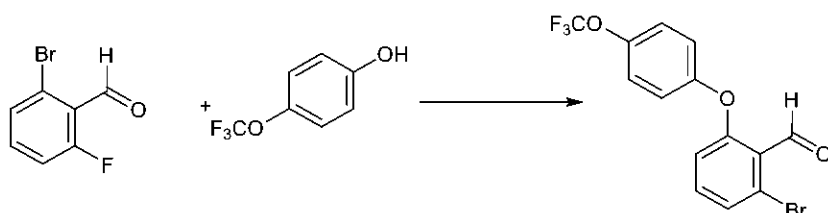


30

【1 1 5 3】

工程 1: 2-ブロモ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアルデヒド

【化 2 7 2】



40

【1 1 5 4】

2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒド（10.2 g、50 mmol）、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール（6.5 mL、50 mmol）、 K_2CO_3 （13.8 g、100 mmol）の DMF（100 mL）中の混合物を N_2 でパージし、そして 70 °C で 2 時間加熱した。水（300 mL）を添加し、そしてこの反応混合物をジエチルエーテル（2 × 100 mL）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、そしてその残渣を、ジクロロメタンを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-ブロモ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フ

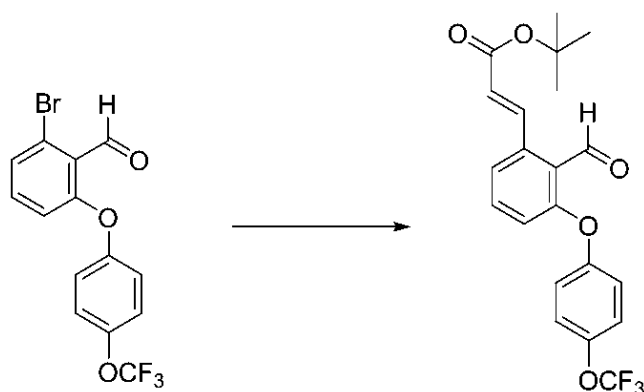
50

エノキシ) ベンズアルデヒド (16.2 g、89%) を黄色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 361.96, found 363.0 ($M+1$)+; 保持時間(方法G): 3.49分 (6分間の実行時間)。

【1155】

工程2: (E)-3-(2-ホルミル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)フェニル)アクリル酸tert-ブチル

【化273】



10

【1156】

2-ブロモ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアルデヒド (15.0 g、41.5 mmol)、酢酸パラジウム (466 mg、2.08 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (1.26 g、4.15 mmol) および酢酸tert-ブチル (9.0 mL、62 mmol) のトリエチルアミン (17 mL) およびトルエン (85 mL) 中の混合物を2.5時間加熱還流させた。水 (100 mL) および1 Mの水性HCl (100 mL) を添加し、そしてこの反応物をヘキサン (100 mL) および酢酸エチル (100 mL) で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~30%の酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、(E)-3-(2-ホルミル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)フェニル)アクリル酸tert-ブチル (9.02 g、53%) を黄色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 408.12, found 408.8 ($M+1$)+; 保持時間(方法G): 4.07分 (6分間の実行)。

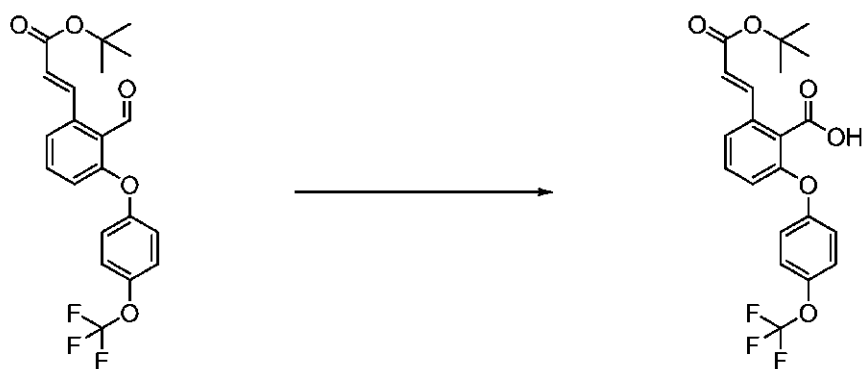
20

30

【1157】

工程3: (E)-2-(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロパー-1-エニル)-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)安息香酸

【化274】



40

【1158】

(E)-3-(2-ホルミル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)フェニル)アクリル酸tert-ブチル (7.52 g、18.4 mmol) および2-メチル-2-ブテン (23.5 mL、221 mmol) のtert-BuOH (235 mL) 中

50

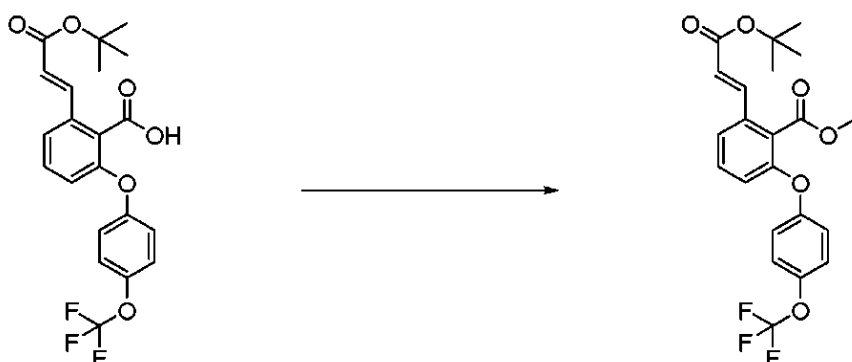
の混合物に、亜塩素酸ナトリウム（11.1g、123mmol）および一塩基リン酸ナトリウム（14.0g、101mmol）の水（80mL）中の溶液を30分間かけて添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで2：1の水：ブライン溶液（750mL）で希釈した。この混合物を酢酸エチル（750mL）で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、（E）-2-（3-tert-ブトキシ-3-オキソプロパ-1-エニル）-6-（4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）安息香酸（7.88g、101%）を黄色固体として得た。保持時間（方法G）：3.59分（6分間の実行）。

【1159】

工程4：（E）-2-（3-tert-ブトキシ-3-オキソプロパ-1-エニル）-6-（4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）安息香酸メチル

10

【化275】



20

【1160】

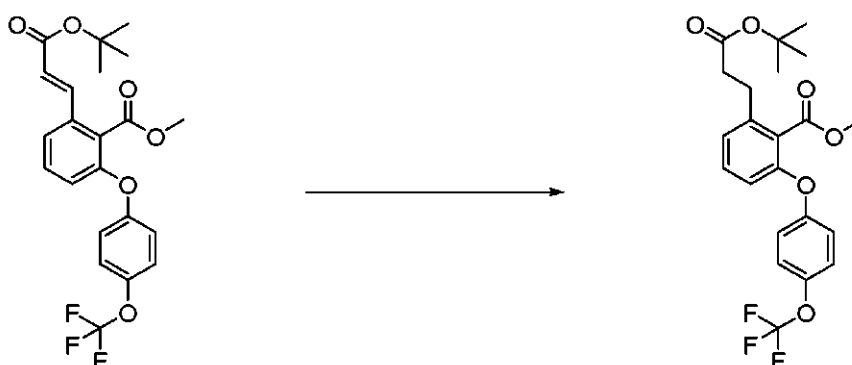
アセトン（75mL）中の（E）-2-（3-tert-ブトキシ-3-オキソプロパ-1-エニル）-6-（4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）安息香酸（7.88g、18.4mmol）および K_2CO_3 （2.54g、18.4mmol）に、ヨウ化メチル（3.4mL、55mmol）を添加し、そしてこの反応物を40℃で45分間加熱した。この反応物を冷却し、酢酸エチル（450mL）で希釈し、水およびブライン（2回）で洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、（E）-2-（3-tert-ブトキシ-3-オキソプロパ-1-エニル）-6-（4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）安息香酸メチル（7.36g、91%）を琥珀色油状物として得た。保持時間（方法G）：4.06分（6分間の実行）。

30

【1161】

工程5：2-（3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル）-6-（4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）安息香酸メチル

【化276】



40

【1162】

（E）-2-（3-tert-ブトキシ-3-オキソプロパ-1-エニル）-6-（4

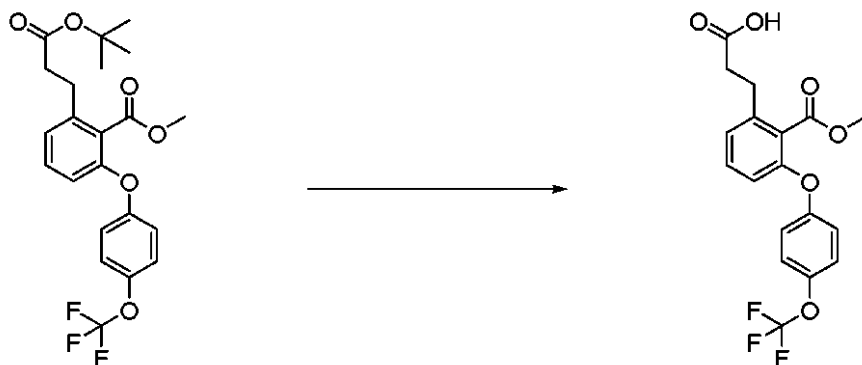
50

ー（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）安息香酸メチル（7.36 g、16.8 mmol）および10%の炭素担持パラジウム（2 g）に、メタノール（75 mL）を添加し、そしてこの反応物を40℃で水素雰囲気下で3時間加熱した。この反応混合物をセライトのパッドで濾過し、そしてメタノールですすいだ。その濾液を減圧中で濃縮して、2-（3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル）-6-（4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）安息香酸メチル（6.70 g、91%）を琥珀色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 440.14, found 441.3 (M+1)+; 保持時間(方法H): 4.19分（12分間の実行）。

【1163】

工程6： 3-（2-（メトキシカルボニル）-3-（4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）フェニル）プロパン酸

【化277】



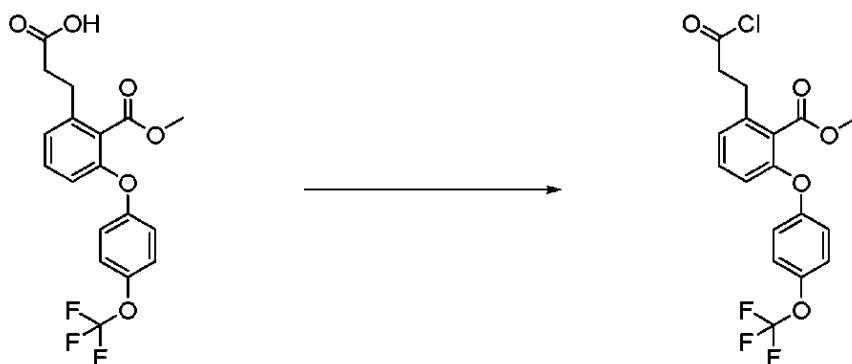
【1164】

ジクロロメタン（30 mL）中の2-（3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル）-6-（4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）ベンゾエート（6.70 g、15.2 mmol）に、トリフルオロ酢酸（10 mL、152 mmol）を添加した。この反応物を室温で18時間攪拌し、その後、この混合物を1,2-ジクロロエタン（2×15 mL）と一緒に2回濃縮した。この粗製反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0~60%の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、3-（2-（メトキシカルボニル）-3-（4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）フェニル）プロパン酸（5.14 g、88%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 384.08, found 384.9 (M+1)+; 保持時間(方法G): 3.16分（6分間の実行）。

【1165】

工程7： 2-（3-クロロ-3-オキソプロピル）-6-（4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）安息香酸メチル

【化278】



【1166】

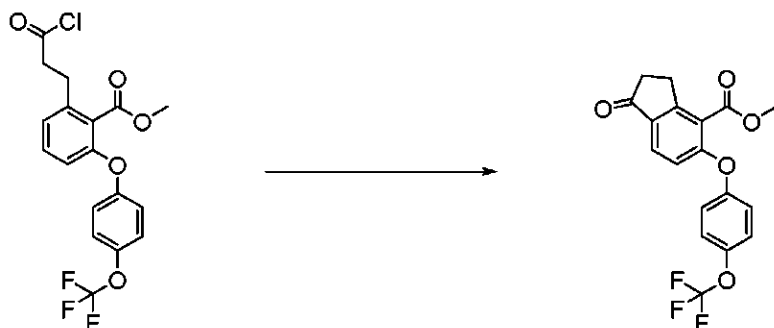
3-（2-（メトキシカルボニル）-3-（4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）フェニル）プロパン酸（4.17 g、10.8 mmol）のジクロロメタン（44 mL

中の溶液に、塩化オキサリル（１．８ｍＬ、２１．７ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＤＭＦ（５μＬ）を添加した。この反応混合物を室温で３時間攪拌し、次いで１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）と一緒に２回濃縮して、２－（３－クロロ－３－オキソプロピル）－６－（４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）安息香酸メチル（４．２４ｇ、９７％）を油状物として得、これを次の工程で直接使用した。

【１１６７】

工程８： １－オキソ－５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－カルボン酸メチル

【化２７９】



10

【１１６８】

三塩化アルミニウム（２．９６ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）中の懸濁物を０℃まで冷却し、そして２－（３－クロロ－３－オキソプロピル）－６－（４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）安息香酸メチル（３．５７ｇ、８．８７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１７ｍＬ）中の溶液を５分間かけて添加した。この反応混合物を２０分間攪拌し、次いで氷水（２００ｍＬ）中に注いだ。この混合物をジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出し、そしてその有機物をＮａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、１－オキソ－５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－カルボン酸メチル（２．７６ｇ、８５％）をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS *m/z* calc. 366.07, found 366.7 (M+1)⁺; 保持時間(方法G): 3.28分 (6分間の実行)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.62 - 2.76 (m, 2H) 3.14 - 3.28 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 7.06 (d, *J*=8.35 Hz, 1H) 7.19 (d, *J*=9.01 Hz, 2H) 7.44 (d, *J*=9.01 Hz, 2H) 7.80 (d, *J*=8.46 Hz, 1H) ppm。

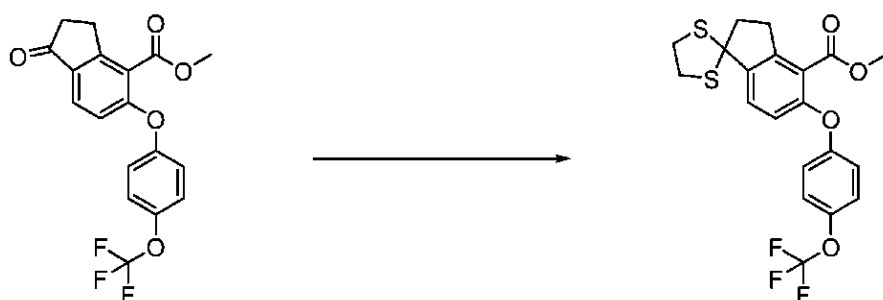
20

30

【１１６９】

工程９： ５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）－２，３－ジヒドロスピロ[インデン－１，２’－[１，３]ジチオラン]－４－カルボン酸メチル

【化２８０】



40

【１１７０】

１－オキソ－５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－カルボン酸メチル（１．５９ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）およびエタン

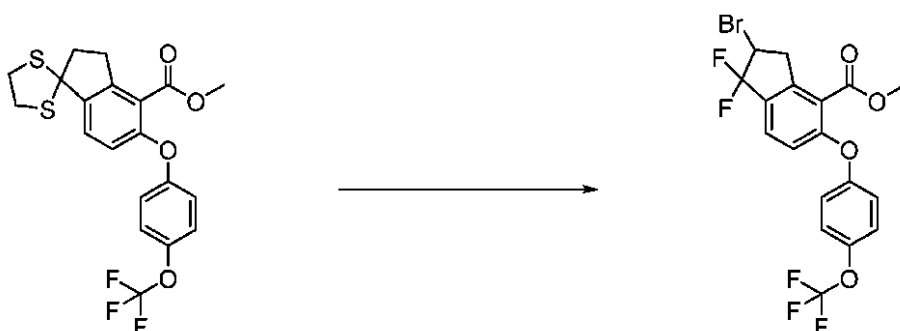
50

－1，2－ジチオール（550 uL、6.52 mmol）のジクロロメタン（17 mL）中の溶液を氷浴内で冷却し、そして三フッ化ホウ素エーテラート（2.0 mL、17 mmol）を添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌した。2 Mの水性NaOH（25 mL）を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタン（2×25 mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（0～30%の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、5－（4－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）－2，3－ジヒドロスピロ［インデン－1，2’－[1，3]ジチオラン］－4－カルボン酸メチル（1.57 g、82%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 442.05, found 442.8 (M+1)+; 保持時間(方法G): 3.98分（6分間の実行）。

10

【1171】

工程10： 2－ブロモ－1，1－ジフルオロ－5－（4－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－4－カルボン酸メチル
【化281】



20

【1172】

ジブロマンチン（dibromantien）（2.9 g、10.2 mmol）のジクロロメタン（12 mL）中の溶液に、－78℃で70%のHF／ピリジン（3.0 mL、1173 mmol）を添加し、そしてこの混合物を30分間攪拌した。5－（4－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）－2，3－ジヒドロスピロ［インデン－1，2’－[1，3]ジチオラン］－4－カルボン酸メチル（1.13 g、2.55 mmol）のジクロロメタン（2.5 mL）中の溶液を滴下により添加した。1時間後、そのドライアイス浴を外し、そしてこの反応物を室温まで昇温させ、次いで2 Mの水性NaOH（50 mL）および重硫酸ナトリウム飽和水溶液（7.5 mL）の混合物上に注いだ。この混合物を、2 Mの水性NaOHの添加により塩基性にし、そしてジクロロメタン（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（0～10%の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、2－ブロモ－1，1－ジフルオロ－5－（4－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－4－カルボン酸メチル（779 mg、47%）を無色油状物として得た。保持時間（方法G）：3.30分（6分間の実行）。

30

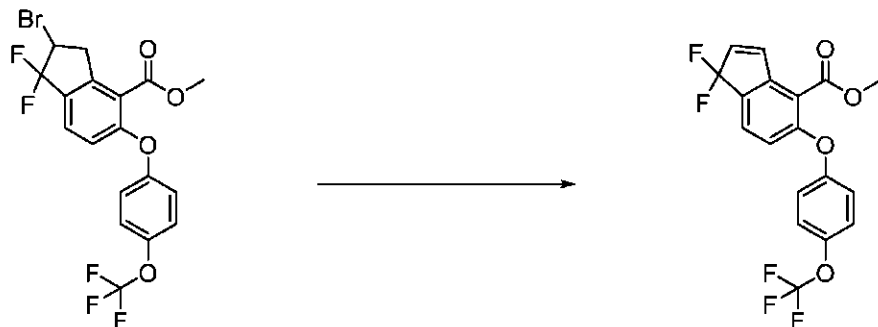
【1173】

工程11： 1，1－ジフルオロ－5－（4－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）－1H－インデン－4－カルボン酸メチル

40

50

【化 2 8 2】



10

【1 1 7 4】

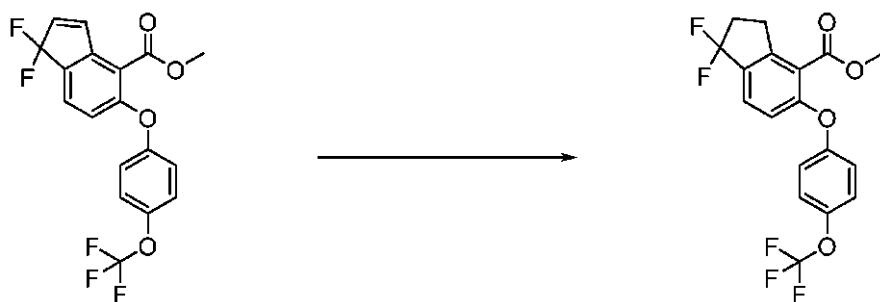
2-ブロモ-1,1-ジフルオロ-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸メチル (779 mg、1.67 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 中の溶液に、2,3,4,6,7,8,9,10-オクタヒドロピリミド [1,2-a] アゼピン (0.38 mL、2.50 mmol) を添加した。室温で30分間撹拌した後に、2 Mの水性HCl (25 mL) を添加した。この混合物をジクロロメタン (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (0~50%のジクロロメタン/ヘキサン) により精製して、1,1-ジフルオロ-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-1H-インデン-4-カルボン酸メチル (595 mg、92%) を黄色油状物として得た。保持時間 (方法G) : 3.15分 (6分間の実行)。

20

【1 1 7 5】

工程12: 1,1-ジフルオロ-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸メチル

【化 2 8 3】



30

【1 1 7 6】

1,1-ジフルオロ-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-1H-インデン-4-カルボン酸メチル (484 mg、1.25 mmol) のメタノール (15 mL) 中の溶液に、10%の炭素担持パラジウム (100 mg) を添加し、そしてこの反応混合物をパールシェーカー内で60 PSIで18時間水素化した。この混合物をセライトパッドで濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~40%のジクロロメタン/ヘキサン) により、1,1-ジフルオロ-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸メチル (461 mg、91%) を無色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 388.07, found 389.0 (M+1)+; 保持時間 (方法G) : 3.71分 (6分間の実行)。

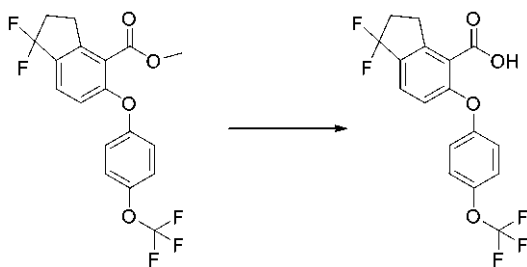
40

【1 1 7 7】

工程13: 1,1-ジフルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]インダン-4-カルボン酸

50

【化 2 8 4】



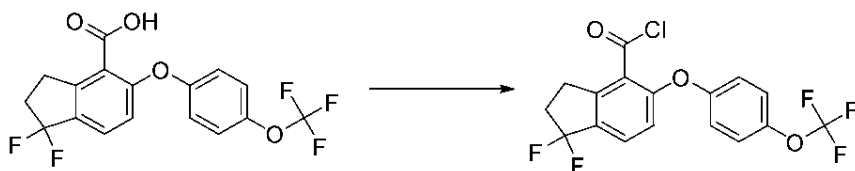
【1 1 7 8】

1, 1-ジフルオロ-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸メチル (393 mg、1.01 mmol)、水酸化リチウム水和物 (168 mg、4.00 mmol)、THF (2 mL)、メタノール (2 mL) および水 (2 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。この反応物を飽和 NH₄Cl (50 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、1, 1-ジフルオロ-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸 (417 mg、96%) をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z calc. 374.06, found 374.9 (M+1)⁺; 保持時間(方法G): 3.25分 (6分間の実行)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.63 (dd, J=13.95, 6.81 Hz, 2H) 3.09(bs, 2H) 6.88 - 7.15 (m, 3H) 7.36 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.59 (d, J=7.80 Hz, 1H) ppm。

【1 1 7 9】

工程14: 1, 1-ジフルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]インダン-4-カルボニルクロリド

【化 2 8 5】



【1 1 8 0】

1, 1-ジフルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]インダン-4-カルボン酸 (272 mg、0.726 mmol) および DMF (20 μL、0.26 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中の溶液に、0℃で塩化オキサリル (400 μL、4.59 mmol) を N₂ 雰囲気下で滴下により添加した。10分後、その氷浴を外し、そしてこの反応物を室温で30分間攪拌した。転換を、ピペリジン付加体形成についての試験による UPLC により監視した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、1, 1-ジフルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]インダン-4-カルボニルクロリドを得た。

【1 1 8 1】

工程15: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-1, 1-ジフルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]インダン-4-カルボキサミド (190)

10

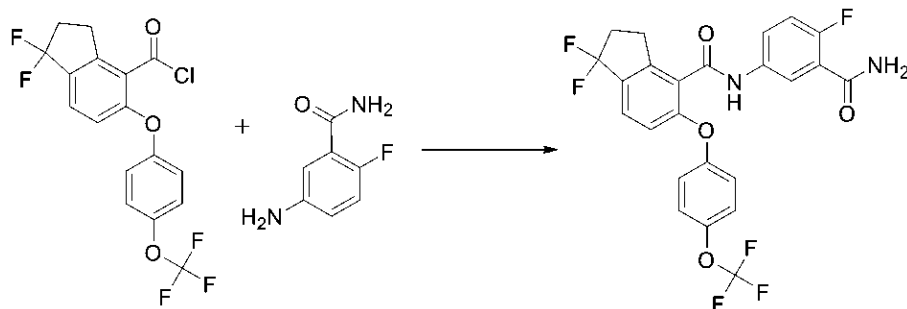
20

30

40

50

【化 2 8 6】



10

【1 1 8 2】

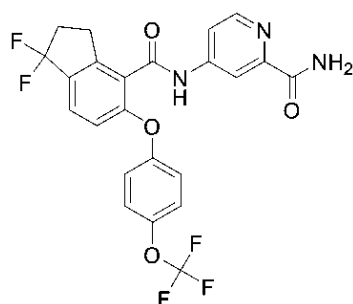
5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド (42 mg、0.27 mmol) のジクロロメタン (1 mL) および DIEA (63 μ L、0.36 mmol) 中のスラリーを 0℃まで冷却した。冷却した 1, 1-ジフルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]インダン-4-カルボニルクロリド (71 mg、0.18 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中のスラリーを上記攪拌アミン溶液に滴下により添加した。この反応混合物を 0℃で 10 分間攪拌し、次いで 2 時間かけて室温まで昇温させた。この反応物を減圧中で濃縮し、そして HPLC (10~99% のアセトニトリル/5 mM の HCl) により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-1, 1-ジフルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]インダン-4-カルボキサミド (42.5 mg、46%) を得た。ESI-MS m/z calc. 510.10, found 511.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法C): 2.51 分 (5 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 3H), 7.55 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.21 - 2.98 (m, 2H), 2.78 - 2.59 (m, 2H) ppm。

20

実施例 8 5

4-[[1, 1-ジフルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]インダン-4-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (191)

【化 2 8 7】



30

【1 1 8 3】

この化合物を、アミド形成工程 (工程 15) において 4-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は実施例 84 と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、30 mg (41%) であった。ESI-MS m/z calc. 493.1061, found 494.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法C): 2.46 分 (5 分間の実行)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 1.0 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.68 (tt, J = 13.3, 7.0 Hz, 2H) ppm。

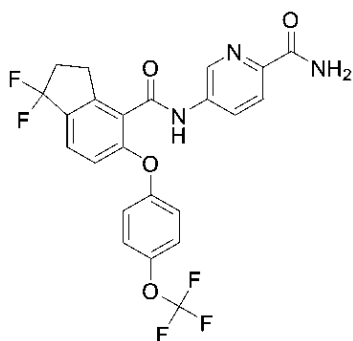
40

実施例 8 6

5-[[1, 1-ジフルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]イン

50

ダン-4-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (192)
【化288】



10

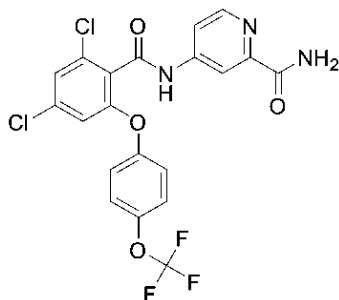
【1184】

この化合物を、アミド形成工程（工程15）において5-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は実施例84と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、34 mg（43%）であった。ESI-MS m/z calc. 493.11, found 494.0 ($M+1$); 保持時間(方法C): 2.45分（5分間の実行）。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.82 (dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.71 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 2.68 (tt, $J = 14.2, 6.9$ Hz, 2H) ppm。

20

実施例87

4-[[2,4-ジクロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (180)
【化289】

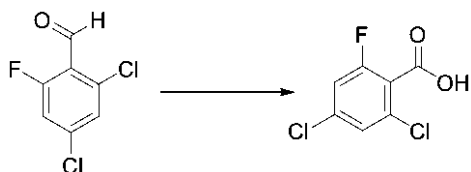


30

【1185】

工程1: 2,4-ジクロロ-6-フルオロ-安息香酸

【化290】



40

【1186】

2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンズアルデヒド（1.00 g、5.18 mmol）、2-メチル-2-ブテン（1.82 g、2.74 mL、25.9 mmol）およびリン酸二水素ナトリウム水和物（2.14 g、15.5 mmol）の *tert*-BuOH（5 mL）／アセトニトリル（3.25 mL）／水（5 mL）中の溶液に、0℃で亜塩素酸ナトリウム（1.41 g、15.5 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を0℃で

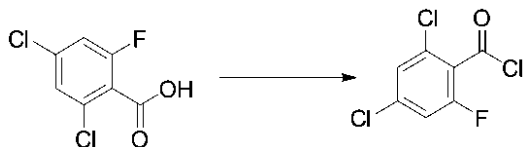
50

1 時間攪拌した。この反応混合物を 1 N の HCl で酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を 1 N の HCl およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。20 % のジエチルエーテル／ヘキサンでの摩砕および濾過により、2, 4-ジクロロ-6-フルオロ-安息香酸 (700 mg, 65 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.29 (br s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H) ppm。

【1187】

工程 2: 2, 4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイルクロリド

【化 291】



10

【1188】

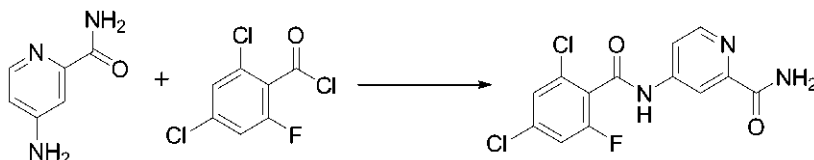
ジクロロメタン (50 mL) 中の 2, 4-ジクロロ-6-フルオロ-安息香酸 (5.10 g, 24.4 mmol) および DMF (173 μL , 2.23 mmol) に、0 °C で塩化オキサリル (10.2 mL, 117 mmol) を滴下により添加した。この混合物を N_2 雰囲気下で室温で 5 時間攪拌した。転換を、モルホリン付加体形成についての試験による UPLC により監視した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2, 4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイルクロリドを得た。

20

【1189】

工程 3: 4-[(2, 4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル) アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド

【化 292】



30

【1190】

0 °C で冷却した 1-メチル-ピロリジン-2-オン (25 mL) 中の 4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (1.51 g, 11.0 mmol) および DIEA (4.8 mL, 27.5 mmol) に、2, 4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイルクロリド (2.5 g, 11 mmol) のジクロロメタン (12.5 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この反応物を室温で 16 時間攪拌した。水をこの反応混合物に添加し、そして得られた沈殿物を濾過し、そして乾燥させて、4-[(2, 4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル) アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (1.05 g, 29 %) を得た。ESI-MS m/z calc. 327.00, found 328.1 ($\text{M}+1$); 保持時間 (方法 B): 1.16 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.51 (m, 4H) ppm。

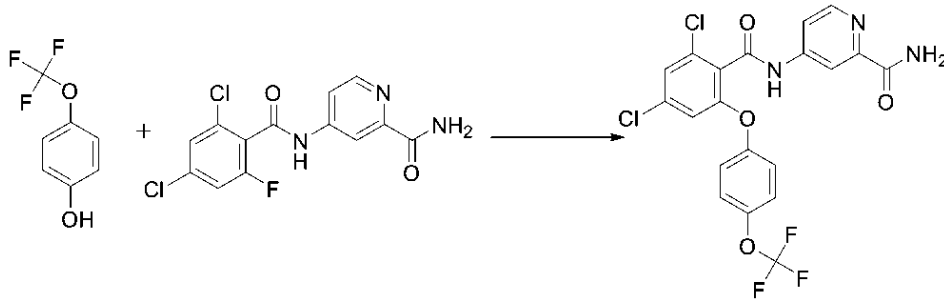
40

【1191】

工程 4: 4-[[2, 4-ジクロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (180)

50

【化 2 9 3】



10

【1 1 9 2】

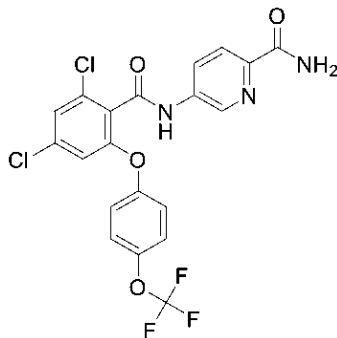
DMF (1 mL) 中の 4-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (45 mg、0.14 mmol) に、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (24 mg、18 μ L、0.14 mmol) を添加し、その後、 K_2CO_3 (57 mg、0.41 mmol) を添加した。この反応物を 80°C で 30 分間加熱した。HPLC 精製 (1~99% のアセトニトリル / 5 mM の HCl) により、4-[[2,4-ジクロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (38 mg、57%) を得た。ESI-MS m/z calc. 485.02, found 485.85 ($M+1$); 保持時間 (方法 B): 1.82 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 1.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -57.13 ppm。

20

実施例 8

5-[[2,4-ジクロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (184)

【化 2 9 4】



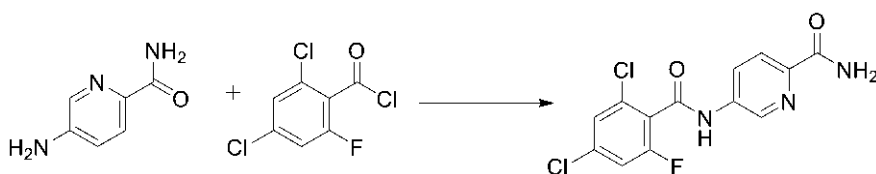
30

【1 1 9 3】

工程 1: 5-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

40

【化 2 9 5】



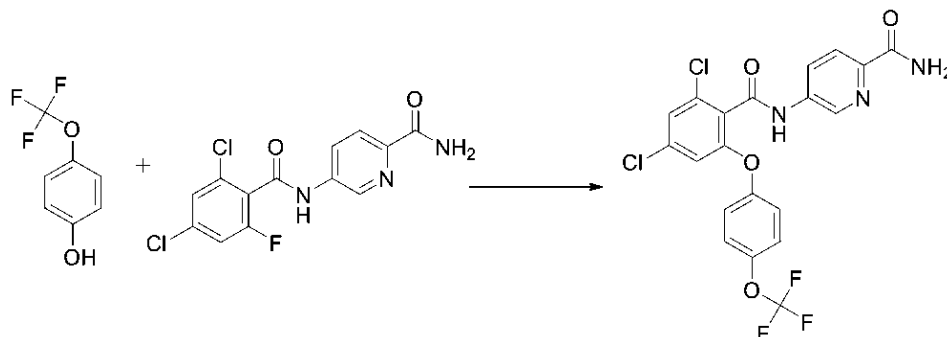
【1 1 9 4】

この化合物を、アミド形成工程において 5-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使

50

用した以外は実施例 87 の工程 3 と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、1.2 g (33%) であった。ESI-MS m/z calc. 327.00, found 328.1 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.16分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.34 (s, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 1H), 8.29 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.76 (dq, J = 4.2, 2.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H) ppm。
【1195】

工程 2: 5-[[2,4-ジクロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (184)
【化296】



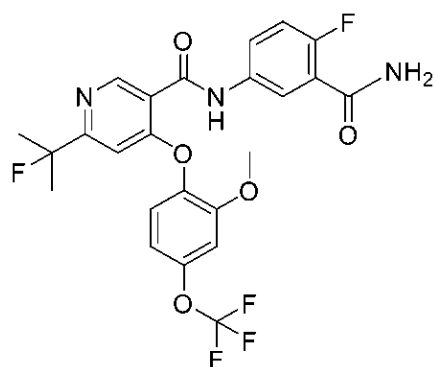
【1196】

5-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (44 mg, 0.13 mmol) の DMF 中の溶液に、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (24 mg, 17 μL , 0.13 mmol) を添加し、その後、 K_2CO_3 (56 mg, 0.40 mmol) を添加した。この反応物を 80°C で 1 時間加熱した。この反応物を DMSO (0.5 mL) で希釈し、濾過し、そして HPLC (1~99% のアセトニトリル/5 mM の HCl) により精製して、5-[[2,4-ジクロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (36 mg, 53%) を得た。ESI-MS m/z calc. 485.02, found 485.8 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.81分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H) 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H) ppm。

実施例 89

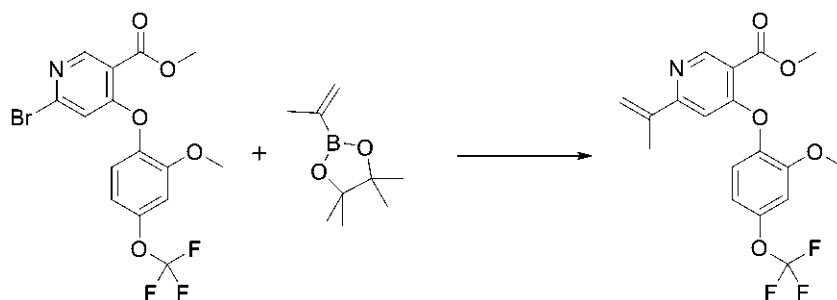
N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (103)

【化297】



【1197】

工程 1： 6-イソプロペニル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル
【化 2 9 8】



10

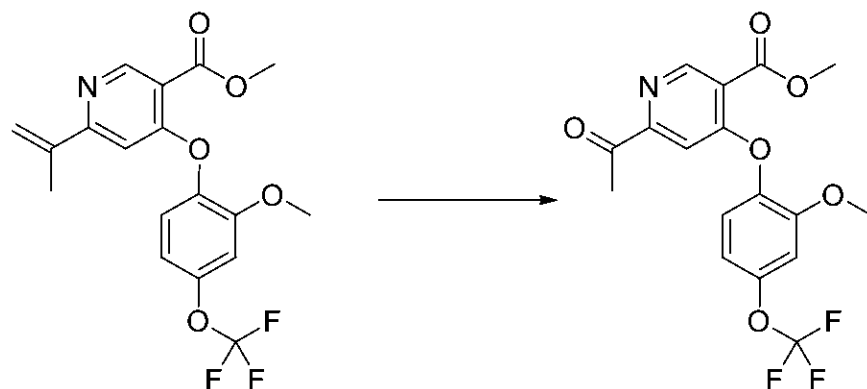
【1 1 9 8】

6-ブロモ-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル（実施例 65 の工程 1 に記載されるように調製、12.0 g、28.4 mmol）および Pd(dppf)Cl₂·DCM（1.86 g、2.28 mmol）の混合物を、無水アセトニトリル（120 mL）中に N₂ 雰囲気下で懸濁させた。イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（4.93 g、28.5 mmol）をこの反応混合物に添加し、その後、水性 K₂CO₃（2 M を 29 mL、57 mmol）を添加した。この反応混合物を 80 °C で 6 時間加熱した。この混合物を冷却し、水とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその層を分離した。その水層をさらなるジクロロメタンで抽出し（2 回）、そして合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～25 % の酢酸エチル／ヘキサン）により、6-イソプロペニル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル（8.1 g、74 %）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 383.10, found 384.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法 A): 0.69 分（1 分間の実行）。

20

【1 1 9 9】

工程 2： 6-アセチル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル
【化 2 9 9】



30

40

【1 2 0 0】

6-イソプロペニル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル（4.0 g、10 mmol）を THF（20 mL）／アセトン（20 mL）に溶解させ、次いで水（20 mL）を添加した。この溶液を 0 °C まで冷却し、次いでトリクロロルテニウム水和物（150 mg、0.665 mmol）で処理し、その後、過ヨウ素酸ナトリウム（9.0 g、42 mmol）を少しずつ添加した。その冷却浴を外し、そしてこの反応物を 1 時間かけて室温まで昇温させた。この反応混合物をセライトのパッドで濾過し、そしてそのフィルターケーキをジクロロメタンですすいだ。次いで、その濾液を水で希釈し、そしてその層を分離した。その水層をジクロロメタ

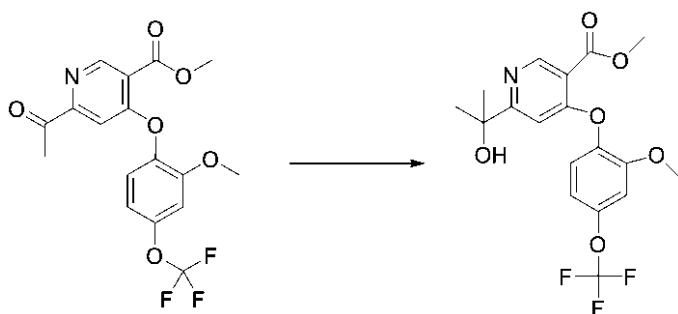
50

ンで抽出し（２回）、そして合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／ヘキサン）により、６－アセチル－４－〔２－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ピリジン－３－カルボン酸メチル（３．１ｇ、７６％）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 385.08, found 386.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法A): 0.70分（１分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.09 (ddq, $J = 8.8, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.60 (s, 3H) ppm。

【１２０１】

工程３： ６－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－〔２－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ピリジン－３－カルボン酸メチル

【化３００】



【１２０２】

６－アセチル－４－〔２－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ピリジン－３－カルボン酸メチル（１．５６ｇ、４．０５mmol）を無水THF（４０mL）に N_2 雰囲気下で溶解させ、そしてこの溶液を－７８℃まで冷却した。次いで、メチルマグネシウムブロミドの溶液（THF中３Mを１．５mL、４．５００mmol）を滴下により添加した。この反応物をさらに１０分間攪拌し、次いで２時間かけて室温まで昇温させた。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで希釈した。その層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した（２回）。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％の酢酸エチル／ヘキサン）により、６－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－〔２－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ピリジン－３－カルボン酸メチル（５９０mg、３６％）を得た。ESI-MS m/z calc. 401.11, found 402.2 ($M+1$)+; 保持時間(方法A): 0.56分（１分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = 8.8, 2.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.35 (s, 6H) ppm。

【１２０３】

工程４： ６－（１－フルオロ－１－メチル－エチル）－４－〔２－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ピリジン－３－カルボン酸メチル

10

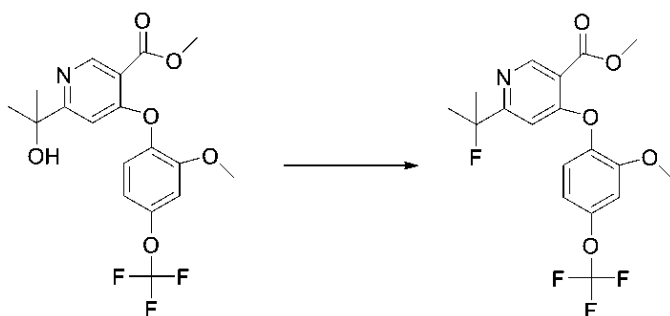
20

30

40

50

【化301】



10

【1204】

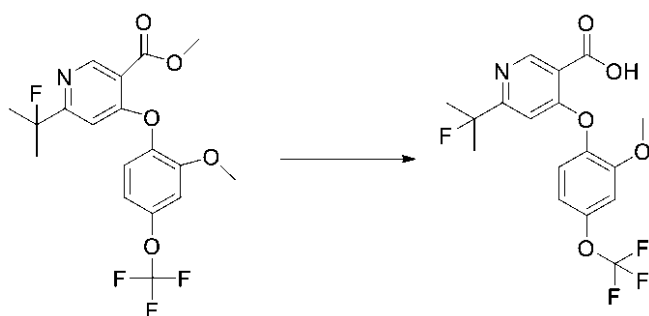
6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル(574mg、1.43mmol)を無水ジクロロメタン(6mL)に N_2 雰囲気下で溶解させ、そして -78°C まで冷却した。次いで、ジクロロメタン(1.2mL)中の溶液としてのDeoxofluor(320 μL 、1.74mmol)をこの反応混合物に滴下により添加した。この反応混合物を5分間攪拌し、次いで室温まで昇温させ、そして30分間攪拌した。この反応を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出した(2回)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~20%の酢酸エチル/ヘキサン)により、6-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル(375mg、65%)を得た。ESI-MS m/z calc. 403.10, found 404.2 ($M+1$);保持時間(方法A): 0.75分(1分間の実行)。

20

【1205】

工程5: 6-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸

【化302】



30

【1206】

6-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル(375mg、0.930mmol)をメタノール(1.5mL)/THF(1mL)に室温で溶解させ、次いで NaOH (200mg、5.00mmol)の水(1mL)中の溶液を添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。その溶媒を減圧中で除去し、そして得られた白色スラリーを水に溶解させ、そして 0°C まで冷却した。この溶液を6Mの水性 HCl で、 pH 2になるまで処理した。得られた白色懸濁物を濾過し、そしてそのフィルターケーキを水で洗浄した。次いで、そのフィルターケーキを、Drieriteを満たしたデシケーター内で高真空下で乾燥させて、6-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸(285mg、79%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 389.09, found 390.1 ($M+1$);保持時間(方法A): 0.65分(1分間の実行)。

40

【1207】

50

工程 6 : N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (103)

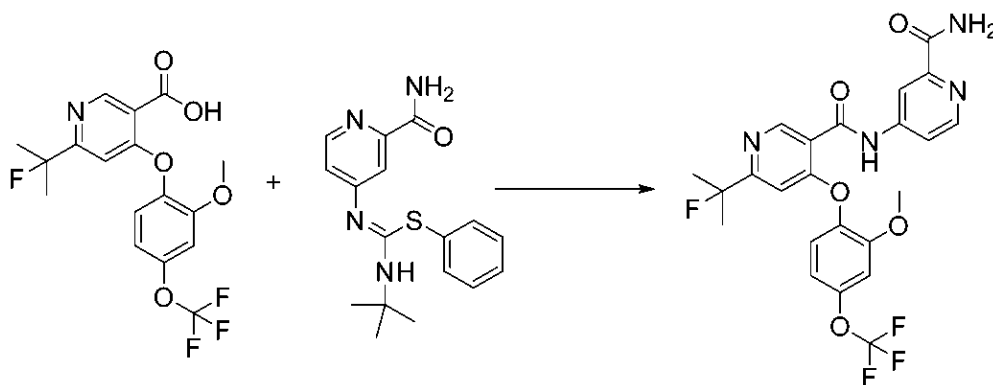
【1208】

6-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸 (142 mg、0.365 mmol)、5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド (56 mg、0.37 mmol)、HATU (140 mg、0.368 mmol) および 4-メチルモルホリン (111 mg、1.10 mmol) の DMF (1.5 mL) 中の混合物を室温で 20 分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。その層を分離し、そしてその有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した (2 回)。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~60% の酢酸エチル/ヘキサン) により、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (134 mg、69%) を得た。ESI-MS m/z calc. 525.13, found 526.2 ($M+1$); 保持時間 (方法 B): 1.71 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.83 (ddd, $J = 9.0, 4.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.10 (ddt, $J = 7.7, 2.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 22.3$ Hz, 6H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -56.86, -119.01 (dt, $J = 8.9, 5.5$ Hz), -140.24 - -143.39 (m) ppm。

実施例 9 0

N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-6-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (104)

【化 303】



【1209】

耐圧バイアルに、6-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸 (実施例 9 5 の工程 5 に記載されるように調製、143 mg、0.367 mmol)、4-[(Z)-[(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (調製 1 に記載されるように調製、121 mg、0.368 mmol) およびトリス [(Z)-1-メチル-3-オキソ-ブター-1-エノキシ]鉄 (3.9 mg、0.011 mmol) および 2-プロパノール (1.4 mL) を添加した。この反応容器を密封し、そして 80 °C で 20 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~50% の酢酸エチル/ジクロロメタン) により、N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-6-(1-フルオロ-1-

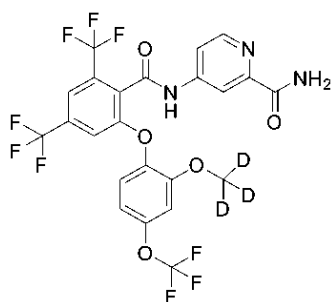
メチル-エチル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(93mg、49%)を得た。ESI-MS m/z calc. 508.14, found 509.2 ($M+1$);保持時間(方法B): 1.59分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.10 (ddt, J = 7.6, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.61 (d, J = 22.4 Hz, 6H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -56.87, -142.08 (p, J = 22.5 Hz) ppm。

10

実施例 9 1

4-[[2-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(175)

【化304】

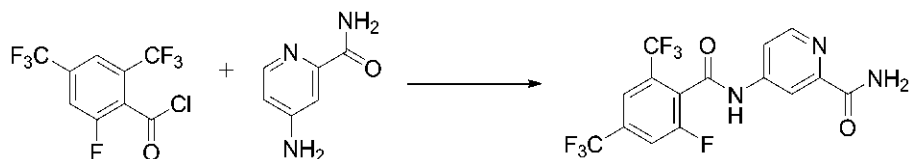


20

【1210】

工程1: 4-[[2-フルオロ-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

【化305】



30

【1211】

1-メチル-ピロリジン-2-オン(12mL)中の2-フルオロ-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(1.20g、4.08mmol)およびDIEA(1.8mL、10mmol)に、0℃で、4-アミノピリジン-2-カルボキサミド(560mg、4.08mmol)のジクロロメタン(6mL)中の溶液を滴下により添加した。この反応物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄した。有機層を濃縮乾固させた。シリカゲルクロマトグラフィー(1~5%のメタノール/ジクロロメタン)により、4-[[2-フルオロ-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(400mg、11%)を得た。ESI-MS m/z calc. 395.05, found 396.6 ($M+1$);保持時間(方法A): 0.55分(1分間の実行)。

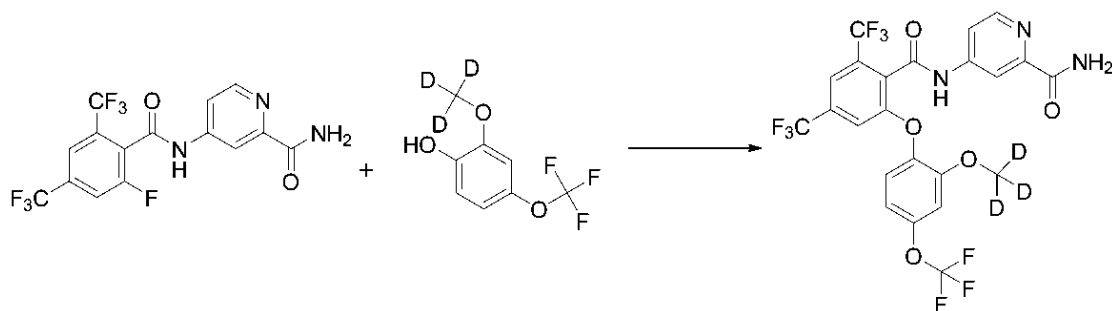
40

【1212】

工程2: 4-[[2-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(175)

50

【化 3 0 6】



10

【1 2 1 3】

4-[[2-フルオロ-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(57mg、0.10mmol)、2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(20mg、0.10mmol)、 K_2CO_3 (40mg、0.29mmol)のDMF(380 μ L)中の混合物を100℃で加熱した。この反応混合物を濾過し、そしてDMSO(1mL)で希釈した。HPLC精製(1~99%のアセトニトリル/5mMのHCl)により、4-[[2-[[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(42mg、75%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 586.10, found 587.2 ($M+1$);保持時間(方法B): 1.84分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 8.60 - 8.52 (m, 1H), 8.29 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 1H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -56.87, -58.50, -61.65 ppm。

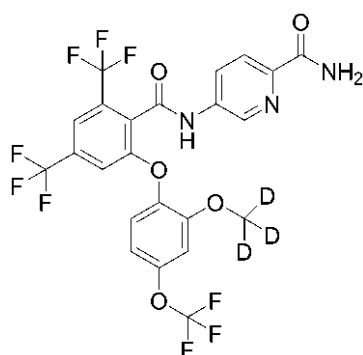
20

実施例 9 2

5-[[2-[[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(176)

30

【化 3 0 7】

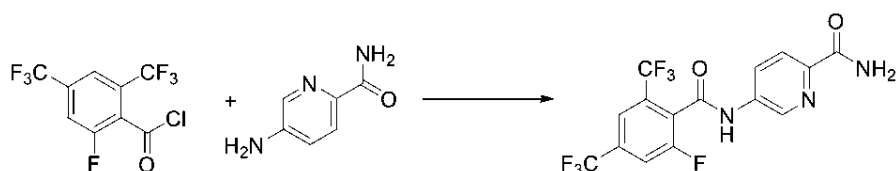


40

【1 2 1 4】

工程 1: 5-[[2-フルオロ-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

【化 3 0 8】



50

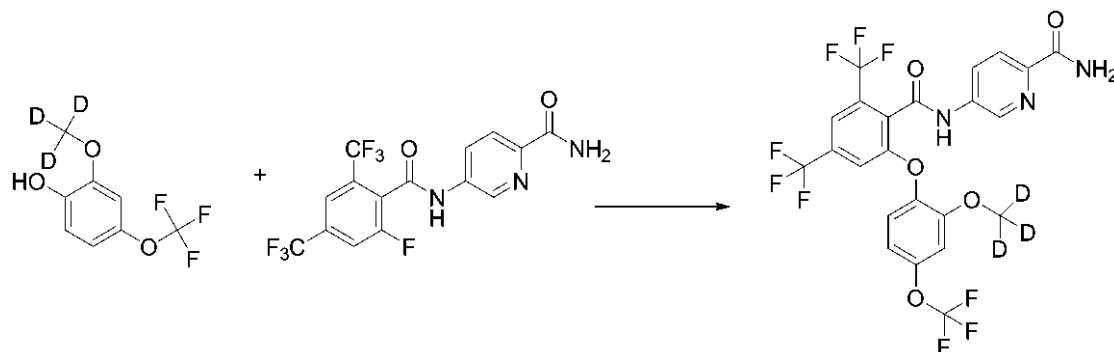
【1215】

この化合物を、アミド形成工程において5-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は実施例91の工程1と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、560mg(49%)であった。ESI-MS m/z calc. 395.05, found 396.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 0.55分(3分間の実行)。

【1216】

工程2: 5-[[2-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(176)

【化309】



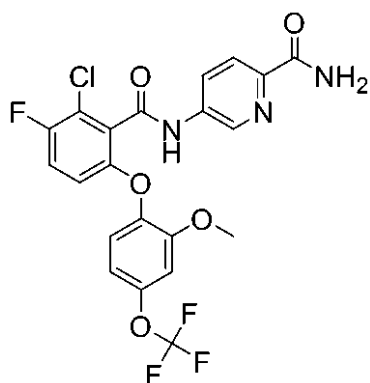
【1217】

5-[[2-[2-(トリフルオロ-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(50mg、0.13mmol)、2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(27mg、0.13mmol)および K_2CO_3 (52mg、0.38mmol)のDMF(0.5mL)中の混合物を100℃で16時間加熱した。この反応物を濾過し、DMSO(1mL)で希釈し、そしてHPLC(1~99%のアセトニトリル/5mMのHCl)により精製して、5-[[2-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(39mg、52%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 586.10, found 587.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.84分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.34 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H) ppm。

実施例93

5-[[2-[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(186)

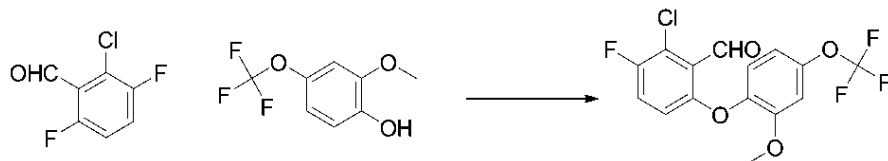
【化310】



【1218】

工程1： 2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

【化311】



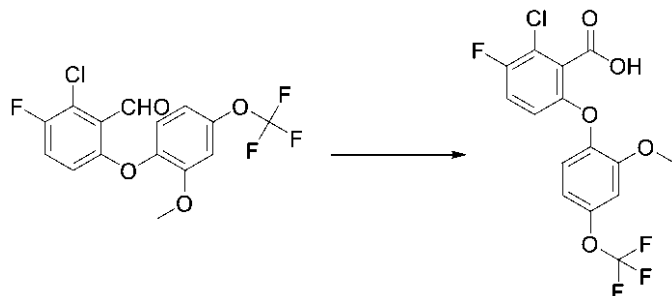
【1219】

2-クロロ-3,6-ジフルオロベンズアルデヒド (2.0 g、11.3 mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (2.4 g、11.5 mmol) および Cs_2CO_3 (4.5 g、13.8 mmol) の DMF (15 mL) 中の混合物を、室温で16時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~50%の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド (3.6 g、87%) を淡黄色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 364.01, found 365.0 ($M+1$); 保持時間(方法F): 1.09分 (1.5分間の実行)。

【1220】

工程2： 2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

【化312】



【1221】

2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド (3.60 g、9.87 mmol) およびリン酸二水素ナトリウム水和物 (1.40 g、11.7 mmol) の *tert*-BuOH (20 mL) / 水 (10 mL) 中の懸濁物に、0℃で2-メチル-2-ブテンの溶液 (THF中2 Mを15 mL、30 mmol) を添加した。次いで、亜塩素酸ナトリウム (1.40 g、12.4 mmol) を30分間かけて少しずつ添加した。この混合物を室温まで昇温させ、そして16時間攪拌した。この反応混合物を2 MのHClを使用してpH 1~2まで酸性にし、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機層を分離し、相分離カートリッジに通すことにより乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (3.76 g、100%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 380.01, found 379.1 ($M-1$); 保持時間(方法F): 0.71分 (1.5分間の実行)。

【1222】

工程3： 2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド

10

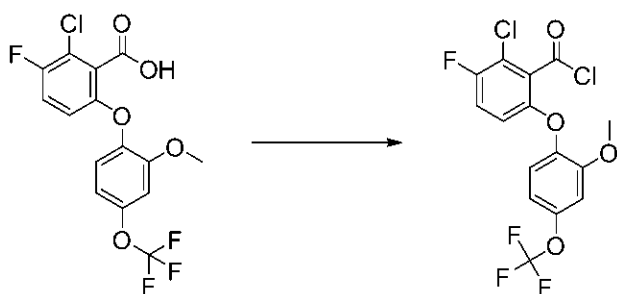
20

30

40

50

【化 3 1 3】



10

【1 2 2 3】

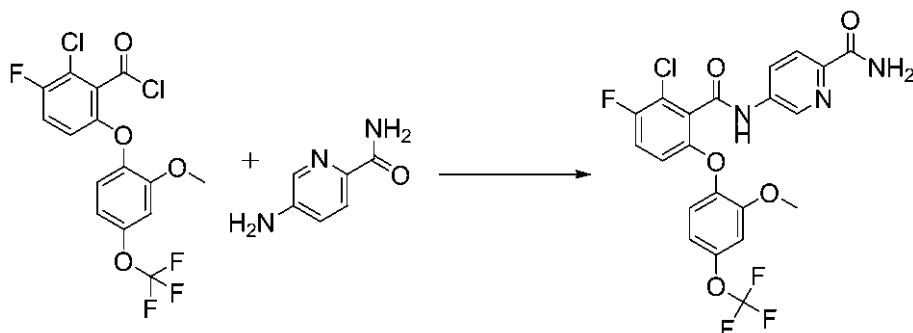
2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(100mg、0.263mmol)のジクロロメタン(2mL)中の溶液を0℃まで冷却した。この溶液にDMF(2μL、0.03mmol)を添加し、その後、塩化オキサリル(35μL、0.40mmol)を注意深く添加した。5分後、その氷浴を外し、そしてこの反応物を室温で20分間攪拌した。この反応物を減圧中で濃縮し、そしてジクロロメタンと共沸して、2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリドを得た。

【1 2 2 4】

工程4: 5-[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(186)

20

【化 3 1 4】



30

【1 2 2 5】

2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリドをTHF(2mL)に溶解させ、そして0℃まで冷却した。DIEA(138μL、0.792mmol)および5-アミノピリジン-2-カルボキサミド(40mg、0.29mmol)を添加し、そして得られた懸濁物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温まで昇温させ、そして16時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機層を分離し、相分離カートリッジに通すことにより乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%の酢酸エチル/石油エーテル)により、5-[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(85mg、64%)を得た。ESI-MS m/z calc. 499.06, found 500.0 (M+1)+; 497.9 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.01分(5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H) ppm。

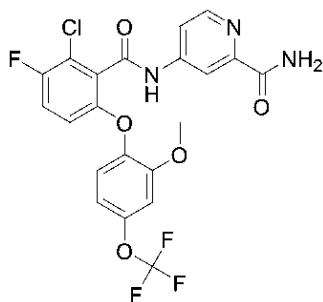
40

実施例 9 4

50

4-[[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(171)

【化315】

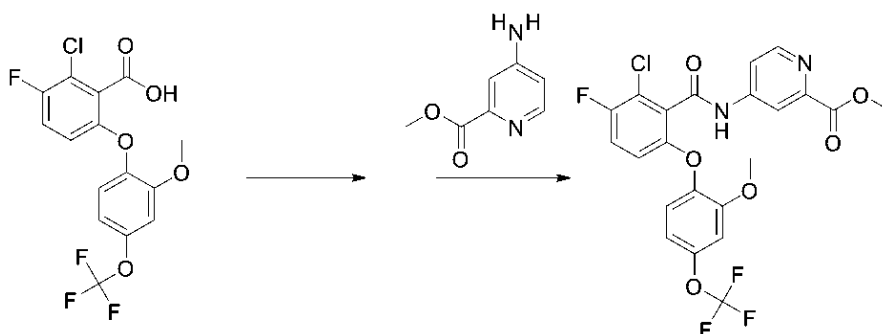


10

【1226】

工程1: 4-[[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化316】



20

【1227】

2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(300mg、0.788mmol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液に、0℃でDMF(7μL、0.08mmol)および塩化オキサリル(235μL、2.69mmol)を滴下により添加した。この反応物を3時間かけて室温まで昇温させた。この反応混合物を減圧中で濃縮し、ジクロロメタン(5mL)に溶解させ、そして0℃まで冷却した。4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(159mg、1.05mmol)を添加し、その後、トリエチルアミン(422μL、3.03mmol)を添加した。得られた混合物を16時間かけて室温まで昇温させた。この反応混合物を水(10mL)で希釈し、そしてジクロロメタン(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~60%の酢酸エチル/石油エーテル)により、4-[[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(204mg、50%)を得た。ESI-MS m/z calc. 514.06, found 515.0 (M+1)+; 保持時間(方法F): 0.97分(1.5分間の実行)。

30

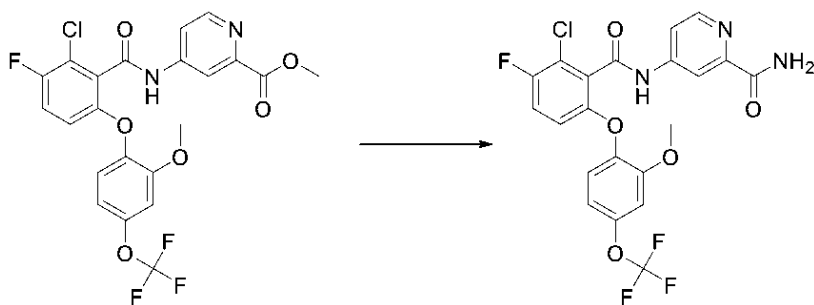
40

【1228】

工程2: 4-[[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(171)

50

【化 3 1 7】



10

【1 2 2 9】

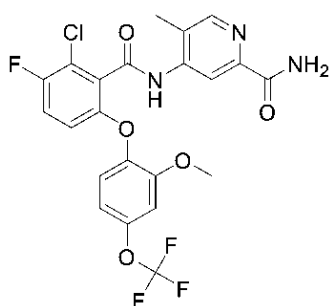
4-[[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(204mg、0.3963mmol)のアンモニア(メタノール中7Mを6.4mL、44.80mmol)中の溶液を、室温で16時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてHPLC(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(142.3mg、70%)を得た。ESI-MS m/z calc. 499.056, found 500.0 (M+1)⁺;保持時間: 3.2分(5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.36 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.39 - 7.12 (m, 2H), 7.00 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm。

20

実施例 9 5

4-[[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(129)

【化 3 1 8】



30

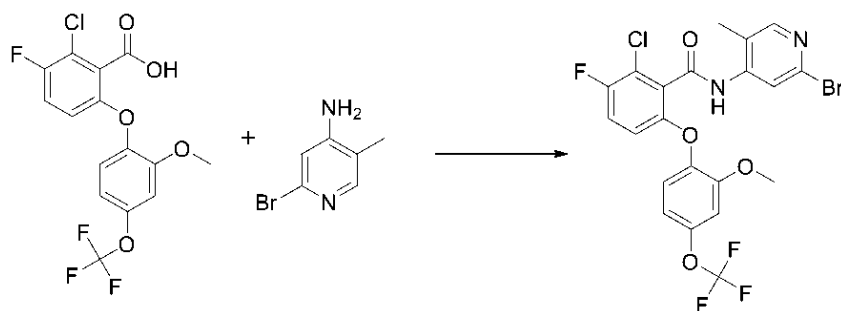
【1 2 3 0】

工程 1: N-(2-ブromo-5-メチル-4-ピリジル)-2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド

40

50

【化 3 1 9】



10

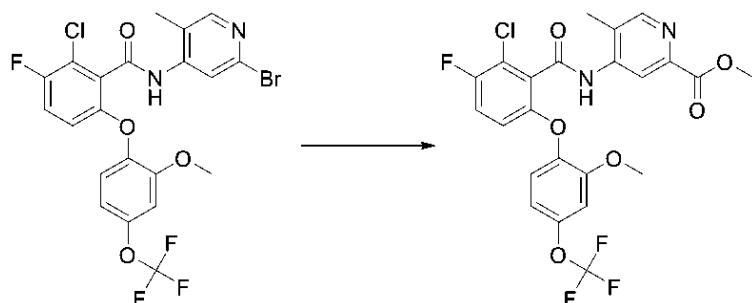
【1 2 3 1】

この化合物を、アミド形成工程において2-ブromo-5-メチル-ピリジン-4-アミンを使用したこと以外は実施例94の工程1と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、179mg (29%)であった。ESI-MS m/z calc. 547.98, found 551.0 ($M+1$); 保持時間(方法F): 1.10分 (1.5分間の実行)。

【1 2 3 2】

工程2: 4-[[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化 3 2 0】



20

【1 2 3 3】

耐圧チューブ内のN-(2-ブromo-5-メチル-4-ピリジル)-2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (179mg, 0.186mmol) のメタノール (5mL) およびトリエチルアミン (40mg, 0.3953mmol) 中の溶液に、Pd(dppf)Cl₂·DCM (30mg, 0.03674mmol) を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している反応混合物に5分間吹き込んだ。この反応混合物を密封し、そして75℃まで16時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そしてメタノールで溶出するセライトのパッドに通した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (0~100%の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、4-[[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (87mg, 89%) を得た。ESI-MS m/z calc. 528.07, found 529.0 ($M+1$); 保持時間(方法F): 0.99分 (1.5分間の実行)。

30

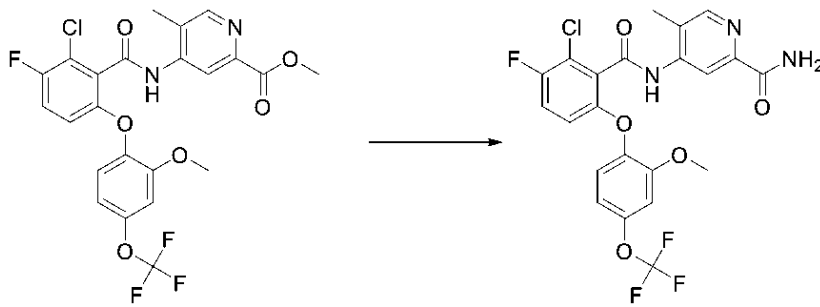
【1 2 3 4】

工程3: 4-[[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (129)

40

50

【化 3 2 1】



10

【1 2 3 5】

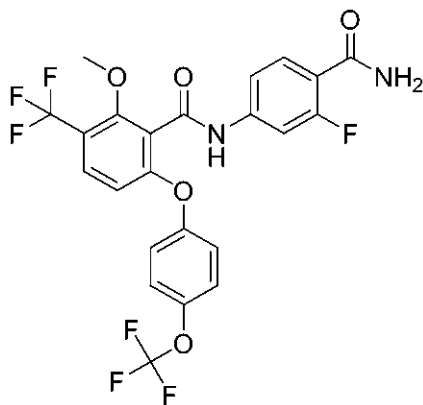
4-[[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル(87mg、0.16mmol)およびアンモニア(メタノール中7Mを4.5mL、31.5mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。SPM32シリカ金属スカベンジャー(150mg)を添加し、そしてこの反応物を15分間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%の酢酸エチル/石油エーテル)により、4-[[2-クロロ-3-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(54mg、62%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 513.07, found 514.0 (M+1)+; 保持時間(方法E): 3.21分(5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.61 - 8.34 (m, 2H), 8.16 - 7.97 (m, 1H), 7.60 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 2H), 6.99 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) ppm。

20

実施例 9 6

N-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-2-メトキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(132)

【化 3 2 2】



30

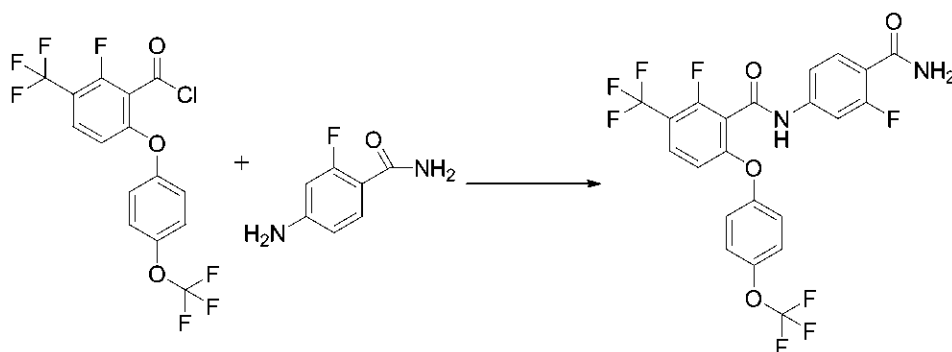
40

【1 2 3 6】

工程 1: N-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(65)

50

【化 3 2 3】



10

【1 2 3 7】

4-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド (122 mg、0.790 mmol) のジクロロメタン (2 mL) および DIEA (272 μ L、1.56 mmol) 中のスラリーを 0℃まで冷却した。冷却した 2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (実施例 15 の工程 2 に記載されるように調製、314 mg、0.780 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中のスラリーを、上記攪拌アミン溶液に滴下により添加した。10 分後、この反応混合物を氷浴から取り出し、そして室温で 2 時間攪拌した。その溶媒を、N₂ のスチーム下でエバポレートし、そしてその残渣を HPLC (1~99% のアセトニトリル / 5 mM の HCl) により精製して、N-(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (298 mg、74%) を得た。ESI-MS *m/z* calc. 520.07, found 521.0 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 A): 2.56 分 (1 分間の実行); 保持時間 (方法 B): 1.85 分 (3 分間の実行); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 7.88 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 13.0, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.1, 1.0 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H)。

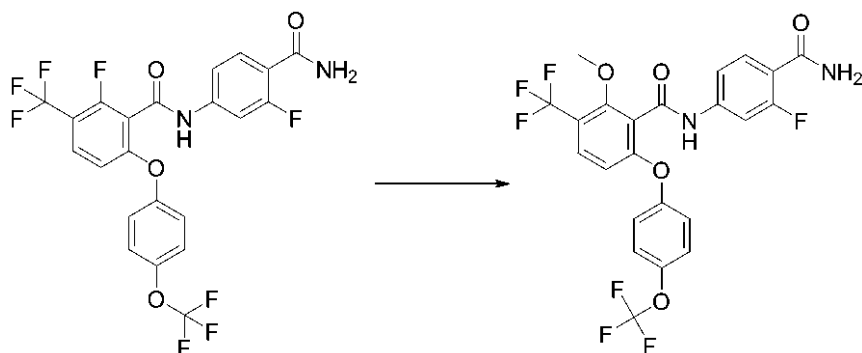
20

【1 2 3 8】

工程 2: N-(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-2-メトキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (132)

30

【化 3 2 4】



40

【1 2 3 9】

N-(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (65 mg、0.12 mmol) を、ナトリウムメトキシドの溶液 (メタノール中 0.5 M を 1 mL、0.5 mmol) に溶解させ、そして 80℃で 16 時間加熱した。この反応混合物を濾過し、そして HPLC (1~99% のアセトニトリル / 5 mM の HCl) により精製して、N-(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-2-メトキシ-6-[4-(

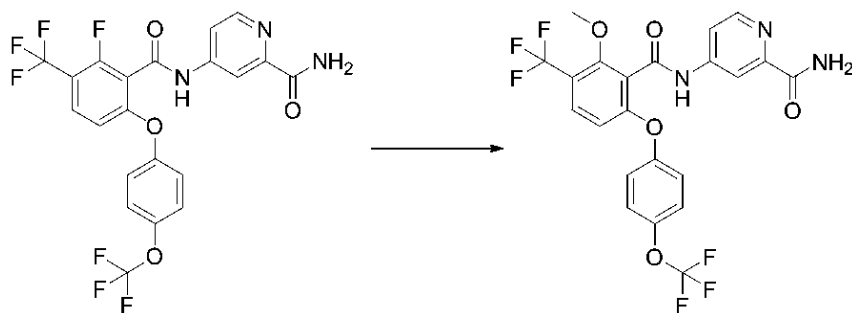
50

トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (14 . 6 mg、22%) を得た。ESI-MS m/z calc. 532.09, found 533.0 (M+1)+; 保持時間(方法C): 2.59分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.54 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm。

実施例 97

4 - [[2 - メトキシ - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (91)

【化 3 2 5】



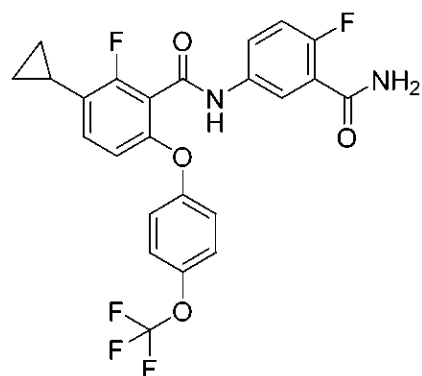
【1 2 4 0】

この化合物を、4 - [[2 - フルオロ - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド 48 を使用したこと以外は実施例 96 の工程 2 と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、8 mg (14%) であった。ESI-MS m/z calc. 515.09, found 516.0 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.79分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm。

実施例 98

N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンズアミド (71)

【化 3 2 6】



【1 2 4 1】

工程 1: 3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸メチル

10

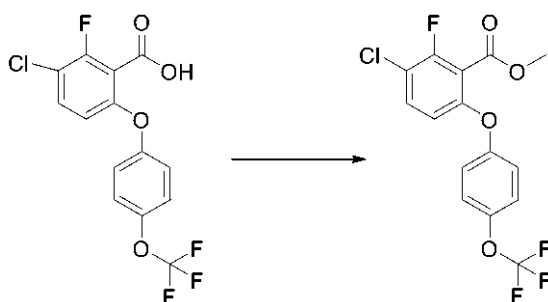
20

30

40

50

【化 3 2 7】



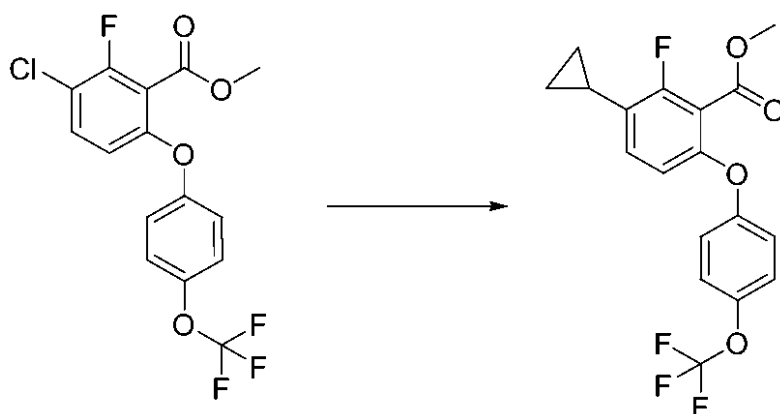
【1 2 4 2】

N₂下で0℃で撹拌している、3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸（実施例88の工程2に記載されるように調製、390 mg、1.11 mmol）のジクロロメタン（2.5 mL）およびメタノール（600 μL、14.8 mmol）中の懸濁物に、（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中2 Mを1 mL、2.000 mmol）を、わずかな黄色が持続するようになるまで滴下により添加した。この混合物を10分間撹拌し、次いで数滴の酢酸を添加して、過剰な試薬をクエンチした（無色になる）。この混合物を濃縮し、ジクロロメタンに溶解させ、そして飽和水性NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～5%の酢酸エチル／ヘキサン）により、3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル（400 mg、99%）を得た。ESI-MS m/z calc. 364.01, found 365.0 (M+1)⁺; 保持時間（方法B）: 2.12分（3分間の実行）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.76 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm。

【1 2 4 3】

工程2： 3-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

【化 3 2 8】



【1 2 4 4】

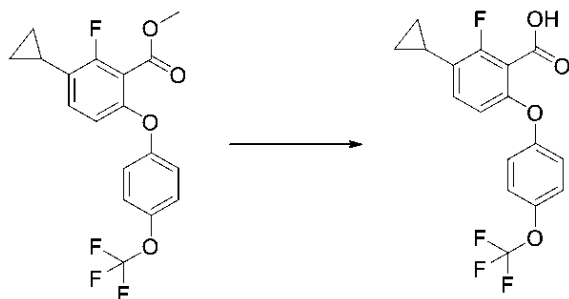
3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル（400 mg、1.10 mmol）およびビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（0）（340 mg、0.665 mmol）を入れたバイアルに、N₂の雰囲気下で0℃で、シクロプロピル亜鉛ブロミド（THF中0.5 Mを635 mL、3.18 mmol）を添加した。この反応混合物を室温まで温め、そして60℃で12時間撹拌した。この反応物を1 NのHClで希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～4%の酢酸エチル／ヘキサン）により、3-シクロプロピル-2-フルオ

ロー 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸メチル (336 mg、83%) を得た。ESI-MS m/z calc. 370.08, found 371.2 (M+1)+; 保持時間(方法B): 2.2分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.03 (ddd, J = 13.6, 8.6, 5.2 Hz, 1H), 1.07 - 0.91 (m, 2H), 0.83 - 0.61 (m, 2H) ppm。

【1245】

工程3: 3-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸

【化329】



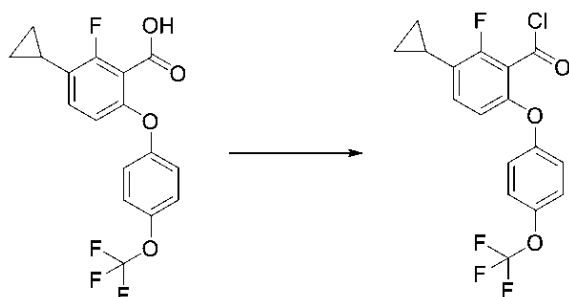
【1246】

3-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸メチル (360 mg、0.972 mmol) のメタノール (5 mL) および THF (5 mL) 中の溶液に、水性 NaOH (3 M を 5 mL、15 mmol) を添加し、その後、固体の NaOH (500 mg、12.5 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで0℃まで冷却し、そして6 M の HCl で注意深くクエンチした。この懸濁物を酢酸エチルで抽出し、そしてその有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸 (329 mg、95%) を得た。ESI-MS m/z calc. 356.07, found 357.1 (M+1)+; 保持時間(方法A): 0.76分 (1分間の実行)。

【1247】

工程4: 3-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイルクロリド

【化330】

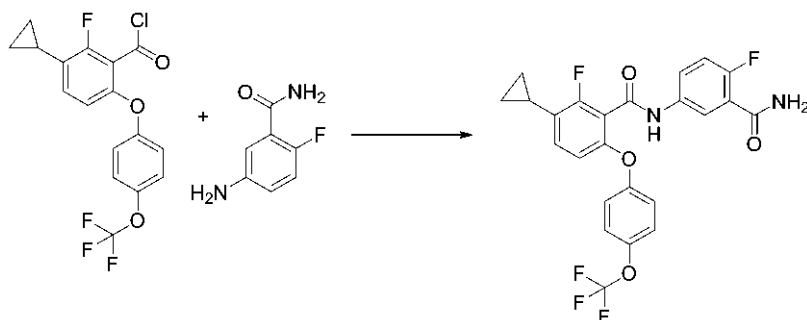


【1248】

3-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸 (235 mg、0.660 mmol) および DMF (30 μL 、0.39 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、0℃で塩化オキサリル (100 μL 、1.15 mmol) を滴下により添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した。転換を、モルホリン付加体形成についての試験による UPLC により監視した。その溶媒を減圧中でエバポレートして、3-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイルクロリドを得た。

【1249】

工程5： N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-3-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ベンズアミド（71）
【化331】



10

【1250】

5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド（50 mg、0.32 mmol）およびDIEA（200 μ L、1.15 mmol）のTHF（2 mL）中の溶液を0℃まで冷却し、そして3-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ベンゾイルクロリド（120 mg、0.3202 mmol）のTHF（1 mL）／ジクロロメタン（1 mL）中の懸濁物で処理した。この反応混合物を室温まで温め、そして16時間攪拌した。この反応物を水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機層を1 MのHClで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～60%の酢酸エチル／ヘキサン）により、N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-3-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ベンズアミド（24 mg、14%）を得た。ESI-MS m/z calc. 492.11, found 493.1 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.83分（3分間の実行）。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆） δ 10.83 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.05 (tt, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 1.08 - 0.92 (m, 2H), 0.72 (p, J = 4.9, 4.4 Hz, 2H) ppm。

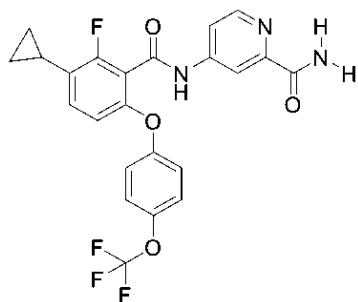
20

30

実施例99

4-[[3-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（72）

【化332】



40

【1251】

この化合物を、アミド形成工程（工程5）において4-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は実施例98と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、7 mg（4%）であった。ESI-MS m/z calc. 475.12, found 476.2 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.79分（3分間の実行）。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆） δ 11.27 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz,

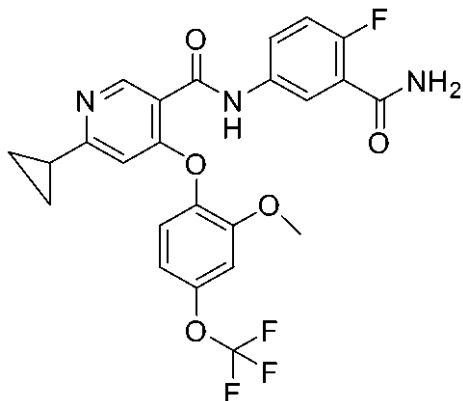
50

1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 5.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.20 - 7.02 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.06 (tt, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 1H), 1.00 (h, $J = 4.4$ Hz, 2H), 0.78 - 0.61 (m, 2H) ppm。

実施例 100

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (43)

【化333】

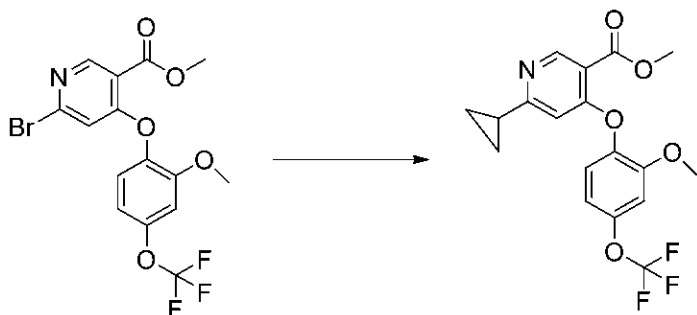


10

【1252】

工程1: 6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

【化334】



30

【1253】

添加漏斗を備え付けた2つ口丸底フラスコに、6-ブロモ-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル(実施例65の工程1に記載されるように調製、10.0g、23.7mmol)およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(1.98g、3.87mmol)を入れ、セプタムで密封し、そしてN₂雰囲気下に置き、そしてTHF(24mL)を添加して、スラリーを得た。この反応混合物を0℃まで冷却し、そして添加漏斗に、シクロプロピル亜鉛ブロミド(THF中0.5Mを57mL、28.5mmol)をTHF中の溶液として入れ、次いでこれを、この反応混合物30分間にかけて滴下により添加した。この反応物をさらに30分間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl水溶液で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。その層を分離し、そしてその有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~10%の酢酸エチル/ヘキサン)により、6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル(7.3g、80%)を得、そして高真空下での乾燥後にオフホワイトの固体を得た。ESI-MS m/z calc. 383.10, found 384.1

40

50

(M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.63分 (1分間)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.9, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.01 (tt, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 0.91 (tt, J = 8.0, 2.9 Hz, 4H) ppm。

【1254】

工程2: 6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸

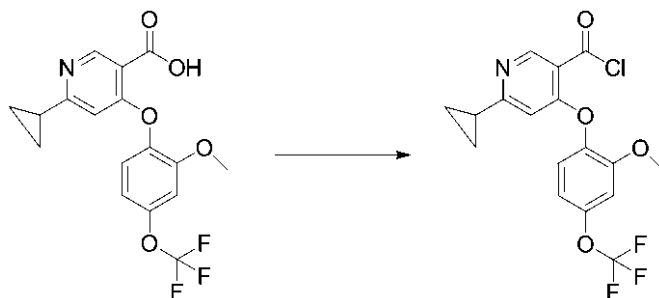
【1255】

6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (7.30 g、19.0 mmol) をメタノール (110 mL) に溶解させ、そして NaOH (11.4 g、285 mmol) の水 (37 mL) 中の溶液で処理した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。その溶媒を減圧中で除去し、そして得られたスラリーを水 (100 mL) に溶解させた。この溶液を0℃まで冷却し、そして pH 2 になるまで、6 M の水性 HCl を滴下することにより処理した。生じた沈殿物を減圧濾過により集めた。そのフィルターケーキを水で洗浄し、そして減圧下で16時間乾燥させて、6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸 (7.0 g、100%) を白色粉末として得た。ESI-MS m/z calc. 369.08, found 370.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.51分 (1分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (ddq, J = 8.7, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.06 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 4H) ppm。

【1256】

工程3: 6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボニルクロリド

【化335】



【1257】

6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸 (2.1 g、5.7 mmol) および DMF (400 μL、5.17 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の溶液に、0℃で塩化オキサリル (500 μL、5.73 mmol) を滴下により添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した。転換を、モルホリン付加体形成についての試験による UPLC により監視した。この反応物を減圧中で濃縮して、6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボニルクロリドを得た。

【1258】

工程4: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (43)

10

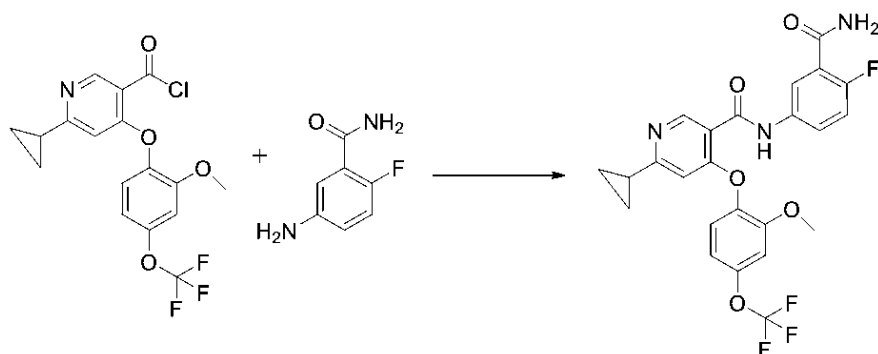
20

30

40

50

【化 3 3 6】



10

【1 2 5 9】

5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (0.88 g、5.7 mmol) および D I E A (3.0 mL、17 mmol) の、THF (20 mL) およびジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、0℃で6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボニルクロリド (2.1 g、5.4 mmol) のジクロロメタン中の溶液を添加した。この反応混合物を氷浴から取り出し、そして室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機層を減圧中で濃縮し、そして得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー (0~60%の酢酸エチル/ヘキサン) を使用して精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (1.1 g、40%) を得た。ESI-MS m/z calc. 505.13, found 506.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.4分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 1H), 7.69 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 7.07 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.07 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 0.99 - 0.87 (m, 4H) ppm。

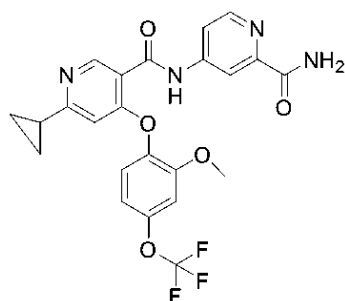
20

実施例 1 0 1

N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-6-シクロプロピル-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (372)

30

【化 3 3 7】



40

【1 2 6 0】

この化合物を、アミド形成工程 (工程 4) において 4-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は実施例 1 0 0 と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、296 mg (21%) であった。ESI-MS m/z calc. 488.13, found 489.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.39分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (ddt, J = 8.7, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.62

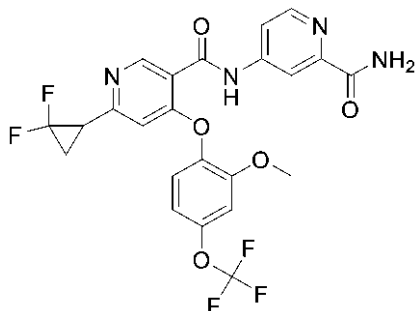
50

(s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 0.97 - 0.91 (m, 4H) ppm。

実施例 102

N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-6-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (107)

【化 338】

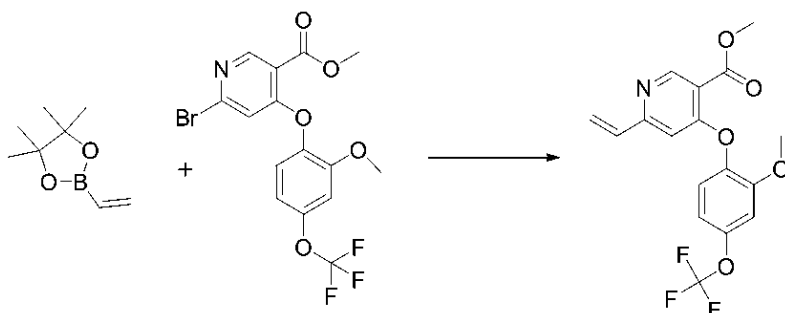


10

【1261】

工程 1: 4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-ビニル-ピリジン-3-カルボン酸メチル

【化 339】



20

【1262】

6-ブロモ-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (3.0 g、7.1 mmol) をアセトニトリル (30 mL) に溶解させ、そして N_2 で 10 分間脱気した。この溶液に、ビニルボロン酸ピナコールエステル (2.8 g、1.8 mmol)、水性 K_2CO_3 (2 M を 10.7 mL、21.3 mmol) および $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0.260 g、0.355 mmol) を添加した。この反応物を N_2 雰囲気下で $80^\circ C$ で 40 分間加熱した。この反応物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、そして $NaHCO_3$ 水溶液、水、10% のクエン酸およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~40% の酢酸エチル/ヘキサン) により、4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-ビニル-ピリジン-3-カルボキシレート (2.8 g、85%) を得た。ESI-MS m/z calc. 369.08, found 370.3 ($M+1$); 保持時間 (方法 B): 1.5 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMF- d_7) δ 8.90 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.88 - 6.71 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.31 (dd, J = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 10.6, 1.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H) ppm。

30

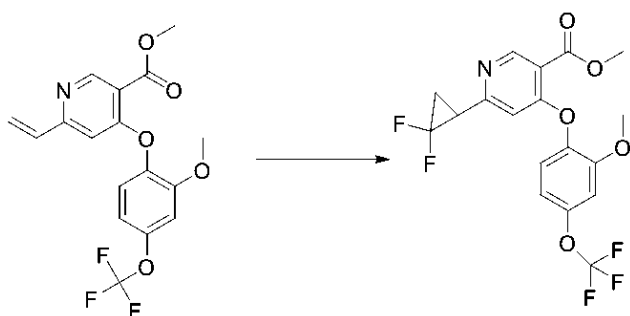
40

【1263】

工程 2: 6-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

50

【化340】



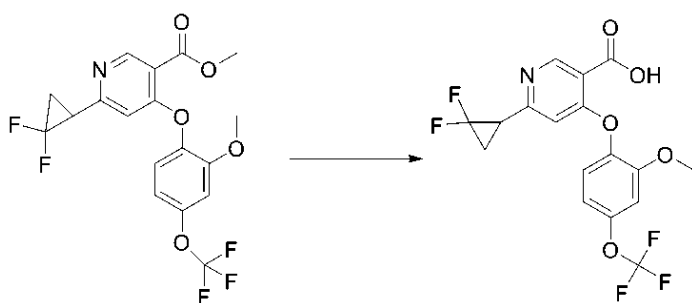
【1264】

4-〔2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-6-ビニル-ピリジン-3-カルボン酸メチル (235 mg、0.636 mmol) の THF (2.4 mL) 中の溶液をヨウ化ナトリウム (48 mg、0.32 mmol) およびトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (362 mg、2.55 mmol) で処理し、そして 65℃ で加熱した。さらなるヨウ化ナトリウム (24 mg、0.16 mmol) およびトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (362 mg、2.55 mmol) を1時間後に添加し、そして2時間後に、この反応物にトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (362 mg、2.55 mmol) を再度入れた。この反応物をさらに1時間攪拌し、次いで冷却し、そして酢酸エチルと水との間で分配した。その層を分離し、そしてその水層をさらなる酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~100%の酢酸エチル/ヘキサン) により、6-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-4-〔2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕ピリジン-3-カルボキシレート (82 mg、28%) を黄色固体として得た。ESI-MS *m/z* calc. 419.08, found 420.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.74分 (1分間の実行)。

【1265】

工程3: 6-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-4-〔2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕ピリジン-3-カルボン酸

【化341】



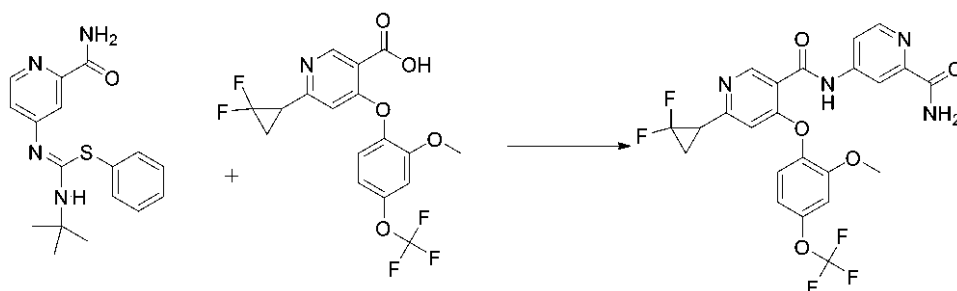
【1266】

6-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-4-〔2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕ピリジン-3-カルボン酸メチル (82 mg、0.18 mmol) のメタノール (738 μL) 中の溶液に、水酸化ナトリウム (3Mを574 μL、1.72 mmol) を添加し、その後、THF (1 mL) を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0℃まで冷却し、そして6NのHClを滴下することによりクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてその有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、6-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-4-〔2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕ピリジン-3-カルボン酸 (60 mg、84%) を得た。ESI-MS *m/z* calc. 405.06, found 406.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.52分 (1分間の実行)。

【1267】

工程4： N-（2-カルバモイル-4-ピリジル）-6-（2,2-ジフルオロシクロプロピル）-4-[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド（107）

【化342】



10

【1268】

バイアルに、2-プロパノール（550 μ L）中の6-（2,2-ジフルオロシクロプロピル）-4-[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸（55 mg、0.14 mmol）、4-[(Z)-[(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（49 mg、0.15 mmol）、アセチルアセトン酸鉄（III）（3 mg、0.008 mmol）を入れ、そして83℃で空気雰囲気下で20時間加熱した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（0~60%の酢酸エチル/ヘキサン）を使用して精製して、N-（2-カルバモイル-4-ピリジル）-6-（2,2-ジフルオロシクロプロピル）-4-[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド（4 mg、5%）を得た。ESI-MS m/z calc. 524.11, found 525.1 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.54分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.30 (dq, J = 13.4, 7.3, 6.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.87 (m, 1H) ppm。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -56.80, -122.59, -122.99, -141.98, -142.36 ppm。

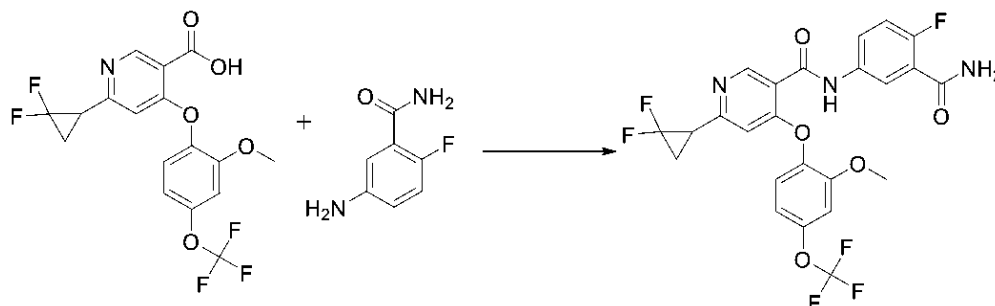
20

30

実施例103

N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-6-（2,2-ジフルオロシクロプロピル）-4-[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド（108）

【化343】



40

【1269】

5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド（7.0 mg、0.04 mmol）、6-（2,2-ジフルオロシクロプロピル）-4-[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）

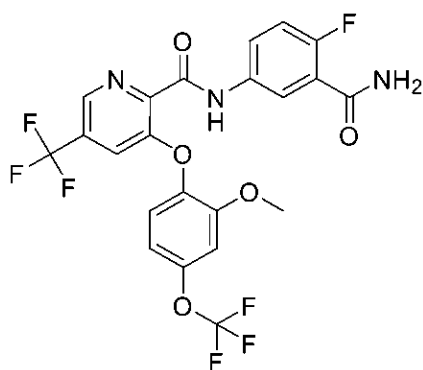
50

シ) フェノキシ] ピリジン-3-カルボン酸 (15 mg、0.04 mmol) および HATU (15 mg、0.04 mmol) の DMF (225 μ L) 中の溶液をトリエチルアミン (16 μ L、0.11 mmol) で処理し、そして室温で2時間撹拌した。この反応混合物を DMSO (1 mL) で希釈し、そして HPLC (1~99%のアセトニトリル/5 mMのHCl) により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (5 mg、24%) を得た。ESI-MS m/z calc. 541.11, found 542.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.56分 (3分間の実行)。

実施例 104

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (32)

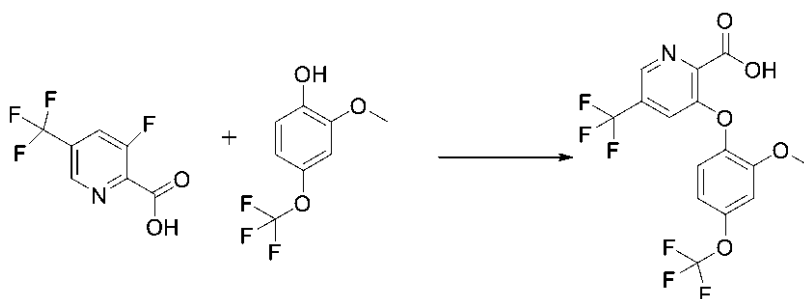
【化344】



【1270】

工程1: 3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸

【化345】



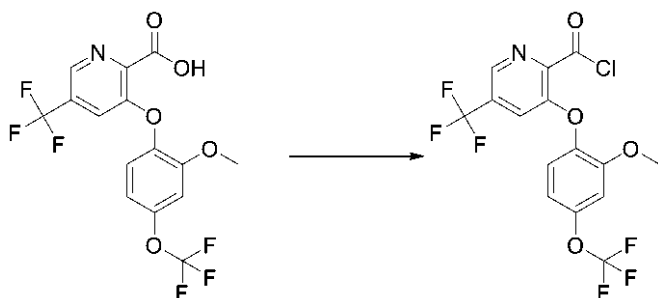
【1271】

DMF (14 mL) 中の3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸 (1.40 g、6.70 mmol) に、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (1.39 g、6.69 mmol) および Cs₂CO₃ (6.54 g、20.1 mmol) を添加した。この反応物を90℃で72時間撹拌した。この反応物をセライトのパッドで濾過し、そしてその濾液を水と酢酸エチルとの間で分配した。その有機層を水、水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (10~100%の酢酸エチル/ヘキサン) により、3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸 (1.80 g、68%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 397.04, found 398.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.61分 (1分間の実行)。

【1272】

工程2： 3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニルクロリド

【化346】



10

【1273】

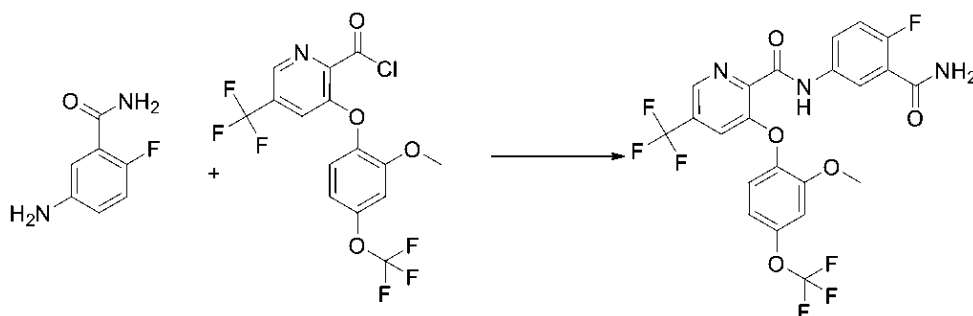
3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸 (600 mg、1.51 mmol) および DMF (12 μ L、0.15 mmol) のジクロロメタン (9 mL) 中の溶液に、0℃で塩化オキサリル (0.50 mL、5.7 mmol) を滴下により添加した。この混合物を 50℃まで 10 分間加熱した。転換を、モルホリン付加体についての試験による UPLC により監視した。この反応混合物を濃縮し、次いでジクロロメタン (3 $\times$ 50 mL) と一緒にエバポレートして、3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニルクロリド (625 mg、100%) を得た。

20

【1274】

工程3： N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (32)

【化347】



30

【1275】

5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (19 mg、0.12 mmol) をジクロロメタン (1 mL) および DIEA (63 μ L、0.36 mmol) に溶解させ、そして 3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニルクロリド (50 mg、0.12 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の溶液で処理した。この反応物を 30 分間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を DMSO (1 mL) に溶解させ、そして水で処理して、沈殿物を得た。この沈殿物を濾過し、次いで磨砕し、そしてアセトニトリルおよびジエチルエーテルで順番に濾過した。得られた固体を減圧下で乾燥させて、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (22 mg、34%) を得た。ESI-MS m/z calc. 533.08, found 534.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.71 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.82 (dd,

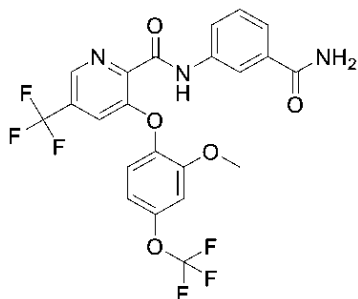
40

50

$J = 1.9, 0.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $8.05 \text{ (dd, } J = 6.5, 2.8 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.81 \text{ (ddd, } J = 8.9, 4.5, 2.8 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.72 \text{ (s, } 1\text{H})$, $7.68 \text{ (s, } 1\text{H})$, $7.62 \text{ (d, } J = 1.8 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.28 \text{ (dt, } J = 8.9, 5.1 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $7.23 \text{ (d, } J = 2.7 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.01 \text{ (ddd, } J = 8.9, 2.7, 1.3 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $3.78 \text{ (s, } 3\text{H}) \text{ ppm}$ 。

実施例 105

N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (31)
【化 3 4 8】



10

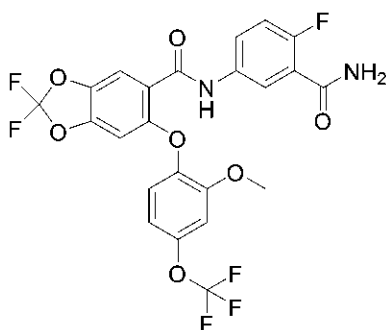
【1276】

この化合物を、アミド形成工程（工程3）において3-アミノベンズアミドを使用したこと以外は実施例104と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、18 mg (29%) であった。ESI-MS m/z calc. 515.09, found 516.2 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 0.67分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.82 (dd, $J = 1.8, 0.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.21 (t, $J = 1.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.97 (s, 1H), 7.83 (ddd, $J = 8.0, 2.2, 1.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.23 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.01 (ddd, $J = 8.8, 2.7, 1.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.78 (s, 3H) ppm。

20

実施例 106

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (122)
【化 3 4 9】

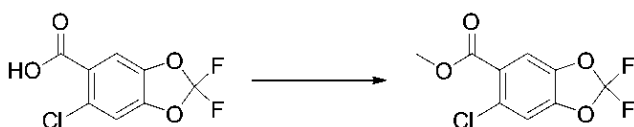


40

【1277】

工程 1: 6-クロロ-2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸メチル

【化 3 5 0】



50

【1278】

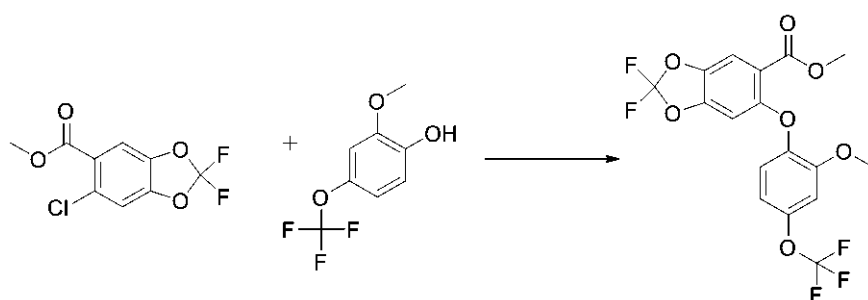
硫酸 (693 μ L、13.0 mmol) を、6-クロロ-2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジ옥ソール-5-カルボン酸 (2.05 g、8.67 mmol) のメタノール (50 mL) 中の溶液に添加し、そして得られた混合物を 65°C で 18 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を酢酸エチルおよび水に溶解させ、そしてその層を分離した。その有機層を飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、6-クロロ-2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジ옥ソール-5-カルボン酸メチル (1.96 g、90%) を褐色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 249.98, found 250.9 (M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.64分 (1分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.86 (s, 3H) ppm。

10

【1279】

工程2: 2,2-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1,3-ベンゾジ옥ソール-5-カルボン酸メチル

【化351】



20

【1280】

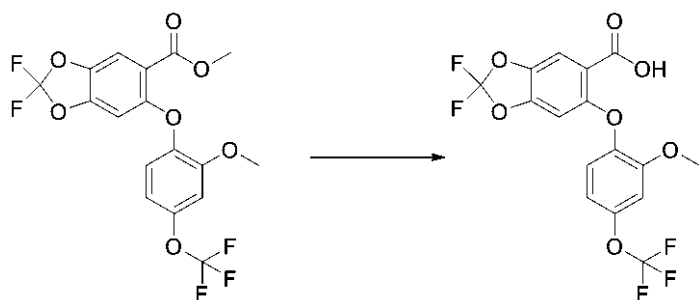
6-クロロ-2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジ옥ソール-5-カルボン酸メチル (3.0 g、12 mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (5.0 g、24 mmol)、K₂CO₃ (3.4 g、24 mmol)、Cu (950 mg、15.0 mmol)、およびヨウ化銅 (364 mg、1.91 mmol) のニトロベンゼン (41 mL) 中の混合物を 170°C で 25 分間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、そしてセライトのパッドで濾過し、そして酢酸エチルですすいだ。その濾液を減圧中でエバポレートし、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (0~15%の酢酸エチル/ヘキサン) を使用して精製して、2,2-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1,3-ベンゾジ옥ソール-5-カルボン酸メチル (540 mg、11%) を黄色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 422.04, found 423.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法C): 2.97分 (5分間の実行)。

30

【1281】

工程3: 2,2-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1,3-ベンゾジ옥ソール-5-カルボン酸

【化352】



40

【1282】

50

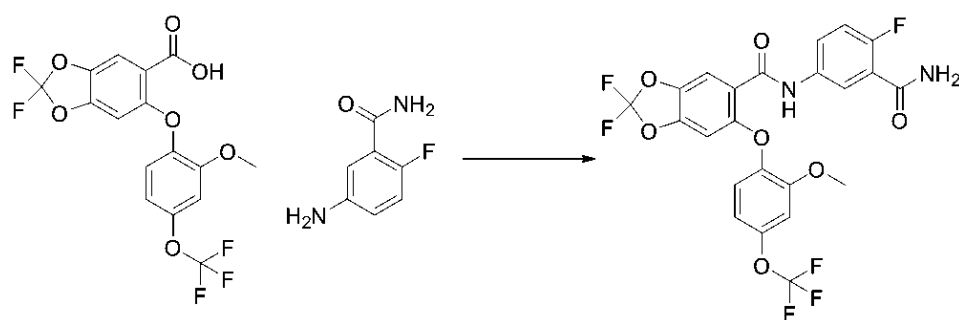
2, 2-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1, 3-ベンゾジ옥ソール-5-カルボン酸メチル (140 mg、0.332 mmol) のメタノール (3 mL) 中の溶液を、水性 NaOH (1 M を 1.5 mL、1.5 mmol) で処理した。この反応混合物を 60°C で 75 分間攪拌した。この反応物を冷却し、そして 12 M の HCl で pH 1 まで酸性にした。この混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。その有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、2, 2-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1, 3-ベンゾジ옥ソール-5-カルボン酸 (135 mg、100%) を明黄色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 408.03, found 409.0 (M+1)⁺; 保持時間 (方法B): 0.71 分 (3 分間の実行)。

10

【1283】

工程 4: N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2, 2-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1, 3-ベンゾジ옥ソール-5-カルボキサミド (122)

【化353】



20

【1284】

2, 2-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1, 3-ベンゾジ옥ソール-5-カルボン酸 (30 mg、0.07 mmol) および HATU (34 mg、0.09 mmol) を DMF (500 μL) および DIEA (27 μL、0.16 mmol) 中で合わせ、そして 5 分間攪拌した。5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド (12 mg、0.08 mmol) を一度に添加し、そしてこの反応物を 1 時間攪拌した。HPLC 精製 (10~99% のアセトニトリル / 5 mM の HCl) により、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2, 2-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1, 3-ベンゾジ옥ソール-5-カルボキサミド (19 mg、48%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 544.07, found 544.8 (M+1)⁺; 保持時間 (方法C): 2.7 分 (5 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.60 (m, 4H), 7.24 (dd, J = 10.2, 9.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.00 - 6.80 (m, 1H), 3.77 (s, 3H) ppm。

30

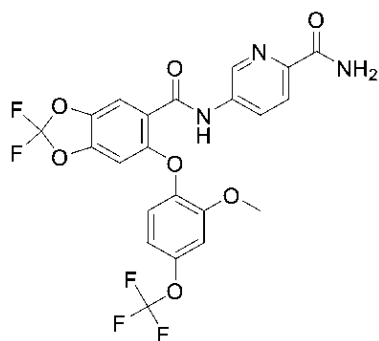
実施例 107

5-[[2, 2-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1, 3-ベンゾジ옥ソール-5-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (197)

40

50

【化 3 5 4】



10

【1 2 8 5】

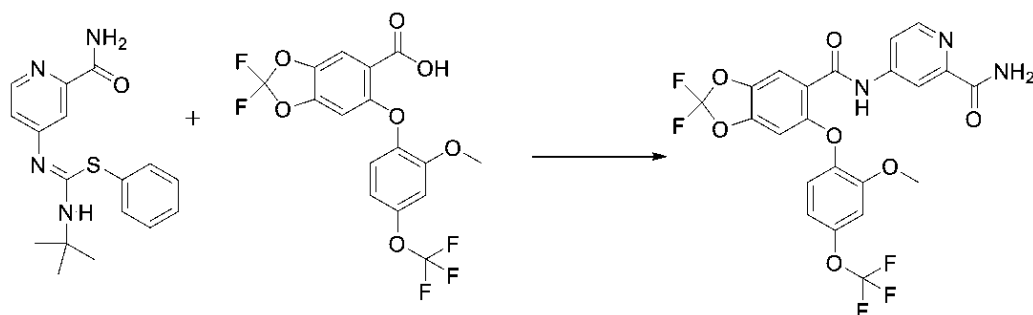
この化合物を、アミド形成工程（工程 4）において 5-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は実施例 106 と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、18 mg（21%）であった。ESI-MS m/z calc. 527.08, found 527.9 ($M+1$); 保持時間(方法 C): 2.64 分（5 分間の実行）。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 6.94 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H) ppm。

20

実施例 108

4-[[2,2-ジフルオロ-6-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (121)

【化 3 5 5】



30

【1 2 8 6】

2-プロパノール（0.4 mL）中の 2,2-ジフルオロ-6-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸（27 mg、0.066 mmol）、4-[(Z)-[(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（調製 1 に記載されるように調製、25 mg、0.075 mmol）およびトリス[(Z)-1-メチル-3-オキソブタ-1-エノキシ]鉄（2 mg、0.006 mmol）を入れたバイアルを 80 °C で空気の雰囲気下で 20 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルおよび 1 M の HCl で希釈した。2 つの層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0 ~ 30 % の酢酸エチル / ジクロロメタン）により、4-[[2,2-ジフルオロ-6-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（18.5 mg、53%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 527.08, found 528.0 ($M+1$); 保持時間(方法 C): 2.62 分（5 分間の実行）。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.84 - 7.79

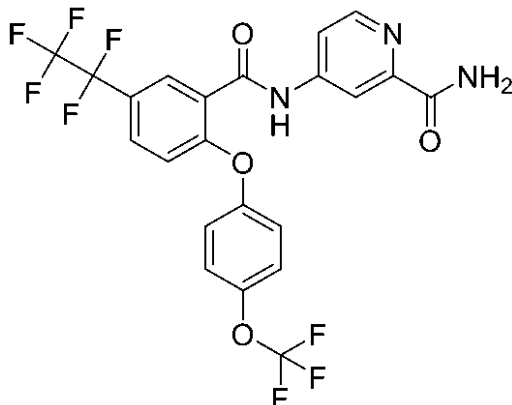
40

50

(m, 2H), 7.62 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.66 (m, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm。

実施例 109

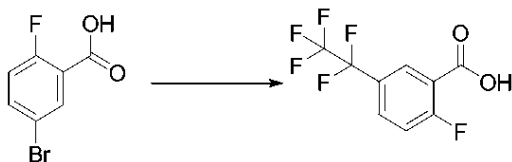
4-[[5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(80)
【化356】



10

【1287】

工程 1: 2-フルオロ-5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)安息香酸
【化357】



20

【1288】

銅試薬の活性化: 20 g のブロンズ銅粉末を、約 250 mL の、4 g のヨウ素のアセトニトリル中の溶液中で、このヨウ素溶液が脱色される(紫色が無色になる)まで 15 分間攪拌した。その生成物をフィルタ漏斗内に集め、そして 12 M の HCl のアセトン中の溶液(1:1, v/v, 80 mL)に添加した。5 分間攪拌した後に、その固体を濾過し、アセトン(8×40 mL)で洗浄し、そして 30 分間風乾した。この活性化を、反応の直前に行った。

30

【1289】

5-ブロモ-2-フルオロ-安息香酸(5.0 g、22.8 mmol)を DMSO(100 mL)に N₂ 雰囲気下で溶解させ、そして 0℃ まで冷却した。1,1,1,2,2-ペンタフルオロ-2-ヨード-エタンのキャニスターを 0℃ まで冷却し、次いで 1,1,1,2,2-ペンタフルオロ-2-ヨード-エタン(39.3 g、160 mmol)を上記反応フラスコ内に N₂ 下で注ぎ、その後、上記活性化銅試薬の試薬(12.3 g、193 mmol)を注いだ。このフラスコを N₂ 下で密封し、そして 100℃ で 30 分間加熱し、次いでその温度を 120℃ まで上昇させ、そして 48 時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、濾過し、そしてそのフィルターケーキを DMSO(60 mL)ですすいだ。その濾液を酢酸エチル(450 mL)で希釈し、そしてセライトのパッドで濾過した。この濾液に、1 N の HCl を添加し、そしてその層を分離した。その水層をさらなる酢酸エチルで抽出し、そして合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~30%の酢酸エチル/ジクロロメタン)により、2-フルオロ-5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)安息香酸(2.0606 g、35%)を明褐色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 258.01, found 259.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.36 分(3 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.84 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 6.6, 2.7 Hz, 1H),

40

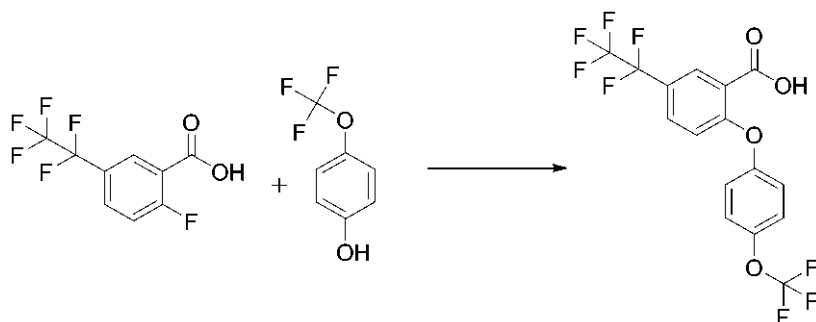
50

8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.81 - 7.41 (m, 1H) ppm。

【1290】

工程2： 5-（1，1，2，2，2-ペンタフルオロエチル）-2-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕安息香酸

【化358】



10

【1291】

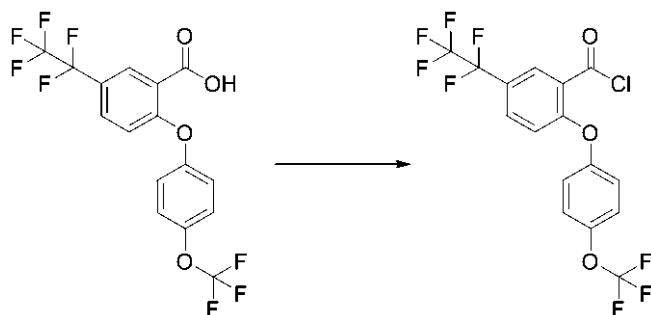
2-フルオロ-5-（1，1，2，2，2-ペンタフルオロエチル）安息香酸（500 mg、1.94 mmol）、 Cs_2CO_3 （1.36 g、4.17 mmol）、4-（トリフルオロメトキシ）フェノール（459 mg、2.58 mmol）およびDMF（10 mL）を密封バイアル内で合わせ、そして150℃で14時間加熱した。この反応物を冷却し、1 NのHClで希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～15%の酢酸エチル／ジクロロメタン）により、5-（1，1，2，2，2-ペンタフルオロエチル）-2-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕安息香酸（116 mg、14%）を褐色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 416.03, found 417.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.92分（3分間の実行）。

20

【1292】

工程3： 5-（1，1，2，2，2-ペンタフルオロエチル）-2-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンゾイルクロリド

【化359】



30

【1293】

5-（1，1，2，2，2-ペンタフルオロエチル）-2-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕安息香酸（114 mg、0.274 mmol）およびDMF（10 μL、0.13 mmol）のジクロロメタン（1.5 mL）中の溶液に、0℃で塩化オキサリル（150 μL、1.72 mmol）を滴下により添加した。次いで、この反応物を室温まで昇温させた。転換を、ピペリジン付加体形成についての試験により監視した。35分後、この反応混合物を濃縮して、5-（1，1，2，2，2-ペンタフルオロエチル）-2-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンゾイルクロリドを得た。

40

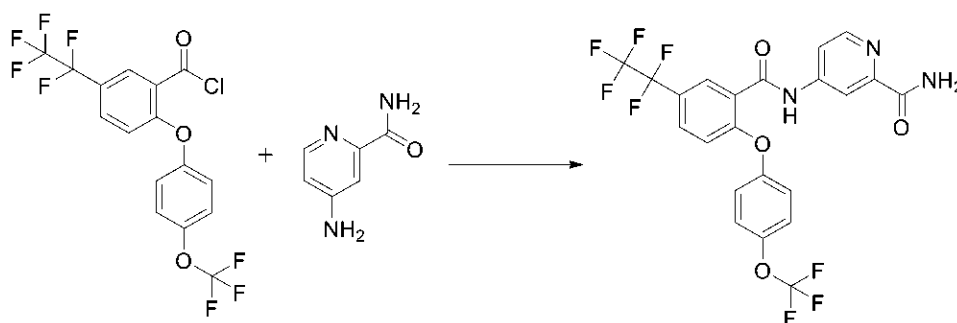
【1294】

工程4： 4-〔〔5-（1，1，2，2，2-ペンタフルオロエチル）-2-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンゾイル〕アミノ〕ピリジン-2-カルボキサ

50

ミド (80)

【化360】



10

【1295】

4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (19 mg、0.14 mmol) の THF (1 mL) および DIEA (72 μ L、0.41 mmol) 中の溶液に、0℃で、5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド (60 mg、0.14 mmol) の THF (1 mL) 中のスラリーを滴下により添加した。この反応物を室温にさせ、そして4時間攪拌した。その溶媒を、N₂のスチーム下でエバポレートした。HPLC精製 (1~99%のアセトニトリル/5 mMのHCl) により、4-[[5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (10 mg、13%) を得た。ESI-MS m/z calc. 535.08, found 535.9 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.95分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.76 (m, 2H), 7.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H) ppm。

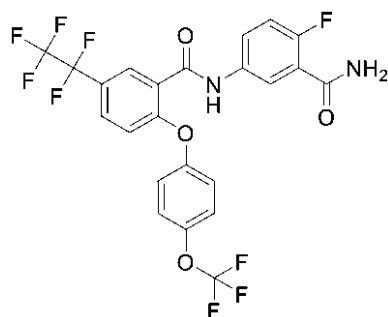
20

実施例110

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (79)

30

【化361】



40

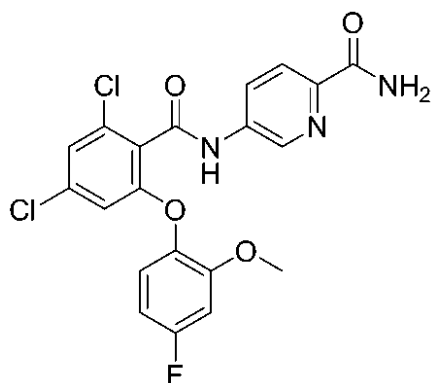
【1296】

この化合物を、アミド形成工程 (工程4) において5-アミノ-2-フルオロベンズアミドを使用したこと以外は実施例109と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、28 mg (36%) であった。ESI-MS m/z calc. 552.07, found 553.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 2.0分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.07 - 7.91 (m, 2H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm。

実施例111

50

5-[[2,4-ジクロロ-6-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(182)
【化362】

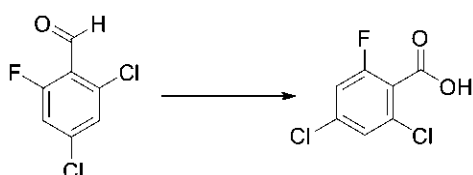


10

【1297】

工程1: 2,4-ジクロロ-6-フルオロ安息香酸

【化363】



20

【1298】

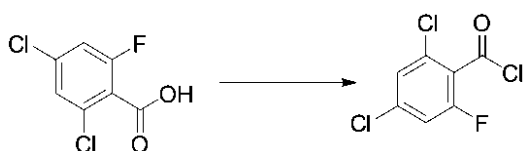
2,4-ジクロロ-6-フルオロベンズアルデヒド(1.0g、5.2mmol)、2-メチル-2-ブテン(1.8g、2.7mL、26mmol)およびリン酸二水素ナトリウム水和物(2.1g、16mmol)のtert-BuOH(5.0mL)/アセトニトリル(3.25mL)/水(5.0mL)中の溶液に、0℃で亜塩素酸ナトリウム(1.4g、16mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を1時間撹拌した。次いで、この冷反応混合物を1MのHCl(50mL)で酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機物を1MのHClおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートにより乾固させた。その残渣を20%のジエチルエーテル/ヘキサン中で摩砕し、そして濾過して、2,4-ジクロロ-6-フルオロ安息香酸(700mg、65%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.29 (br s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H) ppm。

30

【1299】

工程2: 2,4-ジクロロ-6-フルオロベンゾイルクロリド

【化364】



40

【1300】

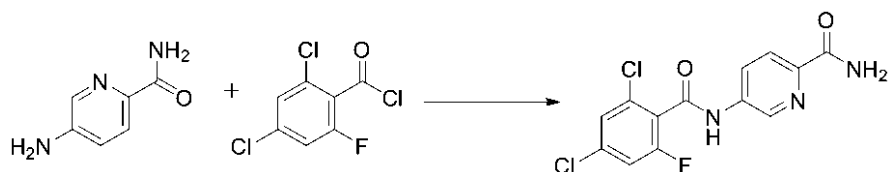
2,4-ジクロロ-6-フルオロ安息香酸(5.1g、24mmol)およびDMF(173μL、2.23mmol)のジクロロメタン(50mL)中の溶液に、0℃で塩化オキサリル(10.2mL、117mmol)を滴下により添加した。この混合物をN₂雰囲気下で室温で5時間撹拌した。転換を、モルホリン付加体形成についての試験によるUPLCにより監視した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2,4-ジクロロ-6-フルオロベンゾイルクロリドを得た。

50

【1301】

工程3： 5-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

【化365】



10

【1302】

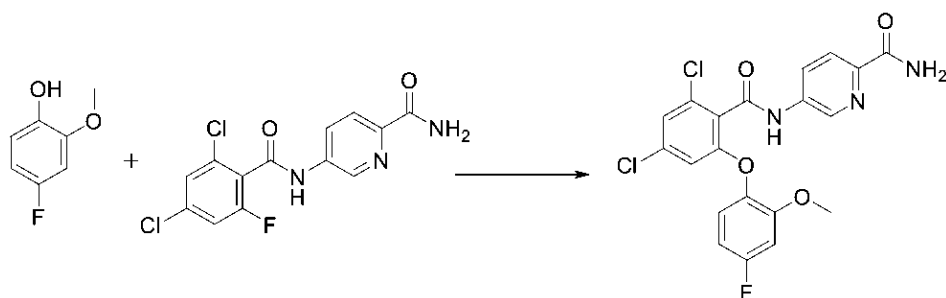
NMP (25 mL) 中の 2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイルクロリド (2.5 g、11 mmol) および DIEA (4.8 mL、27.5 mmol) に、0℃で 5-アミノピリジン-2-カルボキサミド (1.5 g、11 mmol) のジクロロメタン (12.5 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この反応物を室温で 16 時間攪拌した。水 (20 mL) をこの反応混合物に添加し、そして生じた固体を濾過して、5-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (1.2 g、33%) を得た。ESI-MS m/z calc. 327.00, found 328.1 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.16 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.34 (s, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 1H), 8.29 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.76 (dq, J = 4.2, 2.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H) ppm。

20

【1303】

工程4： 5-[[2,4-ジクロロ-6-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (182)

【化366】



30

【1304】

DMF (1 mL) 中の 5-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (44 mg、0.13 mmol) に、4-フルオロ-2-メトキシフェノール (19 mg、15 μ L、0.13 mmol) を添加し、その後、 K_2CO_3 (56 mg、0.40 mmol) を添加した。この反応物を 80℃で 1 時間加熱した。この反応物を DMSO で希釈し、そして HPLC (1~99%のアセトニトリル/5 mM の HCl) により精製して、5-[[2,4-ジクロロ-6-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (39 mg、63%) を得た。ESI-MS m/z calc. 449.03, found 449.95 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.66 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm。

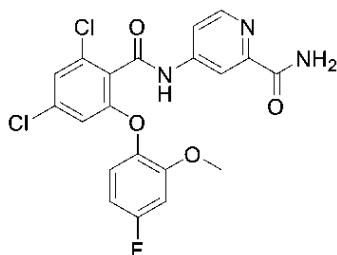
40

実施例 112

50

4-[[2,4-ジクロロ-6-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(178)

【化367】

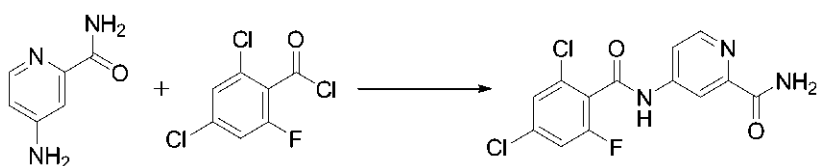


10

【1305】

工程1: 4-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

【化368】



20

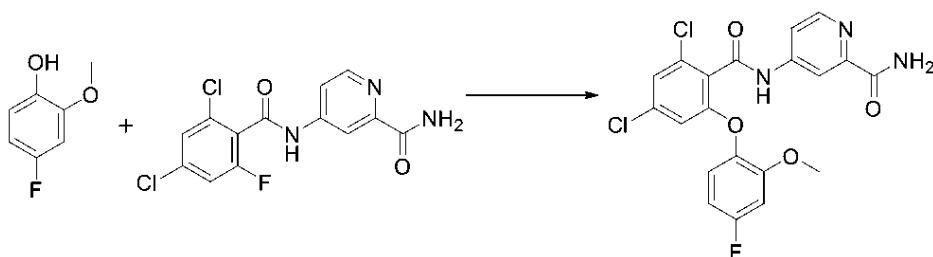
【1306】

この化合物を、アミド形成工程において4-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は実施例111の工程3と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、1.05g(29%)であった。ESI-MS m/z calc. 327.00, found 328.1 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.16分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.51 (m, 4H) ppm。

【1307】

工程2: 4-[[2,4-ジクロロ-6-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(178)

【化369】



30

【1308】

DMF中の4-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(45mg、0.14mmol)に、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(20mg、16 μ L、0.14mmol)を添加し、その後、 K_2CO_3 (57mg、0.41mmol)を添加した。この反応物を80℃で30分間加熱し、次いでDMSO(0.5mL)で希釈し、濾過し、そしてHPLC(1~99%のアセトニトリル/5mMのHCl)により精製して、4-[[2,4-ジクロロ-6-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(34mg、54%)を得た。ESI-MS m/z calc. 449.03, found 449.95 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.65分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.34 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H),

40

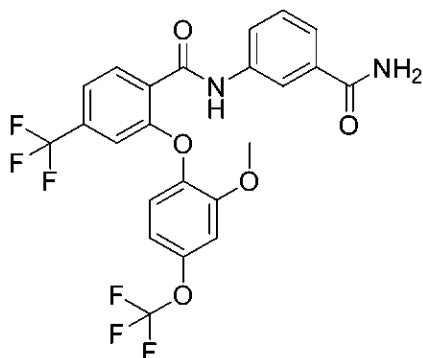
50

8.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.9, 5.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 10.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.9, 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H) ppm。

実施例 113

N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (28)

【化370】



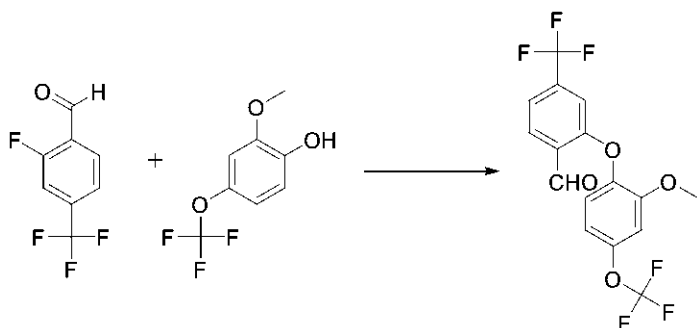
10

【1309】

工程1: 2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

20

【化371】



30

【1310】

2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (923 mg、655 μ L、4.81 mmol) の DMF (5 mL) 中の溶液に、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (1000 mg、655 μ L、4.81 mmol) および Cs_2CO_3 (1.57 g、4.81 mmol) を添加した。この混合物を 100℃ で 2 時間加熱した。この反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した (3 回)。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (1~50% の酢酸エチル/ヘキサン) により、2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.83 g、91%) を得た。ESI-MS m/z calc. 380.05, found 381.1 ($M+1$); 保持時間(方法A): 0.77分 (1分間の実行)。

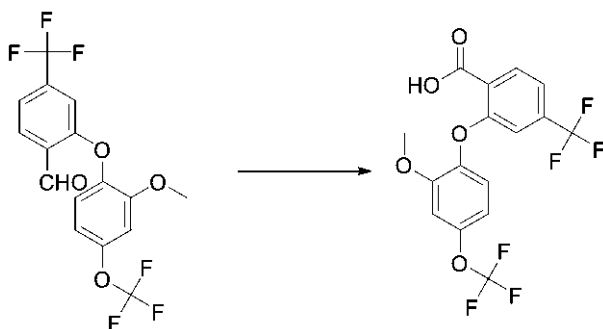
40

【1311】

工程2: 2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸

50

【化 3 7 2】



10

【1 3 1 2】

2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.83 g、4.81 mmol) の、*tert*-BuOH (18 mL)、水 (12 mL) およびアセトニトリル (12 mL) 中の溶液に、リン酸二水素ナトリウム水和物 (577 mg、4.81 mmol) および2-メチル-2-ブテン (1.5 g、2.3 mL、22 mmol) を添加した。次いで、亜塩素酸ナトリウム (522 mg、5.78 mmol) を少しずつ添加し、そしてこの反応混合物を室温で1時間撹拌した。この反応物を、1 MのHCl溶液の添加によりpH 2に調整し、そしてこの反応混合物を酢酸エチルで抽出した (3回)。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (1.65 g、87%) をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS *m/z* calc. 396.04, found 397.1 (M+1)⁺; 保持時間 (方法B): 1.81分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.43 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (qd, *J* = 3.7, 3.2, 1.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm。

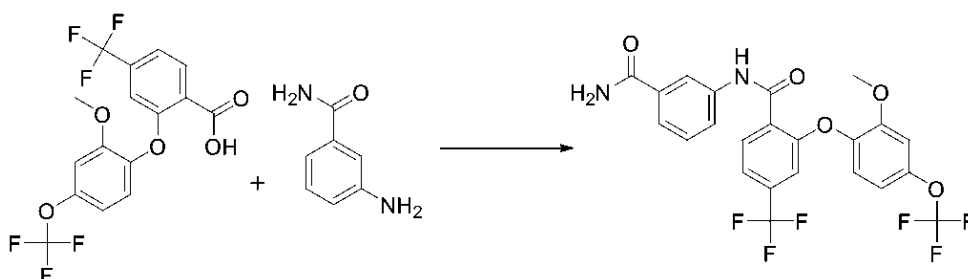
20

【1 3 1 3】

工程3: N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (28)

30

【化 3 7 3】



【1 3 1 4】

2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (50 mg、0.13 mmol)、3-アミノベンズアミド (17 mg、0.13 mmol) およびHATU (62 mg、0.16 mmol) のDMF (1 mL) 中の溶液に、DIEA (66 μL、0.38 mmol) を添加した。この反応物を室温で16時間撹拌した。HPLC精製 (1~99%のアセトニトリル/5 mMのHCl) により、N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (34 mg、52%) を得た。ESI-MS *m/z* calc. 514.10, found 515.2 (M+1)⁺; 保持時間 (方法B): 1.91分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.17 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.82 (dd

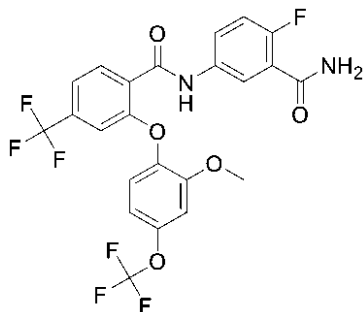
40

50

d, $J = 8.1, 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.60 (dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J = 8.8, 2.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm。

実施例 114

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (27)
【化374】



10

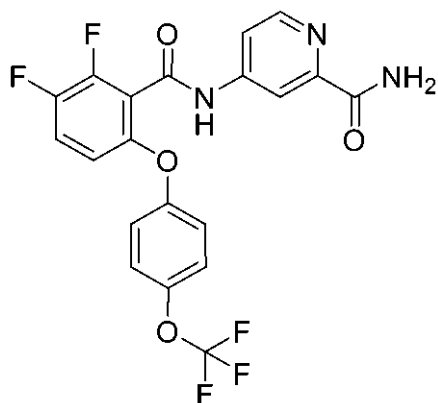
【1315】

この化合物を、アミド形成工程（工程3）において5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミドを使用したこと以外は実施例113と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、18 mg (33%)であった。ESI-MS m/z calc. 532.09, found 533.08 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 1.76分 (3分間の実行)。

20

実施例 115

4-[[2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (64)
【化375】



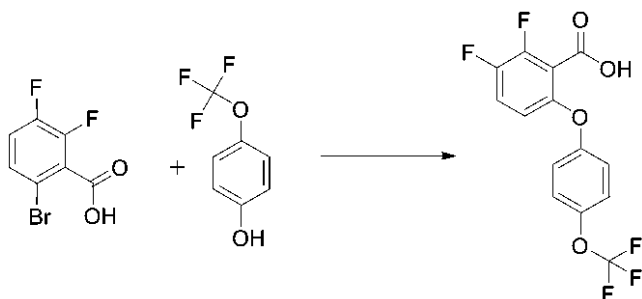
30

【1316】

工程1: 2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

40

【化376】



50

【1317】

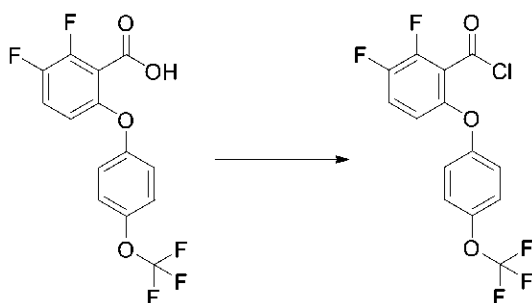
耐圧フラスコに、6-ブロモ-2,3-ジフルオロ安息香酸(5.0g、21mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(3.8g、21mmol)、Cs₂CO₃(7.0g、21.5mmol)およびトルエン(150mL)を添加した。この反応混合物にN₂を10分間吹き込み、次いでヨウ化銅(840mg、4.41mmol)を添加した。このフラスコをN₂でフラッシュし、キャップをし、そして100℃で激しく攪拌しながら22時間加熱した。この混合物を放冷し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。その水層を12MのHClでpH1まで酸性にし、そしてその生成物を酢酸エチル中に抽出した。その有機層を1MのHClおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~30%の酢酸エチル/ヘキサン)により、2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(3.4g、48%)を得た。ESI-MS m/z calc. 334.03, found 335.1 (M+1)⁺;保持時間(方法C): 2.23分(5分間の実行)。

10

【1318】

工程2: 2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド

【化377】



20

【1319】

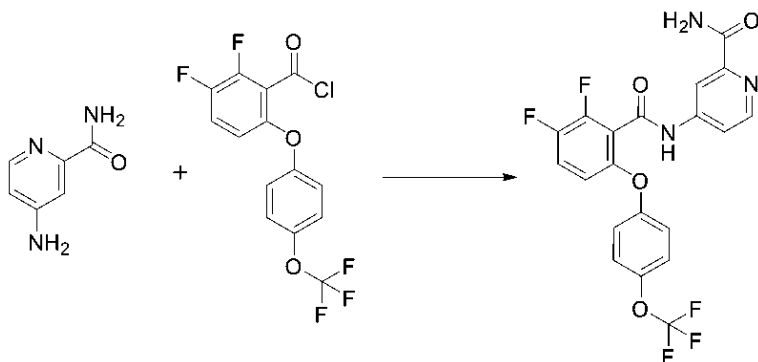
2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(1.35g、4.04mmol)およびDMF(20μL、0.26mmol)のジクロロメタン(12mL)中の溶液に、0℃で塩化オキサリル(2.0mL、23mmol)を滴下により添加した。この反応物を氷浴から取り出し、そしてN₂雰囲気下で50分間攪拌した。転換を、ピペリジン付加体形成についての試験によるUPLCにより監視した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド(1.4g、98%)を得た。

30

【1320】

工程3: 4-[2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(64)

【化378】



40

【1321】

4-アミノピリジン-2-カルボキサミド(58mg、0.43mmol)およびDI

50

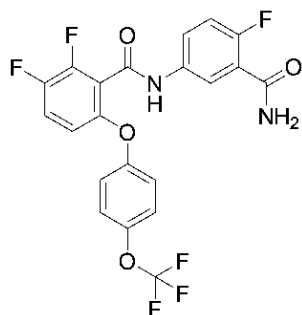
EA (222 μ L、1.28 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の溶液に、0 °C で、2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド (150 mg、0.425 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中のスラリーをゆっくりと添加し、そしてこの反応物を室温で2時間攪拌した。その溶媒を、N₂のステーム下でエバポレートした。HPLC精製 (1~99%のアセトニトリル/5 mMのHCl) により、4-[[2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (33 mg、17%) を得た。ESI-MS m/z calc. 453.08, found 454.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.55分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 1H) ppm。

10

実施例 116

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (63)

【化379】



20

【1322】

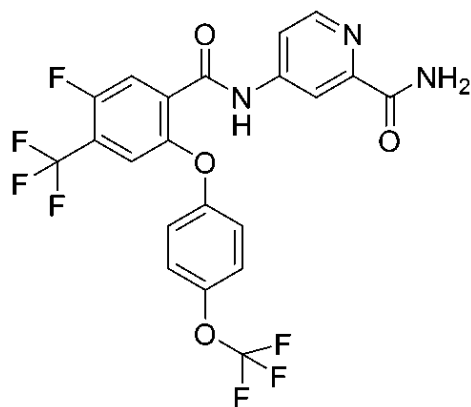
この化合物を、アミド形成工程 (工程3) において5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミドを使用したこと以外は実施例115と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、84 mg (42%) であった。ESI-MS m/z calc. 470.07, found 471.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.6分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 3H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 10.1, 9.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.00 - 6.90 (m, 1H) ppm。

30

実施例 117

4-[[5-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (76)

【化380】

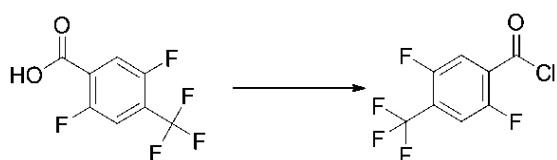


40

【1323】

50

工程 1： 2, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド
【化 3 8 1】



【1 3 2 4】

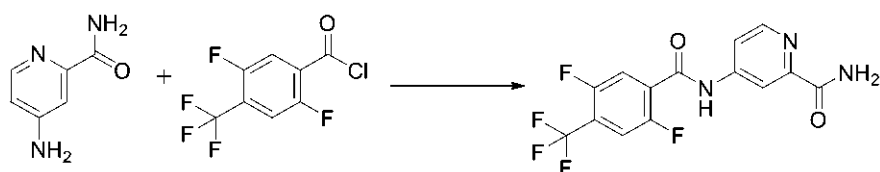
2, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (2.00 g、8.85 mmol) および DMF (63 μ L、0.81 mmol) のジクロロメタン (23 mL) 中の溶液に、0℃で塩化オキサリル (5.5 g、3.8 mL、43 mmol) を滴下により添加した。この混合物を N₂ 雰囲気下で 50℃で 40 分間攪拌し、そしてその転換を、ペリジン付加体形成についての試験による UPLC により監視した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、2, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (1.90 g、88%) を得た。

10

【1 3 2 5】

工程 2： 4-[[2, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

【化 3 8 2】



20

【1 3 2 6】

4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (0.73 g、5.3 mmol)、DMAP (0.13 g、1.1 mmol) および DIEA (2.1 g、2.8 mL、16 mmol) のジクロロメタン (13 mL) 中の溶液に、0℃で、2, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (1.3 g、5.3 mmol) の THF (13 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この反応物を室温で 16 時間攪拌した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして水性 NaHCO₃、水およびブラインで洗浄した。その有機層を Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~40%の酢酸エチル/ヘキサン) により、4-[[2, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (1.7 g、85%) を得た。ESI-MS m/z calc. 345.05, found 346.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.53分 (1分間の実行)。

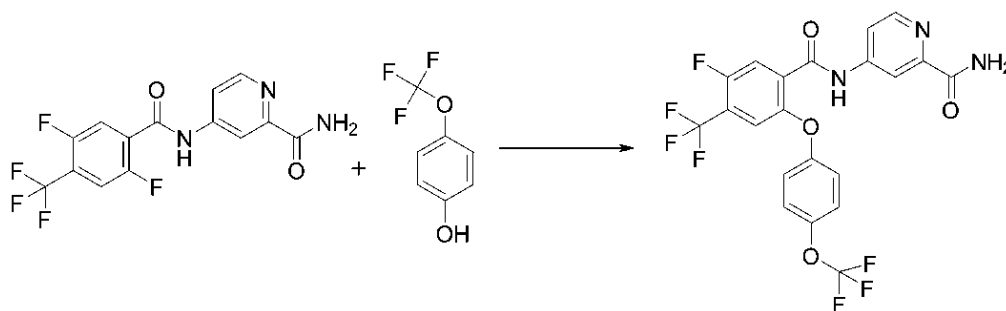
30

【1 3 2 7】

工程 3： 4-[[5-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (76)

40

【化 3 8 3】



10

【1 3 2 8】

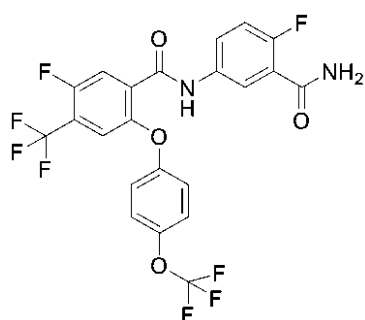
4-[[2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg、0.27 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (47 mg、34 μ L、0.27 mmol)、 K_2CO_3 (111 mg、0.80 mmol) および DMF (1 mL) の混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。HPLC 精製 (1~99% のアセトニトリル / 5 mM の HCl) により、4-[[5-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (40 mg、30%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 503.07, found 504.2 ($M+1$); 保持時間 (方法 B): 1.77 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 2H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -57.22, -60.39, -120.34 ppm。

20

実施例 118

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (77)

【化 3 8 4】



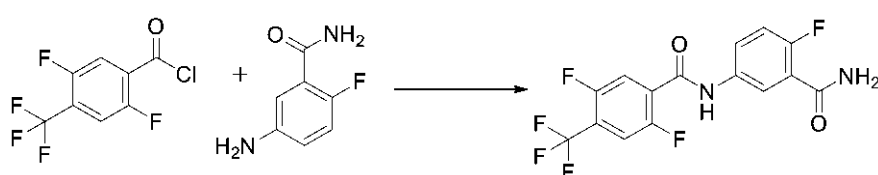
30

【1 3 2 9】

工程 1: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

【化 3 8 5】



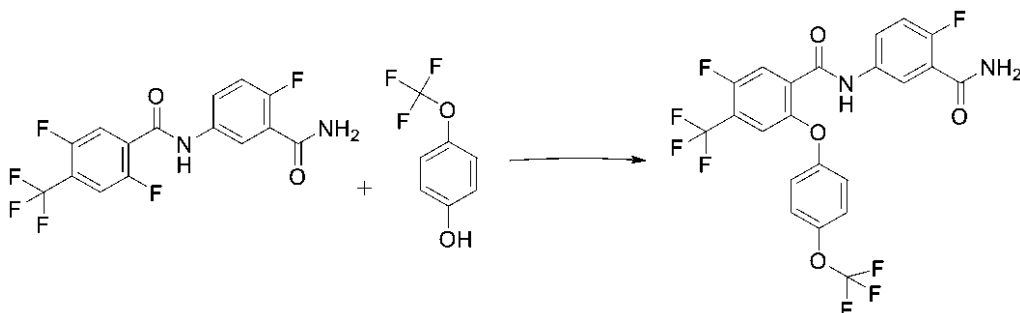
【1 3 3 0】

この化合物を、アミド形成工程において 5-アミノ-2-フルオロベンズアミドを使

50

【 1 3 3 1 】

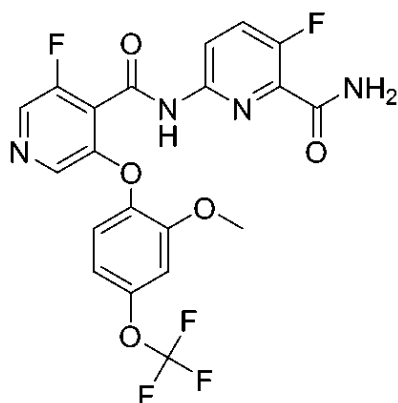
【化 3 8 6】



【 1 3 3 2 】

实施例 119

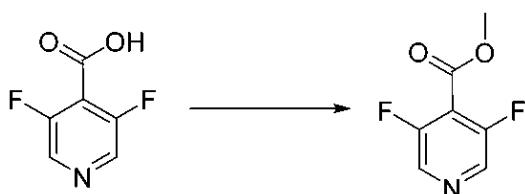
【化 3 8 7】



【 1 3 3 3 】

工程 1 : 3, 5-ジフルオロピリジン-4-カルボン酸メチル

【化 3 8 8】



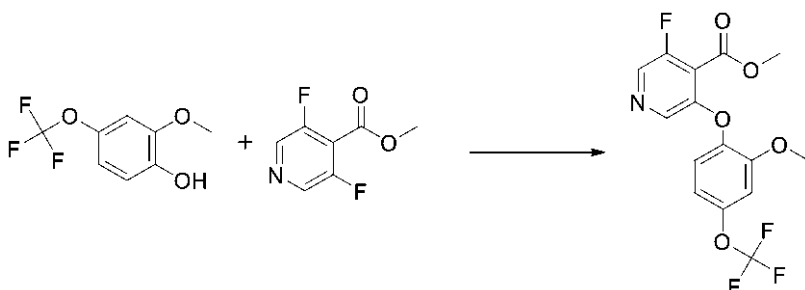
【1 3 3 4】

3,5-ジフルオロピリジン-4-カルボン酸 (5.39 g、33.9 mmol) をメタノール (50 mL) 中に懸濁させ、そして加熱しながら (71 °C) 激しく攪拌しながら、塩化チオニル (5.4 mL、74 mmol) を滴下により添加した。この反応物を24時間加熱し、次いでその熱を外し、そしてこの反応物を室温で48時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~50%の酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、3,5-ジフルオロピリジン-4-カルボン酸メチル (2.332 g、40%) を無色透明の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 2H), 4.01 (s, 3H) ppm。

【1 3 3 5】

工程2: 3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸メチル

【化 3 8 9】



【1 3 3 6】

3,5-ジフルオロピリジン-4-カルボン酸メチル (1.012 g、5.846 mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (1.354 g、6.505 mmol) および炭酸セシウム (2.48 g、7.61 mmol) をDMF (22 mL) 中で合わせた。この混合物を50 °Cで3時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を水で洗浄し (2回)、相分離カートリッジに通すことにより乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~70%の酢酸エチル/ヘキサン) により、3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸メチル (2.02 g、96%) を透明油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 361.06, found 362.0 (M+1)+; 保持時間 (方法F): 0.98分 (1.5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.00 (ddq, J = 8.9, 2.4, 1.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.34 (s, 0H), 2.89 (s, 1H), 2.74 (d, J = 0.7 Hz, 1H) ppm。

【1 3 3 7】

工程3: 3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸

10

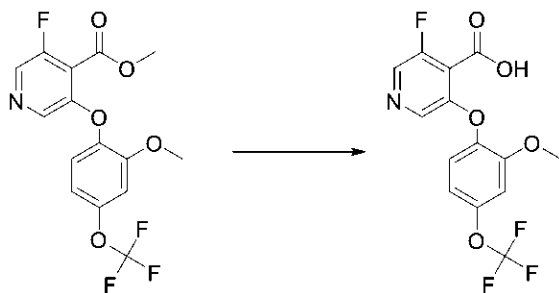
20

30

40

50

【化390】



10

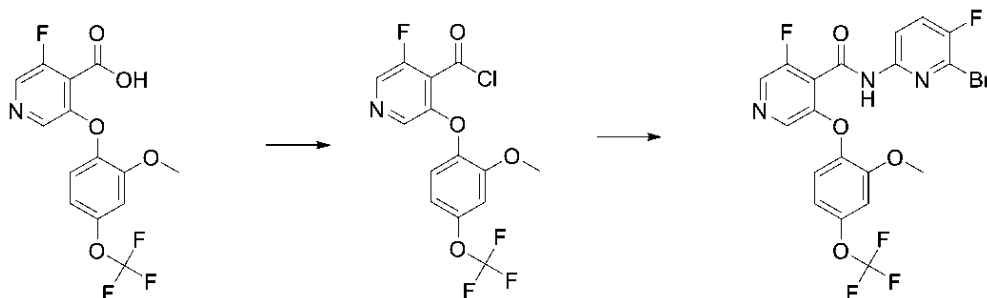
【1338】

THF (7 mL) 中の 3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸メチル (250 mg、0.692 mmol) および水性 NaOH (2 M を 370 μ L、0.7400 mmol) を 71°C で 72 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸 (240 mg、100%) を得た。ESI-MS m/z calc. 347.0417, found 347.9 (M+1)⁺; 保持時間(方法 F): 0.55 分 (1.5 分間の実行)。

【1339】

工程 4: N-(6-ブロモ-5-フルオロ-2-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド
【化391】

20



30

【1340】

3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸 (240 mg、0.691 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、0°C で DMF (24 mg、0.33 mmol) および塩化オキサリル (290 mg、200 μ L、2.29 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、3-フルオロ-5-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)イソニコチノイルクロリドを淡黄色油状物として得た。その酸塩化物への転換を、メタノールクエンチ後のメチルエステルの形成により監視した。この油状物をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、そして 6-ブロモ-5-フルオロ-2-ピリジン-2-アミン (130 mg、0.681 mmol) およびトリエチルアミン (436 mg、601 μ L、4.31 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中の溶液に 0°C で滴下により添加した。得られた混合物を室温まで昇温させ、そして 16 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% の酢酸エチル/石油エーテル) により、N-(6-ブロモ-5-フルオロ-2-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド (170 mg、47%) をオフホワイトの蠟状固体として得た。ESI-MS m/z calc. 518.99, found 521.9 (M+1)⁺; 519.8 (M-1)⁻; 保持時間(方法 F): 1.06 分 (1.5 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 7.34 -

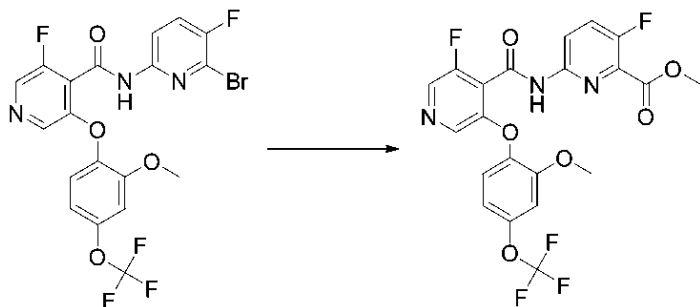
40

50

7.26 (m, 1H), 6.93 (dt, $J = 3.8, 2.6, 1.3$ Hz, 3H), 3.94 (s, 3H) ppm.
【1341】

工程5： 3-フルオロ-6-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化392】



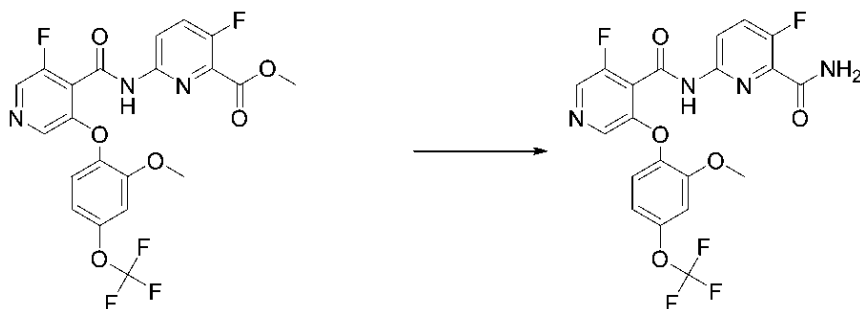
【1342】

耐圧チューブ内で、N-(6-ブロモ-5-フルオロ-2-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド (50 mg, 0.096 mmol) をメタノール (2.3 mL) に溶解させ、そしてトリエチルアミン (21 mg, 29 μ L, 0.21 mmol) および Pd(dppf)Cl₂·DCM (18 mg, 0.022 mmol) を添加した。一酸化炭素をこの反応混合物に5分間吹き込んだ。この反応混合物を密封し、そして75℃まで16時間加熱した。この混合物を冷却し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~90%の酢酸エチル/石油エーテル) により、3-フルオロ-6-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (20 mg, 42%) を得た。ESI-MS m/z calc. 499.08, found 500.2 (M+1)⁺; 498.2 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 0.97 分 (1.5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 9.1, 3.2$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 13.4$ Hz, 6H) ppm。

【1343】

工程6： 3-フルオロ-6-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (164)

【化393】



【1344】

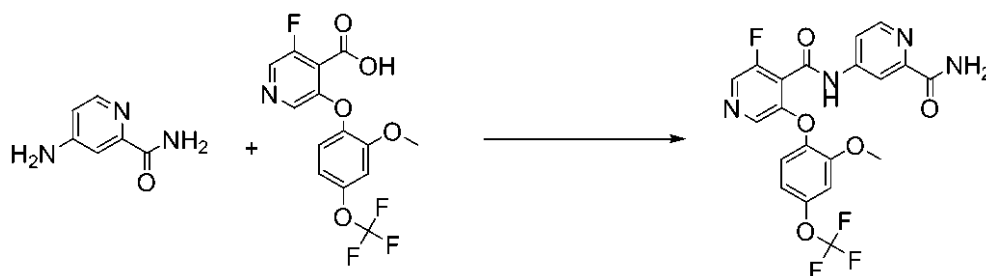
3-フルオロ-6-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (20 mg, 0.04 mmol) をアンモニアの溶液 (メタノール中7 Mを2 mL、14 mmol) に溶解させ、そして密封チューブ内で45℃で一晩撹拌した。この反応混合

物を冷却し、そして減圧中で濃縮した。HPLC精製（37～100%のアセトニトリル／0.1%の水酸化アンモニウム）、および生成物画分の凍結乾燥により、3-フルオロ-6-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（3mg、15%）を得た。ESI-MS m/z calc. 484.08, found 484.91 (M+1)+; 482.96 (M-1)-; 保持時間(方法E): 2.66分（5分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.93 (ddt, $J = 8.8, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm。

実施例 120

N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド（165）

【化394】



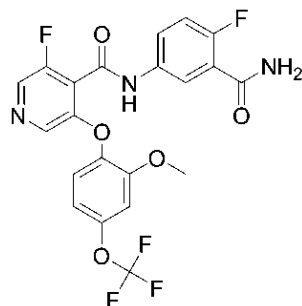
【1345】

この化合物を、アミド形成工程において4-アミノピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は実施例119の工程4と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、4mg（3%）であった。ESI-MS m/z calc. 466.09, found 467.05 (M+1)+; 保持時間(方法E): 2.64分（5分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.49 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 8.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.98 (ddq, $J = 8.7, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm。

実施例 121

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド（117）

【化395】



【1346】

工程1: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3,5-ジフルオロ-ピリジン-4-カルボキサミド

10

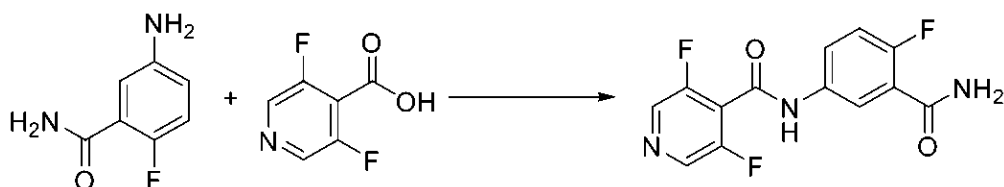
20

30

40

50

【化 3 9 6】



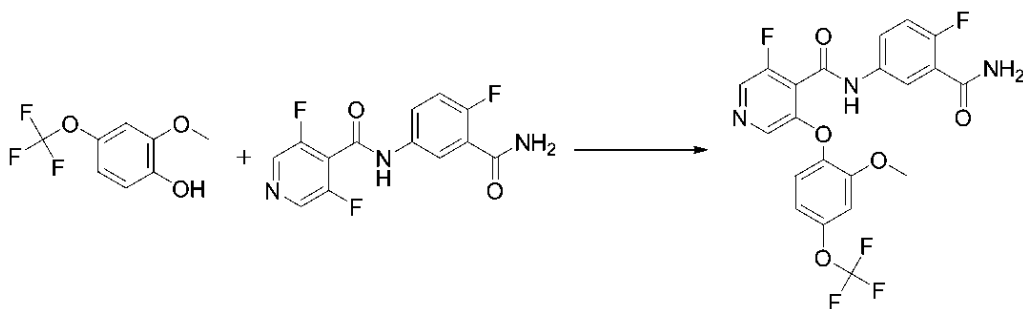
【1 3 4 7】

3, 5-ジフルオロピリジン-4-カルボン酸 (200 mg、0.880 mmol) のジクロロメタン (2.6 mL) 中の溶液に、0℃で DMF (21 μL、0.27 mmol) および塩化オキサリル (250 μL、2.87 mmol) を滴下により添加した。この反応物を2時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタン (2.6 mL) に溶解させ、0℃まで冷却し、そして5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド塩酸塩 (280 mg、1.23 mmol) およびトリエチルアミン (740 μL、5.28 mmol) で処理した。この反応混合物を2時間かけて室温にさせ、次いで水で希釈し、そしてジクロロメタン (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機物を、相分離カートリッジを使用して乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3, 5-ジフルオロ-ピリジン-4-カルボキサミド (130 mg、50%) を得た。ESI-MS m/z calc. 295.06, found 295.9 (M+1)+; 293.9 (M-1)-; 保持時間(方法F): 0.53分 (1.5分間の実行)。

【1 3 4 8】

工程2: N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド (117)

【化 3 9 7】



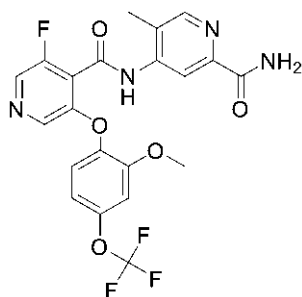
【1 3 4 9】

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3, 5-ジフルオロ-ピリジン-4-カルボキサミド (130 mg、0.440 mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (102 mg、0.492 mmol) および Cs₂CO₃ (185 mg、0.570 mmol) を DMF (1.3 mL) 中で合わせた。この混合物を室温で30日間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を水でさらに洗浄し、相分離カートリッジに通すことにより乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。HPLC精製 (37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム) により、N-(3-((4-(trifluoromethoxy)phenoxy)methoxy)-4-fluorophenyl)-3, 5-ジフルオロ-ピリジン-4-カルボキサミド (6.2 mg、1%) を得た。ESI-MS m/z calc. 483.09, found 483.76 (M+1)+; 保持時間(方法E): 2.65分 (5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm。

実施例 1 2 2

4-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド
(151)

【化398】

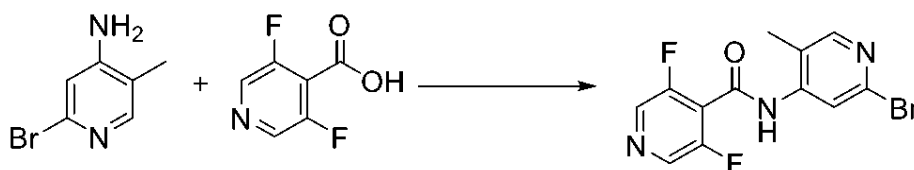


10

【1350】

工程1: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3,5-ジフルオロ-ピリジン-4-カルボキサミド

【化399】



20

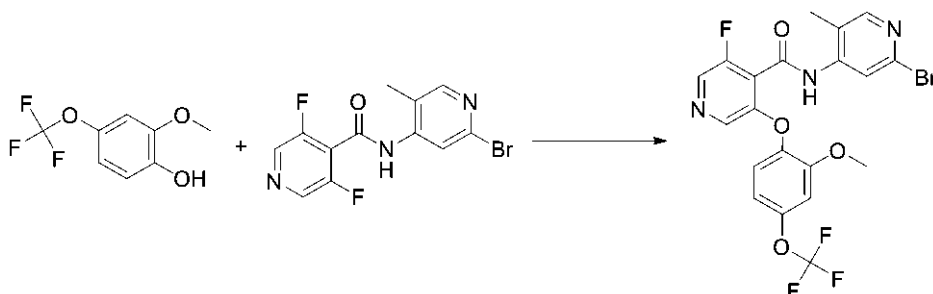
【1351】

この化合物を、アミド形成工程において2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミンを使用したこと以外は実施例121の工程1と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、430mg(60%)であった。ESI-MS m/z calc. 326.98, found 329.9 (M+1)+; 325.8 (M-1)-; 保持時間(方法E): 1.51分(5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 2.23 (d, J = 0.8 Hz, 3H) ppm。

30

【1352】

工程2: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド
【化400】



40

【1353】

N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3,5-ジフルオロ-ピリジン-4-カルボキサミド(125mg、0.381mmol)、2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(90mg、0.43mmol)およびCs₂CO₃(160mg、0.491mmol)をDMF(3mL)中で合わせ、そして61℃で72時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(0~90%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-

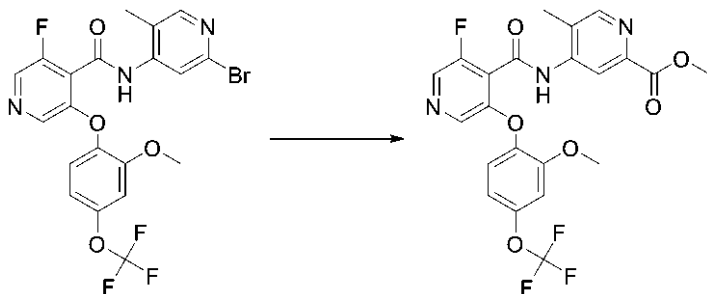
50

ピリジル) - 3 - フルオロ - 5 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ピリジン - 4 - カルボキサミド (108 mg、55%) を得た。ESI-MS m/z calc. 515.01, found 518.1 ($M+1$); 保持時間(方法F): 1.0分 (1.5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 25.6, 9.0$ Hz, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.15 (t, $J = 1.9$ Hz, 3H) ppm。

【1354】

工程3: 4 - [[3 - フルオロ - 5 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ピリジン - 4 - カルボニル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

【化401】



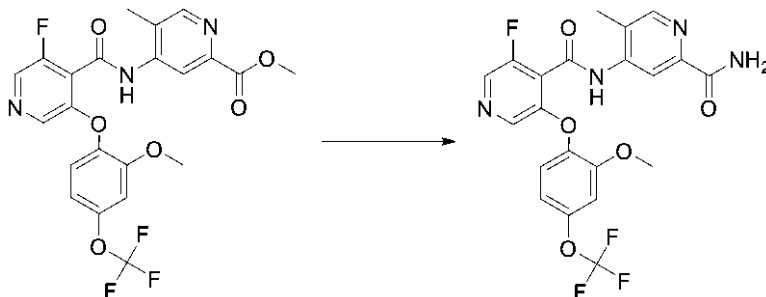
【1355】

この化合物を、カルボニル化工程においてN - (2 - ブロモ - 5 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - フルオロ - 5 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ピリジン - 4 - カルボキサミドを使用したこと以外は実施例119の工程5と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、15 mg (30%) であった。ESI-MS m/z calc. 495.10, found 496.0 ($M+1$); 493.9 ($M-1$); 保持時間(方法F): 0.88分 (1.5分間の実行時間)。

【1356】

工程4: 4 - [[3 - フルオロ - 5 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ピリジン - 4 - カルボニル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド (151)

【化402】



【1357】

この化合物を、カルボキサミド形成工程において4 - [[3 - フルオロ - 5 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ピリジン - 4 - カルボニル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルを使用したこと以外は実施例119の工程6と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、2 mg (13%) であった。ESI-MS m/z calc. 480.11, found 481.21 ($M+1$); 保持時間(方法E): 2.66分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 19.7$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 9.1$

10

20

30

40

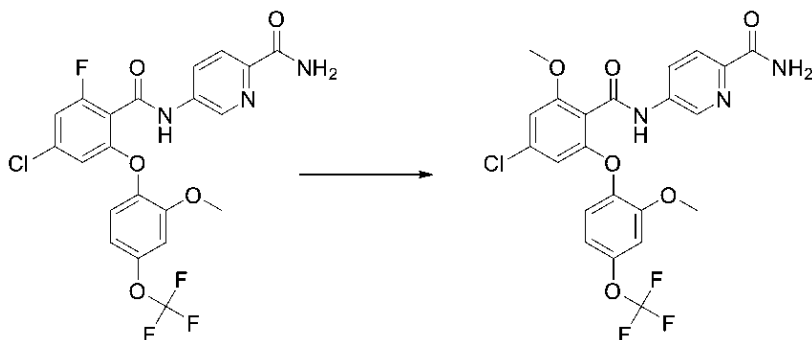
50

Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.28 (d, J = 8.9 Hz, 3H) ppm。

実施例 123

5-[[4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(204)

【化403】



10

【1358】

5-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(185、45mg、0.089mmol)およびナトリウムメトキシド(メタノール中0.5Mを900μL、0.45mmol)をマイクロ波バイアル内で合わせ、そして密封した反応混合物を80℃で16時間加熱した。この反応物を冷却し、2滴のトリフルオロ酢酸で処理し、そしてDMSO(2mL)で希釈した。HPLC精製(1~99%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニア)、および生成物画分のフリーズドライにより、5-[[4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(20mg、42%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z calc. 511.08, found 512.0 (M+1)+; 510.0 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.12分(5分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.21 (s, 1H), 11.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.55 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 10.33 - 10.24 (m, 2H), 9.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.53 - 9.44 (m, 2H), 9.33 - 9.23 (m, 2H), 8.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 3H), 6.07 (s, 3H) ppm。

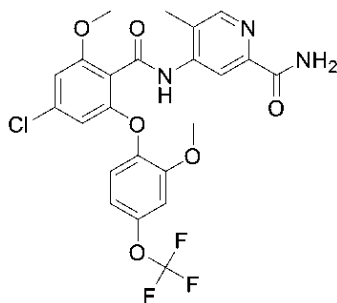
20

30

実施例 124

4-[[4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(133)

【化404】



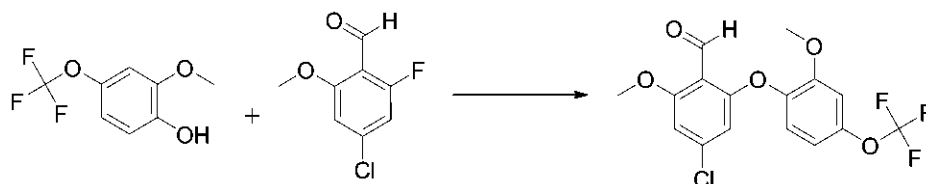
40

【1359】

工程1: 4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

50

【化 4 0 5】



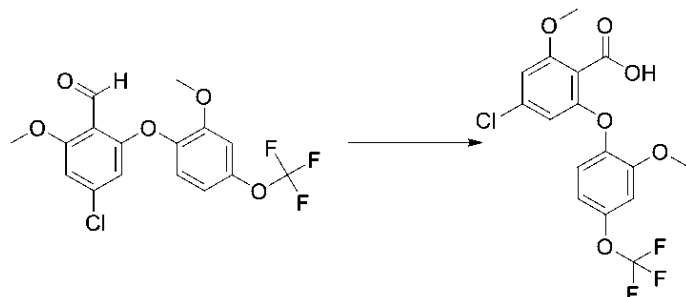
【1 3 6 0】

2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (1.15 g、5.53 mmol)、 Cs_2CO_3 (2.20 g、6.75 mmol) および 4-クロロ-2-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒド (1.00 g、5.30 mmol) の DMF (9 mL) 中の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を水とジクロロメタンとの間で分配した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~50%の酢酸エチル/石油エーテル) により、4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド (1.880 g、94%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 376.03, found 377.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法F): 1.07 分 (1.5 分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H) ppm。

【1 3 6 1】

工程 2: 4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

【化 4 0 6】

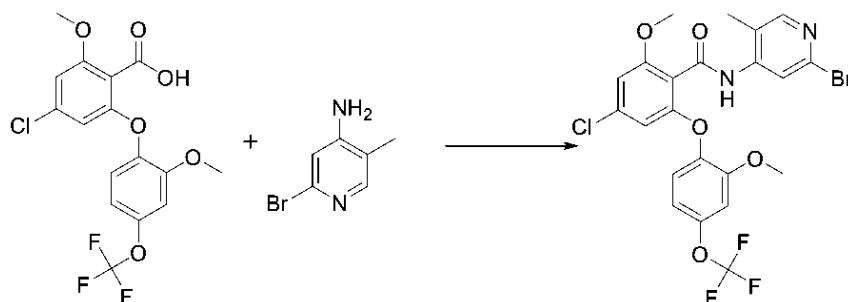


【1 3 6 2】

4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド (1.880 g、4.991 mmol)、リン酸二水素ナトリウム水和物 (0.630 g、5.25 mmol) および 2-メチル-2-ブテン (THF 中 2 M を 10 mL、20 mmol) の *tert*-ブチルアルコール (17 mL)/水 (8.5 mL) 中の混合物を、0℃で、亜塩素酸ナトリウム (0.670 g、5.926 mmol) で 30 分間かけて少しずつ処理した。この混合物を室温まで昇温させ、次いで 16 時間攪拌した。この反応混合物を、2 M の HCl を使用して pH 1~2 まで酸性にし、そしてジクロロメタンで分配した。その有機層を分離し、相分離カートリッジを使用して乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (1.890 g、96%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 392.03, found 393.1 ($M+1$)+; 391.1 ($M-1$)-; 保持時間(方法F): 0.69 分 (1.5 分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.14 (s, 1H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (ddq, J = 8.8, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H) ppm。

【1 3 6 3】

工程 3 : N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド
【化 4 0 7】



10

【1 3 6 4】

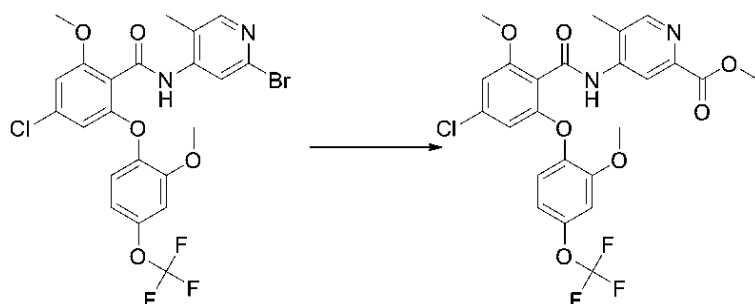
4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (320 mg、0.766 mmol) のジクロロメタン (5.3 mL) 中の溶液に、0℃で DMF (7 μL、0.09 mmol) および塩化オキサリル (225 μL、2.58 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を、3.5 時間かけて室温まで昇温させ、次いで減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタン (5.3 mL) に溶解させ、0℃まで冷却し、そして 2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン (186 mg、0.995 mmol) およびトリエチルアミン (565 μL、4.05 mmol) で処理した。得られた混合物を室温まで昇温させ、そして 16 時間攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (20~50%の酢酸エチル/石油エーテル) により、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (300 mg、70%) を黄色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 560.00, found 563.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 1.1 分 (1.5 分間の実行)。

20

【1 3 6 5】

工程 4 : 4-[[4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化 4 0 8】



40

【1 3 6 6】

耐圧チューブ内で、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (300 mg、0.497 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、そしてトリエチルアミン (107 mg、1.06 mmol) および Pd(dppf)Cl₂·DCM (82 mg、0.10 mmol) を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している反応混合物に 5 分間吹き込んだ。この反応容器を密封し、そして 75℃まで 16 時間加熱した。この反応混合物を、メタノールで溶出するセライトのパッドで濾過し、そして減

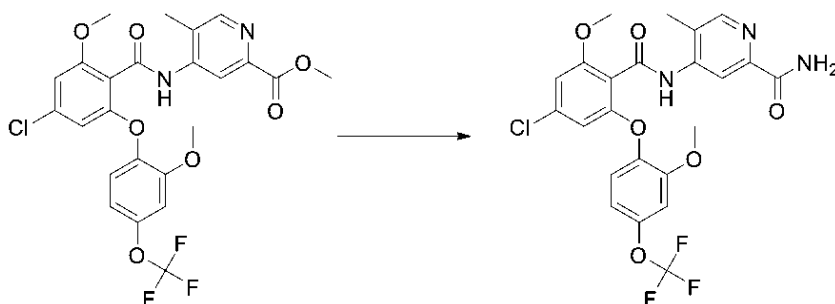
50

圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（30～80%の酢酸エチル／石油エーテル）により、4-[[4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル（98mg、36%）を黄色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 540.09, found 541.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 1.02分（1.5分間の実行）。

【1367】

工程5: 4-[[4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド（133）

【化409】



10

【1368】

4-[[4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル（98mg、0.18mmol）およびアンモニア（メタノール中4Mを5mL、20mmol）の混合物を室温で16時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。HPLC精製（37～100%のアセトニトリル／0.1%の水酸化アンモニウム）により、4-[[4-クロロ-2-メトキシ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド（39.1mg、41%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 525.09, found 526.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法E): 3.31分（5分間の実行）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.44 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.32 - 6.91 (m, 4H), 6.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ppm。

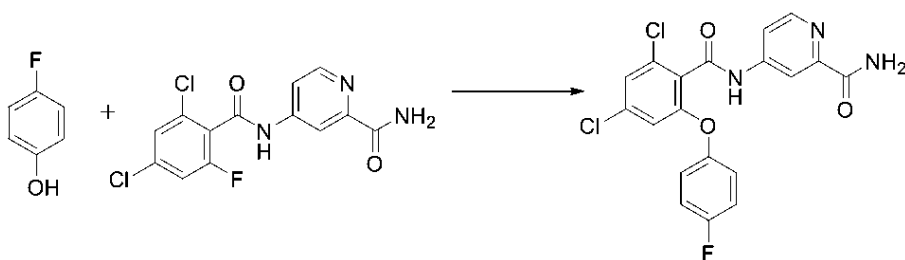
20

30

実施例125

4-[[2,4-ジクロロ-6-(4-フルオロフェノキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（177）

【化410】



40

【1369】

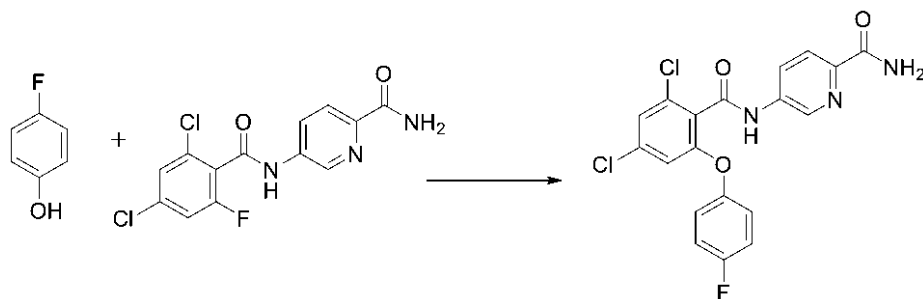
DMF（1mL）中の4-[[2,4-ジクロロ-6-(4-フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（実施例112の工程1に記載されるように調製、45mg、0.14mmol）に、4-フルオロフェノール（15mg、0.13mmol）を添加し、その後、K₂CO₃（57mg、0.41mmol）を添加した。この反応物を80℃で30分間加熱した。HPLC精製（1～99%のアセトニトリル／5mMのH

50

C l) により、4-[[2,4-ジクロロ-6-(4-フルオロフェノキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (38 mg、66%) を得た。ESI-MS m/z calc. 419.02, found 419.95 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.63分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H) ppm。

実施例 126

5-[[2,4-ジクロロ-6-(4-フルオロフェノキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (181)
【化 411】



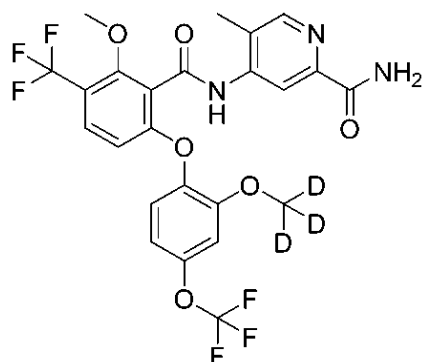
【1370】

5-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 111 の工程 3 に記載されるように調製、44 mg、0.134 mmol) の DMF (0.5 mL) 中の溶液に、4-フルオロフェノール (15 mg、0.13 mmol) を添加し、その後、 K_2CO_3 (56 mg、0.40 mmol) を添加した。この反応物を 80 °C で 1 時間加熱し、次いで DMSO (0.5 mL) で希釈し、そして濾過した。HPLC による精製 (1~99% のアセトニトリル / 5 mM の HCl) により、5-[[2,4-ジクロロ-6-(4-フルオロフェノキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (26.7 mg、47%) を得た。ESI-MS m/z calc. 419.02, found 419.9 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.63分 (3分間)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 3.2 Hz, 0H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H) ppm。

実施例 127

4-[[2-メトキシ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド (146)

【化 412】



【1371】

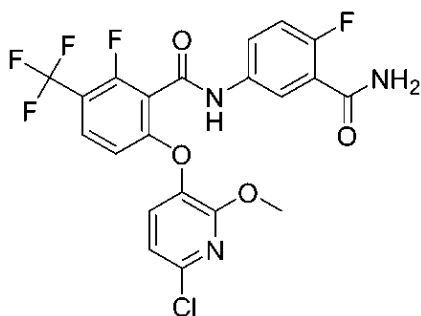
4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(59mg、0.11mmol、実施例28に記載されるように調製)に、ナトリウムメトキシドの溶液(メタノール中0.5Mを1mL、0.5mmol)を添加し、そしてこの反応物を80℃で23時間加熱した。この反応混合物を濾過し、そして得られた固体をHPLC(10~99%のアセトニトリル/水)により精製して、4-[[2-メトキシ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(32.6mg、55%)を得た。ESI-MS m/z calc. 562.13, found 563.0 (M+1)+; 保持時間(方法C): 2.51分(5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) ppm.

10

実施例128

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(54)

【化413】



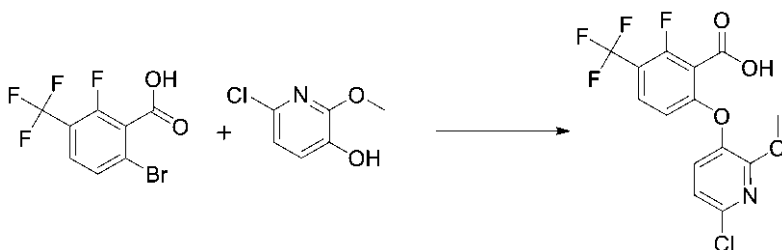
20

【1372】

工程1: 6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

30

【化414】



40

【1373】

耐圧フラスコに、6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(1.80g、6.27mmol)、6-クロロ-2-メトキシ-ピリジン-3-オール(1.00g、6.27mmol)、炭酸セシウム(4.0g、12mmol)およびトルエン(30mL)を添加した。この反応混合物にN₂を10分間吹き込み、次いでヨウ化銅(I)(240mg、1.26mmol)を添加した。このフラスコをN₂でフラッシュし、密封し、そして激しく攪拌しながら100℃で1時間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、次いで酢酸エチルおよび水で希釈した。その水層を1MのHCl(30mL)で酸性にし、そしてその生成物を酢酸エチル中に抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、暗緑色油状物にした

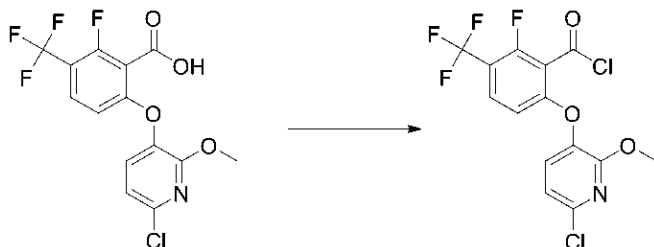
50

。この油状物に、最小量のジクロロメタンおよびヘキサンを添加して、沈殿物を形成させた。その固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、そして乾燥させて、6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(1.3 g、57%)を得た。ESI-MS m/z calc. 365.01, found 365.9 ($M+1$); 保持時間(方法A): 0.67分(1.2分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.20 (br s, 1H), 7.86 - 7.57 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 3.86 (s, 3H) ppm。

【1374】

工程2: 6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【化415】



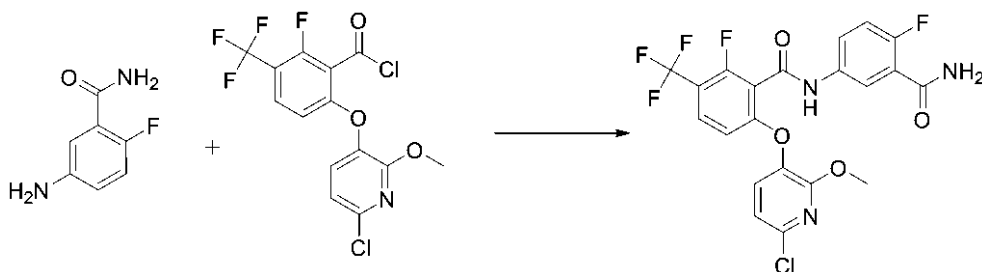
【1375】

6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(600 mg、1.64 mmol)およびDMF(5 μ L、0.06 mmol)のジクロロメタン(9 mL)中の懸濁物に、0℃で塩化オキサリル(0.7 mL、8 mmol)を滴下により添加した。この反応物を室温にさせ、そして30分間攪拌した。所望の酸塩化物への転換を、モルホリン付加体形成についての試験によるUPLCにより監視した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、次いでジクロロメタン(3×55 mL)と共エバポレートして、6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを得た。

【1376】

工程3: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(54)

【化416】



【1377】

5-アミノ-2-フルオロベンズアミド(40 mg、0.26 mmol)をジクロロメタン(1 mL)およびDIEA(101 mg、136 μ L、0.781 mmol)中に懸濁させ、そして0℃まで冷却し、次いで6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(100 mg、0.260 mmol)のジクロロメタン(1 mL)中の冷溶液で処理した。次いで、この反応物を室温まで昇温させ、そして16時間攪拌した。この反応物を減圧中で濃縮し、DMSOに溶解させ、そしてHPLC(10~99%のアセトニトリル/5 mMのHCl)により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを得た。

10

20

30

40

50

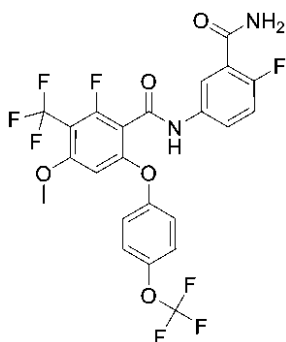
(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(5.3 mg、4.06%)を得た。ESI-MS m/z calc. 501.05, found 502.0 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.66分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H) ppm。

実施例 129

【1378】

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-4-メトキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(216)

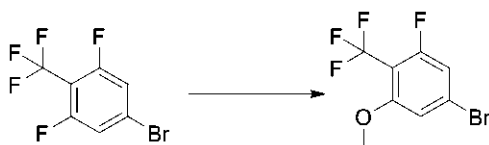
【化417】



【1379】

工程1: 5-ブロモ-1-フルオロ-3-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

【化418】



【1380】

5-ブロモ-1,3-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1.0 g、3.8 mmol)のDMF(10 mL)中の溶液に、0℃でナトリウムメトキシドの溶液(メタノール中0.5 Mを12 mL、6 mmol)を滴下により添加した。この冷却浴を外し、そしてこの反応混合物を室温で2日間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、そして水で洗浄した。分離した有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。ヘキサンを溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより、5-ブロモ-1-フルオロ-3-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(600 mg、57%)を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 - 7.29 (m, 2H), 3.94 (s, 3H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -55.27 (d, J = 29.6 Hz), -111.65 - -112.01 (m) ppm。

【1381】

工程2: 6-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

10

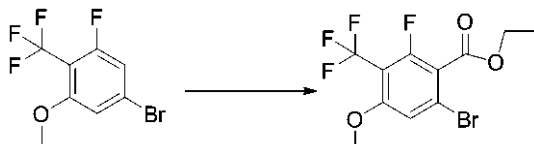
20

30

40

50

【化 4 1 9】



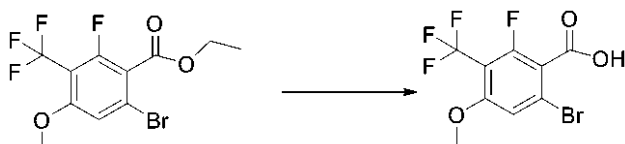
【1 3 8 2】

5-ブロモ-1-フルオロ-3-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.19 g、4.36 mmol) の THF (12 mL) 中の溶液を -78℃ (ドライアイス/アセトン浴) まで冷却し、そして LDA の溶液 (2 M を 2.1 mL、4.2 mmol) を、その内部温度を -70℃ 未満に維持しながら滴下により添加した。この反応混合物を -70℃ で 30 分間攪拌し、次いでクロロギ酸エチル (1 mL、10 mmol) を、その内部温度を -70℃ 未満に維持しながら滴下により添加した。この反応混合物を室温まで昇温させ、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~5% の酢酸エチル/ヘキサン) により、6-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (585 mg、39%) を得た。ESI-MS m/z calc. 343.96, found 347.0 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.58 分 (3 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。

【1 3 8 3】

工程 3: 6-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【化 4 2 0】



【1 3 8 4】

6-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (580 mg、1.68 mmol) のメタノール (6 mL) 中の溶液に、水性 NaOH (6 M を 6 mL、36 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 24 時間攪拌した。この反応混合物を 0℃ まで冷却し、そして 6 M の HCl でクエンチした。得られた沈殿物を濾過し、そして水で洗浄した。その固体をジクロロメタンに溶解させ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、6-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (456 mg、86%) を得た。ESI-MS m/z calc. 315.93, found 319.0 (M+2)+; 保持時間(方法B): 1.03 分 (3 分間の実行)。

【1 3 8 5】

工程 4: 2-フルオロ-4-メトキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

10

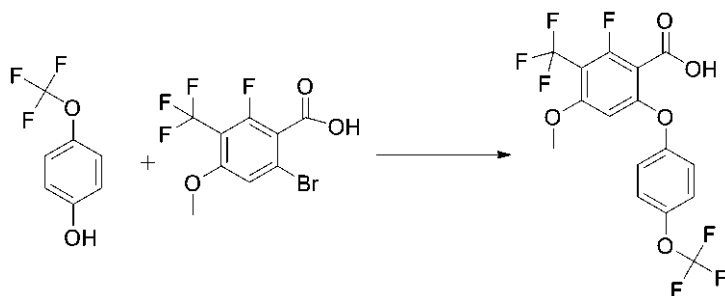
20

30

40

50

【化 4 2 1】



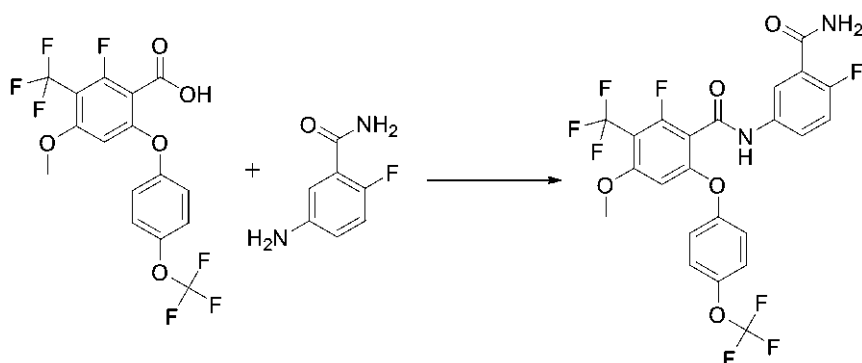
【1 3 8 6】

耐圧容器に、6-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (285 mg、0.899 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (145 mg、0.814 mmol)、 Cs_2CO_3 (313 mg、0.961 mmol) およびトルエン (3 mL) を添加した。この反応混合物に N_2 を 10 分間吹き込み、次いでヨウ化銅 (I) (60 mg、0.32 mmol) で処理した。このフラスコを N_2 でフラッシュし、密封し、そして 100°C で激しく攪拌しながら 4 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、1 M の HCl で酸性にし、濾過し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~100% の酢酸エチル/ヘキサン) により、2-フルオロ-4-メトキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (213 mg、57%) を得た。ESI-MS m/z calc. 414.03, found 415.1 ($\text{M}+1$); 保持時間 (方法 B): 1.79 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.69 (s, 1H), 7.42 (dq, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm.

【1 3 8 7】

工程 5: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-4-メトキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (216)

【化 4 2 2】



【1 3 8 8】

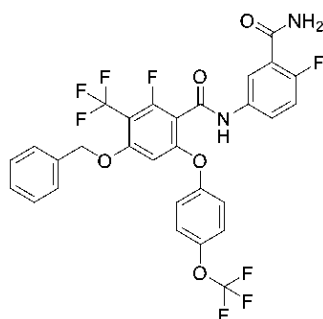
DMF (2.5 mL) 中の 2-フルオロ-4-メトキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (205 mg、0.495 mmol)、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (81 mg、0.53 mmol) および HATU (230 mg、0.605 mmol) を入れたフラスコに、DIEA (300 μL 、1.72 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その粗製物質を HPLC (1~99% のアセトニトリル/5 mM の HCl) により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-4-メトキシ-6-[4

ー（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]－3－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（110 mg、38%）を得た。ESI-MS m/z calc. 550.07, found 551.3 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.54分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 3H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 3.83 (s, 3H) ppm。

実施例 130

4－ベンジルオキシ－N－（3－カルバモイル－4－フルオロ－フェニル）－2－フルオロ－6－[4－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]－3－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（215）

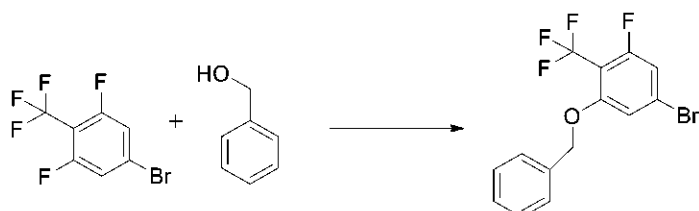
【化423】



【1389】

工程1： 1－ベンジルオキシ－5－ブromo－3－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ベンゼン

【化424】



【1390】

フェニルメタノール（0.800 mL、7.73 mmol）のTHF（12 mL）中の溶液に、NaH（60% w/wを0.310 g、7.75 mmol）を0℃で少しずつ添加した。この反応混合物を1時間攪拌し、次いで5－ブromo－1，3－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）ベンゼン（2.00 g、7.66 mmol）のTHF（12 mL）中の溶液を、その内部温度を40℃未満に維持しながらゆっくりと添加した。この反応混合物を2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、そしてその水層をジクロロメタンで抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。ヘキサンを溶出液として使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、1－ベンジルオキシ－5－ブromo－3－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ベンゼン（1.31 g、49%）を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (s, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 6H), 5.32 (s, 2H) ppm。

【1391】

工程2： 4－ベンジルオキシ－6－ブromo－2－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）安息香酸エチル

10

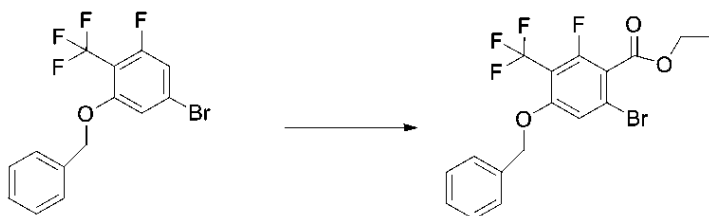
20

30

40

50

【化 4 2 5】



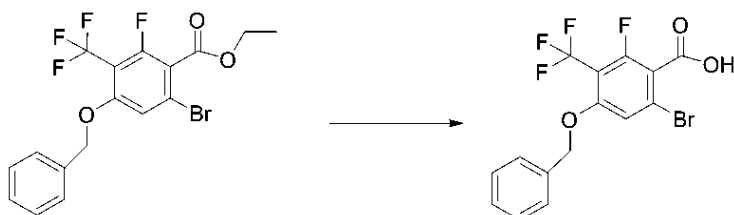
【1 3 9 2】

1-ベンジルオキシ-5-ブromo-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.30 g、3.72 mmol) の THF (13 mL) 中の溶液に、 -78°C で、LDA の溶液 (2 M を 1.9 mL、3.8 mmol) を、その内部温度を -70°C 未満に維持しながら滴下により添加し、そしてこの反応混合物を -70°C で 30 分間攪拌した。クロロギ酸エチル (0.900 mL、9.41 mmol) を、その内部温度を -70°C 未満に維持しながら滴下により添加した。得られた反応混合物を室温まで昇温させ、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~5% の酢酸エチル/ヘキサン) により、4-ベンジルオキシ-6-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (860 mg、55%) を得た。ESI-MS m/z calc. 419.99, found 423.0 ($\text{M}+1$); 保持時間(方法B): 2.16 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.66 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 4H), 7.37 (ddt, $J = 5.5, 4.5, 3.6$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm。

【1 3 9 3】

工程 3: 4-ベンジルオキシ-6-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【化 4 2 6】



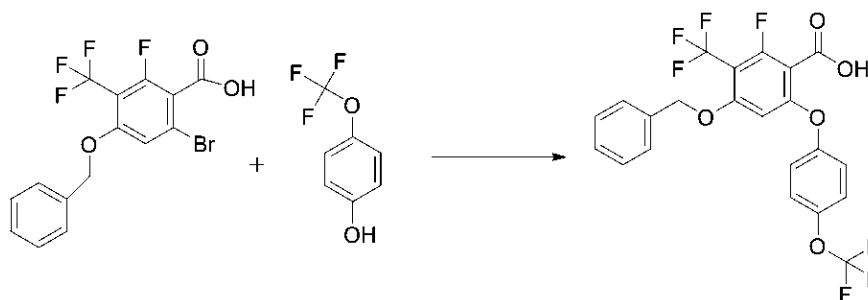
【1 3 9 4】

4-ベンジルオキシ-6-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (0.900 g、2.14 mmol) のメタノール (10 mL) および水 (10 mL) 中の溶液に、 NaOH (2.0 g、50 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてその粗製物質を水に溶解させ、 0°C まで冷却し、そして 6 M の HCl で酸性にした。その水層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~50% の酢酸エチル/ヘキサン) により、4-ベンジルオキシ-6-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (170 mg、20%) を得た。ESI-MS m/z calc. 391.96, found 395.0 ($\text{M}+1$); 保持時間(方法B): 1.72 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 5H), 5.37 (s, 2H) ppm。

【1 3 9 5】

工程 4: 4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

【化 4 2 7】



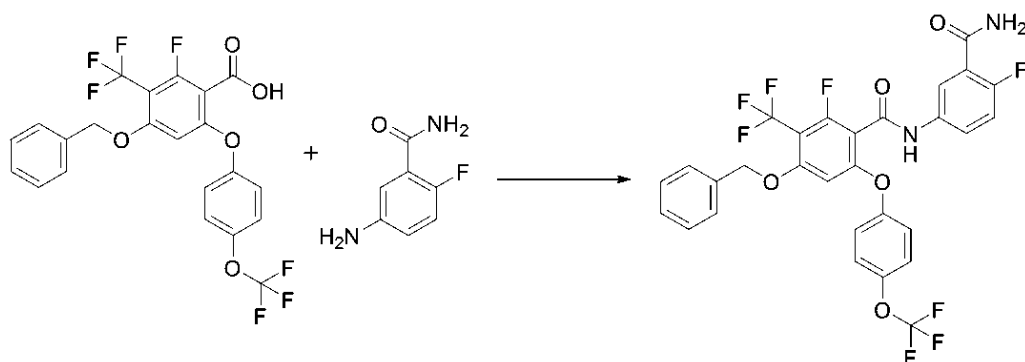
【1 3 9 6】

マイクロ波バイアルに、4-ベンジルオキシ-6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (165 mg、0.420 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (0.07 mL、0.54 mmol)、Cs₂CO₃ (150 mg、0.460 mmol) およびトルエン (4 mL) を添加した。この反応混合物に N₂ を10分間吹き込み、次いでヨウ化銅 (I) (35 mg、0.18 mmol) で処理した。このフラスコを N₂ でフラッシュし、密封し、そして100℃で激しく攪拌しながら4時間加熱した。この混合物を1 MのHClで酸性にし、濾過し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~50%の酢酸エチル/ヘキサン) により、4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (93 mg、45%) を得た。ESI-MS m/z calc. 490.06, found 491.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 2.06分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.70 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 5H), 7.29 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.22 (s, 2H) ppm。

【1 3 9 7】

工程5: 4-ベンジルオキシ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (215)

【化 4 2 8】



【1 3 9 8】

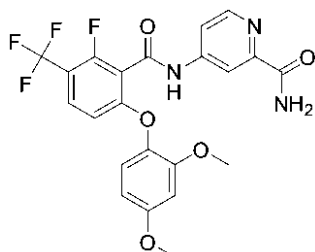
DMF (1 mL) 中の4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (90 mg、0.18 mmol)、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (34 mg、0.22 mmol) およびHATU (86 mg、0.23 mmol) を入れたフラスコに、DIEA (0.10 mL、0.574 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、そして得られた沈殿物を濾過し、そして水で洗浄した。その残渣をジクロロメタンに溶解させ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~50%の酢酸エチル/ヘキサン) によ

り、4-ベンジルオキシ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(100mg、87%)を得た。ESI-MS m/z calc. 626.10, found 627.3 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 2.01分(3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.44 - 7.32 (m, 5H), 7.29 - 7.15 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 5.25 (s, 2H) ppm。

実施例 131

4-[[6-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(195)

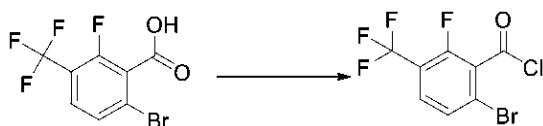
【化429】



【1399】

工程1: 6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【化430】



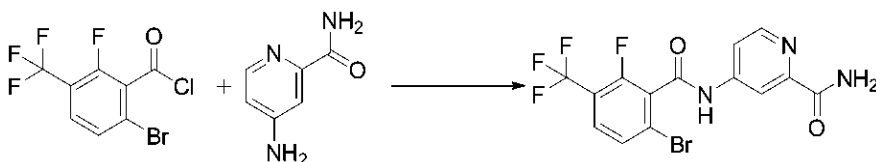
【1400】

6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(5.40g、18.8mmol)およびDMF(126mg、1.72mmol)のジクロロメタン(54mL)中の溶液に、0℃で塩化オキサリル(11.5g、90.3mmol)を滴下により添加した。この混合物を室温まで昇温させ、そしてN₂雰囲気下で5時間攪拌した。その溶媒を減圧中でエバポレートして、6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを得た。この中間体を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【1401】

工程2: 4-[[6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

【化431】



【1402】

4-アミノピリジン-2-カルボキサミド(2.56g、18.7mmol)およびDIEA(6.03g、46.7mmol)のジクロロメタン(29mL)中の溶液に、0℃で6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(5.7g、18.7mmol)のジクロロメタン(29mL)中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を室温まで昇温させ、そして16時間攪拌した。酢酸エチル(150mL)をこの反応混合物に添加し、その後、水を添加した。その有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(1~10%

10

20

30

40

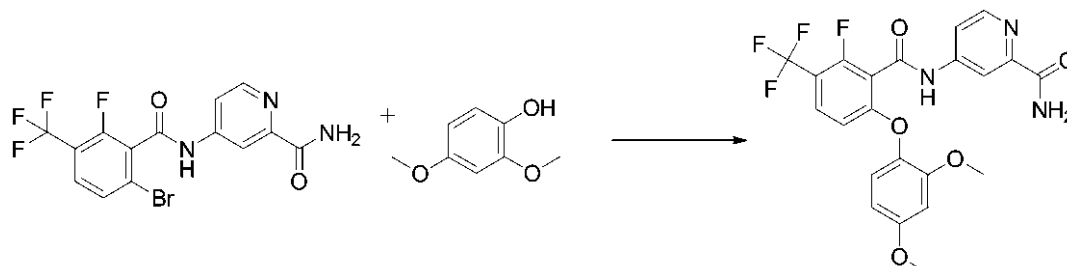
50

のメタノール／ジクロロメタン) により、4-[[6-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(800mg、11%)を得た。ESI-MS m/z calc. 404.97, found 408.2 (M+1)⁺; retention time Method (B): 0.58分(3分間の実行)。

【1403】

工程3: 4-[[6-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(195)

【化432】



10

【1404】

マイクロ波バイアルに、4-[[6-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(50mg、0.12mmol)、Cs₂CO₃(80mg、0.25mmol)、2,4-ジメトキシフェノール(19mg、0.12mmol)およびトルエン(500μL、N₂を吹き込むことにより脱気した)を添加した。この混合物にN₂を吹き込み、次いでヨウ化銅(I)(13mg、0.066mmol)で処理した。このバイアルを密封し、そしてこの反応物を100℃で20分間攪拌した。この反応物を酢酸エチルおよび水で希釈した。その有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。HPLC精製(1~99%のアセトニトリル/5mMのHCl)により、4-[[6-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(9.6mg、16%)を得た。ESI-MS m/z calc. 479.11, found 480.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.55分(3分間の実行)。

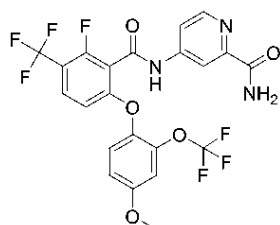
20

実施例132

【1405】

4-[[2-フルオロ-6-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(196)

【化433】



40

【1406】

マイクロ波バイアル内で、4-[[6-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(実施例131に記載されるように調製、50mg、0.12mmol)、Cs₂CO₃(80mg、0.25mmol)、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェノール(26mg、0.12mmol)およびトルエン(0.5mL、N₂の吹き込みにより脱気した)を合わせた。この混合物にN₂をさらに吹き込み、次いでヨウ化銅(I)(14mg、0.074mmol)を添加し、そしてこの反応物を100℃で20分間攪拌した。この反応物を酢酸エチル

50

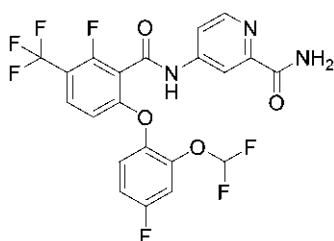
および水で希釈した。その層を分離し、そしてその有機層を減圧中で濃縮した。この粗製物質をDMSO（2 mL）に溶解させ、そしてHPLC（1～99%のアセトニトリル／5 mMのHCl）により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[[4-メトキシ-2-（トリフルオロメチル）フェノキシ]-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（17.6 mg、27%）を得た。ESI-MS m/z calc. 533.08, found 534.4 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.69分（3分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.73 (m, 2H), 7.67 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 - 6.94 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -57.29, -59.21, -59.25, -117.27, -117.30, -117.33, -117.34, -117.36 ppm。

10

実施例 133

4-[[6-[[2-（ジフルオロメトキシ）-4-フルオロ-フェノキシ]-2-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（208）

【化 434】

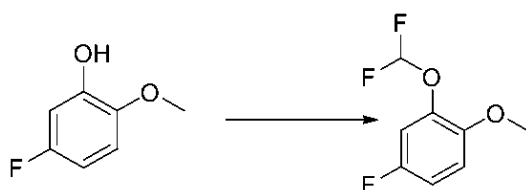


20

【1407】

工程 1: 2-（ジフルオロメトキシ）-4-フルオロ-1-メトキシベンゼン

【化 435】



30

【1408】

5-フルオロ-2-メトキシフェノール（1.00 g、7.04 mmol）、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム（2.68 g、17.6 mmol）および炭酸セシウム（4.58 g、14.1 mmol）の、DMF（14 mL）および水（1.5 mL）中の混合物を100℃で16時間加熱した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、そしてその濾液を水およびブラインで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（0～20%の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、2-（ジフルオロメトキシ）-4-フルオロ-1-メトキシベンゼン（590 mg、44%）を無色液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 - 6.86 (m, J = 6.5, 5.1 Hz, 3H), 6.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H) ppm。

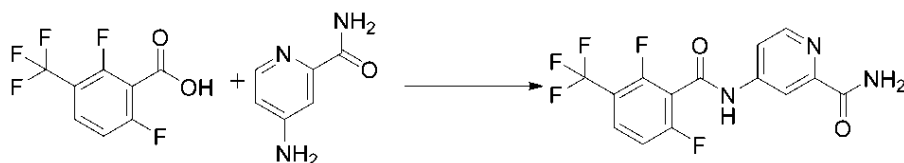
40

【1409】

工程 2: 4-[[2,6-ジフルオロ-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

50

【化 4 3 6】



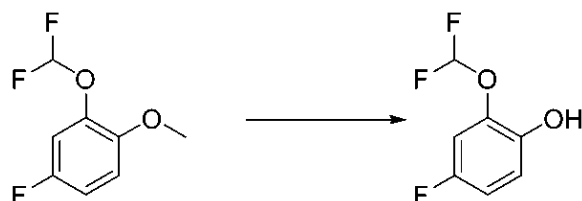
【1 4 1 0】

2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(250mg、1.11mmol)のジクロロメタン(4mL)中の溶液に、0℃でDMF(10μL、0.13mmol)を添加し、その後、塩化オキサリル(0.250mL、2.87mmol)を滴下により添加した。この反応混合物を0℃で40分間撹拌した。その溶媒を減圧中で除去して、ガム状固体を得た。この固体をジクロロメタンに溶解させ、そして4-アミノピリジン-2-カルボキサミド(152mg、1.11mmol)およびDIEA(0.40mL、2.3mmol)のNMP(3mL)中の溶液に0℃で滴下により添加した。この反応混合物を、氷浴を適切に用いて室温までゆっくりと昇温させ、そして16時間撹拌した。この反応混合物を氷上に注ぎ、ジクロロメタンで希釈し、そして30分間撹拌した。その有機層を分離し、減圧中で濃縮し、そして得られた褐色油状物を、酢酸エチルと水との間で分配した。その層を分離し、そしてその有機層を水でさらに洗浄した。その有機層を乾燥させ(相分離カートリッジに通すことにより)、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%の酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、4-[[2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(77mg、20%)を得た。ESI-MS m/z calc. 345.05, found 346.0 (M+1)+; 344.0 (M-1)-; 保持時間(方法F): 0.76分(1.5分間の実行)。

【1 4 1 1】

工程3: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェノール

【化 4 3 7】



【1 4 1 2】

アセトニトリル(10mL)中のヨウ化ナトリウム(2.24g、15.0mmol)に、N₂雰囲気下でTMSCl(1.63g、1.90mL、15.0mmol)を添加し、そしてこの混合物を20分間撹拌した。2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-1-メトキシベンゼン(575mg、2.99mmol)を添加し、そしてこの混合物を80℃で6時間加熱し、次いでその加熱を70℃まで16時間下げた。この反応物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をジクロロメタンと1Mの水性チオ硫酸ナトリウムとの間で分配した。その有機層を分離し、そしてその水層をジクロロメタンでさらに抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(0~30%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェノール(325mg、61%)を淡黄色油状物として得た。ESI-MS 保持時間(方法A): 0.45分(1.2分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 - 6.79 (m, 3H), 6.53 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H) ppm。

【1 4 1 3】

工程4: 4-[[6-[[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(208)

10

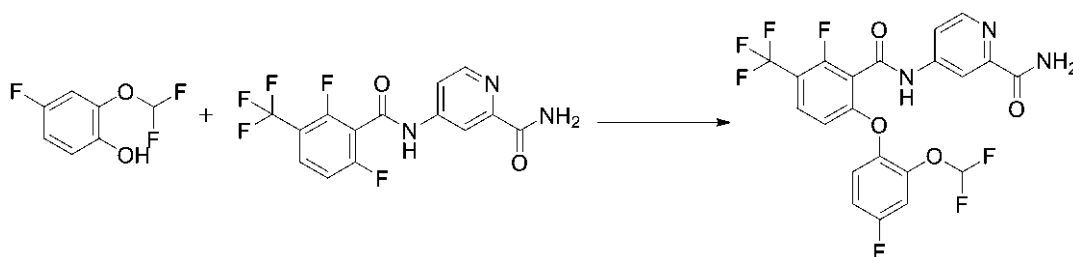
20

30

40

50

【化 4 3 8】



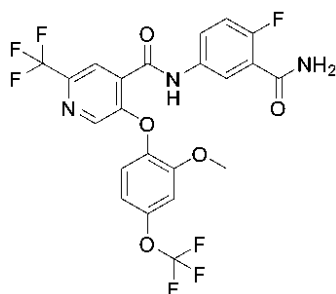
【1 4 1 4】

マイクロ波バイアル内で、4-[[2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(40mg、0.12mmol)、2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェノール(52mg、0.29mmol)およびCs₂CO₃(57mg、0.18mmol)をDMF(1mL)中で合わせた。得られた懸濁物を90℃まで30分間、マイクロ波照射を使用して加熱した。この反応混合物を冷却し、濾過し、そしてDMSOで希釈した。2回の連続的なHPLC精製(アセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム勾配を使用する最初の精製、その後、アセトニトリル/0.05%のTFA勾配を使用する最後の精製)により、4-[[6-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩(11mg、15%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 503.07, found 504.0 (M+1)+; 502.0 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.07分(4.45分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.06 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ppm。

実施例 1 3 4

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(68)

【化 4 3 9】



【1 4 1 5】

工程1: 5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸

10

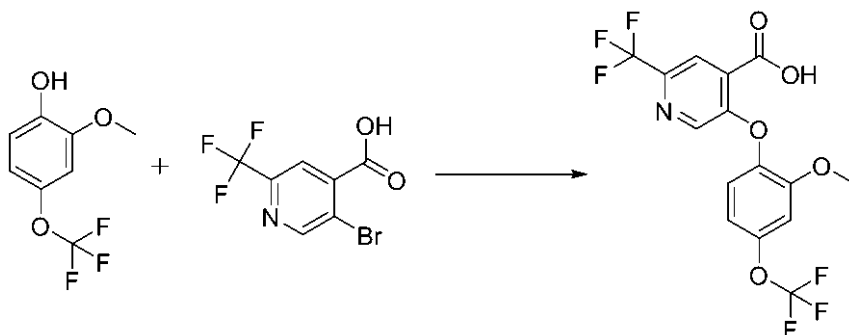
20

30

40

50

【化 4 4 0】



10

【1 4 1 6】

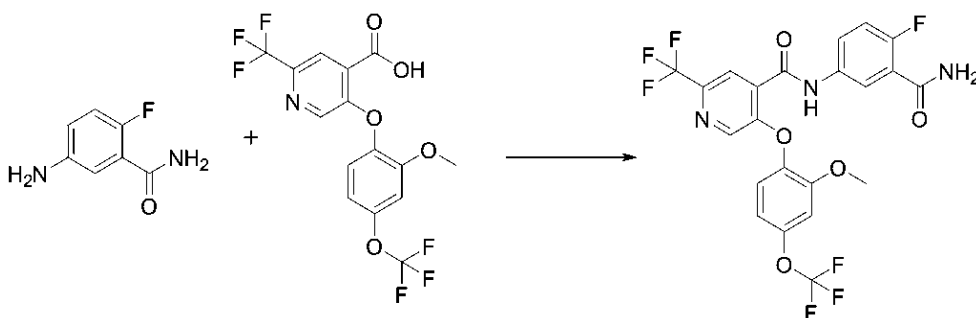
2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール（実施例2に記載されるように調製、1.01 g、4.48 mmol）、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸（1.00 g、3.70 mmol）、 Cs_2CO_3 （2.60 g、7.98 mmol）およびトルエン（20 mL）を合わせ、そして100℃で加熱した。10分後、ヨウ化銅（I）（140 mg、0.735 mmol）を添加し、そしてこの反応物を100℃で2.5時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルと1 MのHClとの間で分配した。その有機相を分離し、そして水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をジクロロメタン中で摩砕し、そして濾過して、5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸（620 mg、42%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 397.04, found 398.0 ($M+1$)+; 保持時間(方法A):0.71分(1.2分間の実行)。

20

【1 4 1 7】

工程2： N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド（68）

【化 4 4 1】



30

【1 4 1 8】

5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸（150 mg、0.378 mmol）およびHATU（144 mg、0.379 mmol）をDMF（2 mL）およびDIEA（0.165 mL、0.947 mmol）中で合わせ、そして10分間撹拌し、その後、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド（116 mg、0.753 mmol）を添加した。この反応物を1時間撹拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。HPLC精製（10～99%のアセトニトリル／5 mMのHCl）により、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド（21.8 mg、10%）を得た。ESI-MS m/z calc. 533.08, found 534.1 ($M+1$)+; 保持時間(方

40

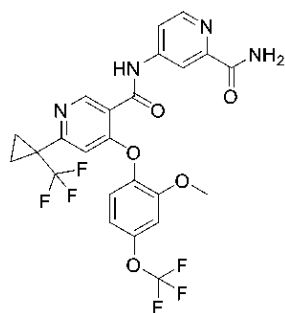
50

法B): 1.84分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.78 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (br s, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 10.1, 9.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm。

実施例 135

N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ピリジン-3-カルボキサミド (119)

【化 4 4 2】



【1419】

工程1: 6-ブロモ-4-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル

【化 4 4 3】



【1420】

5000 mL の3つ口丸底フラスコに、機械攪拌機、冷却浴、添加漏斗、J-Kem温度プローブおよび N_2 入口／出口を取り付けた。この容器に、 N_2 雰囲気下で6-ブロモ-4-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸 (250 g、1.06 mol) および1-メチル-ピロリジン-2-オン (1.250 L) を入れると、透明な淡琥珀色溶液が得られた (内部温度19℃)。炭酸カリウム (146.1 g、1.057 mol) をこの攪拌溶液に固体として一度に添加し、そしてこの混合物を30分間攪拌した。ニートな硫酸ジメチル (133.3 g、100.0 mL、1.057 mol) を30分間かけて滴下により添加すると、26℃までの発熱が生じた。この混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0℃まで冷却した。氷冷水 (3000 mL) をこの反応混合物に1時間かけて滴下により添加すると、濃厚な懸濁物が得られた。この冷却浴を外し、そしてこの懸濁物を1時間攪拌した。その固体を減圧濾過により集め、そしてそのフィルターケーキを水 (3×500 mL) で洗浄し、そして1時間風乾した。この物質を減圧オープン内で45℃で24時間さらに乾燥させて、6-ブロモ-4-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル (255 g、96%) をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H) ppm。

【1421】

工程2: 6-ブロモ-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

10

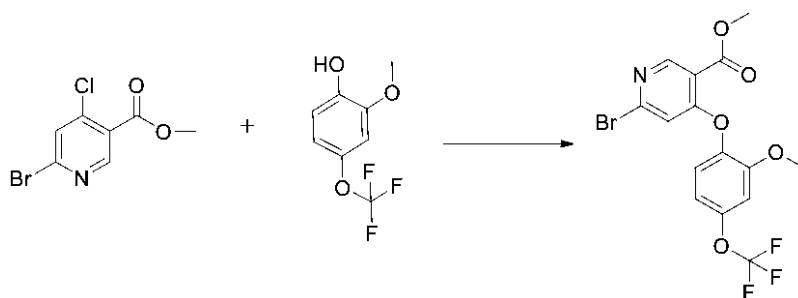
20

30

40

50

【化 4 4 4】



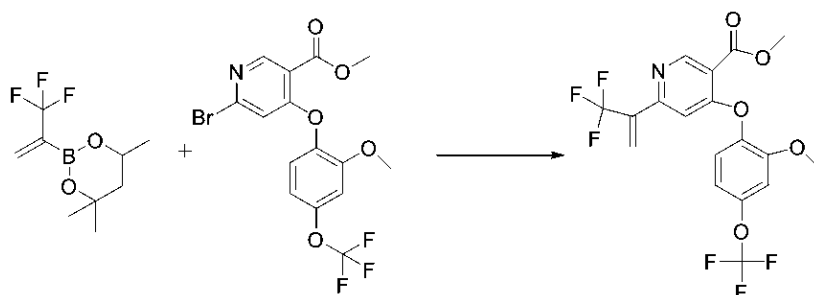
【1 4 2 2】

5000 mL の 3 つ口丸底フラスコに、機械攪拌機、冷却浴、J-Kem 温度プローブおよび N₂ 入口／出口を取り付けた。この容器に、N₂ 雰囲気下で 6-ブロモ-4-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル (175 g、698.7 mmol) および DMF (1.750 L) (10 mL/g) を入れると、透明な淡黄色溶液が得られた。この攪拌溶液を 0℃ まで冷却し、次いで 2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (実施例 2 に記載されるように調製、145.4 g、698.6 mmol) を固体として一度に入れ、その後、炭酸セシウム (341.5 g、1.048 mol) を固体として一度に添加した。この反応混合物を氷浴内で 10 分間攪拌し、次いで室温まで昇温させ、そして 2 時間攪拌した。次いで、得られた懸濁物を、4 L の攪拌冷水にゆっくりと添加し、そして得られたスラリーを室温で 30 分間攪拌し続けた。この物質を減圧濾過により集め、そしてそのフィルターケーキを水 (3×250 mL) で洗浄し、そして 16 時間風乾して、オフホワイトの固体 (160 g) を得た。この物質をヘプタン (1500 mL) 中に懸濁させ、そして加熱還流させた。この溶液を、ガラスフリットブフナー漏斗での減圧濾過により、透明にした。次いで、その濾液を加熱還流させ、そして得られた透明な溶液をゆっくりと室温まで放冷し、この間に固体が形成された。この物質を減圧濾過により集め、そしてそのフィルターケーキを冷ヘプタン (2×50 mL) で洗浄した。この漏斗内で 30 分間真空引きし、そしてその物質を減圧オープン内で 45℃ で 12 時間さらに乾燥させて、6-ブロモ-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (275 g、93%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 420.97, found 424.0 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 B): 1.84 分 (3 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H) ppm。

【1 4 2 3】

工程 3: 4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[1-(トリフルオロメチル)ビニル]ピリジン-3-カルボン酸メチル

【化 4 4 5】



【1 4 2 4】

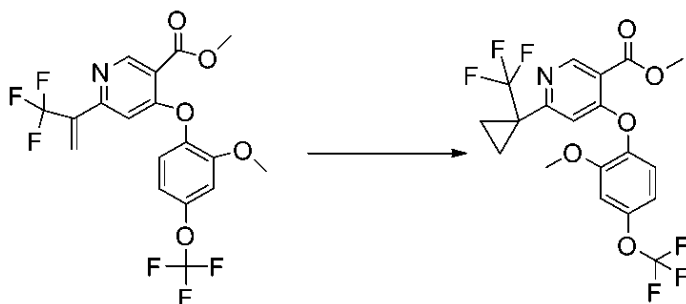
バイアルに、6-ブロモ-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (800 mg、1.90 mmol)、4, 4, 6

ートリメチル-2-[1-(トリフルオロメチル)ビニル]-1,3,2-ジオキサボリナン(4,4,6-trimethyl-2-[1-(trifluoromethyl)vinyl]-1,3,2-dioxaborinane)(550mg、2.48mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(155mg、0.190mmol)、K₂CO₃(水中2Mを2mL、4mmol)およびアセトニトリル(8mL)を入れた。このバイアルをアルゴンでフラッシュし、密封し、そして80℃で90分間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして水と酢酸エチルとの間で分配した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~20%の酢酸エチル/ヘキサン)により、4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[1-(トリフルオロメチル)ビニル]ピリジン-3-カルボン酸メチル(340mg、41%)を得た。ESI-MS m/z calc. 437.06, found 438.2 (M+1)+; 保持時間(方法B): 2.07分(3分間の実行)。

【1425】

工程4: 4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ピリジン-3-カルボン酸メチル

【化446】



【1426】

ジアゾメタンのエチルエーテル中の溶液の調製: 1-メチル-1-ニトロソー尿素(1.00g、9.70mmol)に、氷浴内で冷却した40%の水性KOH(40%w/vを2.0mL、14.3mmol)およびジエチルエーテル(2mL)の二相混合物を添加した。この混合物をこの氷浴内で10分間攪拌し(黄色になる)、次いで-78℃まで冷却した。そのエーテル層を凍結した水層からデカンテーションし、そしてその黄色溶液を次の工程で直接使用した。

【1427】

上記ジアゾメタン溶液を、4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[1-(トリフルオロメチル)ビニル]ピリジン-3-カルボン酸メチル(470mg、1.08mmol)のジエチルエーテル(7mL)中の溶液に0℃で滴下により添加した。添加すると、このジアゾメタンの黄色が消失した。この反応物を0℃で5分間攪拌した。酢酸(3mL)を添加して、過剰なジアゾメタンを、この反応混合物が無色になって気体発生が止むまでクエンチした。この混合物を酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和水性NaHCO₃(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、中間体である4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピラゾール-5-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチル(500mg、97%)を黄色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 479.09, found 480.2 (M+1)+; 保持時間(方法B): 2.04分(3分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84(s, 1H), 7.41 - 7.29(m, 2H), 7.08(ddq, J = 8.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.76(s, 3H), 1.46 - 1.37(m, 4H) ppm。

【1428】

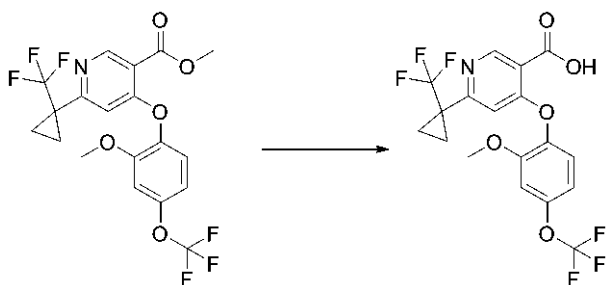
上記4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピラゾール-5-イル]ピリジン-3-カルボ

キシレートをp-キシレン（7 mL）に溶解させ、そして空気中で2時間加熱還流（125℃）させた。その溶媒をエバポレートし、そしてその粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～10%の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ピリジン-3-カルボン酸メチル（135 mg、56%）を得た。ESI-MS m/z calc. 451.08, found 452.3 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.9分（3分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.08 (ddq, J = 8.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 4H) ppm。

【1429】

工程5： 4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ピリジン-3-カルボン酸

【化447】



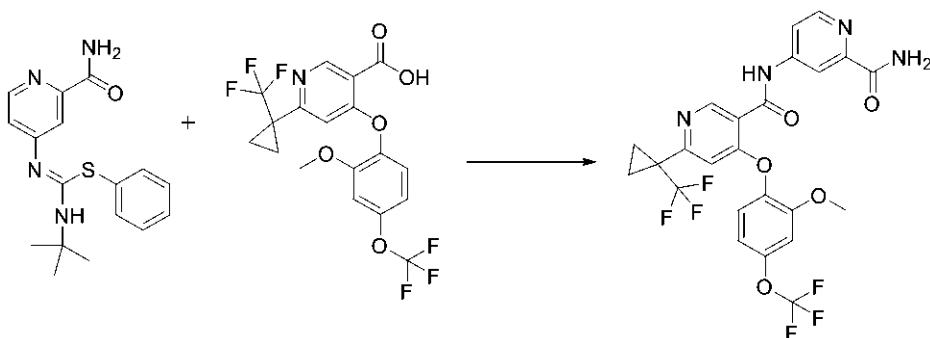
【1430】

4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ピリジン-3-カルボン酸メチル（128 mg、0.284 mmol）のメタノール（1.2 mL）中の溶液に、水（1.2 mL）中のNaOH（270 mg、6.75 mmol）を添加した。この反応混合物を室温で1時間撹拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてこの反応混合物を6 MのHClでクエンチした。その水層を酢酸エチルで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ピリジン-3-カルボン酸（120 mg、97%）を得た。ESI-MS m/z calc. 437.06, found 438.5 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.88分（3分間の実行）。

【1431】

工程6： N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ピリジン-3-カルボキサミド（119）

【化448】



【1432】

バイアルに、2-プロパノール（0.5 mL）中の4-[2-メトキシ-4-(トリフ

ルオロメトキシ) フェノキシ] - 6 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ピリジン - 3 - カルボン酸 (19 mg、0.043 mmol)、4 - [(Z) - [(tert-ブチルアミノ) - フェニルスルファニル - メチレン] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (調製 1 に記載されるように調製、15 mg、0.04567 mmol)、トリス [(Z) - 1 - メチル - 3 - オキソブター - 1 - エノキシ] 鉄 (2 mg、0.006 mmol) を入れ、そして 83 °C で空気雰囲気下で 20 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 60 % の酢酸エチル / ヘキサン)、その後、HPLC 精製 (10 ~ 99 % のアセトニトリル / 5 mM の HCl) により精製した。所望の画分を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、N - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジル) - 4 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 6 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (8 mg、33 %) を得た。ESI-MS m/z calc. 556.11, found 557.2 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 B): 1.86 分 (3 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMF-d₇) δ 11.46 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.85 (d, J = 4.3 Hz, 4H) ppm。

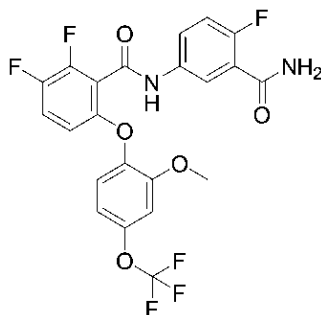
10

実施例 136

20

N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロ - フェニル) - 2, 3 - ジフルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンズアミド (55)

【化 449】

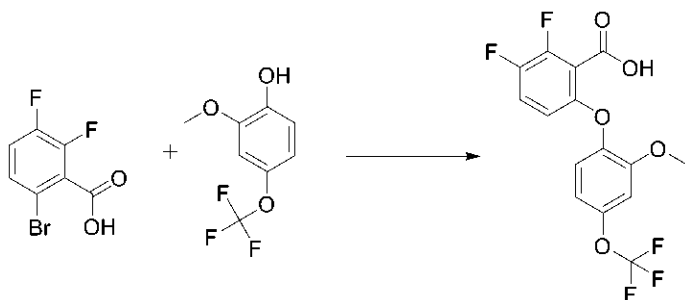


30

【1433】

工程 1: 2, 3 - ジフルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸

【化 450】



40

【1434】

トルエン (10 mL) 中の 6 - ブロモ - 2, 3 - ジフルオロ - 安息香酸 (1.00 g、4.22 mmol)、2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノール (実施例 2 に記載されるように調製、1.02 g、4.91 mmol) および Cs₂CO₃ (2.76 g、8.46 mmol) を耐圧容器内で合わせ、そしてこの混合物に N₂ を 3 分間吹

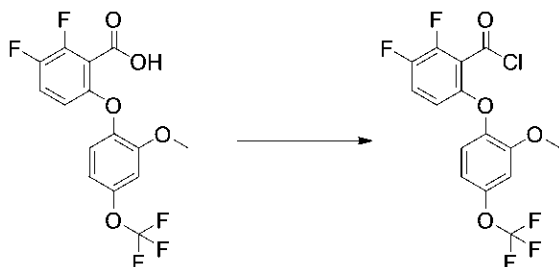
50

き込んだ。ヨウ化銅（I）（168mg、0.881mmol）を添加し、そしてこの反応物を密封容器内で100℃で1.5時間撹拌した。この反応混合物を冷却し、次いで酢酸エチルと水との間で分配した。その水層をpH約1まで酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した（3回）。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、2,3-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸（336mg、22%）を得た。ESI-MS m/z calc. 364.04, found 365.1 (M+1)⁺;保持時間(方法C): 2.23分（5分間の実行）。

【1435】

工程2： 2,3-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド

【化451】



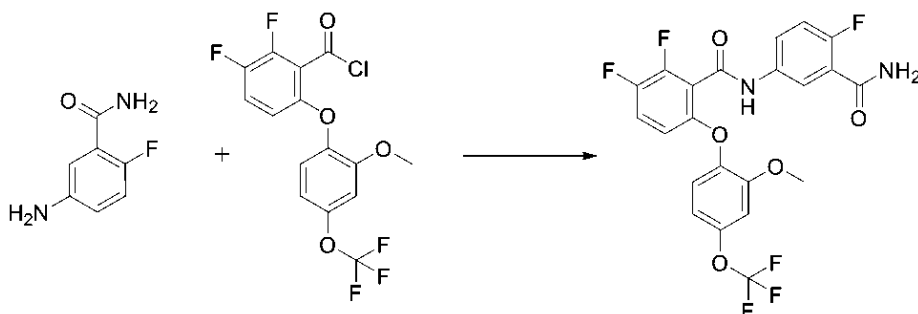
【1436】

2,3-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸（326mg、0.895mmol）およびDMF（10μL、0.13mmol）のジクロロメタン（3mL）中の溶液に、0℃で塩化オキサリル（500μL、5.73mmol）を滴下により添加した。氷浴を外し、そしてこの反応物をN₂雰囲気下で35分間撹拌した。転換を、ピペリジン付加体形成についての試験によるUPLCにより監視した。その溶媒を減圧中でエバポレートして、2,3-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリドを得、これを次の工程に直接使用した。

【1437】

工程3： N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2,3-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド（55）

【化452】



【1438】

5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド（60mg、0.39mmol）およびDIEA（0.204mL、1.18mmol）のジクロロメタン（1mL）中の溶液に、0℃で2,3-ジフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド（150mg、0.392mmol）のジクロロメタン（1mL）中の溶液を滴下により添加した。この反応物を室温まで昇温させ、そして2時間撹拌した。その溶媒を、N₂ガスのスチーム下でエバポレートした。その粗生成物をDMSOに溶解させ、濾過し、そしてHPLC（1~99%のアセトニトリル/5mMのHCl）により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2,3-ジフルオロ-

10

20

30

40

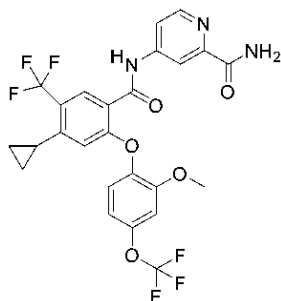
50

ロー 6 - [2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (2.3 mg、11%) を得た。ESI-MS m/z calc. 500.08, found 501.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法C): 2.22分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.094 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.64 (m, 3H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 10.0, 8.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.09 - 6.81 (m, 1H), 6.81 - 6.43 (m, 1H), 3.77 (s, 3H) ppm。

実施例 137

4 - [[4-シクロプロピル-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (125)

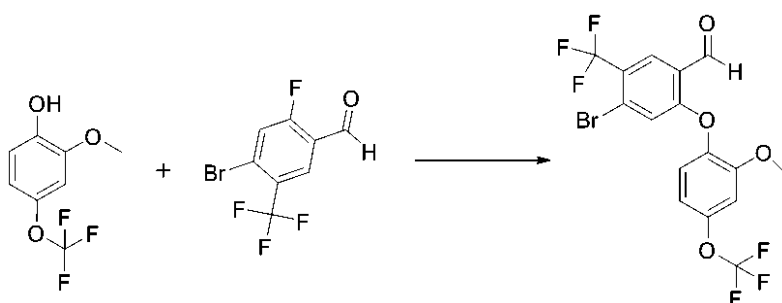
【化 453】



【1439】

工程 1: 4-ブロモ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

【化 454】



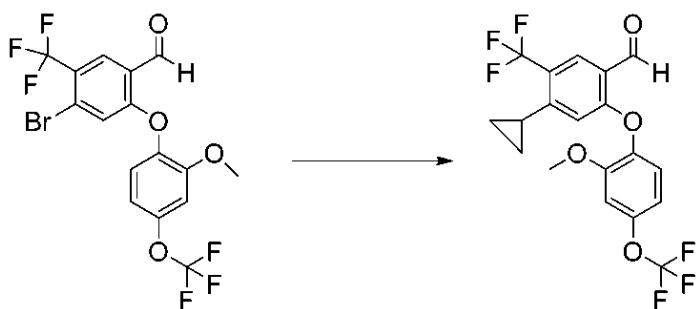
【1440】

2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (実施例 2 に記載されるように調製、768 mg、3.69 mmol)、4-ブロモ-2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.00 g、3.69 mmol)、 Cs_2CO_3 (3.01 g、9.23 mmol) および DMF (3 mL) を入れたバイアルを 80°C で 2 時間加熱した。この反応混合物を水で希釈し、そして得られた沈殿物を濾過し、そして水で洗浄した。その固体をジクロロメタンに溶解させ、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (0~5% の酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、4-ブロモ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (725 mg、43%) を得た。ESI-MS m/z calc. 457.95, found 461.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 2.26分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (ddq, J = 8.8, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm。

【1441】

工程 2: 4-シクロプロピル-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

【化 4 5 5】



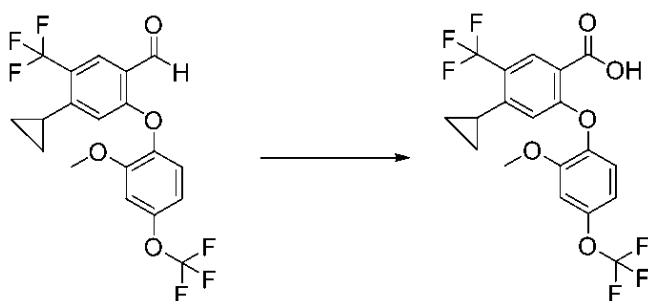
【1 4 4 2】

攪拌棒を備え付けた丸底フラスコに、4-ブromo-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(725 mg、1.58 mmol)およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(245 mg、0.479 mmol)を添加した。このフラスコをセブタムで密封し、N₂雰囲気下に置き、そしてTHF(7.5 mL)を添加した。この反応混合物を0℃まで冷却し、そしてブromo(シクロプロピル)亜鉛の溶液(THF中0.5 Mを6.4 mL、3.2 mmol)をこの反応混合物に滴下により添加した。30分後、この反応を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~5%の酢酸エチル/ヘキサン)により、4-シクロプロピル-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(390 mg、59%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z calc. 420.07, found 421.2 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 2.3分(3分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (ddq, J = 8.8, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.21 - 0.98 (m, 2H), 0.64 - 0.35 (m, 2H) ppm。

【1 4 4 3】

工程3: 4-シクロプロピル-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

【化 4 5 6】



【1 4 4 4】

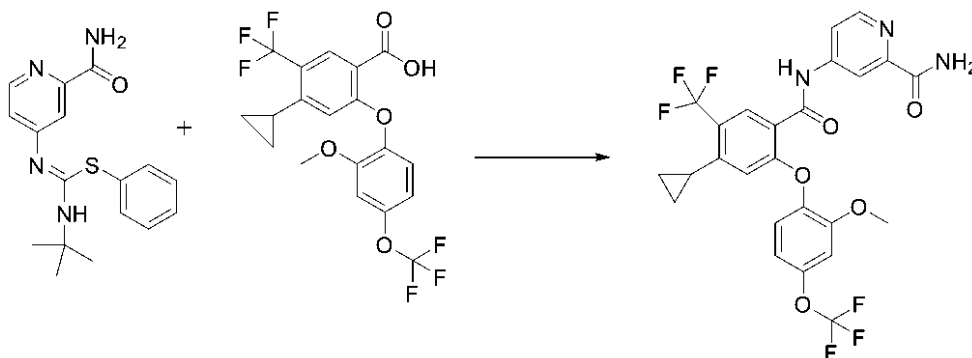
4-シクロプロピル-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(390 mg、0.928 mmol)の、tert-ブチルアルコール(4 mL)、水(2.5 mL)およびアセトニトリル(2.5 mL)中の溶液を、一度に添加されるリン酸二水素ナトリウム(144 mg、1.20 mmol)で処理し、その後、2-メチル-2-ブテン(0.50 mL、4.73 mmol)を添加した。次いで、亜塩素酸ナトリウム(100 mg、1.11 mmol)を少しずつ添加し(33℃まで発熱、内部温度)、そしてこの反応混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を、1 MのHCl溶液の添加によりpH約2に調整した。その

有機相を分離し、そしてその水層を酢酸エチル（3 × 10 mL）で抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた固体を高真空下でさらに24時間乾燥させて、4-シクロプロピル-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（320 mg、79%）をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z calc. 436.07, found 437.3 ($M+1$)+; 保持時間(方法A): 0.81分（1.2分間の実行）。

【1445】

工程4: 4-[[4-シクロプロピル-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（125）

【化457】



【1446】

バイアルに、2-プロパノール（0.7 mL）中の4-シクロプロピル-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（50 mg、0.12 mmol）、4-[(Z)-[(tert-butylamino)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（調製1に記載されるように調製、37 mg、0.11 mmol）、トリス[(Z)-1-メチル-3-オキソブター-1-エノキシ]鉄（3 mg、0.008 mmol）を入れ、そして83℃で空気の雰囲気下で20時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0~60%の酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、その後、HPLC精製（10~99%のアセトニトリル/5 mMのHCl）により精製した。生成物のHPLC画分を飽和 NaHCO_3 で塩基性にし、ジクロロメタンで抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、4-[[4-シクロプロピル-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（8 mg、13%）を得た。ESI-MS m/z calc. 555.12, found 556.3 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 2.12分（3分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.7, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.11 - 0.99 (m, 2H), 0.59 (dd, J = 6.7, 4.7 Hz, 2H) ppm。

実施例138

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（40）

10

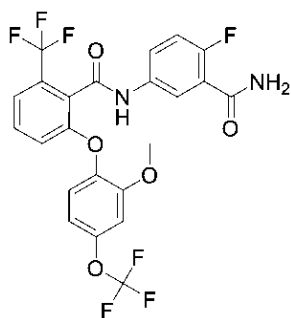
20

30

40

50

【化 4 5 8】

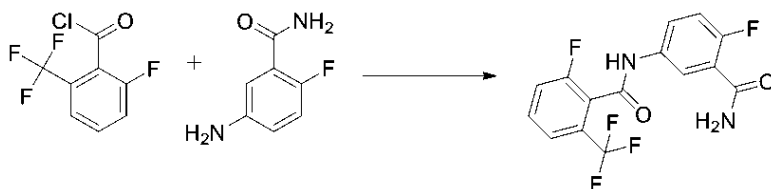


10

【1 4 4 7】

工程 1： N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ベンズアミド

【化 4 5 9】



20

【1 4 4 8】

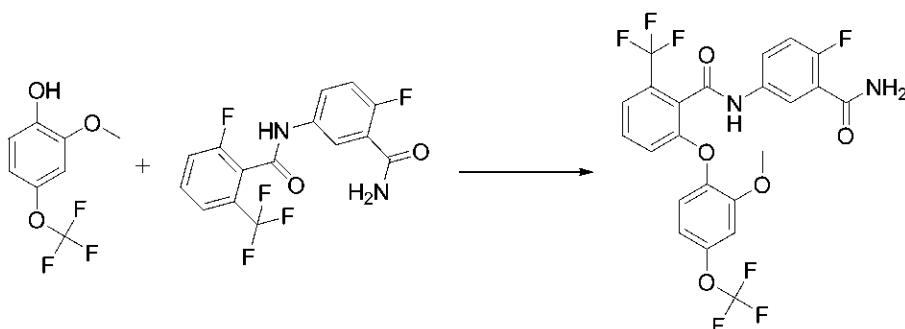
2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ベンゾイルクロリド（1.00 mL、6.49 mmol）および DIEA（3.28 mL、18.8 mmol）のジクロロメタン（15 mL）中の溶液に、0℃で 5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド（1.00 g、6.49 mmol）のジクロロメタン（10 mL）中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を室温まで昇温させ、20 分間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～50%の酢酸エチル／ヘキサン）により、N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（1.3 g、58%）を得た。ESI-MS m/z calc. 344.05, found 345.2 ($M+1$); 保持時間(方法A): 0.46 分 (1.2 分間の実行)。

30

【1 4 4 9】

工程 2： N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2-〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-6-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（40）

【化 4 6 0】



40

【1 4 5 0】

N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（50 mg、0.15 mmol）、2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノール（実施例 2 に記載されるように調製、60 mg、0.29 mmol）および Cs_2CO_3 （95 mg、0.29 mmol）を DMF（1 mL）中で

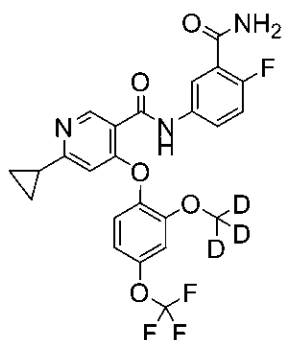
50

合わせ、そして100℃で1時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、DMSO (0.5 mL) で希釈し、そしてHPLC (1~70%のアセトニトリル/5 mMのHCl) により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (14.8 mg, 18%) を得た。ESI-MS m/z calc. 532.08, found 533.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.66分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (td, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm。

実施例 139

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-シクロプロピル-4-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (88)

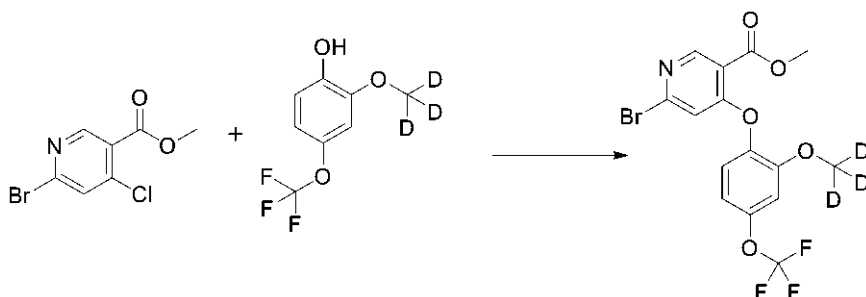
【化461】



【1451】

工程1: 6-ブロモ-4-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

【化462】



【1452】

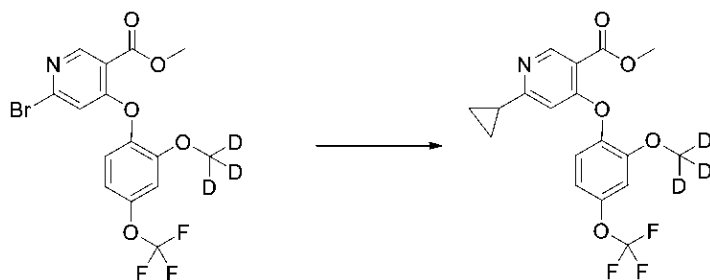
6-ブロモ-4-クロロピリジン-3-カルボン酸メチル (実施例135の工程1に記載されるように調製、757 mg, 3.02 mmol) を N_2 雰囲気下で無水DMF (7.6 mL) に溶解させ、そして0℃まで冷却した。2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (実施例1の工程1に記載されるように調製、0.638 g, 3.02 mmol) を一度に添加し、その後、 Cs_2CO_3 (2.95 g, 9.05 mmol) を添加した。この反応混合物を0℃で10分間攪拌し、次いでこの冷却浴を外し、そしてこの反応混合物を室温でさらに2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルとブラインとの間で分配し、そしてその層を分離した。その有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~10%の酢酸エチル/ヘキサン) により、6-ブロモ-4-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (1 g, 78%) を得た。ESI-MS m/z calc. 423.99, found

d 425.1 (M+1)+; 保持時間(方法A): 0.75分 (1.2分間の実行)。

【1453】

工程2: 6-シクロプロピル-4-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

【化463】



10

【1454】

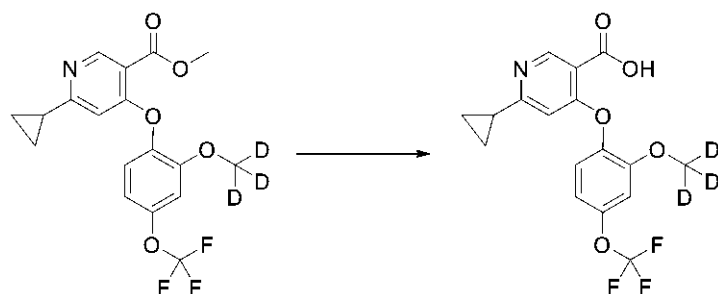
フラスコに、攪拌棒、6-ブロモ-4-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (1.00 g、2.35 mmol) およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (144 mg、0.282 mmol) を入れた。このフラスコをセプタムで密封し、N₂ 雰囲気下に置き、そして無水THF (2.4 mL) を添加した。得られたスラリーを0℃まで冷却し、そしてプロモ(シクロプロピル)亜鉛の溶液 (THF 中 0.5 M を 5.6 mL、2.8 mmol) で30分間かけて滴下により処理した。この反応物を30分間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~10%の酢酸エチル/ヘキサン) により、6-シクロプロピル-4-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (710 mg、78%) を得た。ESI-MS m/z calc. 386.11, found 387.2 (M+1)+; 保持時間(方法A): 0.61分 (1.2分間の実行)。

20

【1455】

工程3: 6-シクロプロピル-4-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸

【化464】



30

【1456】

6-シクロプロピル-4-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (710 mg、1.84 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、そしてNaOH (735 mg、18.4 mmol) の水 (4 mL) 中の溶液で処理した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去し、そして得られた白色スラリーを水 (100 mL) に溶解させ、0℃まで冷却し、そしてpH 2に達するまで6 MのHClで滴下により処理した。生じた沈殿物を減圧濾過により集め、そしてそのフィルターケーキを水でさらに洗浄した。次いで、このフィルターケーキを、Drierite (登録商標) を満たしたデシケーター内で、高真空下で16時間乾燥させて、6-シクロプロピル-4-[2-(トリジュウテリ

40

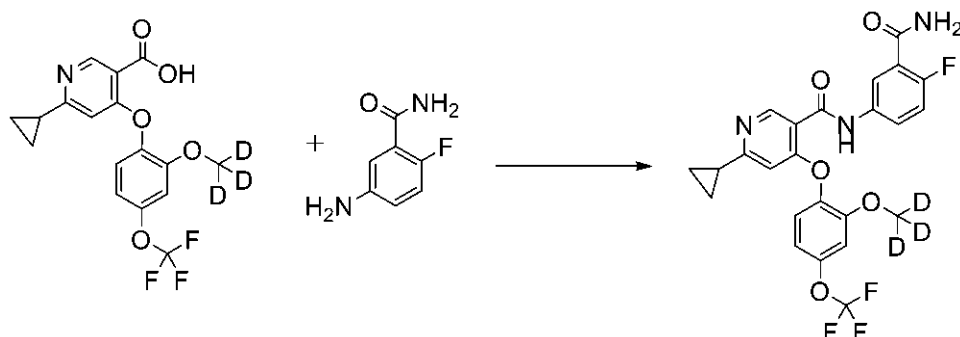
50

オメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (630 mg、92%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 372.10, found 373.2 ($M+1$); 保持時間(方法A): 0.5分 (1.2分間の実行)。

【1457】

工程4: N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロ - フェニル) - 6 - シクロプロピル - 4 - [2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ピリジン - 3 - カルボキサミド (88)

【化465】



10

【1458】

6 - シクロプロピル - 4 - [2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (100 mg、0.269 mmol)、HATU (103 mg、0.270 mmol) および 4 - メチルモルホリン (0.06 mL、0.55 mmol) の DMF (0.5 mL) 中の混合物を室温で5分間攪拌し、次いで 5 - アミノ - 2 - フルオロ - ベンズアミド (41 mg、0.27 mmol) を一度に添加した。この反応物を30分間攪拌し、次いで総容量が1 mLになるまでDMFで希釈し、濾過し、そして HPLC (30 ~ 99% のアセトニトリル / 5 mM の HCl) により精製して、N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロ - フェニル) - 6 - シクロプロピル - 4 - [2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ピリジン - 3 - カルボキサミド (72 mg、52%) を得た。ESI-MS m/z calc. 508.15, found 509.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.35分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.9, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.08 (ddq, J = 8.9, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.18 (dt, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 1.09 - 0.97 (m, 4H) ppm。

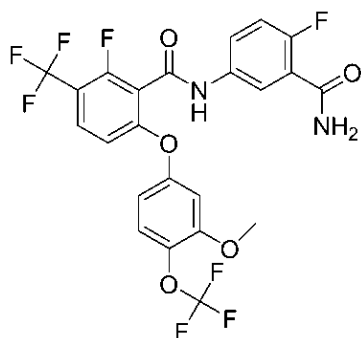
20

30

実施例 140

N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (126)

【化466】



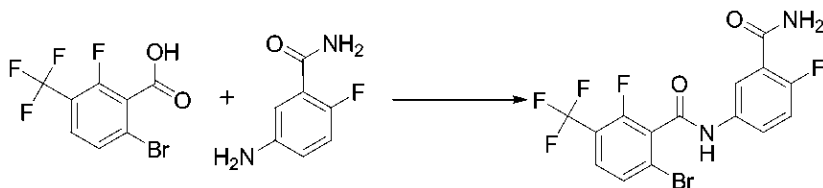
40

50

【1459】

工程1： 6-ブロモ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化467】



10

【1460】

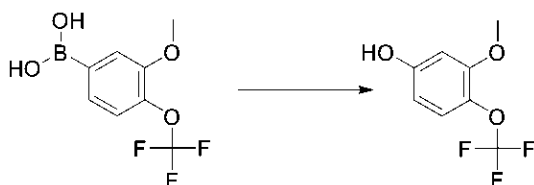
6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(2.00g、6.97mmol)およびHATU(2.65g、6.97mmol)をDMF(20mL)中で合わせ、そしてDIEA(3.6mL、21mmol)で処理した。この混合物を5分間攪拌し、次いで5-アミノ-2-フルオロベンズアミド(1.08g、6.97mmol)で処理した。この反応混合物を1時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、そして50%飽和のNaHCO₃溶液、水、およびブラインで洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。生じた固体をジクロロメタンで摩砕し、そして濾過して、所望の生成物の群1(1.91g)を得た。その母液を濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(0~100%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、さらに470mgの生成物を得た。6-ブロモ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合計収量(2.38g、81%)。ESI-MS m/z calc. 421.96, found 425.0 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.34分(3分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.32 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H) ppm。

20

【1461】

工程2： 3-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール

【化468】



30

【1462】

[3-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸(1.00g、4.24mmol)のエタノール(12mL)中の溶液に、過酸化水素(35%w/vを1.37g、12.7mmol)を添加し、そしてこの反応物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を水(15mL)と酢酸エチル(30mL)との間で分配した。その有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、3-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(350mg、40%)を得た。ESI-MS m/z calc. 208.03, found 209.1 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.27分(3分間の実行)。

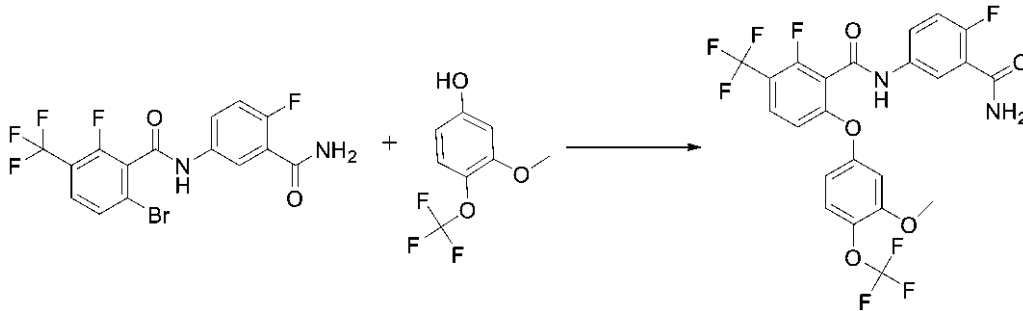
40

【1463】

工程3： N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(126)

50

【化 4 6 9】



10

【1 4 6 4】

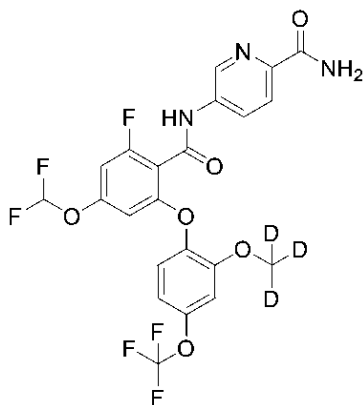
マイクロ波バイアルに、6-ブロモ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(200mg、0.473mmol)、Cs₂CO₃(308mg、0.945mmol)、3-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(98mg、0.47mmol)およびトルエン(2mL、N₂の吹込みにより脱気した)を添加した。この混合物にN₂ガスを吹き込み、次いでヨウ化銅(I)(18mg、0.095mmol)を添加し、そしてこの反応物を100℃で20分間攪拌した。この反応物を酢酸エチルおよび水で希釈し、そしてその層を分離した。その有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をヘキサン中で摩砕し、そして濾過して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(50mg、19%)を得た。ESI-MS m/z calc. 550.07, found 551.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.9分(3分間の実行)。

20

実施例 1 4 1

5-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(174)

【化 4 7 0】



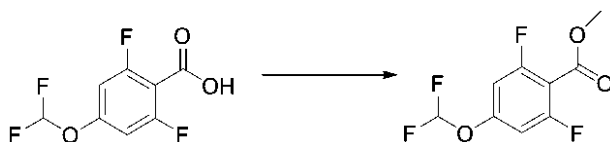
30

40

【1 4 6 5】

工程 1: 4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロ-安息香酸メチル

【化 4 7 1】



【1 4 6 6】

50

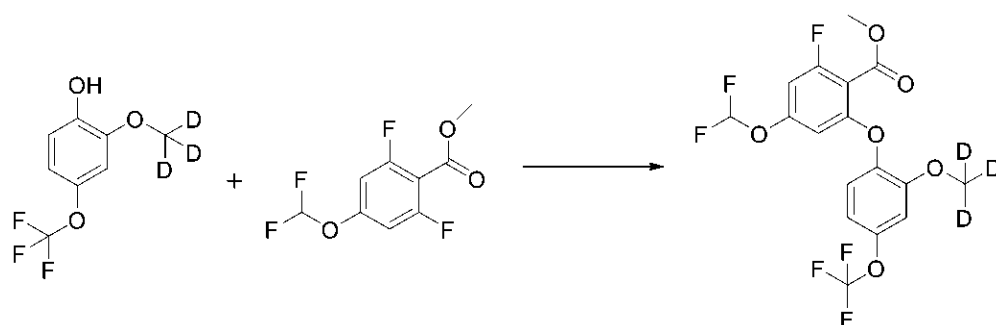
4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロ安息香酸(900mg、4.02mmol)のジクロロメタン(10mL)およびメタノール(3.5mL、86mmol)中の懸濁物に、0℃でN₂雰囲気下で、ジアゾメチル(トリメチル)シランの溶液(ヘキサン中2Mを3.4mL、6.8mmol)を滴下により添加した(黄色が持続する)。この混合物を10分間攪拌し、次いで数滴の酢酸を添加して、過剰な試薬を(無色になるまで)クエンチした。この反応混合物を減圧中で濃縮し、ジクロロメタンに溶解させ、そして飽和水性NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~10%の酢酸エチル/ジクロロメタン)により、4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロ安息香酸メチル(746mg、74%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (t, J = 72.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H) ppm。

10

【1467】

工程2: 4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

【化472】



20

【1468】

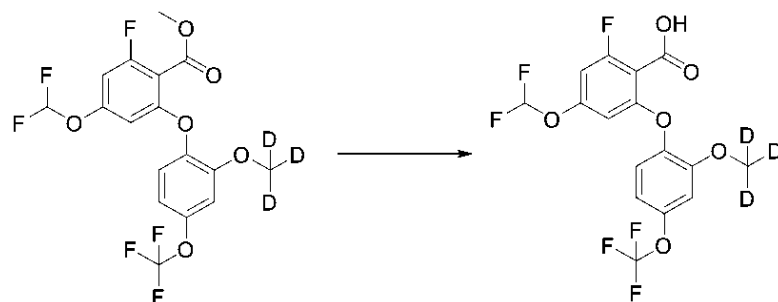
DMF(8mL)中の2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(実施例1の工程1に記載されるように調製、630mg、2.98mmol)、4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロ安息香酸メチル(750mg、2.99mmol)、Cs₂CO₃(2.10g、6.45mmol)を入れたバイアルを80℃で90分間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして水と酢酸エチルとの間で分配した。その有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~5%の酢酸エチル/ヘキサン)により、4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル(780mg、61%)を得た。ESI-MS m/z calc. 429.07, found 430.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.95分(3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 - 7.10 (m, 3H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.34 - 6.30 (m, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm。

30

【1469】

工程3: 4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

【化473】



40

50

【1470】

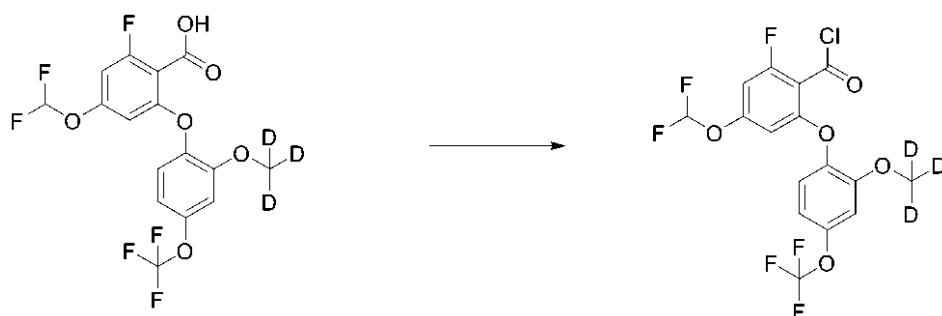
4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル(575mg、1.34mmol)のメタノール(1mL)中の溶液に、NaOH(800mg、20.0mmol)および水(1mL)を添加した。この反応混合物を室温で15時間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてこの反応混合物を6MのHClでクエンチし、その水層を酢酸エチルにより抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(347mg、62%)を得た。ESI-MS m/z calc. 415.05, found 416.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.68分(3分間の実行)。

10

【1471】

工程4: 4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイルクロリド

【化474】



20

【1472】

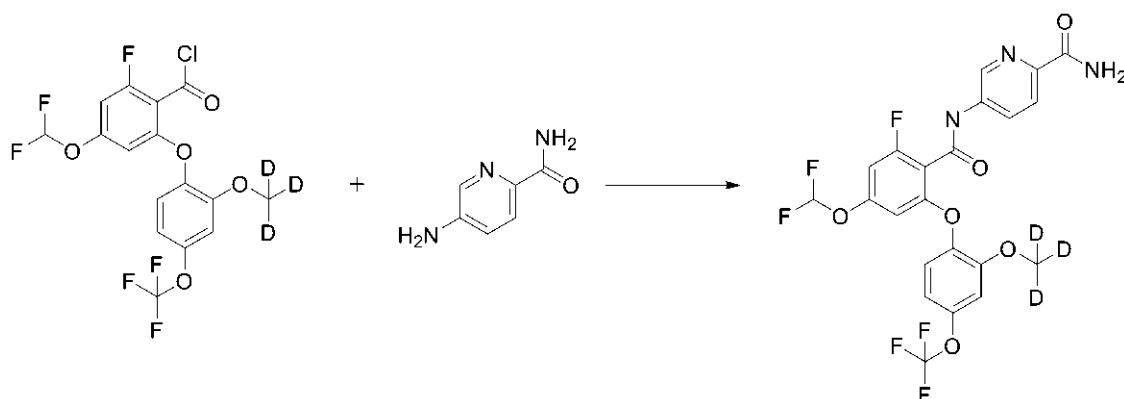
4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(200mg、0.482mmol)およびDMF(35μL、0.45mmol)のジクロロメタン(3mL)中の溶液に、0℃で塩化オキサリル(0.045mL、0.52mmol)を滴下により添加した。この混合物を室温で90分間攪拌し、そして転換を、モルホリン付加体形成についての試験によるUPLCにより監視した。この酸塩化物を溶液として次の工程に使用した。

30

【1473】

工程5: 5-[[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(174)

【化475】



40

【1474】

ジクロロメタン(1mL)中の5-アミノピリジン-2-カルボキサミド(48mg、0.35mmol)およびDIEA(0.150mL、0.861mmol)を入れたフ

50

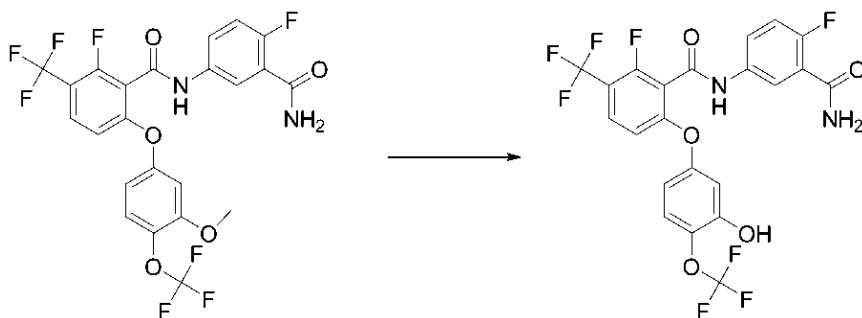
ラスコに、4-（ジフルオロメトキシ）-2-フルオロ-6-〔2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンゾイルクロリド（100 mg、0.231 mmol）のジクロロメタン（1.5 mL）中の溶液を0℃でN₂雰囲気下で滴下により添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～60%の酢酸エチル／ヘキサン）により、5-〔〔4-（ジフルオロメトキシ）-2-フルオロ-6-〔2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンゾイル〕アミノ〕ピリジン-2-カルボキサミド（22 mg、18%）を得た。ESI-MS m/z calc. 534.10, found 535.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.67分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.60 - 6.93 (m, 6H), 6.37 (t, J = 1.7 Hz, 1H) ppm。

10

実施例 142

N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2-フルオロ-6-〔3-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（141）

【化 476】



20

【1475】

N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2-フルオロ-6-〔3-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（26、実施例140に記載されるように調製、30 mg、0.055 mmol）をジクロロメタン（0.6 mL）に溶解させ、そして-78℃（ドライアイス／アセトン浴）まで冷却した。この溶液をBBr₃の溶液（ジクロロメタン中1.0 Mを0.27 mL、0.27 mmol）で滴下により処理し、そして10分間攪拌した。この反応混合物をドライアイス浴から取り出し、そして室温にさせ、そして20分間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～25%の酢酸エチル／ジクロロメタン）により、N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2-フルオロ-6-〔3-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（17 mg、57%）を淡黄色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 536.06, found 537.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.6分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.9, 4.4, 2.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 7.36 (dq, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H) ppm。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -57.33, -59.25, -59.28, -117.44, -118.46 ppm。

30

40

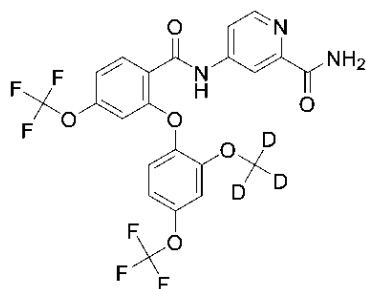
実施例 143

4-〔〔2-〔2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フ

50

エノキシ] - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (147)

【化477】

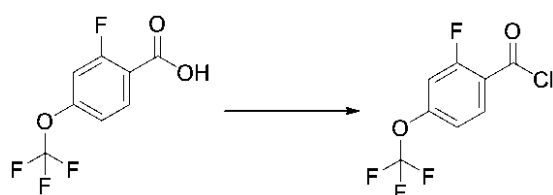


10

【1476】

工程1: 2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド

【化478】



20

【1477】

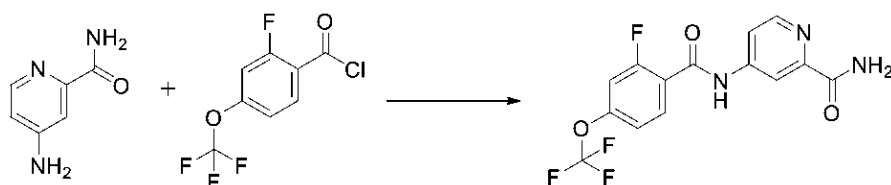
2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (13.86 g、109.2 mmol) および DMF (161 μL、2.08 mmol) のジクロロメタン (51 mL) 中の溶液に、0℃で塩化オキサリル (9.53 mL、109 mmol) を滴下により添加した。この混合物を、生成物への転換を [2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] - モルホリノ-メタノンピペリジン付加体形成についての試験による UPLC によって監視しながら、N₂ 雰囲気下で室温で5時間攪拌した。その溶媒を減圧中でエバポレートして、2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド (3.5 g、63%) を得た。

30

【1478】

工程2: 4-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

【化479】



40

【1479】

4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (2.90 g、21.2 mmol) および DIEA (7.19 g、55.7 mmol) の NMP (27 mL) 中の溶液に、0℃で 2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド (5.40 g、22.3 mmol) のジクロロメタン (27 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を氷浴から取り出し、そして室温で16時間攪拌した。この反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。その層を分離し、そしてその水層をさらなる酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その粗製物質をヘキサン/ジクロロメタンの混合物で摩砕し、そしてその固体を減圧濾過により集めて、4-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリ

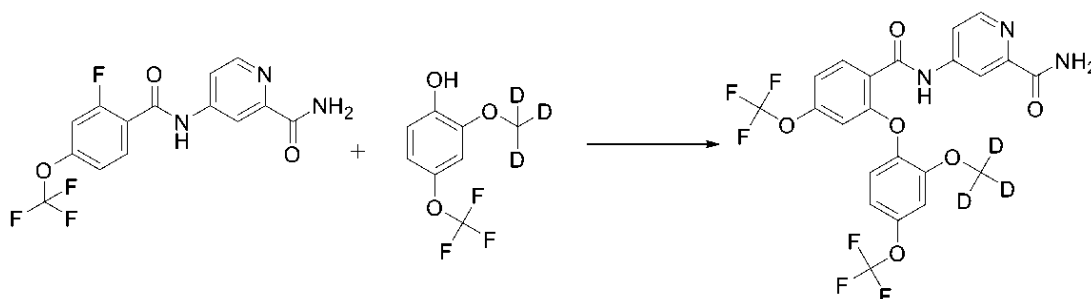
50

ジン-2-カルボキサミド (650 mg、9%) を得た。ESI-MS m/z calc. 343.05, found 344.1 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.65分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 2H), 7.74 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 1H) ppm。

【1480】

工程3: 4-[[2-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (147)

【化480】



【1481】

4-[[2-[2-(4,4,4-trifluoro-2-methoxyphenyl)-4-(4,4,4-trifluoro-2-methoxyphenyl)phenoxy]-4-(4,4,4-trifluoro-2-methoxyphenyl)benzoyl]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (75 mg、0.22 mmol)、2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (実施例1の工程1に記載されるように調製、46 mg、0.22 mmol) および K_2CO_3 (91 mg、0.66 mmol) のDMF (0.75 mL) 中の混合物を100℃で2時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、そしてDMSO (1 mL) で希釈した。HPLC精製 (10~99%のアセトニトリル/5 mMのHCl) により、4-[[2-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (46.5 mg、39%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 534.10, found 535.5 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.83分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.5, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 7.02 (ddq, J = 8.8, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -56.8, -56.93, ppm。

実施例144

4-[[6-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (136)

10

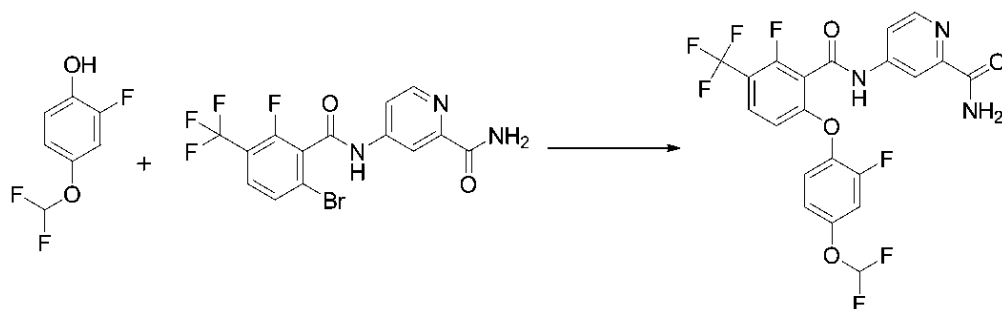
20

30

40

50

【化 4 8 1】



10

【1 4 8 2】

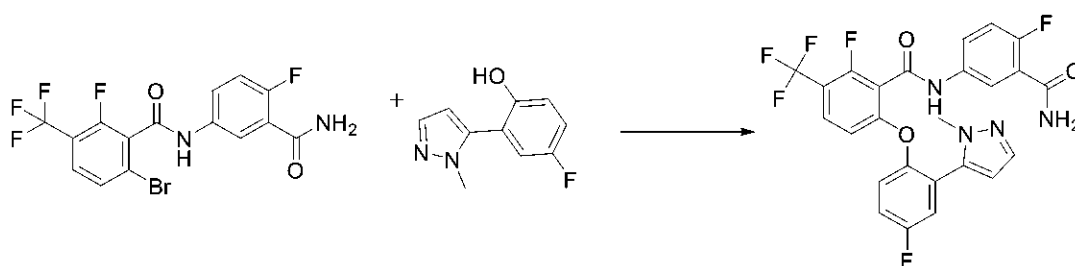
マイクロ波バイアルに、4-[[6-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(実施例136の工程2に記載されるように調製、50mg、0.12mmol)、Cs₂CO₃(80mg、0.25mmol)、4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェノール(22mg、0.12mmol)およびトルエン(0.5mL、N₂の吹込みにより脱気した)を添加した。この混合物にN₂ガスを吹き込み、ヨウ化銅(I)(13mg、0.07mmol)で処理し、そして100℃で20分間攪拌した。この反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、そしてその層を分離した。その有機層を減圧中で濃縮した。その残渣をDMSO(2mL)に溶解させ、そしてHPLC(10~99%のアセトニトリル/5mMのHCl)により精製して、4-[[6-[[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(35mg、56%)を得た。ESI-MS m/z calc. 503.07, found 504.3 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.61分(3分間の実行)。

20

実施例 1 4 5

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[4-フルオロ-2-(2-メチルピラゾール-3-イル)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(135)

【化 4 8 2】



30

【1 4 8 3】

マイクロ波バイアルに、6-ブromo-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(75mg、0.18mmol、実施例140の工程1に記載されるように調製)、Cs₂CO₃(116mg、0.36mmol)、4-フルオロ-2-(2-メチルピラゾール-3-イル)フェノール(34mg、0.18mmol)およびトルエン(0.34mL、N₂の吹込みにより脱気した)を添加した。この混合物にN₂ガスを吹き込み、次いでヨウ化銅(I)(18mg、0.10mmol)で処理し、そして100℃で20分間攪拌した。この反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、そしてその層を分離した。その有機層を減圧中で濃縮した。その残渣をDMSO(2mL)に溶解させ、そしてHPLC(10~99%のアセトニトリル/5mMのHCl)により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[4-フルオロ-2-(2-メチルピラゾール-3-イル)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(10.3mg、11%)

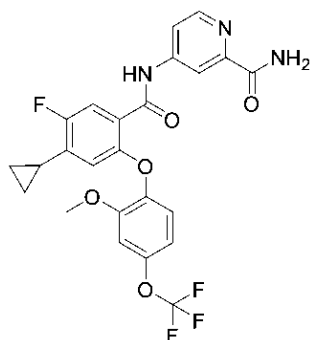
40

50

を得た。ESI-MS m/z calc. 534.11, found 535.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.52分 (3分間の実行)。

実施例 146

4-[[4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (116) 【化483】

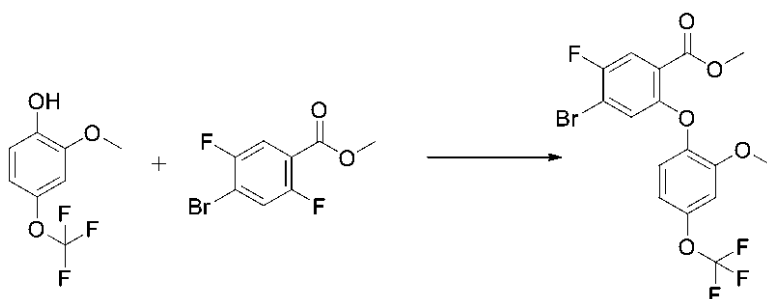


10

【1484】

工程1: 4-ブロモ-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

【化484】



20

【1485】

2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (647 mg、3.11 mmol)、4-ブロモ-2,5-ジフルオロ安息香酸メチル (780 mg、3.11 mmol)、 Cs_2CO_3 (2.5 g、7.7 mmol) および DMF (6.5 mL) を入れたバイアルを 80℃ で 2 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルおよびブラインで希釈した。その層を分離し、そしてその有機層をブラインで洗浄し (3 回)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~5% の酢酸エチル/ヘキサン) により、4-ブロモ-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (350 mg、26%) を得た。ESI-MS m/z calc. 437.97, found 441.2 ($M+2$); 保持時間(方法B): 2.13分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H) ppm。

30

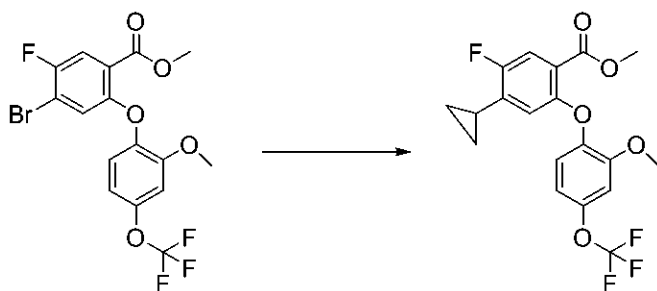
40

【1486】

工程2: 4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

50

【化 4 8 5】



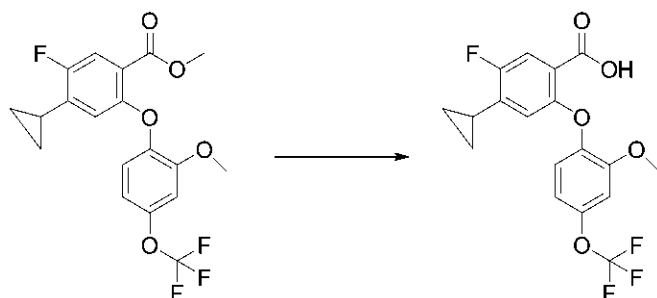
【1 4 8 7】

攪拌棒を備え付けた丸底フラスコに、4-ブロモ-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル(345mg、0.786mmol)およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(210mg、0.411mmol)を添加した。このフラスコをセプタムで密封し、N₂雰囲気下に置き、そしてTHF(5mL)を添加した。この混合物を0℃まで冷却し、そしてブromo(シクロプロピル)亜鉛の溶液(THF中0.5Mを3.2mL、1.6mmol)を滴下により添加した。30分後、この反応を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで希釈した。その層を分離し、そしてその有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~5%の酢酸エチル/ヘキサン)により、4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル(221mg、70%)およびオフホワイトの固体を得た。ESI-MS m/z calc. 400.09, found 401.3 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 2.18分(3分間の実行)。

【1 4 8 8】

工程3: 4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

【化 4 8 6】



【1 4 8 9】

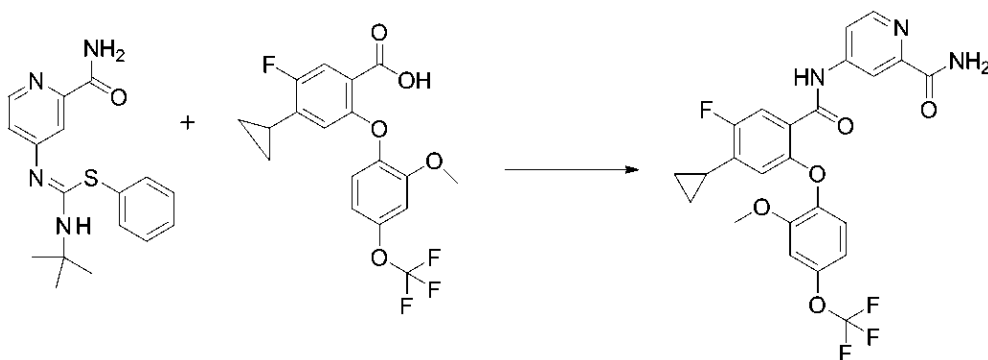
4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル(220mg、0.550mmol)のTHF(3mL)および水(2mL)中の溶液に、NaOH(223mg、5.58mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を氷浴内で冷却し、そして1MのHClでクエンチした。その水層をジクロロメタンで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(173mg、81%)を得た。ESI-MS m/z calc. 386.07, found 387.1 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.95分(3分間の実行)。

【1 4 9 0】

工程4: 4-[4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミ

ド (116)

【化487】



10

【1491】

バイアルに、2-プロパノール (1.1 mL) 中の 4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (76 mg、0.20 mmol)、4-[(Z)-[(tert-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル-メチレン]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (調製1に記載されるように調製、65 mg、0.20 mmol)、トリス[(Z)-1-メチル-3-オキソブタ-1-エノキシ]鉄 (2 mg、0.005 mmol) を入れ、そして 80℃ で空気の雰囲気下で 20 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタンに溶解させ、そして 1 M の HCl で洗浄した。その有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~60% の酢酸エチル-ヘキサン) により、4-[[4-シクロプロピル-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (44 mg、44%) を得た。ESI-MS m/z calc. 505.12, found 506.3 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.93 分 (3 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.07 (ddd, J = 13.6, 8.7, 5.2 Hz, 1H), 1.09 - 0.95 (m, 2H), 0.77 - 0.62 (m, 2H) ppm。

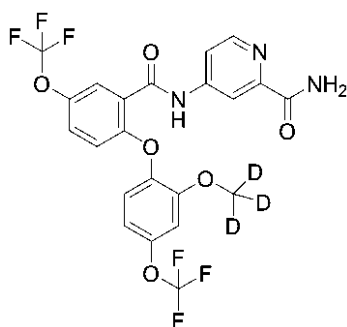
20

30

実施例 147

4-[[2-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (158)

【化488】



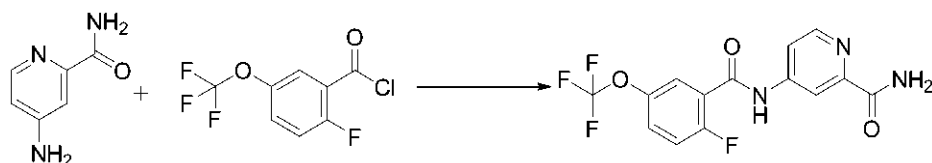
40

【1492】

工程 1: 4-[[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド

50

【化 4 8 9】



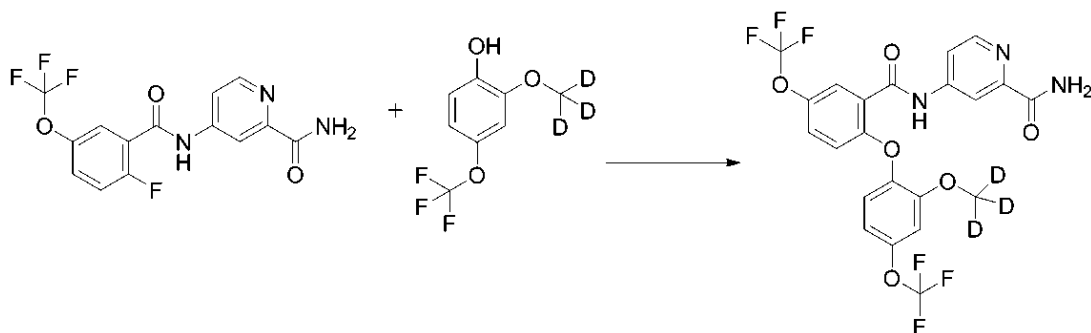
【1 4 9 3】

4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (565 mg、4.12 mmol) および DIEA (1.33 g、10.3 mmol) の NMP (10 mL) 中の溶液に、0℃で 2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド (1.00 g、4.123 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この反応物を室温まで昇温させ、そして 16 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、そしてその層を分離した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、4-[[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (850 mg、60%) を得た。ESI-MS m/z calc. 343.05, found 344.1 ($M+1$); 保持時間(方法B): 0.51 分 (3 分間の実行)。

【1 4 9 4】

工程 2: 4-[[2-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (158)

【化 4 9 0】



【1 4 9 5】

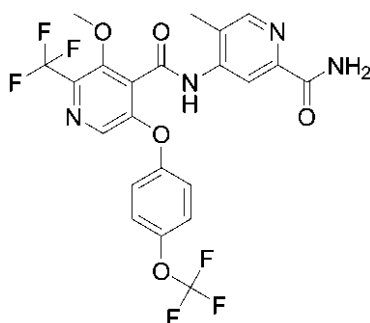
4-[[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (75 mg、0.22 mmol)、2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (実施例 1 の工程 2 に記載されるように調製、46 mg、0.22 mmol)、 K_2CO_3 (91 mg、0.66 mmol) の DMF (0.75 mL) 中の混合物を 100℃で 2 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、そして DMSO (1 mL) で希釈した。HPLC 精製 (10~99% のアセトニトリル/5 mM の HCl) により、4-[[2-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (58 mg、49%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 534.10, found 535.1 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.84 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1), 7.67 (dd, J = 22.1, 2.9 Hz, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.02 (ddq, J = 8.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H) ppm。

実施例 148

N-(2-カルバモイル-5-メチル-4-ピリジル)-3-メトキシ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カル

ボキサミド (131)

【化491】

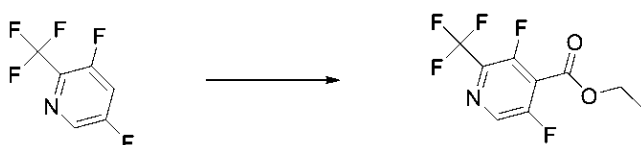


10

【1496】

工程1: 3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル

【化492】



20

【1497】

3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (9.00 g、49.16 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液を -78°C まで冷却した。LDA の溶液 (エチルベンゼン/THF/ヘプタン中 2 M を 27 mL、54 mmol) を、その反応の内部温度を -65°C 未満に維持しながら滴下により添加した。この混合物をこの LDA 添加の完了後、 -78°C で 40 分間撹拌した。次いで、この反応混合物をクロロギ酸エチル (6.1 mL、64 mmol) で、その内部温度を -65°C 未満に維持しながら、10 分間かけて滴下により処理した。この混合物を -78°C で 30 分間撹拌し、次いで 1 時間かけて室温まで昇温させた。この混合物を、飽和水性 NH_4Cl の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル (100 mL) で希釈した。その有機層を分離し、そして水 (2 回) およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~5% の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル (7.4 g、59%) を淡黄色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 255.03, 保持時間(方法F): 0.94 分 (1.5 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -64.15 (d, $J = 15.2$ Hz), -116.78 - -118.04 (m), -121.70 (qd, $J = 15.6, 5.8$ Hz) ppm。

30

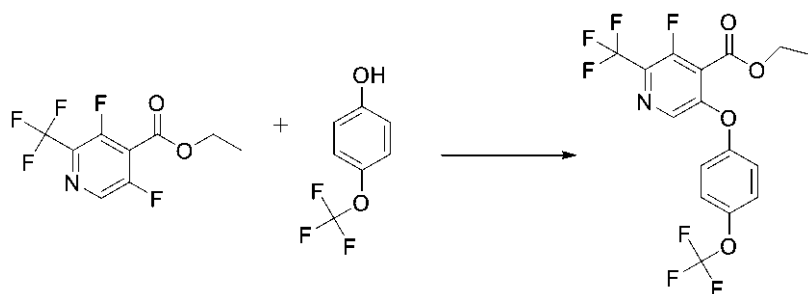
【1498】

工程2: 3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル

40

50

【化 4 9 3】



10

【1 4 9 9】

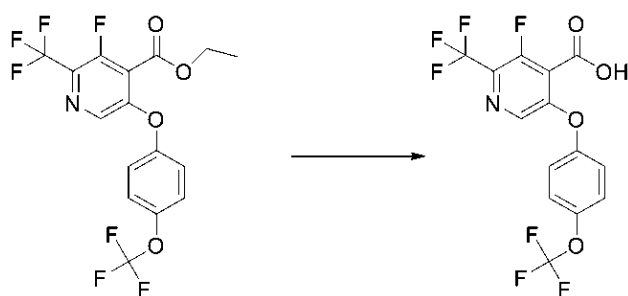
3, 5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル (1.87 g、7.33 mmol) および 4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (0.950 mL、7.33 mmol) の DMA (20 mL) 中の溶液に、0℃で Cs_2CO_3 (4.78 g、14.7 mmol) を一度に添加した。この反応混合物を室温まで昇温させ、そして1時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製 (0~10%の酢酸エチル/ヘキサン) により、3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル (2.223 g、73%) を得た。ESI-MS m/z calc. 413.04, found 414.2 ($\text{M}+1$); 保持時間(方法B): 2.16分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。

20

【1 5 0 0】

工程3: 3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸

【化 4 9 4】



30

【1 5 0 1】

THF (22 mL) 中の 3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸エチル (2.22 g、5.37 mmol) を入れたフラスコに、NaOH (3Mを20 mL、60 mmol) および 500 mg の固体の NaOH を添加した。この反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いで0℃まで冷却し、そして6MのHClでゆっくりとクエンチした。得られた沈殿物を濾過し、そして水で洗浄した。その濾液をジクロロメタンで抽出し、そして濾過した固体と合わせた。合わせた溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸 (1.967 g、95%) を得た。ESI-MS m/z calc. 385.01, found 386.0 ($\text{M}+1$); 保持時間(方法B): 1.73分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H) ppm。

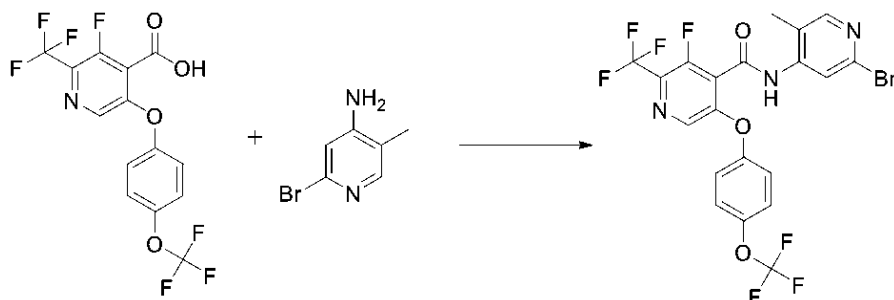
40

50

【1502】

工程4： N-（2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル）-3-フルオロ-5-[4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボキサミド

【化495】



10

【1503】

3-フルオロ-5-[4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボン酸（250mg、0.649mmol）のジクロロメタン（4mL）中の溶液に、0℃でDMF（6μL、0.07mmol）および塩化オキサリル（278mg、0.190mmol、2.19mmol）を添加した。この反応物を室温まで昇温させ、そして3.5時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、ジクロロメタン（4.4mL）に溶解させ、そしてこの溶液を0℃まで冷却した。2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン（157mg、0.841mmol）を添加し、その後、トリエチルアミン（346mg、0.477μL、3.42mmol）を添加した。得られた混合物を16時間かけて室温まで昇温させた。この反応混合物を水（10mL）でクエンチし、そしてジクロロメタン（2×10mL）で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～20%の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、N-（2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル）-3-フルオロ-5-[4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボキサミド（181mg、47%）を得た。ESI-MS m/z calc. 552.98, found 554.0 (M+1)⁺;保持時間(方法E): 1.33分（5分間の実行）。

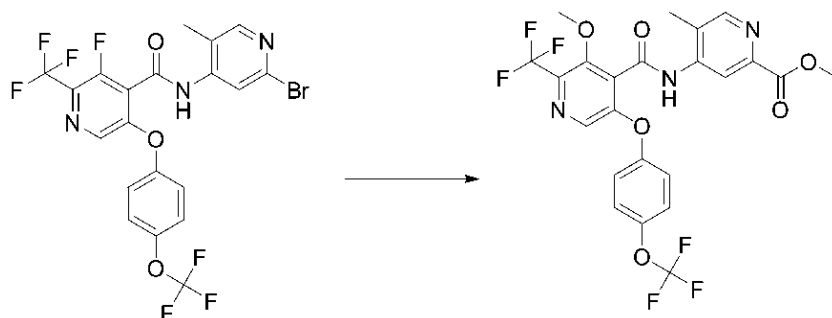
20

30

【1504】

工程5： 4-[[3-メトキシ-5-[4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボニル] アミノ] -5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化496】



40

【1505】

耐圧容器内で、N-（2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル）-3-フルオロ-5-[4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボキサミド（181mg、0.304mmol）のメタノール（8mL）およびトリエチルアミン（65mg、0.64mmol）中の溶液に、Pd（dppf）Cl₂

50

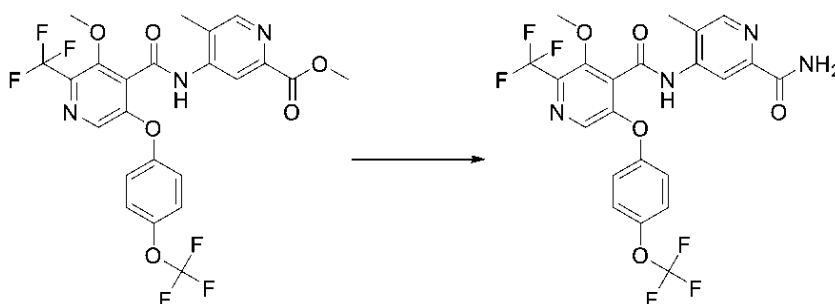
・DCM (50 mg、0.061 mmol) を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している反応混合物に5分間吹き込んだ。この反応容器を密封し、そして75℃で16時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、メタノールで溶出するセライトのパッドで濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~100%の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、4-[[3-メトキシ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (51 mg、31%) を赤色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 545.10, found 546.0 ($M+1$); 保持時間(方法F): 1.01分 (1.5分間の実行)。 ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -58.01, -60.82 (d, $J = 12.9$ Hz), -112.16 - -112.24 (m) ppm。

10

【1506】

工程6: N-(2-カルバモイル-5-メチル-4-ピリジル)-3-メトキシ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (131)

【化497】



20

【1507】

4-[[3-メトキシ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (51 mg、0.094 mmol) およびアンモニア (メタノール中4 Mを2.6 mL、10.40 mmol) の混合物を室温で16時間攪拌した。SPM32シリカ金属スカベンジャー (150 mg) を添加し、そしてこの反応物を15分間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~100%の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、N-(2-カルバモイル-5-メチル-4-ピリジル)-3-メトキシ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (33.2 mg、62%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 530.10, found 531.0 ($M+1$); 保持時間(方法E): 3.26分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.63 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.13 - 7.91 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.08 (s, 3H) ppm。

30

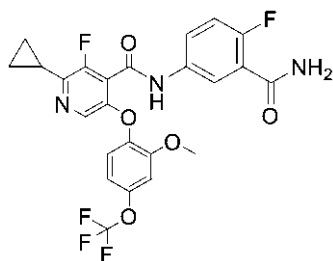
実施例149

40

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド (46)

50

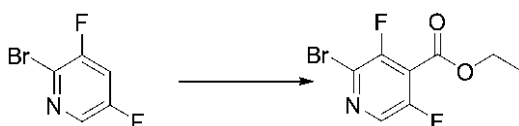
【化 4 9 8】



【1 5 0 8】

工程 1： 2-ブロモ-3, 5-ジフルオロピリジン-4-カルボン酸エチル

【化 4 9 9】



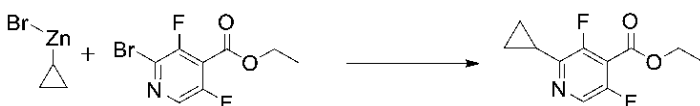
【1 5 0 9】

2-ブロモ-3, 5-ジフルオロピリジン (4.9 g、25 mmol) を無水 THF (20 mL) に N₂ 雰囲気下で溶解させ、そしてドライアイス／アセトン浴内で -78℃ まで冷却した。LDA の溶液 (2.7 g、2 M の THF／ヘプタン／ベンゼンを 3.3 mL、25 mmol) を無水 THF (49 mL) でさらに希釈し、そしてこの溶液をこの反応混合物に、その内部温度を -70℃ 未満に維持しながら 1 時間かけて滴下により添加した。この反応混合物を -78℃ で 1 時間攪拌し、次いでクロロギ酸エチル (7.5 g、6.6 mL、69 mmol) の THF (6 mL) 中の溶液で、その内部温度を -70℃ 未満に維持しながら滴下により処理した。次いで、この反応混合物を室温まで昇温させた。室温で 10 分後、この反応混合物は透明な溶液からスラリーになり、次いでこれを、NH₄Cl の飽和水溶液でクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出し (2 回)、そして合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧内で濃縮して橙色油状物にした。シリカゲルクロマトグラフィー (0～3% の酢酸エチル／ヘキサン) により、2-ブロモ-3, 5-ジフルオロピリジン-4-カルボン酸エチル (1.96 g、29%) を透明な液体として得た。ESI-MS m/z calc. 264.95, found 267.9 (M+1); 保持時間 (方法 B): 1.49 分 (3 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。

【1 5 1 0】

工程 2： 2-シクロプロピル-3, 5-ジフルオロピリジン-4-カルボン酸エチル

【化 5 0 0】



【1 5 1 1】

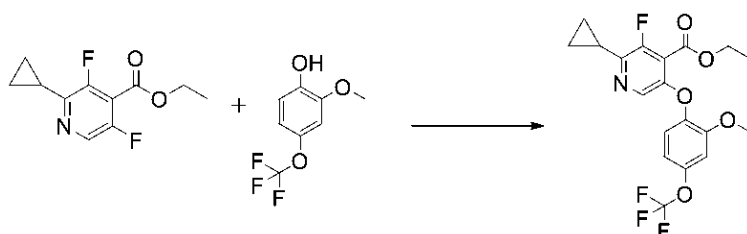
2-ブロモ-3, 5-ジフルオロピリジン-4-カルボン酸エチル (1.95 g、7.33 mmol) およびビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (0) (188 mg、0.368 mmol) を入れたフラスコに、N₂ の雰囲気下で 0℃ で、プロモ (シクロプロピル) 亜鉛の溶液 (THF 中 0.5 M を 15 mL、7.5 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を次第に室温まで昇温させ、そして 1 時間攪拌した。さらに 100 mg の触媒および 2 mL のプロモ (シクロプロピル) 亜鉛溶液を添加し、そして室温で 30 分間攪拌した。この反応混合物を 1 M の HCl でクエンチし、そしてその水層をジクロロメタンで抽出した (3 回)。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0～5% の酢酸エチル／ヘキサン)

により、2-シクロプロピル-3,5-ジフルオロ-ピリジン-4-カルボン酸エチル (917 mg、55%) を得た。ESI-MS m/z calc. 227.075, found 228.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.7分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (dddd, J = 12.8, 8.0, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 - 1.02 (m, 2H), 0.98 (ddt, J = 7.2, 4.6, 2.5 Hz, 2H) ppm。

【1512】

工程3: 2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸エチル

【化501】



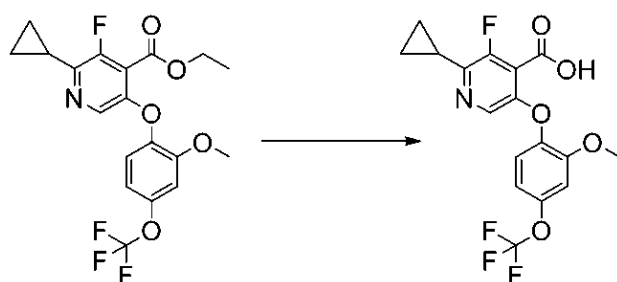
【1513】

2-シクロプロピル-3,5-ジフルオロ-ピリジン-4-カルボン酸エチル (520 mg、2.29 mmol) および 2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (実施例2の工程2に記載されるように調製、476 mg、2.29 mmol) の DMF (5.2 mL) 中の混合物を、0℃で Cs₂CO₃ (1.20 g、3.68 mmol) で一度に処理した。この混合物を次第に室温まで温め、そして3日間攪拌した。この混合物を水で希釈し、そして酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (1~5% の酢酸エチル/ヘキサン) により、2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸エチル (520 mg、55%) を得た。ESI-MS m/z calc. 415.10, found 416.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.82分 (1.2分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.87 (ddq, J = 8.9, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.09 (tt, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94 - 0.84 (m, 4H) ppm。

【1514】

工程4: 2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸

【化502】



【1515】

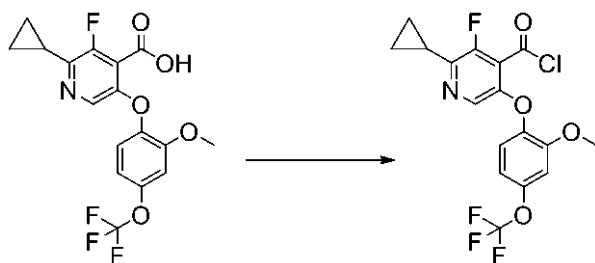
2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸エチル (225 mg、0.542 mmol) のメタノール (2.5 mL) 中の溶液に、NaOH (6 Mを1 mL、6 mmol) を0℃

で添加し、そしてこの反応混合物を次第に室温まで温め、そして30分間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を水に溶解させ、そして0℃まで冷却した。6MのHClの溶液をゆっくりと添加し、そして得られた沈殿物を濾過し、そして水で洗浄した。その残渣をジクロロメタン／酢酸エチルに溶解させ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸(171mg、82%)を得た。ESI-MS m/z calc. 387.07, found 388.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.7分(1.2分間の実行)。

【1516】

工程5: 2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボニルクロリド

【化503】



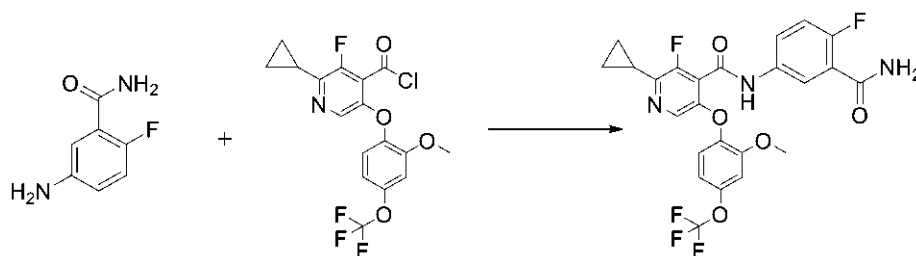
【1517】

2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸(167mg、0.431mmol)およびDMF(10μL、0.13mmol)のジクロロメタン(2mL)中の懸濁物に、0℃でN₂雰囲気下で、塩化オキサリル(0.115mL、1.32mmol)を1分間かけて滴下により添加した。氷浴を外し、そして室温の水浴で置き換えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。生成物である2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]イソニコチノイルクロリドを次の工程に直接使用した。

【1518】

工程6: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド(46)

【化504】



【1519】

THF(0.2mL)中の5-アミノ-2-フルオロベンズアミド(23mg、0.15mmol)およびDIEA(38mg、0.052mL、0.30mmol)を入れたバイアルに、0℃で2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボニルクロリド(60mg、0.15mmol)のジクロロメタン中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を次第に室温まで温め、そして18時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、そしてその水層をジクロロメタンで抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そ

10

20

30

40

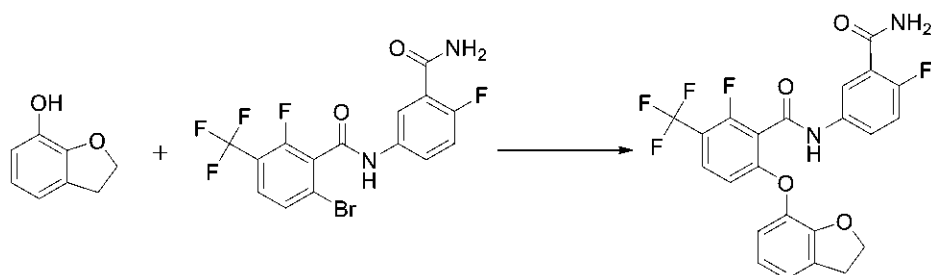
50

して減圧中で濃縮した。この粗製物質をDMF／メタノールに溶解させ、濾過し（シリンジフィルター）、そしてHPLC（10～99％のアセトニトリル／5mMのHCl）により精製して、N－（3－カルバモイル－4－フルオロ－フェニル）－2－シクロプロピル－3－フルオロ－5－〔2－メトキシ－4－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ピリジン－4－カルボキサミド（27mg、34％）を得た。ESI-MS m/z calc. 523.11, found 524.2 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.69分（3分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.55 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (ddd, J = 13.1, 8.0, 4.9 Hz, 1H), 0.93 (qd, J = 6.2, 2.4 Hz, 2H), 0.88 - 0.82 (m, 2H) ppm。

実施例 150

N－（3－カルバモイル－4－フルオロ－フェニル）－6－（2，3－ジヒドロベンゾフラン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（58）

【化505】



【1520】

耐圧フラスコに、6－ブロモ－N－（3－カルバモイル－4－フルオロ－フェニル）－2－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（実施例140の工程1に記載されるように調製、100mg、0.236mmol）、2，3－ジヒドロベンゾフラン－7－オール（34mg、0.25mmol）、Cs₂CO₃（105mg、0.323mmol）およびトルエン（3mL）を添加した。この反応混合物にN₂ガスを5分間吹き込み、次いでヨウ化銅（I）（34mg、0.18mmol）で処理した。このフラスコをN₂でフラッシュし、密封し、そして100℃で激しく攪拌しながら1.5時間加熱した。この混合物を冷却し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。2つの層を分離し、そしてその水層をさらなる酢酸エチルで抽出した（3回）。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。HPLC精製（1～99％のアセトニトリル／5mMのHCl）により、N－（3－カルバモイル－4－フルオロ－フェニル）－6－（2，3－ジヒドロベンゾフラン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（5.1mg、4％）を得た。ESI-MS m/z calc. 478.09, found 479.1 (M+1)⁺;保持時間(方法C): 2.17分（5分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 4H), 7.36 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 8.7 Hz, 2H) ppm。

実施例 151

N－（3－カルバモイル－4－フルオロ－フェニル）－2－〔4－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕－6－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（39）

10

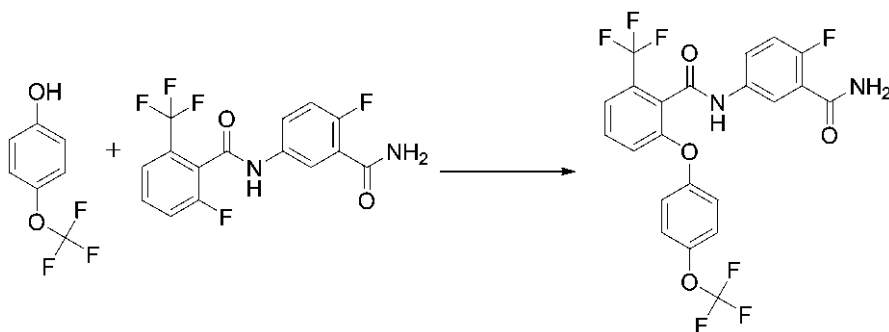
20

30

40

50

【化506】



10

【1521】

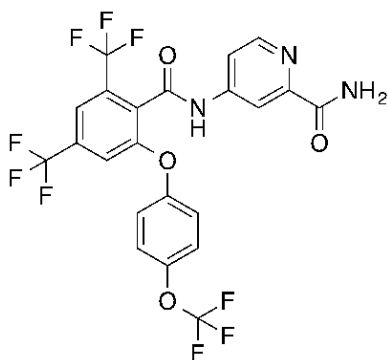
N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例138の工程1に記載されるように調製、50mg、0.15mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(53mg、0.038mL、0.30mmol)およびCs₂CO₃(98mg、0.30mmol)をDMF(1.0mL)中で合わせ、そして100℃で1時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、濾過し、そしてDMSO(0.5mL)で希釈した。HPLC精製(1~70%のアセトニトリル/5mMのHCl)により、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(17mg、21%)を得た。ESI-MS m/z calc. 502.07, found 503.2 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.64分(3分間の実行)。

20

実施例152

4-[[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(160)

【化507】



30

【1522】

この化合物を、置換工程(工程2)において4-(トリフルオロメトキシ)フェノールを使用したこと以外は上記実施例91と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、14mg(20%)であった。ESI-MS m/z calc. 553.33, found 554.1 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.84分(3分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.24 (m, 2H) ppm。

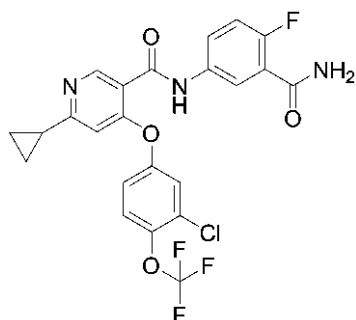
40

実施例153

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-シクロプロピルピリジン-3-カルボキサミド(36)

50

【化 5 0 8】

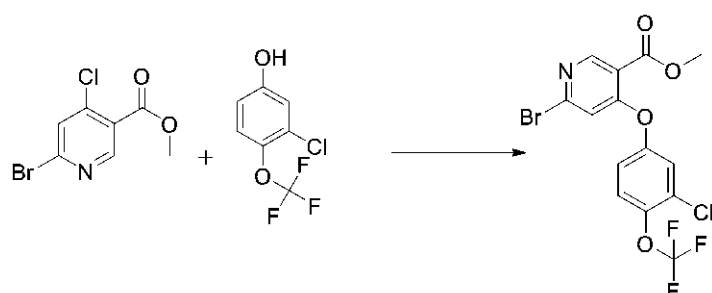


10

【1 5 2 3】

工程 1： 6-ブロモ-4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

【化 5 0 9】



20

【1 5 2 4】

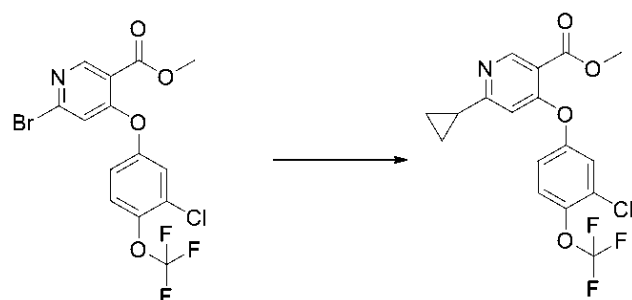
DMF (28 mL) 中の 6-ブロモ-4-クロロピリジン-3-カルボン酸メチル (2.80 g、11.2 mmol) および Cs_2CO_3 (9.5 g、29 mmol) を入れたフラスコに、0℃で 3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (2.37 g、11.2 mmol) を添加した。この反応混合物を次第に室温まで温め、3時間攪拌し、そして水でクエンチした。その水層を酢酸エチルで抽出した (3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~10%の酢酸エチル/ヘキサン) により、6-ブロモ-4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (2.52 g、53%) を得た。ESI-MS m/z calc. 424.92, found 428.1 ($M+2$)+; 保持時間 (方法 B): 2.01 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm。

30

【1 5 2 5】

工程 2： 4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-シクロプロピルピリジン-3-カルボン酸メチル

【化 5 1 0】



40

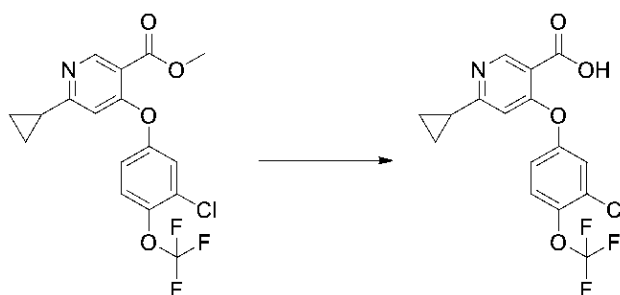
【1 5 2 6】

50

6-ブロモ-4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル(490mg、1.15mmol)およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(209mg、0.409mmol)を含むバイアルに、0℃でN₂雰囲気下で、プロモ(シクロプロピル)亜鉛の溶液(THF中0.5Mを2.7mL、1.350mmol)を滴下により添加した。この反応混合物を10分間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出し(2回)、そして合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~15%の酢酸エチル/ヘキサン)により、4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-シクロプロピル-ピリジン-3-カルボン酸メチル(348mg、78%)を黄色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 387.04, found 388.2 (M+1)⁺;保持時間(方法A): 0.71分(1.2分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.15 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 4H) ppm。【1527】

10

工程3: 4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-シクロプロピル-ピリジン-3-カルボン酸
【化511】



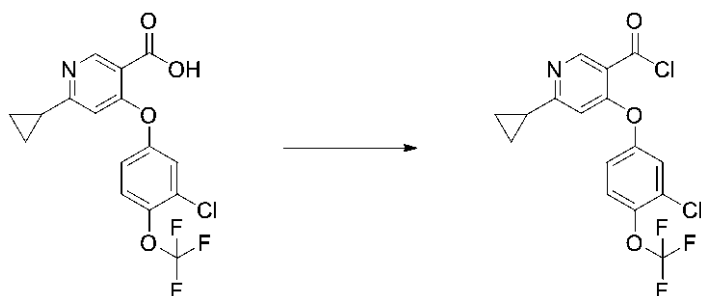
20

【1528】

4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-シクロプロピル-ピリジン-3-カルボン酸メチル(348mg、0.898mmol)のメタノール(4mL)および水(2mL)中の溶液に、NaOH(580mg、14.5mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で40分間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を水に溶解させた。この溶液を0℃まで冷却し、そして白色沈殿が形成されるまで6MのHClで滴下により処理した。その固体を減圧濾過により集め、水で洗浄し、次いでDrierite(登録商標)を満たしたデシケーター内で高真空下で16時間乾燥させて、4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-シクロプロピル-ピリジン-3-カルボン酸(308mg、92%)を得た。ESI-MS m/z calc. 373.03, found 374.1 (M+1)⁺;保持時間(方法A): 0.58分(1.2分間の実行)。【1529】

30

工程4: 4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-シクロプロピル-ピリジン-3-カルボニルクロリド
【化512】



40

50

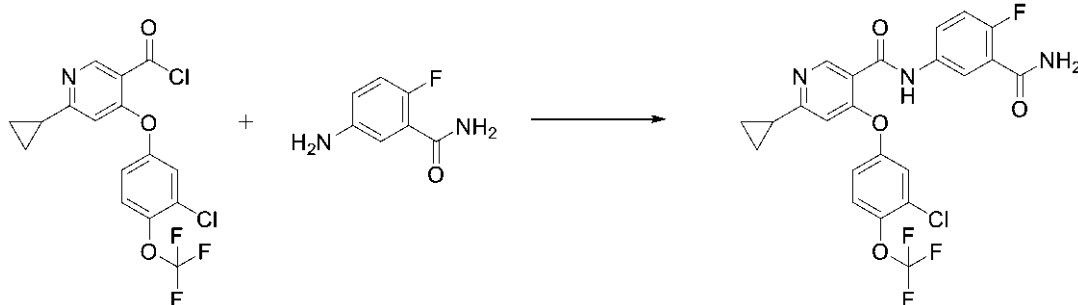
【1530】

4-〔3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-6-シクロプロピル-ピリジン-3-カルボン酸 (308 mg、0.824 mmol) および DMF (7 μ L、0.08 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中の溶液に、0℃でN₂雰囲気下で、塩化オキサリル (0.072 mL、0.83 mmol) をジクロロメタン (1 mL) 中の溶液として滴下により添加した。5分後、この反応物を室温まで昇温させ、そして30分間攪拌した。この反応溶液の4-〔3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-6-シクロプロピル-ピリジン-3-カルボニルクロリドを次の工程で直接使用した。

【1531】

工程5: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-〔3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-6-シクロプロピル-ピリジン-3-カルボキサミド (36)

【化513】



【1532】

5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (48 mg、0.31 mmol) および DIEA (0.137 mL、0.787 mmol) の無水 THF (1.5 mL) 中の溶液に、0℃でN₂雰囲気下で、4-〔3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-6-シクロプロピル-ピリジン-3-カルボニルクロリド (103 mg、0.262 mmol) のジクロロメタン (1.3 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物をゆっくりと室温まで昇温させ、そして室温で16時間攪拌を続けた。この反応混合物をジクロロメタンと水との間で分配した。その層を分離し、そしてその水層をジクロロメタンで1回抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~60%の酢酸エチル/ジクロロメタン) により、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-〔3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕-6-シクロプロピル-ピリジン-3-カルボキサミド (28.4 mg、21%) を得た。ESI-MS m/z calc. 509.07, found 510.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.46分 (3分間の実行)。

実施例154

4-〔〔5-クロロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ〕-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (150)

10

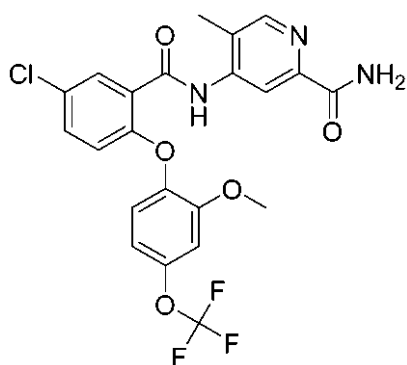
20

30

40

50

【化 5 1 4】

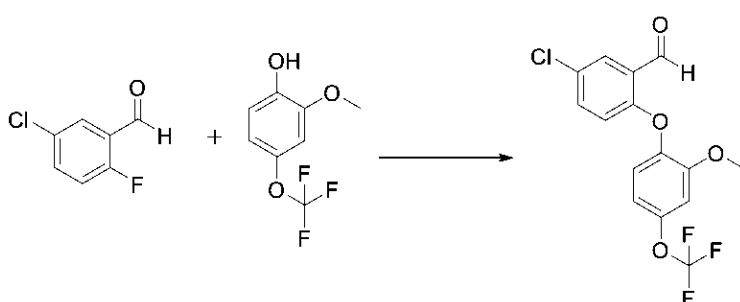


10

【1 5 3 3】

工程 1： 5-クロロ-2-〔2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕ベンズアルデヒド

【化 5 1 5】



20

【1 5 3 4】

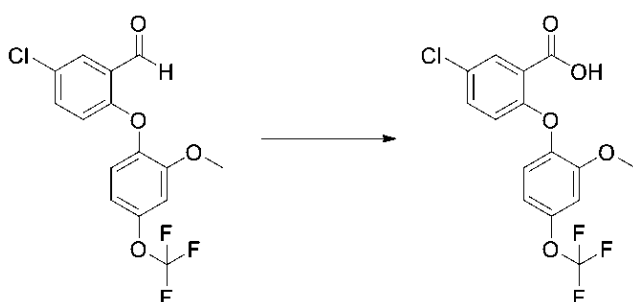
2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール（実施例 2 の工程 2 に記載されるように調製、2.00 g、8.42 mmol）、5-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド（1.34 g、8.45 mmol）および Cs_2CO_3 （3.29 g、10.1 mmol）の DMF（10 mL）中の混合物を 100℃ で 4 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチル（50 mL）と水（30 mL）との間で分配した。その有機層を分離し、そして水（2×30 mL）およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～5%の酢酸エチル／石油エーテル）により、5-クロロ-2-〔2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕ベンズアルデヒド（2.2 g、73%）を黄色固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO-d_6 ） δ 10.42 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J = 8.7, 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm。

30

【1 5 3 5】

工程 2： 5-クロロ-2-〔2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ〕安息香酸

【化 5 1 6】



50

【1536】

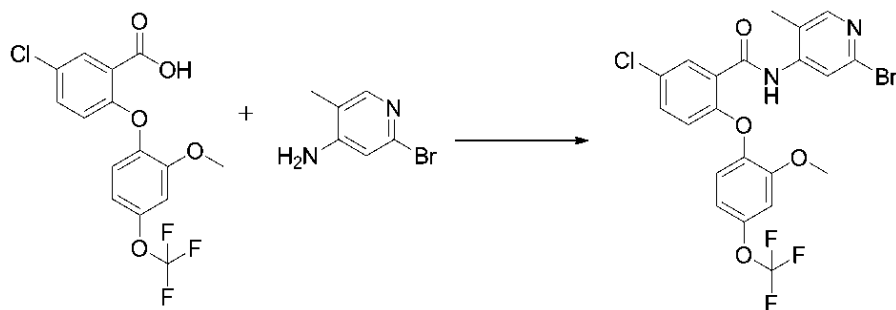
5-クロロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド (2.2 g、6.2 mmol)、リン酸二水素ナトリウム (740 mg、6.17 mmol) および 2-メチル-2-ブテン (THF 中 2 M を 13.8 mL、27.6 mmol) の、tert-ブチルアルコール (20 mL) および水 (14 mL) 中の混合物に、-5℃ (氷/ブライン浴) で、亜塩素酸ナトリウム (835 mg、7.39 mmol) を 30 分間かけて少しずつ添加した。この混合物を室温まで昇温させ、そして 1 時間撹拌した。この反応混合物を、2 M の HCl を使用して pH 1~2 まで酸性にし、そして酢酸エチルで分配した。その有機層を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、5-クロロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (2.24 g、100%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 362.01, found 364.9 (M+1)+; 361.0 (M-1)-; 保持時間(方法E): 0.68 分 (5 分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm。

10

【1537】

工程 3: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-5-クロロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド

【化517】



20

【1538】

5-クロロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (300 mg、0.827 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、0℃で DMF (7 μL、0.09 mmol) および塩化オキサリル (243 μL、2.79 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を撹拌し、そして 3.5 時間かけて室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮し、ジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、そして氷浴内で冷却した。2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン (201 mg、1.08 mmol) を添加し、その後、トリエチルアミン (0.610 mL、4.38 mmol) を添加した。得られた混合物を撹拌し、そして 16 時間かけて室温まで温めた。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~60% の酢酸エチル/石油エーテル) により、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-5-クロロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド (276 mg、63%) を得た。ESI-MS m/z calc. 529.98, found 533.0 (M+1)+; 保持時間(方法E): 1.19 分 (5 分間の実行)。

30

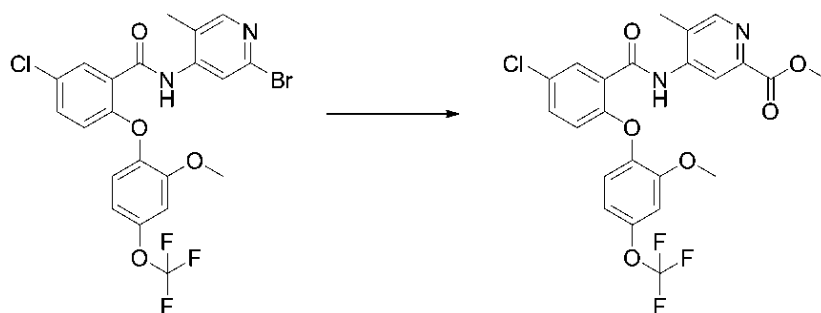
40

【1539】

工程 4: 4-[[5-クロロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル] アミノ] -5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

50

【化 5 1 8】



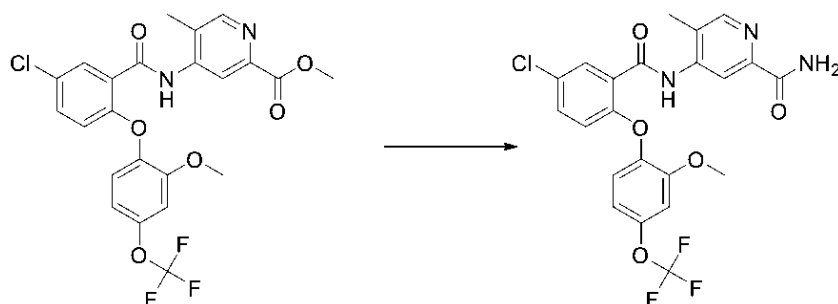
【1 5 4 0】

N- (2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル) -5-クロロ-2- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンズアミド (276 mg、0.519 mmol) のメタノール (5 mL) およびトリエチルアミン (112 mg、1.11 mmol) 中の溶液に、Pd (dppf) Cl₂ · DCM (86 mg、0.11 mmol) を添加した。一酸化炭素を、この激しく攪拌している反応混合物に5分間吹き込んだ。次いで、この反応混合物を75℃で一酸化炭素雰囲気下 (バルーン) で16時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、メタノールで溶出するセライトのパッドで濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (30~80%の酢酸エチル/石油エーテル) により、4- [[5-クロロ-2- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] -5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (229 mg、86%) を黄色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 510.08, found 511.0 (M+1)⁺; 保持時間 (方法E): 1.08分 (5分間の実行)。

【1 5 4 1】

工程5: 4- [[5-クロロ-2- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] -5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (150)

【化 5 1 9】



【1 5 4 2】

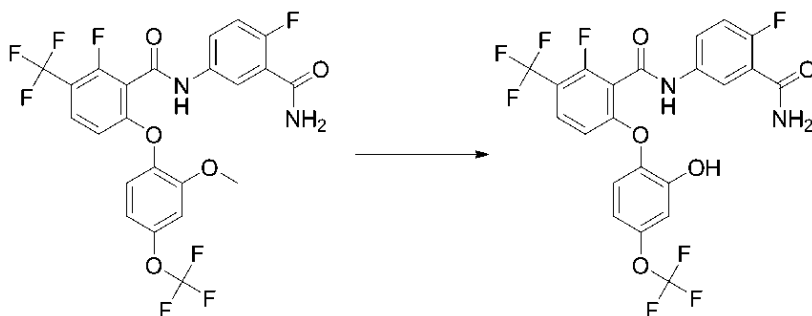
4- [[5-クロロ-2- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] -5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル (229 mg、0.448 mmol) およびアンモニア (メタノール中4Mを12.6 mL、50.4 mmol) の混合物を室温で16時間攪拌した。この反応物を濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をHPLC (アセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム) により精製して、生成物を白色固体として得た (140 mg)。順相SFC (Gemini-NX (10×10 mm) ガードカラム (Phenomenex pn: AJ0-8369) を備え、そして無勾配実行20 mMのアンモニア溶液を含む15%のメタノール (移動相B) を6分間用いる、Chiralpak IB (250×20 mm ID) 5 μm粒子 (Chiral Technologies Europe pn: 81445); 移動相A = 超臨界流体二酸化炭素 (58~60 bar); 移動相B = 20 mMの水酸化アンモニウムを含むメタノール; 流量 = 100 mL/分、カラム温度 = 40℃) によるさらなる精製に

より、4-[[5-クロロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(87.6 mg、39%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 495.08, found 496.0 ($M+1$);保持時間(方法E): 3.58分(5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.68 - 7.37 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = 8.8, 2.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.25 (s, 3H) ppm。

実施例 155

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(142)

【化520】



【1543】

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(2, 40 mg、0.073 mmol)をジクロロメタン(0.8 mL)に溶解させ、そして -78°C (ドライアイス/アセトン浴)まで冷却した。この溶液を、 BBr_3 の溶液(ジクロロメタン中1 Mを363 μL 、0.363 mmol)で滴下により処理すると、黄色沈殿物が形成された。攪拌を10分間続け、次いでこの冷却浴を外し、そしてこの反応混合物を室温まで昇温させ、そして20分間攪拌した(沈殿物が形成される)。この反応混合物をメタノール(0.7 mL)/1 Mの NaOH NaOH の1:1の溶液(0.7 mL)でクエンチした。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。HPLCによる精製(1~99%のアセトニトリル/5 mMの HCl)により、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(13 mg、33%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 536.06, found 537.1 ($M+1$);保持時間(方法B): 1.71分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 20.9$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9.5, 5.1$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H) ppm。

実施例 156

4-[[2-フルオロ-6-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(214)

10

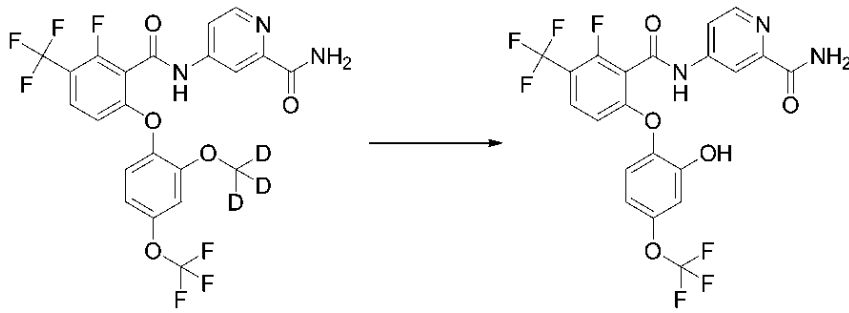
20

30

40

50

【化 5 2 1】



10

【1 5 4 4】

4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (6、200 mg、0.373 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、 -78°C で BBr_3 の溶液 (ジクロロメタン中 1 M を 1.5 mL、1.5 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を -78°C で 5 分間攪拌し、次いで室温まで昇温させ、そして 3 時間攪拌した。この反応物をジクロロメタンで希釈し、そして 50% 飽和の NaHCO_3 、水、およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。HPLC 精製 (10~99% のアセトニトリル / 5 mM の HCl) により、4-[[2-フルオロ-6-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (115.2 mg、59%) を得た。ESI-MS m/z calc. 519.06, found 520.1 ($\text{M}+1$); 保持時間 (方法 B): 1.67 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.42 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H) ppm。

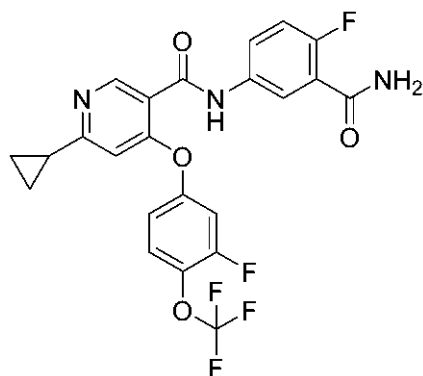
20

実施例 1 5 7

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-シクロプロピル-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (42)

30

【化 5 2 2】



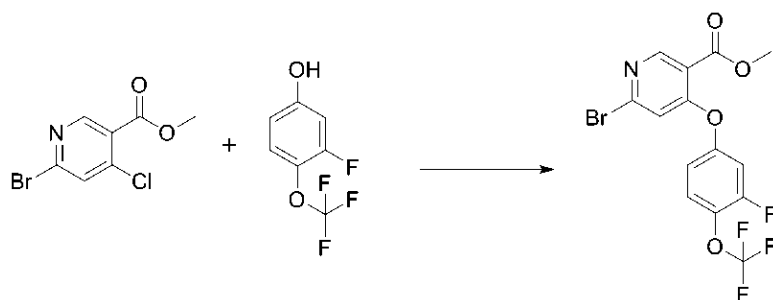
40

【1 5 4 5】

工程 1: 6-ブロモ-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

50

【化 5 2 3】



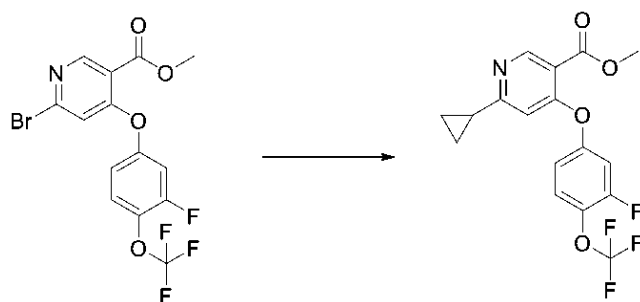
【1 5 4 6】

DMF (26 mL) 中の 6-ブロモ-4-クロロピリジン-3-カルボン酸メチル (実施例 135 の工程 1 に記載されるように調製、2.6 g、10 mmol) および Cs_2CO_3 (8.5 g、26 mmol) を入れたフラスコに、0℃で 3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (2.0 g、10 mmol) を添加した。この反応混合物を、3 時間かけて室温まで昇温させ、そして水で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、そして水で洗浄した。その固体をジクロロメタンに溶解させ、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~20% の酢酸エチル/ヘキサン) により、6-ブロモ-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (2.8 g、68%) を得た。ESI-MS m/z calc. 408.95, found 410.2 ($\text{M}+1$); 保持時間(方法 B): 1.88 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (s, 1H), 7.69 (tq, $J = 9.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 11.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 9.1, 2.9, 1.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm。

【1 5 4 7】

工程 2: 6-シクロプロピル-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

【化 5 2 4】



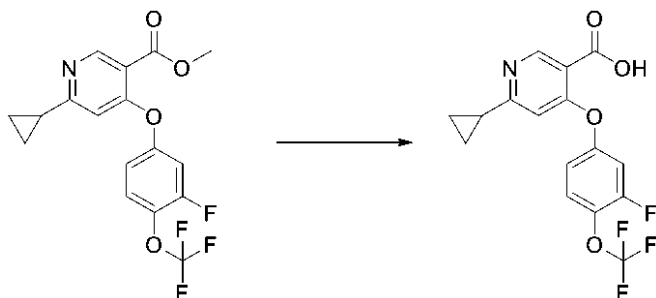
【1 5 4 8】

6-ブロモ-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (1.00 g、2.44 mmol) およびビス(トリートーブチルホスフィン)パラジウム(0) (223 mg、0.436 mmol) を入れたフラスコに、0℃で N_2 の雰囲気下で、プロモ(シクロプロピル)亜鉛の溶液 (THF 中 0.5 M を 7.3 mL、3.7 mmol) を添加した。この反応混合物を次第に室温まで温め、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を 1 M の HCl でクエンチし、そしてその水層をジクロロメタンで抽出した (3 回)。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~10% の酢酸エチル/ヘキサン) により、6-シクロプロピル-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (576 mg、64%) を得た。ESI-MS m/z calc. 371.07, found 372.1 ($\text{M}+1$); 保持時間(方法 B): 1.66 分 (3 分間の実行)。

【1549】

工程3： 6-シクロプロピル-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸

【化525】



10

【1550】

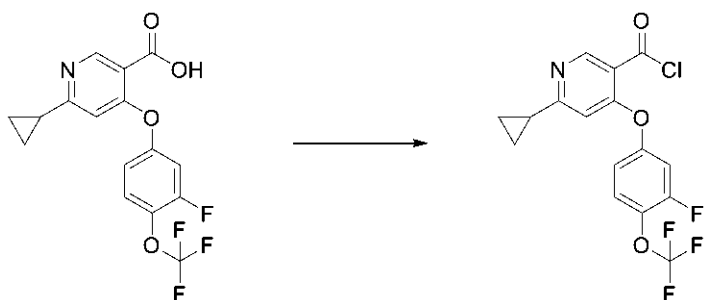
6-シクロプロピル-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (575 mg、1.55 mmol) のメタノール (6 mL) 中の溶液に、0℃でNaOH (6 Mを2.8 mL、16.8 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を次第に室温まで温め、そして30分間撹拌した。その溶媒を減圧中で除去した。その残渣を水に溶解させ、0℃まで冷却し、そして6 MのHClで滴下により処理した。得られた沈殿物を濾過し、そして水で洗浄した。その固体をジクロロメタン/酢酸エチルに溶解させ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、6-シクロプロピル-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸 (550 mg、99%) を得た。ESI-MS m/z calc. 357.06, found 358.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.28分 (3分間の実行)。

20

【1551】

工程4： 6-シクロプロピル-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボニルクロリド

【化526】



30

【1552】

6-シクロプロピル-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸 (472 mg、1.32 mmol) およびDMF (10 μL、0.13 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の混合物に、0℃でN₂雰囲気下で、塩化オキサリル (0.115 mL、1.32 mmol) を1分間かけて添加した。氷浴を外し、そして室温の水浴で置き換え、そして3時間撹拌した。この反応物を減圧中で濃縮し、高真空で30分間乾燥させ、そして次の工程に直接使用した。

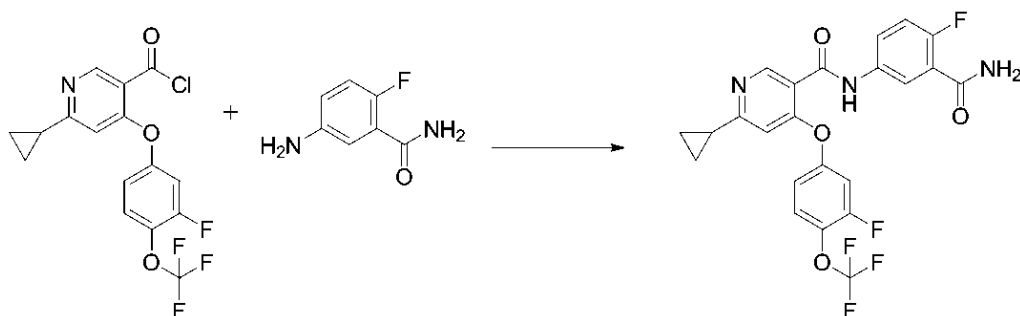
40

【1553】

工程5： N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-シクロプロピル-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (42)

50

【化 5 2 7】



10

【1 5 5 4】

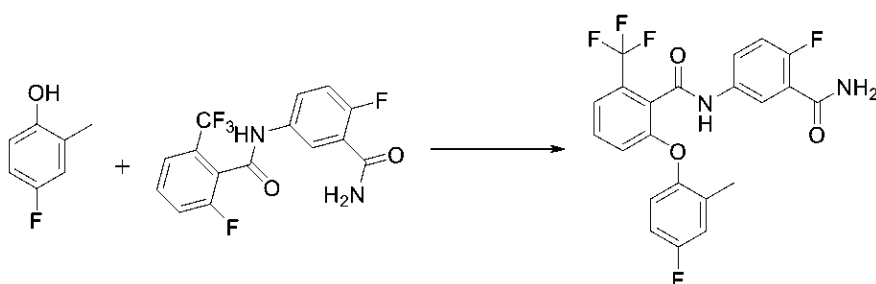
5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (27 mg、0.18 mmol) および DIEA (62 mg、0.48 mmol) のジクロロメタン (0.6 mL) 中の混合物に、0℃で6-シクロプロピル-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボニルクロリド (60 mg、0.16 mmol) をジクロロメタン (0.6 mL) 中の溶液として添加した。この反応混合物を1時間攪拌し、次いでメタノールでクエンチし、そしてHPLC (1~99%のアセトニトリル/5 mMのHCl) により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-シクロプロピル-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド (15.8 mg、17%) を得た。ESI-MS m/z calc. 493.10, found 494.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.38分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 4H) ppm。

20

実施例 1 5 8

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (41)

【化 5 2 8】



30

【1 5 5 5】

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (実施例 138 の工程 1 に記載されるように調製、50 mg、0.15 mmol)、4-フルオロ-2-メチルフェノール (37 mg、0.29 mmol) および Cs₂CO₃ (95 mg、0.29 mmol) を DMF (1.0 mL) 中で合わせ、そして100℃で1時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、DMSOで希釈し、そして濾過した。HPLC精製 (1~70%のアセトニトリル/5 mMのHCl) により、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (21.8 mg、33%) を得た。ESI-MS m/z calc. 450.10, found 451.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.52分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7

40

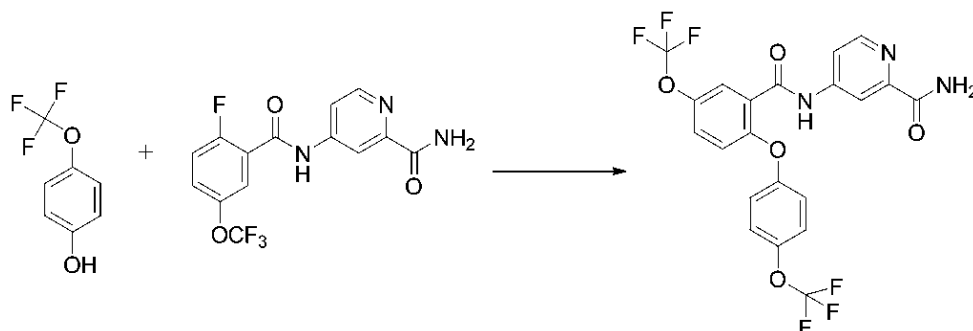
50

.62 - 7.53 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 10.1, 8.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 2.15 (s, 3H) ppm。

実施例 159

4-[[5-(トリフルオロメトキシ)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (156)

【化529】



10

【1556】

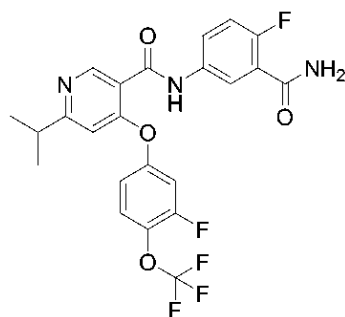
4-[[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 147 の工程 1 に記載されるように調製、75 mg、0.22 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (39 mg、0.22 mmol)、 K_2CO_3 (91 mg、0.66 mmol) の DMF (0.75 mL) 中の混合物を 100℃ で 1 時間加熱した。この反応物を濾過し、DMSO (1 mL) で希釈し、そして HPLC (1~99% のアセトニトリル / 5 mM の HCl) により精製して、4-[[5-(トリフルオロメトキシ)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (25 mg、22%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 501.08, found 502.1 ($M+1$)+; 保持時間 (方法 B): 1.79 分 (3 分間の実行)。

20

実施例 160

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-イソプロピルピリジン-3-カルボキサミド (33)

【化530】



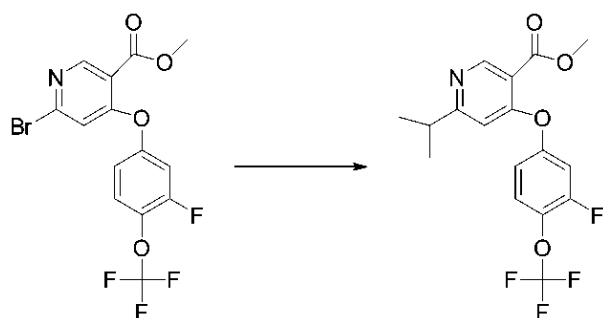
40

【1557】

工程 1: 4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-イソプロピルピリジン-3-カルボン酸メチル

50

【化 5 3 1】



10

【1 5 5 8】

6-ブロモ-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸メチル(実施例157の工程1に記載されるように調製、1 g、2 mmol)およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(375 mg、0.734 mmol)を入れたフラスコに、0℃でN₂雰囲気下で、プロモ(イソプロピル)亜鉛の溶液(THF中0.5 Mを7.5 mL、3.75 mmol)を添加した。この反応混合物を次第に室温まで温め、そして1時間撹拌した。この反応混合物をシリカゲルカラムに直接装填し、そして0~10%の酢酸エチル/ヘキサンの勾配を使用して溶出した。生成物を含む画分を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(0~10%の酢酸エチル/ヘキサン)を使用して再度精製して、4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-イソプロピルピリジン-3-カルボン酸メチル(583 mg、83%)を得た。ESI-MS m/z calc. 373.09, found 374.2 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.66分(3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 1H), 7.64 (tq, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H) ppm。

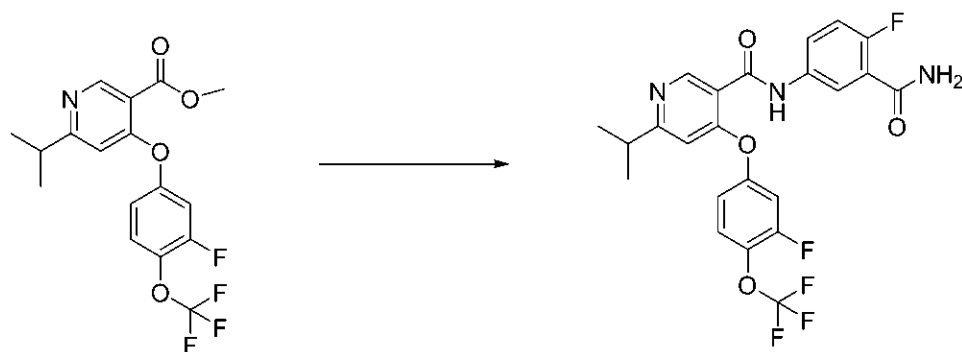
20

【1 5 5 9】

工程2: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-イソプロピルピリジン-3-カルボキサミド(33)

30

【化 5 3 2】



40

【1 5 6 0】

マイクロ波バイアルに、4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-イソプロピルピリジン-3-カルボン酸メチル(40 mg、0.11 mmol)、1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタントリメチルアルマン(43 mg、0.17 mmol)および5-アミノ-2-フルオロベンズアミド(17 mg、0.11 mmol)を入れた。この反応バイアルを排気し、そしてN₂でフラッシュした。THF(800 μL)を添加し、そしてこの反応バイアルを再度排気し、そしてN₂でフラッシュした。この反応混合物をマイクロ波照射に120℃で60分間供し、次いで室温まで冷却し、そして1 MのHClで注意深くクエンチした。その水層をジクロロメタンで抽出

50

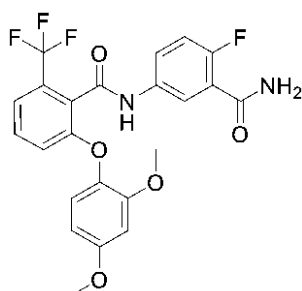
し、そしてその有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。HPLC (1~99%のアセトニトリル/5mMのHCl) による精製により、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-イソプロピル-ピリジン-3-カルボキサミド (6.1mg、11%) を得た。ESI-MS m/z calc. 495.12, found 496.3 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.4分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 7.7, 4.4, 2.9$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.54 (dd, $J = 11.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.10 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.22 (dd, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 6H) ppm.

10

実施例 161

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (38)

【化533】



20

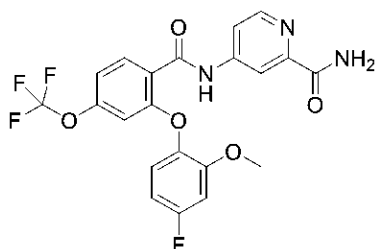
【1561】

この化合物を、フッ素置換工程において2,4-ジメトキシフェノールを使用したこと以外は実施例158と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、17.7mg (23%) であった。ESI-MS m/z calc. 478.12, found 479.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.44分 (3分間の実行)。

実施例 162

4-[[2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (148)

【化534】



40

【1562】

この化合物を、フッ素置換工程 (工程3) において4-フルオロ-2-メトキシフェノールを使用したこと以外は実施例143と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、白色固体として44.3mg (43%) であった。ESI-MS m/z calc. 465.10, found 466.1 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.66分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.25 - 8.06 (m, 1H), 7.90 (dd, $J = 5.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.20 (ddq, $J = 8.4, 2.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (td, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 6.56 (dd,

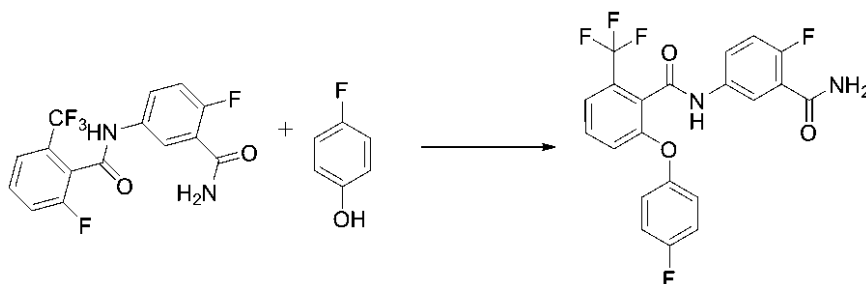
50

$J = 2.2, 1.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 3.74 \text{ (s, 3H) ppm.}$

実施例 163

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(37)

【化535】



10

【1563】

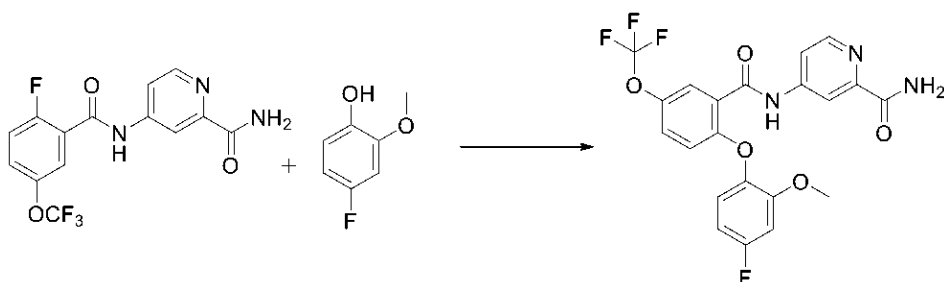
この化合物を、フッ素置換工程(工程2)において4-フルオロフェノールを使用したこと以外は実施例138と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、17.6mg(27%)であった。ESI-MS m/z calc. 436.08, found 437.2 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 1.43分。ESI-MS m/z calc. 465.10, found 466.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 1.66分(3分間の実行)。

20

実施例 164

4-[[2-(4-フルオロ-2-メトキシーフェノキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(157)

【化536】



30

【1564】

この化合物を、フッ素置換工程(工程2)において4-フルオロ-2-メトキシーフェノールを使用したこと以外は実施例147と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、白色固体として9.3mg(9%)であった。ESI-MS m/z calc. 465.10, found 466.3 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 1.65分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.35 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.15 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 5.6, 2.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.46 (ddd, $J = 9.1, 3.1, 1.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.30 (dd, $J = 8.9, 5.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.13 (dd, $J = 10.7, 2.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.85 (td, $J = 8.5, 2.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.76 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.74 (s, 3H) ppm。

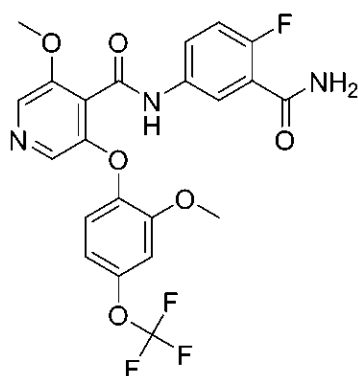
40

実施例 165

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド(138)

50

【化 5 3 7】

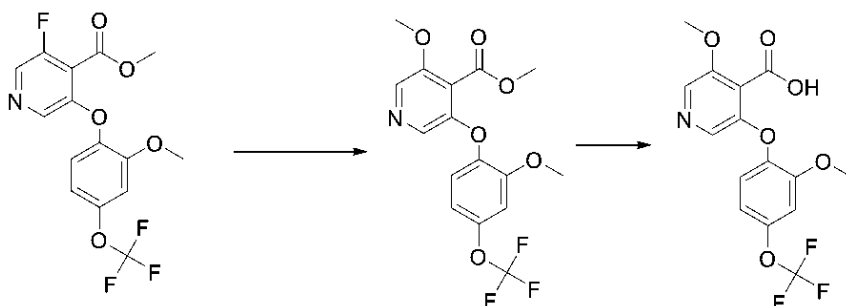


10

【1 5 6 5】

工程 1： 3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸

【化 5 3 8】



20

【1 5 6 6】

3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸メチル（実施例 119 の工程 2 に記載されるように調製、300 mg、0.831 mmol）に、ナトリウムメトキシドの溶液（メタノール中 0.5 M を 8.5 mL、4.25 mmol）を添加し、そしてこの混合物をアルゴン雰囲気下で 80 °C で 2 時間撹拌した。この反応物を減圧中で濃縮して、粗製の 3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸メチルを蠟状固体として得た。この固体を THF（7.6 mL）に溶解させ、水性 NaOH（2 M を 415 μL、0.83 mmol）で処理し、そして室温で 2 時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸（280 mg、94%）を得、これを次の工程に直接用いた。ESI-MS m/z calc. 359.06, found 360.0 ($M+1$)+; 保持時間(方法 F): 0.52 分 (1.5 分間の実行)。

30

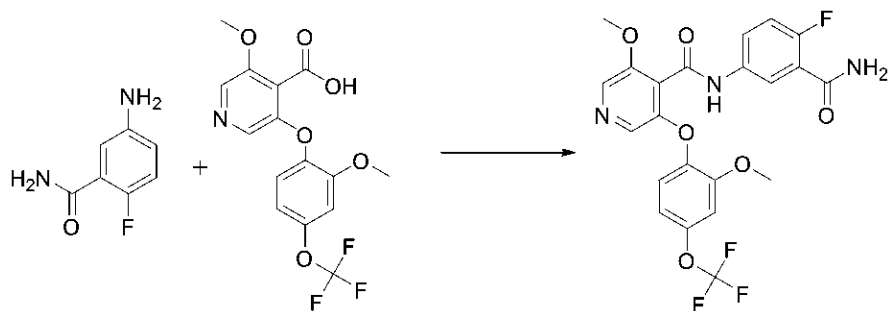
【1 5 6 7】

工程 2： N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド (138)

40

50

【化 5 3 9】



10

【1 5 6 8】

3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボン酸 (100 mg、0.278 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、0℃でDMF (10 μL、0.13 mmol) および塩化オキサリル (81 μL、0.93 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を2時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、酸塩化物を白色蠟状固体として得た。この固体をジクロロメタン (2 mL) に溶解させ、そして5-アミノ-2-フルオロベンズアミド二塩酸塩 (83 mg、0.37 mmol) およびトリエチルアミン (241 μL、1.73 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中の溶液に0℃で添加した。得られた混合物を16時間かけて室温まで昇温させた。次いで減圧中で濃縮し、そしてHPLCにより精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-メトキシ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド (8.2 mg、6%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 495.11, found 495.96 (M+1)⁺; 494.61 (M-1)⁻; 保持時間(方法E): 2.57分 (5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 4H), 7.06 - 6.91 (m, 3H), 6.72 (ddq, J = 8.9, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 3H) ppm。

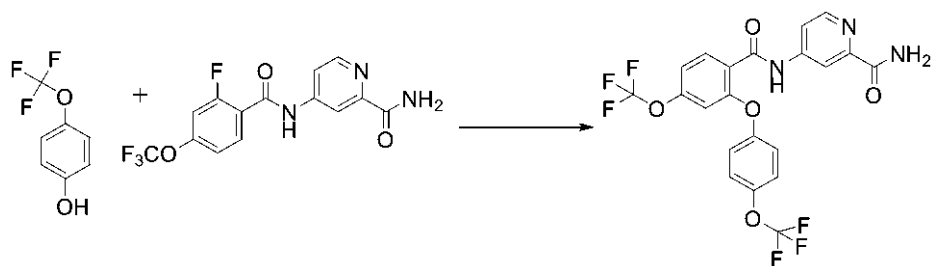
20

実施例 1 6 6

4-[[4-(トリフルオロメトキシ)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (149)

30

【化 5 4 0】



【1 5 6 9】

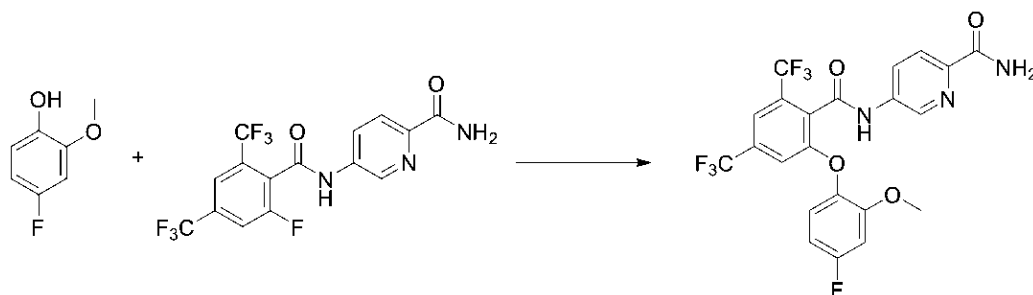
40

この化合物を、フッ素置換工程 (工程 3) において4-(トリフルオロメトキシ)フェノールを使用したこと以外は実施例 1 4 3 と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、白色固体として45 mg (38%) であった。ESI-MS m/z calc. 501.08, found 502.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.81分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 1.0 Hz, 2H), 7.36 (ddd, J = 8.5, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H) ppm。

実施例 1 6 7

50

5 - [[2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシ) - 4 , 6 - ビス (トリフル
オロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (1 5 9)
【化 5 4 1】



10

【 1 5 7 0 】

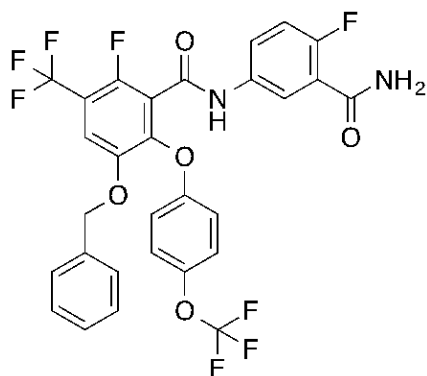
この化合物を、フッ素置換工程（工程 2）において 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェ
ノールを使用したこと以外は実施例 9 2 と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成
物の収量は、38.7 mg（58%）であった。ESI-MS m/z calc. 517.09, found
518.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法 B): 1.66 分（3 分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, D
MSO-d₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.28 (d
d, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz,
1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.22
- 7.15 (m, 2H), 6.88 (ddd, J = 8.8, 8.1, 2.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H) ppm。

20

実施例 1 6 8

5 - ベンジルオキシ - N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フル
オロ - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル)
ベンズアミド (2 1 7)

【化 5 4 2】

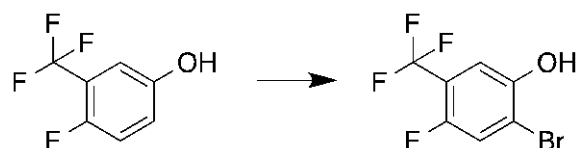


30

【 1 5 7 1 】

工程 1 : 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール

【化 5 4 3】



40

【 1 5 7 2 】

4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェノール (1 0 g、55.5 mmol)
の酢酸 (5 0 mL) 中の混合物に、臭素 (2.9 mL、55.5 mmol) を添加し、そ
してこの混合物を室温で一晩攪拌した。さらなる臭素 (1.4 mL、27.8 mmol)
を添加し、そしてこの反応混合物を 8 0 °C で 4 時間加熱した。この反応混合物を水 (1 0

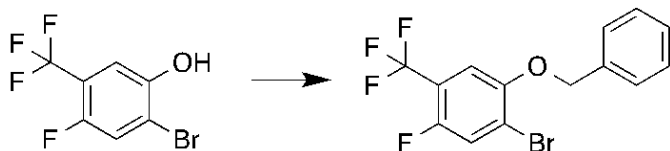
50

mL) およびジエチルエーテル (300 mL) で希釈した。その水性部分を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で注意深く中和し、そしてジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。その有機部分を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100%の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、2-ブロモ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェノール (2.4 g、17%) を得た。ESI-MS m/z calc. 257.93, found 259.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 1.48分 (3分間の実行)。

【1573】

工程2: 1-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン

【化544】



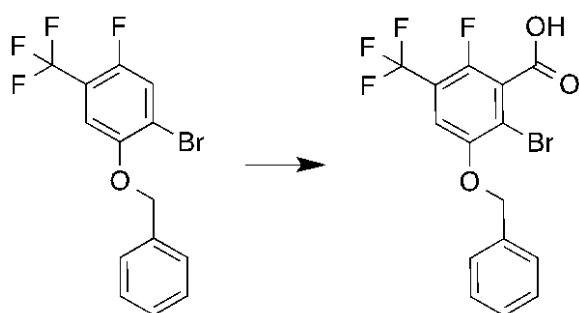
【1574】

2-ブロモ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェノール (1.5 g、5.79 mmol) および炭酸カリウム (2.40 g、17.4 mmol) の DMF (15 mL) 中の混合物を室温で5分間攪拌した。ブロモメチルベンゼン (1.29 g、7.53 mmol) を窒素の雰囲気下でゆっくりと添加し、そして室温で3時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、そして沈殿した固体を濾過した。この固体を水で洗浄し、DCMに溶解させ、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~10%の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、1-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.26 g、62%) を得た。ESI-MS m/z calc. 347.98, found 350.0 ($M+1$)+; 保持時間(方法A): 0.84分 (1分間の実行)。

【1575】

工程3: 3-ベンジルオキシ-2-ブロモ-6-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

【化545】



【1576】

1-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン (500 mg、1.43 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、LDA (2 Mを800 μL 、1.6 mmol) を、その温度を -70°C 未満に維持しながら滴下により添加し、そしてこの反応混合物を -70°C で1時間攪拌した。二酸化炭素 (ドライアイス) を、その温度を -70°C 未満に維持しながらこの反応混合物に吹き込んだ。この反応混合物を室温まで昇温させ、次いで飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。1 Nの NaOH を添加してこの反応混合物を塩基性にし、そしてその水層をジエチルエーテルにより抽出した。その水層を6 Nの HCl で酸性にし、そしてDCMで抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-ベンジルオキシ-2-ブロモ-6-フルオロ

10

20

30

40

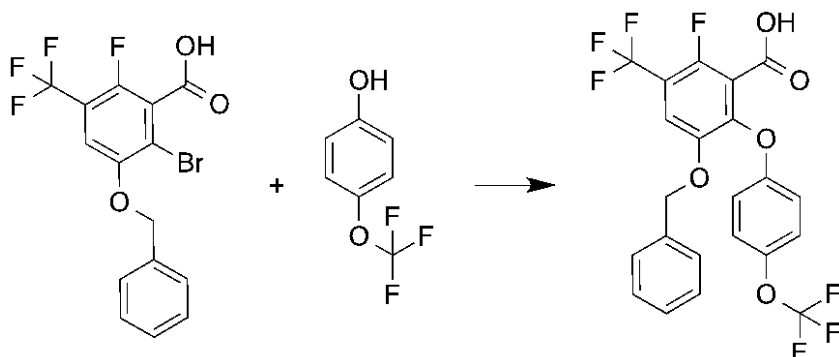
50

－5－（トリフルオロメチル）安息香酸（262 mg、44%）を得た。この生成物を粗製のまま次の工程で使用した。ESI-MS m/z calc. 391.97, found 394.9 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 1.7分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.55 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 5.35 (s, 2H) ppm。

【1577】

工程4： 5－ベンジルオキシ－2－フルオロ－6－[4－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]－3－（トリフルオロメチル）安息香酸

【化546】



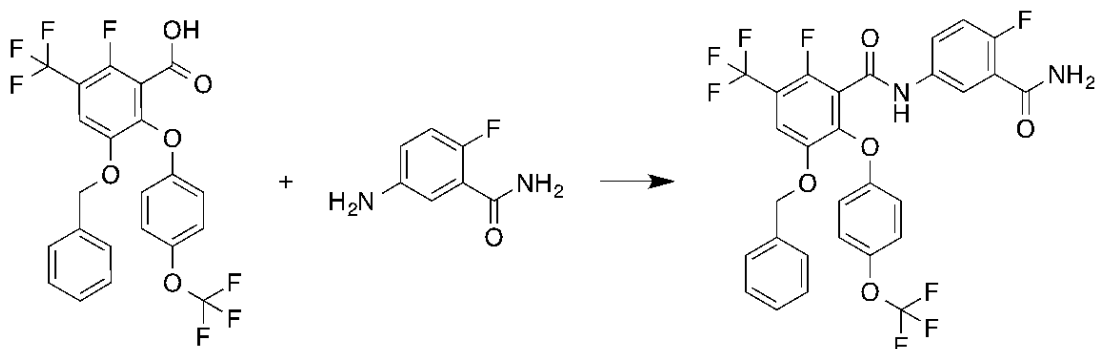
【1578】

3－ベンジルオキシ－2－ブromo－6－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）安息香酸（100 mg、0.25 mmol）、4－（トリフルオロメトキシ）フェノール（40 μL 、0.31 mmol）および炭酸セシウム（110 mg、0.34 mmol）のトルエン（1 mL）中の混合物に、ヨウ化銅（I）（30 mg、0.16 mmol）を添加した。このバイアルを密封し、そして100℃で激しく攪拌しながら4時間加熱した。室温まで冷却した後に、この混合物をHClで酸性にし、濾過し、そしてその水層をDCMで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～30%の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、5－ベンジルオキシ－2－フルオロ－6－[4－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]－3－（トリフルオロメチル）安息香酸（45 mg、36%）を得た。ESI-MS m/z calc. 490.07, found 491.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法B): 2.05分 (3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 5.14 (s, 2H) ppm。

【1579】

工程5： 5－ベンジルオキシ－N－（3－カルバモイル－4－フルオロ－フェニル）－2－フルオロ－6－[4－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]－3－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（217）

【化547】



【1580】

5-ベンジルオキシ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(40mg、0.082mmol)、5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド(14mg、0.09mmol)、HATU(38mg、0.10mmol)およびDIPEA(50μL、0.2871mmol)のDMF(700μL)中の混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、そして沈殿した固体を濾過し、そして水で洗浄した。この固体をDCMに溶解させ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(0~50%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、5-ベンジルオキシ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(28mg、52%)を得た。ESI-MS m/z calc. 626.11, found 627.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 2.09分(3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 3H), 7.36 - 7.18 (m, 6H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 5.17 (s, 2H) ppm。

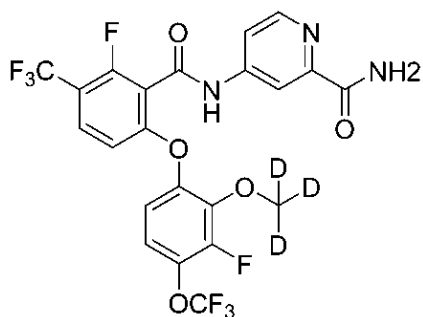
10

実施例 169

4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(218)

【化548】

20

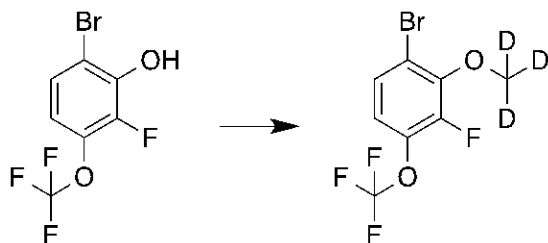


【1581】

30

工程1: 1-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

【化549】



40

【1582】

6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェノール(20g、72.7mmol)、炭酸カリウム(13.1g、94.8mmol)およびトリジュウテリオ(ヨード)メタン(14.2g、98.0mmol)のDMF(120mL)中の混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物をMTBE(120mL)および水(120mL)で希釈した。その水層をMTBE(50mL)でさらに抽出した。合わせた有機画分をブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、1-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(20.5g、97%)を得た。この生成物を粗製のまま次の

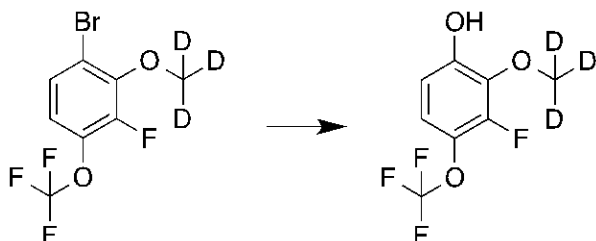
50

工程で使用した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (ddq, $J = 9.7, 7.2, 1.3$ Hz, 1H) ppm。

【1583】

工程2： 3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール

【化550】



10

【1584】

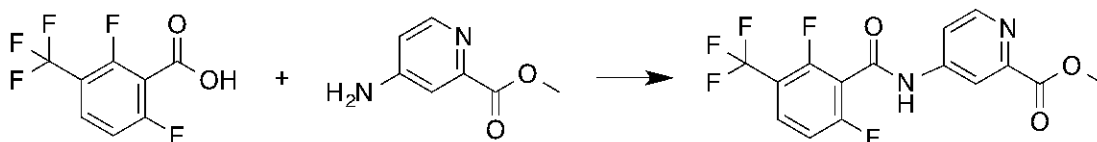
1-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (19.3 g, 66.1 mmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.02 g, 3.30 mmol) のジオキサン (100 mL) 中の混合物に、水 (50 mL) 中のジtert-ブチル-[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン (2.92 g, 6.88 mmol) および水酸化カリウム (11.1 g, 198 mmol) を添加した。この混合物を 100°C で2時間攪拌した。この反応混合物を水 (200 mL) および MTBE (200 mL) で希釈した。その水層を MTBE (200 mL) でさらに抽出した。その水層を 2N の HCl (200 mL) で酸性にし、そして MTBE で抽出した。その有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (15.9 g, 105%) を橙色液体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (ddq, $J = 9.1, 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H) ppm。

20

【1585】

工程3： 4-[[2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化551】



30

【1586】

2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (1 g, 3.1 mmol) の DCM (17 mL) 中の氷冷溶液に、DMF (24 μL , 0.31 mmol) を添加し、そして塩化オキサリル (810 μL , 9.29 mmol) を滴下により添加し、そして2時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。この酸塩化物残渣の DCM 中の溶液 (17 mL) を、4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (HCl 塩) (820 mg, 4.35 mmol) およびトリエチルアミン (2.6 mL, 18.7 mmol) の DCM (17 mL) 中の氷冷混合物に滴下により添加した。この混合物を攪拌し、そして一晩で室温まで温めた。この反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、そして DCM (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジにより乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、4-[[2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

40

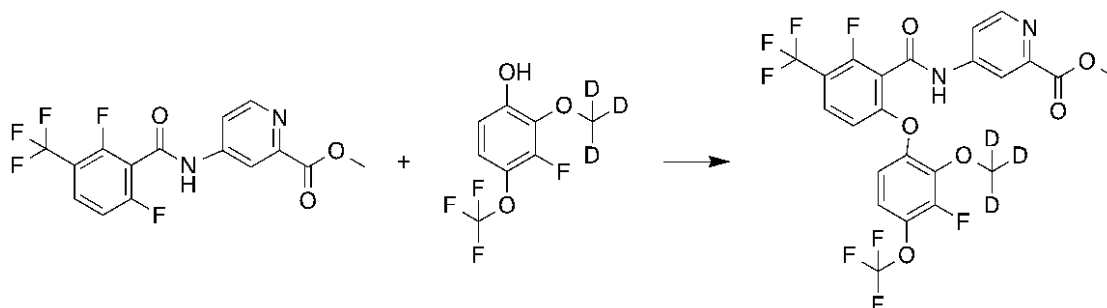
50

(700 mg、63%)を得た。ESI-MS m/z calc. 360.05, found 361.0 ($M+1$)⁺, 359.9 ($M-1$)⁻; 保持時間(方法F): 0.83分 (1.5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 5.4, 0.6 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.4, 2.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 3.95 (s, 3H) ppm。

【1587】

工程4: 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化552】



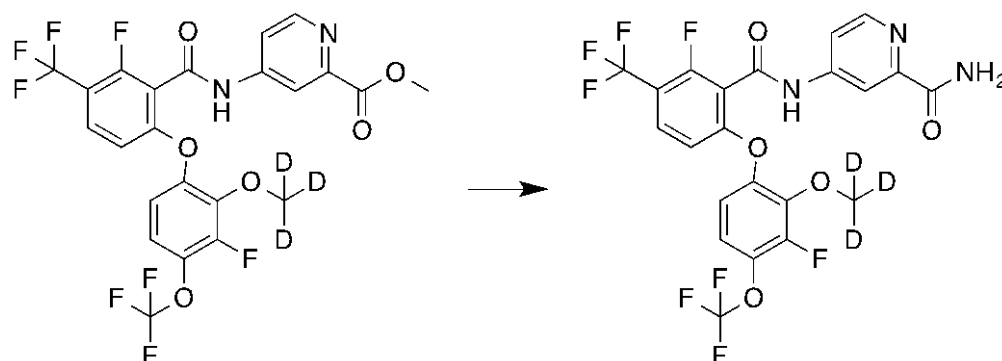
【1588】

4-[[2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (430 mg、1.19 mmol)、炭酸セシウム (778 mg、2.39 mmol) および 3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (553 mg、2.15 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 中の混合物をマイクロ波内で 90℃ で 1 時間加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチル (30 mL) および水 (30 mL) で希釈した。その水層を酢酸エチル (10 mL) でさらに抽出した。合わせた有機部分をブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (430 mg、59%) を得た。この生成物を粗製のまま次の工程で使用した。ESI-MS m/z calc. 569.09, found 570.0 ($M+1$)⁺; 保持時間(方法F): 1.06分 (1.5分間の実行)。

【1589】

工程5: 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (218)

【化553】



【1590】

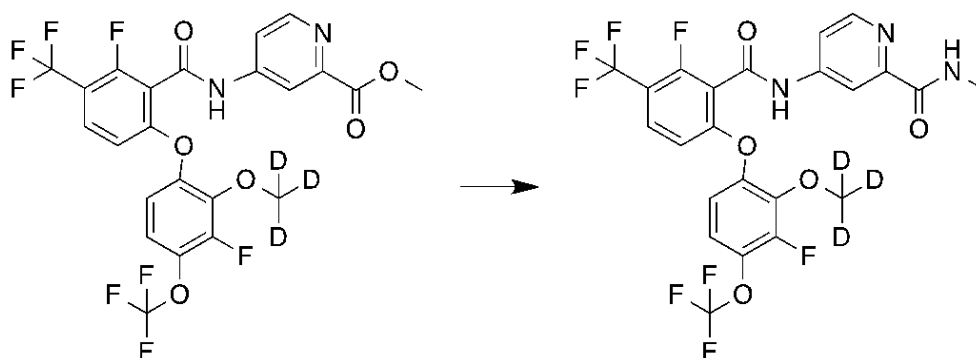
4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ア

ミノ] ピリジン-2-カルボン酸メチル (900 mg、0.9800 mmol) に、アンモニア (メタノール中 7 M を 5 mL、35 mmol) を添加し、その後、メタノール (5 mL) を添加し、そしてこの混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。その生成物を HPLC (0~100% のアセトニトリル/水/0.1% の水酸化アンモニウム) により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (345 mg、62%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 554.09, found 555.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法E): 3.38分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ppm。

実施例 170

4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (228)

【化 554】



【1591】

メチルアミン (2 M を 2.83 mL、5.67 mmol) および 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (実施例 169 の工程 4 に記載されるように調製、100 mg、0.176 mmol) の混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そして HPLC (37~100% のアセトニトリル/水/0.1% の水酸化アンモニウム) により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (13 mg、12%) を得た。ESI-MS m/z calc. 568.11, found 569.2 ($M+1$)+; 567.4 ($M-1$)-; 保持時間(方法E): 3.49分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ppm。

実施例 171

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (219)

10

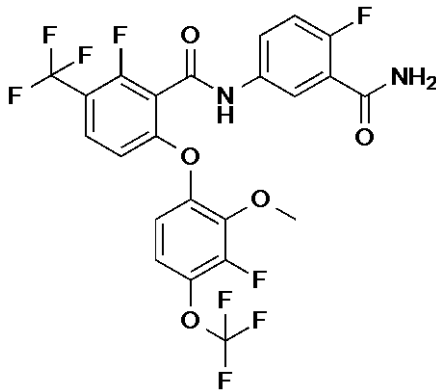
20

30

40

50

【化 5 5 5】

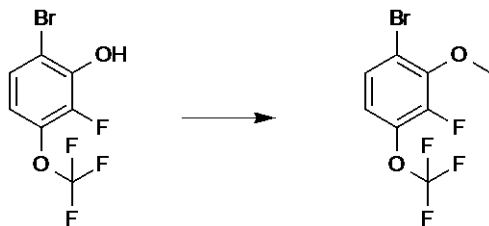


10

【1 5 9 2】

工程 1： 1-ブromo-3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

【化 5 5 6】



20

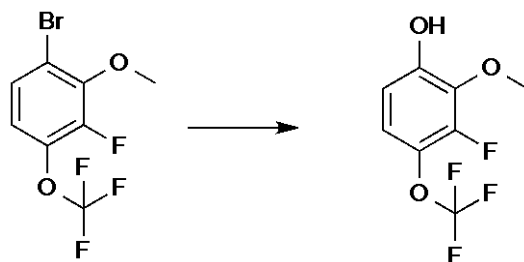
【1 5 9 3】

6-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェノール (5 g、18.18 mmol) の DMF (30 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (3.27 g、23.66 mmol) を添加し、その後、ヨードメタン (1.47 mL、23.61 mmol) を添加した。この混合物を室温で 2.5 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。その有機物を集め、そしてその水性物質を酢酸エチル (2 × 50 mL) でさらに抽出した。その有機物を合わせ、水 (3 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、1-ブromo-3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (4.6 g、88%) を橙色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (d, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.31 (ddq, J = 8.9, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 1.6 Hz, 3H) ppm。

30

【1 5 9 4】

工程 2： 3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール
【化 5 5 7】



40

【1 5 9 5】

1-ブromo-3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (17.3 g、59.86 mmol) のジオキサン (78 mL) 中の溶液に、(1E, 4E)-1,5-ジフェニルペンター-1,4-ジエン-3-オン；パラジウム (2.74 g、

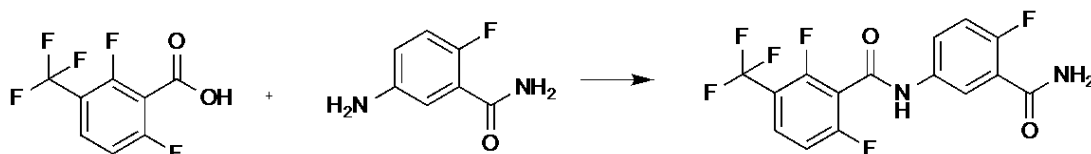
50

2.99 mmol)、ジtert-ブチル-[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン(2.54 g、5.99 mmol)および水酸化カリウム(10.1 g、180.1 mmol)を添加し、その後、水(39 mL)を添加した。この暗赤色懸濁物を1.25時間加熱還流させた。この反応混合物を室温まで冷却した。この反応混合物をMTBE(170 mL)と水(85 mL)との間で分配した。その固体を濾過し、そしてさらなるMTBEおよび水ですすいだ。その水層を、HCl(2 Mを61 mL、122 mmol)の添加によりpH 1まで酸性にし、次いでMTBE(50 mL)で2回抽出した。合わせた有機相をブライン(1×20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(14.1 g、89%)を橙色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 226.03, found 225.0 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 0.79分(1.5分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.07 (dddd, J = 9.6, 8.4, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 0.6 Hz, 3H) ppm。

【1596】

工程3: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化558】



【1597】

2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(300 mg、1.33 mmol)のDCM(6 mL)中の溶液を、氷浴を使用して冷却した。これに、DMF(10 μL、0.13 mmol)を添加し、その後、塩化オキサリル(350 μL、4.012 mmol)を注意深く添加した。この溶液を、氷浴を適切に用いて2時間撹拌した。この溶液を減圧中で濃縮し、そしてDCMと共沸して、酸塩化物をクリーム色の固体として得た。この酸塩化物をDCM(3 mL)に溶解させ、そして氷浴で冷却した、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド(208 mg、1.35 mmol)およびDIPEA(700 μL、4.019 mmol)のDCM(3 mL)中の溶液に添加した。得られたクリーム色の懸濁物を、氷浴を適切に用いて1時間撹拌し、次いで室温で18時間撹拌した。DCMを減圧中で除去し、そして酢酸エチルおよび水で分配した。層を相分離カートリッジにより分離し、そしてその有機層を減圧中で濃縮して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(489 mg、95%)をクリーム色の固体として得た。ESI-MS m/z calc. 362.05, found 363.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 0.79分(1.5分間の実行)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 10.1, 9.0 Hz, 1H) ppm。

【1598】

工程4: N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(219)

10

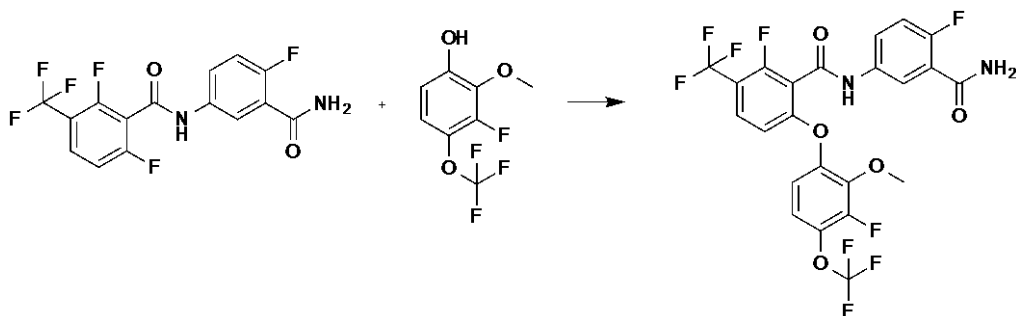
20

30

40

50

【化 5 5 9】



10

【1 5 9 9】

マイクロ波バイアル内で、アセトニトリル（4 mL）中のN-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2,6-ジフルオロ-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（100 mg、0.26 mmol）、3-フルオロ-2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノール（120 mg、0.265 mmol）および炭酸セシウム（125 mg、0.384 mmol）を合わせた。得られた懸濁物をマイクロ波内で90℃のμWで60分間加熱し、次いでこの混合物を減圧中で濃縮し、そして酢酸エチルおよび水で分配した。その層を分離し、そしてその有機相を相分離カートリッジに通し、その後、減圧中で濃縮し、そしてHPLC（37～100%のアセトニトリル／水／0.1%の水酸化アンモニウム）により精製して、N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2-フルオロ-6-〔3-フルオロ-2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（18 mg、12%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 568.07, found 569.0 (M+1)+; 567.0 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.38分 (5分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.9, 4.3, 2.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 9.3, 7.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 10.0, 8.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm.

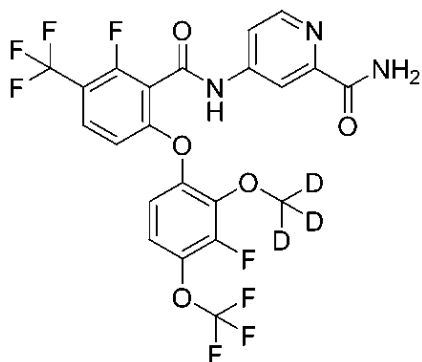
20

実施例 1 7 2

4-〔〔2-フルオロ-6-〔3-フルオロ-2-（トリジュウテリオメチル）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル〕アミノ〕ピリジン-2-カルボキサミド（232）

30

【化 5 6 0】



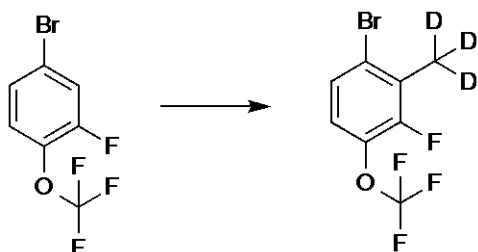
40

【1 6 0 0】

工程 1: 1-ブromo-3-フルオロ-2-（トリジュウテリオメチル）-4-（トリフルオロメトキシ）ベンゼン

50

【化 5 6 1】



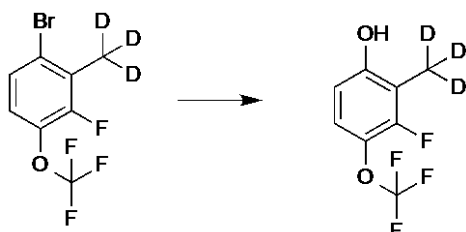
【1 6 0 1】

LDA (2 M を 6.5 mL、1.3 mmol) を、4-ブロモ-2-フルオロ-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (3.03 g、11.7 mmol) の THF (35 mL) 中の溶液に -78℃ で滴下により添加した。この反応物をこの温度で 30 分間攪拌し、次いでトリジュウテリオ (ヨード) メタン (1.14 mL、17.9 mmol) を添加した。この混合物を -78℃ で 30 分間攪拌し、次いで周囲温度まで昇温させ、そして 30 分間攪拌した。この反応を、水性 NH₄Cl の添加によりクエンチし、そしてこの混合物を酢酸エチル (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、1-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (3.23 mg) を得た。この生成物を粗製のまま次の工程で使用した。

【1 6 0 2】

工程 2: 3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール

【化 5 6 2】



【1 6 0 3】

1-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (3.23 g、11.7 mmol) のジオキサン (17 mL) 中の溶液に、Pd₂(dba)₃ (546 mg、0.60 mmol) を添加し、その後、水 (10 mL) 中のジ-tert-ブチル-[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン (522 mg、1.23 mmol) および水酸化カリウム (1.97 g、35.1 mmol) を添加した。この混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水 (200 mL) と MTBE (200 mL) との間で分離した。その水層を MTBE (200 mL) でさらに洗浄した。その水層を 2 N の HCl (200 mL) で酸性にし、そして MTBE で抽出した。その有機層をブライン (300 mL) でさらに洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (631 mg、25%) を橙色液体として得た。ESI-MS m/z calc. 213.05, found 212.0 (M-1)-; 保持時間(方法 F): 0.90 分 (1.5 分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H) ppm。

【1 6 0 4】

工程 3: 4-[[2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

10

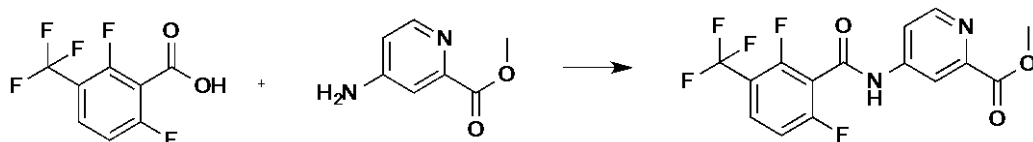
20

30

40

50

【化 5 6 3】



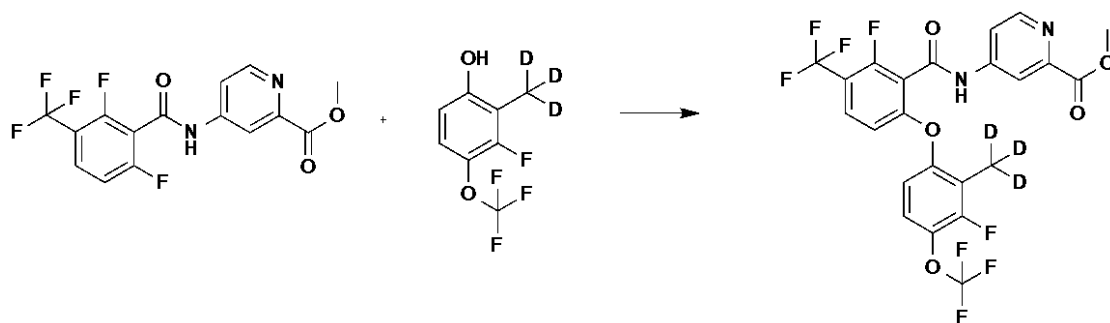
【1 6 0 5】

2, 6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (1 g、3.1 mmol) の DCM (17 mL) 中の氷冷溶液に、DMF (24 μ L、0.31 mmol) および塩化オキサリル (810 μ L、9.285 mmol) を滴下により添加し、そしてこの混合物を 2 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。この残渣の DCM 中の溶液 (17 mL) を、4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (HCl 塩) (820 mg、4.348 mmol) およびトリエチルアミン (2.6 mL、18.65 mmol) の DCM (17 mL) 中の氷冷混合物に滴下により添加した。得られた混合物を攪拌し、そして一晩で室温まで温めた。この反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、そして DCM (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジにより乾燥させ、減圧中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、4-[[2, 6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (700 mg、63%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 360.05, found 361.0 ($M+1$)+; 359.9 ($M-1$)-; 保持時間(方法 F): 0.83 分 (1.5 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 5.4, 0.6 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 5.4, 2.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 3.95 (s, 3H) ppm。

【1 6 0 6】

工程 4: 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化 5 6 4】



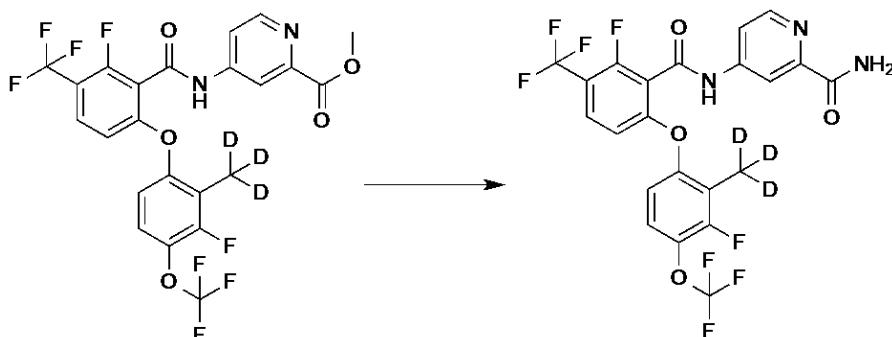
【1 6 0 7】

4-[[2, 6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (353 mg、0.98 mmol)、3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (200 mg、0.94 mmol) および Cs_2CO_3 (500 mg、1.54 mmol) を DMF (4 mL) 中で合わせ、そして 70 $^{\circ}C$ で一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルとブラインとの間で分配した。その有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートした。その生成物を HPLC (37 ~ 100% のアセトニトリル/水/0.1% の水酸化アンモニウム) により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (180 mg、33%) を得た。ESI-MS m/z calc. 553.10, found 554.2 ($M+1$)+;

保持時間(方法F): 1.06分 (1.5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 1H), 7.59 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.86 (dd, $J = 9.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H) ppm。
【1608】

工程5: 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(232)

【化565】



10

【1609】

4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(160mg、0.29mmol)およびアンモニア(メタノール中7Mを8mL、56mmol)の溶液を室温で24時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(154mg、92%)を得た。ESI-MS m/z calc. 538.10, found 539.1 ($M+1$); 保持時間(方法E): 3.44分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.48 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 9.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H) ppm。

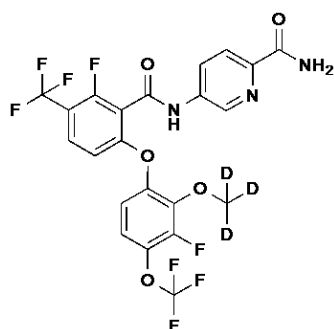
20

30

実施例173

5-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(221)

【化566】



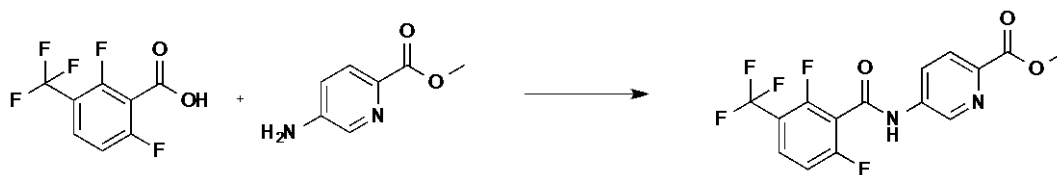
40

【1610】

工程1: 5-[[2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ア

50

ミノ] ピリジン-2-カルボン酸メチル
【化567】

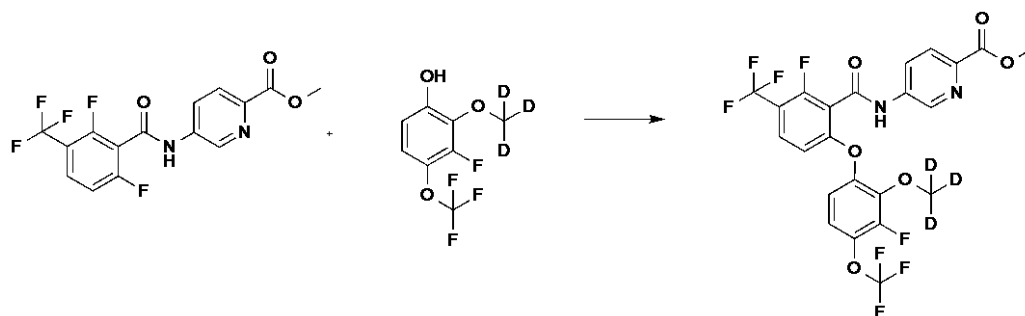


【1611】

2, 6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(300mg、0.928mmol)のDCM(5mL)中の氷冷溶液に、DMF(7.2μL、0.093mmol)を添加し、そして塩化オキサリル(245μL、2.81mmol)を滴下により添加し、そしてこの混合物を2時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を無色蠟状固体として得た。この酸塩化物残渣のDCM中の溶液(5mL)を、5-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(198mg、1.30mmol)およびトリエチルアミン(780μL、5.60mmol)に氷浴内で添加した。得られた混合物を撹拌し、そして2時間かけて室温まで温めた。この反応混合物を水(10mL)でクエンチし、そしてDCM(2×10mL)で抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジにより乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、褐色蠟状固体を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(0~100%の酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、5-[[2, 6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(225mg、67%)をオフホワイトのガム状固体として得た。ESI-MS m/z calc. 360.05, found 361.0 (M+1)+; 359.0 (M-1)-; 保持時間(方法F): 0.83分(1.5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.35 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H) ppm。

【1612】

工程2: 5-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル
【化568】



【1613】

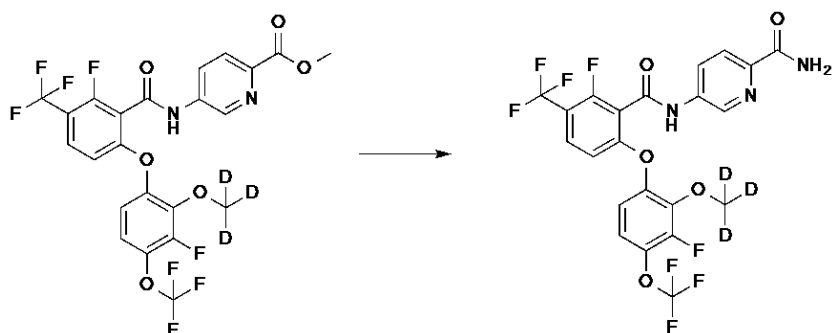
5-[[2, 6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(200mg、0.56mmol)、炭酸セシウム(283mg、0.87mmol)および3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(実施例169の工程2に記載されるように調製、134mg、0.58mmol)をDMF(5mL)中で合わせ、そして週末にわたり30℃で撹拌した。この反応混合物を冷却し、そしてHPLC(37~100%のアセトニトリル/水/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、5-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(225mg、67%)をオフホワイトのガム状固体として得た。

シ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボン酸メチル (98 mg、31%) を得た。ESI-MS m/z calc. 569.09, found 570.0 ($M+1$)+; 568.1 ($M-1$)-; 保持時間(方法F): 1.07分 (1.5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (dd, $J = 2.6, 0.7$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H) ppm。

【1614】

工程3: 5 - [[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (221)

【化569】



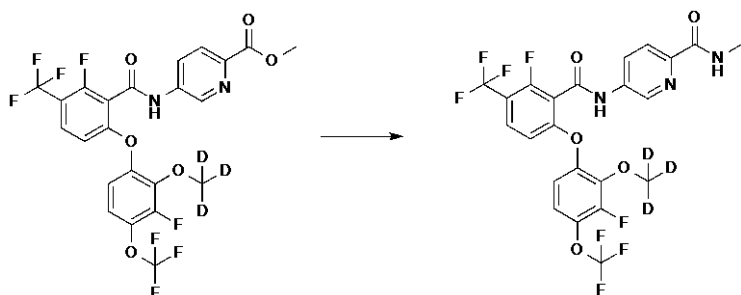
【1615】

5 - [[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (98 mg、0.17 mmol) をアンモニア (メタノール中 7 M を 5 mL、35 mmol) に溶解させ、そして周囲温度で3日間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、5 - [[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (94 mg、81%) を得た。ESI-MS m/z calc. 554.09, found 554.9 ($M+1$)+; 552.7 ($M-1$)-; 保持時間(方法E): 3.28分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H) ppm。

実施例 174

5 - [[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド (229)

【化570】



メチルアミン (メタノール中 2 M を 3.6 mL、7.20 mmol) および 5 - [[2

ーフルオロー6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(実施例173の工程2に記載されるように調製、126mg、0.222mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてHPLC(37~100%のアセトニトリル/水/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、5-[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(11mg、8%)を誘導した。ESI-MS m/z calc. 568.11, found 569.2 (M+1)+; 567.3 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.43分(5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (tt, J = 9.2, 1.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ppm。

10

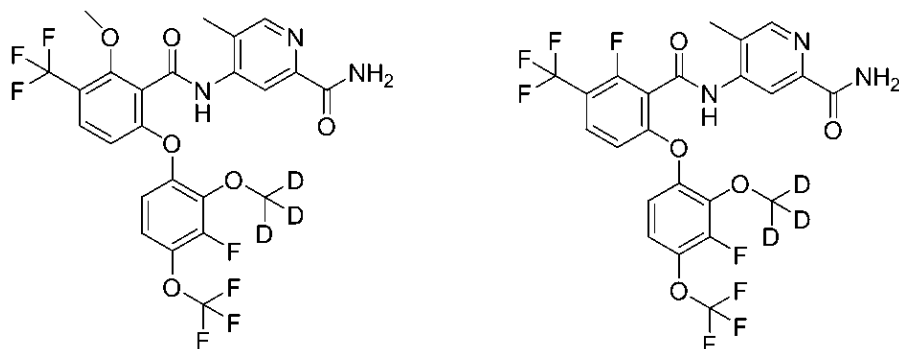
実施例175

4-[6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(226)

4-[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(227)

20

【化571】



30

【1616】

工程1: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化572】



40

【1617】

2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(1g、3.1mmol)のDCM(15mL)中の氷冷溶液に、DMF(25 μ L、0.32mmol)を添加し、その後、塩化オキサリル(810 μ L、9.29mmol)を滴下により添加し、そして2時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。この酸塩化物残渣のDCM中の溶液(15mL)に、氷浴内で、2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン(HCl塩)(970mg、4.34mmol)を添加し、その後、トリエチルアミン(2.6mL、18.65mmol)を添加した。得られた混合物を攪拌し、そして2時間かけて室温まで温めた。反応混合物を水(10mL)でク

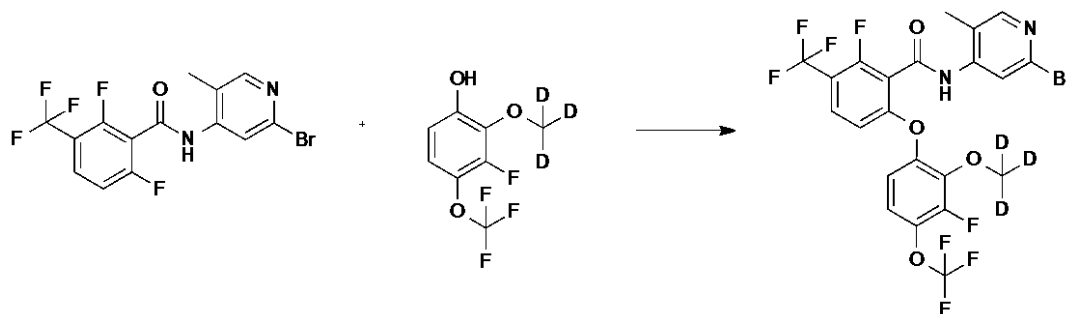
50

エンチし、そしてDCM (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジにより乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、褐色蠟状固体を得た。この生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100%の酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、そしてDCMで摩砕して、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (320 mg、26%) を得た。ESI-MS m/z calc. 393.97, found 395.0 (M+1)+; 393.0 (M-1)-; 保持時間(方法F): 0.91分 (1.5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 3H) ppm。

【1618】

工程2: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化573】



【1619】

N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (320 mg、0.81 mmol)、炭酸セシウム (415 mg、1.274 mmol) および3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (実施例169の工程2に記載されるように調製、196 mg、0.86 mmol) をDMF (4.8 mL) 中で合わせ、そして30℃で10日間攪拌し、次いで40℃でさらに4日間攪拌した。この混合物をHPLC (37~100%のアセトニトリル/水/0.1%の水酸化アンモニウム) により精製し、そしてフリーズドライして、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (157 mg、32%) を得た。ESI-MS m/z calc. 604.26, found 606.0 (M+1)+; 603.9 (M-1)-; 保持時間(方法F): 1.10分 (1.5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H) ppm。

【1620】

工程3: 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ] -5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

10

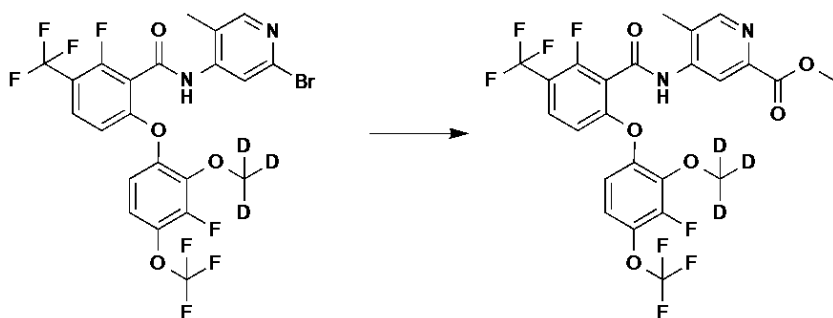
20

30

40

50

【化 5 7 4】



10

【1 6 2 1】

耐圧チューブ内で、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(157mg、0.26mmol)をメタノール(7.4mL)に溶解させ、そしてトリエチルアミン(57mg、0.56mmol)およびPd(dppf)Cl₂·DCM(50mg、0.06mmol)を添加した。周囲温度で激しく攪拌しながら、一酸化炭素をこの反応混合物に5分間吹き込んだ。この反応混合物を密封し、そして75℃まで18時間加熱し、次いで室温まで冷却し、その後、減圧中で濃縮した。その生成物をHPLC(37~100%のアセトニトリル/水/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル(86mg、57%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 583.11, found 584.2 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 1.06分(1.5分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.60 - 8.49 (m, 2H), 7.87 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 9.4, 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm。

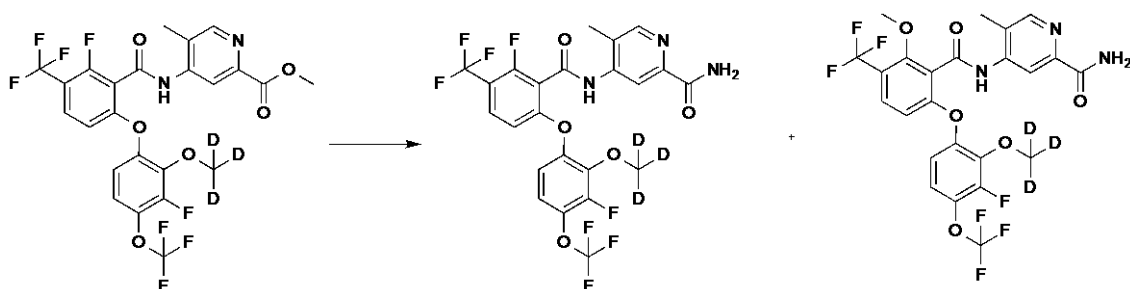
20

【1 6 2 2】

工程4: 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(227)および4-[[6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(226)

30

【化 5 7 5】



40

【1 6 2 3】

4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル(86mg、0.15mmol)をアンモニア(メタノール中7Mを4mL、28mmol)に溶解させ、そして40℃で

50

週末にわたり攪拌した。さらなるアンモニア（メタノール中 7 M を 2 mL、1.4 mmol）を添加し、そしてこの混合物を密封チューブ内で 60 °C までさらに 24 時間加熱した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そして SFC（（R, R）-Wheeler O1 カラム、80 % の CO₂ / 20 mM のアンモニアを含む 20 % のメタノール）により精製して、下記のものを得た：

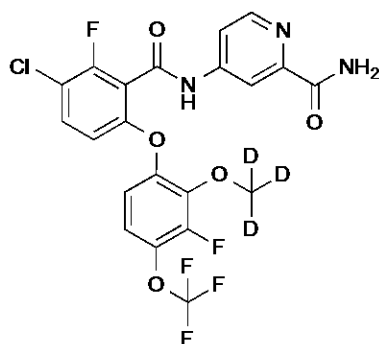
4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (227, 30 mg, 36%)。ESI-MS m/z calc. 568.11, found 569.2 (M+1)⁺; 567.1 (M-1)⁻; 保持時間(方法 E): 3.37 分 (5 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm、および

4-[[6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (226, 16 mg, 19%)。ESI-MS m/z calc. 580.13, found 581.2 (M+1)⁺; 579.1; 保持時間(方法 E): 3.39 分 (5 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.38 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (ddq, J = 8.9, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm。

実施例 176

4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (220)

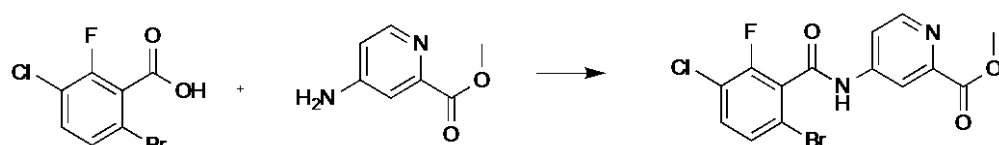
【化 576】



【1624】

工程 1: 4-[(6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化 577】



【1625】

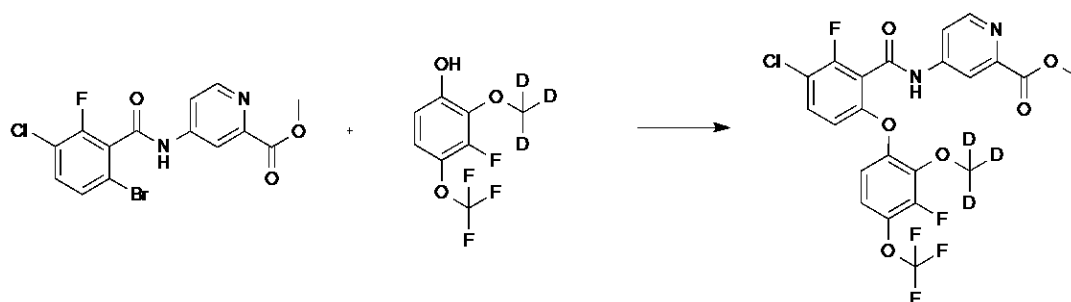
6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-安息香酸 (1.08 g, 4.27 mmol) の DCM (38 mL) 中の氷冷溶液に、DMF (89 μL, 1.15 mmol) を添加し、その後、塩化オキサリル (1.15 mL, 13.16 mmol) を滴下により添加し、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を白色固体として得た。次いで、この酸塩化物残渣の DCM 中の溶液 (38 mL) を、氷浴で冷却した 4-

アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (714 mg、4.69 mmol) および N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン (4.5 mL、25.84 mmol) の溶液に、滴下により添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を2NのNaOHと酢酸エチルとの間で分離した。その有機層を1Mのクエン酸で洗浄し、次いでブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして粗製残渣を得、これをHPLC (26~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム) により精製して、4-[(6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-ベンゾイル) アミノ] ピリジン-2-カルボン酸メチル (256 mg、15%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (dd, J = 5.4, 0.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.4, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.7, 7.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H) ppm。

【1626】

工程2: 4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化578】



【1627】

3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (165 mg、0.72 mmol)、4-[(6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-ベンゾイル) アミノ] ピリジン-2-カルボン酸メチル (256 mg、0.66 mmol) および炭酸セシウム (510 mg、1.565 mmol) のトルエン (5 mL) 中の混合物に、ヨウ化銅 (I) (45 mg、0.23 mmol) を添加し、そして得られた混合物を100℃で4時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そして1Mのクエン酸と酢酸エチルとの間で分配した。その有機物を水 (20 mL)、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。この粗生成物をHPLC (37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム) により精製して、4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (38 mg、10%) を得た。ESI-MS m/z calc. 535.06, found 535.9 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 1.02分 (1.5分間の実行)。

【1628】

工程3: 4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (220)

10

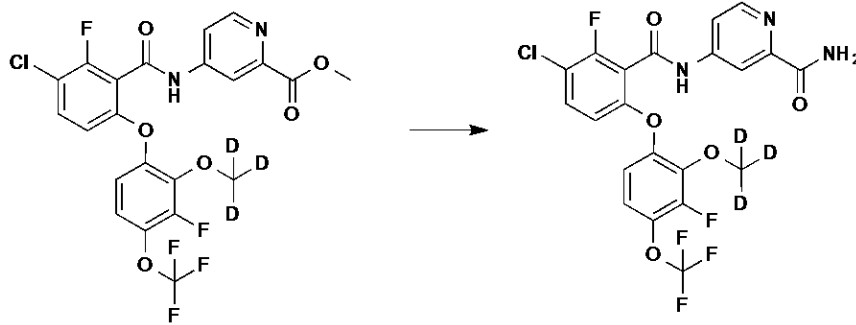
20

30

40

50

【化 5 7 9】



10

【1 6 2 9】

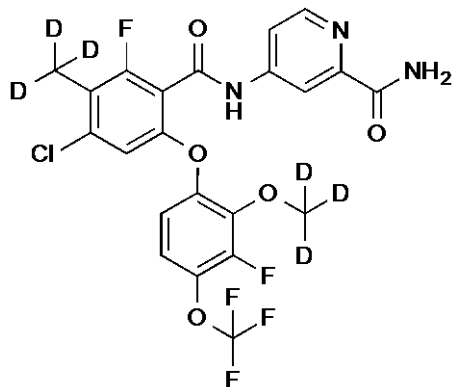
4-[[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(37mg、0.07mmol)およびアンモニア(メタノール中7Mを2mL、14.00mmol)の溶液を室温で24時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、4-[[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(35mg、92%)を得た。ESI-MS m/z calc. 520.07, found 521.2 ($M+1$); 保持時間(方法E): 3.34分(5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (br s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.43 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H) ppm。

20

実施例 177

4-[[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリジュウテリオメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(222)

【化 5 8 0】

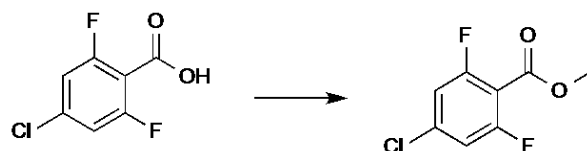


30

【1 6 3 0】

工程1: 4-クロロ-2,6-ジフルオロ安息香酸メチル

【化 5 8 1】



40

【1 6 3 1】

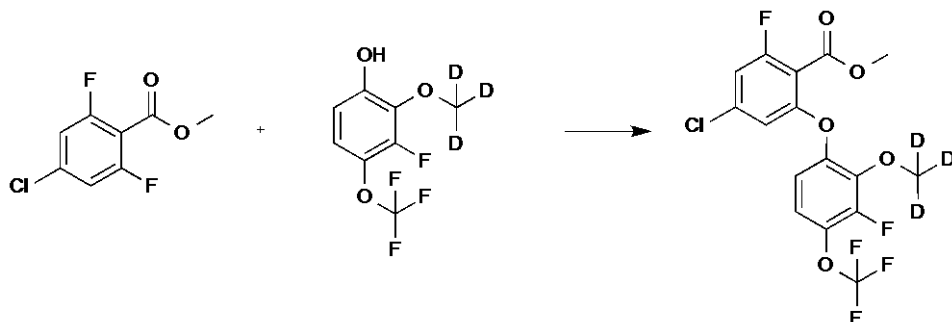
ヨードメタン(1.49mL、23.93mmol)を、4-クロロ-2,6-ジフル

50

オロー安息香酸（4 g、20.77 mmol）および炭酸セシウム（7.45 g、22.87 mmol）のDMF（40 mL）中の攪拌懸濁物に添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この混合物を水とジエチルエーテルとの間で分配した。その水層をジエチルエーテル（×2）でさらに抽出し、そして合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして、4-クロロ-2,6-ジフルオロ安息香酸メチル（4.33 g、100%）を得た。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 7.59 - 7.53 (m, 2H), 3.90 (s, 3H) ppm。

【1632】

工程2： 4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル
【化582】

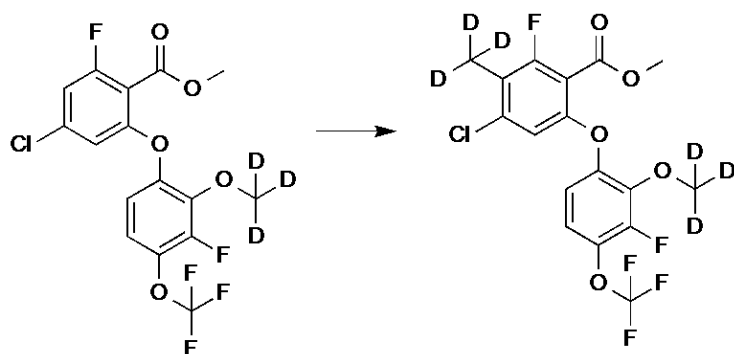


【1633】

炭酸セシウム（6.4 g、19.64 mmol）、3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール（3.11 g、13.57 mmol）および4-クロロ-2,6-ジフルオロ安息香酸メチル（2.67 g、12.92 mmol）のDMF（50 mL）中の混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで70℃で16時間攪拌した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして水（×3）およびブライン（×2）で洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル（4.88 g、91%）を黄色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 415.03, found 416.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 1.14分 (1.5分間の実行)。

【1634】

工程3： 4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリジュウテリオメチル)安息香酸メチル
【化583】



【1635】

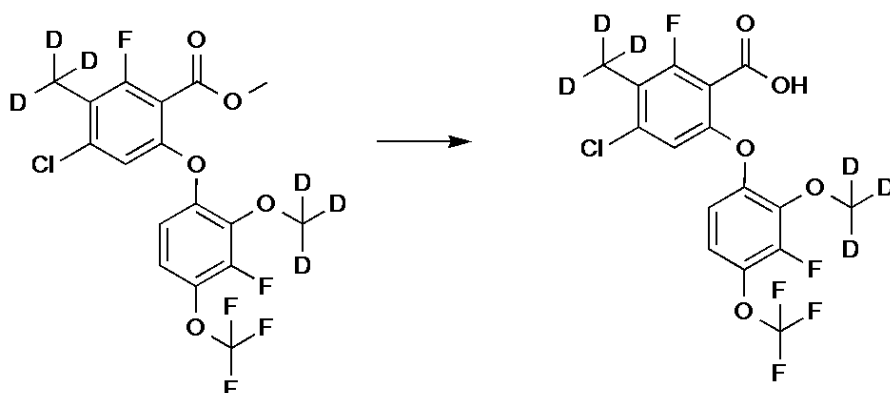
LDA（THF中2 Mの溶液を340 μL、0.68 mmol）を、4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオ

ロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸メチル (258 mg、0.62 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液に -78℃ で滴下により添加した。この反応物をこの温度で 10 分間攪拌し、次いでトリジュウテリオ (ヨード) メタン (60 μL、0.94 mmol) を添加した。この混合物を -78℃ で 30 分間攪拌し、次いで室温まで昇温させた。さらなる LDA (2 M を 340 μL、0.68 mmol) を -78℃ で添加し、そしてこの混合物をこの温度で 10 分間攪拌した。次いで、さらなるトリジュウテリオ (ヨード) メタン (60 μL、0.94 mmol) を添加し、そしてこの混合物を -78℃ で 30 分間攪拌し、次いで室温まで昇温させ、そして 30 分間攪拌した。この反応を、水の添加によりクエンチし、そしてこの混合物を酢酸エチル (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリジュウテリオメチル)安息香酸メチル (277 mg、100%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (ddt, J = 7.9, 6.5, 1.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm。

【1636】

工程4： 4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリジュウテリオメチル)安息香酸

【化584】



【1637】

4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリジュウテリオメチル)安息香酸メチル (277 mg、0.64 mmol) のメタノール (7 mL) 中のスラリーに、NaOH (2 M を 3.1 mL、6.2 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 50℃ で 24 時間攪拌した。この反応物を周囲温度まで冷却し、そしてその溶媒を減圧中で除去した。その残渣を水に溶解させ、そして 2 M の HCl 酸性にした。この混合物を酢酸エチル (×3) で抽出し、そして合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリジュウテリオメチル)安息香酸 (310 mg、100%) を黄色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 418.05, found 416.9 (M-1)-; 保持時間 (方法 F): 0.76 分 (1.5 分間の実行)。

【1638】

工程5： 4-[4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリジュウテリオメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

10

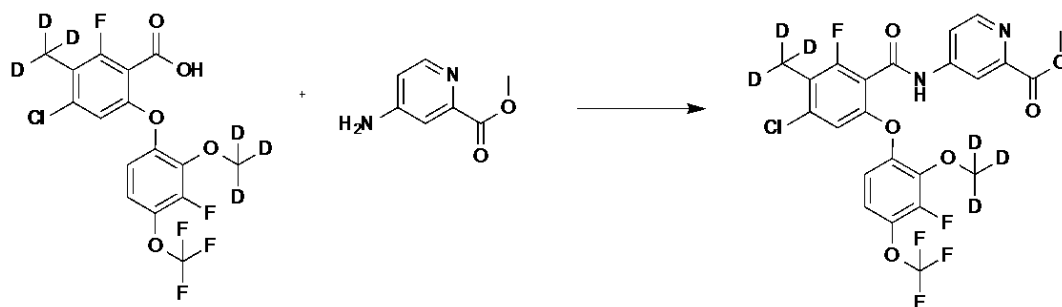
20

30

40

50

【化 5 8 5】



10

【1 6 3 9】

4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリジュウテリオメチル)安息香酸 (300 mg、0.71 mmol) の DCM (10 mL) 中の氷冷溶液に、DMF (15 μ L、0.19 mmol) を添加し、その後、塩化オキサリル (193 μ L、2.21 mmol) を滴下により添加した。この反応物を 1 時間攪拌し、その後、減圧中で濃縮して、酸塩化物を得た。次いで、この酸塩化物残渣の DCM 中の溶液 (10 mL) を、4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (130 mg、0.85 mmol) および N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン (740 μ L、4.28 mmol) の氷冷溶液に滴下により添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を 2 N の NaOH および酢酸エチルで分配した。その有機層を 1 M のクエン酸、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、粗製残渣を得、これを HPLC (37~100% のアセトニトリル/0.1% の水酸化アンモニウム) により精製して、4-[4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリジュウテリオメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (70 mg、18%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 552.09, found 553.2 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 F): 1.07 分 (1.5 分間の実行)。

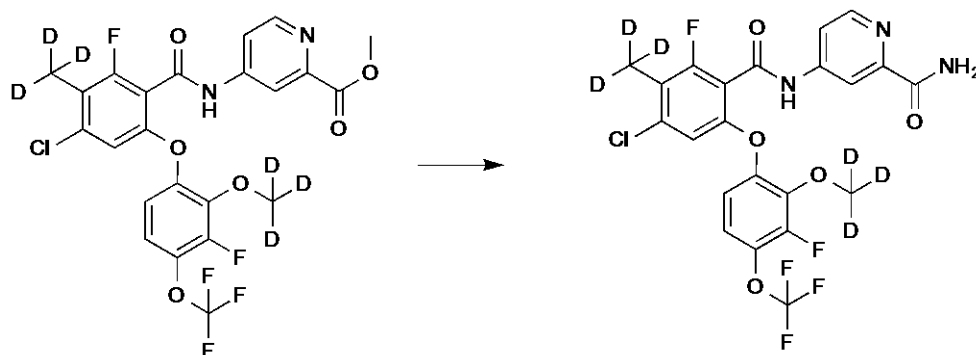
20

【1 6 4 0】

工程 6: 4-[4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリジュウテリオメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (222)

30

【化 5 8 6】



40

【1 6 4 1】

4-[4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリジュウテリオメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (70 mg、0.126 mmol) およびアンモニア (メタノール中 7 M を 4 mL、28.00 mmol) の溶液を室温で 24 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、粗製物質を得、これを HPLC (37~100% のアセトニトリル/0.1% の水酸化アンモニウム) により精製して

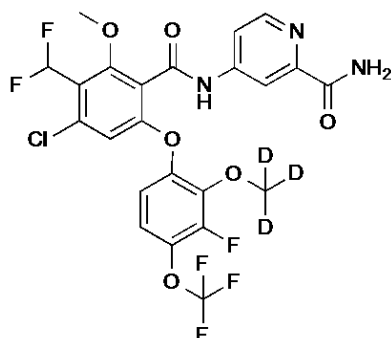
50

、4-[[4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリジュウテリオメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(42mg、61%)を得た。ESI-MS m/z calc. 537.09, found 538.2 (M+1)+; 保持時間(方法E): 3.38分(5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.32 (ddd, J = 9.4, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H) ppm。

実施例 178

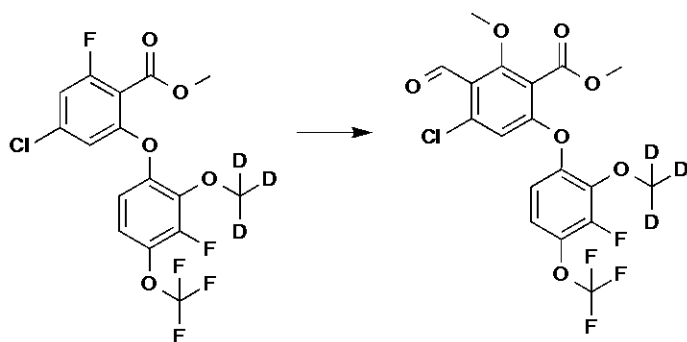
4-[[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(233)

【化587】



【1642】

工程1: 4-クロロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-ホルミル-2-メトキシ安息香酸メチル
【化588】



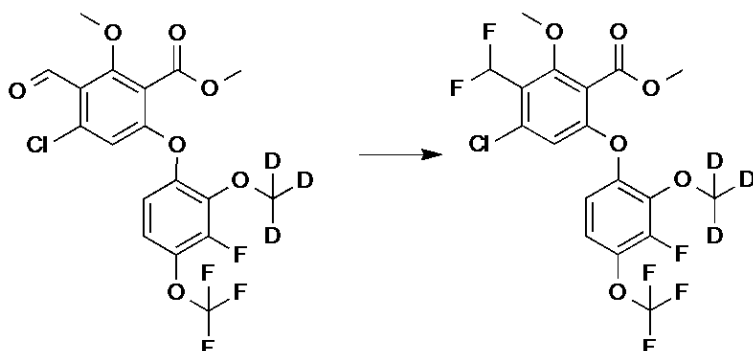
【1643】

LDA(2Mを2.4mL、4.80mmol)を、4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル(上記実施例177の工程2に記載されるように調製、11.33g、3.19mmol)のTHF(15mL)中の溶液に-78℃で滴下により添加した。この反応物をこの温度で30分間攪拌し、次いでギ酸メチル(2mL、32.44mmol)を添加した。この混合物を-78℃で30分間攪拌し、次いで30分間かけて周囲温度まで昇温させた。この反応を、水の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル(×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、4-クロロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-ホルミル-2-メトキシ安息香酸メチル(1.60g、100%)を得た。ESI-MS m/z calc. 455.05, found 456.0 (M+1)+; 保持時間(方法F): 1.05分(1.5分間の実行)。

【1644】

工程2： 4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシ安息香酸メチル

【化589】



10

【1645】

DCM (7 mL) 中の Deoxo-fluor (3.55 g、16.03 mmol) を、4-クロロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-ホルミル-2-メトキシ安息香酸メチル (1.22 g、2.68 mmol) の DCM (9 mL) 中の溶液に添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌した。この反応を、NaHCO₃の飽和溶液上に注ぐことによりクエンチし、次いで室温で30分間攪拌した。その層を分離し、そしてその水層をDCM (×2) で抽出した。その有機抽出物を合わせ、そして水、次いでブラインで洗浄して、粗製の4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシ安息香酸メチル (1.4 g、110%) を橙色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 477.05, found 478.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 1.14分 (1.5分間の実行)。

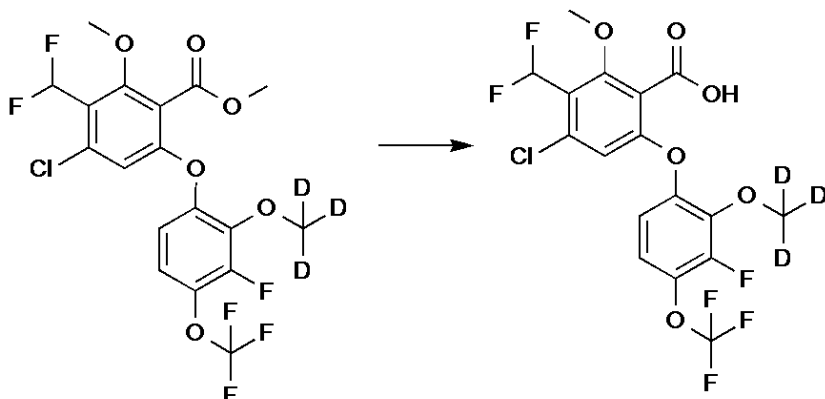
20

【1646】

工程3： 4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシ安息香酸

30

【化590】



40

【1647】

4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシ安息香酸メチル (1.28 g、2.675 mmol) のメタノール (30 mL) 中の溶液に、NaOH (2 M を 13 mL、26.0 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を50℃で4時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、そしてその溶媒を減圧中で除去した。その

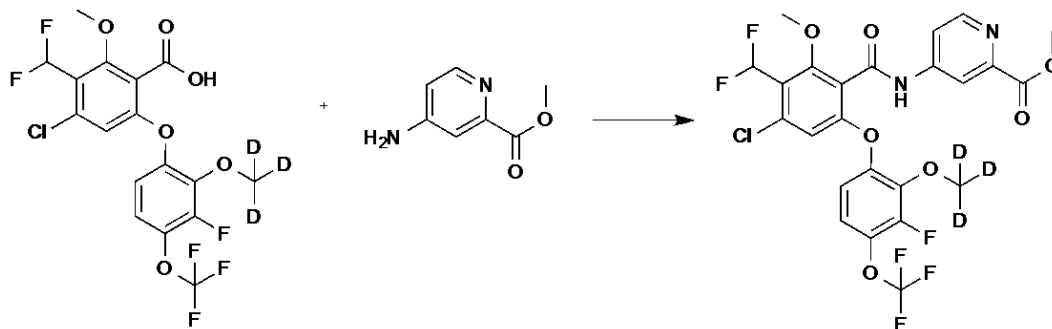
50

残渣を水に入れ、そして2 MのHClで酸性にした。この混合物を酢酸エチル(×3)で抽出し、そして合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、粗製の4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシ-安息香酸(1.21 g、98%)を橙色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 463.03, found 464.0 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 0.78分(1.5分間の実行)。

【1648】

工程4: 4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシ-ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化591】



【1649】

4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシ-安息香酸(402 mg、0.87 mmol)のDCM(13 mL)中の氷冷溶液に、DMF(18 μL、0.23 mmol)を添加し、その後、塩化オキサリル(235 μL、2.68 mmol)を滴下により添加し、そしてこの混合物を1時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を得た。次いで、この酸塩化物残渣のDCM中の溶液(13 mL)を、氷浴で冷却した4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(162 mg、1.07 mmol)およびN-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン(900 μL、5.18 mmol)の溶液に滴下により添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣をHPLC(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシ-ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(162 mg、31%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 597.08, found 598.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法F): 1.05分(1.5分間の実行)。

【1650】

工程5: 4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシ-ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(233)

10

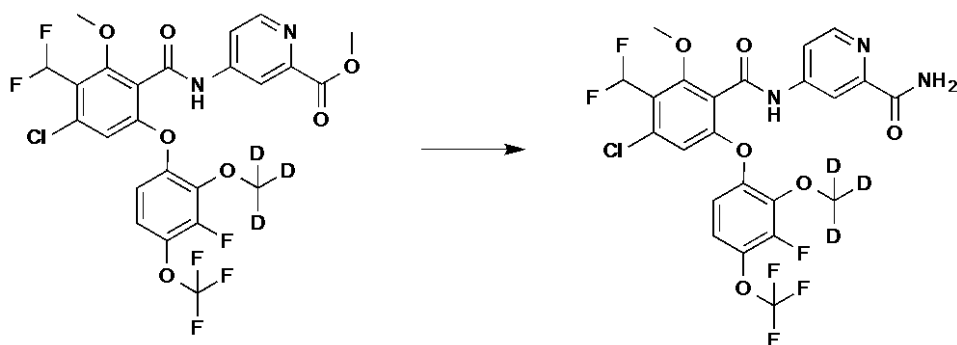
20

30

40

50

【化 5 9 2】



10

【1 6 5 1】

4-[[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(162.3mg、0.2715mmol)およびアンモニア(メタノール中7Mを8.8mL、61.6mmol)の溶液を周囲温度で24時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、粗製物質を得、これをHPLC(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-メトキシベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(74mg、44%)を得た。ESI-MS m/z calc. 582.08, found 583.2 ($M+1$); 保持時間(方法E): 3.39分(5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.28 (t, J = 52.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.91 (s, 3H) ppm。

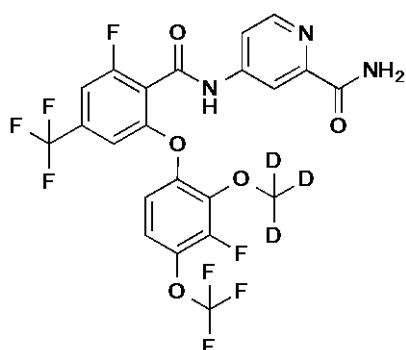
20

実施例 179

4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(223)

30

【化 5 9 3】



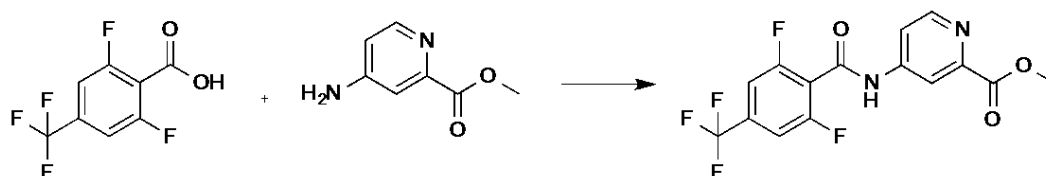
40

【1 6 5 2】

工程1: 4-[[2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

50

【化594】



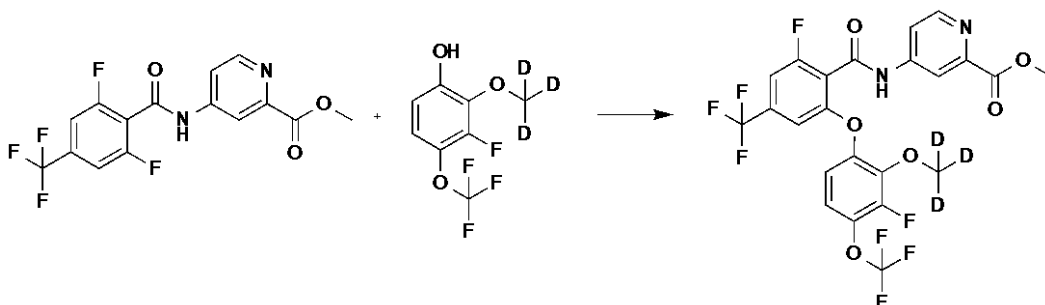
【1653】

2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(350mg、1.08mmol)のDCM(5mL)中の氷冷溶液に、DMF(8μL、0.11mmol)を添加し、その後、塩化オキサリル(28μL、3.25mmol)を滴下により添加した。この反応物を2時間攪拌し、その後、減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。この酸塩化物のDCM中の溶液(5mL)に、氷浴内で、4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(HCl塩)(287mg、1.52mmol)を添加し、その後、トリエチルアミン(900μL、6.51mmol)を添加した。得られた混合物を攪拌し、そして2時間かけて室温まで温めた。この反応混合物を水(10mL)でクエンチし、そしてDCM(2×10mL)で抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジにより乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、4-[[2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(205mg、53%)を褐色蠟状固体として得た。ESI-MS m/z calc. 360.05, found 361.1 (M+1)+; 359.0 (M-1)-; 保持時間(方法F): 0.85分(1.5分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.90 (s, 3H) ppm.

【1654】

工程2: 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化595】



【1655】

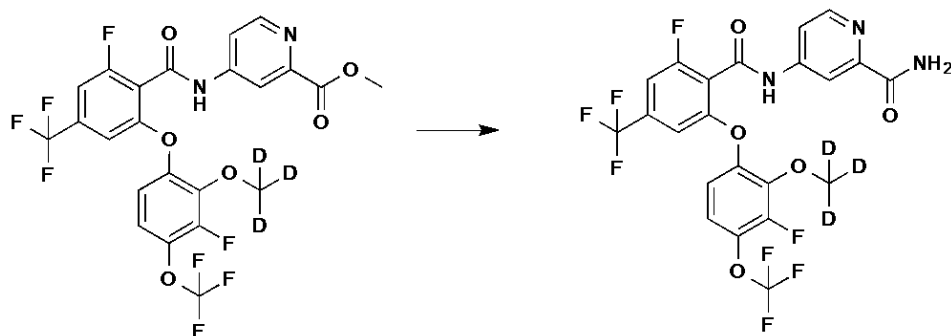
4-[[2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(205mg、0.57mmol)、炭酸セシウム(291mg、0.89mmol)および3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(140mg、0.61mmol)をDMF(3mL)中で合わせ、そして30℃で1日間攪拌した。この混合物をHPLC(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(324mg、100%)を得た。ESI-MS m/z calc. 569.09, found 570.2 (M+1)+; 568.1 (M-1)-; 保持時間(方法F): 1.09分(1.5分間)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 5.4, 0.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.34

(ddt, $J = 8.1, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 9.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm。

【1656】

工程3： 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(223)

【化596】



10

【1657】

4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(100mg、0.176mmol)をアンモニア(メタノール中7Mを5mL、35mmol)に溶解させ、そして31℃で7時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(53mg、45%)を得た。ESI-MS m/z calc. 554.09, found 555.1 ($M+1$)+; 553.0 ($M-1$)-; 保持時間(方法E): 3.42分(5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (s, 1H), 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.37 - 8.26 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.35 (ddt, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 9.3, 2.2$ Hz, 1H) ppm。

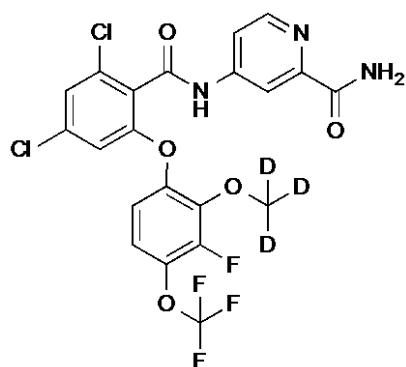
20

30

実施例180

4-[[2,4-ジクロロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(224)

【化597】



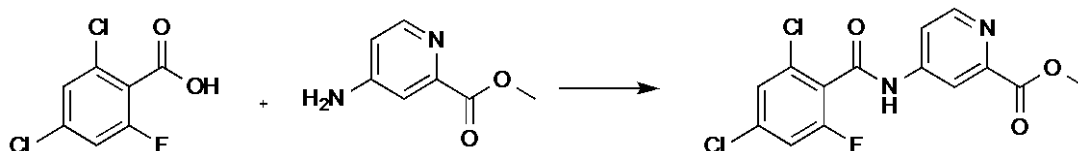
40

【1658】

工程1： 4-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

50

【化598】



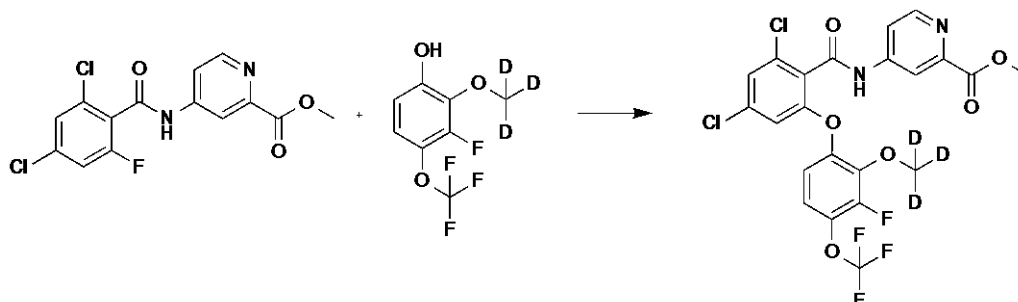
【1659】

2,4-ジクロロ-6-フルオロ-安息香酸 (300 mg、1.01 mmol) の DCM (5 mL) 中の氷冷溶液に、DMF (8 μ L、0.10 mmol) を添加し、その後、塩化オキサリル (263 μ L、3.015 mmol) を滴下により添加し、そして反応物を 2 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。この酸塩化物の DCM 中の溶液 (5 mL) を、4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (HCl 塩) (266 mg、1.41 mmol) およびトリエチルアミン (840 μ L、6.03 mmol) の溶液に氷浴内で滴下により添加した。得られた混合物を攪拌し、そして 2 時間かけて室温まで温めた。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、そして DCM (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジにより乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、4-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (189 mg、55%) を褐色蠟状固体として得た。ESI-MS m/z calc. 342.00, found 343.0 (M+1)⁺; 340.9 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 0.82分 (1.5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H) ppm.

【1660】

工程2: 4-[[2,4-ジクロロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化599】



【1661】

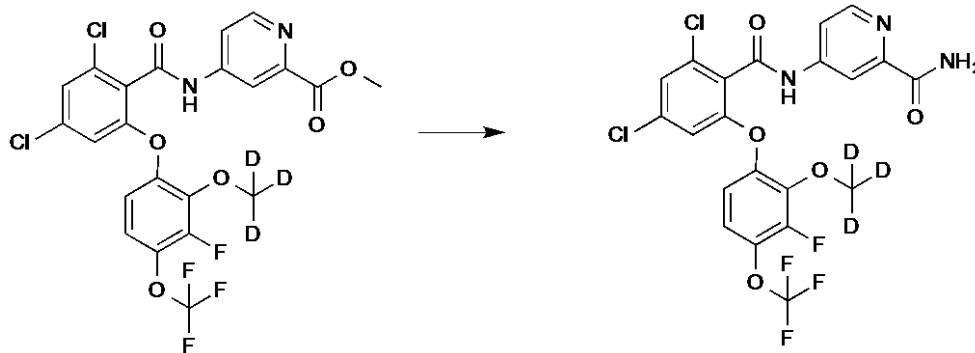
4-[(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (189 mg、0.55 mmol)、炭酸セシウム (282 mg、0.87 mmol) および 3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (134 mg、0.58 mmol) を DMF (3 mL) 中で合わせ、そして 30°C で 11 日間攪拌した。さらに 1 当量のフェノールを添加し、そしてその温度を 70°C まで 2 時間上昇させ、次いで 110°C で一晚上昇させた。この混合物を HPLC (37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム) により精製して、4-[[2,4-ジクロロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (8.5 mg、3%) を得た。ESI-MS m/z calc. 551.03, found 552.1 (M+1)⁺; 550.0 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 1.06分 (1.5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.3

7 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.34 (ddd, $J = 9.3, 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H) ppm。

【1662】

工程3： [[2, 4-ジクロロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(224)

【化600】



10

【1663】

4-[[2, 4-ジクロロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(20mg、0.036mmol)をアンモニア(メタノール中7Mを1mL、7.0mmol)に溶解させ、そして31℃で7時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてHPLC(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[2, 4-ジクロロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(3.1mg、16%)を得た。ESI-MS m/z calc. 536.04, found 537.2 ($M+1$); 537.2 ($M-1$); 保持時間(方法E): 3.23分(5分間の方法)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 6.3, 2.4$ Hz, 2H), 7.34 (ddd, $J = 9.3, 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 9.3, 2.2$ Hz, 1H) ppm。

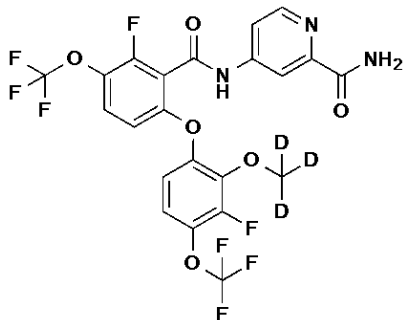
20

30

実施例181

4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(225)

【化601】



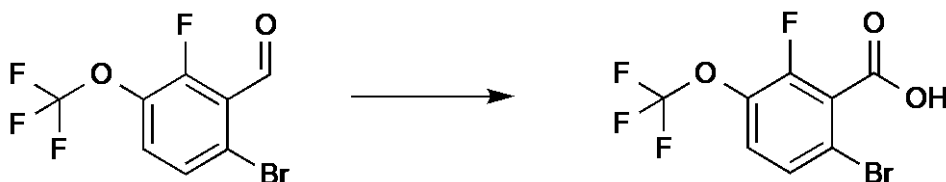
40

【1664】

工程1： 6-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

50

【化 6 0 2】

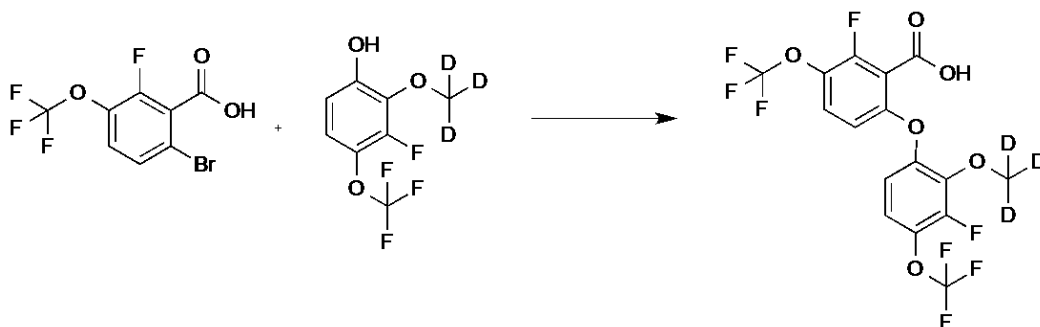


【1 6 6 5】

6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(2.8 g、9.76 mmol)の、tert-ブタノール(15 mL)、水(15 mL)およびアセトニトリル(15 mL)中の懸濁物に、リン酸二水素ナトリウム(3.53 g、29.4 mmol)および2-メチル-2-ブテン(5.6 mL、52.9 mmol)を添加した。亜塩素酸ナトリウム(2.7 g、29.9 mmol)を少しずつ添加し、そしてこの添加中に発熱が観察されたので、この反応物を氷浴内で冷却した。この反応物を氷浴から取り出し、そして室温まで温めた。20分後、この反応混合物を水性HCl(1 Mを140 mL、140 mmol)で酸性にし、そして酢酸エチルで希釈した。2つの層を分離し、そしてその水層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(0~15%のメタノール/0.2%のAcOHを含むジクロロメタン)により精製して、6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(2.10 g、71%)を得た。ESI-MS m/z calc. 301.92, found 304.0 (M+1)+; 保持時間(方法A): 0.52分(1分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.52 (br s, 1H), 7.78 - 7.56 (m, 2H) ppm。

【1 6 6 6】

工程2: 2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸
【化 6 0 3】



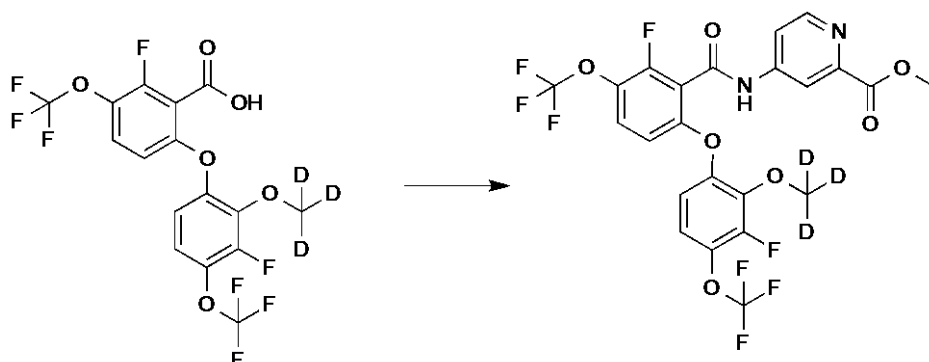
【1 6 6 7】

6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(400 mg、1.32 mmol)、3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(274 mg、1.20 mmol)および炭酸セシウム(460 mg、1.41 mmol)のトルエン(4.2 mL)中の混合物に、ヨウ化銅(I)(89 mg、0.47 mmol)を添加し、そしてこの混合物を100℃で激しく攪拌しながら18時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、次いで2 MのHClで酸性にし、濾過し、そしてその水層を酢酸エチル中に抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(580 mg、97%)を得た。ESI-MS m/z calc. 451.04, found 452.0 (M+1)+; 保持時間(方法F): 0.78分(1.5分間の実行)。

【1 6 6 8】

工程3: 4-[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸]

キシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボン酸メチル
 【化604】



10

【1669】

2-フルオロ-6- [3-フルオロ-2- (トリジュウテリオメトキシ) - 4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3- (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (500 mg、1.11 mmol) の DCM (12 mL) 中の氷冷溶液に、DMF (10 μ L、0.12 mmol) を添加し、その後、塩化オキサリル (290 μ L、3.324 mmol) を滴下により添加し、そして2時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色蠟状固体として得た。この酸塩化物の DCM 中の溶液 (12 mL) を 4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (HCl 塩) (294 mg、1.56 mmol) およびトリエチルアミン (925 μ L、6.64 mmol) の溶液に氷浴内で滴下により添加した。得られた混合物を撹拌し、そして一晩で室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そして HPLC (37~100% のアセトニトリル/0.1% の水酸化アンモニウム) により精製して、4- [[2-フルオロ-6- [3-フルオロ-2- (トリジュウテリオメトキシ) - 4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3- (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボン酸メチル (160 mg、25%) を淡白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 585.09, found 586.2 ($M+1$)+; 584.0 ($M-1$)-; 保持時間(方法F): 1.05分 (1.5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm。

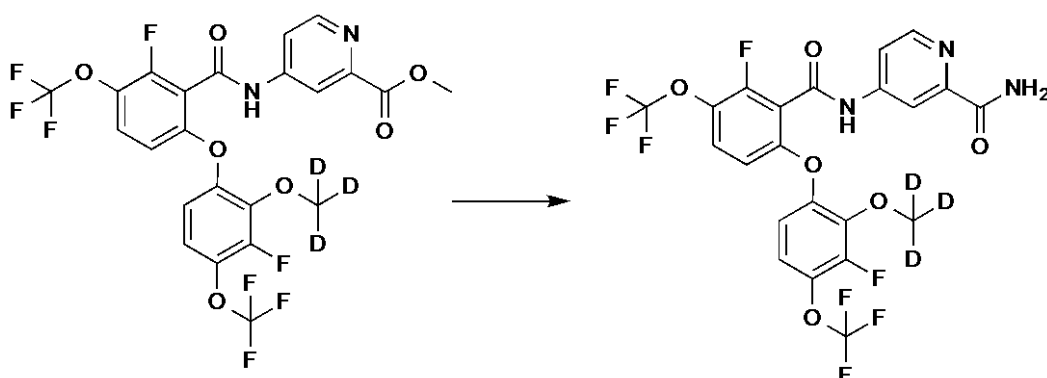
20

30

【1670】

工程4: 4- [[2-フルオロ-6- [3-フルオロ-2- (トリジュウテリオメトキシ) - 4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3- (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (225)

【化605】



40

50

【1671】

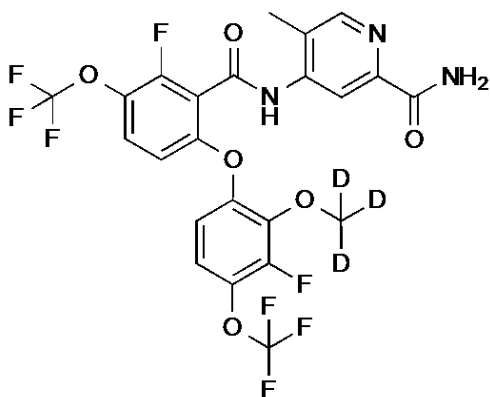
4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(80mg、0.14mmol)をアンモニア(メタノール中7Mを3mL、21mmol)に溶解させ、そして40℃で5時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(64mg、81%)を得た。ESI-MS m/z calc. 570.09, found 571.5 (M+1)⁺; 569.0 (M-1)⁻; 保持時間(方法E): 3.37分(5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H), 8.57 - 8.45 (m, 2H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.36 (tq, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.09 - 6.92 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm。

10

実施例182

4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(231)

【化606】

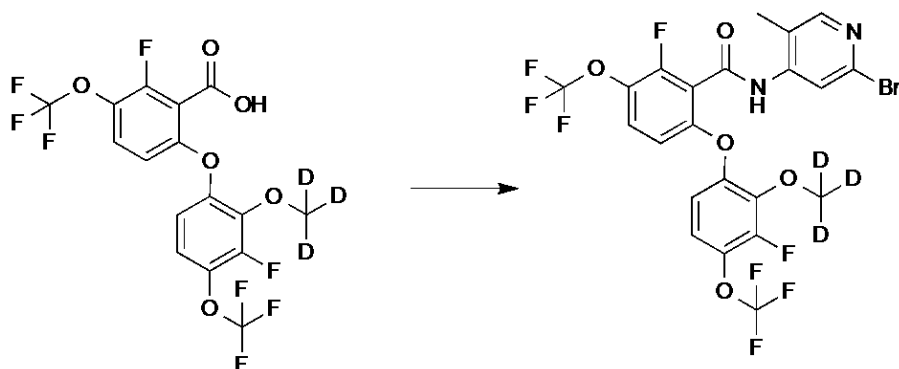


20

【1672】

工程1: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

【化607】



40

【1673】

2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(実施例181の工程2に記載されるように調製、580mg、1.23mmol)のDCM(14mL)中の氷冷溶液に、DMF(10μL、0.14mmol)を添加し、その後、塩化オ

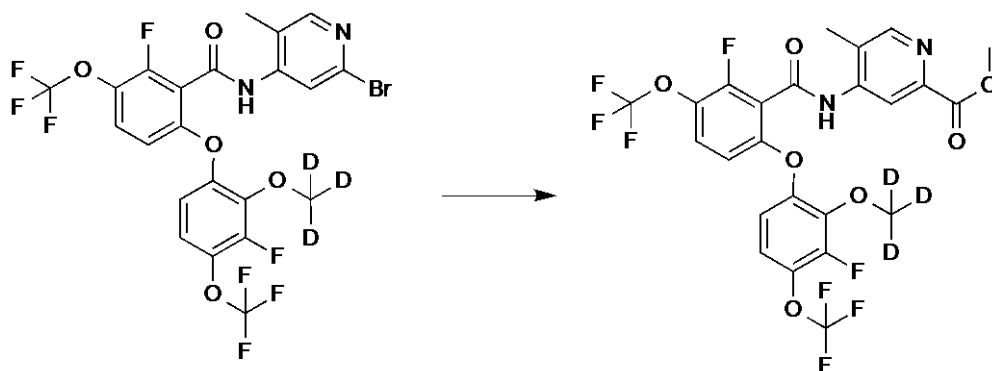
50

キサリル (340 μ L、3.85 mmol) を滴下により添加した。この反応物を2時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色蠟状固体として得た。この酸塩化物のDCM中の溶液(14 mL)を、2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン(HCl塩)(404 mg、1.81 mmol)およびトリエチルアミン(1.07 mL、7.67 mmol)の溶液に氷浴内で滴下により添加した。得られた混合物を攪拌し、そして室温まで温め、そして18時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてHPLC(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(185 mg、23%)を淡白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 619.01, found 622.1 (M+1)+; 620.1 (M-1)-; 保持時間(方法F): 1.15分(1.5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.38 (ddt, J = 9.4, 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 0.7 Hz, 3H) ppm。

【1674】

工程2: 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル] アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化608】



【1675】

耐圧チューブ内で、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(180 mg、0.29 mmol)をメタノール(9 mL)に溶解させ、そしてトリエチルアミン(8 μ L、0.63 mmol)およびPd(dppf)Cl₂・DCM(56 mg、0.07 mmol)を添加した。一酸化炭素をこの反応混合物に周囲温度で5分間吹き込んだ。この反応混合物を密封し、そして75℃で18時間加熱し、次いで室温まで冷却した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてHPLC(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル] アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル(84 mg、48%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 599.10, found 600.2 (M+1)+; 598.1 (M-1)-; 保持時間(方法F): 1.05分(1.5分間の実行)。

【1676】

工程3: 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル] アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(231)

10

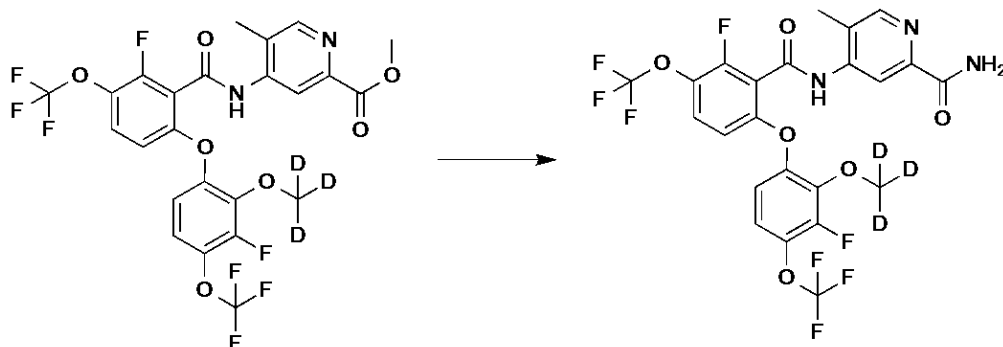
20

30

40

50

【化609】



10

【1677】

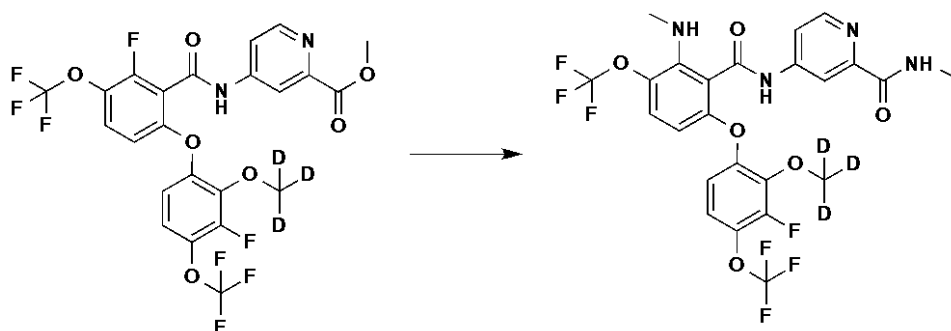
4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル(84mg、0.14mmol)をアンモニア(メタノール中7Mを3mL、21mmol)に溶解させ、そして40℃で18時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(55mg、65%)を得た。ESI-MS m/z calc. 584.10, found 585.2 (M+1)+; 583.0 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.39分(5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.77 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 7.15 - 6.95 (m, 2H), 6.64 - 6.51 (m, 1H), 5.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H) ppm。

20

実施例183

4-[[6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(メチルアミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(230)

【化610】



30

【1678】

4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(実施例181の工程3に記載されるように調製、20mg、0.03mmol)をメタンアミン(2Mを35 μ L、0.07mmol)およびTHF(0.5mL)に溶解させ、そして50℃で18時間、次いで40℃で4日間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、4-[[6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(メチルアミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(6.3mg、31%)を得た。ESI-MS m/z calc. 595.14, found 596.0 (M+1)+; 594.4 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.47分(5分間の実行)。

40

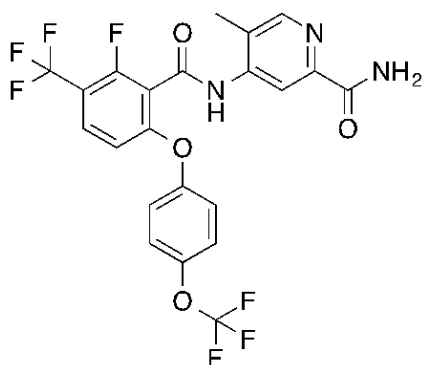
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.71 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (dq, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.00 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 6.5, 5.0 Hz, 6H) ppm。

実施例 184

4-[[2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (242)

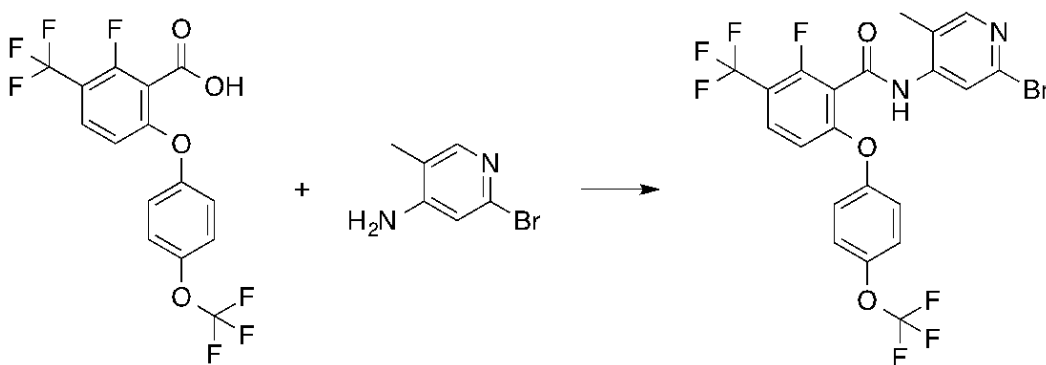
【化611】



【1679】

工程1: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化612】



【1680】

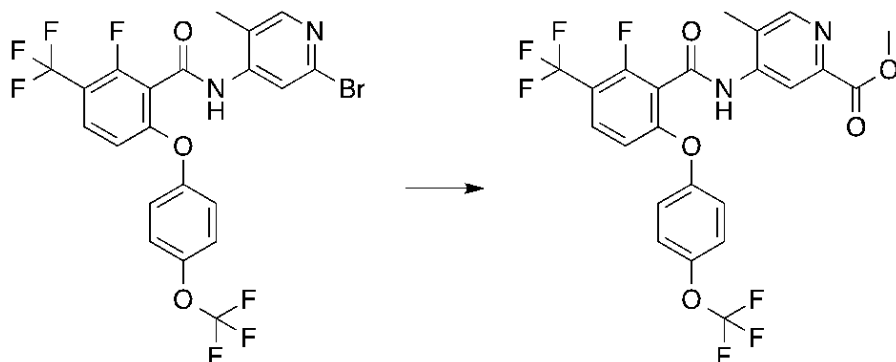
2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(実施例15の工程1に記載されるように調製、270mg、0.70mmol)のDCM(4mL)中の氷冷溶液に、DMF(10 μ L、0.13mmol)を添加し、そしてオキサリルジクロリド(295 μ L、3.38mmol)を滴下により添加し、そして2時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。その残渣をDCM(4mL)に溶解させ、そして2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン(237mg、1.27mmol)およびトリエチルアミン(925 μ L、6.64mmol)のDCM(4mL)の溶液に氷浴内で滴下により添加した。得られた混合物を攪拌し、そして一晩で室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)により精製して、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(100mg、26%)を透明な蠟状固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.46 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz,

1H), 2.14 (d, J = 0.7 Hz, 3H) ppm。

【1681】

工程2： 4-[[2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化613】



10

【1682】

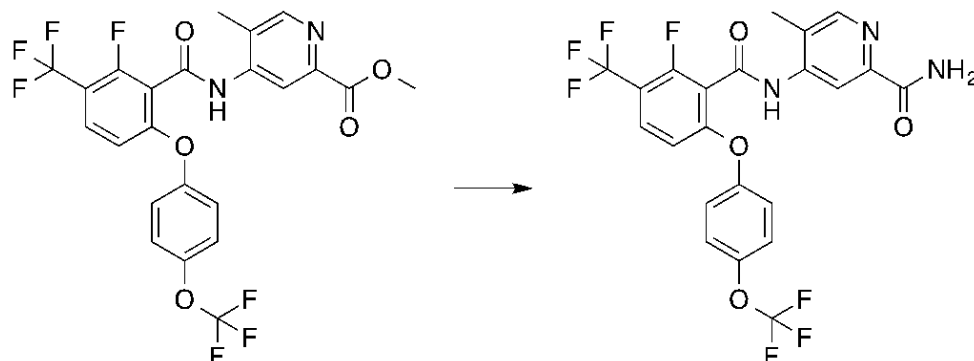
耐圧チューブ内で、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(100mg、0.18mmol)をメタノール(5mL)に溶解させ、そしてトリエチルアミン(58μL、0.42mmol)およびPd(dppf)Cl₂・DCM(42mg、0.05mmol)を添加した。COガスを、この反応混合物に5分間吹き込み、この間、室温で激しく撹拌した。この反応混合物を密封し、そして75℃まで一晩加熱し、次いで室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮して、4-[[2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル(90mg、94%)を得た。ESI-MS m/z calc. 532.09, found 533.6 (M+1)⁺; 531.7 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 0.97分 (1.5分間の実行)。

20

【1683】

工程3： 4-[[2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(242)

【化614】



40

【1684】

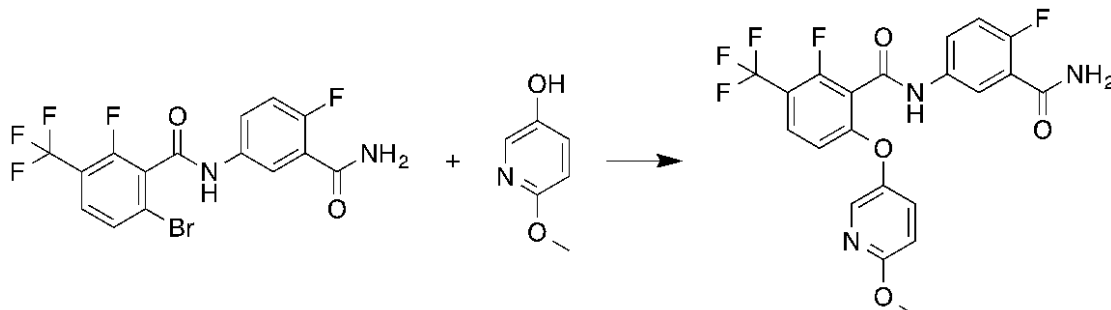
4-[[2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル(90mg、0.17mmol)をアンモニア(メタノール中7Mを5mL、35mmol)に溶解させ、そして室温で一晩撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてHPLC(37~100%のアセトニトリル/水/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]

50

]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (242, 1.8 mg, 2%) を得た。ESI-MS m/z calc. 517.09, found 518.6 (M+1)⁺; 516.7 (M-1)⁻; 保持時間(方法E): 3.24分 (5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 7.5 Hz, 3H) ppm。

実施例 185

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[(6-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (56)
【化615】



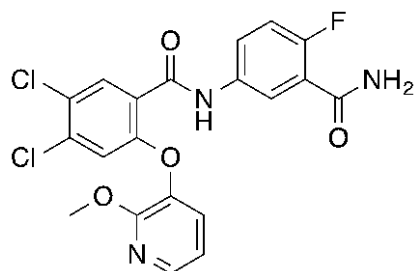
【1685】

6-ブロモ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (75 mg, 0.18 mmol, 実施例 140 に記載されるように調製)、炭酸セシウム (115 mg, 0.35 mmol) および 6-メトキシピリジン-3-オール (22 mg, 0.18 mmol) のトルエン (1.9 mL) 中の混合物に、窒素を吹き込んだ。2~3分後、ヨウ化銅 (7 mg, 0.04 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 100℃で 20分間攪拌した。この反応物を酢酸エチルおよび水で希釈した。その有機層を減圧中で濃縮し、そして HPLC (10~99%のアセトニトリル/5 mM の HCl) により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[(6-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (6 mg, 7%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 3.0, 0.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.63 (m, 5H), 7.30 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm。

実施例 186

【1686】

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-4,5-ジクロロ-2-[(2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]ベンズアミド (35)
【化616】



【1687】

工程 1: 4,5-ジクロロ-2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド

10

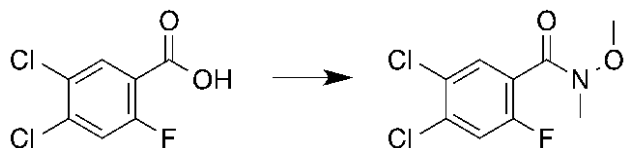
20

30

40

50

【化 6 1 7】



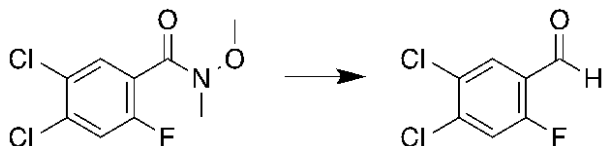
【1 6 8 8】

4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-安息香酸 (10 g、47.9 mmol)、HATU (20 g、52.6 mmol) および N-メトキシメタンアミン (HCl 塩) (4.67 g、47.9 mmol) の DMF (150 mL) 中の混合物を N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン (16.7 mL、95.7 mmol) で処理し、そして室温で 18 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、次いでジエチルエーテルで希釈し、そして 50% 飽和の重炭酸ナトリウム溶液 (×2) およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~30% の酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド (11.5 g、96%) を無色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 250.99, found 252.1 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 A): 0.54 分 (1 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.52 (br s, 3H), 3.27 (br s, 3H) ppm。

【1 6 8 9】

工程 2: 4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド

【化 6 1 8】



【1 6 9 0】

水素化アルミニウムリチウム (THF 中 2 M を 25 mL、50.1 mmol) の THF (105 mL) 中の攪拌混合物に、-78℃で、4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド (10.5 g、41.8 mmol) の無水 THF (53 mL) 中の溶液を、内部温度を -65℃未満に維持しながら 20 分間かけて滴下により添加した。この反応物を -78℃で 1 時間攪拌し、次いで攪拌している 1 N の水性 HCl (1 M を 210 mL、210 mmol) および氷中にゆっくりと注いだ。この混合物をジエチルエーテルで抽出し、そしてその有機層を 1 N の HCl およびブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド (7.98 g、99%) を白色のクリーム状固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.1 Hz, 1H) ppm。

【1 6 9 1】

工程 3: 4, 5-ジクロロ-2-[(2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]ベンズアルデヒド

10

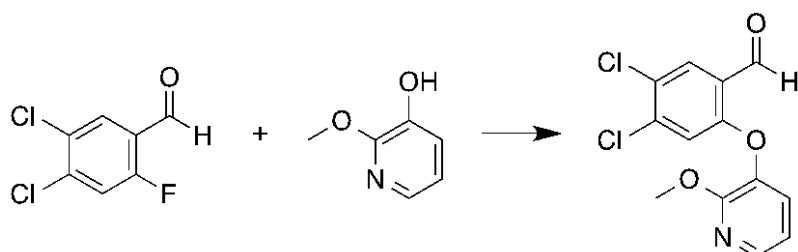
20

30

40

50

【化 6 1 9】

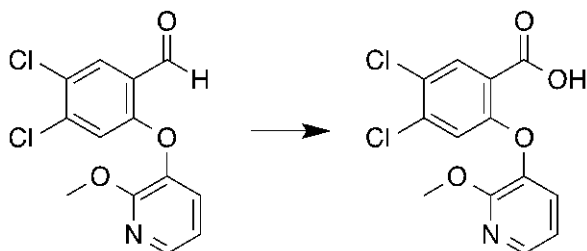


【1 6 9 2】

4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド (502 mg、2.60 mmol)、2-メトキシピリジン-3-オール (325 mg、2.60 mmol) および炭酸セシウム (1.02 g、3.12 mmol) の DMF (4 mL) 中の混合物を 75℃ で 10 分間加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、次いで水 (50 mL) で分配した。その水性部分を酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出し、そして合わせた有機物を飽和塩化ナトリウム溶液 (2 × 25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧中で濃縮した。その生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100% の酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、4, 5-ジクロロ-2-[(2-メトキシ-3-ピリジル) オキシ] ベンズアルデヒド (650 mg、84%) を得た。ESI-MS m/z calc. 297.00, found 298.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.68分 (1分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 3.87 (s, 3H) ppm。

【1 6 9 3】

工程 4: 4, 5-ジクロロ-2-[(2-メトキシ-3-ピリジル) オキシ] 安息香酸
【化 6 2 0】

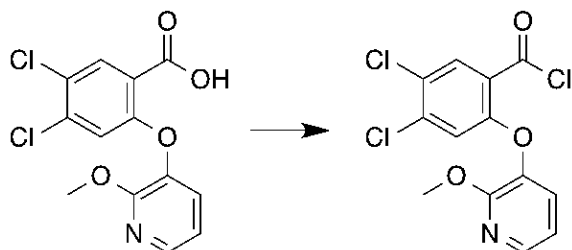


【1 6 9 4】

4, 5-ジクロロ-2-[(2-メトキシ-3-ピリジル) オキシ] ベンズアルデヒド (775 mg、2.60 mmol) の、*t*-ブタノール (5 mL)、水 (5 mL)、アセトニトリル (5 mL) 中の懸濁物に、リン酸二水素ナトリウム (940 mg、7.84 mmol)、2-メチル-2-ブテン (1.4 mL、13 mmol) および亜塩素酸ナトリウム (710 mg、7.85 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を 1 N の HCl で酸性にし、そして酢酸エチルで希釈した。その層を分離し、そしてその水性物質を酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、明黄色固体にした。この固体をヘキサン中でスラリー化し、そして濾過して、4, 5-ジクロロ-2-[(2-メトキシ-3-ピリジル) オキシ] 安息香酸 (610 mg、75%) を得た。ESI-MS m/z calc. 312.99, found 314.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法A): 0.59分 (1分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.40 (br s, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm。

【1 6 9 5】

工程 5 : 4, 5-ジクロロ-2-[(2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]ベンゾ
イルクロリド
【化 6 2 1】



10

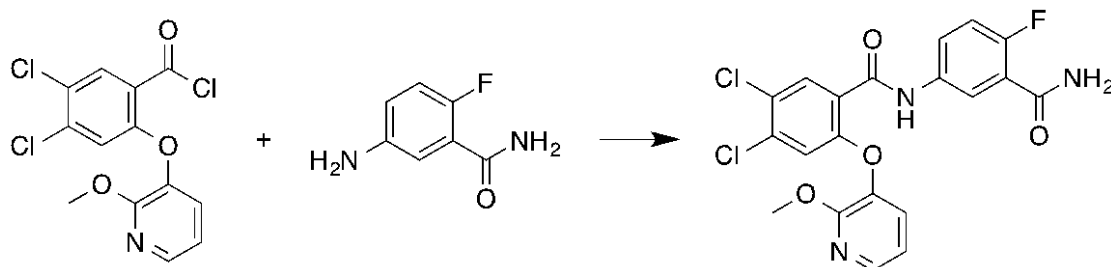
【1 6 9 6】

4, 5-ジクロロ-2-[(2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]安息香酸 (610 mg、1.94 mmol) および DMF (3 μ L、0.04 mmol) の DCM (9 mL) 中の溶液に、室温でオキサリルジクロリド (850 μ L、9.74 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで減圧中で濃縮し、そして DCM (3 $\times$ 25 mL) と共沸して、4, 5-ジクロロ-2-[(2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]ベンゾイルクロリド (640 mg、99%) を得た。この生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【1 6 9 7】

工程 6 : N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4, 5-ジクロロ-2-[(2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]ベンズアミド (35)

【化 6 2 2】



30

【1 6 9 8】

5-アミノ-2-フルオロベンズアミド (23 mg、0.15 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (78 μ L、0.45 mmol) の DCM (500 μ L) 中の溶液に、0℃で 4, 5-ジクロロ-2-[(2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]ベンゾイルクロリド (50 mg、0.15 mmol) の DCM (500 μ L) 中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を室温まで温め、そして 10 分間攪拌して、濃厚なスラリーを得た。このスラリーを濾過し、そしてその固体を最小量のアセトニトリルで洗浄した。得られた固体を水に再度懸濁させて、白色固体を得、これを濾過し、そして風乾した。この固体をヘキサンですすぎ、そして減圧下で乾燥させて、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4, 5-ジクロロ-2-[(2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]ベンズアミド (30 mg、45%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 449.03, found 450.1 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.59 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.75 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 10.2, 8.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H) ppm。

40

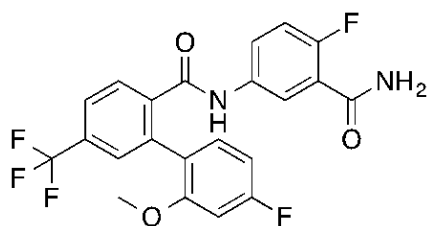
実施例 187

【1 6 9 9】

50

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (162)

【化623】

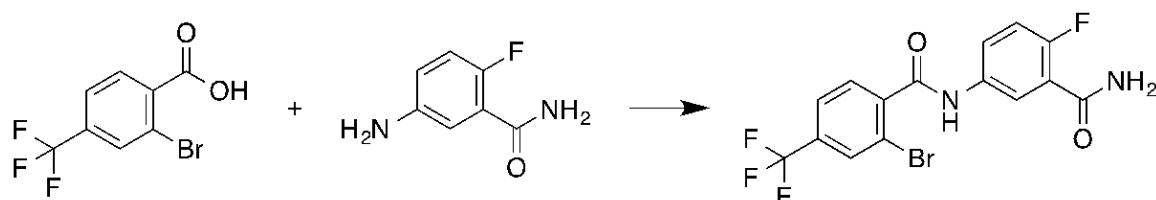


10

【1700】

工程1: 2-ブロモ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化624】



20

【1701】

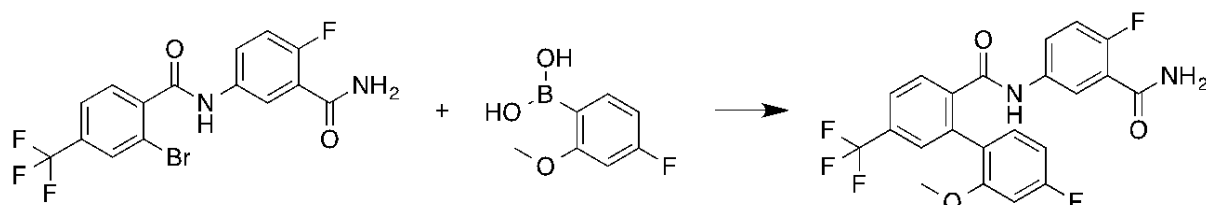
2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (400 mg、1.49 mmol)、5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド (261 mg、1.69 mmol)、トリエチルアミン (1.3 mL、9.33 mmol) および 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-トリオキシド (50% w/v を 3 mL、4.71 mmol) の酢酸イソプロピル (8 mL) 中の混合物を 100 °C で週末にわたり加熱した。この混合物を減圧中で濃縮し、そして DCM と重炭酸ナトリウムの飽和水溶液との間で分配した。その有機部分を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、2-ブロモ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (620 mg、103%) を無色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 403.98, found 405.0 (M+1)+; 403.0 (M-1)-; 保持時間 (方法F): 0.81 分 (1.5 分間の実行)。

30

【1702】

工程2: N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (162)

【化625】



40

【1703】

2-ブロモ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (71 mg、0.18 mmol)、(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)ボロン酸 (50 mg、0.29 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (29 mg、0.03 mmol) および炭酸ナトリウム (2 M を 300 μL、0.60 mmol) のジオキサン (4 mL) 中の混合物をマイクロ波内で 140 °C で 2 時間加熱した。この混合物を減圧中で濃縮し、そして HPLC (0~100% のアセトニトリル / 0.05% の T

50

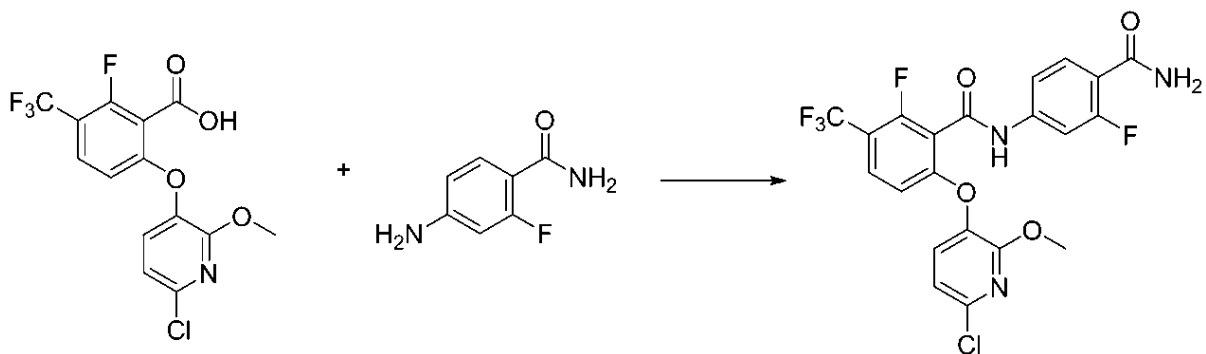
FA)により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(28 mg、33%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 450.10, found 451.2 ($M+1$)+; 449.2 ($M-1$)-;保持時間(方法E): 3.05分(5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 3H), 7.66 (tt, J = 4.5, 2.7 Hz, 4H), 7.36 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H) ppm。

実施例188

【1704】

N-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(67)

【化626】



【1705】

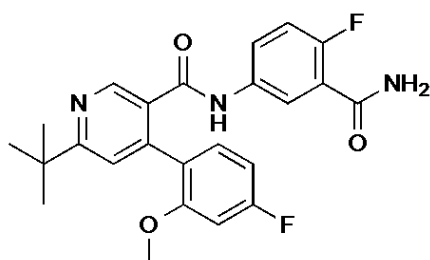
6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(96 mg、0.26 mmol、実施例128に記載されるように調製)およびHATU(111 mg、0.29 mmol)のDMF(1.5 mL)中の混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(102 μ L、0.58 mmol)を添加し、そして10分間攪拌した。次いで、4-アミノ-2-フルオロベンズアミド(45 mg、0.29 mmol)を添加し、そしてこの反応物を45℃で16時間攪拌した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(0~10%のメタノール/DCM)により精製し、次いでHPLC(10~99%のアセトニトリル/5 mMのHCl)によりさらに精製して、N-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(5 mg、3%)を得た。ESI-MS m/z calc. 501.05, found 502.0 ($M+1$)+;保持時間(方法B): 3.05分(3分間の実行)。

実施例189

【1706】

6-tert-ブチル-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(199)

【化627】



10

20

30

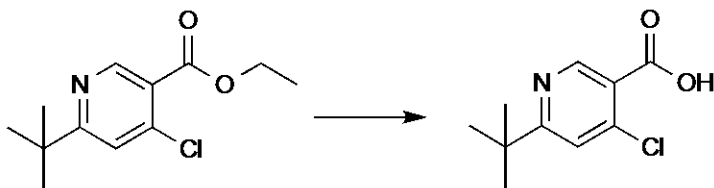
40

50

【1707】

工程1： 6-tert-ブチル-4-クロロピリジン-3-カルボン酸

【化628】



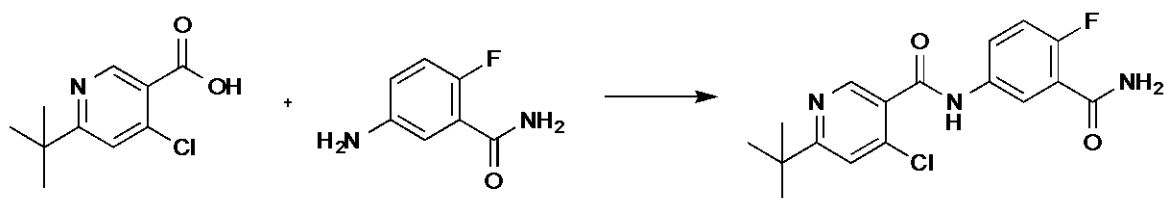
【1708】

水酸化リチウム（2Mを3mL、6.0mmol）を、6-tert-ブチル-4-クロロピリジン-3-カルボン酸エチル（706mg、2.9mmol）の、THF（8mL）、メタノール（2mL）および水（2mL）の混合物中の溶液に添加した。この溶液を室温で18時間攪拌し、その後、その有機溶媒を減圧中で除去した。その水性残渣を2MのHClで酸性にし、そしてこの混合物をDCM（×2）で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、6-tert-ブチル-4-クロロピリジン-3-カルボン酸（625mg、100%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 213.06, found 214.1 (M+1)+; 212.1 (M-1)-; 保持時間(方法F): 0.47分（1.5分間の実行）。

【1709】

工程2： 6-tert-ブチル-N-（3-カルバモイル-4-フルオロフェニル）-4-クロロピリジン-3-カルボキサミド

【化629】



【1710】

酢酸イソプロピル（5mL）中の6-tert-ブチル-4-クロロピリジン-3-カルボン酸（207mg、0.97mmol）、5-アミノ-2-フルオロベンズアミド（180mg、1.17mmol）、トリエチルアミン（900μL、6.46mmol）および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィン2,4,6-トリオキシド（50% w/vを2mL、3.14mmol）を室温で4時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そして残渣をDCMと飽和水性重炭酸ナトリウムとの間で分配した。層を分離し、そしてその有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、6-tert-ブチル-N-（3-カルバモイル-4-フルオロフェニル）-4-クロロピリジン-3-カルボキサミド（340mg、100%）を無色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 349.10, found 350.2 (M+1)+; 348.2 (M-1)-; 保持時間(方法F): 0.8分（1.5分間の実行）。

【1711】

工程3： 6-tert-ブチル-N-（3-カルバモイル-4-フルオロフェニル）-4-（4-フルオロ-2-メトキシフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド（199）

10

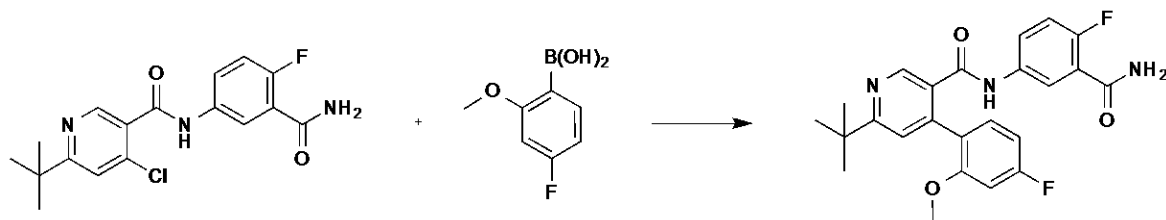
20

30

40

50

【化 6 3 0】



【1 7 1 2】

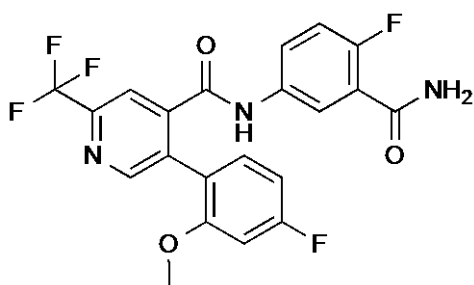
ジオキサン（4 mL）中の6-tert-ブチル-N-（3-カルバモイル-4-フルオロフェニル）-4-クロロピリジン-3-カルボキサミド（149 mg、0.43 mmol）、（4-フルオロ-2-メトキシフェニル）ボロン酸（107 mg、0.63 mmol）、Pd(PPh₃)₄（28 mg、0.02 mmol）、炭酸ナトリウム（2 Mを650 μL、1.30 mmol）をマイクロ波内で140℃で1時間加熱した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をHPLC（0～100%のアセトニトリル／水／0.05%のTFA）により精製し、その後、HPLC（37～100%のアセトニトリル／水／0.1%の水酸化アンモニウム）により精製して、6-tert-ブチル-N-（3-カルバモイル-4-フルオロフェニル）-4-（4-フルオロ-2-メトキシフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド（24 mg、13%）を得た。ESI-MS m/z calc. 439.17, found 440.3 (M+1)⁺; 438.3 (M-1)⁻; 保持時間(方法E): 2.96 分（5分間の実行）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 10.2, 8.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.36 (s, 9H) ppm。

実施例 190

【1 7 1 3】

N-（3-カルバモイル-4-フルオロフェニル）-5-（4-フルオロ-2-メトキシフェニル）-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボキサミド（200）

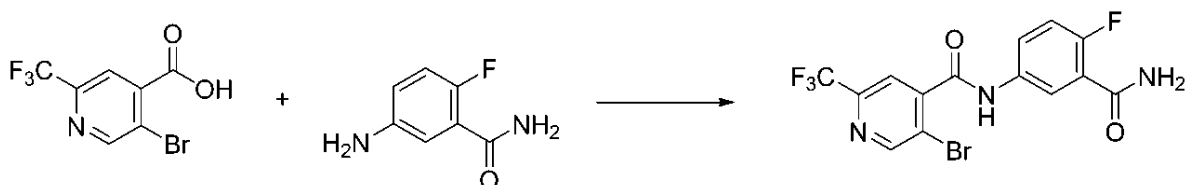
【化 6 3 1】



【1 7 1 4】

工程 1： 5-ブロモ-N-（3-カルバモイル-4-フルオロフェニル）-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボキサミド

【化 6 3 2】



【1 7 1 5】

酢酸イソプロピル（2 mL）中の5-ブロモ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-

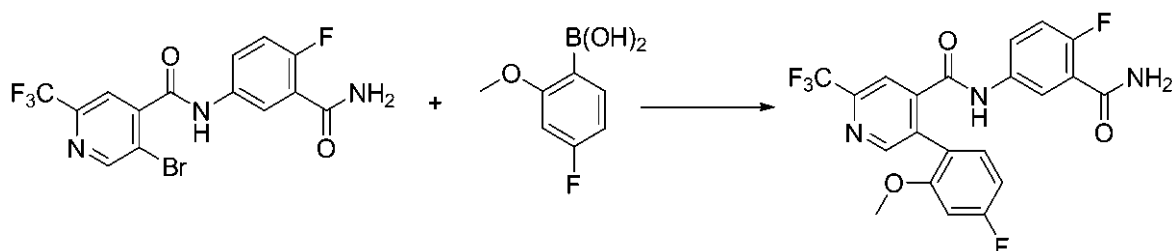
4-カルボン酸 (107 mg、0.40 mmol)、5-アミノ-2-フルオロ-ベンズアミド (71 mg、0.46 mmol)、トリエチルアミン (350 μ L、2.51 mmol) および 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-トリオキシド (50% w/v を 800 μ L、1.26 mmol) を室温で1時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をDCMと飽和水性重炭酸ナトリウムとの間で分配した。層を分離し、そしてその有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、5-ブロモ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (161 mg、100%) を無色油状物として得た。ESI-MS m/z calc. 404.97, found 408.1 (M+1)+; 保持時間(方法F): 0.74分 (1.5分間の実行)。

10

【1716】

工程2: N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-5-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (200)

【化633】



20

【1717】

5-ブロモ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (161 mg、0.40 mmol)、(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)ボロン酸 (106 mg、0.62 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (28 mg、0.02 mmol) および炭酸ナトリウム (2M水溶液を 600 μ L、1.20 mmol) をジオキサン (4 mL) 中で合わせ、そして混合物をマイクロ波内で140℃で2時間加熱した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をHPLC (0~100%のアセトニトリル/水/0.05%のTFA) により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-5-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド (トリフルオロ酢酸 (0.16)) (41 mg、22%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 451.10, found 452.2 (M+1)+; 450.2 (M-1)-; 保持時間(方法E): 2.78分 (5分間の実行)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.14 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H) ppm。

30

40

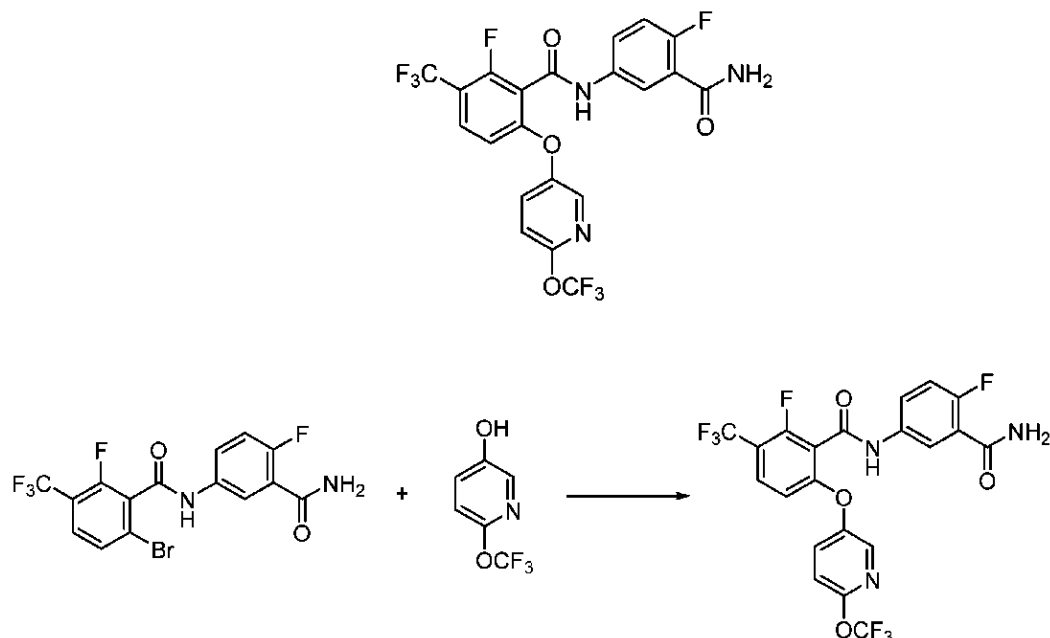
実施例 191

【1718】

N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[[6-(トリフルオロメトキシ)-3-ピリジル]オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (69)

50

【化 6 3 4】



【1 7 1 9】

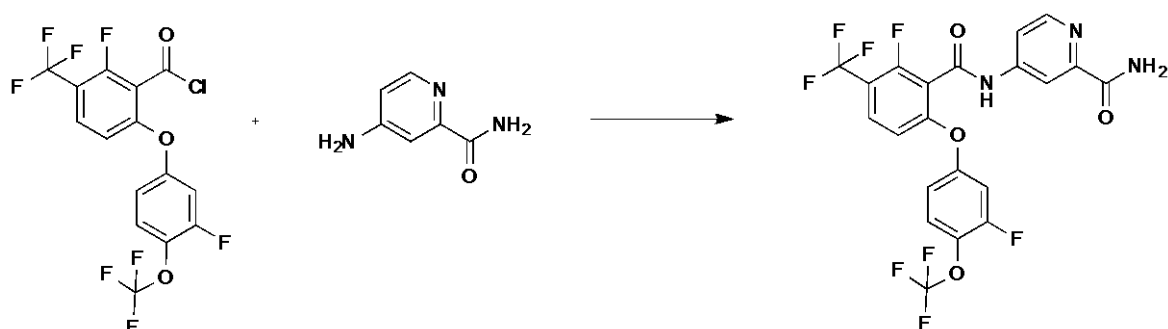
6-ブロモ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(150mg、0.35mmol、実施例140に記載されるように調製)、炭酸セシウム(231mg、0.71mmol)および6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-オール(74.69mg、0.35mmol)を脱気トルエン(1.5mL)中で合わせた。次いで、この混合物にヨウ化銅(14mg、0.07mmol)を添加し、そしてこの反応物をマイクロ波内で100℃で20分間攪拌した。この反応物を酢酸エチルおよび水で希釈した。その有機層をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧中で濃縮した。その残渣をヘキサンで摩砕し、そして濾過して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[[6-(トリフルオロメトキシ)-3-ピリジル]オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(44mg、23%)を得た。ESI-MS m/z calc. 521.06, found 522.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.69分(3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.34 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 3H), 7.80 - 7.63 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 10.1, 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H) ppm。

実施例 1 9 2

【1 7 2 0】

4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(57)

【化 6 3 5】



【1721】

0℃まで冷却した、DCM (3 mL) 中の4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (98 mg、0.71 mmol)、DMAP (17 mg、0.14 mmol) およびN-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン (276 mg、373 μL、2.14 mmol) に、2-フルオロ-6- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (300 mg、0.71 mmol) のDCM (3 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この反応物を室温で18時間攪拌した。混合物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (0~40%の酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、4- [[2-フルオロ-6- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (28 mg、7%) を得た。ESI-MS m/z calc. 521.06, found 522.1 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.81分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 7.17 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H) ppm。

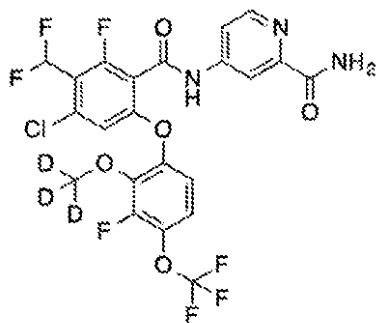
10

実施例193

4- [[4-クロロ-3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロ-6- [3-フルオロ-2- (トリジュウテリオメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (234)

20

【化636】

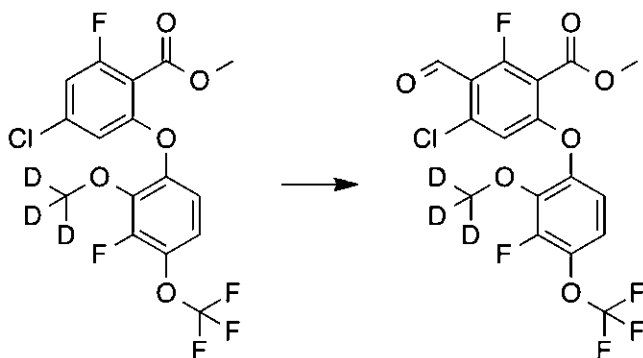


30

【1722】

工程1: 4-クロロ-2-フルオロ-6- [3-フルオロ-2- (トリジュウテリオメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3-ホルミル-安息香酸メチル

【化637】



40

【1723】

LDA (2Mを4.8 mL、9.6 mmol) を、4-クロロ-2-フルオロ-6- [3-フルオロ-2- (トリジュウテリオメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸メチル (実施例177の工程2に記載されるように調製、3.49 g、

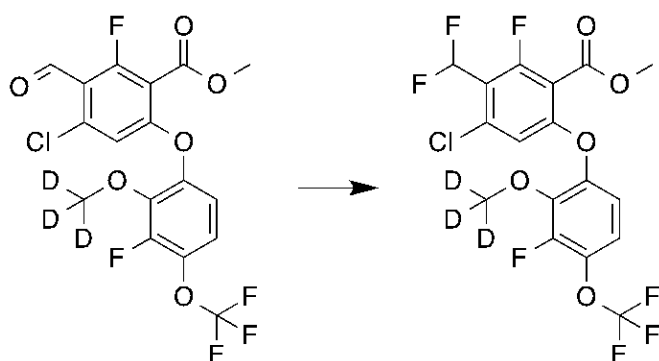
50

8.41 mmol) の THF (40 mL) 中の溶液に -78°C で滴下により添加した。この反応物をこの温度で 30 分間攪拌し、次いで DMF (34 mL、439 mmol) を 15 分間かけて滴下により添加し、そしてこの混合物を -78°C で 30 分間攪拌した。この反応を、水の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル ($\times 3$) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-ホルミル安息香酸メチル (3.92 g、105%) を得、これを精製せずに次の工程で使用了。ESI-MS m/z calc. 443.03, found 442.1 (M-1)-; 保持時間(方法F): 1.08 分 (1.5 分間の実行)。

【1724】

工程 2: 4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

【化638】



【1725】

DCM (20 mL) 中の Deoxofluor (11.2 g、50.7 mmol) を、4-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-ホルミル安息香酸メチル (3.73 g、8.40 mmol) の DCM (25 mL) 中の溶液に添加し、そしてこの反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応を、飽和水性重炭酸ナトリウム上に注ぐことによりクエンチし、そして室温で 30 分間攪拌した。その層を分離し、そしてその水性物質を DCM で抽出した (2 回)。合わせた有機物を、水、次いでブラインで洗浄し、そして減圧中で濃縮して、4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル (3.96 g、101%) を橙色油状物として得、これを精製せずに次の工程で使用了。

【1726】

工程 3: 4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

10

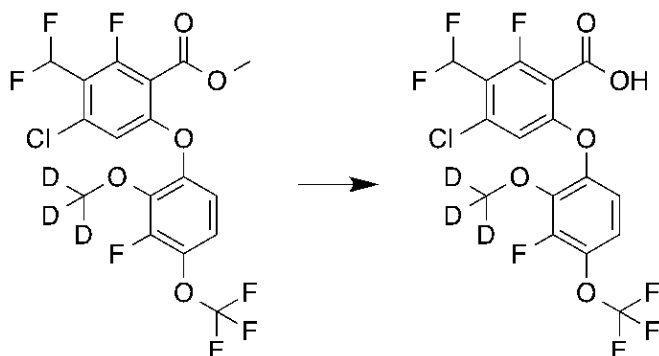
20

30

40

50

【化 6 3 9】



10

【1 7 2 7】

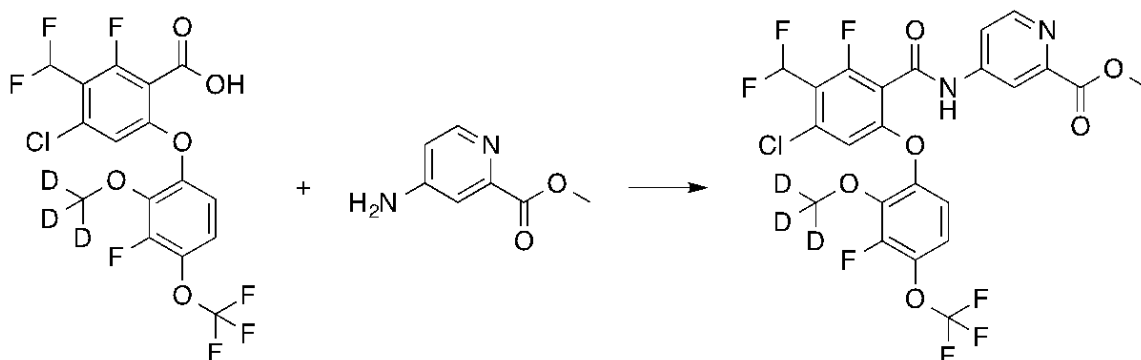
4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸メチル(3.9g、8.37mmol)のTHF(90mL)中の溶液に、NaOH(2Mを40mL、80mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を70℃で一晩攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を水に入れ、そして2MのHClで酸性にした。この混合物を酢酸エチル(×3)で抽出し、そして合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(4.02g、106%)を橙色油状物として得、これを精製せずに次の工程で使用した。

20

【1 7 2 8】

工程4: 4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化 6 4 0】



30

【1 7 2 9】

4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(500mg、1.11mmol)のDCM(17mL)中の氷冷溶液に、DMF(24μL、0.31mmol)を添加し、そしてオキサリルジクロリド(303μL、3.47mmol)を滴下により添加し、そして1時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を得た。次いで、この酸塩化物のDCM中の溶液(17mL)を、4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(208mg、1.37mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.3mL、7.52mmol)の氷冷溶液に滴下により添加し、そして室温で72時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を2Nの水性NaOHと酢酸エチルとの間で分離した。その有機層を1Mのクエン酸、次いでブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その生成物をHPLC(37~100%のアセトニトリル/水/0.1%の水

40

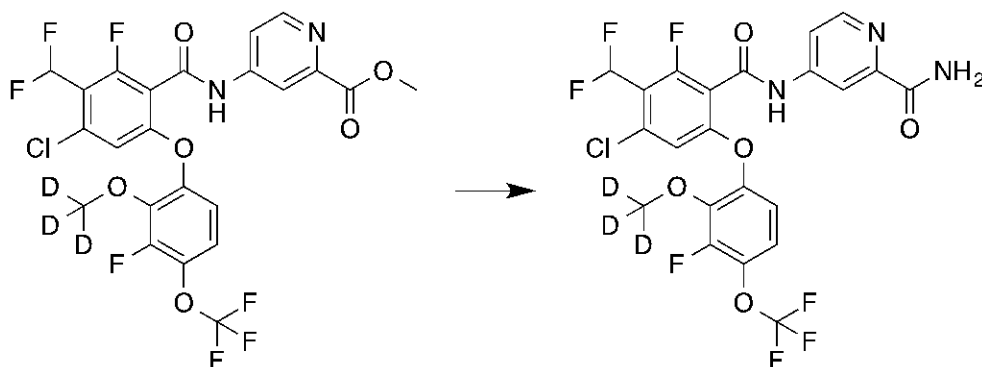
50

酸化アンモニウム)により精製して、4-[[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(40mg、6%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 585.06, found 586.7 ($M+1$);保持時間(方法F): 0.98分(1.5分間の実行)。

【1730】

工程5: 4-[[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(234)

【化641】



【1731】

4-[[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(40mg、0.07mmol)およびメタノール中7Mのアンモニア(7Mを2.5mL、17.5mmol)の溶液を室温で24時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてHPLC(37~100%のアセトニトリル/水/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(234、9mg、23%)を得た。ESI-MS m/z calc. 570.06, found 571.7 ($M+1$);保持時間(方法E): 3.34分(5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (t, J = 53 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H) ppm。

実施例194

4-[[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(235)

10

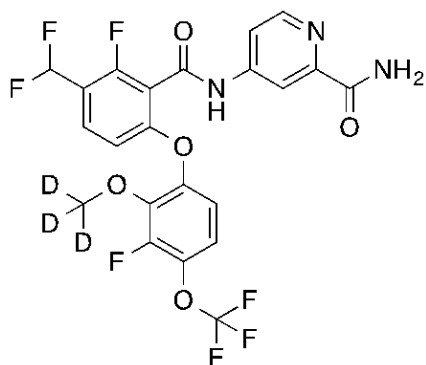
20

30

40

50

【化 6 4 2】

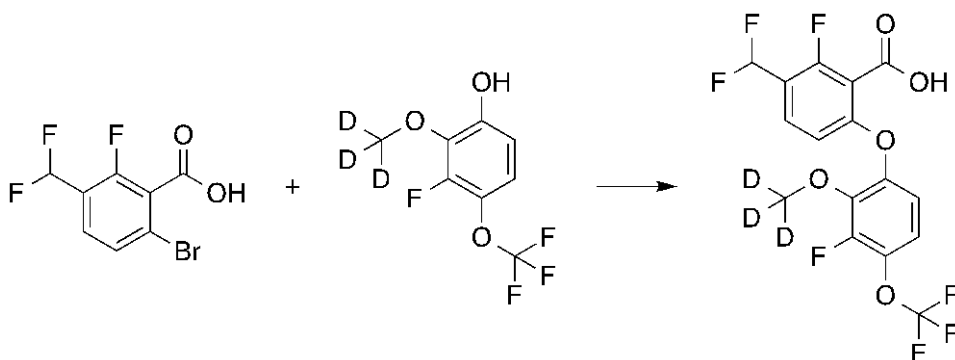


10

【1 7 3 2】

工程 1： 3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロ-6-〔3-フルオロ-2-（トリジウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕安息香酸

【化 6 4 3】



20

【1 7 3 3】

6-ブromo-3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロ-安息香酸（実施例 7 5 の工程 2 に記載されるように調製、1 g、3.7 mmol）、3-フルオロ-2-（トリジウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノール（実施例 1 6 9 の工程 2 に記載されるように調製、941 mg、4.11 mmol）および炭酸セシウム（2.7 g、8.29 mmol）のトルエン（20 mL）中の懸濁物を 100℃まで加熱し、次いでヨウ化銅（I）（145 mg、0.76 mmol）を添加した。この混合物を 100℃で 3 時間加熱した。冷却した反応混合物を減圧中で濃縮し、次いで酢酸エチルおよび水で希釈し、次いで 2 M の HCl で pH 2 まで酸性にした。この混合物を酢酸エチル（2 × 100 mL）で抽出した。合わせた有機物を水（2 × 100 mL）、ブライン（100 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロ-6-〔3-フルオロ-2-（トリジウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕安息香酸（1.48 g、95%）を褐色ガム状固体として得、これを精製せずに次の工程で使用した。ESI-MS m/z calc. 417.05, found 416.7 (M-1); 保持時間(方法 F): 0.61 分 (5 分間の実行)。保持時間: 0.61 分 (1.5 分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.90 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H) ppm。

30

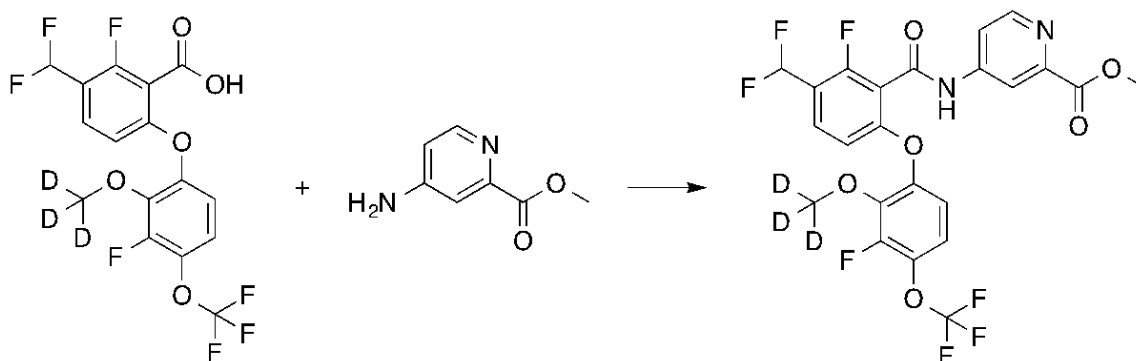
40

【1 7 3 4】

工程 2： 4-〔〔3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロ-6-〔3-フルオロ-2-（トリジウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンゾイル〕アミノ〕ピリジン-2-カルボン酸メチル

50

【化 6 4 4】



10

【1 7 3 5】

3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[[3-フルオロ-2-(トリジユウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(300mg、0.72mmol)のDCM(5mL)中の氷冷溶液に、DMF(9.3μL、0.12mmol)を添加し、そしてオキサリルジクロリド(295μL、3.38mmol)を滴下により添加し、そして2時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。その残渣をDCM(5mL)に溶解させ、そして4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(HCl塩)(290mg、1.54mmol)およびTEA(950μL、6.82mmol)のDCM(5mL)中の溶液に氷浴内で滴下により添加した。得られた混合物を撹拌し、そして一晩で室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮して、4-[[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[[3-フルオロ-2-(トリジユウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(380mg、96%)を褐色油状物として得、これを精製せずに次の工程で使用した。ESI-MS m/z calc. 551.10, found 552.3 (M+1)+; 保持時間(方法F): 0.93分 (1.5分間の実行)。

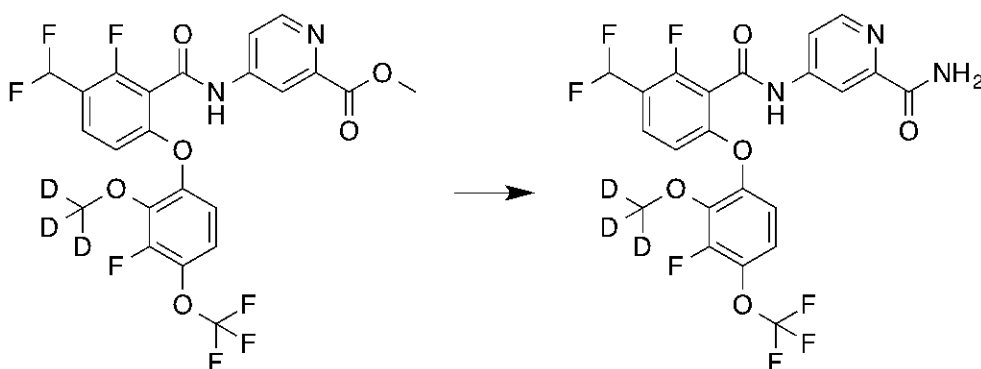
20

【1 7 3 6】

工程3: 4-[[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[[3-フルオロ-2-(トリジユウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(235)

30

【化 6 4 5】



40

【1 7 3 7】

4-[[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[[3-フルオロ-2-(トリジユウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(380mg、0.69mmol)をメタノール中7Mのアンモニア(7Mを5mL、35mmol)に溶解させ、そして室温で一晩撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をHPLC(37~100%のアセトニトリル/水/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[[3-フルオロ-2-(トリジユウテリオメトキシ)

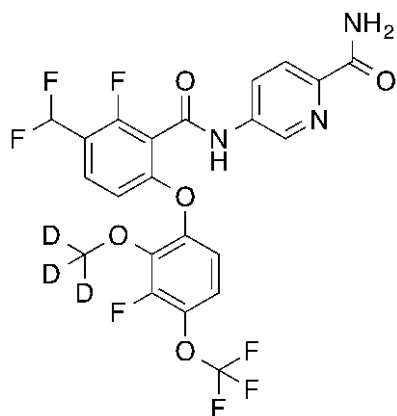
50

シ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (235、74 mg、19%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 536.10, found 537.7 (M+1)+; 535.8 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.18分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.44 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm。

実施例 195

5 - [[3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (236)

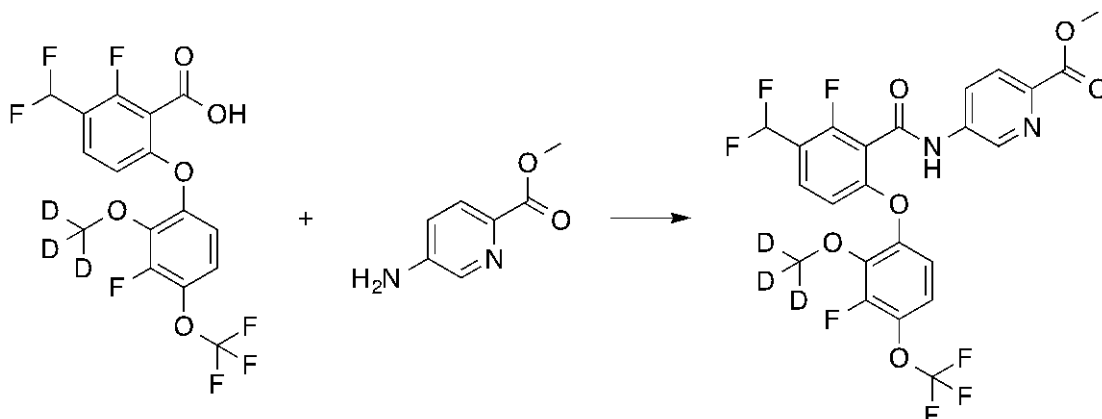
【化 6 4 6】



【1738】

工程 1: 5 - [[3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

【化 6 4 7】



【1739】

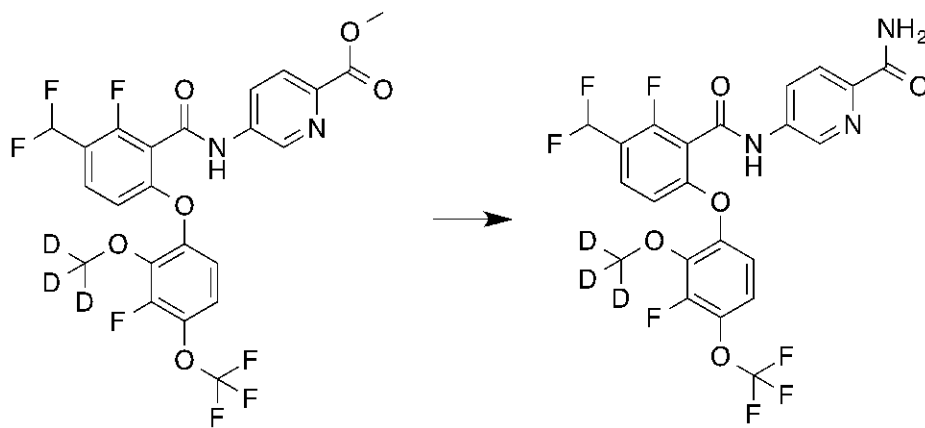
3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸 (実施例 194 の工程 1 に記載されるように調製、300 mg、0.72 mmol) の DCM (5 mL) 中の氷冷溶液に、DMF (9.3 μ L、0.12 mmol) を添加し、そしてオキサリルジクロリド (295 μ L、3.38 mmol) を滴下により添加し、そして 2 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。その残渣を DCM (5 mL) に溶解させ、そして 5 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸メチル (HC

ル塩) (290 mg、1.54 mmol) および TEA (950 μ L、6.82 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に氷浴内で滴下により添加した。得られた混合物を攪拌し、そして一晩で室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮し、次いで酢酸エチルと水との間で分配した。その有機部分を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、5-[[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (500 mg、63%) を褐色油状物として得、これを精製せずに次の工程で使用した。ESI-MS m/z calc. 551.10, found 552.8 ($M+1$)+; 保持時間(方法F): 0.95分 (1.5分間の実行)。

【1740】

工程2: 5-[[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (236)

【化648】



【1741】

5-[[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (380 mg、0.3446 mmol) をメタノール中7Mのアモニア (7Mを6 mL、42 mmol) に溶解させ、そして室温で一晩攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をHPLC (37~100%のアセトニトリル/水/0.1%の水酸化アンモニウム) により精製して、5-[[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (236、63 mg、34%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 536.10, found 537.7 ($M+1$)+; 535.7 ($M-1$)-; 保持時間(方法E): 3.12分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 6.84 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 4.2 Hz, 1H) ppm。

実施例196

4-[[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド (237)

10

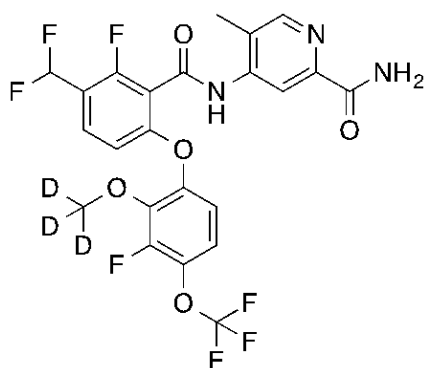
20

30

40

50

【化 6 4 9】

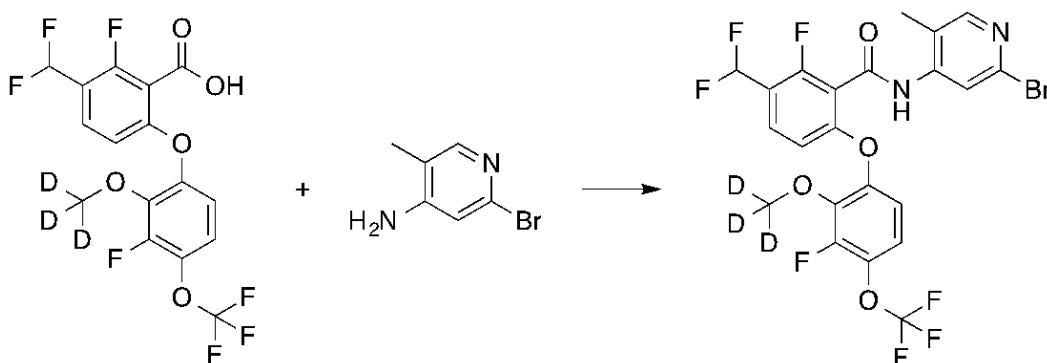


10

【1 7 4 2】

工程 1： N - (2 - ブロモ - 5 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンズアミド

【化 6 5 0】



20

【1 7 4 3】

3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸 (実施例 1 9 4 の工程 1 に記載されるように調製、300 mg、0.72 mmol) の DCM (5 mL) 中の氷冷溶液に、DMF (9.3 μL、0.12 mmol) を添加し、そしてオキサリルジクロリド (295 μL、3.382 mmol) を滴下により添加し、そして 2 時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。その残渣を DCM (5 mL) に溶解させ、そして 2 - ブロモ - 5 - メチル - ピリジン - 4 - アミン (HCl 塩) (290 mg、1.30 mmol) およびトリエチルアミン (950 μL、6.82 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に氷浴内で滴下により添加した。得られた混合物を撹拌し、そして一晩で室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘプタン) により精製して、N - (2 - ブロモ - 5 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンズアミド (100 mg、24%) を褐色ガム状固体として得た。ESI-MS m/z calc. 585.02, found 588.7 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 F) : 1.07 分 (1.5 分間の実行) 。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.54 (ddt, J = 8.6, 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.04 (ddq, J = 8.8, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.85 - 6.66 (m, 1H), 6.57 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 0.8 Hz, 3H) ppm。

30

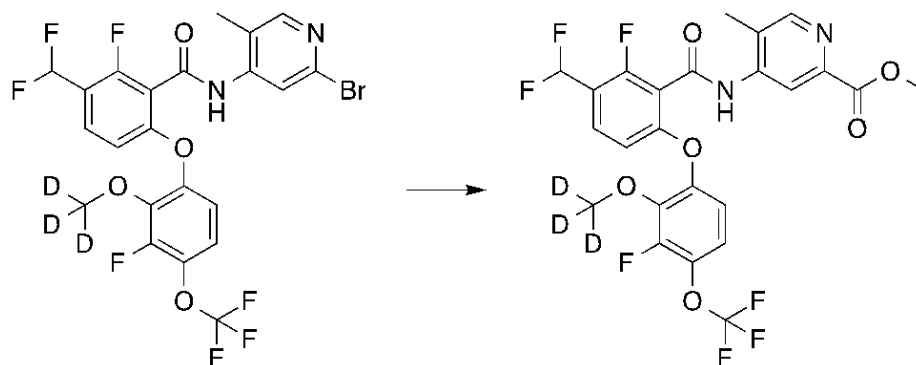
40

【1 7 4 4】

工程 2： 4 - [[3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾ

50

イル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチル
【化 6 5 1】



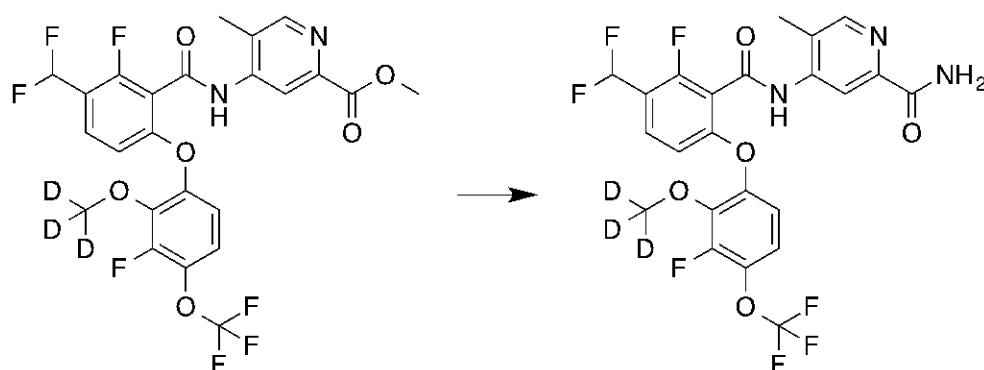
【1 7 4 5】

耐圧チューブ内で、N - (2 - ブロモ - 5 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンズアミド (1 0 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) をメタノール (5 m L) に溶解させ、そしてトリエチルアミン (5 5 μ L 、 0 . 3 9 m m o l) および P d (d p p f) C l ₂ · D C M (4 0 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l) を添加した。CO を、この反応混合物に 5 分間吹き込み、この間、室温で激しく撹拌した。この反応混合物を密封し、そして 7 5 ° C まで一晩まで加熱し、次いで室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮して、4 - [[3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチル (9 0 m g 、 9 3 %) を得、これを精製せずに次の工程で使用した。ESI-MS m/z calc. 565.12, found 566.7 (M+1)+; 564.7 (M-1)-; 保持時間(方法F): 0.95 分 (1.5 分間の実行)。

【1 7 4 6】

工程 3 : 4 - [[3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド (2 3 7)

【化 6 5 2】



【1 7 4 7】

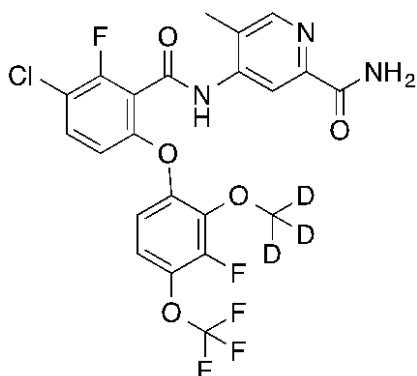
4 - [[3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチル (9 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) をメタノール中 7 M のアンモニア (7 M を 5 m L 、 3 5 m m o l) に溶解させ、そして室温で 9 0 分間、次いで 4 0 ° C で 2 時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を H P L C (3 7 ~ 1 0 0 % のアセトニトリル / 水 / 0 . 1 % の水酸化アンモニウム) により精製して、4 - [[3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 6 - [3 - フルオロ - 2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ]

シ] ベンゾイル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド (237、9 mg、9%) を得た。ESI-MS m/z calc. 550.12, found 551.1 ($M+1$); 549.0 ($M-1$); 保持時間(方法E): 3.21分 (5分間の実行)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.46 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H) ppm。

実施例 197

4 - [[3-クロロ-2-フルオロ-6 - [3-フルオロ-2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド (240)

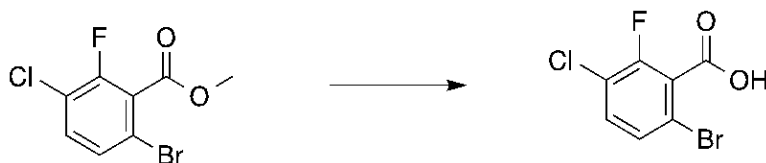
【化653】



【1748】

工程1: 6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-安息香酸

【化654】



【1749】

6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-安息香酸メチル (500 mg、1.87 mmol) のメタノール (10 mL) 中の溶液に、水酸化リチウム (2 Mを5 mL、10 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を50℃で1時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を水に入れ、そして2 MのHClで酸性にした。この混合物を酢酸エチル (×3) で抽出し、そして合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-安息香酸 (470 mg、99%) を白色結晶性固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.38 (s, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H) ppm。

【1750】

工程2: 3-クロロ-2-フルオロ-6 - [3-フルオロ-2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] 安息香酸

10

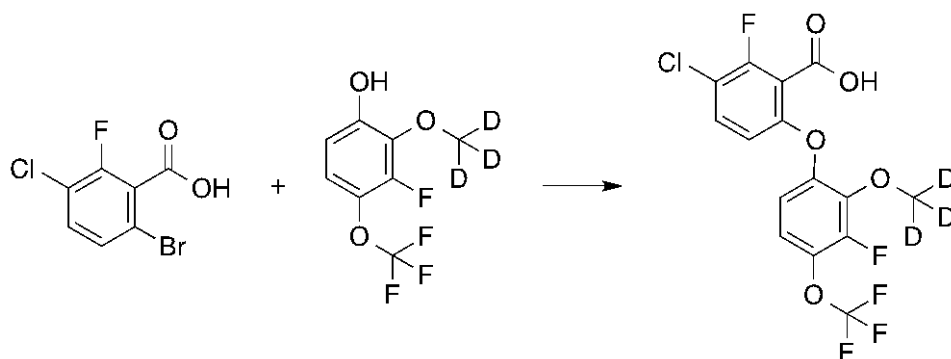
20

30

40

50

【化 6 5 5】



10

【1 7 5 1】

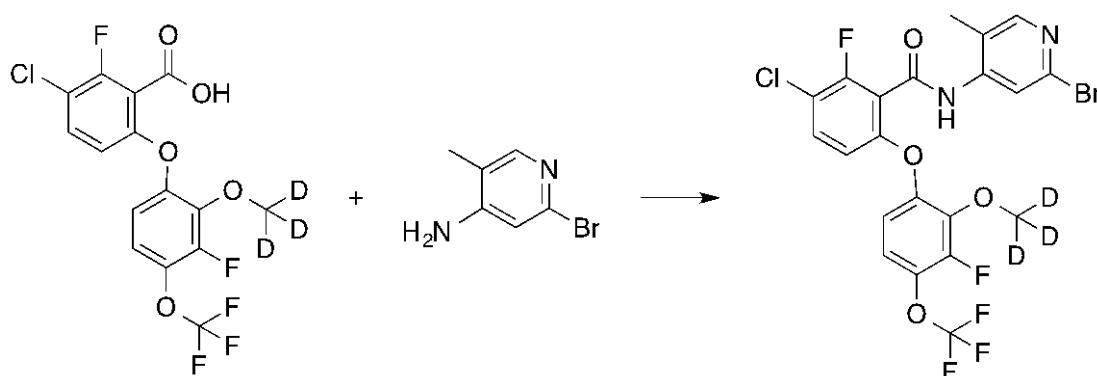
6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ安息香酸 (245 mg、0.97 mmol)、3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (235 mg、1.03 mmol) および炭酸セシウム (670 mg、2.06 mmol) のトルエン (5 mL) 中の懸濁物を 100℃まで加熱し、次いでヨウ化銅 (I) (36 mg、0.19 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 100℃で一晩撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いで 2 M の HCl で pH 2 まで酸性にした。この混合物を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。その有機物を合わせ、そして水 (2×100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (335 mg、86%) を褐色ガム状固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (dd, J = 9.0, 8.0 Hz, 1H), 7.06 (ddq, J = 9.0, 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H) ppm。

20

【1 7 5 2】

工程 3: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド

【化 6 5 6】



30

40

【1 7 5 3】

3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸 (335 mg、0.83 mmol) の DCM (6 mL) 中の氷冷溶液に、DMF (11 μL、0.14 mmol) を添加し、そしてオキサリルジクロリド (350 μL、4.01 mmol) を滴下により添加し、そして 2 時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。その残渣を DCM (6 mL) に溶解させ、そして 2-ブロモ-5-メチルピリジン-4-アミン (HCl 塩) (336 mg、1.50 mmol) および TEA (1.1 mL、7.9 mmol) の DCM (6 mL) 中の溶液に氷浴内で滴下により添加した。

50

得られた混合物を攪拌し、そして一晩で室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）により精製して、N-（2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル）-3-クロロ-2-フルオロ-6-〔3-フルオロ-2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンズアミド（100mg、21%）を褐色蠟状固体として得た。ESI-MS m/z calc. 568.99, found 572.5 (M+1)⁺; 570.5 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 1.05分（1.5分間の実行）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 9.0, 7.9 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 9.0, 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 6.48 (ddd, J = 9.0, 3.4, 1.6 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 0.7 Hz, 3H) ppm。

【1754】

工程4： 4-〔〔3-クロロ-2-フルオロ-6-〔3-フルオロ-2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンゾイル〕アミノ〕-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

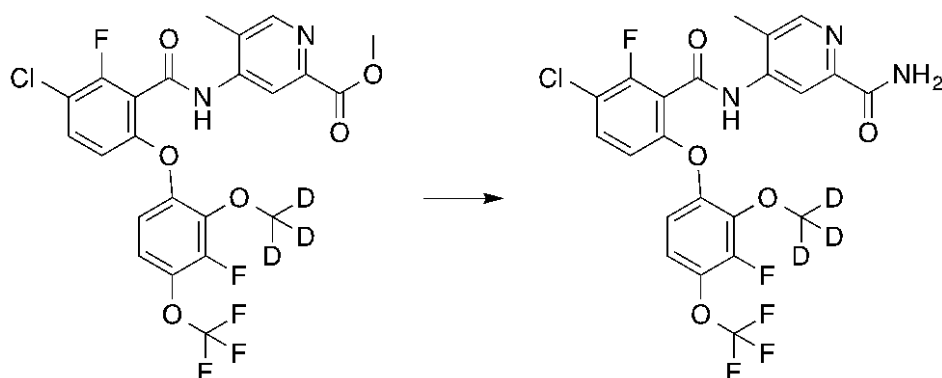
【1755】

耐圧チューブ内で、N-（2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル）-3-クロロ-2-フルオロ-6-〔3-フルオロ-2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンズアミド（100mg、0.17mmol）をメタノール（5mL）に溶解させ、そしてトリエチルアミン（40mg、0.39mmol）およびPd(dppf)Cl₂·DCM（40mg、0.049mmol）を添加した。COを、この反応混合物に5分間吹き込み、この間、室温で激しく攪拌した。この反応混合物を密封し、そして75℃まで一晩加熱し、次いで室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮して、4-〔〔3-クロロ-2-フルオロ-6-〔3-フルオロ-2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンゾイル〕アミノ〕-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル（95mg、99%）を得た。ESI-MS m/z calc. 549.08, found 550.7 (M+1)⁺; 548.7 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 0.96分（1.5分間の実行）。

【1756】

工程5： 4-〔〔3-クロロ-2-フルオロ-6-〔3-フルオロ-2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンゾイル〕アミノ〕-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド（240）。

【化657】



【1757】

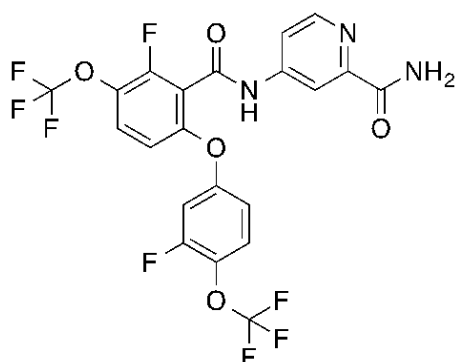
4-〔〔3-クロロ-2-フルオロ-6-〔3-フルオロ-2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕ベンゾイル〕アミノ〕-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル（95mg、0.17mmol）をアンモニア（メタノール中7Mを5mL、35mmol）に溶解させ、そして室温で90分間、次いで40℃で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をHPLC（37～100%のアセトニトリル／水／0.1%の水酸化アンモニウム）により精製して

、4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[[3-フルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(240、5mg、5%)を得た。ESI-MS m/z calc. 534.08, found 534.9 ($M+1$)+; 533.2 ($M-1$)-; 保持時間(方法E): 3.21分(5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.45 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H) ppm。

実施例 198

4-[[2-フルオロ-6-[[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(241)

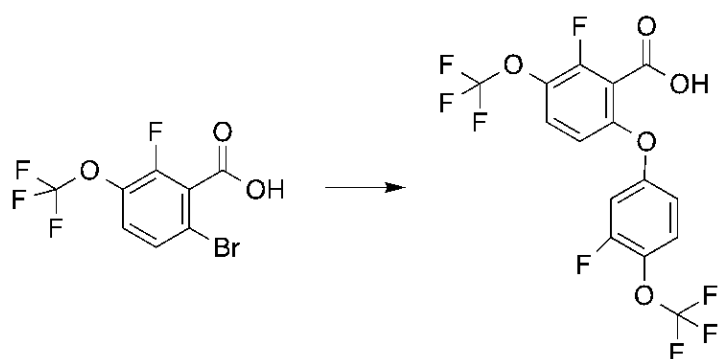
【化658】



【1758】

工程1: 2-フルオロ-6-[[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸。

【化659】



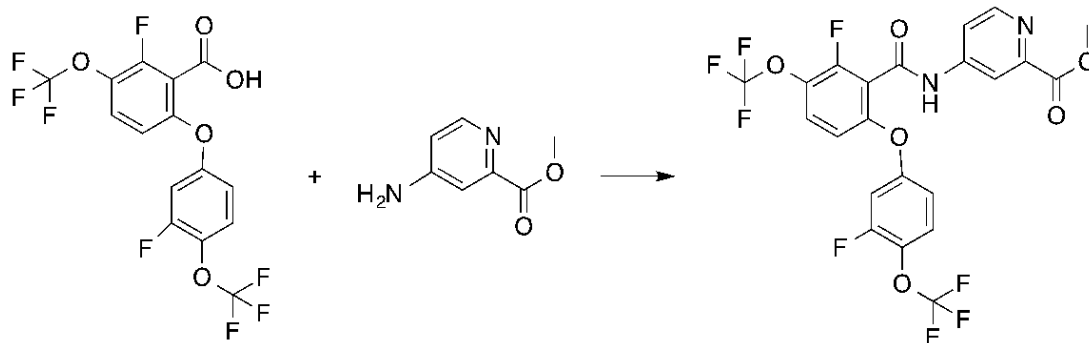
【1759】

6-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(400mg、1.32mmol)、3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(287mg、1.46mmol)および炭酸セシウム(950mg、2.92mmol)のトルエン(8mL)中の懸濁物を100℃まで加熱し、次いでヨウ化銅(I)(53mg、0.28mmol)を添加した。この混合物を100℃で週末にわたり攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いで2MのHClでpH2まで酸性にした。この混合物を酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。その有機物を合わせ、そして水(2×100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、2-フルオロ-6-[[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(500mg、91%)を褐色ガム状固体として得た。ESI-MS m/z calc. 418.01, found 419.0 ($M+1$)+; 保持時間(方法F): 0.63分(1.5分間の実行)。

【1760】

工程2： 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化660】



10

【1761】

2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(500mg、1.20mmol)のDCM(5mL)中の氷冷溶液に、DMF(16μL、0.21mmol)を添加し、そしてオキサリルジクロリド(500μL、5.73mmol)を滴下により添加し、そしてこの混合物を2時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を黄色油状物として得た。その残渣をDCM(5mL)に溶解させ、そして4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(330mg、2.17mmol)およびトリエチルアミン(1.6mL、11.5mmol)のDCM(5mL)中の溶液に氷浴内で滴下により添加した。得られた混合物を撹拌し、そして一晩で室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル(55mg、8%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 552.06, found 553.6 (M+1)+; 551.7 (M-1)-; 保持時間(方法F): 0.98分(1.5分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dddt, J = 28.5, 9.5, 8.5, 1.1 Hz, 2H), 6.93 - 6.74 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm。

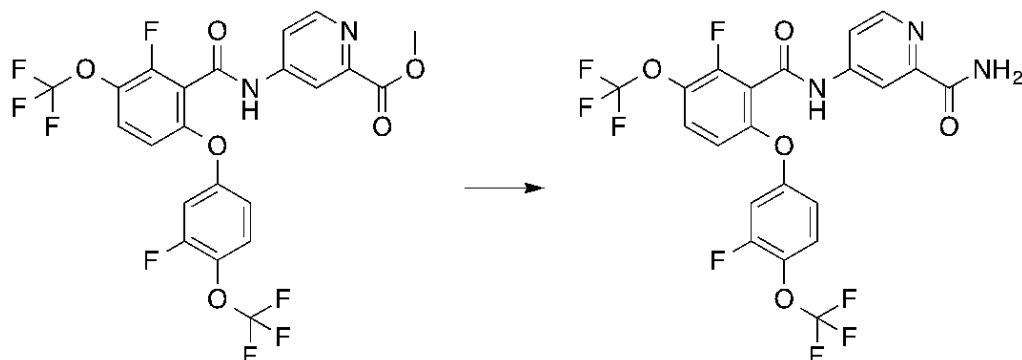
20

30

【1762】

工程3： 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(241)

【化661】



40

【1763】

50

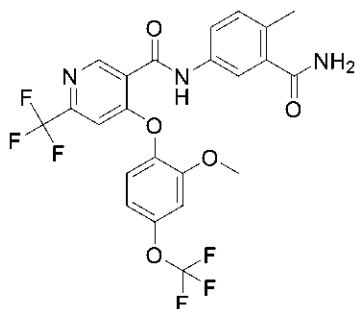
4- [[2-フルオロ-6- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボン酸メチル (40 mg、0.07 mmol) をアンモニア (メタノール中 7 M を 3 mL、21 mmol) に溶解させ、そして室温で一晩攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を HPLC (37~100% のアセトニトリル/水/0.1% の水酸化アンモニウム) により精製して、4- [[2-フルオロ-6- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (241、8.1 mg、20%) を得た。ESI-MS m/z calc. 537.06, found 538.6 ($M+1$)+; 536.7 ($M-1$)-; 保持時間 (方法 E): 3.35 分 (5 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.41 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 5.4, 0.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 7.09 (tt, J = 9.0, 2.3 Hz, 2H) ppm。

10

実施例 199

N- (3-カルバモイル-4-メチル-フェニル) -4- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド (238)

【化 662】



20

【1764】

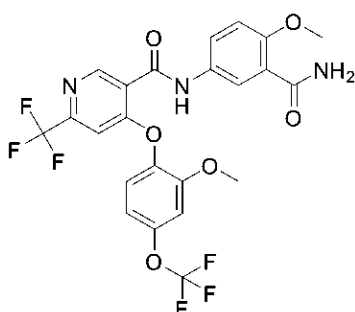
この化合物を、アミド形成工程 (工程 2) において 5-アミノ-2-メチル-ベンズアミドを使用したこと以外は実施例 71 と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、38 mg (60%) であった。ESI-MS m/z calc. 529.11, found 530.2 ($M+1$)+; 保持時間 (方法 B): 1.23 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm。

30

実施例 200

N- (3-カルバモイル-4-メトキシ-フェニル) -4- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド (239)

【化 663】



40

50

【1765】

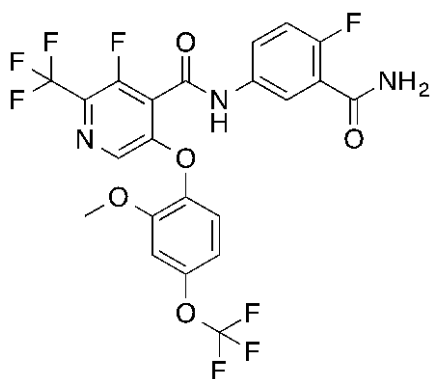
この化合物を、アミド形成工程（工程2）において5-アミノ-2-メトキシベンズアミドを使用したこと以外は実施例71と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、34mg（49%）であった。ESI-MS m/z calc. 545.10, found 546.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.24分（3分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) ppm。

10

実施例201

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(45)

【化664】



20

【1766】

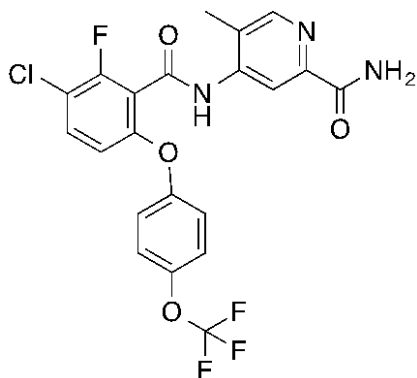
この化合物を、アミドカップリング工程（工程4）において5-アミノ-2-フルオロベンズアミドを使用したこと以外は実施例12と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、40mg（26%）であった。ESI-MS m/z calc. 551.07, found 552.1 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.77分（3分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.9, 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 3.80 (s, 3H) ppm。

30

実施例202

4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(244)

【化665】



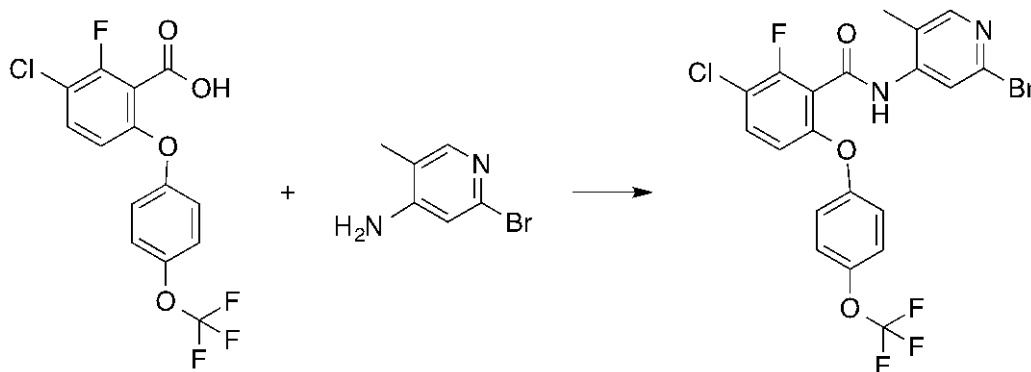
40

50

【1767】

工程1： N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド

【化666】



10

【1768】

3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(実施例82の工程2に記載されるように調製、300mg、0.86mmol)のDCM(5mL)中の氷冷溶液に、DMF(12μL、0.15mmol)を添加し、そしてオキサリルジクロリド(360μL、4.13mmol)を滴下により添加し、そしてこの混合物を攪拌し、そして2時間かけて室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。その残渣をDCM(5mL)に溶解させ、そして2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン(HCl塩)(345mg、1.54mmol)およびTEA(1.1mL、7.9mmol)のDCM(5mL)中の溶液に氷浴内で滴下により添加した。得られた混合物を攪拌し、そして一晩で室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮して、褐色の流動性油状物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)により精製して、褐色ガム状固体を得た。この生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/メタノール)により再度精製して、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド(60mg、14%)を得た。ESI-MS m/z calc. 517.96, found 521.5 (M+1)+; 519.5 (M-1)-; 保持時間(方法F): 1.07分(1.5分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 9.0, 8.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 0.8 Hz, 3H) ppm。

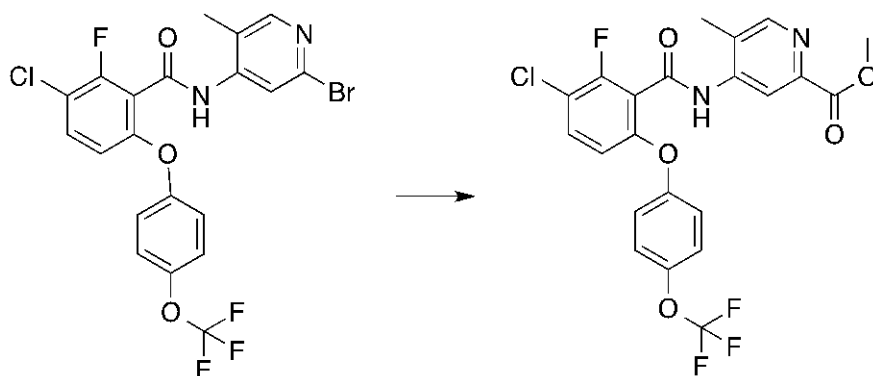
20

30

【1769】

工程2： 4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化667】



40

50

【1770】

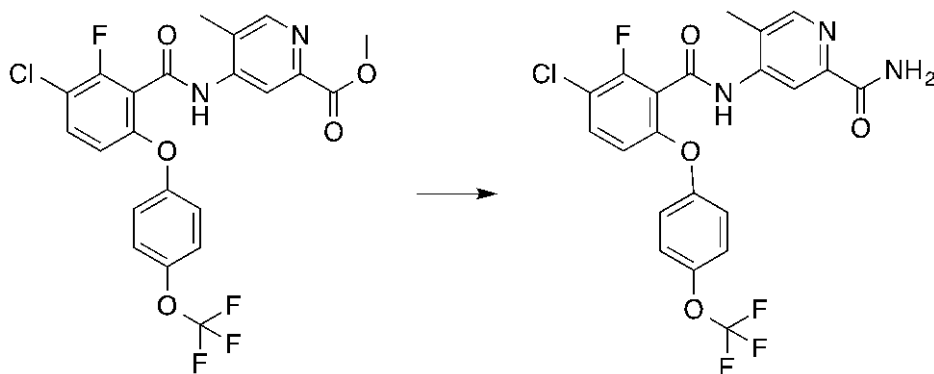
耐圧チューブ内で、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド(80mg、0.15mmol)をメタノール(4mL)に溶解させ、そしてトリエチルアミン(49μL、0.35mmol)およびPd(dppf)Cl₂·DCM(35mg、0.043mmol)を添加した。COガスを、この反応混合物に5分間吹き込み、この間、室温で激しく攪拌した。この反応混合物を密封し、そして75℃まで一晩加熱し、次いで室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮して、4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル(70mg、91%)を得た。ESI-MS m/z calc. 498.06, found 499.6 (M+1)+; 497.6 (M-1)-; 保持時間(方法F): 0.94分(1.5分間の実行)。

10

【1771】

工程3: 4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(244)

【化668】



20

【1772】

4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル(70mg、0.14mmol)をアンモニア(メタノール中7Mを5mL、35mmol)に溶解させ、そして室温で一晩攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてHPLC(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(9.4mg、13%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z calc. 483.06, found 484.5 (M+1)+; 保持時間(方法E): 3.09分(5分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (dq, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 2.23 (s, 3H) ppm。

30

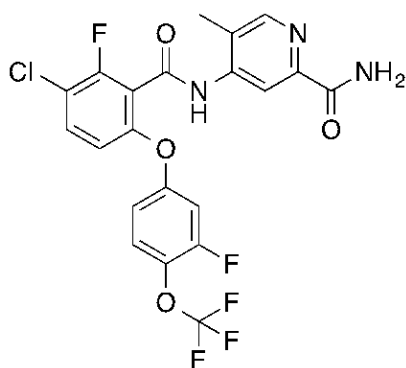
40

実施例203

4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(245)

50

【化 6 6 9】

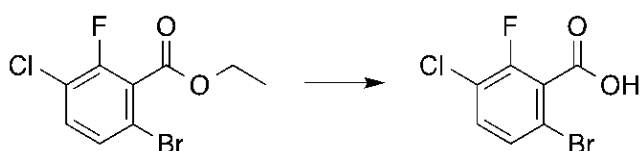


10

【1 7 7 3】

工程 1： 6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-安息香酸

【化 6 7 0】



20

【1 7 7 4】

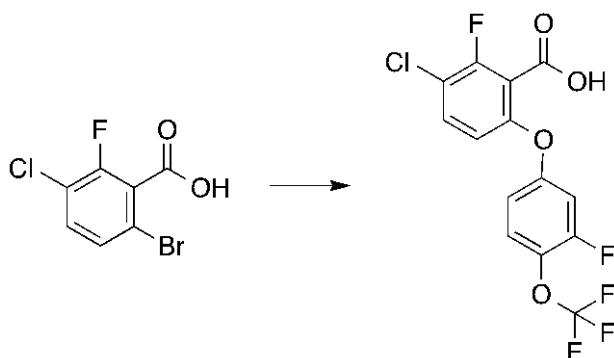
6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-安息香酸メチル（400mg、1.50mmol）のメタノール（10mL）中の溶液に、水酸化リチウム（2Mを5mL、10mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を50℃で3時間攪拌した。この反応物を周囲温度まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を水に入れ、そして2MのHClで酸性にした。この混合物を酢酸エチル（×3）で抽出し、そして合わせた有機物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、そして減圧中で濃縮して、6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-安息香酸（370mg、98%）を白色結晶性固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 14.38（s, 1H），7.66（dd, J = 8.7, 7.7 Hz, 1H），7.60（dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H）ppm。

30

【1 7 7 5】

工程 2： 3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸

【化 6 7 1】



40

【1 7 7 6】

6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-安息香酸（370mg、1.46mmol）、3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール（337mg、1.72mmol）および炭酸セシウム（1.06g、3.25mmol）のトルエン（15mL）中の懸濁物を100℃まで加熱した。ヨウ化銅（I）（58mg、0.30mmol）を添加し、そしてこの混合物を100℃で一晩攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、

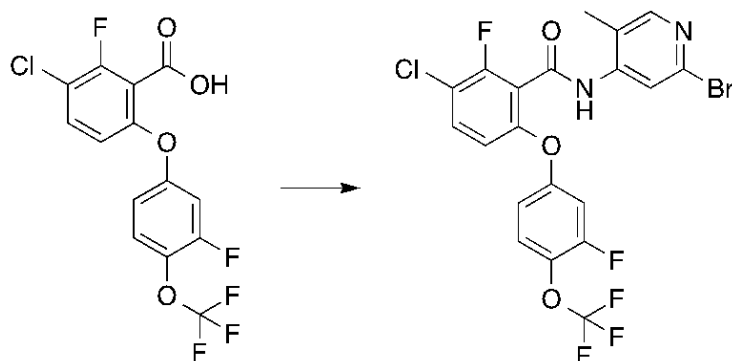
50

次いで減圧中で濃縮し、酢酸エチルおよび水に入れ、そして2 MのHClでpH 2まで酸性にした。この混合物を酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。その有機物を合わせ、そして水(2×100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(500 mg、93%)を褐色ガム状固体として得、これを精製せずに次の工程で使用した。

【1777】

工程3: N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド

【化672】



【1778】

3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]安息香酸(340 mg、0.92 mmol)のDCM(5 mL)中の氷冷溶液に、DMF(13 μL、0.17 mmol)を添加し、そしてオキサリルジクロリド(390 μL、4.47 mmol)を滴下により添加し、そしてこの混合物を2時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。その残渣をDCM(5 mL)に溶解させ、そして2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン(HCl塩)(370 mg、1.65 mmol)およびトリエチルアミン(1.19 mL、8.54 mmol)のDCM(5 mL)中の溶液に氷浴内で滴下により添加した。得られた混合物を撹拌し、そして週末にわたり室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮して、褐色の流動性油状物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)により精製して、褐色ガム状固体を得た。この生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/メタノール)により再度精製して、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド(160 mg、32%)を得た。ESI-MS m/z calc. 535.96, found 539.5 (M+1)⁺; 537.5 (M-1)⁻; 保持時間(方法F): 1.07分(1.5分間の実行)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (td, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 10.4, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 0.7 Hz, 3H) ppm。

【1779】

工程4: 4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

10

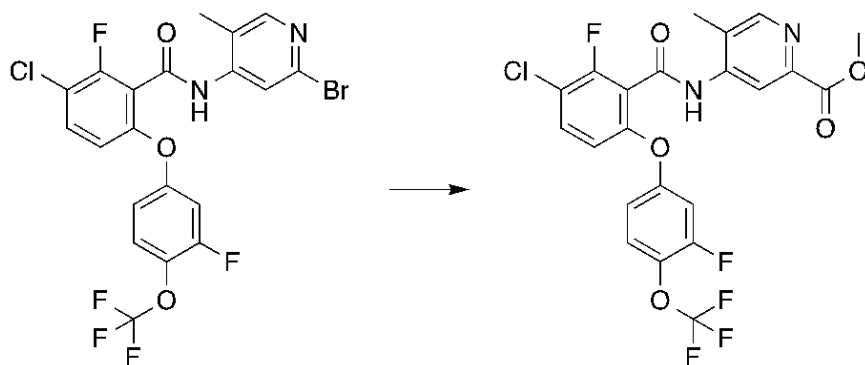
20

30

40

50

【化 6 7 3】



10

【1 7 8 0】

耐圧チューブ内で、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド(100mg、0.19mmol)をメタノール(5mL)に溶解させ、そしてトリエチルアミン(60μL、0.43mmol)およびPd(dppf)Cl₂·DCM(43mg、0.053mmol)を添加した。COガスを、この反応混合物に5分間吹き込み、この間、室温で激しく撹拌した。この反応混合物を密封し、そして75℃まで一晩加熱し、次いで室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。その生成物をHPLC(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[

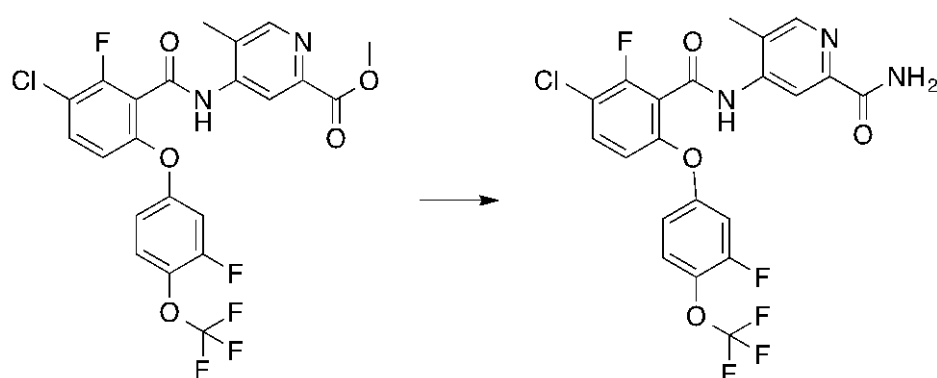
20

【1 7 8 1】

工程5: 4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(245)

30

【化 6 7 4】



40

【1 7 8 2】

4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル(20mg、0.039mmol)をアンモニア(メタノール中7Mを3mL、21mmol)に溶解させ、そして室温で週末にわたり撹拌した。さらなるアンモニア(メタノール中7Mを2mL、14mmol)を添加し、そしてこの混合物を40℃まで一晩加熱した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をHPLC(26~100%のア

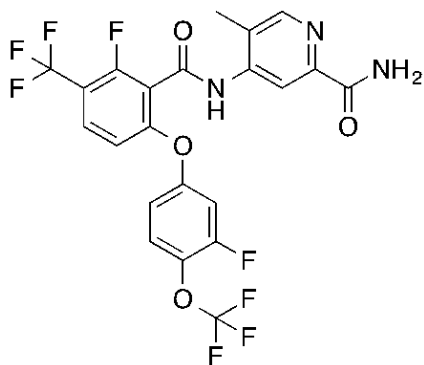
50

セトニトリル／0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(10mg、50%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z calc. 501.05, found 502.6 (M+1)+; 500.6 (M-1)-; 保持時間(方法E): 3.81分(5分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.47 - 8.37 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 9.6, 7.2, 1.8 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 12.2 Hz, 3H) ppm。

実施例 204

4-[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(246)

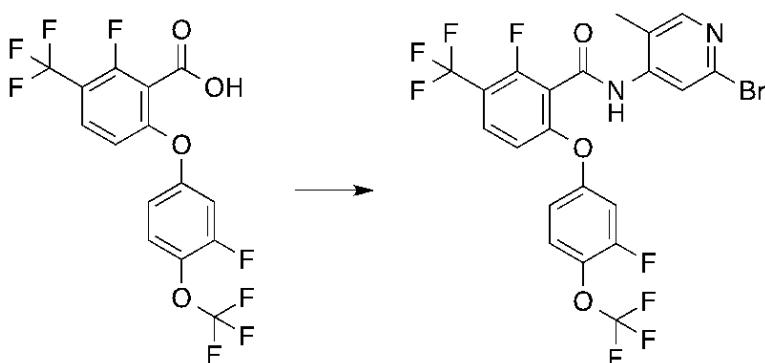
【化675】



【1783】

工程1: N-(2-ブromo-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化676】



【1784】

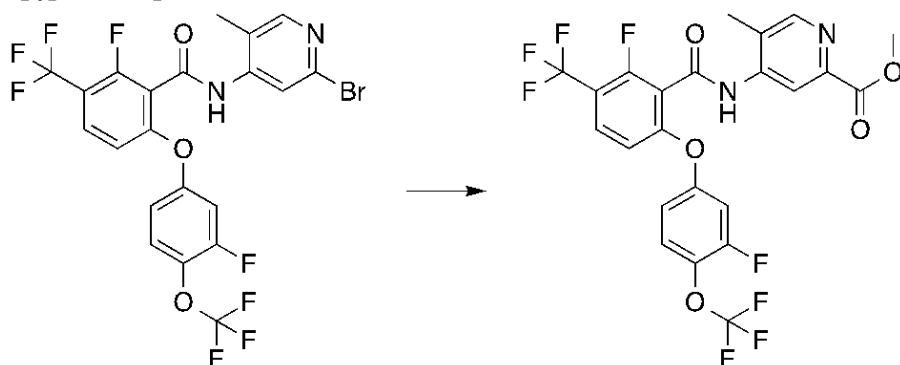
2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(実施例18の工程1に記載されるように調製、480mg、1.19mmol)のDCM(7mL)中の氷冷溶液に、DMF(16 μ L、0.21mmol)を添加し、そしてオキサリルジクロリド(500 μ L、5.73mmol)を滴下により添加し、そして2時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、酸塩化物を淡黄色油状物として得た。その残渣をDCM(7mL)に溶解させ、そして2-ブromo-5-メチル-ピリジン-4-アミン(400mg、2.14mmol)およびTEA(1.57mL、11.3mmol)のDCM(7mL)中の溶液に氷浴内で滴下により添加した。得られた混合物を攪拌し、そして一晩で室温まで温めた。この反応混合物を減圧中で濃縮して、褐色の流動性油状物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー

(酢酸エチル／ヘプタン)により精製して、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(170mg、25%)を透明な蠟状固体として得た。ESI-MS m/z calc. 569.98, found 573.5 (M+1)+; 569.6 (M-1)-; 保持時間(方法F): 1.1分 (1.5分間の実行)。

【1785】

工程2: 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ] -5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル

【化677】



【1786】

耐圧チューブ内で、N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(100mg、0.18mmol)をメタノール(5mL)に溶解させ、そしてトリエチルアミン(55μL、0.39mmol)およびPd(dppf)Cl₂·DCM(40mg、0.05mmol)を添加した。COガスを、この反応混合物に5分間吹き込み、この間、周囲温度で激しく攪拌した。この反応混合物を密封し、そして75℃まで一晩加熱し、次いで室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。COガスをさらに激しく吹き込みながら、同じ条件に再度供し、次いで一晩加熱した。この混合物を減圧中で濃縮し、次いでHPLC(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ] -5-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル(30mg、31%)を得た。ESI-MS m/z calc. 550.08, found 551.6 (M+1)+; 549.6 (M-1)-; 保持時間(方法F): 0.97分 (1.5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm。

【1787】

工程3: 4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ] -5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド(246)

10

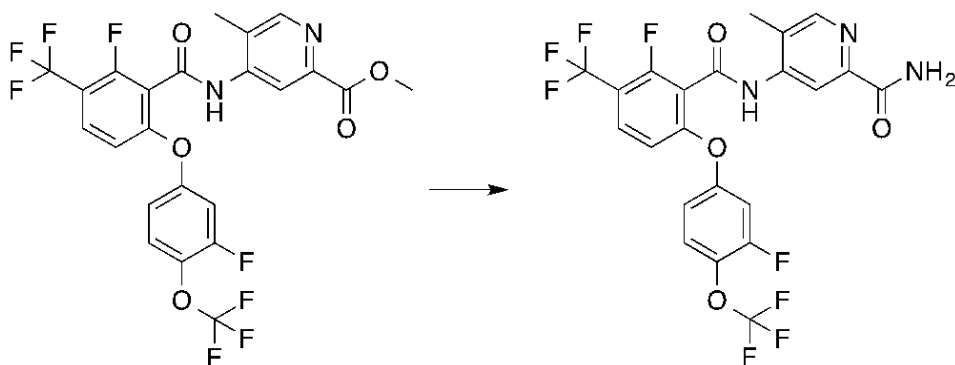
20

30

40

50

【化 6 7 8】



10

【1 7 8 8】

4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル(30mg、0.06mmol)をアンモニア(メタノール中7Mを4mL、28mmol)に溶解させ、そして室温で週末にわたり攪拌した。さらなるアンモニア(メタノール中7Mを2mL、14mmol)を添加し、そしてこの混合物を40℃まで一晩加熱した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をHPLC(37~100%のアセトニトリル/0.1%の水酸化アンモニウム)により精製して、4-[[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド(2.6mg、8%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z calc. 535.08, found 536.1 (M+1)⁺; 保持時間(方法E): 3.4分(5分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 19.1, 11.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm。

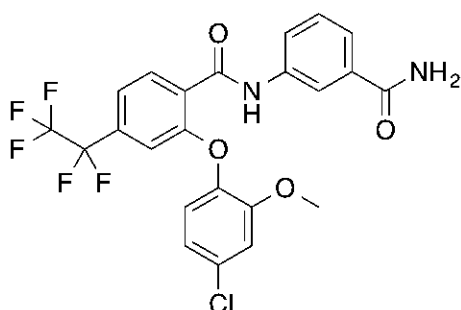
20

実施例 205

N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)ベンズアミド(247)

30

【化 6 7 9】



40

【1 7 8 9】

工程1: 2-フルオロ-4-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)安息香酸【1 7 9 0】

耐圧フラスコに、DMSO(56.25mL)中の4-ブロモ-2-フルオロ-安息香酸(3g、13.70mmol)および銅(およそ8.706g、137.0mmol)を入れた。1,1,1,2,2-ペンタフルオロ-2-ヨードエタン(およそ23.58g、95.90mmol)を、上記攪拌溶液に吹き込んだ。この容器を密封し、そして120℃で72時間加熱した。この反応混合物を水で希釈し、そしてシリカのプラグで濾過し、次いで酢酸エチルで抽出した(4回)。その有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートにより乾固させた。カラムクロマトグラ

50

フィー（４０ｇのシリカ；ヘキサン中０～４０％の酢酸エチル）による精製により、２－フルオロ－４－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）安息香酸（１．８１ｇ、５１％）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 258.01154, found 259.3 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.45分（３分間の実行）。

【１７９１】

工程２： ２－フルオロ－４－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）ベンゾイルクロリド

【１７９２】

トルエン（３ｍＬ）中の２－フルオロ－４－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）安息香酸（３００ｍｇ、１．１６２ｍｍｏｌ）に、ピリジン（４．７μＬ、０．０５８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を窒素雰囲気下で６０℃で加熱した。塩化スルホン（１２７μＬ、１．７４３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を６０℃で２時間撹拌した。さらなる塩化スルホン（１２７μＬ、１．７４３ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、その溶媒を減圧下でエバポレートした。トルエン（１ｍＬ）を添加し、そしてこの混合物を再度濃縮して、２－フルオロ－４－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）ベンゾイルクロリド（３２１ｍｇ、１００％）を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【１７９３】

工程３： N －（３－カルバモイルフェニル）－２－フルオロ－４－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）ベンズアミド

【１７９４】

MTBE（２ｍＬ）およびDMF（１ｍＬ）中の３－アミノベンズアミド（１９８ｍｇ、１．４５１ｍｍｏｌ）に、水（１．８２２ｍＬ）中の炭酸カリウム（４８１ｍｇ、３．４８３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を室温で撹拌し、そしてMTBE（２ｍＬ）中の２－フルオロ－４－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）ベンゾイルクロリド（３２１ｍｇ、１．１６１ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。この反応物を室温で一晩撹拌し、次いで酢酸エチル（２５０ｍＬ）で希釈した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、そして減圧下でエバポレートして、 N －（３－カルバモイルフェニル）－２－フルオロ－４－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）ベンズアミド（３９８ｍｇ、９１％）を黄色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.26 - 8.12 (m, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 18.4, 10.6 Hz, 2H) ppm。

【１７９５】

工程４： N －（３－カルバモイルフェニル）－２－（４－クロロ－２－メトキシフェノキシ）－４－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）ベンズアミド（２４７）。

【１７９６】

DMF（０．５ｍＬ）中の N －（３－カルバモイルフェニル）－２－フルオロ－４－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）ベンズアミド（５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）および４－クロロ－２－メトキシフェノール（６３ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）に、炭酸セシウム（１３０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を７０℃で１時間加熱した。その粗製物質をHPLC（水中１～９９％のアセトニトリル（HCl改質剤））により精製して、 N －（３－カルバモイルフェニル）－２－（４－クロロ－２－メトキシフェノキシ）－４－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）ベンズアミド（１８．４ｍｇ、２６％）を得た。ESI-MS m/z calc. 514.07, found 515.3 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.64分（３分間の実行）。

【１７９７】

表１３に記載される化合物を、化合物２４７の調製と類似の方法により調製した。

【１７９８】

10

20

30

40

50

【表 13】

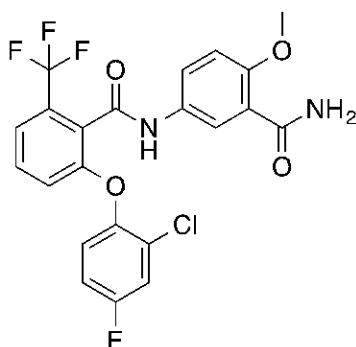
表 13. 実施例 205 の化合物 247 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物番号	化合物名	LC/MS
248	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 498.10 found 499.2 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.55 分 (3 分間の実行)。
249	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)-4-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 468.09 found 469.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.52 分 (3 分間の実行)。
250	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)-4-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 498.10 found 499.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.50 分 (3 分間の実行)。
251	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-4-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 514.07 found 515.2 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.87 分 (3 分間の実行)。
252	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-4-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 510.12 found 511.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.83 分 (3 分間の実行)。

実施例 206

N-(3-カルバモイル-4-メトキシフェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (253)

【化 680】



【1799】

工程 1: 2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

【1800】

2-クロロ-4-フルオロフェノール (20.97 g、143.1 mmol) および 2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (25.0 g、130.1 mmol) の DMF (125 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (46.6 g、143.1 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を水 (500 mL) に注ぎ、そして酢酸エチル (3 × 150 mL) で抽出した。有機物を合わせ、水、ブライン (2 回) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートして、赤色油状物を得、これは、一晚攪拌した後に固化した。次いで、この物質を熱ヘキサンで摩砕し、そして室温まで冷却した。このスラリーを濾過し、そして冷ヘキサンで洗浄して、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (32.7 g、79%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m,

1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H) ppm。

【1801】

工程2: 2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)安息香酸

【1802】

2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (31 g, 97.29 mmol) の、tert-ブタノール (155.0 mL)、水 (100.8 mL)、アセトニトリル (155.0 mL) および 2-メチル-2-ブテン (51.45 mL, 486.4 mmol) 中の溶液に、リン酸二水素ナトリウム (18.29 mL, 291.9 mmol) を添加し、そして 0℃ まで冷却した。亜塩素酸ナトリウム (26.40 g, 291.9 mmol) を一度に添加した。これは、発熱を引き起こした。そしてこの反応混合物を還流させた。15 分後、この冷却浴を外し、そしてこの反応物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物の pH を、1 N の HCl で 2~3 に調整し、そしてその層を分離した。その水層を酢酸エチルで抽出し (3 回)、全ての有機層を合わせ、そして別の漏斗内で、固体の硫酸ナトリウム (約 5 g) を添加し、その後、ブライン (50 mL) および 1 N の NaOH (10 mL) を添加し、そして黄色が消えるまで振盪した。その層を分離し、そしてその有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカのショートプラグで濾過し、そしてエバポレートにより乾固させて、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)安息香酸 (40 g, 98%) を油状物として得、これをさらに精製せずに使用した。

【1803】

工程3: N-(3-カルバモイル-4-メトキシフェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (253)

【1804】

N-メチルピロリジノン (1 mL) 中の、5-アミノ-2-メトキシベンズアミド (16.6 mg, 0.1 mmol)、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)安息香酸 (41.8 mg, 0.1 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (38.0 mg, 0.1 mmol) に、トリエチルアミン (42 μL, 0.3 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。この化合物を濾過し、そして水 (改質剤として HCl を含有する) 中 10~99% のアセトニトリルの勾配を利用する逆相分取クロマトグラフィーにより精製して、N-(3-カルバモイル-4-メトキシフェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (19.1 mg, 40%) を得た。ESI-MS m/z calc. 482.07, found 483.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.79 分 (3 分間の実行)。

【1805】

表 14 に記載される化合物を、化合物 253 の調製と類似の方法により調製した。

【1806】

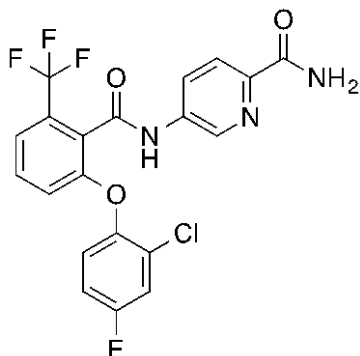
【表 14】

表 14. 実施例 206 の化合物 253 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物番号	化合物名	LC/MS
254	N-(3-カルバモイル-4-クロロフェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 486.02 found 487.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.83 分 (3 分間の実行)。
255	N-(5-カルバモイル-2-メチルフェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 466.07 found 467.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.75 分 (3 分間の実行)。

5-[[2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(256)

【化681】



10

【1807】

工程1: 5-アミノピリジン-2-カルボキシレート

【1808】

5-アミノピリジン-2-カルボン酸(276, 2mg, 2mmol)のエタノール(3mL)中の溶液に、硫酸(53.3μL, 1.0mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を72時間還流させた。この反応混合物をエバポレートし、酢酸エチルに溶解させ、1NのNaOHで洗浄し(3回)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートにより乾固させて、5-アミノピリジン-2-カルボン酸エチル(150mg, 90%)を淡褐色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 166.07 found 167.3 (M+1)+; 保持時間(方法B): 0.28分(3分間の実行)。さらに精製せずにその後の工程で使用した。

20

【1809】

工程2: 5-[[2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(256)

【1810】

N-メチルピロリジノン(0.5mL)中の2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)安息香酸(33.5mg, 0.10mmol)、5-アミノピリジン-2-カルボン酸エチル(20mg, 0.12mmol)、N-メチルモルホリン(22μL, 0.2000mmol)およびHATU(42mg, 0.11mmol)を80℃で8時間攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した(3回)。その有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートにより乾固させた。この物質をジオキサン中のアンモニア(0.5Mを500μL, 0.2500mmol)に溶解させ、そして密封チューブ内で100℃で72時間加熱した。この物質を冷却し、メタノールで希釈し、そしてHPLC(水(HCl改質剤)中1~99%のアセトニトリル)により精製して、5-[[2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(2.8mg, 6%)を得た。ESI-MS m/z calc. 453.05 found 454.3 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.47分(3分間の実行)。

30

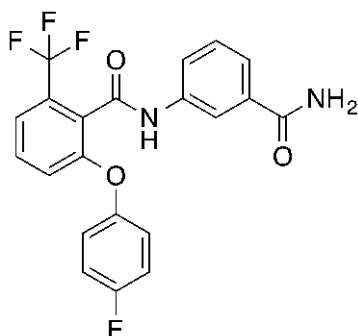
40

実施例208

N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(257)

50

【化 6 8 2】



10

【1 8 1 1】

工程 1： 2-（4-フルオロフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド

【1 8 1 2】

2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（1.0 g、5.21 mmol）および 4-フルオロフェノール（583 mg、5.21 mmol）の DMF（5 mL）中の溶液に、炭酸セシウム（1.70 g、5.21 mmol）を添加し、そしてこの混合物を 100℃で 1 時間加熱した。この反応物を室温まで冷却した。この反応物を酢酸エチル（5 mL）および水（10 mL）で希釈した。その有機層を水（2×10 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして、黄色油状物を得た。この混合物を、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配（0～50%）を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-（4-フルオロフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（800 mg、54%）を無色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 10.60 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.17 - 7.01 (m, 5H) ppm. ESI-MS m/z calc. 284.046, found 284.9 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 2.03 分（3 分間の実行）。

20

【1 8 1 3】

工程 2： 2-（4-フルオロフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）安息香酸

【1 8 1 4】

2-（4-フルオロフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（2.23 g、7.846 mmol）の、tert-ブタノール（22.3 mL）、水（14 mL）およびアセトニトリル（14 mL）中の溶液に、リン酸二水素ナトリウム（1.48 mL、23.54 mmol）、2-メチルブタ-2-エン（4.15 mL、39.25 mmol）および亜塩素酸ナトリウム（2.13 g、23.54 mmol）を添加した。この反応混合物を 25℃で 2 時間撹拌した。この反応物を 1 N の HCl で酸性にし、そして酢酸エチルで希釈した。亜硫酸ナトリウムを添加して、わずかな黄色を除いた。2 つの層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した（3 回）。その有機物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、2-（4-フルオロフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）安息香酸を得た。ESI-MS m/z calc. 300.041, found 301.5 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.71 分（3 分間の実行）。

40

【1 8 1 5】

工程 3： N-（3-カルバモイルフェニル）-2-（4-フルオロフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（257）

【1 8 1 6】

トリエチルアミン（63 μL、0.45 mmol）を、2-（4-フルオロフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）安息香酸（45 mg、0.15 mmol）、3-アミノベンズアミド（20.4 mg、0.15 mmol）、HATU（57 mg、0.15 mmol）および DMF（0.68 mL）の混合物に室温で添加した。この混合物を 50℃で 16 時間加熱し、その後、これを室温まで冷却し、濾過し、そして分取 HPLC（10～

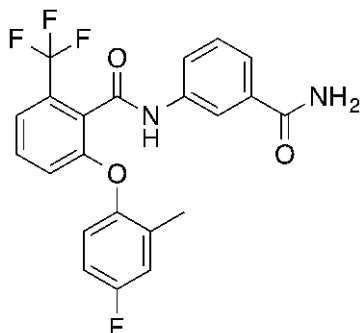
50

99%のアセトニトリル／水（0.01%のHClを含む）に供して、N-（3-カルバモイルフェニル）-2-（4-フルオロフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（27mg、43%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.99（s, 1H）, 7.97（s, 1H）, 7.93（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.42 - 7.33（m, 3H）, 7.27（t, J = 6.3 Hz, 1H）, 6.99 - 6.90（m, 5H）, 6.50（s, 1H）, 5.74（s, 1H）ppm。ESI-MS m/z calc. 418.09, found 419.3（M+1）⁺; 保持時間（方法B）: 1.53分（3分間の実行）。

実施例209

N-（3-カルバモイルフェニル）-2-（4-フルオロ-2-メチルフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（258）

【化683】



【1817】

工程1： 2-（4-フルオロ-2-メチルフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド

【1818】

2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（460mg、2.394mmol）および4-フルオロ-2-メチルフェノール（302.0mg、2.394mmol）のDMF（3.942mL）中の溶液に、炭酸セシウム（780.0mg、2.394mmol）を添加し、そしてこの混合物を100℃で1時間加熱した。この反応物を室温まで冷却した。この反応物を酢酸エチル（5mL）および水（10mL）で希釈した。その有機層を水（2×10mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして、明褐色油状物（740mg）を得た。この混合物を、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配（0～50%）を使用する40分間にわたるカラムクロマトグラフィーにより精製した。2-（4-フルオロ-2-メチルフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（550mg、77%）を透明油状物として単離した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 10.59（s, 1H）, 7.46 - 7.36（m, 2H）, 6.95（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 6.86（dd, J = 6.1, 1.4 Hz, 2H）, 6.80（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 2.14（s, 3H）ppm。ESI-MS m/z calc. 298.0617, found 299.3（M+1）⁺; 保持時間（方法B）: 2.12分（3分間の実行）。

【1819】

工程2： 2-（4-フルオロ-2-メチルフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）安息香酸

【1820】

2-（4-フルオロ-2-メチルフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（745mg、2.498mmol）の、tert-ブタノール（7.450mL）、水（4.694mL）およびアセトニトリル（4.694mL）中の溶液に、リン酸二水素ナトリウム（899mg、469.5μL、7.494mmol）、2-メチル-2-ブテン（876mg、1.321mL、12.49mmol）および亜塩素酸ナトリウム（679mg、7.494mmol）を添加した。この反応混合物を25℃で3時間撹拌した。この混合物を1NのHClで酸性にし、そして酢酸エチルで希釈した。亜

10

20

30

40

50

硫酸ナトリウムを添加して、わずかな黄色を除いた。2つの層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルでさらに3回抽出した。その有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)安息香酸(660mg、84%)を得た。ESI-MS m/z calc. 314.0566, found 315.3 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.8分(3分間の実行)。

【1821】

工程3: N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(258)

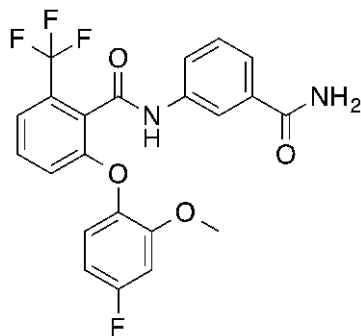
【1822】

トリエチルアミン(63 μ L、0.45mmol)を、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)安息香酸(47mg、0.15mmol)、3-アミノベンズアミド(20.4mg、0.15mmol)、HATU(57mg、0.15mmol)およびDMF(0.68mL)の混合物に室温で添加した。この混合物を50℃で16時間加熱し、その後、これを室温まで冷却し、濾過し、そして分取HPLC(10~99%のアセトニトリル/水(0.01%のHClを含む))に供して、N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(23mg、35%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 2.12 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z calc. 432.11 found 433.3 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.58分(3分間の実行)。

実施例210

N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(259)

【化684】



【1823】

工程1: 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

【1824】

2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(2.00g、10.41mmol)および4-フルオロ-2-メトキシフェノール(1.480g、1.187mL、10.41mmol)のDMF(17.14mL)中の溶液に、炭酸セシウム(3.392g、10.41mmol)を添加した。この混合物を100℃で3時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、その後、これを酢酸エチルおよび水で希釈した。その層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した(2回)。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配(0~100%)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(2.96g、89%)を透明油状物として得、これは、静置すると

固化した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z calc. 314.0566, found 315.3 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 2.0分 (3分間の実行)。

【1825】

工程2: 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)安息香酸

【1826】

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (2.95 g, 9.200 mmol) の、tert-ブタノール (28.9 mL)、水 (18.2 mL) およびアセトニトリル (18.2 mL) 中の溶液に、リン酸二水素ナトリウム (1.73 mL, 27.60 mmol)、2-メチルブタ-2-エン (4.87 mL, 46.00 mmol) および亜硫酸ナトリウム (2.50 g, 27.60 mmol) を添加した。この反応混合物を 25℃で3時間攪拌した。この反応混合物を 1NのHClで酸性にし、そして酢酸エチルで希釈した。亜硫酸ナトリウムを添加して、わずかな黄色を除いた。2つの層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した (3回)。その有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)安息香酸 (3.0 g, 99%) を得た。ESI-MS m/z calc. 330.0515, found 331.5 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.72分 (3分間の実行)。

【1827】

工程3: N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (259)

【1828】

トリエチルアミン (63 μL, 0.45 mmol) を、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)安息香酸 (49 mg, 0.15 mmol)、3-アミノベンズアミド (20.4 mg, 0.15 mmol)、HATU (57 mg, 0.15 mmol) およびDMF (0.68 mL) の混合物に室温で添加した。この混合物を 50℃で16時間加熱し、その後、これを室温まで冷却し、濾過し、そして分取HPLC (10~99%のアセトニトリル/水 (0.01%のHClを含む)) に供して、N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (22 mg, 33%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.09 (dd, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.77 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z calc. 448.10 found 449.3 (M+1)⁺;保持時間(方法B): 1.54分 (3分間の実行)。

実施例 211

N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (260)

10

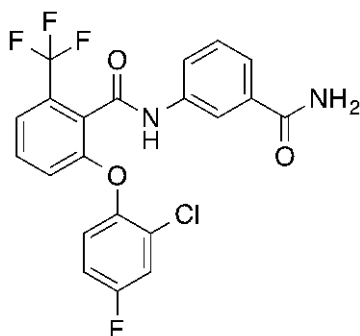
20

30

40

50

【化 6 8 5】



10

【1 8 2 9】

工程 1： 2-（2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド

【1 8 3 0】

2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（580 mg、3.019 mmol）および 2-クロロ-4-フルオロ-フェノール（442 mg、3.19 μL、3.02 mmol）の DMF（4.970 mL）中の溶液に、炭酸セシウム（984 mg、3.019 mmol）を添加し、そしてこの混合物を 100℃で 2.5 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、その後、これを酢酸エチルおよび水で希釈した。その層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した（3 回）。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（0～100%の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、2-（2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（623 mg、65%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 10.61（d, J = 1.6 Hz, 1H），7.78 - 7.70（m, 2H），7.66（d, J = 7.7 Hz, 1H），7.47（dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H），7.40 - 7.33（m, 1H），7.12（d, J = 8.4 Hz, 1H）ppm。ESI-MS m/z calc. 318.00708, found 319.3（M+1）⁺; 保持時間（方法 B）: 2.07 分（3 分間の実行）。

20

【1 8 3 1】

工程 2： 2-（2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）安息香酸

【1 8 3 2】

2-（2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（610 mg、1.914 mmol）の、tert-ブタノール（6.10 mL）、水（3.84 mL）およびアセトニトリル（3.84 mL）中の溶液に、リン酸二水素ナトリウム（689 mg、360 μL、5.742 mmol）、2-メチルブター-2-エン（671 mg、1.01 mL、9.570 mmol）および亜硫酸ナトリウム（519 mg、5.742 mmol）を添加した。この反応混合物を 25℃で 1 時間撹拌した。この反応物を 1 N の HCl で酸性にし、そして酢酸エチルで希釈した。亜硫酸ナトリウムを添加して、わずかな黄色を除いた。2つの層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した（3 回）。その有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、2-（2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）安息香酸（483 mg、75%）を得た。ESI-MS m/z calc. 334.00198, found 335.1（M+1）⁺; 保持時間（方法 B）: 1.78 分（3 分間の実行）。

40

【1 8 3 3】

工程 3： N-（3-カルバモイルフェニル）-2-（2-クロロ-4-フルオロフェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（260）

【1 8 3 4】

トリエチルアミン（63 μL、0.45 mmol）を、2-（4-フルオロ-2-メト

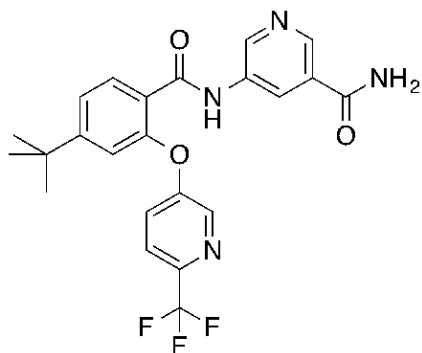
50

キシフェノキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (50 mg、0.15 mmol)、3-アミノベンズアミド (20.4 mg、0.15 mmol)、HATU (57 mg、0.15 mmol) および DMF (0.68 mL) の混合物に室温で添加した。この混合物を 50℃ で 16 時間加熱し、その後、これを室温まで冷却し、濾過し、そして分取 HPLC (10~99% のアセトニトリル/水 (0.01% の HCl を含む)) に供して、N-(3-カルバモイルフェニル) - 2 - (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (24 mg、36%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.0, 7.6, 3.0 Hz, 1H), 6.83 (p, J = 3.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.74 (s, 1H) ppm。ESI-MS m/z calc. 452.06, found 453.3 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 B): 1.56 分 (3 分間の実行)。

実施例 212

5-(4-(tert-ブチル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド)ニコチンアミド (261)

【化 686】



【1835】

4-tert-ブチル-2-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]オキシ]安息香酸 (34 mg、0.1 mmol)、4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (15 mg、0.11 mmol) および HATU (46 mg、0.12 mmol) の、DMF (0.5 mL) (N-メチルモルホリン (33 μL、0.3 mmol) を含む) 中の溶液を室温で 16 時間攪拌した。HPLC (水 (HCl 改質剤) 中 1~99% のアセトニトリル) による精製により、4-(4-(tert-ブチル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド)ピコリンアミド (23.4 mg、51%) を得た。ESI-MS m/z calc. 458.16, found 459.3 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 B): 1.57 分 (3 分間の実行)。

【1836】

表 15 に記載される化合物を、化合物 261 の調製と類似の方法により調製した。

【1837】

10

20

30

40

50

【表 15】

表 15. 実施例 212 の化合物 261 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

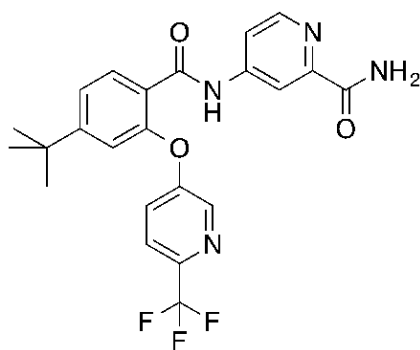
化合物番号	化合物名	LC/MS
262	<i>N</i> -(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 458.16 found 459.5 (M+1) ⁺ ; 保持時間 (方法 B): 1.75 分 (3 分間の実行)。
263	<i>N</i> -(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 458.16 found 459.3 (M+1) ⁺ ; 保持時間 (方法 B): 1.78 分 (3 分間の実行)。

10

実施例 213

4-(4-(tert-ブチル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド)ピコリンアミド (266)

【化 687】



20

【1838】

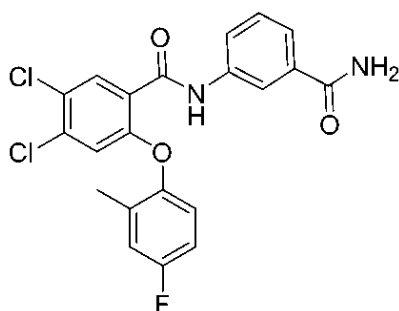
4-tert-ブチル-2-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]オキシ]安息香酸 (34 mg、0.1 mmol)、4-アミノピリジン-2-カルボキサミド (15 mg、0.11 mmol) および HATU (46 mg、0.12 mmol) の DMF (0.5 mL) (N-メチルモルホリン (33 μL、0.3 mmol) を含む) 中の溶液を室温で 16 時間攪拌した。16 時間後、4-ジメチルアミノピリジン (12 mg、0.1 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。HPLC (水 (HCl 改質剤) 中 1~99% のアセトニトリル) による精製により、4-(4-(tert-ブチル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド)ピコリンアミド (3.11 mg、7%) を得た。ESI-MS *m/z* calc. 458.16, found 459.5 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 B): 1.70 分 (3 分間の実行)。

30

実施例 214

N-(3-カルバモイルフェニル)-4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド (267)

【化 688】



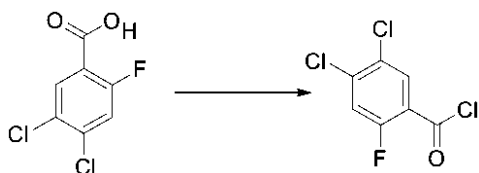
40

50

【1839】

工程1： 4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンゾイルクロリド

【化689】



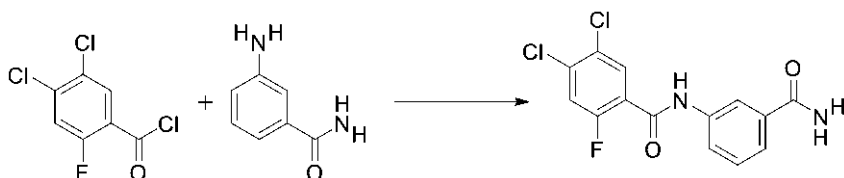
【1840】

トルエン (40.00 mL) 中の 4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-安息香酸 (4 g、19.14 mmol) に、 SOCl_2 (およそ 6.83 g、4.2 mL、57.42 mmol) およびピリジン (およそ 75.7 mg、77.4 μL 、0.957 mmol) を添加し、そしてこの反応物を不活性雰囲気下で 80 °C まで加熱した。4 時間後、この混合物を減圧中で濃縮し、トルエンを添加し、そしてこの混合物を減圧中で濃縮して (2 回)、4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンゾイルクロリド (2.5 g、57%) を淡青色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【1841】

工程2： N-(3-カルバモイルフェニル)-4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンズアミド

【化690】



【1842】

MTBE (27 mL) および DMF (16 mL) 中の 3-アミノベンズアミド (およそ 2.02 g、14.84 mmol) に、水 (15.33 mL) 中の K_2CO_3 (およそ 4.92 g、35.61 mmol) を添加した。この反応物を室温で攪拌し、そして MTBE (27 mL) 中の 4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンゾイルクロリド (2.7 g、11.87 mmol) を滴下により添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。酢酸エチル (250 mL) を添加し、そしてその有機層をブラインで洗浄し、そして減圧中で濃縮して、N-(3-カルバモイルフェニル)-4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンズアミド (1.2 g、31%) を黄色固体として得、これをさらに精製せずに使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.28 - 8.11 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 26.2, 8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 2H)。

【1843】

工程3： N-(3-カルバモイルフェニル)-4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド (267)

10

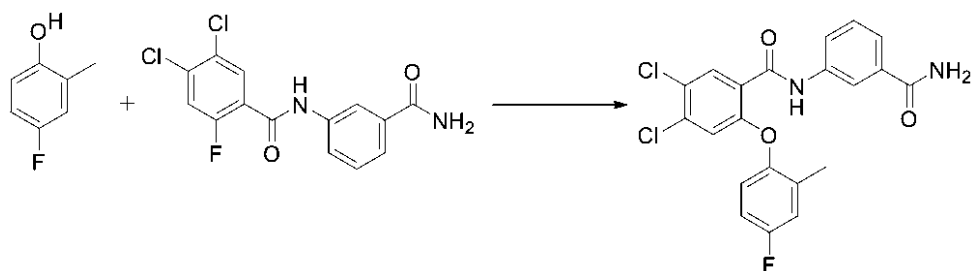
20

30

40

50

【化 6 9 1】



【1 8 4 4】

10

N-(3-カルバモイルフェニル)-4,5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンズアミド (60 mg、0.183 mmol) および 4-フルオロ-2-メチルフェノール (およそ 25 mg、0.201 mmol) の DMF (0.3 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (およそ 76 mg、0.550 mmol) を添加した。この混合物を 70℃で 40 分間、次いで室温で一晩攪拌した。この混合物を HPLC により精製して、N-(3-カルバモイルフェニル)-4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド (2 mg、2.5%) を得た。ESI-MS m/z calc. 432.04, found 433.16 ($M+1$); 保持時間(方法 B): 1.89 分 (3 分間の実行)。

【1 8 4 5】

20

表 16 に記載される化合物を、化合物 267 の調製と類似の方法により調製した。

【1 8 4 6】

30

40

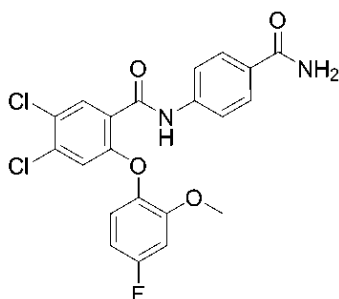
50

【表 1 6】

表 16. 実施例 214 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物番号	化合物名	LC/MS
268	N-(3-カルバモイルフェニル)-4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 418.03, found 419.13 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.77 分 (3 分間の実行)。
269	N-(3-カルバモイルフェニル)-4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 460.06, found 461.18 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.87 分 (3 分間の実行)。
270	N-(3-カルバモイルフェニル)-4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 448.04, found 449.15 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.83 分 (3 分間の実行)。
271	N-(3-カルバモイルフェニル)-4,5-ジクロロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 448.04, found 449.15 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.79 分 (3 分間の実行)。
272	N-(3-カルバモイルフェニル)-4,5-ジクロロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 484.02, found 485.16 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.95 分 (3 分間の実行)。
273	N-(3-カルバモイルフェニル)-4,5-ジクロロ-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 448.04, found 449.15 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.81 分 (3 分間の実行)。

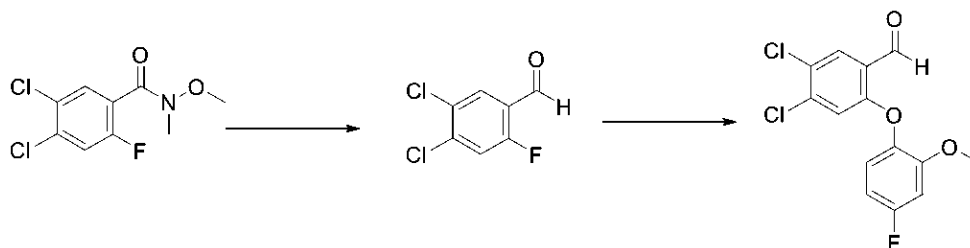
実施例 215 N-(4-カルバモイルフェニル)-4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド (274)
【化 692】



【1847】

工程1： 4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド

【化693】



10

【1848】

4, 5-ジクロロ-2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (5.1 g、20.23 mmol、実施例286に記載されるように調製) のTHF (100 mL) 中の攪拌混合物に、-78°Cで、水素化アルミニウムリチウムのTHF中の溶液 (2 M をおよそ12.14 mL、24.28 mmol) を添加した。-78°Cで3時間後、50 mLの水を添加し、その後、50 mLの1 NのHClを添加した。この反応物を室温まで昇温させ、そして1時間攪拌した。この反応物を水で希釈し、そしてジエチルエーテルで抽出した。そのエーテル層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製の4, 5-ジクロロ-2-フルオロベンズアルデヒドを得た。このアルデヒドを次の工程に直接持ち越した。

20

【1849】

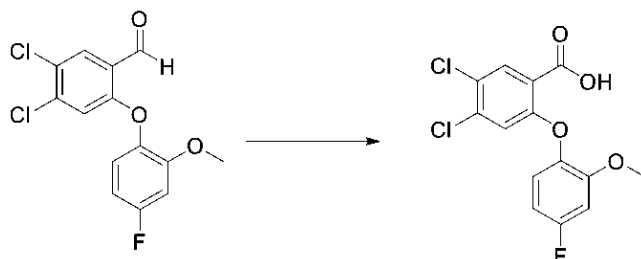
粗製の4, 5-ジクロロ-2-フルオロベンズアルデヒド、4-フルオロ-2-メトキシフェノール (およそ2.875 g、2.306 mL、20.23 mmol) およびK₂CO₃ (およそ5.592 g、40.46 mmol) をDMF (100 mL) 中で合わせ、そして70°Cで30分間、次いで55°Cで一晩加熱した。この反応物を冷却し、水 (500 mL) で希釈し、そしてジエチルエーテルで抽出した。そのエーテル層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (120 g のシリカ、0~40%の酢酸エチル/ヘキサン) により、4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド (3.30 g、52%) を結晶性白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 3.78 (s, 3H)。

30

【1850】

工程2： 4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)安息香酸

【化694】



40

【1851】

4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド (3.3 g、10.47 mmol) の、tert-ブチルアルコール (33 mL)、水 (19.8 mL) およびアセトニトリル (19.8 mL) 中の溶液に、リン酸二水素ナト

50

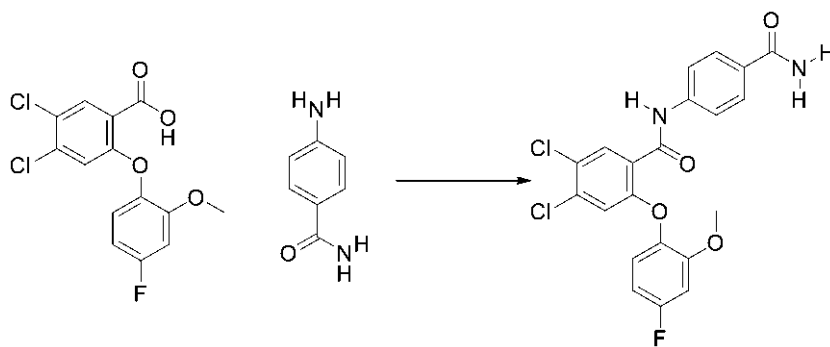
リウム（およそ 1.256 g、656 μ L、10.47 mmol）、2-メチルブター-2-エン（およそ 3.671 g、5.54 mL、52.35 mmol）および亜硫酸ナトリウム（およそ 2.841 g、31.41 mmol）を添加した。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を 1 N の HCl で酸性にし、そして酢酸エチルで希釈した。亜硫酸ナトリウムを添加して、わずかな黄色を除いた。2 つの層を分離し、そしてその水層を酢酸エチル（3 $\times$ 25 mL）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その固体をヘキサンで摩砕し、そして濾過して、4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)安息香酸（2.94 g、85%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.37 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 3.76 (s, 3H)。

10

【1852】

工程 3： 4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)安息香酸- (4-カルバモイルフェニル)-4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド (274)

【化695】



20

【1853】

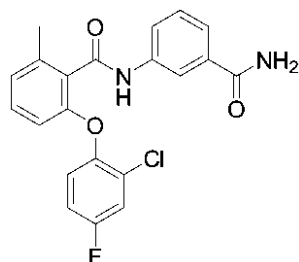
4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)安息香酸（40 mg、0.1208 mmol）、4-アミノベンズアミド（およそ 16.45 mg、0.1208 mmol）、および HATU（およそ 45.93 mg、0.1208 mmol）を DMF（0.5 mL）に溶解させ、そして 45 $^{\circ}$ C で 16 時間攪拌した。その粗製物質を HPLC（10~99% の CH₃CN / 5 mM の HCl）により精製して、4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)安息香酸- (4-カルバモイルフェニル)-4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド%）を得た。ESI-MS m/z calc. 448.04, found 449.3 (M+1)⁺; 保持時間 (方法 B): 1.79 分 (3 分間の実行)。

30

実施例 216

N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-メチルベンズアミド (275)

【化696】



40

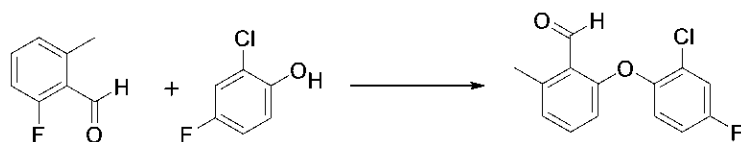
【1854】

工程 1： 2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-メチルベンズアル

50

デヒド

【化 6 9 7】

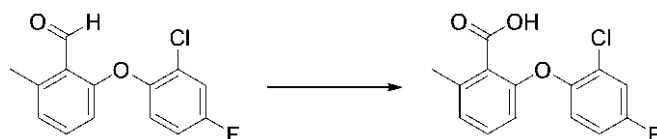


【1 8 5 5】

2-フルオロ-6-メチル-ベンズアルデヒド（1.07 g、7.746 mmol）および2-クロロ-4-フルオロ-フェノール（およそ1.135 g、817.7 μL、7.746 mmol）のDMF（9.169 mL）中の溶液に、炭酸セシウム（およそ2.524 g、7.746 mmol）を添加し、そしてこの混合物を100℃で1時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、その後、これを酢酸エチルおよび水で希釈した。その層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した（3回）。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配（0～100%）を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-（2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ）-6-メチル-ベンズアルデヒド（1.05 g、51%）を得た。ESI-MS m/z calc. 264.03534, found 265.1 (M+1)+; 保持時間(方法B): 2.02分（3分間の実行）。

【1 8 5 6】

工程2： 2-（2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ）-6-メチル-安息香酸
【化 6 9 8】



【1 8 5 7】

2-（2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ）-6-メチル-ベンズアルデヒド（1.05 g、3.967 mmol）の、tBuOH（10.50 mL）、水（6.615 mL）およびアセトニトリル（6.615 mL）中の溶液に、リン酸二水素ナトリウム（およそ1.428 g、745.7 μL、11.90 mmol）、2-メチルブタ-2-エン（およそ1.391 g、2.098 mL、19.83 mmol）および亜硫酸ナトリウム（およそ1.076 g、11.90 mmol）を添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を1NのHClで酸性にし、そして酢酸エチルで希釈した。亜硫酸ナトリウムを添加して、わずかな黄色を除いた。2つの層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した（3回）。その有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、2-（2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ）-6-メチル-安息香酸（1.06 g、95%）を得た。ESI-MS m/z calc. 280.03024, found 281.5 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.7分（3分間の実行）。

【1 8 5 8】

工程3： N-（3-カルバモイルフェニル）-2-（2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ）-6-メチル-ベンズアミド（275）

10

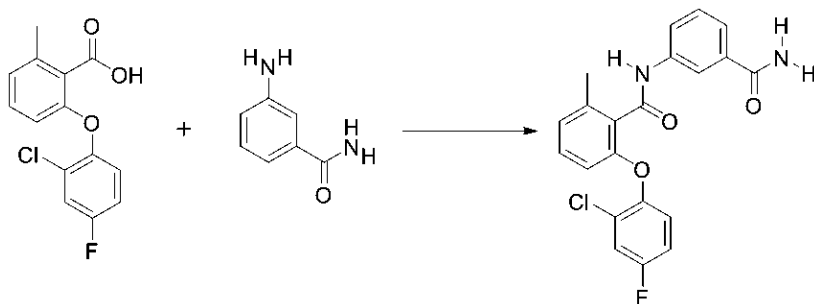
20

30

40

50

【化 6 9 9】



10

【1 8 5 9】

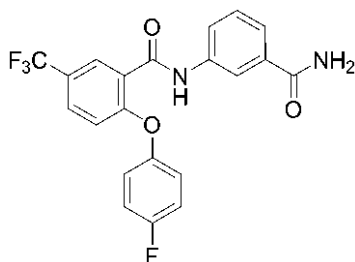
トリエチルアミン (およそ 109.9 mg、151.4 μ L、1.086 mmol) を、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-メチル安息香酸 (61 mg、0.217 mmol)、3-アミノベンズアミド (およそ 29.59 mg、0.217 mmol)、HATU (およそ 82.62 mg、0.217 mmol) および DMF (1.220 mL) の混合物に室温で添加した。この混合物を 50℃ で 5 時間加熱し、その後、これを室温まで冷却し、濾過し、そして分取 HPLC (10~99% の ACN/水 (0.01% の HCl を含む)) に供して、N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-メチルベンズアミド (5.3 mg、6%) を得た。ESI-MS m/z calc. 398.08334, found 399.5 ($M+1$); 保持時間 (方法 B): 1.61 分 (3 分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.20 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。

20

実施例 217

N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (276)

【化 7 0 0】

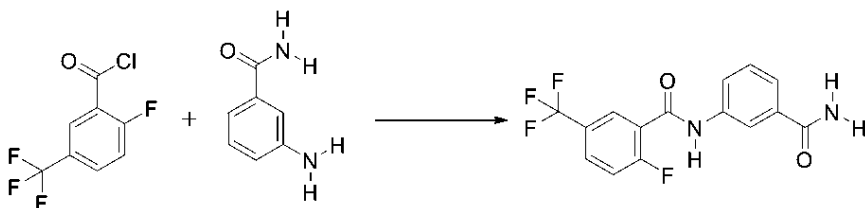


30

【1 8 6 0】

工程 1: N-(3-カルバモイルフェニル)-2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化 7 0 1】



40

【1 8 6 1】

3-アミノベンズアミド (6.0 g、44.1 mmol)、DCM (100 mL)、DMF (30 mL) およびピリジン (35 g、36 mL、441 mmol) の攪拌混合物に

50

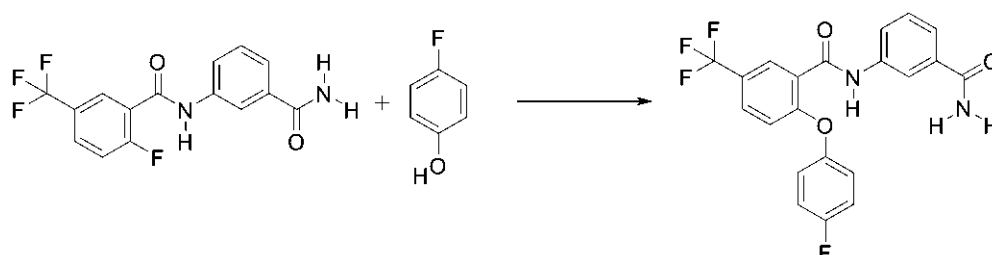
、0℃で（氷浴）、2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンゾイルクロリド（10 g、44.1 mmol）を10分間かけて滴下により添加した。この反応混合物を0℃で1時間攪拌し、その氷浴を外し、そしてこの反応混合物を室温で4時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその固体を最小量の酢酸エチルおよび水で洗浄した。得られた固体を減圧オーブン内で乾燥させて、N-（3-カルバモイルフェニル）-2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（12.7 g、88%）をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z calc. 326.08, found 327.3 ($M+1$)⁺; 保持時間(方法B): 1.39 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 8.08 (dd, J = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 8.06 - 7.93 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H) ppm.

10

【1862】

工程2: N-（3-カルバモイルフェニル）-2-（4-フルオロフェノキシ）-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（276）

【化702】



20

【1863】

反応バイアルに、N-（3-カルバモイルフェニル）-2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（51 mg、0.15 mmol）、4-フルオロフェノール（17 mg、0.15 mmol）、炭酸セシウム（147 mg、0.45 mmol）、およびNMP（1 mL）を入れ、そしてこの反応混合物を100℃で30分間加熱した。この反応混合物を濾過し、そして逆相HPLC（水（HClを改質剤として含む）中10～99%のアセトニトリルの勾配）により精製して、N-（3-カルバモイルフェニル）-2-（4-フルオロフェノキシ）-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（36 mg、58%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 418.09, found 419.2 ($M+1$)⁺; 保持時間(方法B): 1.73 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

30

【1864】

表17に記載される化合物を、化合物276の調製と類似の方法により調製した。

【1865】

40

50

【表 17 - 1】

表 17. 実施例 217 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
277	N-(3-カルバモイルフェニル)-2- フェノキシ-5-(トリフルオロメチ ル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 400.10, found 401.4 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.72 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 – 7.76 (m, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.16 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
278	N-(3-カルバモイルフェニル)-2- (3-フルオロ-2-メトキシフェノキ シ)-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 448.10, found 449.3(M+1)+; 保持 時間 (方法 B): 1.75 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.24 – 8.14 (m, 1H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.13 (m, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
279	N-(3-カルバモイルフェニル)-2- (2-クロロ-4-メトキシフェノキ シ)-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 464.08, found 465.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.82 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.24 – 8.15 (m, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 1H), 7.50 – 7.33 (m, 3H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).
280	N-(3-カルバモイルフェニル)-2- (4-メトキシ-2-メチルフェノキ シ)-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 444.13, found 445.4 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.82 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.26 – 8.14 (m, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.93 – 7.81 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.48 – 7.30 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
281	N-(3-カルバモイルフェニル)-2- (2,4-ジメトキシフェノキシ)-5- (トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 460.12, found 461.2 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.79 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

10

20

30

40

50

【表 17-2】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
282	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(2-イソプロポキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 458.15, found 459.4 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.88 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.25 – 8.11 (m, 1H), 8.04 – 7.92 (m, 2H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 3H), 7.31 – 7.16 (m, 2H), 7.13 – 6.99 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65 – 4.48 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
283	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(2-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 434.06, found 435.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.76 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 – 7.78 (m, 2H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.54 – 7.24 (m, 5H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H).
284	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 448.08, found 449.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.92 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 – 7.73 (m, 2H), 7.64 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.29 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).
285	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(2-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 466.10, found 467.4 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.77 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.47 – 6.89 (m, 8H).
286	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 464.08, found 465.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.84 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.24 – 8.12 (m, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).
287	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 430.11, found 431.5 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.78 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.94 – 7.82 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 7.00

10

20

30

40

50

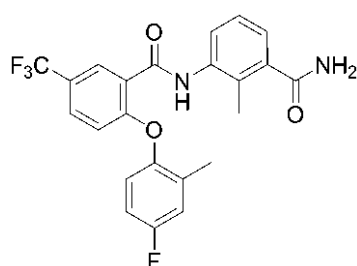
【表 17-3】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
			(m, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).
288	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 448.10, found 449.5 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.47 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).
289	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 452.06, found 453.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.83 分 (3 分間の実行)。	
290	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 448.10, found 449.2 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.69 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H).

実施例 218

N-(3-カルバモイル-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (291)

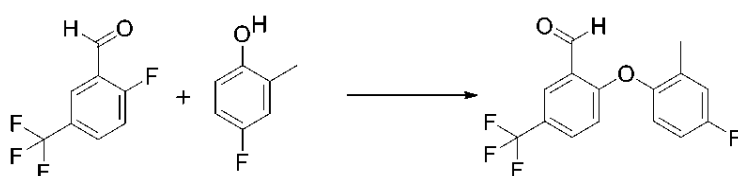
【化 703】



【1866】

工程 1: 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

【化 704】



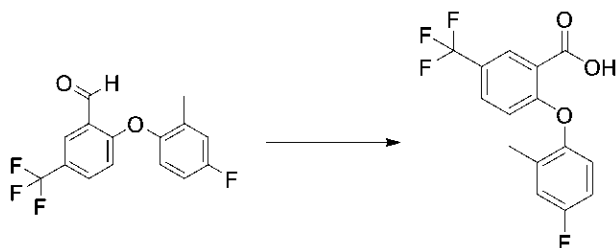
【1867】

2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(11.6 mL、82.1 mmol)および4-フルオロ-2-メチルフェノール(11.4 g、90.3 mmol)のDMF(80 mL)中の溶液に、炭酸セシウム(29.4 g、90.3 mmol)を添加し、そしてこの混合物を100℃で1.5時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルで洗浄しながら濾過した。その溶媒を減圧下で濃縮した。その残渣を酢酸エチル(200 mL)と水(100 mL)との間で分配した。その2つの層を分離し、そしてその水層を酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。その有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートして、褐色液体を得た。この粗生成物を、ヘキサン中0~15%の酢酸エチルの勾配を利用する330 gのシリカゲルで精製して、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(16.4 g、67%)を黄色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 298.06, found 299.3 ($M+1$); 保持時間(方法B): 2.22分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H) ppm。

【1868】

工程2: 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

【化705】



【1869】

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(16.4 g、55.0 mmol)の、*t*BuOH(164 mL)、水(103 mL)およびアセトニトリル(103 mL)中の溶液に、リン酸二水素ナトリウム(10.6 g、5.5 mL、88.0 mmol)、2-メチル-2-ブテン(19.3 g、29.1 mL、275.1 mmol)およびNaClO₂(14.9 g、165.1 mmol)を添加した。この反応混合物を25℃で2時間撹拌した。この混合物を1Nの水性HClで酸性にし、そして酢酸エチル(200 mL)で希釈した。その層を分離し、そしてその水層を酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。その有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして、淡黄色の粘着性固体を得、これをヘキサンで摩砕し、次いで濾過して、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(16.5 g、95%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 314.06, found 315.2 ($M+1$); 保持時間(方法B): 1.96分(3分間の実行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.20 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H) ppm。

【1870】

工程3: N-(3-カルバモイル-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(291)

10

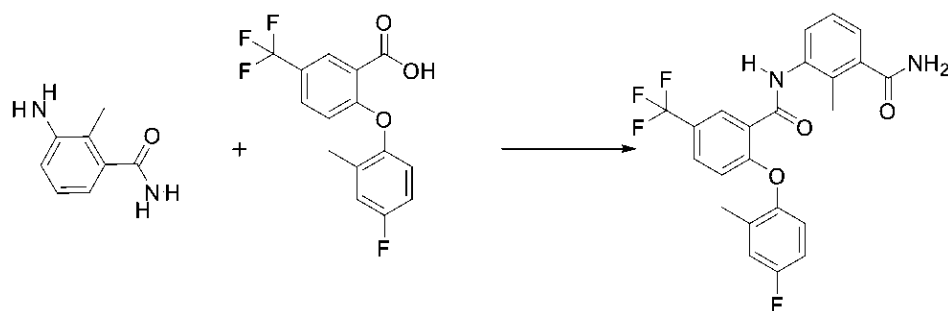
20

30

40

50

【化 7 0 6】



10

【1 8 7 1】

反応バイアルに、3-アミノ-2-メチルベンズアミド（15.0 mg、0.10 mmol）、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（63 mg、0.20 mmol）、HATU（38 mg、0.10 mmol）およびNMP（1 mL）を入れ、トリエチルアミン（30 mg、0.30 mmol）を添加し、そしてこの反応物を80℃で18時間加熱した。この反応混合物を濾過し、そして逆相HPLC（水（HClを改質剤として含む）中10～99%のアセトニトリルの勾配）により精製して、N-(3-カルバモイル-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド酸（9.5 mg、21%）を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 446.13, found 447.4 (M+1)⁺; 保持時間(方法B): 1.95分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 - 7.06 (m, 5H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) ppm。

20

【1 8 7 2】

表18に記載される化合物を、化合物291の調製と類似の方法により調製した。

【1 8 7 3】

30

40

50

【表 18】

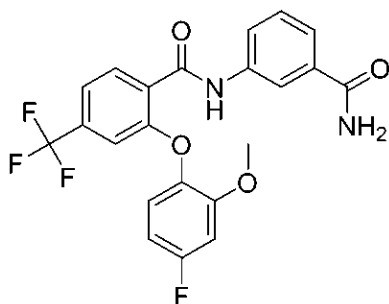
表 18. 実施例 218 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
292	N-(3-カルバモイル-4-メトキシフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 462.12, found 467.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.98 分 (3 分間の実行)。	
293	N-(3-カルバモイル-4-クロロフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 462.12, found 463.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 2.01 分 (3 分間の実行)。	
294	N-(3-カルバモイル-4-メチルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 446.13, found 447.1 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.98 分 (3 分間の実行)。	
296	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 432.11 found 433.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.88 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 16.8, 8.9 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.14 (td, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H).
297	N-(4-カルバモイルフェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 432.11 found 433.3 (M+1)+; 保持時間 (方法 B): 1.66 分 (3 分間の実行)。	

実施例 219

N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[4-フルオロ-2-(メトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (298)

【化 707】



【1874】

工程 1: N-(3-カルバモイルフェニル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

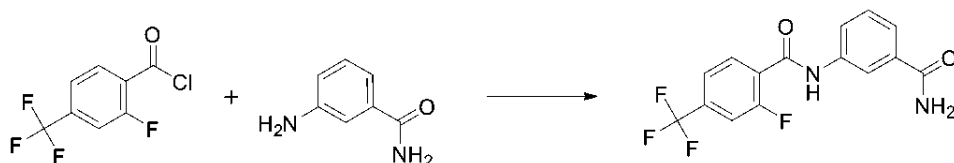
20

30

40

50

【化 708】



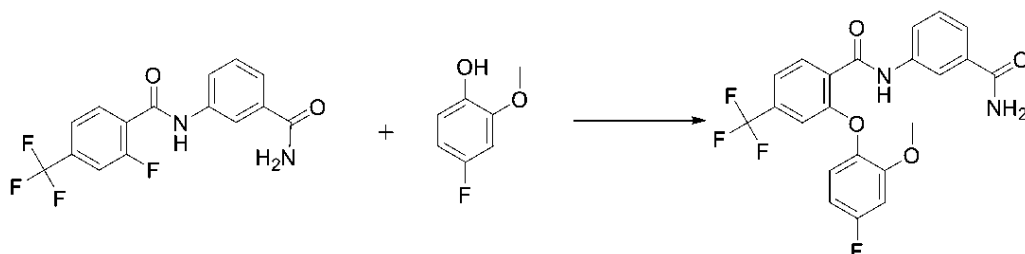
【1875】

ジクロロメタン (20 mL)、N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL)、およびピリジン (6.98 g、7.14 mL、88.3 mmol) 中の 3-アミノベンズアミド (1.20 g、8.83 mmol) に、0℃で、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (2.00 g、8.83 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液を滴下により添加した。得られた沈殿物を濾過し、そして最小量のジクロロメタンで洗浄した。その固体を水に再度懸濁させ、濾過し、そして減圧下で乾燥させて、N-(3-カルバモイルフェニル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (2.02 g、70%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z calc. 326.07, found 327.3 ($M+1$)⁺; 保持時間(方法B): 1.25分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.19 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.85 (ddd, J = 8.2, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H)。

【1876】

工程 2: N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[4-フルオロ-2-(メトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (298)

【化 709】



【1877】

N-(3-カルバモイルフェニル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (50 mg、0.15 mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール (26 mg、21 μ L、0.18 mmol) および炭酸カリウム (64 mg、0.46 mmol) の混合物を、DMF (0.5 mL) 中で、100℃で1時間加熱した。濾過の後の HPLC 精製 (1~99% のアセトニトリル / 5 mM の HCl) により、N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[4-フルオロ-2-(メトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを白色固体として得た (41 mg、59%)。ESI-MS m/z calc. 448.10, found 449.3 ($M+1$)⁺; 保持時間(方法B): 1.57分 (3分間の実行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.22 - 8.16 (m, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.76 (s, 3H)。

【1878】

表 19 に記載される化合物を、化合物 298 の調製と類似の方法により調製した。

【1879】

10

20

30

40

50

【表 19】

表 19. 実施例 219 と類似の方法により調製されたさらなる化合物

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm でのシフト)
299	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[2-クロロ-4-(メトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 464.08, found 465.5 (M+1) ⁺ ; 保持時間 (方法 B): 1.61 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.19 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).
300	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[4-フルオロフェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 418.09, found 419.1 (M+1) ⁺ ; 保持時間 (方法 B): 1.54 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.3, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H).
301	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[2,4-(ジメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 460.12, found 461.3 (M+1) ⁺ ; 保持時間 (方法 B): 1.58 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.20 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.60 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.61 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).
302	N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[4-クロロ-2-(メトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	ESI-MS m/z calc. 464.08, found 465.5 (M+1) ⁺ ; 保持時間 (方法 B): 1.65 分 (3 分間の実行)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 8.17 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.76 (s, 3H).

実施例 220

4 – [[4 – [2 – メトキシ – 4 – (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] – 6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 3 – カルボニル] アミノ] – N, 6 – ジメチル – ピリジン – 2 – カルボキサミド (265)

10

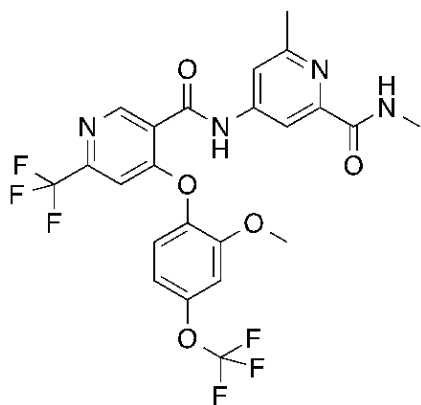
20

30

40

50

【化 7 1 0】



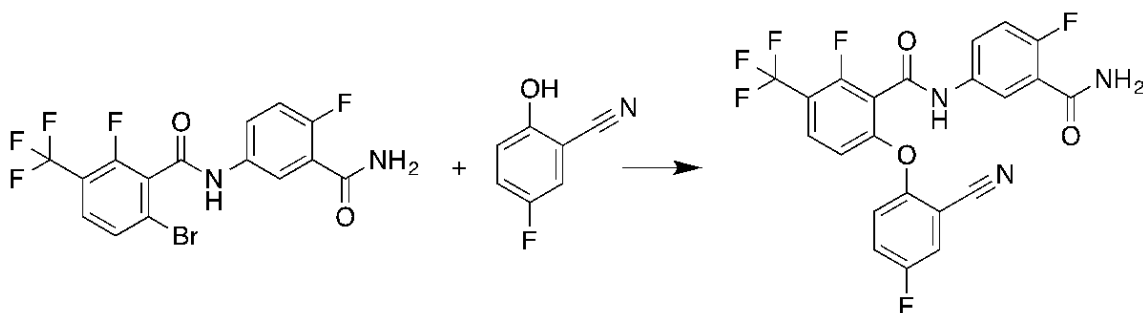
【1 8 8 0】

この化合物を、アミド形成工程（工程 2）において 4-アミノ-N, 6-ジメチルピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は実施例 71 と類似の様式で、作製した。精製後の所望の生成物の収量は、5 mg（2%）であった。ESI-MS m/z calc. 544.1182, found 545.0 ($M+1$)+, 543.0 ($M-1$)-; 保持時間(方法 C): 3.27 分（5 分間の実行）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H)。

実施例 2 2 1

N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-(2-シアノ-4-フルオロフェノキシ)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (295)

【化 7 1 1】



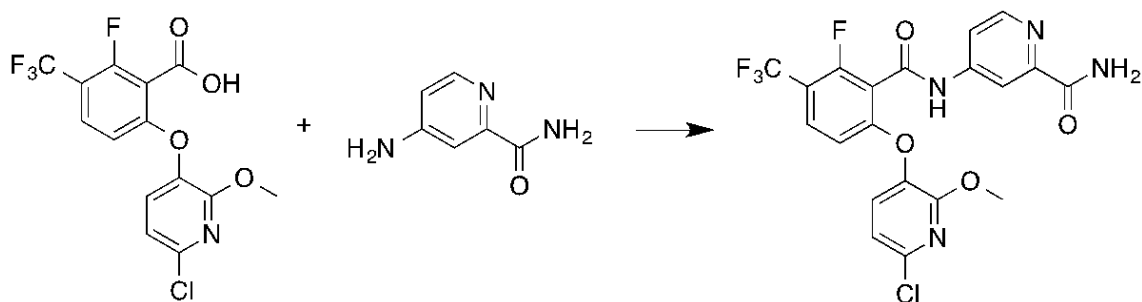
【1 8 8 1】

6-ブロモ-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (60 mg, 0.14 mmol, 実施例 140 に記載されるように調製)、炭酸セシウム (92 mg, 0.28 mmol) および 5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズニトリル (19.44 mg, 0.1418 mmol) のトルエン (0.6 mL) 中の混合物に窒素を吹き込んだ。2~3 分後、ヨウ化銅 (15 mg, 0.07 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 100℃ で 20 分間攪拌した。この反応物を酢酸エチルおよび水で希釈した。その有機層を減圧中で濃縮し、そして HPLC (10~99% のアセトニトリル / 5 mM の HCl) により精製して、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-6-(2-シアノ-4-フルオロフェノキシ)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (4 mg, 6%) を得た。ESI-MS m/z calc. 479.0705, found 480.1 ($M+1$)+; 保持時間(方法 B): 1.61 分（3 分間の実行）。

実施例 2 2 2

4-(6-(6-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (303)

【化 7 1 2】



10

【1 8 8 2】

6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(600mg、1.641mmol、実施例128に記載されるように調製)およびDMF(5μL、0.06457mmol)のジクロロメタン(9mL)中の懸濁物に、0℃で塩化オキサリル(700μL、8.024mmol)を滴下により添加した。この反応物を室温にさせ、そして約30分間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣をジクロロメタンに溶解させ、そして濃縮した(3×5mL)。次いで、粗製の6-[(6-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)オキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドのジクロロメタン(1mL)中の冷溶液を、ジクロロメタン(1mL)およびジイソプロピルエチルアミン(136μL、0.78mmol)に懸濁させた5-アミノピリジン-3-カルボキサミド(35mg、0.26mmol)に0℃で添加した。次いで、この反応物を室温まで昇温させ、そして16時間撹拌した。この反応物を濃縮し、DMSOに溶解させ、そしてHPLCにより精製して、4-(6-((6-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)オキシ))-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリンアミド(1.5mg、2%)を得た。ESI-MS m/z calc. 484.79, found 485.0 (M+1)+; 保持時間(方法B): 1.45分(3分間の実行)。

20

実施例 2 2 3

Nav阻害特性を検出および測定するためのE-VIPRアッセイ方法A

【1 8 8 3】

ナトリウムイオンチャネルは、電場を印加することによって膜電位変化を誘発することによって活性化され得る電位依存性タンパク質である。有用な電気刺激機器および方法は、E-VIPRといわれ、国際公開番号WO 2002/008748 A3およびC.-J. Huang et al. Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439-46(2006)(これらはともに、それらの全体において参考として援用される)に記載される。その機器は、マイクロタイタープレート取り扱い器、クマリン色素を励起しながらクマリンおよびオキソノール発光を同時に記録するための光学システム、波形発生器、電流制御または電圧制御増幅器、およびアッセイプレートウェルへと挿入される平行電極対を含む。統合コンピューターコントロール下では、この機器は、そのマイクロタイタープレートのウェル内の細胞へとユーザーがプログラムした電気刺激プロトコルを伝える。

30

40

【1 8 8 4】

E-VIPRでアッセイを実行する16~20時間前に、ヒトNav 1.8の全チャネル活性を有する短縮形態を発現するHEK細胞を、マトリゲルで予めコーティングした384ウェルプレート(Greiner #781091-1B)へと、密度25,000個の細胞/ウェルにおいて播種した。5% KIR2.1 Bacmamウイルスを、細胞プレートへと播種する前に、最終細胞懸濁物に添加した。HEK細胞を、10% FB

50

S (ウシ胎仔血清、適格; Sigma #F4135)、1% NEAA (非必須アミノ酸, Life Tech #11140)、1% HEPES (Life Tech #15630)、1% Pen-Strep (ペニシリン-ストレプトマイシン; Life Tech #15640) および $5\mu\text{g}/\text{mL}$ プラストサイジン (Gibco #R210-01) を補充した DMEM 培地 (正確な組成は、各細胞タイプおよび Nav サブタイプに特異的である) 中で増殖させた。細胞を、95% 湿度および 5% CO_2 で、通気キャップフラスコ中で拡大した。

【1885】

試薬およびストック溶液:

【1886】

乾燥 DMSO 中 $100\text{mg}/\text{mL}$ Pluronic F-127 (Sigma #P2443)

【1887】

化合物プレート: Corning 384 ウェルポリプロピレン丸底 #3656

【1888】

細胞プレート: 384 ウェル組織培養処理済みプレート。Greiner #781091-1B

【1889】

5% KIR 2.1 Bacmam ウイルス (所内生産)、J. A. Fornwald et al., Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016) (その内容全体は、参考として援用される) の第 3.3 節に記載されるとおりに調製。

【1890】

乾燥 DMSO 中の 5mM DisBAC₆ (3) (電位感受性オキソノールアクセプター) (Aurora #00-100-010)

【1891】

乾燥 DMSO 中の 5mM CC2-DMPE (膜結合クマリンリン脂質 FRET ドナー) (Aurora #00-100-008)

【1892】

H_2O 中の 89mM VABSC-1

【1893】

ヒト血清 (HS, Millipore #S1P1-01KL, ロット #2706671A)

【1894】

Bath 1 緩衝液:

水中に、塩化ナトリウム 160mM ($9.35\text{g}/\text{L}$)、塩化カリウム 4.5mM ($0.335\text{g}/\text{L}$)、グルコース 10mM ($1.8\text{g}/\text{L}$)、塩化マグネシウム (無水) 1mM ($0.095\text{g}/\text{L}$)、塩化カルシウム 2mM ($0.222\text{g}/\text{L}$)、HEPES 10mM ($2.38\text{g}/\text{L}$)。

【1895】

Na/TMA Cl Bath 1 緩衝液:

水中に、塩化ナトリウム 96mM ($5.61\text{g}/\text{L}$)、塩化カリウム 4.5mM ($0.335\text{g}/\text{L}$)、テトラメチルアンモニウム (TMA) -Cl 64mM ($7.01\text{g}/\text{L}$)、グルコース 10mM ($1.8\text{g}/\text{L}$)、塩化マグネシウム (無水) 1mM ($0.095\text{g}/\text{L}$)、塩化カルシウム 2mM ($0.222\text{g}/\text{L}$)、HEPES 10mM ($2.38\text{g}/\text{L}$)。

【1896】

ヘキシル色素溶液 (2×):

10

20

30

40

50

0.5% β -シクロデキストリン（各使用前に新たに作製，Sigma #C4767）、8 μ M CC2-DMPEおよび2 μ M DiSBAC₆（3）を含むBath1緩衝液。その溶液を、CC2-DMPEおよびDiSBAC₆（3）の合わせた容積に等しい10% Pluronic F127ストックを添加することによって作製した。調製の順序は、第1にPluronicおよびCC2-DMPEを混合、次いで、DiSBAC₆（3）を添加、次いで、攪拌しながらBath1/ β -シクロデキストリンを添加であった。

【1897】

化合物ローディング緩衝液（2×）： HS 50%（HSの非存在下で実行した実験においては省略）、VABSC-1 1mM、BSA 0.2%（Bath-1中）、KCL 9mM、DMSO 0.75%を含むNa/TMA Cl Bath1緩衝液。

【1898】

アッセイプロトコル：

【1899】

1) 各化合物の400 nLを、11点の用量応答、3倍希釈において所望の最終濃度の400×でポリプロピレン化合物プレートへと予めスポットした（ニートのDMSO中で）ところ、細胞プレートにおいて3 μ M最終濃度の一番上の用量を生じた。ビヒクルコントロール（ニートのDMSO）、および陽性コントロール（樹立されたNav1.8阻害剤（アッセイにおいてDMSO中、25 μ M最終））を、それぞれ、各プレートの最も外側の列に手動で添加した。その化合物プレートを、80 μ L/ウェルの化合物ローディング緩衝液で充填（backfill）したところ、細胞プレートへの化合物の1:1移動の後に化合物の400倍希釈を生じた（工程6）。そのアッセイにおいて全てのウェルの最終のDMSO濃度は、0.625%であった（0.75% DMSOを、最終DMSO濃度0.625%のために、化合物ローディング緩衝液に補充した）。

【1900】

2) ヘキシル色素溶液を調製した。

【1901】

3) 細胞プレートを調製した。アッセイの当日に、その培地を吸引し、その細胞を、各ウェル中25 μ Lの残存容積を維持しながら、80 μ LのBath-1緩衝液で3回洗浄した。

【1902】

4) 25 μ L/ウェルのヘキシル色素溶液を、その細胞プレートへと分与した。その細胞を20分間、暗所で室温または周囲条件においてインキュベートした。

【1903】

5) 80 μ L/ウェルの化合物ローディング緩衝液を、化合物プレートに分与した。

【1904】

6) その細胞プレートを、25 μ Lの残存容積を残して、80 μ L/ウェルのBath-1緩衝液で3回洗浄した。化合物プレートからの25 μ L/ウェルを、各細胞プレートに移した。その混合物を、30分間、室温/周囲条件においてインキュベートした。

【1905】

7) そのプレートを、電流制御増幅器を使用してE-VIPRで読み取って、刺激波パルスを下以下のプロトコルを使用して送達した：1. 25アンペア、2. 5msパルス幅二相波形、スキャン速度200Hzにおいて10秒間10Hz。刺激前の記録を0.5秒間行って、非刺激強度ベースラインを得た。刺激波形に続いて、0.5秒の刺激後記録を行い、静止状態への緩和を試験した。

【1906】

データ分析：

【1907】

データを分析し、460nmおよび580nmのチャネルにおいて測定した発光強度の正規化比として報告した。時間の関数としての応答を、以下の式を使用して得た比として

10

20

30

40

50

報告した：

【数 1】

(強度 460 nm)

R(t)= -----

(強度 580 nm)

【1908】

データを、最初の (R_i) 比および最後の (R_f) 比を計算することによってさらに減らした。これらは、刺激前期間のうちの一部または全ての間の平均比の値、ならびに刺激期間の間のサンプル点の間の平均比の値であった。次いで、蛍光比 (R_f / R_i) を計算し、時間の関数として報告した。

【1909】

コントロール応答を、陽性コントロールの存在下で、および薬理学的因子の非存在下で (DMSO ビヒクル陰性コントロール)、アッセイを行うことによって得た。その陰性コントロール (N) および陽性コントロール (P) に対する応答を、上記のとおりに計算した。次いで、その化合物アンタゴニスト % 活性 A を、以下のとおりに定義した：

【数 2】

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

式中、X は、試験化合物の応答の比である。この分析法 A のプロトコルを使用して、用量応答曲線をプロットし、IC₅₀ 値を、本発明の種々の化合物について、以下で表 20 および 20A に報告されるように生成した。

Nav 阻害特性を検出および測定するための E-VIPR アッセイ方法 B

【1910】

ナトリウムイオンチャネルは、電場を印加することによって膜電位変化を誘発することによって活性化され得る電位依存性タンパク質である。有用な電気刺激機器および方法は、E-VIPR といわれ、国際公開番号 WO 2002/008748 A3 および C. - J. Huang et al. Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006) (これらはともに、それらの全体において参考として援用される) に記載される。その機器は、マイクロタイタープレート取り扱い器、クマリン色素を励起しながらクマリンおよびオキソノール発光を同時に記録するための光学システム、波形発生器、電流制御または電圧制御増幅器、およびアッセイプレートウェルへと挿入される平行電極対を含む。統合コンピューターコントロール下では、この機器は、そのマイクロタイタープレートのウェル内の細胞へとユーザーがプログラムした電気刺激プロトコルを伝える。

【1911】

E-VIPR でアッセイを実行する 16 ~ 20 時間前に、ヒト Nav 1.8 の全チャネル活性を有する短縮形態を発現する HEK 細胞を、マトリゲルで予めコーティングした 384 ウェルプレート (Greiner # 781091-1B) へと、密度 25,000 個の細胞 / ウェルにおいて播種した。5% KIR 2.1 Bacmam ウイルスを、細胞プレートへと播種する前に、最終細胞懸濁物に添加した。HEK 細胞を、10% FB

S (ウシ胎仔血清、適格; Sigma #F4135)、1% NEAA (非必須アミノ酸, Life Tech #11140)、1% HEPES (Life Tech #15630)、1% Pen-Strep (ペニシリン-ストレプトマイシン; Life Tech #15640) および $5\mu\text{g}/\text{mL}$ プラストサイジン (Gibco #R210-01) を補充した DMEM 培地 (正確な組成は、各細胞タイプおよび Nav サブタイプに特異的である) 中で増殖させた。細胞を、95% 湿度および 5% CO_2 で、通気キャップフラスコ中で拡大した。

【1912】

試薬およびストック溶液:

【1913】

乾燥 DMSO 中 $100\text{mg}/\text{mL}$ Pluronic F-127 (Sigma #P2443)

【1914】

化合物プレート: Corning 384 ウェルポリプロピレン丸底 #3656

【1915】

細胞プレート: 384 ウェル組織培養処理済みプレート。Greiner #781091-1B

【1916】

5% KIR 2.1 Bacmam ウイルス (所内生産)、J. A. Fornwald et al., Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016) (その内容全体は、参考として援用される) の第 3.3 節に記載されるとおりに調製。

【1917】

乾燥 DMSO 中の 5mM DiSBAC₆ (3) (電位感受性オキソノールアクセプター) (Aurora #00-100-010)

【1918】

乾燥 DMSO 中の 5mM CC2-DMPE (膜結合クマリンリン脂質 FRET ドナー) (Aurora #00-100-008)

【1919】

H_2O 中の 89mM VABSC-1。VABSC-1 (Aurora #00-100-390, 電圧アッセイバックグラウンド抑制化合物) は、バックグラウンド信号を抑制して、最適なアッセイ性能を与える

【1920】

ヒト血清 (HS, Millipore #S1P1-01KL, ロット #2706671A)

【1921】

Bath 1 緩衝液:

水中に、塩化ナトリウム 160mM ($9.35\text{g}/\text{L}$)、塩化カリウム 4.5mM ($0.335\text{g}/\text{L}$)、グルコース 10mM ($1.8\text{g}/\text{L}$)、塩化マグネシウム (無水) 1mM ($0.095\text{g}/\text{L}$)、塩化カルシウム 2mM ($0.222\text{g}/\text{L}$)、HEPES 10mM ($2.38\text{g}/\text{L}$)。

【1922】

Na/TMA Cl Bath 1 緩衝液:

水中に、塩化ナトリウム 96mM ($5.61\text{g}/\text{L}$)、塩化カリウム 4.5mM ($0.335\text{g}/\text{L}$)、テトラメチルアンモニウム (TMA) -Cl 64mM ($7.01\text{g}/\text{L}$)、グルコース 10mM ($1.8\text{g}/\text{L}$)、塩化マグネシウム (無水) 1mM ($0.095\text{g}/\text{L}$)、塩化カルシウム 2mM ($0.222\text{g}/\text{L}$)、HEPES 10mM ($2.38\text{g}/\text{L}$)。

10

20

30

40

50

【1923】

ヘキシル色素溶液 (2×) :

0.5% β -シクロデキストリン (各使用前に新たに作製, Sigma #C4767)、8 μ M CC2-DMPE および 2 μ M DiSBAC₆ (3) を含む Bath 1 緩衝液。その溶液を、CC2-DMPE および DiSBAC₆ (3) の合わせた容積に等しい 10% Pluronic F127 ストックを添加することによって作製した。調製の順序は、第1に Pluronic および CC2-DMPE を混合、次いで、DiSBAC₆ (3) を添加、次いで、攪拌しながら Bath 1 / β -シクロデキストリンを添加であった。

【1924】

化合物ローディング緩衝液 (2×) : Na/TMA Cl Bath 1 緩衝液、VAB SC-1 1mM、BSA 0.2% (Bath-1 中)、KCl 9mM、DMSO 0.75%。

【1925】

アッセイプロトコル :

【1926】

1) 各化合物の 400 nL を、所望の最終濃度の 400× でポリプロピレン化合物プレートへと予めスポットした (ニートの DMSO 中で)。ビヒクルコントロール (ニートの DMSO)、および陽性コントロール (樹立された Nav 1.8 阻害剤 (アッセイにおいて DMSO 中、25 μ M 最終)) を、それぞれ、各プレートの最も外側の列に添加した。その化合物プレートを、80 μ L / ウェルの化合物ローディング緩衝液で充填 (back fill) したところ、細胞プレートへの化合物の 1:1 移動の後に化合物の 400 倍希釈を生じた (工程 6)。そのアッセイにおいて全てのウェルの最終の DMSO 濃度は、0.625% であった (0.75% DMSO を、最終 DMSO 濃度 0.625% のために、化合物ローディング緩衝液に補充した)。

【1927】

2) ヘキシル色素溶液を調製した。

【1928】

3) 細胞プレートを調製した。アッセイの当日に、その培地を吸引し、その細胞を、各ウェル中 25 μ L の残存容積を維持しながら、80 μ L の Bath-1 緩衝液で 3 回洗浄した。

【1929】

4) 25 μ L / ウェルのヘキシル色素溶液を、その細胞プレートへと分与した。その細胞を 20 分間、暗所で室温または周囲条件においてインキュベートした。

【1930】

5) 80 μ L / ウェルの化合物ローディング緩衝液を、化合物プレートに分与した。

【1931】

6) その細胞プレートを、25 μ L の残存容積を残して、80 μ L / ウェルの Bath-1 緩衝液で 3 回洗浄した。化合物プレートからの 25 μ L / ウェルを、各細胞プレートに移した。その混合物を、30 分間、室温 / 周囲条件においてインキュベートした。

【1932】

7) そのプレートを、電流制御増幅器を使用して E-VIPR で読み取って、刺激波パルスを下のプロトコルを使用して送達した: 1. 25 アンペア、2. 5 ms パルス幅二相波形、スキャン速度 200 Hz において 10 秒間 10 Hz。刺激前の記録を 0.5 秒間行って、非刺激強度ベースラインを得た。刺激波形に続いて、0.5 秒の刺激後記録を行い、静止状態への緩和を試験した。

【1933】

データ分析 :

【1934】

データを分析し、460 nm および 580 nm のチャンネルにおいて測定した発光強度の

10

20

30

40

50

正規化比として報告した。時間の関数としての応答を、以下の式を使用して得た比として報告した：

【数 3】

(強度 (460 nm))

$R(t) = \frac{\text{強度 (460 nm)}}{\text{強度 (580 nm)}}$

(強度 (580 nm))

【1935】

データを、最初の (R_i) 比および最後の (R_f) 比を計算することによってさらに減らした。これらは、刺激前期間のうちの一部または全ての間の平均比の値、ならびに刺激期間の間のサンプル点の間の平均比の値であった。次いで、蛍光比 (R_f / R_i) を計算し、時間の関数として報告した。

【1936】

コントロール応答を、陽性コントロールの存在下で、および薬理学的因子の非存在下で (DMSOビヒクル陰性コントロール)、アッセイを行うことによって得た。その陰性コントロール (N) および陽性コントロール (P) に対する応答を、上記のとおりに計算した。次いで、その化合物アンタゴニスト%活性 A を、以下のとおりに定義した：

【数 4】

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

式中、X は、試験化合物の応答の比である。この分析法 B のプロトコルを使用して、用量応答曲線をプロットし、 IC_{50} 値を、本発明の種々の化合物について、以下で表 20 B に報告されるように生成した。

【1937】

結果：

【1938】

本発明の化合物について決定された IC_{50} 値を、表 20、表 20 A、および表 20 B に報告する。

【1939】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 20. E-VIPR アッセイ方法 A での本発明の化合物 1～26 の IC₅₀ 値

化合物番号	Nav1.8 MedChem 光学アッセイ EVIPR アッセイ方法 A HS IC ₅₀ (uM)
1	0.0007
2	0.001
3	0.001
4	0.002
5	0.002
6	0.003
7	0.003
8	0.003
9	0.003
10	0.003
11	0.004
12	0.004
13	0.004
14	0.006
15	0.007
16	0.007
17	0.008
18	0.009
19	0.01
20	0.01
21	0.01
22	0.011
23	0.014
24	0.018
25	0.018
26	0.002

【1 9 4 0】

10

20

30

40

50

【表 20A-1】

表 20A. E-VIPR アッセイ方法 A での本発明の化合物 27~246、264、265、295、および 303
の IC₅₀ 値

化合物番号	Nav1.8 MedChem 光学アッセイ EVIPR アッセイ方法 A HS IC ₅₀ (μ M)
27	0.087
28	0.108
29	0.112
30	0.02
31	0.155
32	0.055
33	0.52
34	0.083
35	0.25
36	0.215
37	0.89
38	0.7
39	0.21
40	0.034
41	0.56
42	0.4
43	0.04
44	0.005
45	0.001
46	1.2
47	0.022
48	0.023
49	0.13
50	0.051
51	0.009
52	0.014
53	0.017
54	0.007

10

20

30

40

50

【表 20A-2】

化合物番号	Nav1.8 MedChem 光学アッセイ EVIPR アッセイ方法 A HS IC ₅₀ (μ M)
55	0.018
56	0.26
57	0.017
58	0.19
59	0.007
60	0.185
61	0.038
62	0.011
63	0.14
64	0.185
65	0.079
66	0.038
67	0.042
68	0.021
69	0.056
70	0.053
71	0.04
72	0.175
73	0.023
74	0.022
75	0.026
76	0.35
77	0.15
78	0.097
79	0.069
80	0.127
81	0.038
82	0.092
83	0.048
84	0.58

10

20

30

40

50

【表 20A-3】

化合物番号	Nav1.8 MedChem 光学アッセイ EVIPR アッセイ方法 A HS IC ₅₀ (μ M)
85	0.32
86	0.032
87	0.15
88	0.049
89	0.044
90	0.038
91	0.04
92	0.002
93	0.063
94	0.018
95	0.045
96	0.054
97	0.02
98	0.015
99	0.003
100	0.009
101	0.135
102	0.022
103	0.034
104	0.064
105	0.044
106	0.015
107	0.123
108	0.05
109	0.065
110	0.055
111	0.2
112	0.043
113	0.084
114	0.017

10

20

30

40

50

【表 2 0 A - 4】

化合物番号	Nav1.8 MedChem 光学アッセイ EVIPR アッセイ方法 A HS IC ₅₀ (μ M)
115	0.006
116	0.145
117	0.18
118	0.1
119	0.048
120	0.005
121	0.18
122	0.056
123	0.005
124	0.22
125	0.034
126	0.047
127	0.004
128	0.018
129	0.069
130	0.027
131	0.17
132	0.14
133	0.43
134	0.068
135	0.14
136	0.14
137	0.005
138	1.4
139	0.085
140	0.005
141	0.103
142	0.31
143	0.01
144	0.023

10

20

30

40

50

【表 2 0 A - 5】

化合物番号	Nav1.8 MedChem 光学アッセイ EVIPR アッセイ方法 A HS IC ₅₀ (μ M)
145	0.009
146	0.039
147	0.13
148	0.85
149	1.5
150	0.29
151	0.52
152	0.017
153	0.022
154	0.055
155	0.017
156	0.56
157	1
158	0.15
159	1.7
160	0.41
161	0.15
162	0.17
163	0.011
164	1.6
165	0.34
166	0.005
167	0.045
168	0.14
169	0.113
170	0.014
171	0.035
172	0.012
173	0.052
174	0.088

10

20

30

40

50

【表 20A-6】

化合物番号	Nav1.8 MedChem 光学アッセイ EVIPR アッセイ方法 A HS IC ₅₀ (μ M)
175	0.038
176	0.19
177	0.46
178	0.076
179	0.01
180	0.075
181	2.1
182	0.41
183	0.099
184	0.5
185	0.066
186	0.19
187	0.053
188	0.16
189	0.006
190	0.032
191	0.12
192	0.42
193	0.016
194	0.021
195	0.011
196	0.044
197	0.46
198	0.15
199	0.17
200	>3.1
201	0.001
202	0.04
203	0.046
204	0.6

10

20

30

40

50

【表 20A-7】

化合物番号	Nav1.8 MedChem 光学アッセイ EVIPR アッセイ方法 A HS IC ₅₀ (μ M)
205	0.15
206	0.045
207	0.027
208	0.013
209	0.05
210	0.14
211	0.006
212	0.054
213	0.009
214	0.66
215	0.018
216	0.008
217	1.1
218	0.002
219	0.0009
220	0.005
221	0.014
222	0.003
223	0.008
224	0.009
225	0.003
226	0.01
227	0.002
228	0.007
229	0.047
230	0.25
231	0.009
232	0.017
233	0.004
234	0.004

10

20

30

40

50

【表 2 0 A - 8】

化合物番号	Nav1.8 MedChem 光学アッセイ EVIPR アッセイ方法 A HS IC ₅₀ (μ M)
235	0.005
236	0.045
237	0.012
238	0.400
239	2.7
240	0.011
241	0.038
242	0.044
243	0.024
244	0.073
245	0.036
246	0.021
264	0.054
265	1.45
295	0.2
303	0.19

【 1 9 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 20B-1】

表 20B. E-VIPR アッセイ方法 B での本発明の化合物 247～263、266～294、および 296～

302 の IC₅₀ 値

化合物番号	Nav1.8 MedChem 光学アッセイ EVIPR アッセイ方法 B HS IC ₅₀ (μ M)
247	0.033
248	0.011
249	0.06
250	0.065
251	0.091
252	0.036
253	0.88
254	0.26
255	7.2
256	0.55
257	0.415
258	0.085
259	0.065
260	0.166
261	1.2
262	>25
263	>25
266	17
267	0.007
268	0.014
269	0.009
270	0.009
271	0.02
272	0.008
273	0.03
274	0.002
275	0.165

10

20

30

40

50

【表 20B-2】

化合物番号	Nav1.8 MedChem 光学アッセイ EVIPR アッセイ方法 B HS IC ₅₀ (μ M)
276	0.098
277	0.25
278	0.021
279	0.056
280	0.042
281	0.039
282	0.13
283	0.082
284	0.043
285	0.072
286	0.02
287	0.084
288	0.034
289	0.036
290	0.1
291	1.4
292	0.27
293	0.033
294	0.037
296	0.018
297	0.04
298	0.014
299	0.13
300	0.061
301	0.057
302	0.026

【1942】

米国特許第 8, 779, 197 号に以前に記載された化合物についての IC₅₀ 値もまた、方法 A により決定し、そして表 21 に報告する。表 21 で参照される化合物番号 C1 ~ C8 および C11 は、米国特許第 8, 779, 197 号中の対応する化合物 1 ~ 8 および 11 をいう。表 20、表 20A、および表 20B のデータと、表 21 のデータとの比較により明らかであるように、本発明の化合物は、米国特許第 8, 779, 197 号に記載される化合物よりさらに強力である。

【1943】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 21. E-VIPR アッセイ方法 A での米国特許第 8,779,197 号に記載される化合物の比較用の IC_{50} 値。

化合物番号	IC_{50} (μM)
C1	>3.1
C2	>3.1
C3	>3.1
C4	>3.1
C5	>3.1
C6	>3.1
C7	2.8
C8	0.985
C11	2.65

10

【1 9 4 4】

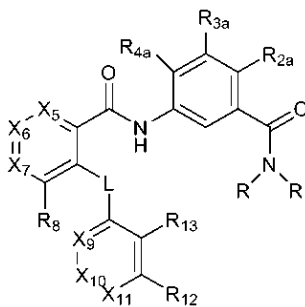
本明細書中に記載される実施形態の多くの改変およびバリエーションが、当業者に明らかであるように、その範囲から逸脱することなくなされ得る。本明細書中に記載される具体的な実施形態は、例のみとして与えられる。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 (I - A)

【化 7 1 3】



I-A

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (I - A) において：

L は、O、C (R)₂、または単結合であり；

X₅ は、N または C R₅ であり；

X₆ は、N または C R₆ であり；

X₇ は、N または C R₇ であり；

X₉ は、N または C R₉ であり；

X₁₀ は、N または C R₁₀ であり；

X₁₁ は、N または C R₁₁ であり；

各 R は独立して、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、または C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであり；

50

R_{3a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

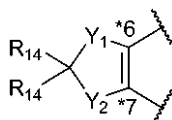
R_{4a} は、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、以下のように定義され：

(i) R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；

(ii) R_5 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；そして R_6 および R_7 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

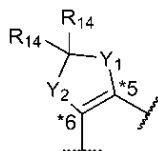
【化714】



の環を形成するか；あるいは

(iii) R_5 および R_6 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化715】



の環を形成し；そして

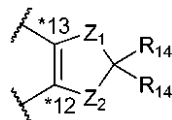
R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、Hまたは $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化716】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、Oまたは $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここで前記3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

10

20

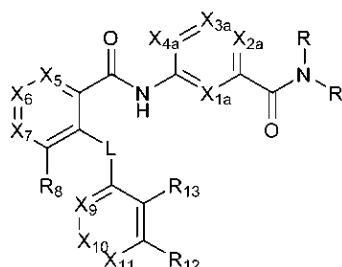
30

40

50

n は、0 または 1 であり；
ここで R₈ が H である場合、X₅、X₆、および X₇ のうちの少なくとも 1 つは、N でも CH でもなく；
X₇ が CR₇ でありかつ R₇ が C₁～C₆ アルキルである場合、R_{2a} は H ではなく；
R_{4a} がハロである場合、R_{2a} は H ではなく；
X₅、X₆、および X₇ のうちの 1 個以下が N であり；
X₉、X₁₀、および X₁₁ のうちの 1 個以下が N である、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩；あるいは
式 (I-B)

【化 7 1 7】



I-B

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (I-B) において：

L は、O、C(R)₂、または単結合であり；
X_{1a} は、N または CH であり；
X_{2a} は、N、N[±]-O⁻、または CR_{2a} であり；
X_{3a} は、N または CR_{3a} であり；
X_{4a} は、N または CR_{4a} であり；
X₅ は、N または CR₅ であり；
X₆ は、N または CR₆ であり；
X₇ は、N または CR₇ であり；
X₉ は、N または CR₉ であり；
X₁₀ は、N または CR₁₀ であり；
X₁₁ は、N または CR₁₁ であり；
各 R は独立して、H または C₁～C₆ アルキルであり；
R_{2a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；
R_{3a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；
R_{4a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；
R₅、R₆、および R₇ は、以下のように定義され：
(i) R₅、R₆、および R₇ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W-(CH₂)_n-R_w であるか；
(ii) R₅ は、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W-(CH₂)_n-R_w であり；そして R₆ および R₇ は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

10

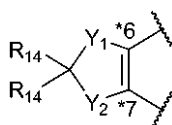
20

30

40

50

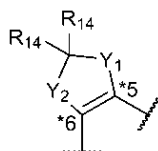
【化 7 1 8】



の環を形成するか；あるいは

(i i i) R_5 および R_6 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化 7 1 9】



の環を形成し；そして

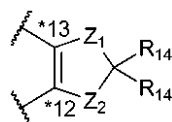
R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、H または $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化 7 2 0】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、O または $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールであり、ここで前記 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R_8 が H である場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも 1 つは、N でも CH でもなく；

X_{1a} 、 X_{2a} 、 X_{3a} 、および X_{4a} のうちの 1 つまたは 2 つは、N または $N^{\pm}-O^-$ であり；

X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 1 個以下が N であり；

X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの 1 個以下が N である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩；あるいは

式 (I I)

10

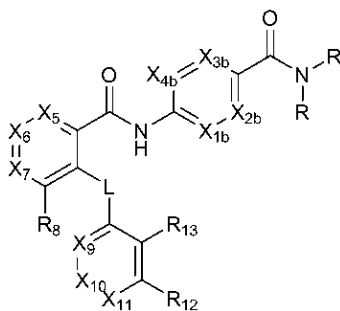
20

30

40

50

【化 7 2 1】



II

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式（II）において：

L は、O、C(R)₂、または単結合であり；

X_{1b} は、N または C R_{1b} であり；

X_{2b} は、N または C R_{2b} であり；

X_{3b} は、N または C R_{3b} であり；

X_{4b} は、N または C R_{4b} であり；

X₅ は、N または C R₅ であり；

X₆ は、N または C R₆ であり；

X₇ は、N または C R₇ であり；

X₉ は、N または C R₉ であり；

X₁₀ は、N または C R₁₀ であり；

X₁₁ は、N または C R₁₁ であり；

各 R は独立して、H または C₁～C₆ アルキルであり；

R_{1b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{2b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R_{3b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

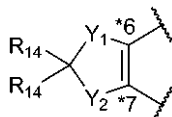
R_{4b} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、または C₁～C₆ ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、および R₇ は、以下のように定義され：

（i） R₅、R₆、および R₇ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W- (CH₂)_n-R_w であるか；

（ii） R₅ は、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、C₁～C₆ アルキルアミノ、または -W- (CH₂)_n-R_w であり；そして R₆ および R₇ は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化 7 2 2】



の環を形成するか；あるいは

（iii） R₅ および R₆ は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

10

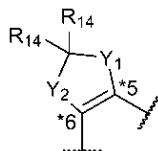
20

30

40

50

【化 7 2 3】



の環を形成し；そして

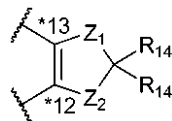
R_7 は、 H 、ハロ、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、 H または $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、 H 、ハロ、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、 H 、ハロ、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化 7 2 4】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、 O または $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各 W は独立して、 O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここで前記3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R_8 が H である場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも1つは、 N でも CH でもなく；

X_{1b} 、 X_{2b} 、 X_{3b} 、および X_{4b} のうちの2個以下が N であり；

X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの1個以下が N であり；

X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの1個以下が N である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 2)

式 (I-A)

10

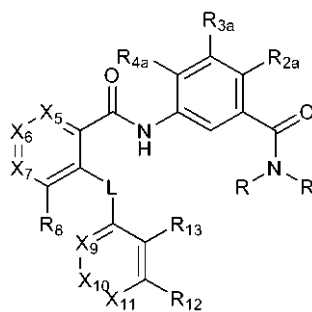
20

30

40

50

【化 7 2 5】



I-A

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式（I-A）において：

L は、O、C(R)₂、または単結合であり；

X₅ は、NまたはCR₅であり；

X₆ は、NまたはCR₆であり；

X₇ は、NまたはCR₇であり；

X₉ は、NまたはCR₉であり；

X₁₀ は、NまたはCR₁₀であり；

X₁₁ は、NまたはCR₁₁であり；

各Rは独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

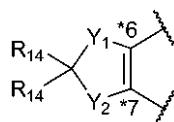
R_{4a} は、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、およびR₇は、以下のように定義され：

(i) R₅、R₆、およびR₇は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wであるか；

(ii) R₅は、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；そしてR₆およびR₇は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

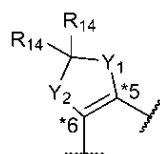
【化 7 2 6】



の環を形成するか；あるいは

(iii) R₅およびR₆は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化 7 2 7】



の環を形成し；そして

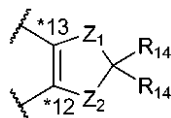
R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、Hまたは $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化728】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、Oまたは $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここで前記3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0または1であり；

ここで R_8 がHである場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも1つは、NでもCHでもなく；

X_7 が CR_7 でありかつ R_7 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R_{2a} はHではなく；

R_{4a} がハロである場合、 R_{2a} はHではなく；

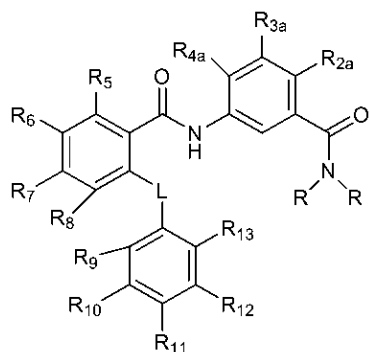
X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの1個以下がNであり；

X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの1個以下がNである、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目3)

前記化合物が、式(I-A-1)

【化729】



I-A-1

を有する、項目2に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式(I-A-1)において：

L 、 R 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、項目2に定義さ

れるとおりであり；

R₅、R₆、およびR₇は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり；そして

R₁₂およびR₁₃は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目4)

LがOである、項目2もしくは3記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目5)

各RがHである、項目2～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目6)

R_{2a}が、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシである、項目2～5のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目7)

R_{3a}がHまたはハロである、項目2～6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目8)

R_{4a}がHまたはC₁～C₆アルキルである、項目2～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目9)

R₅が、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、またはC₁～C₆アルコキシである、項目2～8のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目10)

R₆が、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである、項目2～9のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目11)

R₇が、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである、項目2～10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目12)

R₈がHまたはOCH₂Phである、項目2～11のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目13)

R₉が、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである、項目2～12のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目14)

R₁₀が、H、ハロ、OH、またはC₁～C₆アルコキシである、項目2～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目15)

R₁₁が、H、ハロ、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである、項目2～14のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目16)

R₁₂がHであり、そしてR₁₃がHである、項目2～15のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

10

20

30

40

50

(項目 1 7)

前記化合物が、表 1、表 1 A、および表 1 B に同定される化合物の群から選択される、項目 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 1 8)

項目 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 9)

治療上有効な量の、項目 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目 1 8 に記載の化合物、および 1 もしくは複数の薬学的に受容可能なキャリアもしくはビヒクルを含む、薬学的組成物。

(項目 2 0)

項目 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目 1 8 に記載の化合物、および 1 もしくは複数の薬学的に受容可能なキャリアもしくはビヒクルを含む、薬学的組成物。

(項目 2 1)

被験体において電位開口型ナトリウムチャネルを阻害するための方法であって、前記方法は、前記被験体に、項目 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、項目 1 8 に記載の化合物、または項目 1 9 もしくは 2 0 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 2 2)

前記電位開口型ナトリウムチャネルは $Na_v 1.8$ である、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛、内臓痛、多発性硬化症、シャルコーマリートゥース症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、前記方法は、前記被験体に、有効な量の、項目 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、項目 1 8 に記載の化合物、または項目 1 9 もしくは 2 0 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 2 4)

前記方法は、神経障害性疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛を含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記神経障害性疼痛は、特発性小径線維ニューロパチーを含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記方法は、筋骨格系疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛を含む、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記方法は、急性疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記急性疼痛は、急性術後疼痛を含む、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記方法は、術後疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記術後疼痛は、パニオン切除疼痛を含む、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

10

20

30

40

50

前記術後疼痛は、腹壁形成術疼痛を含む、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記方法は、内臓痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 2 3 に記載の方法。

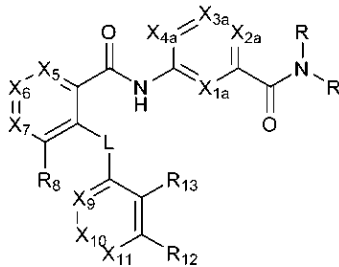
(項目 3 5)

前記被験体は、前記化合物、薬学的に受容可能な塩、または薬学的組成物での処置と同時に、前記処置より前に、または前記処置の後に投与される 1 または複数のさらなる治療剤で処置される、項目 2 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 6)

式 (I - B)

【化 7 3 0】



I-B

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (I - B) において：

L は、O、C (R)₂、または単結合であり；

X_{1a} は、N または CH であり；

X_{2a} は、N、N⁺-O⁻、または CR_{2a} であり；

X_{3a} は、N または CR_{3a} であり；

X_{4a} は、N または CR_{4a} であり；

X₅ は、N または CR₅ であり；

X₆ は、N または CR₆ であり；

X₇ は、N または CR₇ であり；

X₉ は、N または CR₉ であり；

X₁₀ は、N または CR₁₀ であり；

X₁₁ は、N または CR₁₁ であり；

各 R は独立して、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R_{2a} は、H、ハロ、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、または C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであり；

R_{3a} は、H、ハロ、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、または C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであり；

R_{4a} は、H、ハロ、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、または C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、および R₇ は、以下のように定義され：

(i) R₅、R₆、および R₇ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、または -W- (CH₂)_n - R_w であるか；

(ii) R₅ は、H、ハロ、CN、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、または -W- (CH₂)_n - R_w であり；そして R₆ および R₇ は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

10

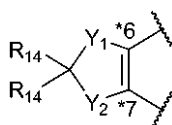
20

30

40

50

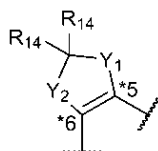
【化 7 3 1】



の環を形成するか；あるいは

(i i i) R_5 および R_6 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化 7 3 2】



の環を形成し；そして

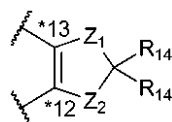
R_7 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_8 は、H または $-O-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であるか；あるいは R_{12} および R_{13} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化 7 3 3】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、O または $C(R_{14})_2$ であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各 W は独立して、O または単結合であり；

各 R_w は独立して、3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールであり、ここで前記 3 員～6 員シクロアルキル、フェニル、または 5 員～6 員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される 1 個～3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0 または 1 であり；

ここで R_8 が H である場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも 1 つは、N でも CH でもなく；

X_{1a} 、 X_{2a} 、 X_{3a} 、および X_{4a} のうちの 1 つまたは 2 つは、N または $N^{\pm}-O^-$ であり；

X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 1 個以下が N であり；

X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの 1 個以下が N である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 3 7)

前記化合物が、式 (I-B-1)

10

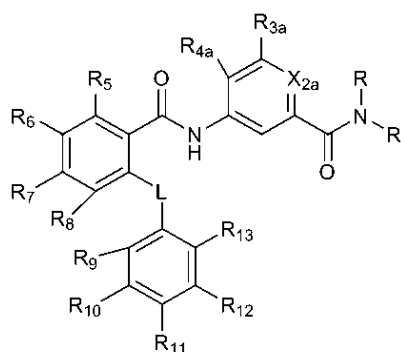
20

30

40

50

【化 7 3 4】



I-B-1

を有する、項目 3 6 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (I-B-1) において：

L、R、R_{2a}、R_{3a}、R_{4a}、R₈、R₉、R₁₀、および R₁₁ は、項目 3 6 に定義されるとおりであり；

X_{2a} は、N または N⁺ - O⁻ であり；

R₅、R₆、および R₇ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、または -W- (CH₂)_n - R_w であり；そして

R₁₂ および R₁₃ は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、または -W- (CH₂)_n - R_w である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 3 8)

L が O である、項目 3 6 もしくは 3 7 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 3 9)

X_{2a} が N である、項目 3 6 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 4 0)

X_{2a} が N⁺ - O⁻ である、項目 3 6 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 4 1)

各 R が独立して、H または CH₃ である、項目 3 6 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 4 2)

R_{2a} が H または ハロ である、項目 3 6 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 4 3)

R_{3a} が H または C₁ ~ C₆ アルキル である、項目 3 6 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 4 4)

R_{4a} が、H、ハロ、または C₁ ~ C₆ アルキル である、項目 3 6 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 4 5)

R₅ が、H、ハロ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、または C₁ ~ C₆ アルキルアミノ である、項目 3 6 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 4 6)

R₆が、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである、項目36～45のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目47)

R₇が、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wである、項目36～46のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目48)

R₈がHである、項目36～47のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目49)

R₉が、H、ハロ、OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである、項目36～48のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目50)

R₁₀がHまたはハロである、項目36～49のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目51)

R₁₁が、ハロ、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである、項目36～50のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目52)

R₁₂がHであり、そしてR₁₃がHである、項目36～51のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目53)

前記化合物が、表1、表1A、および表1Bに同定される化合物の群から選択される、項目36に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目54)

項目36～53のいずれか1項に記載の化合物。

(項目55)

治療上有効な量の、項目36～53のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目54に記載の化合物、および1もしくは複数の薬学的に受容可能なキャリアもしくはビヒクルを含む、薬学的組成物。

(項目56)

項目36～53のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目54に記載の化合物、および1もしくは複数の薬学的に受容可能なキャリアもしくはビヒクルを含む、薬学的組成物。

(項目57)

被験体において電位開口型ナトリウムチャネルを阻害するための方法であって、前記方法は、前記被験体に、項目36～53のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目54に記載の化合物、または項目55もしくは56に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目58)

前記電位開口型ナトリウムチャネルはNav1.8である、項目57に記載の方法。

(項目59)

慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー-マリー-トゥース症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、前記方法は、前記被験体に、有効な量の、項目36～53のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、項目54に記載の化合物、または項目55もしくは56に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

10

20

30

40

50

(項目 6 0)

前記方法は、神経障害性疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛を含む、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記神経障害性疼痛は、特発性小径線維ニューロパチーを含む、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記方法は、筋骨格系疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛を含む、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記方法は、急性疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記急性疼痛は、急性術後疼痛を含む、項目 6 5 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記方法は、術後疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記術後疼痛は、パニオン切除疼痛を含む、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

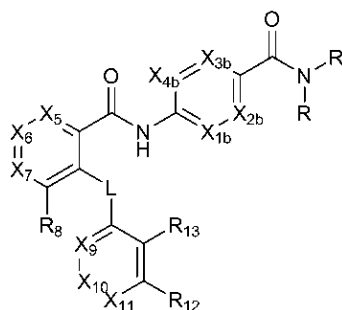
前記術後疼痛は、腹壁形成術疼痛を含む、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記方法は、内臓痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記被験体は、前記化合物、薬学的に受容可能な塩、または薬学的組成物での処置と同時に、前記処置より前に、または前記処置の後に投与される 1 または複数のさらなる治療剤で処置される、項目 5 7 ～ 7 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 2)式 (I I)【化 7 3 5】

II

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (I I) において：

L は、O、C (R)₂、または単結合であり；

X_{1b} は、N または C R_{1b} であり；

X_{2b} は、N または C R_{2b} であり；

10

20

30

40

50

X_{3b} は、 N または CR_{3b} であり；

X_{4b} は、 N または CR_{4b} であり；

X_5 は、 N または CR_5 であり；

X_6 は、 N または CR_6 であり；

X_7 は、 N または CR_7 であり；

X_9 は、 N または CR_9 であり；

X_{10} は、 N または CR_{10} であり；

X_{11} は、 N または CR_{11} であり；

各 R は独立して、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R_{1b}は、H、ハロ、OH、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆ハロアルコキシであり；

R_{2b}は、H、ハロ、OH、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆ハロアルコキシであり；

R_{3b}は、H、ハロ、OH、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆ハロアルコキシであり；

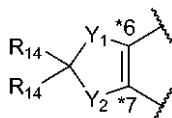
R_{4b}は、H、ハロ、OH、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₁~C₆ハロアルコキシであり；

R₅、R₆、および R₇ は、以下のように定義され：

(i) R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_W$ であるか；

(ii) R_5 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；そして R_6 および R_7 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

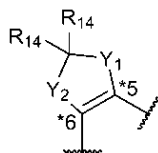
【化 7 3 6】



の環を形成するか；あるいは

(i i i) R_5 および R_6 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化 7 3 7】



の環を形成し；そして

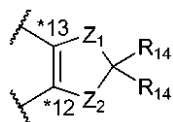
R₇は、H、ハロ、CN、OH、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであり：

R₈は、Hまたは-O-(CH₂)_n-R_wであり；

R₉、R₁₀、およびR₁₁は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または
-W-(CH₂)_n-R_wであり；

R₁₂およびR₁₃は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、または-W-(CH₂)_n-R_wであるか；あるいはR₁₂およびR₁₃は、これらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化 7 3 8】



の環を形成し；

Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、および Z_2 は各々独立して、OまたはC(R_{14})₂であり；

各 R_{14} は独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

各Wは独立して、Oまたは単結合であり；

各 R_w は独立して、3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールであり、ここで前記3員～6員シクロアルキル、フェニル、または5員～6員ヘテロアリールは、非置換であっても、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルからなる群より選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく；そして

n は、0または1であり；

ここで R_8 がHである場合、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの少なくとも1つは、NでもCHでもなく；

X_{1b} 、 X_{2b} 、 X_{3b} 、および X_{4b} のうちの2個以下がNであり；

X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの1個以下がNであり；

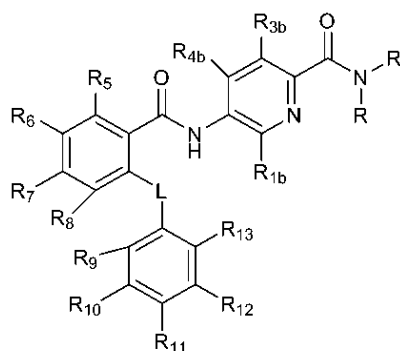
X_9 、 X_{10} 、および X_{11} のうちの1個以下がNである、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 7 3)

前記化合物が、式 (II-B-1)

【化 7 3 9】



II-B-1

を有する、項目 3 6 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (II-B-1) において：

L 、 R 、 R_{1b} 、 R_{3b} 、 R_{4b} 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、項目 7 3 に定義されるとおりであり；

R_5 、 R_6 、および R_7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ であり；そして

R_{12} および R_{13} は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-W-(CH_2)_n-R_w$ である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 7 4)

L がOである、項目 7 2 もしくは 7 3 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 7 5)

各Rが独立して、HまたはCH₃である、項目72～74のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目76)

R_{1b}が、H、ハロ、またはC₁～C₆アルキルである、項目72～75のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目77)

R_{2b}がHまたはハロである、項目72～76のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目78)

R_{3b}がHである、項目72～77のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目79)

R_{4b}がHまたはC₁～C₆アルキルである、項目72～78のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目80)

R₅が、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、またはC₁～C₆アルコキシである、項目72～79のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目81)

R₆が、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである、項目72～80のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目82)

R₇が、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである、項目72～81のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目83)

R₈がHである、項目72～82のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目84)

R₉が、H、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシである、項目72～83のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目85)

R₁₀がHまたはハロである、項目72～84のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目86)

R₁₁が、ハロ、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆ハロアルコキシである、項目72～85のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目87)

R₁₂がHであり、そしてR₁₃がHである、項目72～86のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目88)

前記化合物が、表1、表1A、および表1Bに同定される化合物の群から選択される、項目72に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目89)

項目72～88のいずれか1項に記載の化合物。

(項目90)

治療上有効な量の、項目72～88のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目89に記載の化合物、および1もしくは複数の薬学的に受容可能なキャリアもしくはビヒクルを含む、薬学的組成物。

10

20

30

40

50

(項目 9 1)

項目 7 2 ～ 8 8 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目 8 9 に記載の化合物、および 1 もしくは複数の薬学的に受容可能なキャリアもしくはビヒクルを含む、薬学的組成物。

(項目 9 2)

被験体において電位開口型ナトリウムチャンネルを阻害するための方法であって、前記方法は、前記被験体に、項目 7 2 ～ 8 8 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目 8 9 に記載の化合物、または項目 9 0 もしくは 9 1 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 9 3)

前記電位開口型ナトリウムチャンネルは $Na_v1.8$ である、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛、内臓痛、多発性硬化症、シャルコーマリートゥース症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、前記方法は、前記被験体に、有効な量の、項目 7 2 ～ 8 8 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、項目 8 9 に記載の化合物、または項目 9 0 もしくは 9 1 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 9 5)

前記方法は、神経障害性疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

前記神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛を含む、項目 9 5 に記載の方法。

(項目 9 7)

前記神経障害性疼痛は、特発性小径線維ニューロパチーを含む、項目 9 5 に記載の方法。

(項目 9 8)

前記方法は、筋骨格系疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 9)

前記筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛を含む、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記方法は、急性疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記急性疼痛は、急性術後疼痛を含む、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記方法は、術後疼痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記術後疼痛は、パニオン切除疼痛を含む、項目 1 0 2 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

前記術後疼痛は、腹壁形成術疼痛を含む、項目 1 0 2 に記載の方法。

(項目 1 0 5)

前記方法は、内臓痛の前記被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減する工程を包含する、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 1 0 6)

前記被験体は、前記化合物、薬学的に受容可能な塩、または薬学的組成物での処置と同時に、前記処置より前に、または前記処置の後に投与される 1 または複数のさらなる治療剤で処置される、項目 9 2 ～ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	11/14 (2006.01)	A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
C 0 7 D	213/81 (2006.01)	C 0 7 D	213/81	
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/4425(2006.01)	A 6 1 K	31/4425	
C 0 7 D	213/82 (2006.01)	C 0 7 D	213/82	
C 0 7 D	239/42 (2006.01)	C 0 7 D	239/42	Z
A 6 1 K	31/505(2006.01)	A 6 1 K	31/505	
C 0 7 D	231/12 (2006.01)	C 0 7 D	231/12	D
A 6 1 K	31/415(2006.01)	A 6 1 K	31/415	
C 0 7 D	307/86 (2006.01)	C 0 7 D	307/86	
A 6 1 K	31/343(2006.01)	A 6 1 K	31/343	
C 0 7 D	213/69 (2006.01)	C 0 7 D	213/69	
C 0 7 D	213/89 (2006.01)	C 0 7 D	213/89	
C 0 7 D	317/64 (2006.01)	C 0 7 D	317/64	
A 6 1 K	31/36 (2006.01)	A 6 1 K	31/36	
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12	
A 6 1 K	31/167(2006.01)	A 6 1 K	31/167	
A 6 1 K	31/444(2006.01)	A 6 1 K	31/444	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ユー 5 0

- (72)発明者 アンダーソン, コーリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 アルムガム, ビジャヤラクスミ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 アスギアン, イウリアナ ルチ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 キャンプ, ジョアン ルーズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ファニング, レブ タイラー デュイー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ハディダ ルア, サラ サビナ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ハーレイ, デニス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 シュミット, イボンヌ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 シャウ, デイビッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 パテル, ウルビ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 トムソン, スティーブン アンドリュー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 メイレレス, リディオ マルクス カルバーリョ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

審査官 小森 潔

(56)参考文献 特表2011-500600 (JP, A)
特表2016-508500 (JP, A)
特表2011-500599 (JP, A)
特表2016-506964 (JP, A)
特表2004-502749 (JP, A)
特表2006-514032 (JP, A)
特表平09-512528 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07C
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)