

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4657384号  
(P4657384)

(45) 発行日 平成23年3月23日 (2011.3.23)

(24) 登録日 平成23年1月7日 (2011.1.7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/75 (2006.01)

C O 7 D 213/75

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

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 16 (全 171 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-504893 (P2010-504893)  
 (86) (22) 出願日 平成20年4月21日 (2008.4.21)  
 (65) 公表番号 特表2010-526050 (P2010-526050A)  
 (43) 公表日 平成22年7月29日 (2010.7.29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2008/001050  
 (87) 国際公開番号 W02008/135826  
 (87) 国際公開日 平成20年11月13日 (2008.11.13)  
 審査請求日 平成22年8月16日 (2010.8.16)  
 (31) 優先権主張番号 60/915,745  
 (32) 優先日 平成19年5月3日 (2007.5.3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/957,536  
 (32) 優先日 平成19年8月23日 (2007.8.23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 597014501  
 ファイザー・リミテッド  
 P f i z e r L i m i t e d  
 イギリス国ケント州サンドウィッチ, ラム  
 ズゲイト・ロード (番地なし)  
 Ramsgate Road, Sand  
 wich, Kent, England  
 (74) 代理人 100096666  
 弁理士 室伏 良信  
 (74) 代理人 100131934  
 弁理士 ▲高▼橋 宏次  
 (74) 代理人 100137040  
 弁理士 宮澤 純子  
 (74) 代理人 100133927  
 弁理士 四本 能尚

早期審査対象出願

最終頁に続く

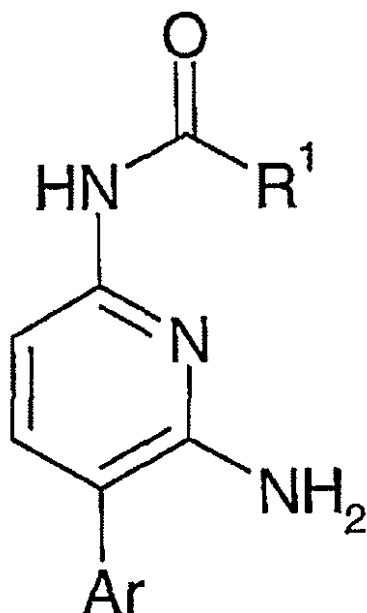
(54) 【発明の名称】 ナトリウムチャンネルモジュレーターとしての2-ピリジンカルボキサミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物:

## 【化 1】



(I)

〔式中、

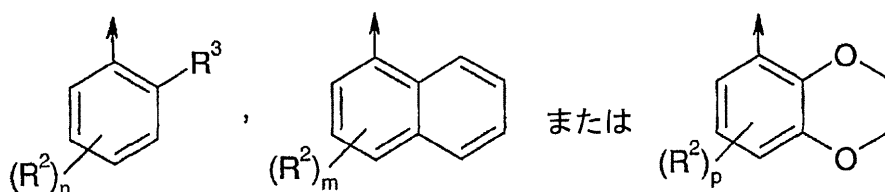
R<sup>1</sup> は、

(i) ハロ、シアノ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、ハロ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキルアミノおよびジ - ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル) アミノからそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基により置換されていてもよいフェニルならびに

(ii) (a) 1 から 4 個の窒素原子または (b) 1 個の酸素もしくは 1 個の硫黄原子および 1 もしくは 2 個の窒素原子を含み、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、ハロ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキルアミノおよびジ - ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル) アミノから選択される 1 個の置換基により置換されていてもよい 5 員のヘテロアリアル基から選択され、ただし、R<sup>1</sup> は、イミダゾリル、オキサゾリルまたは 1, 2, 4 - トリアゾリルではなく、

Ar は、

## 【化 2】



であり、

ここで、 は、ピリジン環との結合点を示し、

R<sup>2</sup> はそれぞれ独立に、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、OR<sup>4</sup>、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、ハロ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、シアノまたはハロであり、

n は、0 から 4 であり、

m は、0 から 7 であり、

p は、0 から 3 であり、

10

20

30

40

50

$R^3$  は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $OR^4$ 、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、シアノまたはハロであり、

$R^4$  は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキル  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $Het^1$  - または  $Het^1 (C_1 \sim C_4)$  アルキル - であり、

$Het^1$  は、1 個の酸素原子を含む 5 員または 6 員の飽和複素環である]。

【請求項 2】

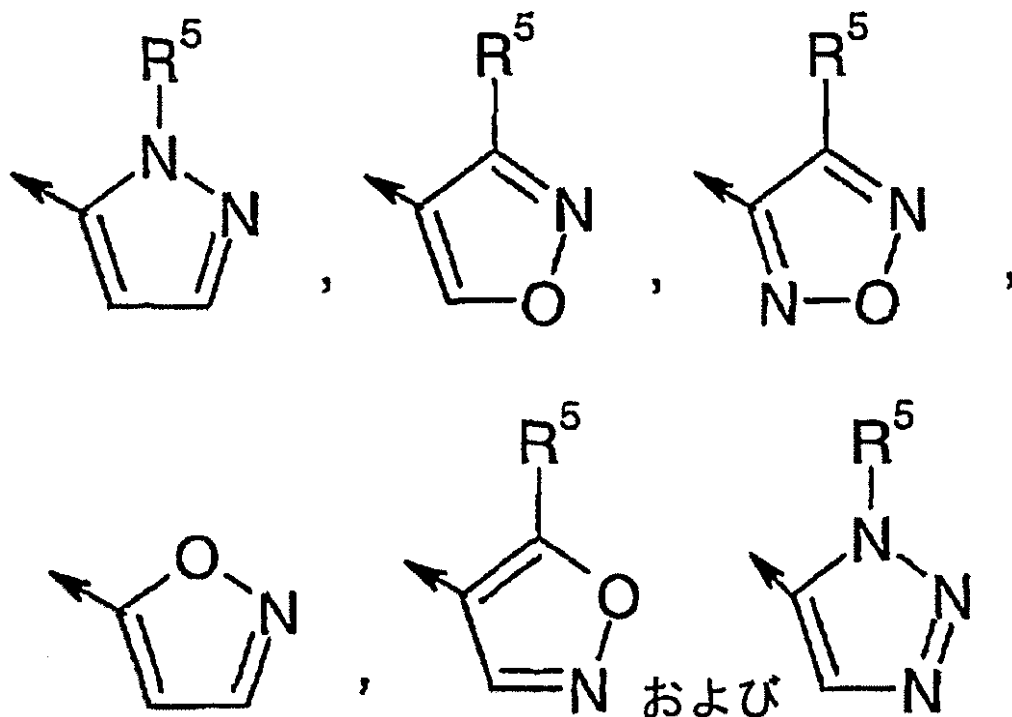
$R^1$  が、

(i) ハロ、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルまたは  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基により置換されていてもよいフェニルまたは (ii)  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルまたは  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルでそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルおよび 1, 2, 3 - トリアゾリルから選択される 5 員のヘテロアリール基から選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

$R^1$  が、

【化 3】



から選択される 5 員のヘテロアリール基であり、ここで、 は、カルボニル部分との結合点を示し、 $R^5$  は、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルまたは  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルである、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

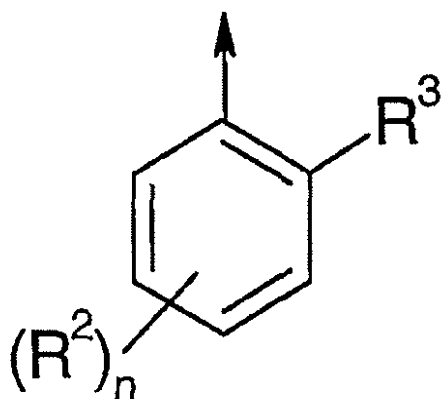
【請求項 4】

$R^5$  が、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシメチルまたはトリフルオロメチルである、請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

$Ar$  が、

## 【化 4】



10

である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 6】

$R^2$  がそれぞれ独立に、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $OR^4$ 、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ  
 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルおよびハロから選択され、ここで  
 $R^4$  は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$   
 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキルまたは  $(C_3 \sim C$  20  
 $_6)$  シクロアルキル  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載  
 の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 7】

$R^2$  がそれぞれ独立に、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ  
 、プロポキシ、ブトキシ、シクロプロピルオキシ、メトキシメチル、メトキシエトキシ、  
 メトキシプロポキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル  
 、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,  
 2, 2 - トリフルオロエトキシ、クロロおよびフルオロから選択される、請求項 1 から 6  
 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 8】

$R^3$  が、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $OR^4$ 、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ  $(C_1 \sim C_4)$   
 アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、シアノまたはハロである、請求項 1 から 7 のい  
 ずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 9】

$R^3$  が、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、  
 ブトキシ、シクロプロピルオキシ、メトキシメチル、メトキシエトキシ、メトキシプロ  
 ポキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 -  
 トリフルオロエチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリ  
 フルオロエトキシ、クロロまたはフルオロである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載  
 の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 10】

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 - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;  
 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 ]  
 - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシ  
 - 5 - イル ) ピリジン - 2 - イル ] - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド  
 ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - クロロ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ピリ  
 ジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

50

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

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 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

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 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 5 - フルオロ - 2 - プロポキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (シクロプロピルオキシ) - 5 - フルオロフェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (シクロプロピルオキシ) - 5 - フルオロフェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 , 5 - ジクロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

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 ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 5 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 , 5 - ジクロロ - 3 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 , 5 - ジクロロ - 3 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

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 ] - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( ジフルオロメチル ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- 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 ] - 4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド ; 10
- N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド ;
- N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 , 5 - ジクロロ - 3 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド ;
- N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ; 20
- N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - クロロ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 3 - ( メトキシメチル ) イソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ; 30
- N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 3 - ( メトキシメチル ) イソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 5 - ( メトキシメチル ) イソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 5 - ( メトキシメチル ) イソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 3 - ( トリフルオロメチル ) イソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - ( トリフルオロメチル ) イソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ; 40
- 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 ] - 3 - ( トリフルオロメチル ) イソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - エトキシ - 5 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ; 50

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロ - 5 - エトキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - フルオロ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - フルオロ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド  
および薬学的に許容できるその塩および溶媒和物

から選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項 1 1】

請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物と、1 種または複数の薬学的に許容できる賦形剤とを包含する、医薬組成物。

#### 【請求項 1 2】

$Na_{v1.8}$  チャンネルモジュレーターが適応とされる疾患または状態を治療するための医薬品を製造するための、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物の使用。

#### 【請求項 1 3】

前記疾患または状態が疼痛である、請求項 1 2 に記載の使用。

#### 【請求項 1 4】

$Na_{v1.8}$  チャンネルモジュレーターが適応とされる疾患または状態の治療のための請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 1 5】

疼痛の治療のための請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 1 6】

請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物と、他の薬理学的に活性な薬剤との組合せ。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、ピリジン誘導体に関する。より特定すると、本発明は、ヘテロアリアル置換 N - [ 6 - アミノ - 5 - アリアル - ピリジン - 2 - イル ] - カルボキサミド誘導体ならびにそのような誘導体の調製方法、その調製で使用する中間体、それを含有する組成物およびその使用に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

本発明のピリジン誘導体は、ナトリウムチャンネルモジュレーターであり、特に疼痛の治療においていくつかの治療用途を有する。より特定すると、本発明のピリジン誘導体は、 $Na_{v1.8}$  モジュレーターである。好ましい本発明のピリジン誘導体は、 $Na_{v1.5}$  チャンネルおよびテトロドトキシン感受性ナトリウムチャンネル (TTX-S) に対する親和性よりも高い  $Na_{v1.8}$  チャンネルに対する親和性を示す。

#### 【0003】

$Na_{v1.8}$  チャンネルは、疼痛刺激の変換を担う感覚ニューロンである侵害受容器で発現される電位依存性ナトリウムチャンネルである。ラットチャンネルおよびヒトチャン

10

20

30

40

50

ネルが、それぞれ1996年および1998年にクローニングされている(Nature 1996年; 379: 257~262; Pain 1998年(11月); 78(2): 107~114)。Na<sub>v</sub>1.8チャンネルは以前は、SNS(感覚ニューロン特異的)およびPN3(末梢神経3型)として知られていた。Na<sub>v</sub>1.8チャンネルは、フグ毒テトロドトキシンの遮断作用に耐性を示すことにおいて非定型であり、後根神経節ニューロンから記録される緩徐電位依存性でテトロドトキシ耐性(TTX-R)ナトリウム電流のベースとなっていると考えられる。Na<sub>v</sub>1.8チャンネルに最も近い分子は、心臓ナトリウムチャンネルであるNa<sub>v</sub>1.5チャンネルであり、これと、約60%の相同性を共有している。Na<sub>v</sub>1.8チャンネルは、後根神経節(DRG)の「小細胞」で最も高度に発現される。これらは、おそらく多重侵害受容器または疼痛センサーであるC-およびA-デルタ細胞であると考えられる。正常な条件下では、Na<sub>v</sub>1.8チャンネルは、DRGニューロンの分集団以外ではどこでも発現されない。Na<sub>v</sub>1.8チャンネルは、DRG感作のプロセスに、また、神経損傷による過興奮に寄与すると考えられる。Na<sub>v</sub>1.8チャンネルの阻害による調節は、それらが興奮プロセスに寄与することを防ぐことにより、侵害受容器の興奮性を低減することを目的としている。

10

#### 【0004】

研究により、Na<sub>v</sub>1.8ノックアウトは、鈍化疼痛表現型を、多くの場合、炎症性攻撃をもたらすこと(A.N. Akopianら、Nat. Neurosci. 1999年; 2: 541~548)およびNa<sub>v</sub>1.8ノックダウンは疼痛行動を、この場合には神経障害性疼痛を低減すること(J. Laiら、Pain、2002年(1月); 95(1~2): 143~152)が判明している。CowardらおよびYiangouらは、Na<sub>v</sub>1.8が疼痛条件下で発現されるようであることを示している(Pain、2000年(3月); 85(1~2): 41~50およびFEBS Lett. 2000年(2月11日); 467(2~3): 249~252)。

20

#### 【0005】

Na<sub>v</sub>1.8チャンネルはまた、背および歯髄に関連する構造で発現されることが示されていて、灼熱痛、炎症性腸状態および多発性硬化症における役割に関する証拠が存在する(Bucknillら、Spine. 2002年(1月15日); 27(2): 135~140; Shembalkerら、Eur J Pain. 2001年; 5(3): 319~323; Lairdら、J Neurosci. 2002(10月1日); 22(19): 8352~8356; Blackら、Neuroreport. 1999年(4月6日); 10(5): 913~918およびProc. Natl. Acad. Sci. USA 2000年; 97: 11598~11602)。

30

#### 【0006】

カルバマゼピン、アミトリプチリン、ラモトリジンおよびリルゾールなどの数種のナトリウムチャンネルモジュレーターが、抗痙攣薬または抗うつ薬として使用するために知られており、これらは全て、脳テトラドトキシ感受性(TTX-S)ナトリウムチャンネルをターゲットとしている。このようなTTX-S剤の欠点は、主に脳におけるTTX-Sチャンネルでの作用によるめまい、運動失調および傾眠を包含する用量規制副作用である。

40

#### 【0007】

WO-A-2006/011050は、6-アミノ-2-アミノカルボニル-5-フェニル-ピリジン誘導体を検討している。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0008】

#### 【特許文献1】WO-A-2006/011050

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

50



本発明の目的は、良好な薬物候補である新規の  $\text{Na}_v1.8$  チャンネルモジュレーターを提供することである。好ましい化合物は、 $\text{Na}_v1.8$  チャンネルに強力に結合する一方で、他のナトリウムチャンネル、特に  $\text{Na}_v1.5$  および  $\text{TTX-S}$  チャンネルにはほとんど親和性を示さず、 $\text{Na}_v1.8$  チャンネルモジュレーターとしての機能活性を示すべきである。これらは、胃腸管から良好に吸収され、代謝安定であり、好ましい薬物動態特性を有すべきである。これらは、非毒性で、ほとんど副作用を示すべきではない。さらに、理想的な薬物候補は、安定で、非吸湿性で、かつ容易に製剤される物理的形態で存在する。本発明の好ましいピリジン誘導体は、 $\text{Na}_v1.5$  およびテトラドトキシン感受性 ( $\text{TTX-S}$ ) ナトリウムチャンネルよりも  $\text{Na}_v1.8$  チャンネルに対して選択的で、副作用プロファイルにおいて改善をもたらす。

10

#### 【0010】

本発明のピリジン誘導体はしたがって、幅広い障害、特に、疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、手術後疼痛を包含する侵害受容性疼痛ならびに癌性疼痛、背および口顔疼痛を包含する内臓、胃腸管、頭蓋構造、筋骨格系、脊椎、泌尿生殖器系、心臓血管系および CNS に関連する混合疼痛型の治療において有用である可能性がある。

#### 【0011】

本発明のピリジン誘導体で治療することができる他の状態には、多発性硬化症、神経変性障害、過敏性腸症候群、変形性関節症、リウマチ様関節炎、神経病理学的障害、機能性腸障害、炎症性腸疾患、月経困難症に随伴する疼痛、骨盤疼痛、膀胱炎、膵臓炎、偏頭痛、群発性および緊張性頭痛、糖尿病性神経障害、末梢神経疼痛、坐骨神経痛、線維筋痛症、灼熱痛ならびに下部尿路機能不全の状態が包含される。

20

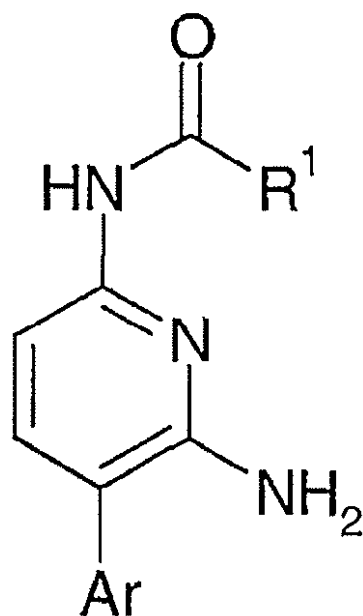
#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0012】

本発明は、式 (I) のピリジン誘導体または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物を提供する：

#### 【0013】

#### 【化1】



30

(I)

40

[ 式中、

$\text{R}^1$  は、

( i ) ハロ、シアノ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルコキシ、ハロ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルキル、ハロ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルコキシ $(\text{C}_1 \sim$

50

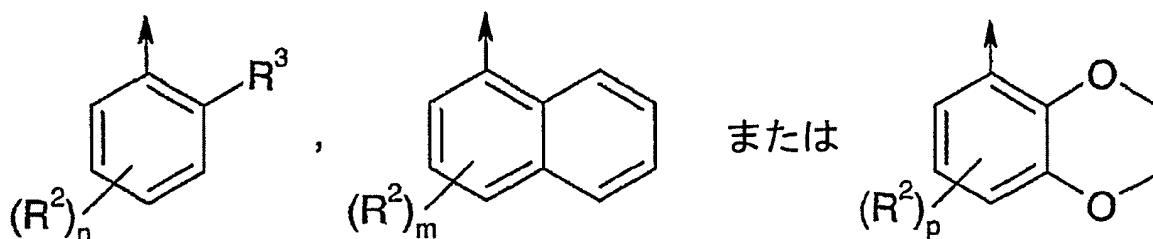
$C_4$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルアミノおよびジ - ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル) アミノからそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基により置換されていてもよいフェニルならびに

(ii) (a) 1 から 4 個の窒素原子または (b) 1 個の酸素もしくは 1 個の硫黄原子および 1 もしくは 2 個の窒素原子を含み、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ、ハロ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルアミノおよびジ - ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル) アミノから選択される 1 個の置換基により置換されていてもよい 5 員のヘテロアリール基から選択され、ただし、 $R^1$  は、イミダゾリル、オキサゾリルまたは 1, 2, 4 - トリアゾリルではなく、

Ar は、

【0014】

【化2】



であり、

ここで、 は、ピリジン環との結合点を示し、

$R^2$  はそれぞれ独立に、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、 $OR^4$ 、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、シアノまたはハロであり、

$n$  は、0 から 4 であり、

$m$  は、0 から 7 であり、

$p$  は、0 から 3 であり、

$R^3$  は、水素、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、 $OR^4$ 、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、シアノまたはハロであり、

$R^4$  は、水素、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキル、( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキル ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、 $Het^1$  - または  $Het^1$  ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル - であり、

$Het^1$  は、1 個の酸素原子を含む 5 員または 6 員の飽和複素環である】。

【0015】

上記の定義では、ハロは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。必要な数の炭素原子を含有するアルキルおよびアルコキシ基は、非分枝鎖または分枝鎖であってよい。アルキルの例には、メチル、エチル、プロピル ( $n$  - プロピルおよび  $i$  - プロピル) およびブチル ( $n$  - ブチル、 $i$  - ブチル、 $sec$  - ブチルおよび  $t$  - ブチル) が包含される。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ ( $n$  - プロポキシおよび  $i$  - プロポキシ) およびブトキシ ( $n$  - ブトキシ、 $i$  - ブトキシ、 $sec$  - ブトキシおよび  $t$  - ブトキシ) が包含される。ハロアルキルおよびハロアルコキシは、1 個または複数のハロゲン原子で置換されている必要な数の炭素原子を含有するアルキルまたはアルコキシ基を指す。ハロアルキルの例には、トリフルオロメチルおよび 2, 2, 2 - トリフルオロエチルが包含される。ハロアルコキシの例には、トリフルオロメトキシおよび 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシが包含される。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】 N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン -

2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドでの D S C サーマグラム。

【図 2】N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドでの P X R D パターン。

【図 3】N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドでの F T - I R スペクトル。

【図 4】N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドでの F T - ラマンスペクトル。

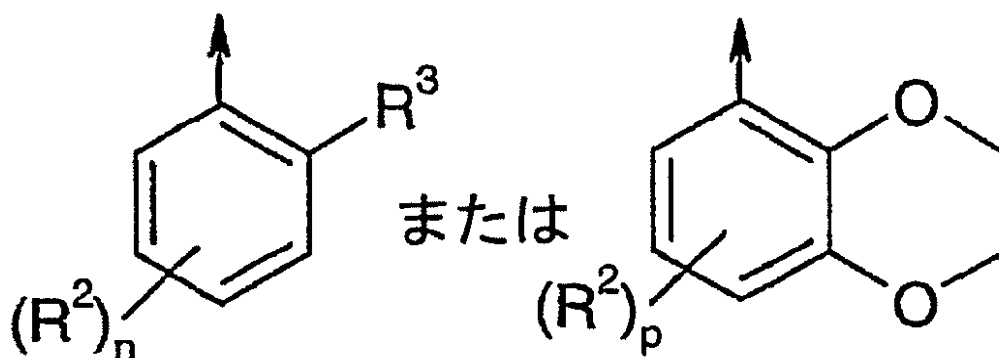
【発明を実施するための形態】

【0017】

好ましい態様 (A) では、本発明は、Ar が、

【0018】

【化 3】



であり、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が上記の通り定義される式 (I) のピリジン誘導体または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物を提供する。好ましくは、nは0、1または2であり、pは0、1または2である。

【0019】

好ましい態様 (B) では、本発明は、Ar、n、m、p、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>が、最も広い態様または (A) での好ましい態様で、上記の通り定義され、R<sup>2</sup>がそれぞれ独立に、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、OR<sup>4</sup>、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、ハロ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキルおよびハロであり、R<sup>4</sup>が水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、ハロ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキルまたは (C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキルであり、より好ましくは、R<sup>2</sup>がそれぞれ独立に、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロプロピルオキシ、メトキシメチル、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、クロロまたはフルオロであり、最も好ましくは、R<sup>2</sup>がそれぞれ独立に、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロプロピルオキシ、メトキシメチル、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、クロロまたはフルオロである式 (I) のピリジン誘導体または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0020】

別の好ましい態様 (B1) では、本発明は、Ar、n、m、p、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>が、最

も広い態様または (A) での好ましい態様で、上記の通り定義され、 $R^2$  がそれぞれ独立に、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、シアノまたはハロであり、より好ましくは、 $R^2$  はそれぞれ独立に、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシまたはハロであり、より好ましくは、 $R^2$  はそれぞれ独立に、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、クロロまたはフルオロである式 (I) のピリジン誘導体または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

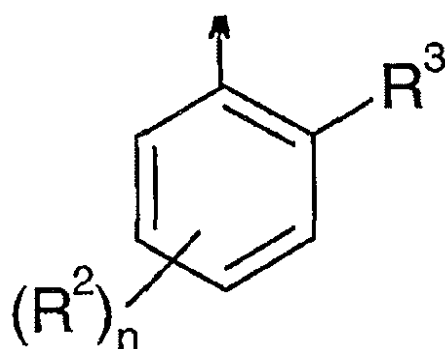
10

【0021】

好ましい態様 (C) では、本発明は、Ar が

【0022】

【化4】



20

であり、 $n$ 、 $R^1$  および  $R^2$  が、最も広い態様または (A)、(B) もしくは (B1) での好ましい態様で、上記の通り定義され、 $R^3$  が水素ではなく、より好ましくは、 $R^3$  が、ハロ、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキル  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、 $(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキルオキシまたは  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシであり、より好ましくは、 $R^3$  がメチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロプロピルオキシ、メトキシメチル、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、クロロまたはフルオロであり、最も好ましくは、 $R^3$  がエトキシ、プロポキシ、シクロプロピルオキシ、メトキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、クロロまたはフルオロである式 (I) のピリジン誘導体または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

30

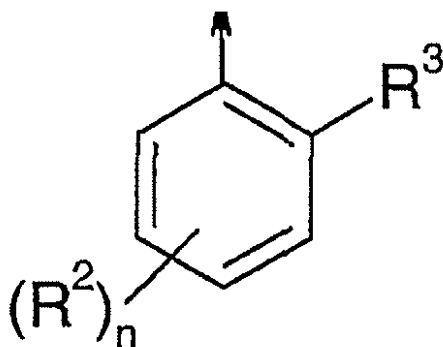
40

【0023】

別の好ましい態様 (C1) では、本発明は、Ar が

【0024】

## 【化5】



10

であり、 $n$ 、 $R^1$  および  $R^2$  が、最も広い態様または (A)、(B) もしくは (B1) での好ましい態様で、上記の通り定義され、 $R^3$  がハロ、ハロ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシまたは ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルであり、より好ましくは、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたは 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシであり、より好ましくは、クロロ、フルオロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたは 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシであり、最も好ましくは、クロロ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシである式 (I) のピリジン誘導体または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

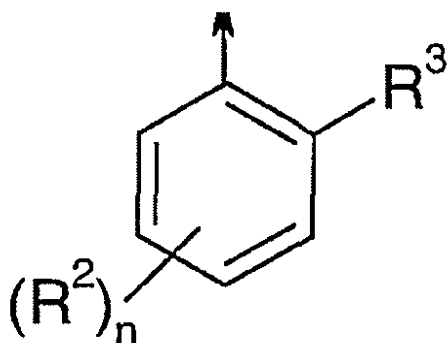
20

## 【0025】

別の好ましい態様 (C2) では、本発明は、Ar が

## 【0026】

## 【化6】



30

であり、 $n$ 、 $R^1$  および  $R^2$  が、最も広い態様または (A)、(B) もしくは (B1) での好ましい態様で、上記の通り定義され、 $R^3$  が  $OR^4$  または ( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルであり、ここで、 $R^4$  は水素、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキル、( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキル ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、Het<sup>1</sup> - または Het<sup>1</sup> ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル - であり、より好ましくは、 $R^3$  がヒドロキシ、( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキル ( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ、( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキルオキシまたは ( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシであり、より好ましくは、 $R^3$  が ( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキル ( $C_1 \sim C_4$ ) アルコキシまたは ( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキルオキシ [例えば、シクロプロピルオキシまたはシクロプロピルメトキシ] であり、より好ましくは、 $R^3$  が ( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキルオキシであり、なおより好ましくは、 $R^3$  がシクロプロピルオキシである式 (I) のピリジン誘導体または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

40

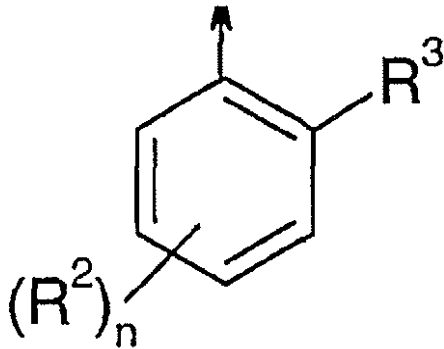
50

【 0 0 2 7 】

別の好ましい態様 ( C 3 ) では、本発明は、 A r が

【 0 0 2 8 】

【 化 7 】



10

であり、 $n$ 、 $R^1$  および  $R^2$  が、最も広い態様または ( A )、( B ) もしくは ( B 1 ) での好ましい態様で、上記の通り定義され、 $R^3$  がハロ、より好ましくは、クロロである式 ( I ) のピリジン誘導体または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【 0 0 2 9 】

好ましい態様 ( D ) では、本発明は、A r、 $n$ 、 $m$ 、 $p$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が、最も広い態様または ( A )、( B )、( B 1 )、( C )、( C 1 )、( C 2 ) もしくは ( C 3 ) での好ましい態様で、上記の通り定義され、 $R^1$  の具体的な例には、フェニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルおよびテトラゾリル (それぞれ、上記で規定された通り置換されていてもよい) が包含され、好ましくは、 $R^1$  が、

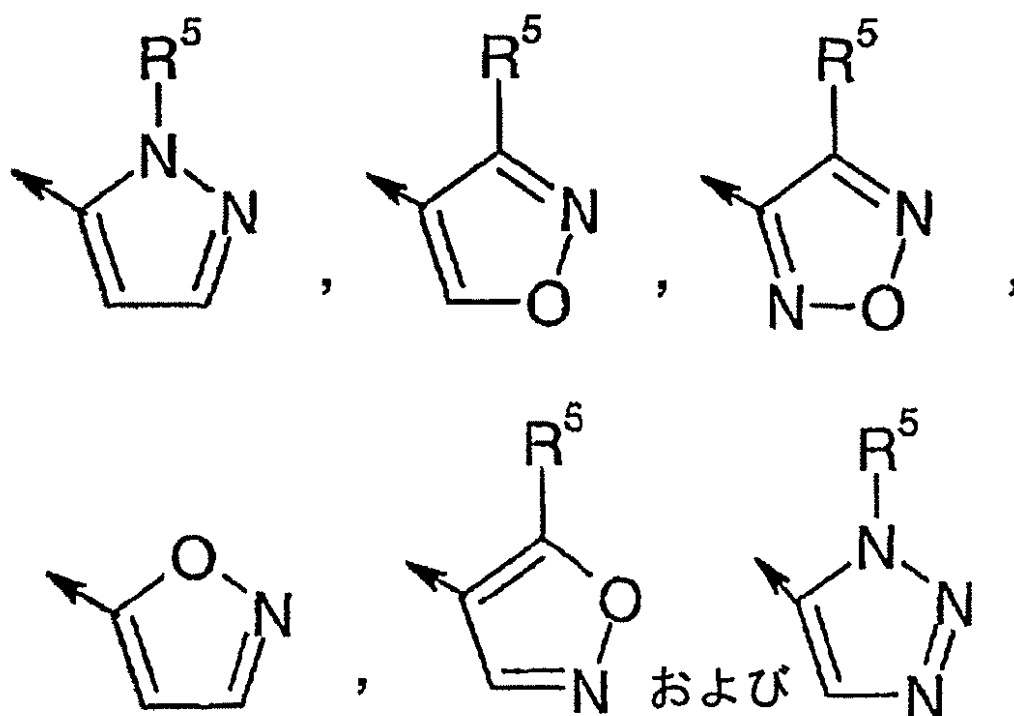
20

( i ) ハロ、シアノ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ) アルコキシ、ハロ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ) アルキルまたは ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ) アルコキシ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ) アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基により置換されていてもよいフェニルおよび  
( i i ) それぞれ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ) アルキル、ハロ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ) アルキルまたは ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ) アルコキシ ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ) アルキルで置換されていてもよいピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルおよび 1, 2, 3 - トリアゾリルから選択される 5 員のヘテロアリアル基から選択され、より好ましくは、 $R^1$  が、

30

【 0 0 3 0 】

## 【化 8】



10

20

から選択される5員のヘテロアリアル基であり、ここで、は、カルボニル部分との結合点を示し、ここで、 $R^5$ はそれぞれ独立に、( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、ハロ( $C_1 \sim C_4$ )アルキルまたは( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_4$ )アルキルであり、 $R^5$ はより好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルまたはメトキシメチルであり、最も好ましくは、 $R^5$ はメチルまたはエチルである式(I)のピリジン誘導体または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

## 【0031】

本発明による具体的な好ましいピリジン誘導体は、下記の実施例部分に挙げられているものならびに薬学的に許容できるその塩および溶媒和物である。

30

## 【0032】

$Na_{v1.8}$  チャンネルモジュレーターである式(I)の化合物は、一連の障害を治療する際に有用である可能性がある。疼痛、特に慢性、炎症性、神経障害性、侵害受容性および内臓疼痛の治療が、好ましい使用である。

## 【0033】

生理的疼痛は、外部環境からの有害である可能性のある刺激による危険を警告するように設計されている重要な保護機構である。この系は、一次感覚ニューロンの特殊なセットを介して作動し、末梢の伝達機構を介して有害な刺激により活性化される(総説に関してはMillan、1999年、Prog. Neurobiol.、57、1~164参照)。これらの感覚線維は、侵害受容器として知られており、伝達速度の遅い特徴的な小さい直径を有する軸索である。侵害受容器は、有害な刺激の強度、持続時間および質ならびに、その組織分布的に系統立てられた脊髄に対する投射により、刺激の位置をコードする。侵害受容器は、侵害神経線維に存在し、それには、2つの主なタイプ、Aデルタ線維(有髄)およびC線維(無髄)がある。侵害受容器インプットにより生じた活性は、背角での複雑な処理の後に、直接または脳幹リレー核を介して、視床腹側基底へ、次いで皮質へと伝達され、そこで、疼痛の感覚が生じる。

40

## 【0034】

疼痛は通常、急性または慢性に分類することができる。急性疼痛は、突然始まり、短寿命(ふつうは12週間以下)である。これは通常、特定の外傷などの特定の原因に伴い

50

、往々にして、強く重度である。これは、手術、歯科的处理、挫傷または捻挫から生じる特定の外傷の後に起こりうる疼痛の種類である。急性疼痛は通常、持続的な心理的応答は何らもたらさない。対照的に、慢性疼痛は、長期疼痛であり、典型的には、3カ月よりも長く持続し、著しい心理的および情動的問題をもたらす。慢性疼痛の一般的な例は、神経障害性疼痛（例えば、疼痛性糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛）、手根管症候群、背痛、頭痛、癌性疼痛、関節炎性疼痛および慢性手術後疼痛である。

#### 【0035】

疾患または外傷によりかなりの損傷が体組織に生じると、侵害受容器活性化の特性が変化し、末梢で、損傷の周りで局所的に、さらに侵害受容器が終わる部分で中枢的に増感がある。これらの作用が、疼痛の増強感覚をもたらす。急性疼痛では、これらの機構が、修復プロセスをより良好に開始させうる保護行動を促進するのに有用である。損傷が治癒したら、感覚が正常に戻ると、通常は予想されるであろう。しかし、多くの慢性疼痛状態では、知覚過敏が、治癒プロセスよりもはるかに長く続き、これは往々にして、神経系の損傷による。この損傷は往々にして、適応不良および異常な活性を伴う感覚神経線維の異常をもたらす（Woolf & Salter、2000年、Science、288、1765～1768）。

#### 【0036】

不快で異常な感覚が患者の症状のうちの主なものである場合に、臨床的な疼痛が存在する。各患者は、全く一様ではない傾向があり、様々な疼痛症状を示しうる。このような症状には、1) 鈍いか、灼熱感があるか、刺すようである自発的疼痛；2) 有害な刺激に対する過大な疼痛応答（痛覚過敏）；および3) 正常で無害な刺激により生じる疼痛（異痛症 - Meyerら、1994年、Textbook of Pain、13～44）が含まれる。急性および慢性疼痛の様々な形態を患う患者は、同様の症状を示しうるが、ベースにある機序は、様々であり、したがって、異なる治療方策が必要であることがある。したがって、疼痛をまた、侵害受容性、炎症性および神経障害性疼痛を包含する異なる病態生理学に従って、いくつかの異なるサブタイプに分類することができる。

#### 【0037】

侵害受容性疼痛は、組織損傷により、または損傷をもたらす激しい刺激により誘発される。疼痛求心性は、損傷部位での侵害受容器による刺激の導入により活性化され、その末端のレベルで脊髄中のニューロンを活性化する。次いでこれは、脊髄路から疼痛を知覚する脳へとリレーされる（Meyerら、1994年、Textbook of Pain、13～44）。侵害受容器の活性化は、2つのタイプの求心性神経線維を活性化する。有髄Aデルタ線維は迅速に伝達し、鋭く、刺すような疼痛感覚の原因となる一方で、無髄C線維は、比較的遅い速度で伝達し、鈍いか、うずく疼痛をもたらす。中等度から重度の急性侵害受容性疼痛は、中枢神経系外傷、挫傷/捻挫、熱傷、心筋梗塞および急性膵臓炎、手術後疼痛（任意のタイプの外科的処置の後の疼痛）、外傷後疼痛、腎臓痛、癌性疼痛および背痛からの疼痛の顕著な形態である。癌性疼痛は、腫瘍関連疼痛（例えば、骨痛、頭痛、顔面痛もしくは内臓痛）または癌療法に伴う疼痛（例えば、化学療法後症候群、慢性手術後疼痛症候群もしくは放射線後症候群）などの慢性疼痛でありうる。癌性疼痛はまた、化学療法、免疫療法、ホルモン療法または放射線療法に反応して起こりうる。背痛は、椎間板ヘルニアもしくは椎間板破断または腰咬合小面関節、仙腸関節、脊髄周囲筋もしくは後縦靱帯の異常が原因でありうる。背痛は、自然に解消することもあるが、一部の患者では、12週間より長く続くと、これは、特に衰弱性でありうる慢性症状になる。

#### 【0038】

神経障害性疼痛は、神経系の一次病変または不全により始まるまたは生じる疼痛と現在定義されている。神経損傷は、外傷および疾患により誘発されうるので、「神経障害性疼痛」との用語は、様々な原因を伴う多くの障害を包含する。これらには、これらに限られないが、末梢神経障害、糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、背痛、癌神経障害、HIV神経障害、幻想肢痛、手根管症候群、中枢発作後疼痛および慢性アルコール中毒に伴う疼痛、甲状腺機能減退症、尿毒症、多発性硬化症、脊髄損傷、パーキンソン

10

20

30

40

50



病、てんかんおよびビタミン欠乏が包含される。神経障害性疼痛は、保護的役割を有さないで、病的である。これは往々にして、元の原因が散逸した後にも存在し、通常は数年間続き、患者の生活の質を著しく低下させる（WoolfおよびMannion、1999年、Lancet、353、1959～1964）。神経障害性疼痛の症状は、同じ疾患を有する患者の間でも往々にして一様ではないので、治療が困難である（Woolf & Decosterd、1999年、Pain Supp.、6、S141～S147；WoolfおよびMannion、1999年、Lancet、353、1959～1964）。これらには、持続しうる自発疼痛ならびに痛覚過敏（有害な刺激に対する高い感受性）および異痛症（通常の無害な刺激に対する感受性）などの発作性または異常な誘発疼痛が包含される。

10

#### 【0039】

炎症プロセスは、組織損傷または外来物質の存在に応答して活性化される複雑な一連の生化学的な細胞事象であり、腫脹および疼痛をもたらす（LevineおよびTaiwo、1994年、Textbook of Pain、45～56）。関節炎性疼痛は、最も一般的な炎症性疼痛である。リウマチ性疾患は、先進国に最も一般的な慢性炎症状態のうちの1つであり、関節リウマチは、身体障害の一般的な原因である。関節リウマチの正確な原因は未知であるが、現在の仮説は、遺伝的および微生物学的因子の両方が重要でありうることを示唆している（Grennan & Jayson、1994年、Textbook of Pain、397～407）。ほぼ1600万人のアメリカ人が症候性変形性関節症（OA）または変性関節疾患を有すると推定されていて、そのうちのほとんどが、60歳を超えており、このことにより、人口の年齢が上がるにつれて、4000万人まで増加し、多大な公衆衛生問題になると予測されている（Houge & Mersfelder、2002年、Ann Pharmacother.、36、679～686；McCarthyら、1994年、Textbook of Pain、387～395）。ほとんどの変形性関節症患者が、随伴疼痛により、医学的な手当を求めている。関節炎は、心理社会的および物理的機能に多大な影響を有し、後半生での身体障害の主な原因であることが知られている。強直性脊椎炎もまた、脊椎関節および仙腸骨関節の関節炎をもたらすリウマチ性疾患である。これは、一生を通して生じる背痛の間欠性エピソードから、脊椎、末梢関節および他の身体器官を攻撃する重度の慢性疾患まで変動する。

20

#### 【0040】

炎症性疼痛の他のタイプは、炎症性腸疾患（IBD）に随伴する疼痛を包含する内臓疼痛である。内臓疼痛は、腹腔の器官を包含する内臓に随伴する疼痛である。これらの器官には、性器、脾臓および消化器系部分が包含される。内臓に随伴する疼痛は、消化器系内臓疼痛および非消化器系内臓疼痛に分類することができる。疼痛をもたらす、よく生じる胃腸（GI）障害には、機能性腸障害（FBD）および炎症性腸疾患（IBD）が包含される。これらのGI障害には、幅広い疾患状態が包含され、これらは、FBD、胃食道逆流、消化不良、過敏性腸症候群（IBS）および機能性腹痛症候群（FAPS）に関して、さらにIBD、クローン病、回腸炎および潰瘍性大腸炎に関してを包含して、現在は多少しか制御されておらず、全て一様に、内臓疼痛をもたらす。他のタイプの内臓疼痛には、月経困難、膀胱炎および膵臓炎に随伴する疼痛ならびに骨盤疼痛が包含される。

30

40

#### 【0041】

いくつかのタイプの疼痛は、多数の原因を有するので、1つの分野よりも多くに分類することができ、例えば、背痛および癌性疼痛は、侵害受容性成分と神経障害性成分の両方を有することを特記すべきである。

#### 【0042】

他のタイプの疼痛には、

筋肉痛、線維筋痛（線維筋痛症）、脊椎炎、血清陰性（非リウマチ様）関節症、非関節リウマチ、栄養失調症（dystrophinopathy）、糖原分解、多発性筋炎および化膿性筋炎を包含する筋骨格障害から生じる疼痛；

アンギナ、心筋梗塞、僧帽弁狭窄症、心膜炎、レイノー現象、浮腫性硬化症および骨格

50

筋虚血により生じる疼痛を包含する心臓および血管疼痛；

偏頭痛（前兆を伴う偏頭痛および前兆を伴わない偏頭痛を包含する）、群発性頭痛、緊張性頭痛混合頭痛および血管障害に随伴する頭痛などの頭部疼痛；ならびに

歯痛、耳痛、パーニングマウス症候群および側頭下顎筋筋膜疼痛症候群を包含する口顔疼痛

が包含される。

【0043】

式（I）のピリジン誘導体はまた、多発性硬化症を治療する際に有用であると期待される。

【0044】

本発明はまた、神経変性障害の症状を治療または軽減するための薬剤として式（I）のピリジン誘導体を治療的に使用することに関する。このような神経変性障害には、例えば、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症が包含される。本発明はまた、急性脳損傷と称される神経変性障害を治療することに及ぶ。これらには、これらに限られないが、卒中、頭部外傷および窒息が包含される。卒中は、脳血管疾患を指し、脳血管発作（CVA）と称されることもあり、急性血栓性卒中が包含される。卒中には、局所性および全体虚血の両方が包含される。また、一過性脳虚血発作および脳虚血に随伴する他の脳血管問題が包含される。これらの血管障害は、特に、頸動脈内膜切除または一般に、他の脳血管性もしくは血管性外科手術または脳血管造影などを包含する診断的血管手術を受けている患者で起こりうる。他の出来事は、脳外傷、脊髄外傷または全身無酸素症、低酸素症、低血糖症、低血圧症による損傷、さらに、エンボリ、過灌流および低酸素症から手術中に見られる同様の損傷である。本発明は、例えば、心臓バイパス手術の間の一連の出来事で、頭蓋内出血の出来事で、周産期窒息で、心拍停止およびてんかん重積状態で有用であろう。

【0045】

熟練した医師であれば、対象が、例えば、卒中を起こしやすいか、またはその危険性がある、さらに、卒中を起こしていて、本発明の方法により投与するのが適切な状況を決定することができるであろう。

【0046】

本発明の化合物は、これらに専ら限られないが、過活動膀胱、日中頻尿、夜間頻尿、切迫、ストレス尿失禁、切迫尿失禁および混合型尿失禁、尿失禁を随伴する過活動膀胱、遺尿症、夜尿症、連続尿失禁ならびに性交の間の失禁などの状況尿失禁を包含する尿失禁（尿の不随意的な漏れが存在する何らかの状態）を包含する下部尿路機能不全の状態を治療するのに有用である。下部尿路機能でのこのような化合物の活性と、したがって下部尿路機能不全を伴う状態での治療における有望な有用性は、当業者に知られていて、文献に頻繁に記載されているいくつかの標準的な *in vivo* モデルを利用して調査および評価することができる（Morrison, J., *ら*, *Neurophysiology and Neuropharmacology. In: Incontinence*, Ed. Abrams, P., Cardozo, C., Khoury, S. および Wein, A. Report of the World Health Organisation Consensus Conference. Paris, France: Health Publications Ltd., 2002年: 83~163; Brune *ら* Comparison of alpha 1-adrenoceptor agonists in canine urethral pressure profilometry and abdominal leak point pressure models. *J Urol*. 2001年, 166: 1555~9)。

【0047】

本発明はまた、関節リウマチを治療するための薬剤としての式（I）のピリジン誘導体の治療的使用に関する。関節リウマチ（RA）は、関節の炎症をもたらす慢性自己免疫および炎症性疾患と見なされていて、関節は、やがて膨潤し、疼痛をもたらし、関節の軟骨

10

20

30

40

50

、骨および靱帯の変性を経験する。R Aの結果は、関節の変形、不安定性および硬直ならびに関節内での癒着化である。関節は、かなり変動する速度で劣化する。遺伝的な素因を包含する多くの要因が、この疾患のパターンに影響を及ぼしうる。関節リウマチ患者は、穏やかな経過、疾患のない長期の緩解を伴う時折の急な再発または緩慢か急速でありうる着実に進行する疾患を有しうる。関節リウマチは、突然、同時に多くの関節が炎症を起こして始まることがある。より多くの場合には、様々な関節に微妙に徐々に影響を及ぼして始まる。通常、炎症は全身的で、身体の内側の関節が冒される。典型的には、手指、足指、手、足、手首、肘および足首の小さな関節が初めに炎症を起こし、続いて、膝および股関節が炎症を起こす。

【 0 0 4 8 】

10

本発明の化合物は、関節リウマチ、変形性関節炎、反応性関節炎（ライター症候群）、感染性関節炎、乾癬性関節炎、多発性関節炎、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、若年性反応性関節炎および若年性乾癬性関節炎を包含する関節炎を治療する際に有用であろう。関節痛とも称される関節疼痛は、1つまたは複数の関節を侵しうる。関節疼痛は、関節リウマチ、変形性関節炎および滑液包炎（即ち、包の炎症）を包含する多くの種類の損傷または状態により誘発されうる。

【 0 0 4 9 】

本発明のピリジン誘導体で治療することができる他の状態には、強直性脊椎炎；リウマチ；淋菌性関節炎；鎌状赤血球症；関節感染；ライム病；乾癬；リウマチ性多発性筋痛；血友病；癌；ホルモン障害；神経系障害；梅毒；未分化脊椎関節症（U S p A）；痛風；クローン病；多発性硬化症；神経変性障害；過敏性腸症候群；神経病理学的障害；機能性腸障害；炎症性腸疾患；月経困難に随伴する疼痛；骨盤疼痛；膀胱炎；膵臓炎；偏頭痛；群発性および緊張性頭痛；糖尿病性神経障害；末梢神経障害性疼痛；坐骨神経痛；線維筋痛症；灼熱痛；下部尿路機能不全の状態；重症筋無力症；ギラン - バレー；自己免疫性ブドウ膜炎；自己免疫性溶血性貧血；悪性貧血；自己免疫性血小板減少症；一過性動脈炎；抗リン脂質症候群；ヴェグナー肉芽腫症などのヴァスクリチド（v a s c u l i t i d e）；ベーチェット病；乾癬；疱疹状皮膚炎；尋常性天疱瘡；白斑；原発性胆汁性肝硬変；自己免疫性肝炎；1型または免疫媒介糖尿病；アレルギー性鼻炎；副鼻腔炎；鼻静脈洞炎；慢性中耳炎；再発性中耳炎；アレルギー性薬物反応；アレルギー性昆虫刺傷反応；アレルギー性ラテックス反応；結膜炎；蕁麻疹；アナフィラキシー反応；アナフィラキシー様反応；アトピー性皮膚炎；喘息；食物アレルギー；グレーブス病；橋本甲状腺炎；自己免疫性卵巣炎および睾丸炎；副腎の自己免疫性障害；全身性エリテマトーデス；強皮症；多発性筋炎；皮膚筋炎；強直性脊椎炎；シェーングレン症候群および潰瘍性大腸炎が包含される。

20

30

【 0 0 5 0 】

式（I）のピリジン誘導体はまた、

あらゆるタイプ、病因または病原の喘息、特に、アトピー性喘息、非アトピー性喘息、アレルギー性喘息、アトピー性気管支 I g E 媒介喘息、気管支喘息、本態性喘息、真性喘息、病態生理学的障害に起因する内因性喘息、環境因子に起因する外因性喘息、未知もしくはは不顕性原因の本態性喘息、非アトピー性喘息、気管支喘息、肺気腫性喘息、運動誘発喘息、アレルギー誘発喘息、冷気誘発喘息、職業性喘息、細菌、真菌、原虫またはウイルス感染に起因する感染性喘息、非アレルギー性喘息、初発喘息、喘鳴乳児症候群および細気管支炎からなる群から選択されるメンバーである喘息、

40

あらゆるタイプ、病因または病原の閉塞性または炎症性気道疾患、特に、慢性好酸球性肺炎、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、C O P Dを随伴する、または随伴しない慢性気管支炎、肺気腫もしくは呼吸窮迫を包含するC O P D、不可逆性進行性気道閉塞を特徴とするC O P D、成人呼吸窮迫症候群（A R D S）、他の薬物療法に起因する気道過反応性の再燃および肺高血圧症を随伴する気道疾患からなる群から選択されるメンバーである閉塞性または炎症性気道疾患の治療で有用である。

【 0 0 5 1 】

50

式 ( I ) の化合物の薬学的に許容できる塩には、その酸付加および塩基塩が包含される。

【 0 0 5 2 】

適切な酸付加塩は、非毒性の塩を形成する酸から形成される。例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩 / 炭酸塩、重硫酸塩 / 硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプ酸塩 ( g l u c e p t a t e )、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩 / 塩化物、臭化水素酸塩 / 臭化物、ヨウ化水素酸塩 / ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2 - ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩 / リン酸水素塩 / リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびキシナフオ酸塩が包含される。

10

【 0 0 5 3 】

適切な塩基塩は、非毒性の塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛塩が包含される。

20

【 0 0 5 4 】

酸および塩基の半塩、例えば、半硫酸塩および半カルシウム塩もまた形成することができる。

【 0 0 5 5 】

適切な塩に関する概説に関しては、S t a h l および W e r m u t h による「H a n d b o o k o f P h a r m a c e u t i c a l S a l t s : P r o p e r t i e s , S e l e c t i o n , a n d U s e」( W i l e y - V C H、2 0 0 2 年 ) 参照。

【 0 0 5 6 】

式 ( I ) の化合物の薬学的に許容できる塩は、3 種の方法：

( i ) 式 ( I ) の化合物と所望の酸または塩基とを反応させる方法、

( i i ) 式 ( I ) の化合物の適切な前駆体から、酸または塩基不安定性保護基を除去する方法または

30

( i i i ) 適切な酸または塩基と反応させるか、適切なイオン交換カラムを用いて、式 ( I ) の化合物の 1 種の塩を、他の塩に変換する方法

のうちの 1 つまたは複数により調製することができる。

【 0 0 5 7 】

3 種の反応を全て、典型的には溶液中で実施する。生じた塩を沈殿させ、濾過により集めるか、溶媒を蒸発させることにより回収することができる。生じた塩の電離度は、完全な電離から、ほとんど非電離まで変動してよい。

【 0 0 5 8 】

本発明の化合物は、完全な非晶質から完全な結晶までの範囲の固体状態の連続で存在しうる。「非晶質」との用語は、その物質が、分子レベルで長距離秩序を欠いていて、温度に応じて固体または液体の物理的特性を示しうる状態を指す。典型的には、このような物質は、特有の X 線回折パターンを示さず、固体の特性を示しながらも、液体としてより形式的には記載される。加熱すると、固体特性から液体特性への変化が生じ、これは、状態変化、典型的には二次変化により特徴づけられる (「ガラス遷移」)。「結晶」との用語は、その物質が、分子レベルで規則的に配列している内部構造を有し、規定のピークを有する特有の X 線回折パターンを示す固相を指す。このような物質は十分に加熱すると、液体の特性も示すが、固体から液体への変化は、相変化、典型的には一次変化により特徴づけられる (「融点」)。

40

【 0 0 5 9 】

50

本発明の化合物はまた、非溶媒和形態および溶媒和形態でも存在しうる。「溶媒和物」との用語は本明細書では、本発明の化合物および1種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えば、エタノールを含む分子複合体を記載するために使用されている。「水和物」との用語は、前記溶媒が水である場合に使用される。

【0060】

有機水和物に関して現在認められている分類体系は、孤立サイト、チャンネルまたは金属イオン配位水和物を定義する分類体系である。K. R. Morrisによる「Polymerismorphism in Pharmaceutical Solids」(H. G. Brittain編、Marcel Dekker、1995年)参照。孤立サイト水和物は、その水分子が、有機分子の介在により、相互の直接的な接触から孤立している水和物である。チャンネル水和物では、水分子は、格子チャンネル内に存在し、他の水分子に隣接している。金属イオン配位水和物では、水分子は、金属イオンに結合している。

10

【0061】

溶媒または水が十分に結合していると、複合体は、湿度とは独立に、十分に定義される化学量論を有するはずである。しかしながら、チャンネル溶媒和物および吸湿性化合物においてのように、溶媒または水の結合が弱い場合、水/溶媒含分は、湿度および乾燥状態に左右される。このようなケースでは、非化学量論が標準となる。

【0062】

薬物および少なくとも1種の他の成分が、化学量論的量または非化学量論的量で存在している多成分複合体(塩および溶媒和物以外)もまた、本発明の範囲内に包含される。このタイプの複合体には、包接化合物(薬物-ホスト包接複合体)および共結晶が包含される。後者は典型的には、非共有結合相互作用を介して相互に結合している中性分子成分同士の結晶複合体と定義されるが、中性分子と塩との複合体であってもよい。溶融結晶化、溶媒からの再結晶化または成分同士の物理的粉碎により、共結晶を調製することができる。O. AlmarssonおよびM. J. ZaworotkoによるChem Commun、17、1889~1896(2004年)参照。多成分複合体の一般的総説に関しては、HalblianによるJ. Pharm. Sci、64(8)、1269~1288(1975年8月)参照。

20

【0063】

本発明の化合物はまた、適切な条件に掛けると、中間状態(中間相または液晶)でも存在しうる。中間状態は、真の結晶状態と真の液体状態(溶融または溶液)との中間である。温度変化の結果として生じる液晶性は、「サーモトロピック」と記載され、水または他の溶媒などの第2の成分を加えると生じる液晶性は、「リオトロピック」と記載される。リオトロピック中間相を形成する可能性のある化合物は、「両親媒性」と記載され、イオン性(-COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>、-COO<sup>-</sup>K<sup>+</sup>または-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>Na<sup>+</sup>など)または非イオン性(-N<sup>-</sup>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>など)極性ヘッド基を所有する分子からなる。さらなる情報に関しては、N. H. HartshorneおよびA. Stuartによる「Crystals and the Polarizing Microscope」、第4版(Edward Arnold、1970年)参照。

30

【0064】

後記では、式(I)の化合物に関する言及は全て、その塩、溶媒和物、多成分複合体および液晶ならびにその塩の溶媒和物、多成分複合体および液晶に対する言及を包含する。

40

【0065】

本発明の化合物には、後記で定義される通りのその全ての多形および晶癖、そのプロドラッグおよび異性体(光学、幾何および互変異性体を包含)ならびに同位体標識された式(I)の化合物を包含する、上記で定義された通りの式(I)の化合物が包含される。

【0066】

一態様として、本発明は、N-{6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミドの本質的に純粋な結晶形態である式(I)の化合物を提供する。

50

## 【0067】

さらなる態様として、本発明は、N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドの本質的に純粋な結晶形態である式 (I) の化合物を提供し、これは、2 - シータ° 16.6、16.8、23.1、24.1および27.0 + / - 0.1に主なピークを包含するCu K 放射線 (波長1.5418オングストローム) の照射により得られる粉末X線回折パターン (PXRD) により特徴づけられる。

## 【0068】

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態は、158 ± 2に鋭い吸熱ピークを示す示差走査熱分析 (DSC) によりさらに特徴づけられる。

10

## 【0069】

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態は、1453、1167、998および760 (+ / - 2) cm<sup>-1</sup>に吸収バンドを包含するフーリエ変換赤外 (FT-IR) スペクトルによりさらに特徴づけられる。

## 【0070】

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態は、1612、1328、749および686 (+ / - 2) cm<sup>-1</sup>に吸収バンドを包含するフーリエ変換 (FT) ラマンスペクトルによりさらに特徴づけられる。

20

## 【0071】

「本質的に純粋な」との表現は、本明細書で使用される場合、少なくとも純度95重量%を意味する。より好ましくは、「本質的に純粋な」は、少なくとも純度98重量%を、最も好ましくは、少なくとも純度99重量%を意味する。

## 【0072】

前記のように、式 (I) の化合物のいわゆる「プロドラッグ」もまた、本発明の範囲内である。それ自体は薬理活性をほとんど有さないか、有さない式 (I) の化合物のある種の誘導体は、体内または体上に投与されると、例えば、加水分解により変換されて、所望の活性を有する式 (I) の化合物になりうる。このような誘導体が、「プロドラッグ」と称される。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、Vol. 14、ACS Symposium Series (T. HiguchiおよびW. Stella) および「Bio-reversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press、1987年 (E. B. Roche編、American Pharmaceutical Association) で見ることができる。

30

## 【0073】

例えば、式 (I) の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、H. Bundgaardによる「Design of Prodrugs」(Elsevier、1985年) に記載されているような当業者に「プロ成分」として知られているある種の部分に代えることにより、本発明でのプロドラッグを製造することができる。

40

## 【0074】

本発明によるプロドラッグのいくつかの例には、式 (I) の化合物が第1級または第2級アミノ官能基 (-NH<sub>2</sub>または-NHR (RはHではない)) を含有する場合、そのアミド、例えば、場合によって、式 (I) の化合物のアミノ官能基の一方または両方の水素が (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルカノイルにより置き換えられている化合物が包含される。

## 【0075】

前記の例による置換基のさらなる例および他のプロドラッグタイプの例は、前記の参考文献中に見ることができる。

## 【0076】

50

さらに、ある種の式 (I) の化合物は、それ自体、他の式 (I) の化合物のプロドラッグとして作用することがある。

【0077】

式 (I) の化合物の代謝産物、即ち、薬物が投与されるとインビボで形成される化合物も、本発明の範囲内に包含される。本発明による代謝産物のいくつかの例には：

(i) 式 (I) の化合物がメチル基を含有する場合、そのヒドロキシメチル誘導体 ( - CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>OH )、

(ii) 式 (I) の化合物がアルコキシ基を含有する場合、そのヒドロキシ誘導体 ( - OR - OH )、

(iii) 式 (I) の化合物がフェニル部分を含有する場合、そのフェノール誘導体 ( - Ph - PhOH )

が包含される。

【0078】

1個または複数の不斉炭素原子を含有する式 (I) の化合物は、2種またはそれ以上の立体異性体として存在しうる。構造異性体が、低エネルギー障壁を介して相互転換可能である場合、互変異性 (「t a u t o m e r i s m」) が生じうる。これは、芳香族部分を含有する化合物ではいわゆる原子価互変異性の形態をとりうる。したがって、単一化合物が、複数種の異性を示しうる。複数種の異性を示す化合物およびそれらの1種または複数の混合物を包含する式 (I) の化合物の立体異性体および互変異性形態全てが、本発明の範囲内に包含される。また、対イオンが光学活性であってもよい酸付加塩もしくは塩基塩、例えば、d - 乳酸塩もしくは l - リシンまたはラセミ体、例えば、d l - 酒石酸塩もしくは d l - アルギニンが包含される。

【0079】

個々の鏡像異性体を調製 / 単離するための慣用の技術には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) を使用してのラセミ体の分割 (または塩もしくは誘導体のラセミ体) が包含される。

【0080】

別法では、ラセミ体 (またはラセミ前駆体) を適切な光学的に活性な化合物、例えば、アルコールと、または式 (I) の化合物が酸性または塩基性部分を含有する場合には、1 - フェニルエチルアミンまたは酒石酸などの塩基または酸と反応させることもできる。生じたジアステレオ異性体の混合物を、クロマトグラフィーおよび / または分別結晶化により分離し、そのジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者によく知られている手段により対応する純粋な鏡像異性体に変換することができる。

【0081】

クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを、不斉樹脂上、炭化水素、典型的にはイソプロパノール0から50体積%、典型的には2から20体積%およびアルキルアミン0から5体積%、典型的にはジエチルアミン0.1体積%を含有するヘプタンまたはヘキサンからなる移動相と共に使用して、本発明のキラル化合物 (およびそのキラル前駆体) を鏡像異性的に濃縮された形態で得ることもできる。溶離液を濃縮すると、濃縮された混合物が得られる。

【0082】

任意のラセミ体が結晶化する場合、2種の異なるタイプの結晶が可能である。第一のタイプは、両方の鏡像異性体を等モル量で含有する結晶の1種の均一な形態が生じる前記のラセミ化合物 (真のラセミ化合物) である。第二のタイプは、それぞれ単一の鏡像異性体を含む2種の形態の結晶が等モル量で生じるラセミ混合物または複合体である。

【0083】

ラセミ混合物中に存在する結晶形態の両方が、同一の物理的特性を有する一方で、これらは、真のラセミ化合物に比べて異なる物理的特性を有することがある。ラセミ混合物は、当業者に知られている慣用の技術により分離することができる。例えば、E. L. ElielおよびS. H. Wilenによる「S t e r e o c h e m i s t r y o f O r

10

20

30

40

50

ganic Compounds」(Wiley、1994年)参照。

【0084】

本発明は、1個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、自然で優勢な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原子に代替されている薬学的に許容できる同位体標識された式Iの化合物全てを包含する。

【0085】

本発明の化合物中に包含されるのに適している同位体の例には、これらに限られないが、 $^2\text{H}$ および $^3\text{H}$ などの水素、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ および $^{14}\text{C}$ などの炭素、 $^{36}\text{Cl}$ などの塩素、 $^{18}\text{F}$ などのフッ素、 $^{123}\text{I}$ および $^{125}\text{I}$ などのヨウ素、 $^{13}\text{N}$ および $^{15}\text{N}$ などの窒素、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ および $^{18}\text{O}$ などの酸素、 $^{32}\text{P}$ などのリンならびに $^{35}\text{S}$ などの硫黄の同位体が包含される。

10

【0086】

ある種の同位体標識された式(I)の化合物、例えば、放射性同位体を導入されているものは、薬物および/または基質組織分布研究で有用である。放射性同位体のトリチウム、即ち $^3\text{H}$ および炭素-14、即ち $^{14}\text{C}$ は、導入の容易さおよび検出の迅速な手段である点において、この目的のために特に有用である。

【0087】

ジュウテリウム、即ち $^2\text{H}$ などの重同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、高いインビボ半減期または低い用量要求から生じるある種の治療的利点をもたらすので、場合によっては好ましいことがある。

20

【0088】

$^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ および $^{13}\text{N}$ などの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影法(PET)研究において有用でありうる。

【0089】

当業者に知られている慣用の技術により、または前に使用されていた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する添付の実施例および調製に記載のプロセスと同様のプロセスにより、同位体標識された式(I)の化合物を通常は調製することができる。

【0090】

本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体置換されている、例えば、 $\text{D}_2\text{O}$ 、 $d_6$ -アセトン、 $d_6$ -DMSOであるものが包含される。

30

【0091】

提示されている適応症を治療するために最も適切な剤形および投与経路を選択するために、溶解性および溶解安定性(pH全体で)、透過性などのその生物薬学的特性に関して、式(I)の化合物を評価すべきである。

【0092】

薬学的使用を意図されている本発明の化合物は、結晶または非晶質生成物として投与することができる。化合物は、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥または蒸発乾燥などの方法により、例えば、固体プラグ、粉末またはフィルムとして得ることができる。マイクロ波または高周波乾燥を、この目的のために使用することもできる。

40

【0093】

これらは、単独で、または1種もしくは複数の他の本発明の化合物と組み合わせて、または1種もしくは複数の他の薬物と組み合わせて(またはその任意の組合せとして)投与することができる。通常、これらは、1種または複数の薬学的に許容できる賦形剤と共に製剤として投与される。「賦形剤」との用語は本明細書では、1種または複数の本発明の化合物以外の任意の成分を記載するために使用されている。賦形剤の選択は、特定の投与方法、溶解性および安定性に対する賦形剤の作用ならびに投与形態の性質などの要因に大きく左右される。

【0094】

本発明の化合物を送達するために適切な医薬組成物およびその調製方法は、当業者には容易に分かるであろう。このような組成物およびその調製方法は、例えば、「Remin

50



gton's Pharmaceutical Sciences」、第19版(Mack Publishing Company、1995年)に見ることができる。

【0095】

本発明の化合物は、経口で投与することができる。経口投与は、化合物が胃腸管に入るような嚥下および/または化合物が口から直接、血流に入る頬、舌もしくは舌下投与を伴ってよい。

【0096】

経口投与に適している製剤には、錠剤などの固体、半固体および液体系；多粒子もしくはナノ粒子、液体または粉末を含有する軟質または硬質カプセル；ロゼンジ（液体充填を包含）；チューイン剤；ゲル；急速分散剤形；フィルム；卵形剤（ovule）；スプレーならびに頬/粘膜接着パッチが包含される。

10

【0097】

液体製剤には、懸濁剤、液剤、シロップおよびエリキシルが包含される。このような製剤を、軟質または硬質カプセル（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース製）中の充填剤として使用することもでき、典型的には、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロースまたは適切なオイルならびに1種または複数の乳化剤および/または懸濁化剤を含む。液体製剤はまた、固体、例えば、サシェからの再構成により調製することもできる。

【0098】

本発明の化合物はまた、その開示全体が、LiangおよびChenによるExpert Opinion in Therapeutic Patents、11(6)、981~986(2001年)に記載されているものなどの急速溶解、急速分散剤形で使用することができる。

20

【0099】

錠剤投与形態では、用量に応じて、薬物は、剤形の1重量%から80重量%、より典型的には剤形の5重量%から60重量%を構成してよい。薬物の他に、錠剤は通常、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例には、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムが包含される。通常、崩壊剤は、剤形の1重量%から25重量%、好ましくは5重量%から20重量%を構成している。

30

【0100】

通常は結合剤を使用して、錠剤製剤に粘着性を付与する。適切な結合剤には、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが包含される。錠剤はまた、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプンおよび二塩基性リン酸カルシウム二水和物などの希釈剤を含有してもよい。

40

【0101】

錠剤はまた、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80などの界面活性剤ならびに二酸化ケイ素およびタルクなどの流動促進剤を含んでもよい。存在する場合には、界面活性剤は、錠剤の0.2重量%から5重量%を構成し、流動促進剤は、錠剤の0.2重量%から1重量%を構成する。

【0102】

また、錠剤は通常、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物などの滑剤を含有する。滑剤は通常、錠剤の0.25重量%から10重量%、好ましくは0.5重量%から3重量%の量を構成する。

50

## 【 0 1 0 3 】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、香料、防腐剤および矯味剤が包含される。

## 【 0 1 0 4 】

例示的な錠剤は、薬物約 80 % まで、結合剤約 10 重量 % から約 90 重量 %、希釈剤約 0 重量 % から約 85 重量 %、崩壊剤約 2 重量 % から約 10 重量 % および滑剤約 0.25 重量 % から約 10 重量 % を含有する。

## 【 0 1 0 5 】

錠剤ブレンドを、直接か、またはローラーにより圧縮して、錠剤を形成することができる。別法では、錠剤ブレンドまたは一部のブレンドを湿潤、乾燥または溶融顆粒化するか、溶融凝固させるか、または押し出し、その後に錠剤化することができる。最終製剤は、1 つまたは複数の層を含んでよく、コーティングされているか、もしくはコーティングされていないか、またはなおカプセル封入されていてよい。

10

## 【 0 1 0 6 】

錠剤の製剤は、H. Lieberman および L. Lachman による「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1」(Marcel Dekker, New York, 1980 年) で検討されている。

## 【 0 1 0 7 】

ヒトまたは動物使用のための摂取可能な口腔フィルムは典型的には、柔軟な水溶性または水膨潤性薄膜剤形であり、これは、迅速に溶解するか、粘膜接着性であってよく、典型的には、式 (I) の化合物、フィルム形成ポリマー、結合剤、溶媒、湿潤剤、可塑剤、安定剤または乳化剤、粘度調節剤および溶媒を含む。製剤のうちのいくつかの成分は、1 つを超える機能を果たすことがある。

20

## 【 0 1 0 8 】

式 (I) の化合物は、水溶性または不溶性であってよい。水溶性化合物は典型的には、溶質 1 重量 % から 80 重量 %、さらに典型的には 20 重量 % から 50 重量 % を含む。溶解性の低い化合物は、より大きい割合の組成、典型的には、溶質 88 重量 % までを含んでよい。別法では、式 (I) の化合物は多粒子ビーズの形態であってよい。

## 【 0 1 0 9 】

フィルム形成ポリマーは、天然多糖類、タンパク質または合成親水コロイドから選択されてよく、典型的には、0.01 から 99 重量 % の範囲、より典型的には、30 から 80 重量 % の範囲で存在する。

30

## 【 0 1 1 0 】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、香料および香増強剤、防腐剤、唾液刺激剤、冷却剤、補助溶媒 (油を包含する)、緩和剤、増量剤、消泡剤、界面活性剤および矯味剤が包含される。

## 【 0 1 1 1 】

本発明によるフィルムは典型的には、剥離可能なバックリング支持体または紙にコーティングされた薄い水性フィルムを蒸発乾燥させることにより調製される。これは、乾燥オープンまたはトンネル、典型的には組み合わされたコーティングドライヤーで、または凍結乾燥もしくは真空化により行うことができる。

40

## 【 0 1 1 2 】

経口投与のための固体製剤を、即時および / または変更放出であるように製剤することもできる。変更放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、調節放出、ターゲット放出およびプログラム放出が包含される。

## 【 0 1 1 3 】

本発明の目的に適している変更放出製剤は、米国特許第 6,106,864 号に記載されている。高エネルギー分散液および浸透性コーティングされた粒子などの他の適切な放出技術の詳細は、Verma による Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1~14 (2001 年) に見ることができる。調節放出を達成するためにチューインガムを使用することは、WO 00/35298 に記載さ

50

れている。

【0114】

本発明の化合物はまた、血流中、筋肉中または内臓に直接投与することもできる。非経口投与に適している手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、クモ膜下、心室内、尿管内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液包内および皮下が包含される。非経口投与のための適切なデバイスには、針（微細針を包含する）注射器、無針注射器および点滴技術が包含される。

【0115】

非経口製剤は典型的には、塩、炭水化物および緩衝剤（好ましくはpH3から9に）などの賦形剤を含有してもよい水溶液であるが、いくつかの用途では、これらをより適切に、無菌非水溶液として、または無菌の発熱物質不含水などの適切な媒体と共に使用される乾燥形態として製剤することができる。

10

【0116】

例えば、凍結乾燥による無菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者によく知られている標準的な製薬技術を使用して容易に達成することができる。

【0117】

非経口溶液を調製する際に使用される式（I）の化合物の溶解性は、溶解性増強剤を導入するなどの適切な製剤技術を使用することにより高めることができる。

【0118】

非経口投与のための製剤は、即時および/または変更放出であるように製剤することができる。変更放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、調節放出、ターゲット放出およびプログラム放出が包含される。したがって本発明の化合物を、懸濁剤として、または活性化化合物の変更放出をもたらす移植デポーとして投与するための固体、半固体またはチキソトロピー液として製剤することもできる。このような製剤の例には、薬物コーティングされたステントならびに薬物負荷されたポリ（DL-乳酸-コグリコール酸）（PLGA）微小球を含む半固体および懸濁液が包含される。

20

【0119】

本発明の化合物はまた、皮膚または粘膜に局所、皮膚（皮内）または経皮で投与することもできる。この目的のための典型的な製剤には、ゲル、ヒドロゲル、ローション、液剤、クリーム、軟膏、散布剤、包帯、フォーム剤、フィルム剤、皮膚パッチ、ウェハ、インプラント、スポンジ、繊維、帯具およびマイクロエマルションが包含される。リポソームもまた使用することができる。典型的な担体には、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールが包含される。透過増強剤を導入することもできる。例えば、FinninおよびMorganによるJ. Pharm. Sci.、88（10）、955～958（1999年10月）参照。

30

【0120】

局所投与の他の手段には、電気穿孔法、イオン導入法、音波泳動法、音泳動法および微細針または無針（例えば、Powderject（商標）、Bioject（商標）など）注射による送達が含まれる。

【0121】

局所投与のための製剤は、即時および/または変更放出であるように製剤することができる。変更放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、調節放出、ターゲット放出およびプログラム放出が包含される。

40

【0122】

本発明の化合物はまた、鼻腔内または吸入により、典型的には乾燥粉末の形態（単独で、混合物として、例えば、ラクトースとの乾燥ブレンドで、または混合成分粒子として、例えば、ホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合して）で、乾燥粉末吸入器から、エアロゾルスプレーとして、加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器（好ましくは、微細な霧を生じさせるために電磁流体力学を使用する噴霧器）またはネブライザから、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパ

50

ンなどの適切な噴射剤を使用して、または使用せずに、または点鼻薬として投与することができる。鼻腔内使用では、粉末は、生体接着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含んでもよい。

【0123】

加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器またはネブライザは、例えば、エタノール、エタノール水溶液または活性剤の分散、可溶化もしくはその放出の延長のために適している別の薬剤、溶媒としての噴射剤およびトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸もしくはオリゴ乳酸などの任意選択の界面活性剤を含む本発明の化合物の溶液または懸濁液を含有する。

【0124】

乾燥粉末または懸濁液製剤で使用する前に、薬物生成物を、吸入により送達するために適したサイズ（典型的には5ミクロン未満）まで超微粉碎する。これは、スパイラルジェット粉碎、流動床ジェット粉碎、ナノ粒子を形成するための臨界液体処理、高圧均一化または噴霧乾燥などの任意の適切な粉碎方法により達成することができる。

【0125】

吸入器または注入器で使用するためのカプセル（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース製）、プリスターおよびカートリッジを、本発明の化合物、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤およびL-ロイシン、マンニトールまたはステアリン酸マグネシウムなどの性能改良剤の粉末混合物を含有するように製剤することができる。ラクトースは、無水であってよいが、または一水和物の形態であってよいが、後者が好ましい。他の適切な賦形剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロースおよびトレハロースが包含される。

【0126】

微細な霧を発生させるために電磁流体力学を使用する噴霧器で使用するために適している液剤は、動作1回当たり本発明の化合物1μgから20mgを含有してよく、その動作体積は、1μlから100μlまで変動してよい。典型的な製剤は、式(I)の化合物、プロピレングリコール、無菌水、エタノールおよび塩化ナトリウムを含んでよい。プロピレングリコールの代わりに使用することができる別の溶媒には、グリセリンおよびポリエチレングリコールが包含される。

【0127】

メントールおよびレボメントールなどの適切な香料またはサッカリンもしくはサッカリンナトリウムなどの甘味料を、吸入/鼻腔内投与を意図されている本発明の製剤に加えることができる。

【0128】

吸入/鼻腔内投与のための製剤は、例えば、PGAを使用して、即時および/または変更放出であるように製剤することができる。変更放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、調節放出、ターゲット放出およびプログラム放出が包含される。

【0129】

乾燥粉末吸入器およびエアロゾルの場合には、投与単位は、計測量を送達するバルブ手段により決定される。本発明による単位は典型的には、計測量または「パフ」を投与するように設計される。全1日用量を、単回用量で、またはより通常は、1日を通して分けた用量として投与することができる。

【0130】

本発明の化合物は、直腸または膣で、例えば、坐剤、ペッサリまたは浣腸剤の形態で投与することができる。カカオバターは、慣用的な坐剤基剤であるが、様々な代替物を適切に使用することができる。

【0131】

直腸/膣投与のための製剤を、即時および/または変更放出であるように製剤することができる。変更放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、調節放出、ターゲット放出およびプログラム放出が包含される。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 2 】

本発明の化合物はまた、目または耳に、典型的には等張性 pH 調節無菌食塩水中の超微粉砕された懸濁液または溶液の液滴の形態で直接投与することもできる。眼および耳投与に適している他の製剤には、軟膏、ゲル、生分解性（例えば、吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン）および非生分解性（例えば、シリコーン）インプラント、ウェハ、レンズならびに粒子またはニオソームもしくはリポソームなどの小胞系が包含される。架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースもしくはメチルセルロースまたはヘテロ多糖ポリマー、例えば、ゲランゴムなどのポリマーを、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤と共に導入することもできる。このような製剤をまた、イオン泳動法により送達することもできる。

10

## 【 0 1 3 3 】

眼 / 耳投与のための製剤は、即時および / または変更放出であるように製剤することができる。変更放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、調節放出、ターゲット放出またはプログラム放出が包含される。

## 【 0 1 3 4 】

前記の投与方法のいずれかで使用するために、本発明の化合物を、シクロデキストリンおよびその適切な誘導体などの溶解性高分子成分またはポリエチレングリコール - 含有ポリマーと組み合わせて、その溶解性、溶解速度、矯味、生物学的利用率および / または安定性を改良することもできる。

20

## 【 0 1 3 5 】

例えば、薬物 - シクロデキストリン複合体は通常、多くの剤形および投与経路に有用であることが判明している。包接複合体と非包接複合体の両方を使用することができる。薬物との直接的な複合化の代わりに、シクロデキストリンを補助的添加剤、即ち、担体、希釈剤または可溶化剤として使用することもできる。これらの目的のために最も一般的に使用されるのは、アルファ - 、ベータ - およびガンマ - シクロデキストリンであり、この例は、国際特許出願 WO 9 1 / 1 1 1 7 2、WO 9 4 / 0 2 5 1 8 および WO 9 8 / 5 5 1 4 8 に見ることができる。

## 【 0 1 3 6 】

ヒト患者に投与するためには、本発明の化合物の全 1 日用量は典型的には、勿論、投与方式に応じて 0 . 1 m g から 1 0 0 0 m g の範囲である。全 1 日用量を単回または分割用量で投与することができ、医師の裁量で、本明細書に示されている典型的な範囲外であってもよい。

30

## 【 0 1 3 7 】

これらの投与は、約 6 0 k g から 7 0 k g の体重を有する平均的なヒト対象をベースとしている。医師であれば、乳児および高齢者などのこの範囲外に体重が該当する対象での用量を容易に決定することができるであろう。

## 【 0 1 3 8 】

疑問を回避するために、「治療」に関する本明細書での言及は、治癒的、緩和的および予防的治療に関する言及を包含する。

40

## 【 0 1 3 9 】

$\text{Na}_{\text{v}}1.8$  チャンネルモジュレーターは、特に疼痛の治療において、他の薬理学的に活性な化合物と、または 2 種以上の他の薬理学的に活性な化合物と有用に組み合わせることもできる。例えば、 $\text{Na}_{\text{v}}1.8$  チャンネルモジュレーター、特に、上記で定義された通りの式 ( I ) の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物を：

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、レパロルファン、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、ナルブフィンまたはペンタゾシン；

50

非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、例えば、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルシナル、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、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、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；

バルビツレート鎮静剤、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、ブタビタール、メホバルビタール、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、テアミラル (theamyral) またはチオペンタール；

10

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、クロルアゼパート、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；

鎮静作用を有するH<sub>1</sub>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シクリジン；

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などの鎮静剤；

骨格筋弛緩剤、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レナジン；

NMDA受容体アンタゴニスト、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ン、シス - 4 - (ホスホノメチル) - 2 - ピペリジincarボン酸、ブジピン、EN - 3231 (MorphiDex (登録商標)、モルヒネおよびデキストロメトルファンの組合せ製剤)、トピラメート、ネラメキサンまたはNR2Bアンタゴニストを包含するペルジンフォテル (perzinfotel)、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 - 1 - ピペリジニル ] - 1 - ヒドロキシエチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キノリノン }；

20

遮断薬、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、デキスメタトミジン (dexmetatomidine)、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ール - 2 - イル) - 5 - ( 2 - ピリジル) キナゾリン；

30

三環式抗うつ薬、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；

抗痙攣薬、例えば、カルバマゼピン、ラモトリギン、トピラトメート (topiramate) またはバルプロエート；

タキキニン (NK) アンタゴニスト、特に、NK - 3、NK - 2またはNK - 1アンタゴニスト、例えば、( 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 - [ ( 1R) - 1 - [ 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、ダピタントまたは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)；

40

ムスカリン様アンタゴニスト、例えば、オキシブチニン、トルテロジン、プロピベリン、塩化トロプシウム、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；

50

C O X - 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、エトリコキシブまたはルミラコキシブ；

コールタール鎮痛薬、特に、パラセタモール；

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、トリフルオペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、ジプラシドン、ケチアピン、セルチンドール、アリピプラゾール、ソネピプラゾール、プロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロブリド、ゾテピン、ピフェブルノックス、アセナピン、ルラシドン、アミスルプリド、バラペリドン、パリンドール ( p a l i n d o r e )、エプリバンセリン、オサネタント、リモナバント、メクリネルタント、M i r a x i o n (登録商標) またはサリゾタンなどの神経弛緩剤；

10

バニロイド受容体アゴニスト (例えば、レシンフェラトキシン) またはアンタゴニスト (例えば、カブサゼピン)；

プロプラノロールなどの遮断薬；

メキシレチンなどの局所麻酔薬；

デキサメタゾンなどのコルチコステロイド；

5 - H T 受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、特に、エレクトリプタン、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などの 5 - H T <sub>1B/1D</sub> アゴニスト；

R ( + ) - アルファ - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - 1 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニルエチル ) ] - 4 - ピペリジンメタノール ( M D L - 1 0 0 9 0 7 ) などの 5 - H T <sub>2A</sub> 受容体アンタゴニスト；

20

イスプロニコリン ( T C - 1 7 3 4 )、( E ) - N - メチル - 4 - ( 3 - ピリジニル ) - 3 - プテン - 1 - アミン ( R J R - 2 4 0 3 )、( R ) - 5 - ( 2 - アゼチジニルメトキシ ) - 2 - クロロピリジン ( A B T - 5 9 4 ) またはニコチンなどのコリン作動性 (ニコチン様) 鎮痛薬；

T r a m a d o l (登録商標)；

5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル - スルホニル ) フェニル ] - 1 - メチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン (シルデナフィル)、( 6 R , 1 2 a R ) - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - 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 , 1 ] - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 1 , 4 - ジオン ( I C - 3 5 1 またはタダラフィル)、2 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル - 1 - スルホニル ) - フェニル ] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3 H - イミダゾ [ 5 , 1 - 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 - プトキシ - 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 - 7 H - 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 - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - 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 - 7 H - 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 - [ ( 2 S ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - 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 - ( 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) - N - [ 2 - ( 1 - 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などの P D E V 阻害剤；

30

40

ガバペンチン、プレガバリン、3 - メチルガバペンチン、( 1 , 3 , 5 ) ( 3 - アミノ - メチル - ビシクロ [ 3 . 2 . 0 ] ヘプト - 3 - イル ) 酢酸、( 3 S , 5 R ) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸、( 3 S , 5 R ) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸、( 3 S , 5 R ) - 3 - アミノ - 5 - メチルオクタン酸、( 2 S , 4 S ) - 4

50

- (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、[ (1R, 5R, 6S) - 6 - (アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプト - 6 - イル]酢酸、3 - (1 - 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) - (1 - 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 - オクタン酸などのアルファ - 2 - デルタリガンド；

10

カンナビノイド；

代謝共役型グルタメートサブタイプ1受容体(mGluR1)アンタゴニスト；

セルトラリン、セルトラリン代謝産物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デスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d, 1 - フェンフルラミン、フェモキセチン、イフォキセチン、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などのセロトニン再取り込み阻害剤；

マプロチリン、ロフェブラミン、ミトラゼピン、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、ブプロプリオン、ブプロプリオン代謝産物ヒドロキシブプロプリオン、ノミフェンシンおよびピロキサジン(Vivalan(登録商標))などのノルアドレナリン(ノルエピネフリン)再取り込み阻害剤、特に、レボキセチン、特に、(S, S) - レボキセチンなどの選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤；

20

ベンラファキシン、ベンラファキシン代謝産物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デスメチルクロミプラミン、ズロキセチン、ミルナシبرانおよびイミプラミンなどの二重セロトニン - ノルアドレナリン再取り込み阻害剤；

S - [2 - [(1 - イミノエチル)アミノ]エチル] - L - ホモシステイン、S - [2 - [(1 - 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 - [(1 - 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 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 5 - ヘプテン酸、2 - [[(1R, 3S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 1 - (5 - チアゾリル) - ブチル]チオ] - 5 - クロロ - 3 - ピリジンカルボニトリル；2 - [[(1R, 3S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 1 - (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 - [[(1R, 3S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 1 - (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 - [[(1R, 3S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 1 - (5 - 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 - カルボキサミジンまたは二硫化グアニジノエチルなどの誘発性酸化窒素シンターゼ(iNOS)阻害剤；

30

40

ドネペジルなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤；

N - [( { 2 - [4 - (2 - エチル - 4, 6 - ジメチル - 1H - 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 - [(1S) - 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]安息香酸などのプロスタグランジンE<sub>2</sub>サブタイプ4(EP4)アンタゴニスト；

1 - (3 - ピフェニル - 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)

50



- 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 - 4 0 5 7 ) または D P C - 1 1 8 7 0 などのロイコトリエン B 4 アンタゴニスト ;

ジレウトン、 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 ( Z D - 2 1 3 8 ) または 2 , 3 , 5 - トリメチル - 6 - ( 3 - ピリジルメチル ) 、 1 , 4 - ベンゾキノン ( C V - 6 5 0 4 ) などの 5 - リボキシゲナーゼ阻害剤 ;

リドカインなどのナトリウムチャンネル遮断薬 ;

オンダンセトロンなどの 5 - H T 3 アンタゴニスト

ならびに薬学的に許容できるその塩および溶媒和物

から選択される 1 種または複数の薬剤と組み合わせて同時に、連続してまたは別々に投与することができる。

#### 【 0 1 4 0 】

このような組合せは、治療において相乗活性を包含する著しい利点を提供する。

#### 【 0 1 4 1 】

例えば、特定の疾患または状態を治療する目的で、活性化合物の組合せを投与することが望ましい場合、そのうちの少なくとも 1 種が本発明の化合物を含有する 2 種以上の医薬組成物を簡便に、それらの組成物を同時投与するために適しているキットの形態に組み合わせることができることも、本発明の範囲内である。

#### 【 0 1 4 2 】

したがって、本発明のキットは、そのうちの少なくとも 1 種が本発明による式 ( I ) の化合物を含有する 2 種以上の別々の医薬組成物ならびに容器、別々のボトルまたは別々のホイルパッケージなどの前記の組成物を別々に保持するための手段を含む。このようなキットの例は、錠剤、カプセルなどを包装するために使用される通常のブリスターパックである。

#### 【 0 1 4 3 】

本発明のキットは、別の剤形、例えば、経口と非経口を投与するために、別々の組成物を別々の投与間隔で投与するために、または相互に別々の組成物を滴定するために特に適している。服薬遵守を補助するために、キットは典型的には、投与指示を含み、いわゆる記憶補助体と共に提供されうる。

#### 【 0 1 4 4 】

式 ( I ) のピリジン誘導体は全て、下記に示されている一般的な方法に記載されている手順により、またはその日常的な変更により調製することができる。本発明はまた、任意の 1 つまたは複数の式 ( I ) のピリジン誘導体を調製するためのこれらのプロセス、加えて、その際に使用される任意の新規中間体を包含する。

#### 【 0 1 4 5 】

次の一般的な方法では、A r および R <sup>1</sup> は、別段に述べられていない限り、式 ( I ) のピリジン誘導体に関して先に定義された通りである。溶媒の比が示されている場合、比は、体積による。

#### 【 0 1 4 6 】

第 1 のプロセスでは、スキーム 1 に示されている通り、式 ( I ) の化合物を、式 ( I V ) の化合物から調製することができる。

#### 【 0 1 4 7 】

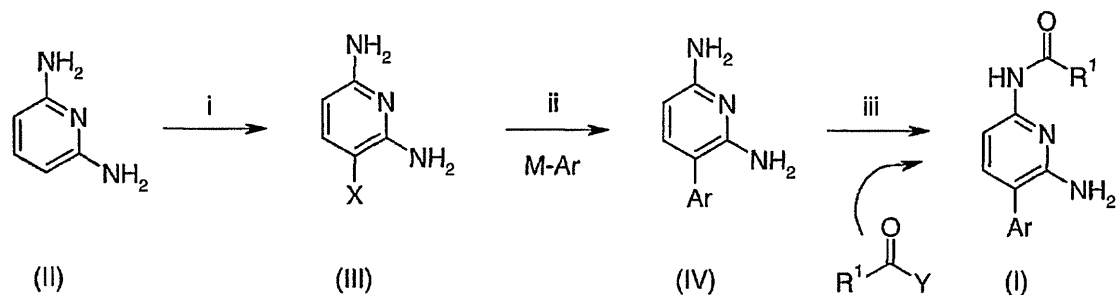
10

20

30

40

## 【化 9】



10

## スキーム 1

Mは、トリアルキルスタナン、ジヒドロキシボラン、ジアルコキシボランまたはハロ亜鉛などのクロスカップリング反応に適した置換 / 配位されていてもよい金属またはホウ素基である。

Xは、クロスカップリング反応に適した基、典型的には、BrまたはIである。

Yは、適切な脱離基、典型的には、Clである。

化合物 (I) は、市販されている。

## 【0148】

式 (III) の化合物を、反応ステップ (i) による求電子性ハロゲン化反応により調製することができる。典型的な条件は、場合によって有機または無機塩基の存在下での、または文献 J. Org. Chem. 2006年、71、2922~2925および J. C. S. Chem. Comm. 1980年、1139~1140による2,6-ジアミノピリジンとハロゲンとの反応を含む。好ましい条件は、2-メチル-テトラヒドロフラン中のヨウ素および炭酸カリウムまたはエタノール / 工業用加メチルエタノール (エタノール中3~5%のメタノール) 中のヨウ素およびトリエチルアミンを含む。

20

## 【0149】

式 (IV) の化合物は、式 (III) の化合物から、適切な触媒系 (例えば、パラジウムまたはニッケル) および塩基の存在下での Ar-M とのクロスカップリング反応であるプロセスステップ (ii) により調製することができる。典型的には、有機溶媒中、50 から 100 の温度で 1.2~3 当量のボロン酸、塩基および 0.01~0.25 当量のパラジウム触媒と共にホスフィンベースのリガンドを含む「スズキ」条件を使用する。好ましい条件は、2:1の1,4-ジオキサン / 水中、80 での2当量のボロン酸、1当量の Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> および 0.1 当量の Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> またはエタノール / 水中、80 での1.1当量のボロン酸、1当量の炭酸ナトリウムもしくはカリウム、0.015 当量のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) および 0.045 当量のトリ-tertブチルホスフィンを含む。

30

## 【0150】

式 (I) の化合物は、式 (IV) の化合物から、場合によって、触媒の存在下、適切な溶媒中で、適切な薬剤により活性化された酸塩化物またはカルボン酸を使用するアミドカップリングであるプロセスステップ (iii) により調製することができる。典型的な条件は、適切な溶媒中、室温から 80 の温度での酸塩化物および式 (IV) のアミンと、過剰のトリエチルアミン、2,6-ルチジンまたはピリジンなどの適切な有機塩基とを含む。好ましい条件は、ピリジン中、60 での1.5当量の酸塩化物またはアセトニトリル中、室温での1.1当量の酸塩化物および1.3当量の2,6-ルチジンを含む。

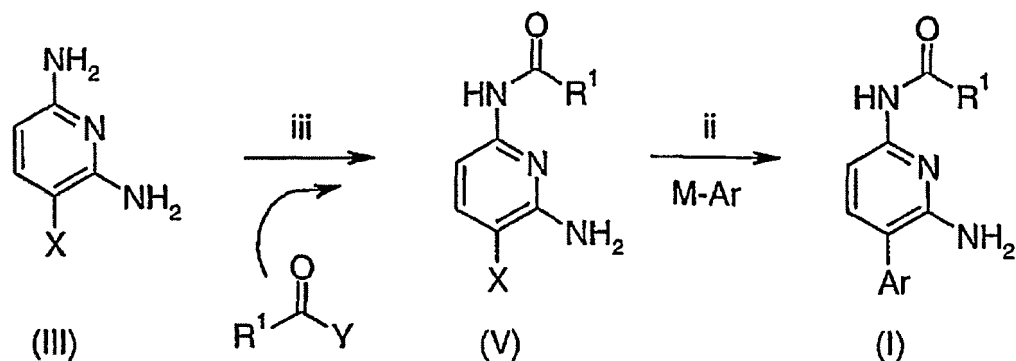
40

## 【0151】

第2のプロセスでは、式 (I) の化合物は、スキーム2に示されている通り、式 (V) の化合物から調製することができる。

## 【0152】

【化 1 0】



10

## スキーム 2

[ 式中、M、XおよびYは、スキーム 1 で定義される通りである ]。

【 0 1 5 3 】

式 ( V ) の化合物は、式 ( I I I ) の化合物から、スキーム 1 で上記された通りのプロセスステップ ( i i i ) によるアミドカップリング反応により調製することができる。

【 0 1 5 4 】

20

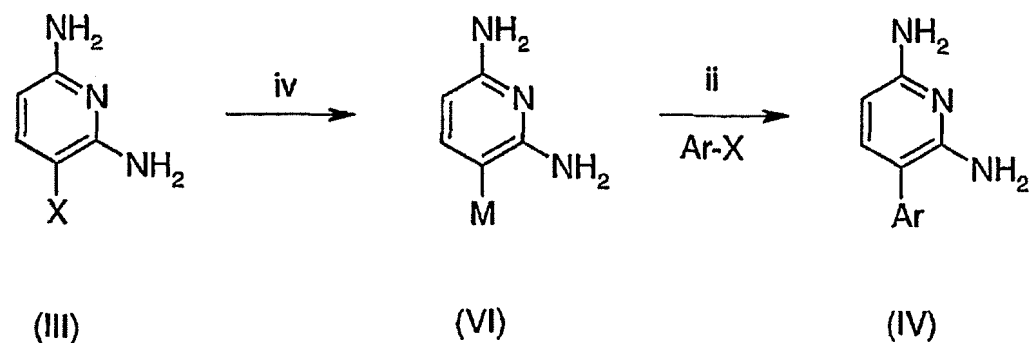
式 ( I ) の化合物は、式 ( V ) の化合物から、スキーム 1 で上記された通りのプロセスステップ ( i i ) によるクロスカップリング反応により調製することができる。

【 0 1 5 5 】

第 3 のプロセスでは、スキーム 3 により示されている通り、式 ( I V ) の化合物を、式 ( V I ) の化合物から調製することができる。

【 0 1 5 6 】

【化 1 1】



30

## スキーム 3

40

[ 式中、MおよびXは、スキーム 1 で定義される通りである ]。

【 0 1 5 7 】

式 ( V I ) の化合物は、式 ( I I I ) の化合物から、場合によって触媒の存在下、適切な溶媒中でのメタル化またはホウ素化反応であるプロセスステップ ( i v ) により調製することができる。典型的な条件は、酢酸カリウムおよび  $Pd(dppf)Cl_2$  の存在下、ジメチルホルムアミド中、80 °Cでのビス(ピナコラト)ジボロンを含む。

【 0 1 5 8 】

式 ( I V ) の化合物は、式 ( V I ) の化合物から、スキーム 1 で上記された通りのプロセスステップ ( i i ) によるクロスカップリング反応により調製することができる。

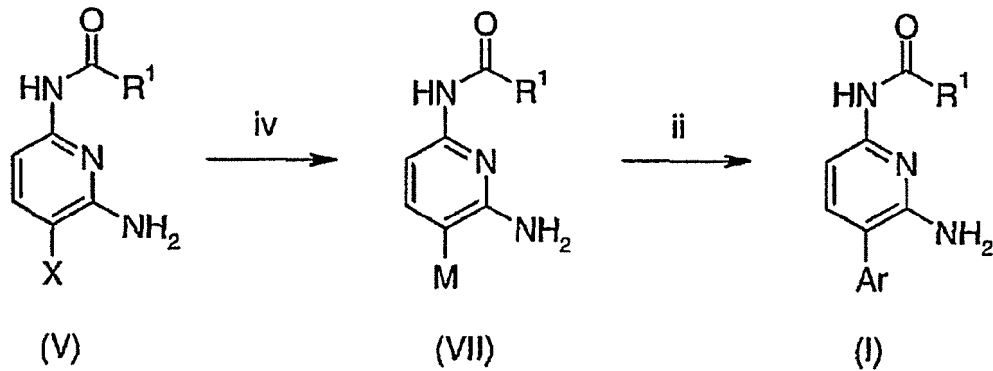
50

【 0 1 5 9 】

第4のプロセスで、式(I)の化合物を、スキーム4により示されている通り、式(V I I)の化合物から調製することができる。

【 0 1 6 0 】

【 化 1 2 】



10

## スキーム4

[ 式中、MおよびXは、スキーム1で定義された通りである ]。

【 0 1 6 1 】

20

式(V I I)の化合物は、式(V)の化合物から、スキーム3で上記された通りのプロセスステップ(i v)によるメタル化またはホウ素化反応により調製することができる。

【 0 1 6 2 】

式(I)の化合物は、式(V I I)の化合物から、スキーム1で上記された通りのプロセスステップ(i i)によるクロスカップリング反応により調製することができる。

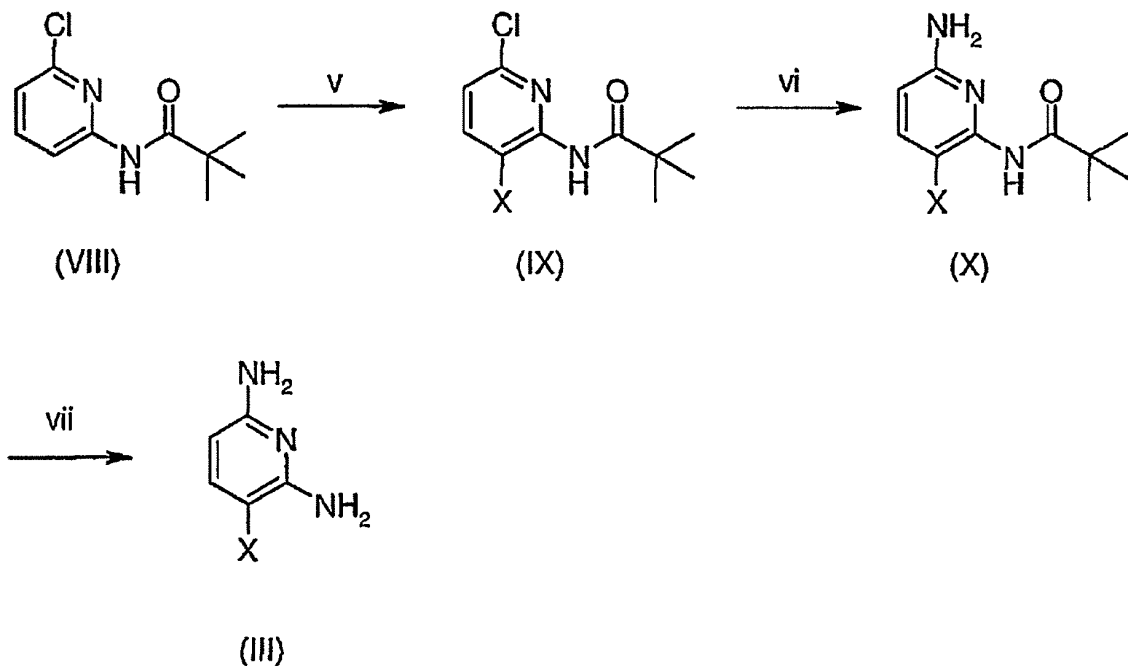
【 0 1 6 3 】

第5のプロセスで、式(I I I)の化合物を、スキーム5により示されている通り、式(X)の化合物から調製することができる。

【 0 1 6 4 】

【 化 1 3 】

30



40

## スキーム5

50

[ 式中、X は、スキーム 1 で定義される通りである ]。

【 0 1 6 5 】

式 ( V I I I ) の化合物は、市販されているか、または文献 ( J . O r g . C h e m . 2 0 0 5 年、7 0、1 7 1 1 ~ 1 7 7 9 ) で知られている。

【 0 1 6 6 】

式 ( I X ) の化合物は、式 ( V I I I ) の化合物から、プロセスステップ ( v ) による指定オルトメタル化、続く、求電子性ハロゲン化により調製することができる。典型的な条件は、T H F 中、- 7 8 °C での過剰の *tert*-B u L i、続く、室温まで加温しながらのジプロモエタン添加を含む。

【 0 1 6 7 】

式 ( X ) の化合物は、式 ( I X ) の化合物から、プロセスステップ ( v i ) によりハロゲンをアンモニアまたは適切に保護されている形態のアンモニアにより置換することにより調製することができる。典型的な条件は、イソプロパノール中、1 6 0 °C で 4 時間加熱される 4 当量の  $R N H_2$  (  $R$  = 適切な保護基 )、2 当量のジイソプロピルエチルアミンを含む。保護されている形態のアンモニアを使用する場合には、適切な脱保護が必要であろう。

【 0 1 6 8 】

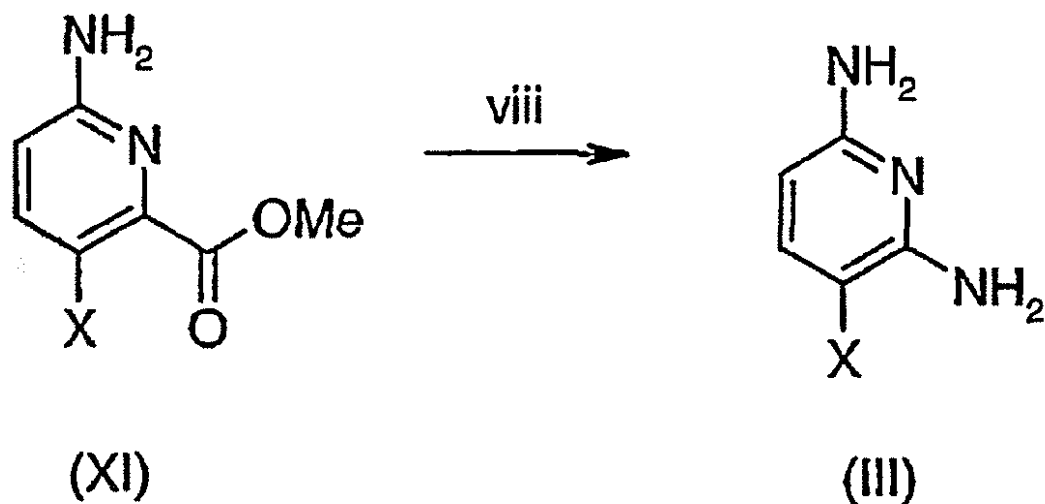
式 ( I I I ) の化合物は、式 ( X ) の化合物から、塩基性または酸性条件下での脱保護反応であるプロセスステップ ( v i i ) により調製することができる。典型的な条件は、1, 4 - ジオキサン中、1 0 0 °C で K O H などのアルカリ金属塩基を使用して塩基媒介される。

【 0 1 6 9 】

第 6 のプロセスで、式 ( I I I ) の化合物を、スキーム 6 により示されている通り、式 ( X I ) の化合物から調製することができる。

【 0 1 7 0 】

【 化 1 4 】



## スキーム 6

[ 式中、X は、スキーム 1 で定義される通りである ]。

【 0 1 7 1 】

式 (X I) の化合物は、文献 (J . O r g . C h e m . 1 9 9 6 年、6 1、4 6 2 3 ~ 4 6 3 3) で知られている。

【 0 1 7 2 】

式 (I I I) の化合物は、式 (X I) の化合物から、プロセスステップ (v i i i) により、塩基性または酸性条件下での加水分解反応、続く、クルツィウス転位またはメチルエステルのアンモニアでの置換、続く、ホフマン転位により調製することができる。典型的な条件は、メタノール / 水中、7 5 での L i O H . H <sub>2</sub> O、続く、アジ化ジフェニルホスホリルを使用するアジ化アシルの生成を含む。好ましい条件は、トルエン中 9 0 での 1 . 1 当量のアジ化ジフェニルホスホリル、1 . 1 当量のトリエチルアミンと、1 . 1 当量の t e r t - ブタノール、続く、酸性条件下、1 , 4 - ジオキサン中の H C l を使用する脱保護を含む。

10

【 0 1 7 3 】

上記の一般的な方法を参照すれば、保護基が存在する場合、これらは通常、同様の性質の他の保護基と互換可能であり、例えば、アミンが t e r t - ブトキシカルボニル基で保護されていると記載されている場合、これは、任意の適切なアミン保護基と容易に互換することができることは、当業者には容易に理解されるであろう。適切な保護基は、T . G r e e n e および P . W u t s による「P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s」(第3版、1999年、John Wiley and Sons) に記載されている。

【 0 1 7 4 】

20

本発明はまた、上記で定義された通りの新規の中間体化合物、式 (I) のピリジン誘導体に関して上記で定義された通りのその塩、溶媒和物および複合体の全てならびにその塩の溶媒和物および複合体の全てに関する。本発明は、上述の種の多形およびその晶癖の全てを包含する。

【 0 1 7 5 】

本発明による式 (I) のピリジン誘導体を調製する場合、中間体を合成するステップの最良の順序を日常的に選択し、特徴の最良の組合せをこの目的にもたらす中間体化合物の形態を選択することが、当業者には可能である。このような特徴には、中間体形態の融点、溶解性、加工性および収率ならびに生成物を単離で精製することができる結果的な容易性が包含される。当業者であれば、任意の適切な順序で上記の合成ステップを行って、式 (I) の化合物に到達することができる。

30

【 0 1 7 6 】

本発明を、次の代表的な実施例により説明する。

【 0 1 7 7 】

<sup>1</sup> H 核磁気共鳴 (N M R) スペクトルは、全ての場合に、提示されている構造と一致した。特徴的な化学シフト ( ) は、テトラメチルシランからの百万分率ダウンフィールドで、主なピークを示すための従来の略語：例えば、s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、q (四重項)、m (多重項) および b r (ブロード) を使用して示す。質量スペクトル (M S) は、エレクトロスプレーイオン化 (E S I) または気圧化学イオン化 (A P C I) を使用して記録した。次の略語および化学式を共通する溶媒で使用している：C D C l <sub>3</sub>、ジューテロクロロホルム；D<sub>6</sub>-D M S O、ジューテロジメチルスルホキシド；C D <sub>3</sub> O D、ジューテロメタノール；T H F、テトラヒドロフラン。L C M S は、液体クロマトグラフィー質量分析法 (R<sub>t</sub> = 保持時間) を示している。溶媒の比が示されている場合、比は、体積による。

40

【 0 1 7 8 】

実施例および調製のある種の化合物は、自動分取高速液体クロマトグラフィー (H P L C) を使用して精製した。逆相 H P L C 条件は、F r a c t i o n L y n x 系上であった。試料を、D M S O 1 m L に溶かした。化合物の性質および事前分析の結果に応じて、精製を、酸性条件または塩基性条件下に周囲温度で行った。いずれも W a t e r s 製の S u n f i r e P r e p C 1 8 O B D カラム (1 9 × 5 0 m m、5 μ m) で酸性ランを

50

、Xterra Prep MS C18 (19×50 mm、5 μm) で塩基性ランを実施した。流速18 mL / 分を、移動相A：水+0.1% (v/v) 調節剤およびB：アセトニトリル+0.1% (v/v) 調節剤で使用した。酸性ランでは、調節剤はギ酸であり、塩基性ランでは、調節剤はジエチルアミンであった。Waters 2525 二元LCポンプは、5% Bの組成を有する移動相を1分間供給し、次いで、6分にわたって5%から98%のBをランし、続いて、98% Bで2分間保持した。

【0179】

検出は、225 nmに設定されたWaters 2487 二重波長吸光度検出器を、続いて、連続して、Polymer Labs PL-ELS 2100 検出器およびWaters ZQ 2000 4 way MUX 質量分析計を平行して使用して達成した。PL 2100 ELS Dを30、窒素供給1.6 L / 分に設定した。Waters ZQ MSを次のパラメーターに合わせた：

ES+ コーン電圧：30 v 毛管：3.20 kV

ES- コーン電圧：-30 v 毛管：-3.00 kV

脱溶媒ガス：600 L / 時

源温度：120。

走査範囲150 ~ 900 Da

フラクション収集は、MSおよびELS Dの両方により作動させた。

品質管理分析を、分取方法に直交するLCMS法を使用して行った。いずれもWaters製のSunfire C18 (4.6×50 mm、5 μm) で酸性ランを、Xterra C18 (4.6×50 mm、5 μm) で塩基性ランを実施した。流速1.5 mL / 分を、移動相A：水+0.1% (v/v) 調節剤およびB：アセトニトリル+0.1% (v/v) 調節剤で使用した。酸性ランでは、調節剤は、ギ酸であり、塩基性ランでは、調節剤はジエチルアミンであった。Waters 1525 二元LCポンプは3分間にわたる5%から95%のBの勾配溶離をランさせ、続いて、95% Bで1分間保持した。検出を、225 nmに設定されたWaters MUX UV 2488 検出器を、続いて、連続して、Polymer Labs PL-ELS 2100 検出器およびWaters ZQ 2000 4 way MUX 質量分析計を平行して使用して達成した。PL 2100 ELS Dを30、窒素供給1.6 L / 分に設定した。Waters ZQ MSを次のパラメーターに合わせた：

ES+ コーン電圧：25 v 毛管：3.30 kV

ES- コーン電圧：-30 v 毛管：-2.50 kV

脱溶媒ガス：800 L / 時

源温度：150。

走査範囲160 ~ 900 Da。

【0180】

別段に述べられていない限り、LCMS条件を6分のLCMS勾配によりランさせた：

6分のLC-MS勾配および機器条件

酸性ラン

A：水中0.1%のギ酸

B：アセトニトリル中0.1%のギ酸

カラム：C18 phase Phenomenex Gemini 50×4.6 mm、粒径5ミクロン

勾配：3分にわたって95 ~ 5%のA、1分保持、1 mL / 分

UV：210 nm ~ 450 nm DAD

温度：50

2分のLC-MS勾配および機器条件

酸性ラン

A：水中0.1%のギ酸

B：アセトニトリル中0.1%のギ酸

カラム：C18 phase Fortis Pace 20×2.1mm、粒径3ミクロン

勾配：1.8分にわたって70～2%のA、0.2分保持、1.8ml/分

UV：210nm～450nm DAD

温度：75

C18 30分法LC-MS勾配および機器条件

A：H<sub>2</sub>O中0.1%のギ酸

B：MeCN中0.1%のギ酸

カラム：Phenomenex C18 phase Gemini 150×4.6mm、粒径5ミクロン

10

勾配：18分にわたって98～2%のA、2分保持、1ml/分

UV：210nm～450nm DAD

温度：50

Phenyl Hexyl 30分法LC-MS勾配および機器条件

A：H<sub>2</sub>O中10mMの酢酸アンモニウム

B：MeOH中10mMの酢酸アンモニウム

カラム：Phenomenex Phenyl Hexyl 150×4.6mm、粒径5ミクロン

勾配：18分にわたって98～2%、2分保持、1ml/分

UV：210nm～450nm DAD

20

温度：50。

【実施例】

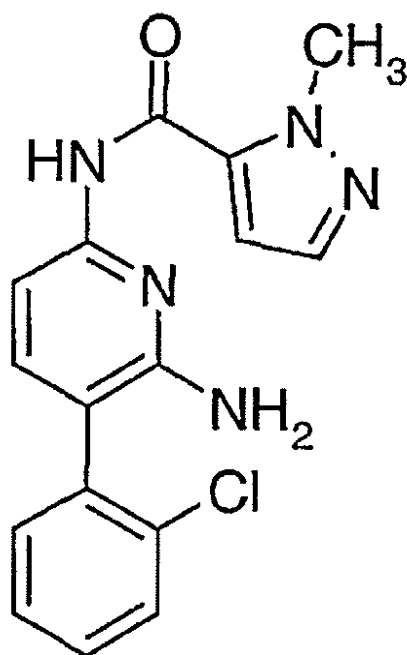
【0181】

(実施例1)

N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)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

【0182】

【化15】



30

40

方法A

塩化オキサリル(0.453g、3.57mmol)を1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.150g、1.19mmol)のジクロロメタン(7ml)中の

50



スラリーに加えた。１滴のジメチルホルムアミドを加え、反応物を室温で２．５時間撹拌した。反応物を真空濃縮し、ジクロロメタンと共沸させた。残渣を $\text{CH}_3\text{CN}$ に溶かして、１Ｍ溶液を製造した。 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中の酸塩化物の１Ｍ溶液０．２６０ｍｌ（０．２６０ｍｍｏｌ）を、冷却された３－（２－クロロフェニル）－ピリジン－２，６－ジアミン（調製５、０．０５５ｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）およびルチジン（０．０３５ｍｌ、０．３００ｍｍｏｌ）の $\text{CH}_3\text{CN}$ （２ｍｌ）中の溶液に加えた。反応物を室温に加温し、１８時間撹拌した。さらなる $\text{CH}_3\text{CN}$ 中の酸塩化物０．１３０ｍｌ（０．１３０ｍｍｏｌ）およびルチジン０．０１７ｍｌ（０．１５ｍｍｏｌ）を反応に加え、室温でさらに１８時間撹拌し、その後、真空濃縮した。残渣を酢酸エチル６０ｍｌに入れ、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液２０ｍｌで洗浄し、その後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、真空濃縮すると、金色のオイルが得られた。残渣をジメチルスルホキシド１ｍｌに溶かし、分取ＨＰＬＣを使用して精製した。

LCMS Rt = 3.03分

MS m/z 328 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) : 4.08 (s, 3H)、7.15 (s, 1H)、7.28 (d, 1H)、7.31~7.44 (m, 4H)、7.47 (s, 1H)、7.54 (m, 1H)

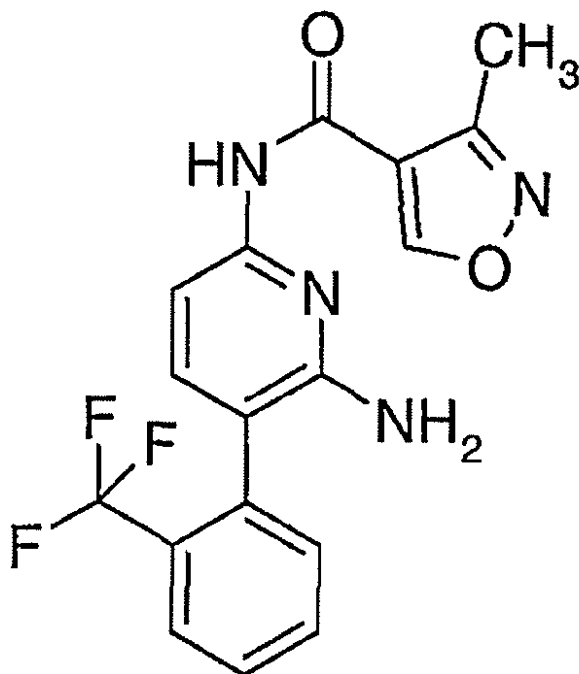
【0183】

（実施例２）

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド

【0184】

【化１６】



#### 方法 B

N - ( 6 - アミノ - 5 - ヨードピリジン - 2 - イル ) - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド（調製１５、０．０４０ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を２ - (トリフルオロメチル) フェニル硼酸（０．０４４ｇ、０．２３２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．０３８ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）と合わせ、１，４ - ジオキサン（２ｍｌ）および水（１ｍｌ）の混合物に懸濁させた。反応物を、小さな密閉された反応バイアル（Reacti-vial（商標））中で８０℃に加熱し、次いで、パラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）（０．０１０ｇ、０．００８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を４時

間加熱し、その後、室温に冷却し、真空濃縮した。残渣をジクロロメタンおよび飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液に分配し、その後、相分離カートリッジで濾過し、真空濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製すると、表題化合物が得られた。

LCMS Rt = 3.54 分

MS m/z 363 [MH]<sup>+</sup>

【0185】

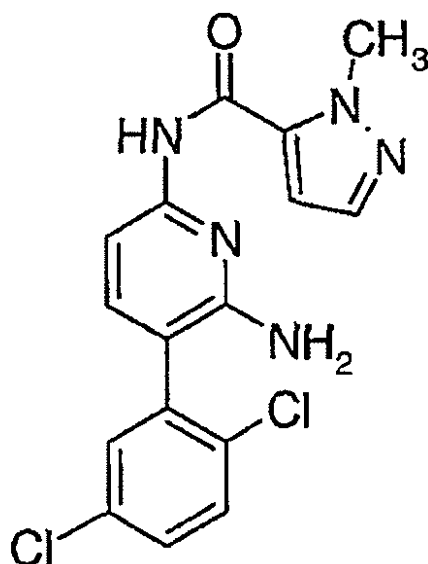
(実施例 3)

N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロフェニル)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

【0186】

10

【化17】



20

#### 方法 C

塩化オキサリル (4.53 g、35.7 mmol) を 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (3.00 g、23.8 mmol) のジクロロメタン (150 ml) 中のスラリーに加えた。5 滴のジメチルホルムアミドを加え、反応物を室温で 4 時間撹拌した。反応物を真空濃縮して、ジクロロメタンの体積を半分にした。ジクロロメタン中の酸塩化物溶液 0.825 ml を、冷却された 3-(2,5-ジクロロ)-ピリジン-2,6-ジアミン (調製 7、0.376 g、1.485 mmol) の無水ピリジン (5 ml) 溶液に加え、室温で 16 時間撹拌した。反応物を真空濃縮し、次いで、 $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) およびジクロロメタン (20 ml) に分配した。ジクロロメタンを飽和ブライン溶液 (20 ml) で洗浄し、その後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、50:50 の酢酸エチル:ヘプタンで溶離して精製すると、表題化合物 (0.146 g、収率 27%) が得られた。

30

LCMS Rt = 3.37 分

MS m/z 362 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4.26 (s, 3H)、4.32 (br s, 2H)、6.71 (s, 1H)、7.31~7.51 (m, 5H)、7.72 (d, 1H)、8.13 (br s, 1H)

【0187】

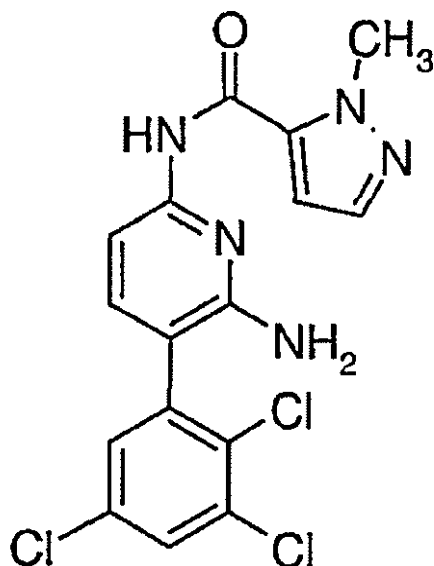
(実施例 4)

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]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【0188】

50

## 【化 18】



10

## 方法 D

塩化オキサリル (0.088 g、0.693 mmol) を 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (0.066 g、0.523 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 中のスラリーに加えた。1 滴のジメチルホルムアミドを加え、反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応物を真空濃縮し、ジクロロメタンと共に共沸させた。残渣を THF (2 ml) に溶かし、これに、ジイソプロピルエチルアミン (0.0956 g、0.693 mmol) および 4 - ピロリジノピリジン (0.005 g、0.035 mmol) を加えた。溶液を氷 / アセトン浴中で冷却し、3 - (2, 3, 5 - トリクロロフェニル) ピリジン - 2, 6 - ジアミン (調製 6、0.100 g、0.347 mmol) を 1 分にわたって少量ずつ加えた。反応物を室温に加温し、18 時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) 水溶液で、続いて、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) 水溶液で、次いで、水 (10 ml) で洗浄し、その後、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮すると、茶色のゴムが得られた。残渣を、ペンタンで摩砕することにより精製すると、表題化合物が黄色のオイルとして得られた。

20

30

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) : 4.09 (s, 3H)、5.60 (br s, 2H)、7.22 (d, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.38 (d, 1H)、7.42 (d, 1H)、7.50 (d, 1H)、7.84 (d, 1H)、10.30 (br s, 1H)

## 【0189】

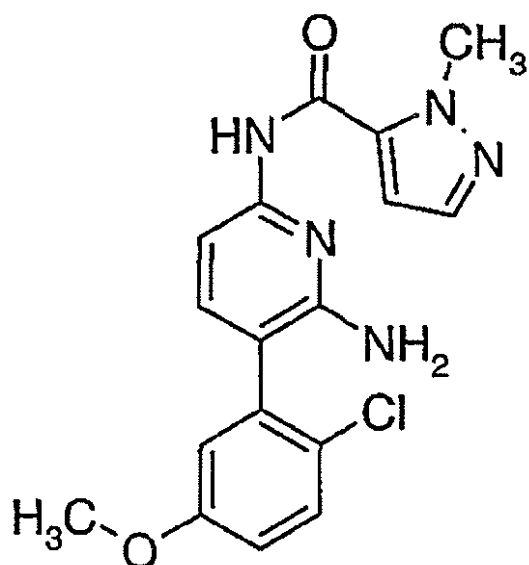
## (実施例 5)

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 - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

## 【0190】

40

## 【化 19】



10

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 5 . 2 8 g、4 1 . 9 m m o l ) のジクロロメタン ( 5 5 m l ) 溶液に、塩化オキサリル ( 9 . 1 4 m l、1 0 4 . 8 m m o l ) を、続いて、3 滴のジメチルホルムアミドを加えた。反応物を室温で 1 8 時間攪拌し、その後、真空濃縮した。残渣をアセトニトリル ( 4 2 m l ) に溶かし、冷却されている 3 - ( 2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 , 6 - ジアミン ( 調製 1、9 . 5 g、3 8 m m o l ) およびルチジン ( 6 . 6 m l、5 7 . 1 m m o l ) のアセトニトリル ( 6 5 0 m l ) 中の溶液に滴加した。反応物を室温に加温し、窒素下に 2 時間攪拌した。反応物を、水 ( 3 0 0 m l ) を加えることによりクエンチし、真空下に低体積まで濃縮した。水性残渣をジクロロメタン ( 2 × 3 0 0 m l ) で洗浄し、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> )、真空濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル : ヘプタン ( 1 : 4 ) で溶離して精製すると、固体が得られた。これを、トルエン ( 1 0 0 m l ) から再結晶化させると、表題生成物 6 . 7 g が得られた。

20

LCMS Rt = 1 . 8 8 分

30

MS m/z 358 [MH]<sup>+</sup>

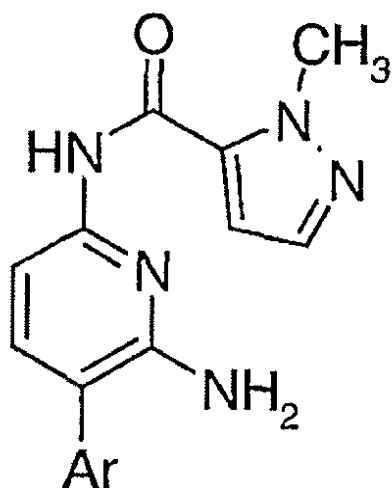
<sup>1</sup>H NMR ( d<sub>6</sub> - DMSO ) : 3 . 7 5 ( s , 3 H )、4 . 0 5 ( s , 3 H )、5 . 3 ( b r s , 2 H )、6 . 9 ( m , 1 H )、6 . 9 5 ( m , 1 H )、7 . 2 ( m , 1 H )、7 . 3 ( m , 1 H )、7 . 3 5 ( m , 1 H )、7 . 4 5 ( m , 1 H )、7 . 5 ( m , 1 H )、1 0 . 3 ( b r s , 1 H )。

【 0 1 9 1 】

一般式 :

【 0 1 9 2 】

【化 2 0】



10

の次の実施例を、上記実施例 1、2 および 4 で記載された通りの方法 A、B および D と類似の方法により調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【 0 1 9 3 】

20

【表 1 - 1】

実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
6 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)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	2-クロロ-5-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.23 分 MS m/z 346 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 3)および 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.1 当量の酸塩化物を使用。18 時間攪拌。さらに 0.24 当量の酸塩化物を添加。4 時間攪拌。
7 N-[6-アミノ-5-(2,3-ジクロロ-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	2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル	LCMS Rt=3.39 分 MS m/z 391 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 3.79 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.47 (br s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)	方法 A、3-(2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 8)、1.6 当量のルチジンおよび 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.3 当量の酸塩化物を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、75:25 の酢酸エチル:ヘプタンで溶離して精製。残渣を次いで、分取 HPLC によりさらに精製。
8 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロ-3-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	2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル	<sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 3.91 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.43 (br s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)	方法 A、3-(2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 4)、1.3 当量のルチジンおよび 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.1 当量の酸塩化物を使用。72 時間攪拌。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、15:85 から 50:50 の酢酸エチル:ヘプタンで溶離して精製。
9 N-[6-アミノ-5-(2,3-ジクロロフェニル)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	2,3-ジクロロフェニル	MS m/z 362 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 4.1 (s, 3H), 5.4 (br s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 10.3 (br s, 1H)	方法 D、3-(2,3-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 14)を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、50:50 の酢酸エチル:ヘプタンで溶離して精製。

【表 1 - 2】

10 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)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	2-クロロ-4-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.13 分 MS m/z 346 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)、2-クロロ-4-フルオロフェニル硼酸および 0.074 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。5 時間攪拌。
11 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)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	2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.59 分 MS m/z 378 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)、2-(トリフルオロメトキシ)フェニル硼酸および 0.074 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。5 時間攪拌。
12 N-[6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)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	5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル	LCMS Rt=3.36 分 MS m/z 380 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)、5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸および 0.074 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。5 時間攪拌。
13 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)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	2-クロロ-3-フルオロフェニル	<sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 4.06 (s, 3H), 5.46 (br s, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.36-7.47 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 10.31 (br s, 1H)	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)、2-クロロ-3-フルオロフェニル硼酸および 0.074 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。5 時間攪拌。ジクロロメタンで摩砕することにより精製。
14 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメチル)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	2-(トリフルオロメチル)フェニル	LCMS Rt=3.29 分 MS m/z 362 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)、2-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸および 0.074 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。5 時間攪拌。

【表 1 - 3】

15 N-[6-アミノ-5-(2,4-ジクロロフェニル)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	2,4-ジクロロフェニル	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 4.26 (s, 3H), 4.6 (br s, 2H), 6.7 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 8.1 (br s, 1H)  LCMS Rt=3.03 分 MS m/z 362 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2,4-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 10)、1.5 当量のルチジンおよび 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.3 当量の酸塩化物を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、95:5 のジクロロメタン:メタノールで溶離して精製。残渣を次いで、さらに分取 HPLC により精製。
16 N-{6-アミノ-5-[5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)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	5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.60 分 MS m/z 412 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 12)、1.7 当量のルチジンおよび 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.1 当量の酸塩化物を使用。
17 N-{6-アミノ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)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	2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.45 分 MS m/z 396 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 13)、1.8 当量のルチジンおよび 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.4 当量の酸塩化物を使用。
18 N-{6-アミノ-5-[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)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	2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.52 分 MS m/z 412 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 11)、3.0 当量のルチジンおよび 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.1 当量の酸塩化物を使用。

【0196】

(実施例 19)

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【0197】

10

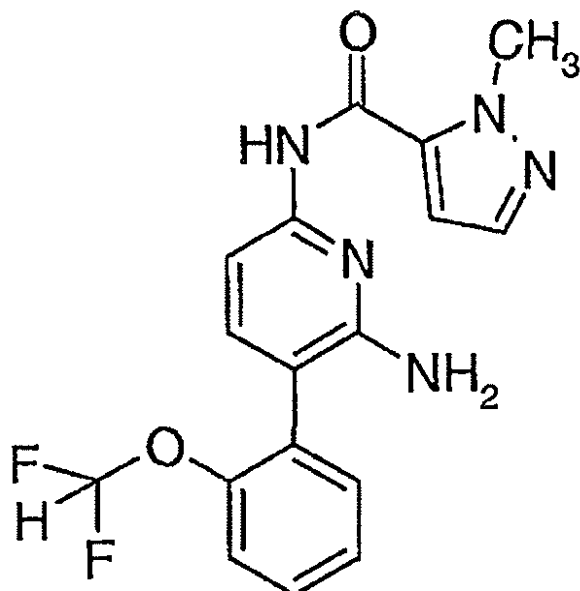
20

30

40



【化 2 1】



10

## 方法 E

N - ( 6 - アミノ - 5 - ヨードピリジン - 2 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( 調製 16、0.075 g、0.22 mmol ) の 1, 4 - ジオキサン ( 2 ml ) および水 ( 1 ml ) 中の懸濁液に、炭酸セシウム ( 0.071 g、0.218 mmol )、2 - [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン ( 調製 30、0.117 g、0.436 mmol ) およびパラジウムテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) ( 0.0252 g、0.0218 mmol ) を加えた。反応容器を窒素でパージし、次いで、密封し、Biotage マイクロ波中、120 で 5 分間加熱した。反応物を次いで、酢酸エチル ( 50 ml ) で希釈し、希 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、その後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製すると、表題化合物が得られた。

20

LCMS Rt = 2.99 分

30

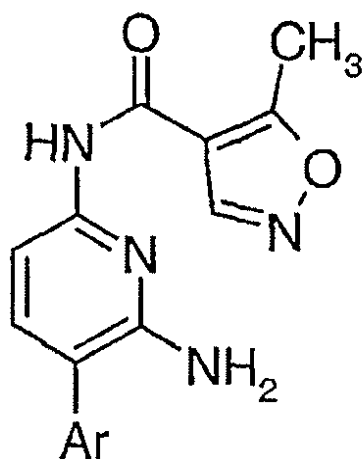
MS m/z 360 [MH]<sup>+</sup>

【0198】

一般式：

【0199】

【化 2 2】



40

の次の実施例を、上記実施例 1、3 および 4 で記載された通りの方法 A、C および D と類似の方法により調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法

50

で記載された通りである。

【 0 2 0 0 】

【 表 2 】

実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
20 N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=3.26分 MS m/z 329 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)および 5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸から調製された酸塩化物を使用。
21 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド	2,5-ジクロロフェニル	LCMS Rt=2.80分 MS m/z 363 [MH] <sup>+</sup>	方法 C、3-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 7)および 5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸から調製された 1.5 当量の酸塩化物を使用。反応物を小さな密閉反応バイアル(Reactivial(商標))中、60℃で加熱。分取 HPLC により精製。
22 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]-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド	2,3,5-トリクロロフェニル	<sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 2.69 (s, 3H), 5.57 (br s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.31 (br s, 1H)	方法 D、5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸から調製された酸塩化物を使用。酢酸エチルからの再結晶化により精製。
23 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル]-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド	2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.28分 MS m/z 379 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 2)、1.32 当量のルチジンおよび 5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸から調製された 1.10 当量の酸塩化物を使用。

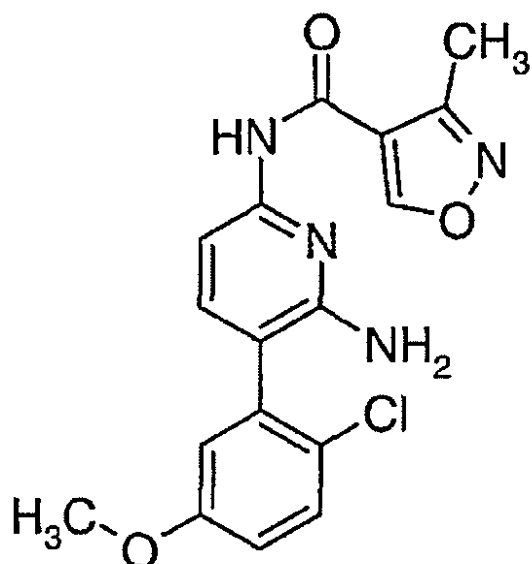
【 0 2 0 1 】

( 実施例 2 4 )

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 ]  
- 3 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 2 0 2 】

【化 2 3】



10

3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 2 . 7 3 g 、 2 1 . 4 8 m m o l ) のジクロロメタン ( 1 0 m l ) 懸濁液に、塩化オキサリル ( 2 . 6 2 m l 、 3 0 . 1 m m o l ) を、続いて、2 滴のジメチルホルムアミドを加えた。反応物を室温で 1 8 時間攪拌し、その後、真空濃縮した。残渣をジクロロメタンと共沸させ、アセトニトリル ( 1 5 m l ) に溶かし、冷却されている 3 - ( 2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 , 6 - ジアミン ( 調製 1 、 5 . 2 g 、 2 0 . 8 2 m m o l ) およびルチジン ( 3 . 1 5 m l 、 2 7 . 1 m m o l ) のアセトニトリル ( 1 5 0 m l ) 溶液に滴加した。反応物を室温に加温し、窒素下に 3 0 分間攪拌した。反応物を、水 ( 1 0 0 m l ) を加えることによりクエンチし、酢酸エチル ( 2 0 0 m l ) に抽出し、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル : ヘプタン ( 1 : 2 ) で溶離して精製すると、淡黄色の固体が得られた。これを、t - ブチルメチルエーテルで摩砕し、濾過し、酢酸エチルから再結晶化させると、表題生成物が白色の固体として得られた。

20

30

LCMS Rt = 2 . 9 2 分

MS m / z 3 5 9 [ M H ] +

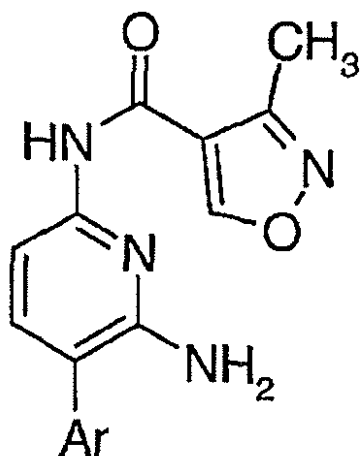
<sup>1</sup>HNMR ( d<sub>6</sub> - DMSO ) : 2 . 4 ( s , 3 H ) 、 3 . 9 5 ( s , 3 H ) 、 5 . 3 ( b r s , 2 H ) 、 6 . 5 ( m , 1 H ) 、 6 . 9 5 ( m , 1 H ) 、 7 . 3 ( m , 1 H ) 、 7 . 4 ~ 7 . 4 5 ( m , 2 H ) 、 9 . 5 5 ( s , 1 H ) 、 1 0 . 4 ( b r s , 1 H ) 。

【 0 2 0 3 】

一般式 :

【 0 2 0 4 】

【化 2 4】



10

の次の実施例を、上記実施例 1、2 および 4 で記載された通りの方法 A、B および D と類似の方法により調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【 0 2 0 5 】

【表 3 - 1】

実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
25 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	2,5-ジクロロフェニル	LCMS Rt=3.37分 MS m/z 363 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 7)、2 当量のルチジンおよび 3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸から調製された 1.5 当量の酸塩化物を使用。
26 N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=2.59分 MS m/z 329 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.60 (s, 3H), 4.28 (br s, 2H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.84 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H)	方法 A、3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)および 3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸から調製された酸塩化物を使用。72 時間攪拌。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、70:30 の酢酸エチル:ヘプタンで溶離して精製。
27 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル	LCMS Rt=2.91分 MS m/z 393 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 2.47 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)	方法 A、3-(2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 4)、1.3 当量のルチジンおよび 3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸から調製された 1 当量の酸塩化物を使用。72 時間攪拌。残渣をジクロロメタンとの摩砕により精製。
28 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]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	2,3,5-トリクロロフェニル	<sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 2.42 (s, 3H), 5.55 (br s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.38 (br s, 1H)	方法 D、3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸から調製された酸塩化物を使用。分取 HPLC により精製。
29 N-[6-アミノ-5-(2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル	LCMS Rt=3.50分 MS m/z 393 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 8)、1.6 当量のルチジンおよび 3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸から調製された 1.5 当量の酸塩化物を使用。

【表 3 - 2】

30 N-[6-アミノ-5-(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル	LCMS Rt=3.52 分 MS m/z 387 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)、(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)ボロン酸(調製 29)および 0.074 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。
31 N-[6-アミノ-5-(3,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	3,5-ジクロロフェニル	MS m/z 363 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 2.4 (s, 3H), 5.6 (br s, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.5 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 10.4 (s, 1H)	方法 D、3-(3,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 9)および 3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸から調製された 2 当量の酸塩化物を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、50:50 の酢酸エチル:ヘプタンで溶離して精製。
32 N-[6-アミノ-5-[5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.70 分 MS m/z 413 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 12)、1.7 当量のルチジンおよび 3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸から調製された酸塩化物を使用。
33 N-[6-アミノ-5-(2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	2-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.09 分 MS m/z 313 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)、2-フルオロフェニルボロン酸および 0.1 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。6 時間攪拌。反応を丸底フラスコ中で実施。
34 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	2,5-ジフルオロフェニル	LCMS Rt=3.29 分 MS m/z 331 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)、2,5-ジフルオロフェニルボロン酸および 0.1 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。6 時間攪拌。反応を丸底フラスコ中で実施。

10

20

30

40

【表 3 - 3】

35 N-[6-アミノ-5-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル	LCMS Rt=2.84 分 MS m/z 353 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イルボロン酸および 0.1 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。6 時間攪拌。反応を丸底フラスコ中で実施。	10
36 N-{6-アミノ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.61 分 MS m/z 397 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 13)、1.8 当量のルチジンおよび 3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸から調製された 1.4 当量の酸塩化物を使用。	20
37 N-{6-アミノ-5-[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.70 分 MS m/z 413 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 11)、3.0 当量のルチジンおよび 3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸から調製された 1.1 当量の酸塩化物を使用。	30
38 N-{6-アミノ-5-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	2-(ジフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.11 分 MS m/z 359 [M] <sup>-</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)、2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(調製 30)および 0.1 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。60℃で 1 時間攪拌。反応を丸底フラスコ中で実施。	40
39 N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル	LCMS Rt=3.54 分 MS m/z 381 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)、5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸および 0.1 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。3 時間攪拌。反応を丸底フラスコ中で実施。	

【表 3 - 4】

40 N-[6-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド	4-フルオロフェニル	LCMS Rt=2.88 分 MS m/z 313 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)、4-フルオロフェニルボロン酸および 0.1 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。60℃で 2 時間攪拌。
41 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド	2-クロロ-5-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.30 分 MS m/z 347 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)、2-クロロ-5-フルオロフェニルボロン酸および 0.1 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。60℃で 2 時間攪拌。
42 N-[6-アミノ-5-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-イル]-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド	2-(ジフルオロメチル)フェニル	LCMS Rt=2.80 分 MS m/z 345 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.61 (s, 3H), 4.25 (br s, 2H), 6.50 (br t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.86 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H)	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)、3 当量の 2-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(調製 31)および 0.08 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。80℃で 3 時間攪拌。カラムクロマトグラフィーにより、70:30 の酢酸エチル:ヘプタンで溶離して精製。

【 0 2 0 9 】

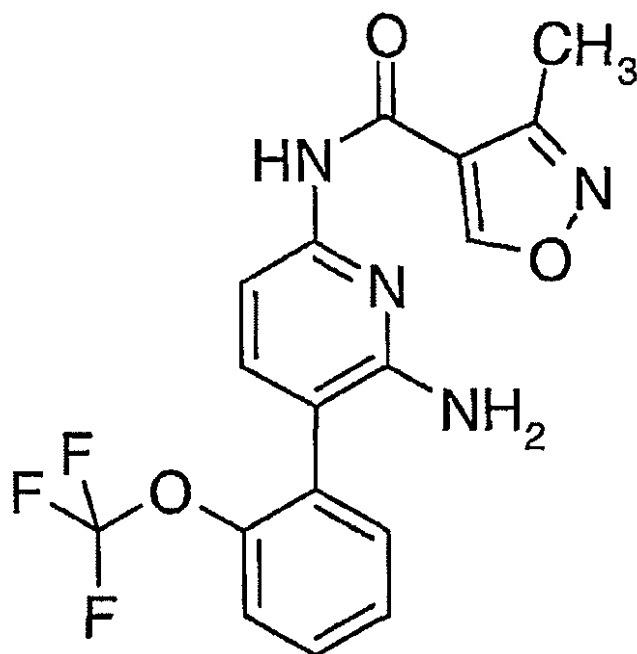
( 実施例 4 3 )

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 2 1 0 】



## 【化 25】



10

20

a) 塩化オキサリル (1.46 g、11.5 mmol) を 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボン酸 (0.50 g、3.93 mmol) のジクロロメタン (30 ml) 中のスラリーに加えた。2 滴のジメチルホルムアミドを加え、反応物を室温で 18 時間撹拌した。反応物を真空濃縮し、ジクロロメタンと共沸させた。残渣を  $\text{CH}_3\text{CN}$  に溶かして、1 M 溶液を製造した。 $\text{CH}_3\text{CN}$  中 1 M の酸塩化物溶液 2.5 ml (2.50 mmol) を、冷却されている 3 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2, 6 - ジアミン (調製 2、0.50 g、1.86 mmol) およびルチジン (0.33 ml、2.97 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 ml) 溶液に加えた。反応物を室温に加温し、19 時間撹拌し、その後、真空濃縮した。残渣を酢酸エチルに入れ、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄し、その後、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより 15 : 85 から 50 : 50 の酢酸エチル : ヘプタンで溶離して精製すると、表題化合物 (0.565 g、収率 80%) が得られた。

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$  -  $\text{DMSO}$ ) : 2.42 (s, 3H)、5.34 (br s, 2H)、7.30 (d, 1H)、7.39 ~ 7.54 (m, 5H)、9.55 (s, 1H)、10.40 (br s, 1H)

LCMS Rt = 3.10 分

MS m/z 379 [MH]<sup>+</sup>

## 【0211】

b) N - {6 - アミノ - 5 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル} - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドはまた、次の方法に従って調製することができる：

40

3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボン酸 (2.58 g、20 mmol) の酢酸イソプロピル (26 ml) 懸濁液に、塩化チオニル (2.4 g、1.47 ml、20 mmol) を加え、反応物を 70 °C に 5 時間加熱し、その後、室温に冷却した。この溶液のうちの 11 / 12 を 3 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2, 6 - ジアミン (調製 2、4.56 g、16.9 mmol) および 2, 6 - ルチジン (3.98 g、4.3 ml、37.2 mmol) の酢酸イソプロピル (23 ml) 溶液に滴加した。反応物を室温で 30 分間撹拌すると、その間に、塩酸ルチジンの結晶化により、スラリーが形成した。20 % w/w のクエン酸 (46 ml) を加え、この 2 相混合物を 10 分間撹拌し、その後、分離した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (46 ml)、水 (46 ml)

50

で洗浄し、次いで、16 ml まで体積を減らした。トルエンを次いで、加え(2 × 46 ml)、体積を再び、20 ml まで減らした。生じた白色の固体を濾過により集め、トルエン(10 ml)で洗浄し、乾燥させると、表題化合物が収率46%で得られた。白色の固体(2.1 g)をトルエン(10 ml、5 ml/g)中でスラリー化し、還流に加熱すると、溶液が形成した。生じた溶液を0℃に冷却し、1時間顆粒化した。固体を濾過により集め、トルエン(6 ml、3 ml/g)で洗浄し、一晩乾燥させると、結晶物質1.8 g が得られた。

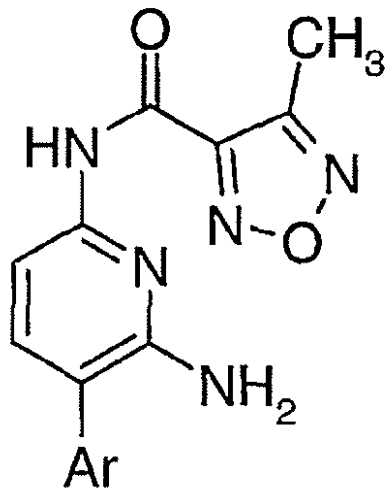
【0212】

一般式：

【0213】

【化26】

10



20

の次の実施例を、上記実施例1および3で記載された通りの方法AまたはCと類似の方法により調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【0214】

【表 4 - 1】

実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
44 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド	2,5-ジクロロフェニル	LCMS Rt=3.39分 MS m/z 364 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.68 (s, 3H), 4.42 (br s, 2H), 7.27-7.46 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 8.96 (br s, 1H)	方法 C、3-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 7)、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸から調製された 1 当量の酸塩化物を使用。酸塩化物は、そのままの塩化チオニルを 50℃で 16 時間使用して調製。
45 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]-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド	2-クロロ-5-メトキシフェニル	LCMS Rt=3.52分 MS m/z 360 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 1)、2 当量のルチジンおよび 4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸から調製された 1.5 当量の酸塩化物を使用。酸塩化物は、そのままの塩化チオニルを 50℃で 16 時間使用して調製。
46 N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=3.47分 MS m/z 330 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)および 4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸から調製された 1.1 当量の酸塩化物を使用。18 時間攪拌。さらに 0.4 当量の酸塩化物および 0.5 当量のルチジンを加え、4 時間攪拌。さらに 0.2 当量の酸塩化物および 0.3 当量のルチジンを加え、20 時間攪拌。
47 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド	2-クロロ-5-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.61分 MS m/z 346 [M] <sup>-</sup>	方法 A、3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 3)および 4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸から調製された 1.1 当量の酸塩化物を使用。18 時間攪拌。さらに 0.7 当量の酸塩化物を加え、さらに 4 時間攪拌。さらに 0.6 当量のルチジンおよび 0.6 当量の酸塩化物を加え、18 時間攪拌。

10

20

30

40

【表 4 - 2】

48 N-[6-アミノ-5-(2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド	2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル	LCMS Rt=3.23 分 MS m/z 394 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 2.51 (s, 3H), 3.79(s, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 10.83 (br s, 1H)	方法 A、3-(2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 8)、1.6 当量のルチジンおよび 4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸から調製された 1 当量の酸塩化物を使用。ジクロロメタンから結晶化。
49 N-[6-アミノ-5-(2,4-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド	2,4-ジクロロフェニル	LCMS Rt=3.41 分 MS m/z 364 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.68 (s, 3H), 4.39 (br s, 2H), 7.26-7.54 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.95 (br s, 1H)	方法 C、3-(2,4-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 10)および 4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸から調製された 1 当量の酸塩化物を使用。27 時間攪拌。分取薄層クロマトグラフィーにより精製。
50 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル]-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド	2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.62 分 MS m/z 380 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 2)、1.32 当量のルチジンおよび 4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸から調製された 1.25 当量の酸塩化物を使用。

10

20

30

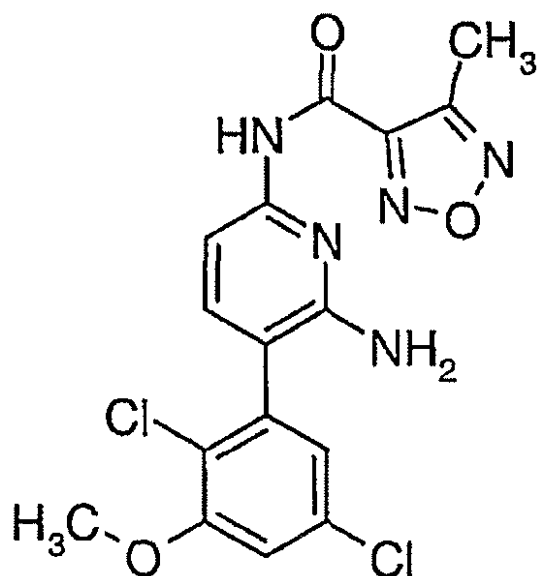
【0216】

(実施例 51)

N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【0217】

【化 27】



10

4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボン酸 ( 0 . 3 g 、 2 . 3 4 m m o l ) を塩化チオニル ( 1 0 m l ) 中、5 0 ° で 1 8 時間撹拌した。さらなる塩化オキサリル 3 m l および 2 滴のジメチルホルムアミドを加え、反応物をさらに 1 . 5 時間 5 0 ° で撹拌した。反応物を真空濃縮し、ジクロロメタンと共沸させた。残渣 ( 0 . 1 3 4 g 、 0 . 9 1 5 m m o l ) を  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 1 . 8 3 m l ) に溶かし、3 - ( 2 , 5 - ジクロロ - 3 - メトキシフェニル ) - ピリジン - 2 , 6 - ジアミン ( 調製 4 、 0 . 2 0 0 g 、 0 . 7 0 4 m m o l ) の無水ピリジン ( 1 0 m l ) 溶液に加えた。反応物を 6 0 ° で 2 4 時間加熱した。さらに  $\text{CH}_3\text{CN}$  中の 0 . 8 8 当量の酸塩化物 ( 0 . 0 9 1 g 、 1 . 2 m l 中 ) を加え、反応物を 6 0 ° でさらに 2 4 時間撹拌した。反応物をジクロロメタンおよび飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液に分配し、その後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、5 : 9 5 から 3 0 : 7 0 の酢酸エチル : ヘプタンで溶離して精製すると、表題化合物 ( 0 . 0 5 0 g 、収率 1 8 % ) が得られた。

20

30

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{d}_6$  -  $\text{DMSO}$  ) : 2 . 5 1 ( s , 3 H ) 、 3 . 9 0 ( s , 3 H ) 、 5 . 6 2 ( b r s , 2 H ) 、 6 . 9 6 ( d , 1 H ) 、 7 . 2 6 ( d , 1 H ) 、 7 . 3 1 ( s , 2 H ) 、 1 0 . 6 5 ( b r s , 1 H )

LCMS Rt = 3 . 5 1 分

MS m/z 394 [MH]<sup>+</sup>

【 0 2 1 8 】

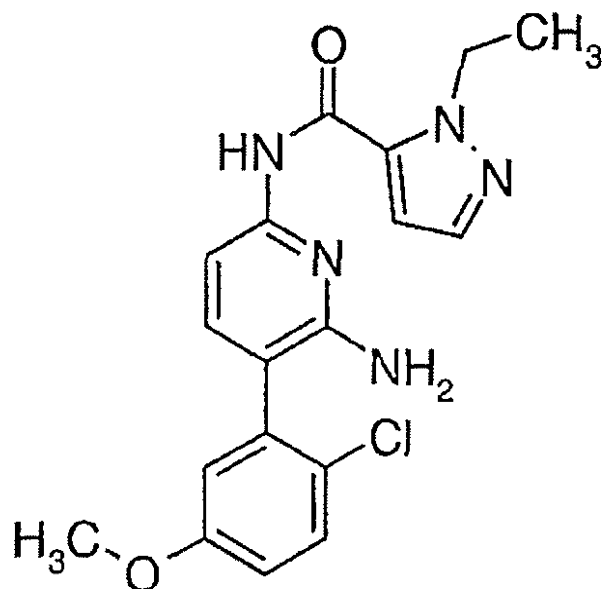
( 実施例 5 2 )

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 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

40

【 0 2 1 9 】

【化 28】



10

氷冷されている 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 0 . 1 4 0 g 、 1 m m o l ) のジクロロメタン ( 2 m l ) およびテトラヒドロフラン ( 2 m l ) 中の溶液に、塩化オキサリル ( 0 . 2 6 2 m l 、 3 m m o l ) を、続いて、1 滴のジメチルホルムアミドを加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌し、その後、真空濃縮した。残渣をジクロロメタンと共に共沸させ、アセトニトリル ( 4 m l ) に溶かし、2 m l を、冷却されている 3 - ( 2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 , 6 - ジアミン ( 調製 1 、 0 . 1 0 0 g 、 0 . 4 m m o l ) およびルチジン ( 0 . 0 7 0 m l 、 0 . 6 m m o l ) のアセトニトリル ( 4 m l ) 溶液に滴加した。反応物を室温に加温し、窒素下に 7 2 時間攪拌した。反応物を真空濃縮し、ジクロロメタン ( 1 0 m l ) および水 ( 1 0 m l ) に分配した。有機層を乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル : ヘプタン ( 1 : 3 から 3 : 1 ) で溶離して精製すると、白色の固体 3 0 m g が所望の化合物として得られた。

20

30

M S m / z 372 [ M H ] +

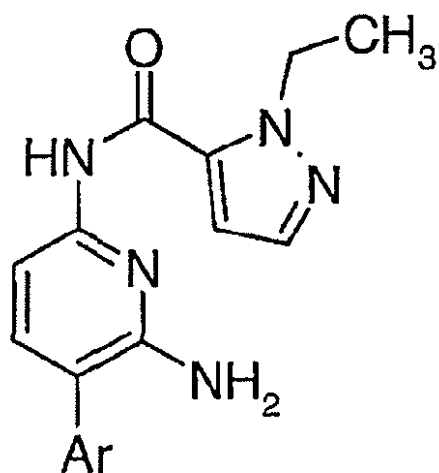
<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 4 8 ( t , 3 H ) 、 3 . 8 1 ( s , 3 H ) 、 4 . 3 5 ( b r s , 2 H ) 、 4 . 6 5 ( q , 2 H ) 、 6 . 6 8 ( s , 1 H ) 、 6 . 8 8 ( m , 2 H ) 、 7 . 4 1 ( m , 2 H ) 、 7 . 5 2 ( s , 1 H ) 、 7 . 7 0 ( d , 1 H ) 、 8 . 1 4 ( b r s , 1 H )

【 0 2 2 0 】

一般式 :

【 0 2 2 1 】

【化 2 9】



10

の次の実施例を、上記実施例 1 および 2 で記載された通りの方法 A および B と類似の方法により調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【 0 2 2 2 】

【表 5 - 1】

実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
53 N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=3.22分 MS m/z 340 [M]-	方法 A、3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)および 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.05 当量の酸塩化物を使用。
54 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2-クロロ-5-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.38分 MS m/z 360 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 3)および 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.1 当量の酸塩化物を使用。
55 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2-クロロ-4-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.35分 MS m/z 360 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 17)、2-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸、1.05 当量の炭酸セシウムおよび 0.077 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。5 時間攪拌。
56 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2,5-ジクロロフェニル	LCMS Rt=3.58分 MS m/z 376 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 17)、2,5-ジクロロフェニルボロン酸、1.05 当量の炭酸セシウムおよび 0.077 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。5 時間攪拌。
57 N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-イル}-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル	LCMS Rt=3.45分 MS m/z 394 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 17)、5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸、1.05 当量の炭酸セシウムおよび 0.077 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。5 時間攪拌。



【表 5 - 2】

58 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2-クロロ-3-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.40 分 MS m/z 360 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 17)、2-クロロ-3-フルオロフェニルボロン酸、1.05 当量の炭酸セシウムおよび 0.077 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。5 時間攪拌。
59 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.44 分 MS m/z 392 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 17)、2-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸、1.05 当量の炭酸セシウムおよび 0.077 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。5 時間攪拌。
60 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-イル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2-(トリフルオロメチル)フェニル	LCMS Rt=3.51 分 MS m/z 376 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 17)、2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸および 0.077 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。5 時間攪拌。
61 N-[6-アミノ-5-(2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル	LCMS Rt=3.58 分 MS m/z 406 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 8)、1.6 当量のルチジンおよび 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.5 当量の酸塩化物を使用。酸塩化物をそのままの塩化チオニルを 80°C で 4 時間使用して調製。
62 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル	LCMS Rt=3.50 分 MS m/z 406 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 4)、1.6 当量のルチジンおよび 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.4 当量の酸塩化物を使用。

【表 5 - 3】

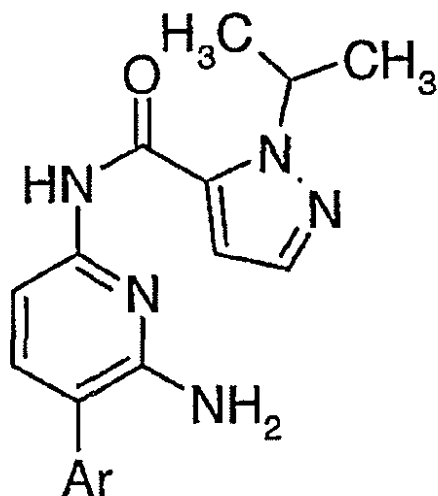
63 N-{6-アミノ-5-[5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.83 分 MS m/z 426 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 12)、1.7 当量のルチジンおよび 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.1 当量の酸塩化物を使用。
64 N-{6-アミノ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.59 分 MS m/z 410 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 13)、1.8 当量のルチジンおよび 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.4 当量の酸塩化物を使用。
65 N-{6-アミノ-5-[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.74 分 MS m/z 426 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 11)、3.0 当量のルチジンおよび 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.1 当量の酸塩化物を使用。

【 0 2 2 5 】

一般式：

【 0 2 2 6 】

【 化 3 0 】



の次の実施例を、実施例 1 で上記された通りの方法 A と類似の方法により調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【 0 2 2 7 】

【表 6】

実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
66 N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=3.62分 MS m/z 356 [MH] <sup>+</sup>	3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)、1 当量のルチジンおよび 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 0.6 当量の酸塩化物を使用。18 時間攪拌。さらに 0.4 当量の酸塩化物を添加。18 時間攪拌。
67 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2-クロロ-5-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.58分 MS m/z 374 [MH] <sup>+</sup>	3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 3)および 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.07 当量の酸塩化物を使用。
68 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.59分 MS m/z 406 [MH] <sup>+</sup>	3-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 2)、1.32 当量のルチジンおよび 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.10 当量の酸塩化物を使用。
69 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.91分 MS m/z 440 [MH] <sup>+</sup>	3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 11)、3.0 当量のルチジンおよび 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 2.5 当量の酸塩化物を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、40:60 の酢酸エチル:ヘプタンで溶離し、続いて、分取 HPLC により精製。

【0228】

(実施例 70)

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]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0229】

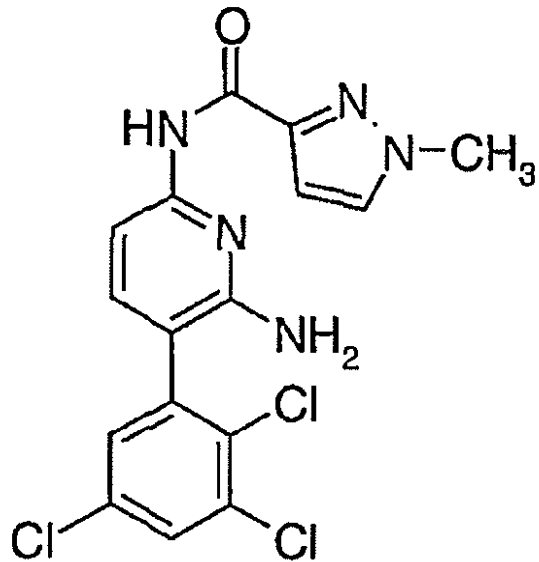
10

20

30

40

## 【化 3 1】



10

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 ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを、上記実施例 4 で記載されている通り、方法 D と同様の方法により、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸から調製された酸塩化物を使用して調製した。生じた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、60 : 40 の酢酸エチル : シクロヘキサンで溶離して精製した。

20

$^1\text{H NMR}$  (  $d_6$  - DMSO ) : 3 . 9 5 ( s , 3 H ) 、 5 . 7 3 ( s , 1 H ) 、 5 . 7 8 ( b r s , 2 H ) 、 6 . 7 9 ( s , 1 H ) 、 7 . 3 2 ( d , 1 H ) 、 7 . 3 9 ( d , 1 H ) 、 7 . 8 1 ( s , 1 H ) 、 7 . 8 6 ( s , 1 H ) 、 9 . 0 2 ( b r s , 1 H )

## 【 0 2 3 0 】

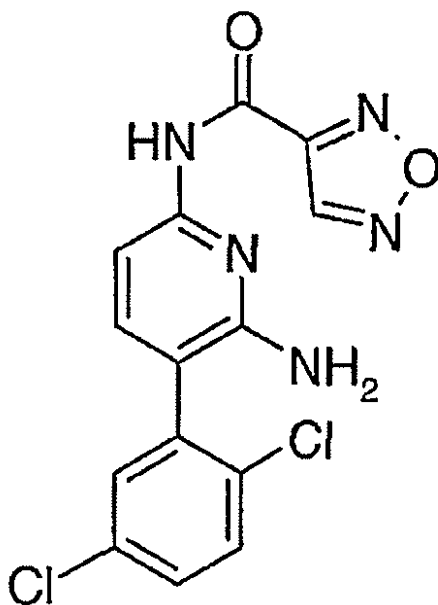
( 実施例 7 1 )

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 , 5 - ジクロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

## 【 0 2 3 1 】

30

## 【化 3 2】



40

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 2 , 5 - ジクロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 , 2

50

、5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミドを、実施例 1 で上記されている通り、方法 A と同様の方法により、3 - ( 2 , 5 - ジクロロフェニル ) ピリジン - 2 , 6 - ジアミン ( 調製 7 ) 、1 当量のルチジンおよび 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボン酸から調製された 1 当量の酸塩化物を使用して調製した。

LCMS Rt = 3 . 24 分

MS m / z 350 [ MH ] +

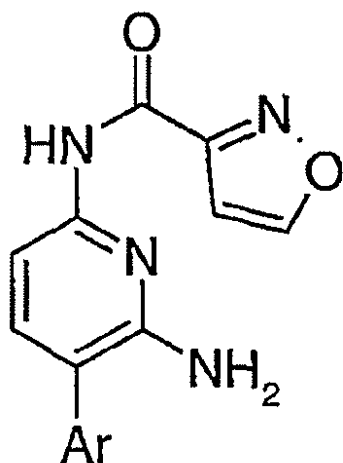
【 0 2 3 2 】

一般式：

【 0 2 3 3 】

【 化 3 3 】

10



20

の次の実施例を、実施例 1 で上記された通りの方法 A と類似の方法により調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【 0 2 3 4 】

【表 7】

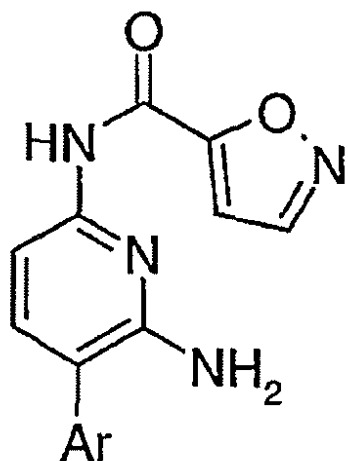
実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
72 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]イソオキサゾール-3-カルボキサミド	2,5-ジクロロフェニル	LCMS Rt=3.36分 MS m/z 349 [MH] <sup>+</sup>	3-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 7)、2 当量のルチジンおよびイソオキサゾール-3-カルボン酸から調製された 1.5 当量の酸塩化物を使用。
73 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]イソオキサゾール-3-カルボキサミド	2-クロロ-5-メトキシフェニル	LCMS Rt=2.69分 MS m/z 345 [MH] <sup>+</sup>	3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 1)、2 当量のルチジンおよびイソオキサゾール-3-カルボン酸から調製された 1.5 当量の酸塩化物を使用。
74 N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]イソオキサゾール-3-カルボキサミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=3.41分 MS m/z 315 [MH] <sup>+</sup>	3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)およびイソオキサゾール-3-カルボン酸から調製された 1 当量の酸塩化物を使用。18 時間攪拌。さらに 0.5 当量のルチジンおよび 0.4 当量の酸塩化物を加え、4 時間攪拌。さらに 0.34 当量のルチジンおよび 0.19 当量の酸塩化物を加え、20 時間攪拌。

【 0 2 3 5 】

一般式：

【 0 2 3 6 】

【化 3 4】



の次の実施例を、上記実施例 1 および 4 で記載された通りの方法 A および D と類似の方法により調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【 0 2 3 7 】

【表 8】

実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
75 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]イソオキサゾール-5-カルボキサミド	2,5-ジクロロフェニル	LCMS Rt=3.24分 MS m/z 349 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 7)、2 当量のルチジンおよびイソオキサゾール-5-カルボン酸から調製された 1.5 当量の酸塩化物を使用。
76 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]イソオキサゾール-5-カルボキサミド	2-クロロ-5-メトキシフェニル	MS m/z 345 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 3.74 (s, 3H), 4.33 (br s, 2H), 6.78-6.84 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H)	方法 A、3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 1)、2 当量のルチジンおよびイソオキサゾール-3-カルボン酸から調製された 1.5 当量の酸塩化物を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタンで溶離し、続いて、分取 HPLC で精製。
77 N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]イソオキサゾール-5-カルボキサミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=3.08分 MS m/z 315 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)およびイソオキサゾール-3-カルボン酸から調製された酸塩化物を使用。18 時間攪拌。さらに 0.4 当量のルチジンおよび 0.37 当量の酸塩化物を添加し、18 時間攪拌。
78 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]イソオキサゾール-5-カルボキサミド	2,3,5-トリクロロフェニル	MS m/z 383 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 5.67 (br s, 2H), 7.35-7.43 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 10.66 (br s, 1H)	方法 D、イソオキサゾール-3-カルボン酸から調製された酸塩化物を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、20:80 から 60:40 の酢酸エチル:シクロヘキサンで溶離して精製。

【0238】

一般式：

【0239】

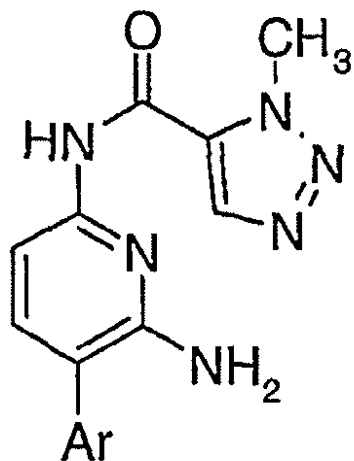
10

20

30

40

【化 3 5】



10

の次の実施例を、上記実施例 1 および 3 で記載された通りの方法 A および C と類似の方法により、1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸から調製された酸塩化物（調製 3 4）を使用して調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【 0 2 4 0 】

20



【表 9 - 1】

実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
79 N-[6-アミノ-5-(2,4-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド	2,4-ジクロロフェニル	LCMS Rt=3.46分 MS m/z 725 [M <sub>2</sub> H] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2,4-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 10)、2 当量のルチジンおよび 2 当量の酸塩化物を使用。50℃で 18 時間攪拌し、次いで、2 時間還流。
80 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド	2,5-ジクロロフェニル	LCMS Rt=3.27分 MS m/z 363 [MH] <sup>+</sup>	方法 C、3-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 7)および 1 当量の酸塩化物を使用。60℃で 1 時間攪拌。分取 HPLC により精製。
81 N-[6-アミノ-5-(2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド	2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル	LCMS Rt=3.46分 MS m/z 785 [M <sub>2</sub> H] <sup>+</sup>	方法 C、3-(2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 8)および 2 当量の酸塩化物を使用。60℃で 1.5 時間攪拌。分取 HPLC により精製。
82 N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=3.02分 MS m/z 329 [MH] <sup>+</sup>	方法 C、3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)および 1 当量の酸塩化物を使用。60℃で 1 時間攪拌。分取 HPLC により精製。
83 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-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド	2-クロロ-5-メトキシフェニル	LCMS Rt=3.15分 MS m/z 359 [MH] <sup>+</sup>	方法 C、3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 1)および 1 当量の酸塩化物を使用。60℃で 1 時間攪拌。分取 HPLC により精製。
84 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]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド	2,3,5-トリクロロフェニル	LCMS Rt=3.62分 MS m/z 397 [MH] <sup>+</sup>	方法 C、3-(2,3,5-トリクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 6)および 1 当量の酸塩化物を使用。60℃で 1 時間攪拌。分取 HPLC により精製。

【 0 2 4 1 】

【表 9 - 2】

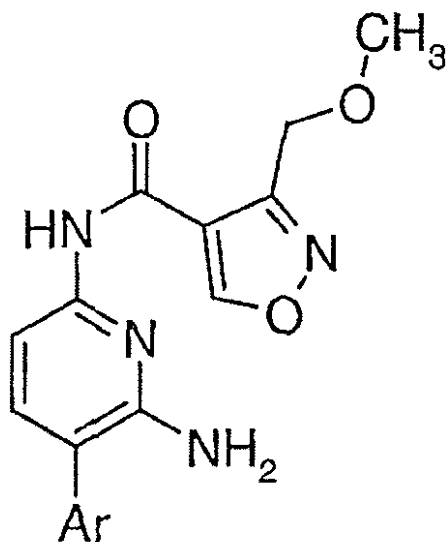
85 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド	2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.44 分 MS m/z 379 [MH] <sup>+</sup>	方法 C、3-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 2)および 1 当量の酸塩化物を使用。60℃で 1 時間攪拌。分取 HPLC により精製。
86 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド	2-クロロ-5-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.17 分 MS m/z 345 [M] <sup>-</sup>	方法 C、3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 3)および 1 当量の酸塩化物を使用。60℃で 1 時間攪拌。さらに 1 当量の酸塩化物を加え、60℃でさらに 1 時間攪拌。分取 HPLC により精製。
87 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド	2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル	LCMS Rt=2.02 分 MS m/z 393 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 3.73 (s, 3H), 4.23 (s, 3H) 6.04 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.61 (m, 1H) 7.98 (s, 1H), 8.53 (br s, 3H)	方法 C、3-(2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 4)および 1 当量の酸塩化物を使用。60℃で 1 時間攪拌。さらに 1 当量の酸塩化物を加え、60℃でさらに 1 時間攪拌。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、100:0 から 0:100 のペンタン:酢酸エチルで溶離して精製。

【 0 2 4 2 】

一般式：

【 0 2 4 3 】

【 化 3 6 】



の次の実施例を、実施例 1 で上記された通りの方法 A と類似の方法により、3-(メトキシメチル)イソオキサゾール-4-カルボン酸および 3-(メトキシメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸(調製 37)の混合物から調製された酸塩化物を使用して調製し

た。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【 0 2 4 4 】

【 表 1 0 】

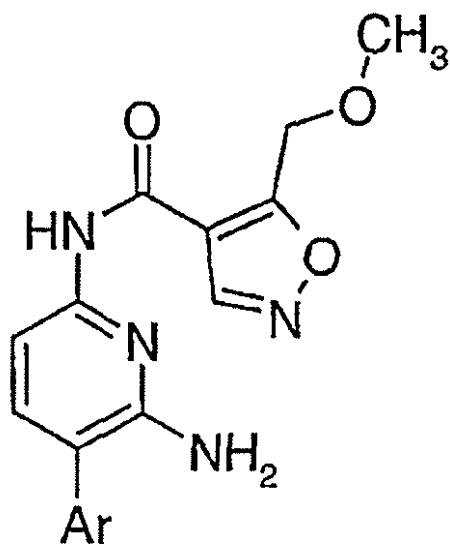
実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
88 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル]-3-(メトキシメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド	2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.17 分 MS m/z 409 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 3.66 (s, 3H), 4.30 (br s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.75 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.18 (br s, 1H)	3-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 2)、3.3 当量のルチジンおよび 1.1 当量の酸塩化物を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、70:30 から 50:50 のヘプタン:酢酸エチルで溶離して精製。
89 N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-(メトキシメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=3.03 分 MS m/z 359 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 3.66 (s, 3H), 4.29 (br s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.17 (br s, 1H)	3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)、3.4 当量のルチジンおよび 1.12 当量の酸塩化物を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、65:35 から 55:45 のヘプタン:酢酸エチルで溶離して精製。
90 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-(メトキシメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド	2-クロロ-5-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.18 分 MS m/z 377 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 3.66 (s, 3H), 4.31 (br s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.20 (br s, 1H)	3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 3)、3.1 当量のルチジンおよび 1 当量の酸塩化物を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、65:35 から 55:45 のヘプタン:酢酸エチルで溶離して精製。

【 0 2 4 5 】

一般式：

【 0 2 4 6 】

【化 3 7】



10

の次の実施例を、実施例 1 で上記された通りの方法 A と類似の方法により、5 - (メトキシメチル) イソオキサゾール - 4 - カルボン酸 (調製 4 1) から調製された酸塩化物を使用して調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

20

【 0 2 4 7 】

【表 1 1】

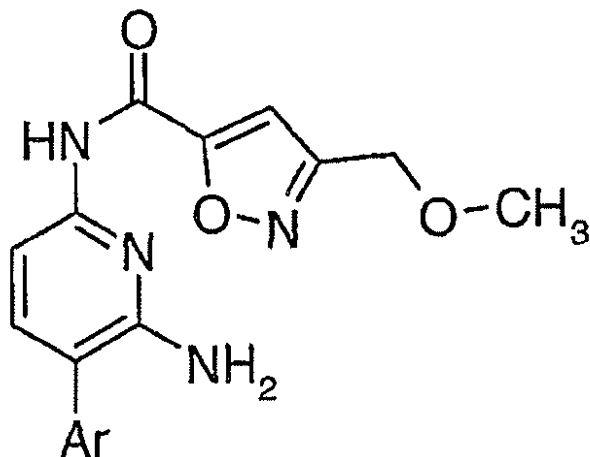
実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
91 N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]-5-(メトキシメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=3.10 MS m/z 359 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 3.67 (s, 3H), 4.29(br s, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.34-7.41 (m, 4H), 7.53 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.91 (br s, 1H)	3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)、1.2 当量のルチジンおよび 1.1 当量の酸塩化物を使用。18 時間攪拌。さらに 0.2 当量の酸塩化物を加え、2 時間攪拌。酢酸エチルで摩砕することにより精製。
92 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-5-(メトキシメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド	2-クロロ-5-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.53 分 MS m/z 377 [MH] <sup>+</sup>	3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 3)、1.2 当量のルチジンおよび 1.1 当量の酸塩化物を使用。18 時間攪拌。さらに 0.151 当量の酸塩化物を加え、さらに 18 時間攪拌。
93 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル]-5-(メトキシメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド	2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.61 分 MS m/z 409 [MH] <sup>+</sup>	3-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 2)、1.2 当量のルチジンおよび 1.1 当量の酸塩化物を使用。18 時間攪拌。さらに 0.175 当量の酸塩化物を加え、さらに 18 時間攪拌。

【 0 2 4 8 】

一般式：

【 0 2 4 9 】

【化 3 8】



の次の実施例を、実施例 1 で上記された通りの方法 A と類似の方法により、3 - (メトキシメチル)イソオキサゾール - 4 - カルボン酸および 3 - (メトキシメチル)イソオキサ

ゾール - 5 - カルボン酸 (調製 37) の混合物から調製された酸塩化物を使用して調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【 0 2 5 0 】

【 表 1 2 】

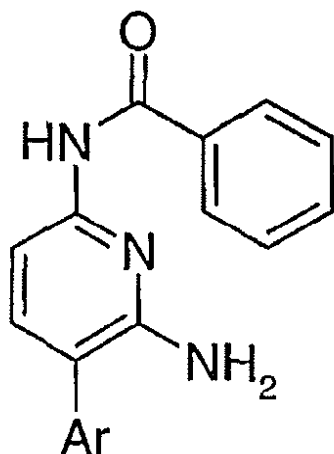
実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
94 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル]-3-(メトキシメチル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド	2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.12 分 MS m/z 409 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 3.44 (s, 3H), 4.37 (br s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.73 (d, 1H), 8.61 (br s, 1H)	3-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 2)、3.3 当量のルチジンおよび 1.1 当量の酸塩化物を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、70:30 から 50:50 のヘプタン:酢酸エチルで溶離して精製。
95 N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-(メトキシメチル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=2.97 分 MS m/z 359 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 3.44 (s, 3H), 4.36 (br s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.62 (br s, 1H)	3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)、3.4 当量のルチジンおよび 1.12 当量の酸塩化物を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、65:35 から 55:45 のヘプタン:酢酸エチルで溶離して精製。
96 N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-(メトキシメチル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド	2-クロロ-5-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.05 分 MS m/z 377 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 3.44 (s, 3H), 4.37 (br s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.09 (s, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.63 (br s, 1H)	3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 3)、3.1 当量のルチジンおよび 1 当量の酸塩化物を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、65:35 から 55:45 のヘプタン:酢酸エチルで溶離して精製。

【 0 2 5 1 】

一般式:

【 0 2 5 2 】

## 【化 3 9】



10

の次の実施例を、上記実施例 1 および 3 で記載された通りの方法 A および C と類似の方法により調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

## 【 0 2 5 3 】

## 【表 1 3】

20

実施例番号 名称	Ar	データ	調製情報
97 N-[6-アミノ-5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]ベンズアミド	2,5-ジクロロフェニル	LCMS Rt=2.84 分 MS m/z 359 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 7)、1.1 当量のルチジンおよび 1.1 当量の塩化ベンゾイルを使用。72 時間攪拌。
98 N-[6-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]ベンズアミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=3.43 分 MS m/z 324 [MH] <sup>+</sup>	方法 C、3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)および 1.2 当量の塩化ベンゾイルを使用。18 時間攪拌。さらに 0.3 当量の塩化ベンゾイルを加え、さらに 72 時間攪拌。分取 HPLC により精製。
99 N-[6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル]ベンズアミド	2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.35 分 MS m/z 374 [MH] <sup>+</sup>	方法 C、3-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン(調製 2)および 1.2 当量の塩化ベンゾイルを使用。18 時間攪拌。分取 HPLC により精製。

30

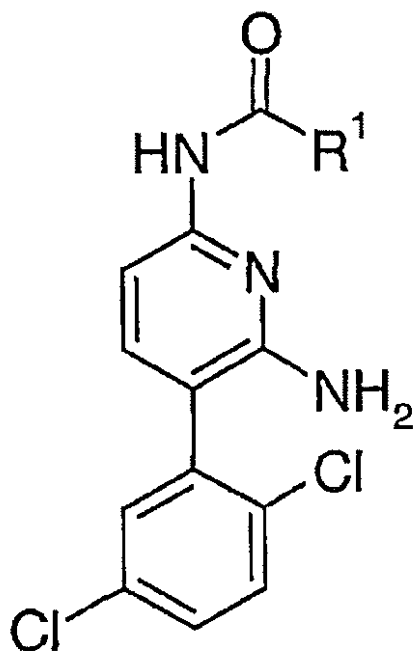
40

## 【 0 2 5 4 】

一般式：

## 【 0 2 5 5 】

【化 4 0】



10

20

の次の実施例を、実施例 1 で上記された通りの方法 A と類似の方法により、3 - ( 2 , 5 - ジクロロフェニル ) ピリジン - 2 , 6 - ジアミン ( 調製 7 ) および適切な酸塩化物を使用して調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【 0 2 5 6 】



【表 1 4】

実施例番号 名称	R <sup>1</sup>	データ	調製情報
100 N-[6- ア ミ ノ -5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-4-クロロベンズアミド	4-クロロフェニル	LCMS Rt=3.02 分 MS m/z 392 [MH] <sup>+</sup>	1 当量の塩化 4-クロロベンゾイルを使用。
101 N-[6- ア ミ ノ -5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-2-クロロベンズアミド	2-クロロフェニル	LCMS Rt=2.78 分 MS m/z 392 [MH] <sup>+</sup>	1.1 当量のルチジンおよび 1.1 当量の塩化 2-クロロベンゾイルを使用。72 時間攪拌。
102 N-[6- ア ミ ノ -5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メトキシベンズアミド	3-メトキシフェニル	LCMS Rt=2.88 分 MS m/z 389 [MH] <sup>+</sup>	1.1 当量のルチジンおよび 1.1 当量の塩化 3-メトキシベンゾイルを使用。72 時間攪拌。
103 N-[6- ア ミ ノ -5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-3,4-ジメトキシベンズアミド	3,4-ジメトキシフェニル	LCMS Rt=3.33 分 MS m/z 418 [MH] <sup>+</sup>	1.1 当量のルチジンおよび 3,4-ジメトキシ安息香酸から調製された 1.1 当量の酸塩化物を使用。72 時間攪拌。
104 N-[6- ア ミ ノ -5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-3,5-ジメトキシベンズアミド	3,5-ジメトキシフェニル	LCMS Rt=3.48 分 MS m/z 416 [M] <sup>-</sup>	1.1 当量のルチジンおよび 1.1 当量の塩化 3,5-ジメトキシベンゾイルを使用。72 時間攪拌。
105 N-[6- ア ミ ノ -5-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル]-2,4-ジメトキシベンズアミド	2,4-ジメトキシフェニル	LCMS Rt=6.34 分 MS m/z 418 [MH] <sup>+</sup>	1.1 当量のルチジンおよび 2,4-ジメトキシ安息香酸から調製された 1.1 当量の酸塩化物を使用。72 時間攪拌。分取 HPLC により精製。

【 0 2 5 7 】

一般式：

【 0 2 5 8 】

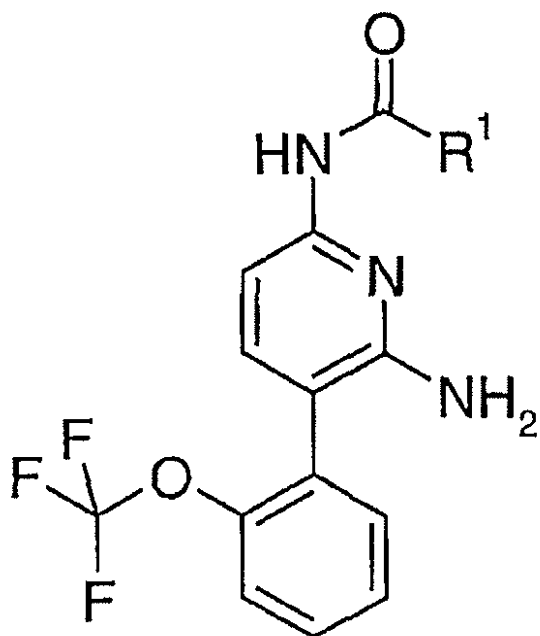
10

20

30

40

【化 4 1】



10

の次の実施例を、実施例 1 で上記された通りの方法 A と類似の方法により、3 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン - 2 , 6 - ジアミン (調製 2) および適切な酸塩化物を使用して調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

20

【 0 2 5 9 】

【表 1 5】

実施例番号 名称	R <sup>1</sup>	データ	調製情報
106 N-{6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-シアノベンズアミド	3-シアノフェニル	LCMS Rt=3.50 分 MS m/z 399 [MH] <sup>+</sup>	塩化 3-シアノベンゾイルを使用。
107 N-{6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-2-シアノベンズアミド	2-シアノフェニル	LCMS Rt=3.82 分 MS m/z 399 [MH] <sup>+</sup>	塩化 2-シアノベンゾイルを使用し、72 時間攪拌。

30

40

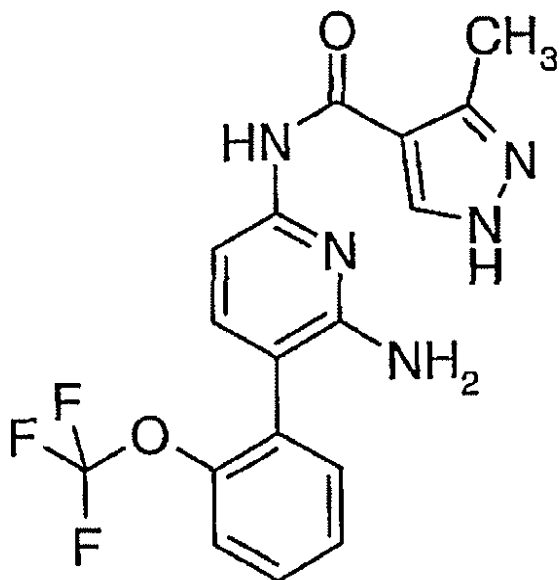
【 0 2 6 0 】

( 実施例 1 0 8 )

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 2 6 1 】

【化 4 2】



10

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチル - 1 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドおよび N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチル - 2 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの混合物 ( 調製 1 8 、位置異性体の混合物として、0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 m m o l ) をメタノール ( 1 m l ) および水 ( 0 . 5 m l ) 中で撹拌した。これに、1 , 4 - ジオキサン中の H C l ( 1 m l ) を加えた。反応物を室温で 1 8 時間撹拌した。さらに 1 , 4 - ジオキサン中の H C l 1 m l を加え、反応物を室温でさらに 7 2 時間撹拌し、その後、真空濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水に分配した。有機抽出物を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮すると、ゴムが得られた。ゴムをジエチルエーテルで摩砕することにより精製すると、表題化合物が白色の固体 ( 0 . 0 1 2 g 、収率 3 2 % ) として得られた。

20

<sup>1</sup> H N M R ( d <sub>4</sub> - C D <sub>3</sub> O D ) : 2 . 6 ( s , 3 H ) 、 6 . 7 ( d , 1 H ) 、 7 . 5 ~ 7 . 7 ( m , 4 H ) 、 7 . 8 ( d , 2 H ) 、 8 . 3 ( b r s 1 H )

30

L C M S R t = 2 . 4 6 分

M S m / z 3 7 8 [ M H ] +

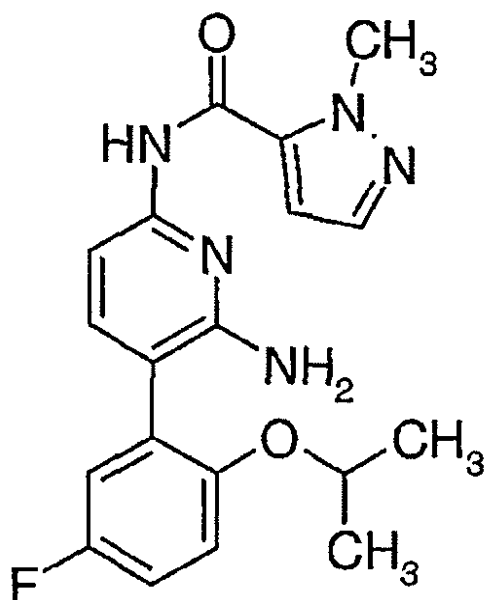
【 0 2 6 2 】

( 実施例 1 0 9 )

N - [ 6 - アミノ - 5 - ( 5 - フルオロ - 2 - イソプロポキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 2 6 3 】

## 【化 4 3】



10

## 方法 F

20

N - ( 6 - アミノ - 5 - ヨードピリジン - 2 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( 調製 16、0.050 g、0.15 mmol ) を、炭酸カリウム ( 0.060 g、0.44 mmol )、臭化 tert - ブチルアンモニウム ( 0.047 g、0.15 mmol ) および 5 - フルオロ - 2 - イソプロポキシフェニルボロン酸 ( 0.038 g、0.19 mmol ) と水 ( 1 ml ) およびメタノール ( 1 ml ) 中で混合した。反応容器を窒素でパージし、その後、酢酸パラジウム ( 0.0007 g、0.003 mmol ) を加えた。反応物を密閉し、Biotageマイクロ波中、130 で10分間加熱した。反応物をジクロロメタン ( 5 ml ) で希釈し、相分離カートリッジで濾過し、真空濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製すると、表題化合物が得られた。

MS m/z 370 [MH]<sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOD) : 1.18 (d, 6H)、4.17 (s, 3H)、4.41 (m, 1H)、7.00 (m, 2H)、7.70 (m, 2H)、7.39 (m, 1H)、7.50 ~ 7.52 (m, 2H)。

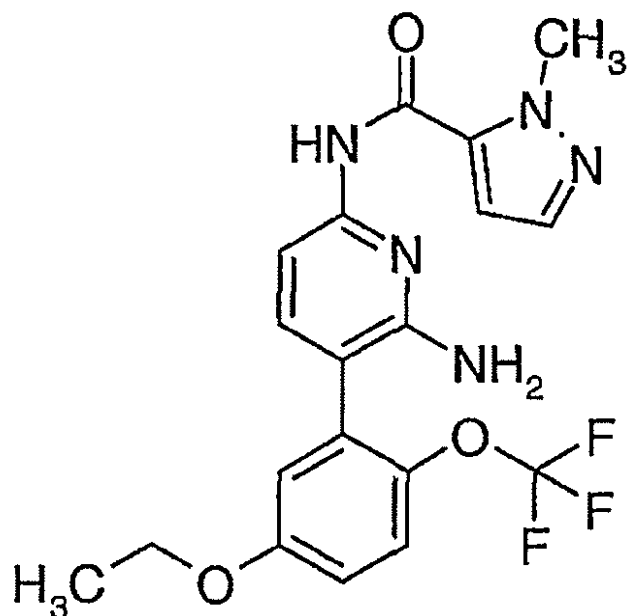
## 【0264】

(実施例110)

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 5 - エトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

## 【0265】

【化 4 4】



10

方法 G

N - ( 6 - アミノ - 5 - ヨードピリジン - 2 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール  
 - 5 - カルボキサミド ( 調製 16、0.050 g、0.15 mmol ) のイソプロパノール ( 2 ml ) および水 ( 2 ml ) 中の懸濁液に、5 - エトキシ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニルボロン酸 ( 調製 86、0.073 g、0.292 mmol、炭酸カリウム ( 0.072 g、0.526 mmol ) およびパラジウムジベンジリデンアセトン ( 0.0035 g、0.006 mmol ) を加えた。反応物を窒素下に 5 分間攪拌し、その後、トリ - tert - ブチルホスフィン ( トルエン中 1 M の溶液、0.073 ml、0.73 mmol ) を加えた。反応物を、小さな密閉された反応バイアル ( Reacti - vial ( 商標 ) ) 中、80 で 4 時間加熱し、その後、室温に冷却し、真空濃縮した。残渣をジクロロメタン ( 5 ml ) および水 ( 5 ml ) に分配し、相分離カートリッジで濾過し、真空濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製すると、表題化合物が得られた。

20

30

LCMS Rt = 3.44 分

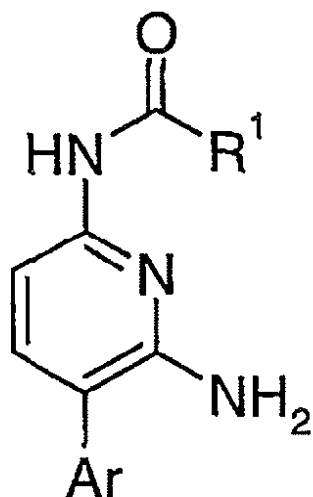
MS m/z 422 [MH]<sup>+</sup>

【0266】

一般式：

【0267】

【化 4 5】



40

50

の次の実施例を、上記実施例 1、2、19、109 および 110 で記載された通りの方法 A、B、E、F および G と類似の方法により、適切なボロン酸またはエステルおよび適切な酸塩化物を使用して調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【0268】

【表 16 - 1】

実施例番号	名称 R <sup>1</sup> Ar	データ	調製情報
111	N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-フェニル)ピリジン-2-イル]-3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-クロロフェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.61 分 MS m/z 383/385 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 5)、3 当量のルチジンおよび 3-トリフルオロメチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸(調製 48)から調製された 0.9 当量の酸塩化物を使用。精製はせず、粗製から十分に純粋。
112	N-{6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)-フェニル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-トリフルオロメトキシフェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.66 分 MS m/z 431 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 2)、3.6 当量のルチジンおよび 3-トリフルオロメチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸(調製 48)から調製された 1.1 当量の酸塩化物(アセトニトリル中 1M の溶液)を使用。
113	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]-3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-クロロ-5-メトキシフェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.63 分 MS m/z 413 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 1)、3.6 当量のルチジンおよび 3-トリフルオロメチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸(調製 48)から調製された 1.1 当量の酸塩化物(アセトニトリル中 1M の溶液)を使用。

【0269】

【表 16 - 2】

114	N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-クロロ-5-フルオロフェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.64 分 MS m/z 401/403 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 4.37 (br s, 2H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.47 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H).	方法 A、3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン(調製 3)、3.7 当量のルチジンおよび 3-トリフルオロメチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸(調製 48)から調製された 1.1 当量の酸塩化物(アセトニトリル中 1M の溶液)を使用。fractionlynx(商標)により精製すると、表題化合物が黄色の固体(3.7mg、4%)として得られる。
115	N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-トリフルオロメトキシ-5-フルオロフェニル	LCMS :Rt=3.29 分 MS m/z 397 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、[2-(トリフルオロメトキシ)-5-フルオロ-フェニル]ボロン酸(調製 50)、1 当量の炭酸セシウム、0.1 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。
116	N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-トリフルオロメトキシ-5-フルオロフェニル	LCMS :Rt=3.35 分 MS m/z 395 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、[2-(トリフルオロメトキシ)-5-フルオロ-フェニル]ボロン酸(調製 50)、1 当量の炭酸セシウム、0.1 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。
117	N-{6-アミノ-5-[2-エチルフェニル]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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-エチルフェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.33 分 MS m/z 323 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.43 当量の 2-エチルフェニルボロン酸、1.31 当量の炭酸セシウム、0.11 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。

10

20

30

40

【表 16 - 3】

118	N-{6-アミノ-5-[4-エチルフェニル]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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=4-エチルフェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.38 分 MS m/z 323 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.43 当量の 4-エチルフェニルボロン酸、1.31 当量の炭酸セシウム、0.10 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。
119	N-{6-アミノ-5-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.31 分 MS m/z 392 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.4 当量の 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニルボロン酸、1.3 当量の炭酸セシウム、0.09 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。HPLC により精製。
120	N-{6-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.47 分 MS m/z 378 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.5 当量の 4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸、1.3 当量の炭酸セシウム、0.09 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。HPLC により精製。
121	N-{6-アミノ-5-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.53 分 MS m/z 395 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.5 当量の 3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸、1.3 当量の炭酸セシウム、0.09 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。



【表 16 - 4】

122	N-{6-アミノ-5-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル	LCMS(2分) Rt=1.39分 MS m/z 392 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.5 当量の 4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル硼酸、1.3 当量の炭酸セシウム、0.09 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。
123	N-{6-アミノ-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-メトキシフェニル	LCMS(2分) Rt=1.30分 MS m/z 343 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.3 当量の 5-フルオロ-2-メトキシフェニル硼酸、1 当量の炭酸セシウムおよび 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。試薬を全て、丸底フラスコ中で攪拌しながら 80℃に加熱し、その後、0.08 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)を加えた。この温度で 13 時間攪拌し、その後、後処理。
124	N-{6-アミノ-5-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル	LCMS(2分) Rt=1.53分 MS m/z 398 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.3 当量の 2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸、1 当量の炭酸セシウムおよび 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。試薬を全て、丸底フラスコ中で攪拌しながら 80℃に加熱し、その後、0.08 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)を加えた。この温度で 13 時間攪拌し、その後、後処理。
125	N-{6-アミノ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2,3-ジメトキシフェニル	LCMS Rt=2.52分 MS m/z 354 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、2 当量の 2,3-ジメトキシフェニル硼酸、1.1 当量の炭酸セシウム、0.10 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。75℃に加熱。

10

20

30

40

【表 16 - 5】

126	N-{6-アミノ-5-[2-(メトキシメチル)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-(メトキシメチル)フェニル	LCMS (2 分 ) Rt=1.19 分 MS m/z 339 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.55 当量の 2-(メトキシメチル)フェニル硼酸、1.31 当量の炭酸セシウム、0.09 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。
127	N-{6-アミノ-5-[4-(メトキシメチル)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=4-(メトキシメチル)フェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.21 分 MS m/z 339 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.55 当量の 4-(メトキシメチル)フェニル硼酸、1.31 当量の炭酸セシウム、0.09 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。
128	N-[6-アミノ-5-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.15 分 MS m/z 329 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.3 当量の 5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル硼酸、1 当量の炭酸セシウムおよび 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。全ての試薬を丸底フラスコ中で攪拌しながら 80℃に加熱し、その後、0.08 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)を加えた。この温度で 13 時間攪拌し、その後、後処理。
129	N-{6-アミノ-5-[2-(メトキシメチル)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-(メトキシメチル)フェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.22 分 MS m/z 339 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.5 当量の 2-(メトキシメチル)フェニル硼酸、1 当量の炭酸セシウム、0.08 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン:酢酸エチル(1:1)で分離して精製。

10

20

30

40

【表 16 - 6】

130	N-[6-アミノ-5-(2-エトキシフェニル)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-エトキシフェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.28 分 MS m/z 338 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、2 当量の 2-エトキシフェニル硼酸、1.1 当量の炭酸セシウム、0.10 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。75℃に加熱。
131	N-[6-アミノ-5-(2-イソブトキシフェニル)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-イソブトキシフェニル	LCMS(2 分 ) Rt=1.41 分 MS m/z 366 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、2 当量の 2-イソブトキシフェニル硼酸、1.1 当量の炭酸セシウム、0.10 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。75℃に加熱。
132	N-[6-アミノ-5-(2-エトキシ-5-フルオロフェニル)-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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-エトキシ-5-フルオロフェニル	LCMS(2 分 ) Rt=2.80 分 MS m/z 356 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>4</sub> -CD <sub>3</sub> OD): 1.24 (t, 3H), 4.03 (q, 2H), 4.17 (d, 3H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.52-7.53 (m, 1H).	方法 B、2 当量の 2-イソブトキシフェニル硼酸、1.1 当量の炭酸セシウム、0.10 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。75℃に加熱し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン:酢酸エチル(7:3)で溶離して精製。
133	N-[6-アミノ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-ピリジン-2-イル]-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2,3-ジメトキシフェニル	LCMS Rt=3.00 分 MS m/z 355 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.5 当量の 2,3-ジメトキシフェニル硼酸、1.5 当量の炭酸セシウム、0.08 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。

10

20

30

40

【表 16 - 7】

134	N-{6-アミノ-5-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル	LCMS(2 分) Rt=2.82 分 MS m/z 393 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 2.40 (s, 3H), 4.70 (q, 2H), 5.20 (br s, 2H), 7.10-7.50 (m, 6H), 9.60 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H).	方法 B、1.5 当量の 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニルボロン酸 1.5 当量の炭酸セシウム、0.08 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン:酢酸エチル(1:1)で溶離して精製。
135	N-[6-アミノ-5-(2-エトキシ-5-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-エトキシ-5-フルオロフェニル	LCMS(2 分) Rt=2.86 分 MS m/z 357 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.21 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 9.19 (s, 1H).	方法 B、2 当量の 2-エトキシ-5-フルオロフェニルボロン酸、1.2 当量の炭酸セシウムおよび 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。全ての試薬を、丸底フラスコ中で攪拌しながら迅速に 75℃に加熱し、その後、0.083 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)を加えた。この温度で 6 時間攪拌し、その後、後処理した。カラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン:酢酸エチル(9:1)で溶離して精製。
136	N-[6-アミノ-5-(5-フルオロ-2-プロポキシフェニル)-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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-プロポキシフェニル	LCMS(2 分) Rt=1.54 分 MS m/z 370 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2-プロポキシ-5-フルオロフェニル)-ピリジン-2,6-ジアミン(調製 51)、1.5 当量のルチジンおよび 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.15 当量の酸塩化物を使用。

【表 16 - 8】

137	N-{6-アミノ-5-[5-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=5-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.03分 MS m/z 392 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.13 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 4.36 (br s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).	方法 B、2 当量の 5-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸、1.2 当量の炭酸セシウム、0.083 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。75℃に 6 時間加熱し、その後、後処理。カラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン:酢酸エチル(85:15 から 0:100)で溶離して精製。
138	N-{6-アミノ-5-[2-クロロ-5-(メトキシメチル)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-クロロ-5-(メトキシメチル)フェニル	LCMS Rt=3.02-3.07分 MS m/z 373 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、4 当量の 2-(2-クロロ-5-メトキシメチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 54)、1.1 当量の炭酸セシウム、0.083 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。この温度で 6 時間攪拌し、その後、後処理。
139	N-{6-アミノ-5-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル	<sup>1</sup> HNMR (d <sub>4</sub> -CD <sub>3</sub> OD): 3.30-3.50 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 4H).	方法 F、4,4,5,5-テトラメチル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-フェニル]-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 58)および N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。

10

20

30

【表 16 - 9】

140	N-{6-アミノ-5-[5-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=5-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.94分 MS m/z 408 [MH] <sup>+</sup>	方法 E、1.5 当量の 5-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸(調製 60)および N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。100℃で 10 分間加熱。	10
141	N-{6-アミノ-5-[2-クロロ-5-(メトキシメチル)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-クロロ-5-(メトキシメチル)フェニル	LCMS Rt=2.83分 MS m/z 372 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 3.41(s, 3H), 4.22 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.07 (s, 1H).	方法 E、3.4 当量の 2-(2-クロロ-5-メトキシメチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 54)および N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。100℃で 10 分間加熱。カラムクロマトグラフィーにより、ISCO(商標)系(4g、シリカカートリッジ)で、ヘプタン:酢酸エチル(5:1 から 1:1)で溶離して精製。	20
142	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-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド R <sup>1</sup> =1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-クロロ-5-メトキシフェニル	LCMS Rt=3.24分 MS m/z 386 [MH] <sup>+</sup>	方法 E、1 当量の 2-クロロ-5-メトキシフェニルボロン酸および N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 61)を使用。100℃で 10 分間加熱。	30
143	N-{6-アミノ-5-[2-(シクロプロピルメトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル	LCMS Rt=2.84分 MS m/z 364 [MH] <sup>+</sup>	方法 E、2 当量の 2-(シクロプロピルメトキシ)フェニルボロン酸および N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。100℃で 10 分間加熱。	40

【表 16 - 10】

144	N-[6-アミノ-5-(2-ブトキシ-5-フルオロフェニル)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-ブトキシ-5-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.14 分 MS m/z 384 [MH] <sup>+</sup>	方法 E、2 当量の 2-ブトキシ-5-フルオロフェニル硼酸および N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。100℃で 10 分間加熱。
145	N-[6-アミノ-5-(5-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル	LCMS Rt=2.99 分 MS m/z 371 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>4</sub> -CD <sub>3</sub> OD): 1.19 (dd, 6H), 3.51(s, 3H), 4.37-4.43 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 9.20 (s, 1H).	方法 F、1.5 当量の 5-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル硼酸、1.2 当量の臭化 tert-ブチルアンモニウム、0.05 当量の酢酸パラジウムおよび 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。80℃で 10 分間加熱。fractionlynx(商標)HPLC により精製。
146	N-{6-アミノ-5-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル	LCMS Rt=2.96 分 MS m/z 377 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>4</sub> -CD <sub>3</sub> OD): 2.50(s, 3H), 3.33-3.50 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 9.20 (s, 1H).	方法 F、1.4 当量の 4,4,5,5-テトラメチル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-フェニル]-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 58)、1.1 当量の臭化 tert-ブチルアンモニウム、0.02 当量の酢酸パラジウムおよび 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。120℃で 240 分間加熱。fractionlynx(商標)HPLC により精製。

【表 16 - 11】

147	N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル	LCMS(2 分) Rt=1.24 分 MS m/z 386 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>4</sub> -CD <sub>3</sub> OD): 3.24 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.15 (s, 3H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H).	方法 F、1.3 当量の 2-[5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 63)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。130℃で 10 分間加熱。
148	N-{6-アミノ-5-[5-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=5-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=2.45 分 MS m/z 409 [MH] <sup>+</sup>	方法 E、1.5 当量の 5-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸(調製 60)、0.01 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)および N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。100℃で 10 分間加熱。
149	N-{6-アミノ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-(2-メトキシエトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.12 分 MS m/z 369/370 [MH] <sup>+</sup>	方法 G、2.1 当量の 2-[2-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 65)、0.5 当量のトリ-tert-ブチルホスフィンおよび 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。
150	N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-エトキシフェニル)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-クロロ-5-エトキシフェニル	LCMS Rt=3.06 分 MS m/z 372 [MH] <sup>+</sup>	方法 E、1.2 当量の 2-クロロ-5-エトキシフェニルボロン酸および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。100℃で 20 分間加熱。

10

20

30

40



【表 16 - 12】

151	N-{6-アミノ-5-[2-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル	LCMS Rt=2.83 分 MS m/z 402 [MH] <sup>+</sup>	方法 E、2.1 当量の 2-[2-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 67)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。100℃で 20 分間加熱。
152	N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-(3-メトキシプロポキシ)フェニル	LCMS(2 分) Rt=1.38 分 MS m/z 401 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[5-フルオロ-2-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-ピリジン-2,6-ジアミン(調製 70)、1.5 当量のルチジンおよび 3-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸から調製された 1.2 当量の酸塩化物(アセトニトリル中 1M の溶液)を使用。
153	N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-(3-メトキシプロポキシ)フェニル	LCMS(2 分) Rt=1.35 分 MS m/z 400 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[5-フルオロ-2-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-ピリジン-2,6-ジアミン(調製 70)、1.5 当量のルチジンおよび 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.15 当量の酸塩化物(アセトニトリル中 1M の溶液)を使用。
154	N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-エトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-クロロ-5-エトキシフェニル	LCMS Rt=3.13 分 MS m/z 373 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.1 当量の 2-クロロ-5-エトキシフェニルボロン酸、1.5 当量の炭酸セシウム、0.10 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。

10

20

30

40

【表 16 - 13】

155	N-{6-アミノ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-(2-メトキシエトキシ)フェニル	LCMS Rt=2.42 分 MS m/z 368 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.1 当量の 2-[2-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 65)、3.0 当量の炭酸カリウム、0.05 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。試薬を丸底フラスコ中で、80℃に 4 時間加熱した。
156	N-{6-アミノ-5-[2-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-(3-メトキシプロポキシ)フェニル	LCMS(2 分) Rt=1.28 分 MS m/z 383 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[2-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-ピリジン-2,6-ジアミン(調製 73)、1.5 当量のルチジンおよび 3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸から調製された 1.2 当量の酸塩化物(アセトニトリル中 0.5M の溶液)を使用。
157	N-{6-アミノ-5-[2-(3-メトキシプロポキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-(3-メトキシプロポキシ)フェニル	LCMS(2 分) Rt=1.26 分 MS m/z 382 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-[2-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-ピリジン-2,6-ジアミン(調製 73)、1.5 当量のルチジンおよび 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.15 当量の酸塩化物(アセトニトリル中 0.5M の溶液)を使用。
158	N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(2-メトキシプロポキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-(2-メトキシプロポキシ)フェニル	LCMS Rt=2.74 分 MS m/z 400 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、3 当量の 2-[5-フルオロ-2-(2-メトキシプロポキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 76)、1.2 当量の炭酸セシウム、0.08 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。試薬を丸底フラスコ中、80℃に 4 時間加熱した。

10

20

30

40

【表 16 - 14】

159	N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(2-メトキシプロポキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-(2-メトキシプロポキシ)フェニル	LCMS Rt=2.85 分 MS m/z 401 [MH] <sup>+</sup>	方法 G、3 当量の 2-[5-フルオロ-2-(2-メトキシプロポキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 76)、0.2 当量のトリ-tert-ブチルホスフィンおよび 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。	10
160	N-{6-アミノ-5-[2-(2-メトキシプロポキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-(2-メトキシプロポキシ)フェニル	LCMS(2 分) Rt=1.25 分 MS m/z 382 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、3 当量の 2-[2-(2-メトキシプロポキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 78)、1.2 当量の炭酸セシウム、0.08 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。	20
161	N-{6-アミノ-5-[2-(2-メトキシプロポキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-(2-メトキシプロポキシ)フェニル	LCMS Rt=2.65 分 MS m/z 383 [MH] <sup>+</sup>	方法 G、3 当量の 2-[2-(2-メトキシプロポキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 78)、0.2 当量のトリ-tert-ブチルホスフィンおよび 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。	30
162	N-[6-アミノ-5-(5-フルオロ-2-プロポキシフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-プロポキシフェニル	LCMS(2 分) Rt=1.49 分 MS m/z 371 [MH] <sup>+</sup>	方法 A、3-(2-プロポキシ-5-フルオロフェニル)-ピリジン-2,6-ジアミン(調製 51)、1.5 当量のルチジンおよび 3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸から調製された 1.15 当量の酸塩化物を使用。	40

【表 16 - 15】

163	N-{6-アミノ-5-[5-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=5-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.27 分 MS m/z 427 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.57 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).	方法 B、1.5 当量の 2-[5-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 80)、2 当量の炭酸セシウム、0.10 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。丸底フラスコ中、80°Cに 1.25 時間加熱。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン:メタノール(100:0 から 98:2)で溶離して精製。
164	N-{6-アミノ-5-[5-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=5-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.18 分 MS m/z 426 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 4.22 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.05 (s, 1H).	方法 B、2.5 当量の 2-[5-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 80)、2 当量の炭酸セシウム、0.08 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。試薬を丸底フラスコ中、80°Cに 2 時間加熱した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン:メタノール(100:0 から 99:1)で溶離して精製。
165	N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル	LCMS(2 分) Rt=1.44 分 MS m/z 410 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 4.21 (q, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07 (s, 1H).	方法 B、2.5 当量の 2-[5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 82)、2 当量の炭酸セシウム、0.08 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン:メタノール(100:0 から 99:1)で溶離して精製。

10

20

30

40

【表 16 - 16】

166	N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル	LCMS(2 分) Rt=1.47 分 MS m/z 411 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.59 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).	方法 B、2.5 当量の 2-[5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 82)、2 当量の炭酸セシウム、0.08 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン:メタノール(100:0 から 98:2)で溶離して精製。
167	N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル	LCMS(6 分) Rt=2.60 分 MS m/z 399 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、3 当量の 2-[5-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 84)、1.1 当量の炭酸セシウム、0.08 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。
168	N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル	LCMS Rt=2.59 分 MS m/z 398 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.00-2.07 (m, 2H), 3.76-3.81 (m, 4H), 4.21 (s, 3H), 4.95 (br s, 2H), 4.76-4.80 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.08 (br s, 1H).	方法 G、2.2 当量の 2-[5-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 84)、1.1 当量の炭酸ナトリウム、0.03 当量のパラジウムジベニリデン-アセトン、0.2 当量のトリ-tert-ブチルホスフィンおよび 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。

【表 16 - 17】

169	N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド Ar=5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル	LCMS Rt=2.71分 MS m/z 387 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、ジオキササン中の 1.33 当量の 2-[5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 63)を、0.02 当量の[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)-パラジウム(II)ジクロリド、2.24 当量の炭酸カリウムおよび 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)と共に使用。丸底フラスコ中、80℃に 1 時間加熱。
170	N-{6-アミノ-5-[2-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル	LCMS Rt=2.71分 MS m/z 404 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.9 当量の 2-[2-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 67)、1.5 当量の炭酸セシウム、0.1 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。50℃に 4 時間加熱。
171	N-{6-アミノ-5-[5-エトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド Ar=5-エトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=3.18分 MS m/z 423 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、2 当量の 5-エトキシ-2-トリフルオロ-メトキシフェニルボロン酸(調製 86)、2 当量の炭酸セシウム、0.1 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニル-ホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチル-イソキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。50℃に 2 時間加熱。

10

20

30

40

【表 16 - 18】

172	N-{6-アミノ-5-[2-(シクロプロピルオキシ)-5-フルオロフェニル]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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-(シクロプロピルオキシ)-5-フルオロフェニル	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 0.69-0.75 (m, 4H), 3.69-3.74 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.39 (br s, 2H), 4.76-4.80 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.05 (dt, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.09 (br s, 1H).	方法 B、1.3 当量の 2-(2-シクロプロポキシ-5-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 90)、2 当量の炭酸セシウム、0.05 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(調製 16)を使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン:メタノール(100:0 から 99:1)で溶離して精製。
173	N-{6-アミノ-5-[2-(シクロプロピルオキシ)-5-フルオロフェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド Ar=2-(シクロプロピルオキシ)-5-フルオロフェニル	LCMS Rt=3.08 分 MS m/z 369 [MH] <sup>+</sup>	方法 B、1.3 当量の 2-(2-シクロプロポキシ-5-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン(調製 90)、2 当量の炭酸セシウム、0.1 当量のパラジウムテトラキス-(トリフェニルホスフィン)および 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)を使用。
174	N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド Ar=2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル	LCMS Rt=2.39 分 MS m/z 344 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 3.31 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).	方法 G、2 当量の 2-クロロ-5-ヒドロキシフェニルボロン酸、4 当量の炭酸ナトリウムおよび 1 当量の N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(調製 15)をエタノール:水(1ml:1ml)中で使用。固体残渣を濾過により回収した。

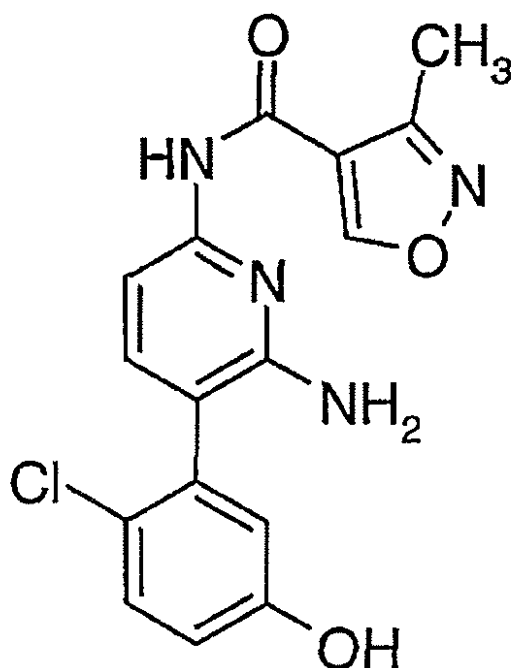
【0286】

(実施例 175)

N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0287】

【化 4 6】



10

20

## 方法 H

冷却されている 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 ] - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ( 実施例 24、0.087 g、0.24 mmol ) のジクロロメタン ( 2 ml ) 溶液に、ジクロロメタン中 1 M の三臭化ホウ素溶液 ( 0.25 ml、0.25 mmol ) を加えた。反応物を室温に加熱し、1 時間撹拌した。さらなる三臭化ホウ素 0.2 ml ( 0.2 mmol ) を加え、反応物を室温でさらに 3 時間撹拌し、その後、真空濃縮し、メタノール ( 5 ml ) でクエンチした。反応物を次いで、真空濃縮し、その後、ジクロロメタン ( 10 ml ) および飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 10 ml ) 水溶液に分配した。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、50 : 50 の酢酸エチル :

30

MS m/z 345 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : 2.43 (s, 3H)、5.23 (br s, 2H)、6.96 (d, 1H)、7.14 (d, 1H)、7.22 (d, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.43 (d, 1H)、9.57 (s, 1H)、9.93 (s, 1H)、10.40 (br s, 1H)

【0288】

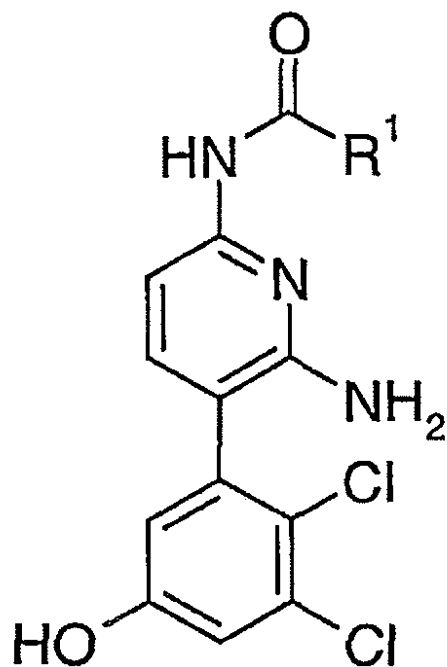
一般式：

【0289】

40



【化 4 7】



10

20

の次の実施例を、実施例 1 7 5 で上記された通りの方法 H と類似の方法により調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【 0 2 9 0 】

【表 17】

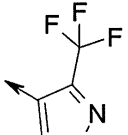
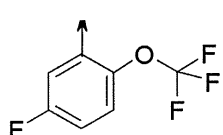
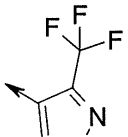
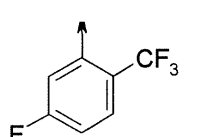
実施例番号	名称 R <sup>1</sup>	データ	調製情報
176	N-[6-アミノ-5-(2,3-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド R <sup>1</sup> =3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド	LCMS(2 分 ) Rt=1.39 分 MS m/z 379/381 [MH] <sup>+</sup>	N-[6-アミノ-5-(2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド(実施例 29)、2 当量の三臭化ホウ素を使用し、24 時間攪拌し、続いて、さらに 2 当量の三臭化ホウ素を加え、24 時間攪拌。カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 95:5)を使用して精製。
177	N-[6-アミノ-5-(2,3-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)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 R <sup>1</sup> =1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	LCMS Rt=3.05 分 MS m/z 378/380 [MH] <sup>+</sup>	N-[6-アミノ-5-(2,3-ジクロロ-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(実施例 7)、3 当量の三臭化ホウ素を使用し、3.5 時間攪拌し、続いて、さらに 3 当量の三臭化ホウ素を加え、3 時間攪拌。反応物をジクロロメタン(10ml)および飽和 NaHCO <sub>3</sub> 水溶液(10ml)に分配し、相分離カートリッジを使用して分離。沈殿した一部の固体を集め、分取 HPLC を使用して精製した。

## 【0291】

次の実施例を、上記のプロセスと同様のプロセスにより調製することができる。

## 【0292】

【表 18】

実施例番号 名称	R <sup>1</sup>	Ar
178 N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド		
179 N-{6-アミノ-5-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド		

## 【0293】

(実施例 180)

N-{6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミドの結晶形態

実施例 43b) に記載のプロセスにより調製された N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドは、結晶形態で得られ、次の技術により特性決定された：

- 1 . 示差走査熱分析 ( D S C )
- 2 . 粉末 X 線回折 ( P X R D )
- 3 . F T - I R
- 4 . F T - ラマン

【 0 2 9 4 】

使用される実験条件を下記に記載する。

【 0 2 9 5 】

D S C

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドの試料を 20 から 300 に、1 分間当たり 20 で、T A I n s t r u m e n t s Q 1 0 0 0 D S C を使用し、蓋付きのアルミニウムパン中、窒素パージガスを用いて加熱した。

【 0 2 9 6 】

P X R D

粉末 X 線回折パターンを、自動試料交換装置、シータ - シータゴニオメーター、自動ビーム拡散スリットおよび P S D V a n t e c - 1 検出器を装備している B r u k e r - A X S L t d . D 4 粉末 X 線回折計を使用して決定した。低バックグラウンドシリコンウェハに試料量をマウントすることにより、試料を分析のために調製した。試料を回転させたが、その間、40 k V / 40 m A で運転される X 線管を用いて、銅 K - アルファ<sub>1</sub> X 線 ( 波長 = 1 . 5 4 1 8 オングストローム ) を照射した。2 ° から 50 ° の 2 シータ範囲にわたって 0 . 0 1 8 ° ステップ当たり 0 . 2 秒カウントに設定された連続モードで運転するゴニオメーターを用いて、分析を行った。得られたピークを、シリコン参照標準に対して整列させた。1 の閾値および 0 . 3 ° 2 シータのピーク幅を伴う B r u k e r - A X S L t d . E v a l u a t i o n ソフトウェアを使用して、ピークを選択した。データを 21 で集めた。

【 0 2 9 7 】

当業者であれば理解するように、下記に示されている表 1 の範囲内の様々なピークの相対強度は、例えば、X 線ビームにおける結晶の配向効果または分析される物質の純度または試料の結晶度などのいくつかの要因によって変動しうる。ピーク位置はまた、試料高さの変化でシフトすることがあるが、ピーク位置は、示されている表に定義されている通りに実質的にはとどまる。当業者であれば、異なる波長を使用しての測定は、B r a g g s i n = 2 d s i n に従い、異なるシフトをもたらすであろうことも理解するであろう。

【 0 2 9 8 】

別の波長を使用することにより生じるこのようなさらなる P X R D パターンは、本発明の結晶物質の P X R D パターンの別の表現であると考えられ、それ自体、本発明の範囲内である。

【 0 2 9 9 】

F T - I R

S m a r t G o l d e n G a t e ( 商標 ) 単反射 A T R アクセサリ ( セレン化亜鉛光学部品を備えたダイヤモンド A T R 結晶 ) および d - T G S K B r 検出器を備えた T h e r m o N i c o l e t A v a t a r 3 6 0 F T - I R 分光計を使用して、I R スペクトルを得た。スペクトルを 2 c m<sup>-1</sup> 解像度および 128 走査の同時付加で集めた。H a p p - G e n z e l アポダイゼーションを使用した。単反射 A T R を使用して F T - I R スペクトルを記録したので、試料調製は必要なかった。A T R F T - I R を使用することにより、K B r ディスクまたはヌジョール試料調製を使用する吸光 F T - I R スペクトルで見られるものとは異なる赤外バンドの相対強度が生じる。A T R F T - I R の

10

20

30

40

50

性質により、比較的低い波数でのバンドは、比較的高い波数でのバンドよりも強い。別段に述べられていない限り、実験誤差は $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ であった。Thermo Nicolet Omnic 6.1aソフトウェアを使用して、ピークを選んだ。強度の割り当ては、スペクトルでの主なバンドに対してであるので、これらは、基線から測定された絶対値をベースとするのではない。スプリットピークを評価する場合には、その強度値を基線から取ったが、この場合にも、強度を、スペクトルにおける最も強いバンドに対して割り当てた。

#### 【0300】

##### FT - ラマン

1064 nm Nd YAG レーザーおよび LN - Germanium 検出器を備えた Ram II FT - Raman モジュールを伴う Bruker Vertex 70 FT - IR 分光計を使用して、ラマンスペクトルを集めた。スペクトル全てを、 $2 \text{ cm}^{-1}$  解像度および Blackman - Harris 4 項アポダイゼーション、350 mW レーザー出力および 2048 走査を使用して記録した。各試料をそのガラスバイアルから直接計測し、レーザー放射に曝露した。データは、強度としてラマンシフトの関数として表されていて、Bruker Raman Correct Function (Bruker software - OPUS 6.0) を使用して、基準ランプからの白色光スペクトルを使用して機器応答および周波数に応じた散乱に関して補正されている。別段に記載のない限り、実験誤差は $2 \text{ cm}^{-1}$ であった。Thermo Nicolet Omnic 6.1a ソフトウェアを使用して、ピークを選んだ。強度の割り当ては、スペクトルでの主なバンドに対してであるので、これらは、基線から測定された絶対値をベースとするのではない。スプリットピークを評価する場合には、強度値を基線から取ったが、この場合にも、強度を、スペクトルにおける最も強いバンドに対して割り当てた。

#### 【0301】

##### 特性決定データ

2.189 mg の試料を、上記の通り DSC により分析した。DSC サーマグラムを図 1 に示す。物質は、 $158 \pm 2$  で鋭い吸熱ピークを示す。 $158 \pm 2$  のピークは、N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドの溶融による。

#### 【0302】

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドの PXRD パターンを、図 2 に示す。4 % を超える相対強度を有する主な特性決定ピークを表 1 に示す。N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミドに特有の最も強度のある 5 つのピークは、2 - シータ角度 (度) : 16.6、16.8、23.1、24.1 および 27.0 である。これらのピークに伴う誤差は、 $2 \text{ シータ} \pm 0.1$  度である。

#### 【0303】

FT - IR ピークを表 2 に示す。FT - IR スペクトルを図 3 に示す。FT - ラマンピークを表 3 に示す。FT - ラマンスペクトルを図 4 に示す。

#### 【0304】

【表 1 9】

表1 N-{6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミドに特徴的なPXRDピーク

角度 2 シー タ (度)	相 対 強 度 %	角度 2 シー タ (度)	相 対 強 度 %	角度 2 シー タ (度)	相 対 強 度 %
10.4	4.2	23.1	40.6	29.0	6.2
15.3	14.5	23.7	6.5	29.9	8.1
15.6	4.4	24.1	44.8	30.2	7.5
16.6	100.0	24.5	10.7	31.7	4.4
16.8	36.1	24.7	7.1	32.8	4.8
18.5	5.3	25.1	5.8	33.5	4.0
19.7	6.9	25.6	5.7	34.2	5.2
20.1	9.0	26.1	5.4	37.7	4.1
20.6	10.8	26.6	6.2	41.0	6.4
20.8	5.1	27.0	21.8	41.5	5.7
21.5	6.3	27.3	4.3	47.0	4.9
22.7	4.2	28.7	4.4	47.3	4.8

10

20

【 0 3 0 5 】

【表 2 0】

表2 N-{6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミドでのFT IRピーク表

FT-IR 吸収バンド周波数( $\text{cm}^{-1}$ )					
(w:弱、m:中、s:強)					
3489 w	1577 s	1287 m	1064 m	868 m	720 s
3365 m	1526 m	1246 s	1045 m	853 m	692 s
3092 w	1497 m	1214 s	998 s	827 m	683 s
2991 w	1453 s	1196 s	969 m	819 m	675 s
1684 m	1406 s	1167 s	928 m	811 m	
1671 m	1374 w	1148 s	921 m	779 s	
1618 m	1326 s	1136 s	914 m	773 s	
1595 m	1305 m	1109 s	884 m	760 s	

30

実験誤差は $\pm 2\text{cm}^{-1}$ である。

【 0 3 0 6 】

## 【表 2 1】

表3 N-{6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-3-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミドでのFTラマンピーク表

FT ラマン吸収バンド( $\text{cm}^{-1}$ )					
(w:弱、m:中、s:強、vs:最強)					
3373 w	1612 vs	1297 m	921 m	633 w	370 w
3126 w	1606 s	1282 m	915 w	615 w	342 m
3084 w	1593 s	1251 m	885 w	590 w	324 w
3069 m	1578 s	1231 m	857 w	560 w	310 w
3007 w	1537 s	1165 w	826 w	527 w	288 w
2990 w	1497 m	1141 w	812 w	501 w	261 w
2941 m	1488 m	1116 w	780 w	486 w	230 w
2847 w	1442 w	1044 m	774 w	465 w	205 m
2717 w	1402 w	1000 w	749 m	447 w	170 m
2558 w	1375 w	967 w	717 w	423 w	75 vs
1679 vs	1328 vs	956 w	686 m	397 w	

実験誤差は $\pm 2\text{cm}^{-1}$ である。

## 【 0 3 0 7 】

次の調製は、上記実施例を調製するために使用されるある種の間接体の調製を説明している。

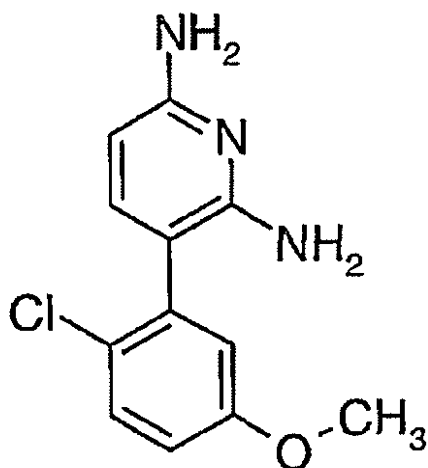
## 【 0 3 0 8 】

調製 1

3 - ( 2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 , 6 - ジアミン

## 【 0 3 0 9 】

## 【化 4 8】



## 1 a ) 方法 I

3 - ヨードピリジン - 2 , 6 - ジアミン ( 調製 4 4 、 2 g 、 8 . 5 1 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m l ) および水 ( 5 m l ) 中の懸濁液に、2 - クロロ - 5 - メトキシフェニルボロン酸 ( 0 . 7 9 3 g 、 4 . 2 5 m m o l ) 、炭酸セシウム ( 2 . 7 7 g 、 8 . 5 1 m m o l ) およびパラジウムテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) ( 0 . 1 2 3 g 、 0 . 0 1 2 5 m m o l ) を加えた。反応物を窒素でパージし、80 で20分間加熱した。3つのさらなるポーションのパラジウムテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) ( 0 . 1 2 3 g 、 0 . 0 1 2 5 m m o l ) および2 - クロロ - 5 - メトキシフェニルボロン酸 ( 0 . 7 9 3 g 、 4 . 2 5 m m o l ) を20分間隔で加えた。反応物を80 で18

時間加熱し、その後、真空濃縮した。残渣を酢酸エチル（20 ml）に入れ、飽和ブライン水溶液（20 ml）で洗浄し、その後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、50 : 50 から 100 : 0 の酢酸エチル : ペンタンで溶離して精製すると、表題化合物が茶色の泡（1.157 g、収率 55 %）として得られた。

MS  $m/z$  250 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.79 (s, 3H)、4.23 (br s, 2H)、4.32 (br s, 2H)、6.00 (d, 1H)、6.86 (m, 2H)、7.14 (d, 1H)、7.38 (d, 1H)

【0310】

1b) 3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミンはまた、次の方法に従って調製することができる：

3-ヨードピリジン-2,6-ジアミン（調製44、3.0 g、12.8 mmol）、5-メトキシ-2-クロロフェニルボロン酸（2.62 g、14.0 mmol）、炭酸ナトリウム（1.49 g、14.0 mmol）、エタノール（15 ml）、水（15 ml）およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（175 mg、0.19 mmol）に周囲温度、窒素雰囲気下で、トリ-tertブチルホスフィン（トルエン中 1 M、0.574 ml、0.574 mmol）を加えた。茶色の混合物を還流に加熱し、HPLCにより反応が完了するまで維持した。反応物を周囲温度に冷却し、エタノールを真空蒸留により除去した。2-メチルテトラヒドロフラン（30 ml）を次いで加え、二相混合物をarboce1（商標）で濾過し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）で抽出し、分離した。有機層を10 % w/vのクエン酸（20 ml）で5回抽出し、次いで、合わせた水性層に、2-メチルテトラヒドロフラン（30 ml）を、次いで、5 Mの水酸化ナトリウムを、pH > 10が得られるまで加えた。層を分離し、上部有機層を乾燥するまで真空濃縮すると、生成物がベージュ色の固体2.90 g（収率 91 %）として得られた。

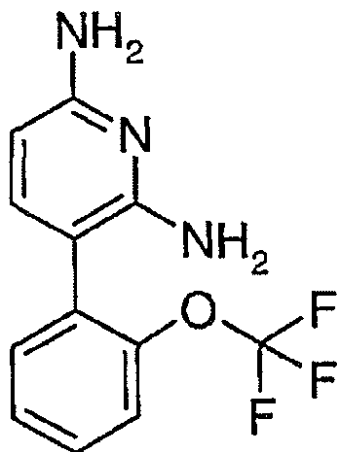
【0311】

調製 2

3-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン

【0312】

【化49】



2a) 3-ヨードピリジン-2,6-ジアミンの1,4-ジオキサン（4 ml）および水（2 ml）中の懸濁液を、方法I、調製1と同様に、小さな密閉された反応バイアル（Reacti-vial（商標））中で、1.4当量の2-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸、1当量の炭酸セシウムおよび0.07当量のパラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）を使用して処理した。触媒を75 で加え、反応物を5時間撹拌

した。さらに 0.035 当量の触媒、0.6 当量のボロン酸および 0.6 当量の炭酸セシウムを加え、1.5 時間撹拌した。

LCMS Rt = 1.58 分

MS m/z 270 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 4.87 (br s, 2H)、5.55 (br s, 2H)、5.78 (m, 2H)、6.92 (d, 1H)、7.33~7.64 (m, 3H)  
【0313】

2b) 3-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミンはまた、次の方法に従って調製することができる：

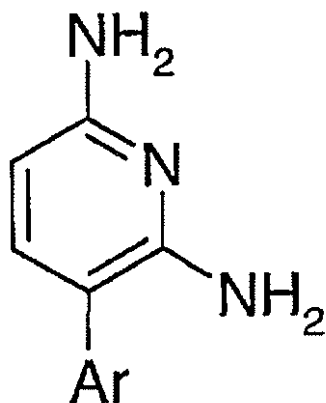
3-ヨードピリジン-2,6-ジアミン (5 g、21 mmol)、2-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸 (4.82 g、23 mmol) および炭酸ナトリウム (2.48 g、23 mmol) のエタノール (25 ml) および水 (25 ml) 中の懸濁液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.292 g、0.319 mmol) を、続いて、トリ-tert-ブチルホスフィン(トルエン中 1M の溶液、0.957 ml、0.957 mmol) を加えた。反応物を 78 °C に 16 時間加熱し、その後、室温に冷却し、酢酸イソプロピル (50 ml) を加えた。二相混合物を *arbo cel* (商標) で濾過し、フィルターケーキを酢酸イソプロピル (2 × 25 ml) で洗浄した。層を分離し、有機相を半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) および水 (2 × 25 ml) で洗浄し、その後、真空濃縮した。トルエン (2 × 25 ml) を濃縮プロセスの間に加え、蒸発を乾燥するまで続けた。粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*bio tag* (商標)) を使用して、イソプロパノール：トルエン (5：95) で溶離して精製すると、表題化合物が固体、90% として得られた。

【0314】

一般式：

【0315】

【化50】



の次の調製を、上記調製 1 で記載された通りの方法 I と類似の方法により調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【0316】



【表 2 2 - 1】

調製番号 名称	Ar	データ	調製情報
3 3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン	2-クロロ-5-フルオロフェニル	LCMS Rt=1.77 分 MS m/z 238 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 4.15 (br s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.98-7.20 (m, 3H), 7.45 (m, 1H)	1.3 当量の 2-クロロ-5-フルオロフェニルボロン酸および 0.08 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。触媒を 80℃で添加。ジエチルエーテルとの摩砕により精製。
4 3-(2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン	2,5-ジクロロ-3-メトキシフェニル	LCMS Rt=1.94 分 MS m/z 284 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 3.88 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.76 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.14 (s, 1H)	小さな密閉反応バイアル(Reacti-vial(商標))中で実施。2 当量の 2-(2,5-ジクロロ-3-メトキシ-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(調製 26)および 0.07 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。ジエチルエーテル:ヘプタン中での摩砕により精製。
5 3-(2-クロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン	2-クロロフェニル	LCMS Rt=1.68 分 MS m/z 220 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 4.15 (br s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 5.99 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.22-7.37 (m, 3H), 7.49 (d, 1H)	1.2 当量の 2-クロロフェニルボロン酸および 0.08 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。触媒を 80℃で添加。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、80:20 から 100:0 の酢酸エチル:ヘプタンで溶離して精製。
6 3-(2,3,5-トリクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン	2,3,5-トリクロロフェニル	MS m/z 289 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 5.15 (br s, 2H), 5.61 (br s, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.72 (s, 1H)	2,3,5-トリクロロフェニルボロン酸、1.5 当量の炭酸セシウムおよび 0.1 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。触媒を 75℃で添加。反応物を 75℃で 22 時間攪拌。さらに 0.003 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を添加し、75℃で 18 時間攪拌。トルエンからの再結晶化により精製。

10

20

30

40

【表 2 2 - 2】

7 3-(2,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン	2,5-ジクロロフェニル	MS m/z 254 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 4.23 (br s, 2H), 4.34 (br s, 2H), 6.00 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (d, 1H)	2,5-ジクロロフェニルボロン酸を使用。
8 3-(2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン	2,3-ジクロロ-5-メトキシフェニル	LCMS Rt=0.53 分 MS m/z 284 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 3.8 (s, 3H), 5.0 (br s, 2H), 5.55 (br s, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.2 (d, 1H)	1.35 当量の 2-(2,3-ジクロロ-5-メトキシ-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(調製 24)および 0.08 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。3 時間攪拌。
9 3-(3,5-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン	3,5-ジクロロフェニル	MS m/z 254 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 5.3 (br s, 2H), 5.65 (br s, 2H), 5.8 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.4 (m, 3H)	3,5-ジクロロフェニルボロン酸、2.3 当量の炭酸セシウムおよび 0.1 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。反応物を 80℃で 2 時間攪拌。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、50:50 から 65:35 の酢酸エチル:ヘプタンで溶離して精製。
10 3-(2,4-ジクロロフェニル)ピリジン-2,6-ジアミン	2,4-ジクロロフェニル	LCMS Rt=5.88 分 MS m/z 254 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 5.00 (br s, 2H), 5.59 (br s, 2H), 5.77 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.64 (d, 1H)	1.5 当量の 2,4-ジクロロフェニルボロン酸、1.2 当量の炭酸セシウムおよび 0.01 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。反応物を 80℃で 16 時間攪拌。

【表 2 2 - 3】

11 3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン	2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル	LCMS Rt=1.04 分 MS m/z 304 [MH] <sup>+</sup>  <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 4.18 (br s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 6.02 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.52 (d, 1H)  構造を gHSQC(同核単量子コヒーレンス)NMR 技術により確認した。	1.5 当量の 2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル硼酸、1.08 当量の炭酸セシウムおよび 0.08 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。2 時間攪拌。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、60:40 から 20:80 のヘプタン:酢酸エチルで溶離し、続いて、t-ブチルメチルエーテルで摩砕して精製。	10
12 3-[5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン	5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ): 4.21 (br s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 6.00 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.41 (s, 1H)	小さな密閉された反応バイアル(Reacti-vial(商標))中で実施、2.44 当量の 5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル硼酸およびその対応する位置異性体の混合物、2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル硼酸(調製 35)、1.1 当量の炭酸セシウムおよび 0.08 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。触媒を 75℃で添加。4.5 時間攪拌。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、70:30 から 40:60 のヘプタン:酢酸エチルで溶離して精製。位置異性体を分離。	20  30
13 3-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2,6-ジアミン	2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル	<sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 5.18 (br s, 2H), 5.67 (br s, 2H), 5.81 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H)  構造を gHSQC(同核単量子コヒーレンス)NMR 技術により確認した。	2.6 当量の 2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル硼酸(調製 36)、1.1 当量の炭酸セシウムおよび 0.078 当量のパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を使用。触媒を 75℃で添加。4 時間攪拌。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、65:35 から 25:75 のヘプタン:酢酸エチルで溶離して精製。	40

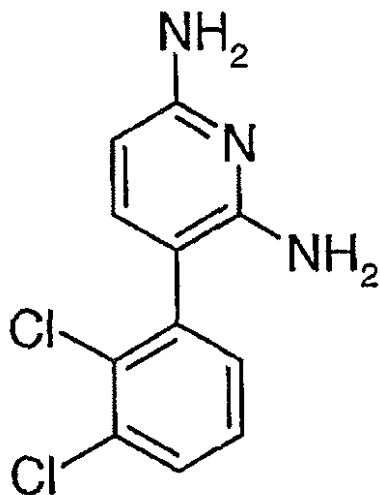
【 0 3 1 9 】

調製 1 4

3 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) ピリジン - 2 , 6 - ジアミン

【 0 3 2 0 】

## 【化 5 1】



10

3 - プロモピリジン - 2 , 6 - ジアミン ( 0 . 3 7 6 g 、 2 . 0 0 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 2 m l ) および水 ( 6 m l ) 中の懸濁液に、2 , 3 - ジクロロフェニルボロン酸 ( 0 . 5 7 3 g 、 3 . 0 0 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 0 . 5 5 2 g 、 4 . 0 0 m m o l ) およびパラジウムテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) ( 0 . 1 1 5 g 、 0 . 0 1 m m o l ) を加えた。反応物を窒素でパージし、8 0 ° で 1 8 時間加熱した。さらにパラジウムテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) ( 0 . 1 1 5 g 、 0 . 0 1 m m o l ) および 2 , 3 - ジクロロフェニルボロン酸 ( 0 . 5 7 3 g 、 3 . 0 0 m m o l ) を加え、反応物を 8 0 ° でさらに 1 8 時間加熱し、その後、真空濃縮した。残渣を酢酸エチル ( 2 0 m l ) に入れ、飽和  $K_2CO_3$  水溶液で洗浄し、その後、 $MgSO_4$  上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、9 9 : 1 のジクロロメタン : メタノールで溶離して精製し、次いで、トルエンから再結晶化させると、表題化合物 ( 0 . 1 8 0 g 、収率 3 5 % ) が得られた。

20

MP 1 7 0 ~ 1 7 2

LCMS Rt = 0 . 9 7 分

MS m / z 2 5 4 [ MH ] +

$^1H$  NMR (  $d_6$  - DMSO ) : 5 . 0 0 ( b r s , 2 H ) 、 5 . 6 0 ( b r s , 2 H ) 、 5 . 7 5 ( d , 1 H ) 、 6 . 9 0 ( d , 1 H ) 、 7 . 2 3 ( d , 1 H ) 、 7 . 3 5 ( t , 1 H ) 、 7 . 5 5 ( d , 1 H )

## 【 0 3 2 1 】

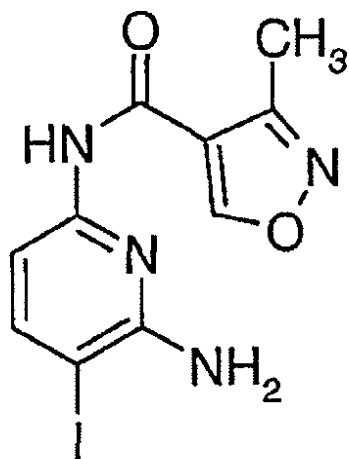
調製 1 5

N - ( 6 - アミノ - 5 - ヨードピリジン - 2 - イル ) - 3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド

## 【 0 3 2 2 】

30

【化 5 2】



10

## 方法 J

3 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 0 . 4 0 0 g 、 3 . 1 5 m m o l ) の塩化チオニル ( 1 5 m l 、 3 . 1 5 m m o l ) 懸濁液に、2 滴のジメチルホルムアミドを加えた。反応物を室温で 2 0 時間撹拌した。反応物を次いで、真空濃縮し、ジクロロメタン ( 1 0 m l ) と共沸させた。残渣を  $\text{CH}_3\text{CN}$  に溶かし、0 . 2 5 M の溶液を作った。残渣を  $\text{CH}_3\text{CN}$  中 0 . 2 5 M の酸塩化物溶液 7 . 1 2 m l ( 1 . 7 8 m m o l ) を、冷却されている 3 - ヨード - ピリジン - 2 , 6 - ジアミン ( 調製 4 4 、 0 . 3 8 0 g 、 1 . 6 2 m m o l ) およびルチジン ( 0 . 2 7 2 m l 、 2 . 4 3 m m o l ) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 2 0 m l ) 中の溶液に加えた。反応物を室温に加温し、2 4 時間撹拌し、その後、真空濃縮した。残渣を酢酸エチルに入れ、水で洗浄し、その後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をジクロロメタンと摩砕すると、表題化合物 ( 0 . 2 5 8 g 、収率 4 6 % ) が得られた。

20

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{d}_6$  -  $\text{DMSO}$  ) : 2 . 3 9 ( s , 3 H ) 、 5 . 8 3 ( b r s , 2 H ) 、 7 . 1 5 ( d , 1 H ) 、 7 . 8 5 ( d , 1 H ) 、 9 . 5 2 ( s , 1 H ) 、 1 0 . 4 3 ( s , 1 H )

30

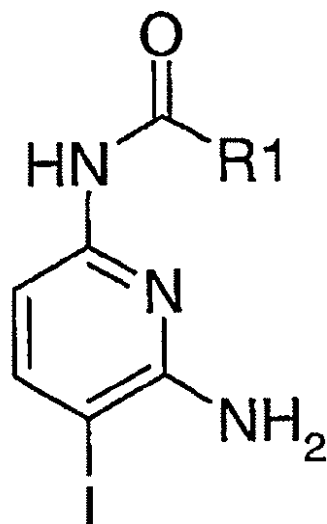
構造を NOESY ( 核オーバーハウザー効果 ) NMR 技術により確認した。

【 0 3 2 3 】

一般式 :

【 0 3 2 4 】

【化 5 3】



40

50

の次の調製を、調製 15 で上記された通りの方法 J と類似の方法により調製した。別段に述べられていない限り、調製の詳細は、参照される方法で記載された通りである。

【 0 3 2 5 】

【表 2 3】

調製番号 名称	R1	データ	調製情報
16 N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル	<sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 4.06 (s, 3H), 5.84 (br s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 10.32 (br s, 1H)	1.75 当量のルチジンおよび 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1.4 当量の酸塩化物を使用。
17 N-(6-アミノ-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル	LCMS Rt=1.03 分 MS m/z 358 [MH] <sup>+</sup> <sup>1</sup> HNMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.31 (t, 3H), 4.50 (q, 2H), 5.84 (br s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 10.31 (br s, 1H)	方法 G、1.75 当量のルチジンおよび 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から調製された 1 当量の酸塩化物を使用。酸塩化物を、塩化オキサリルを室温で 7 時間使用して調製。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、65:35 から 60:30 のヘプタン:酢酸エチルで溶離して精製。

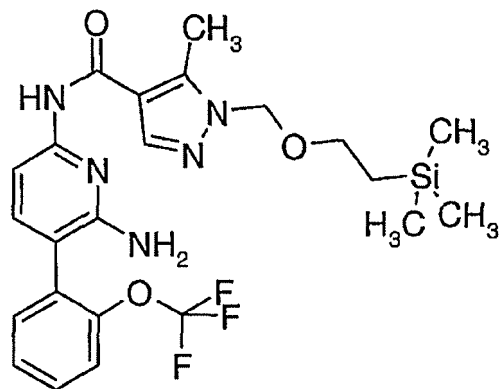
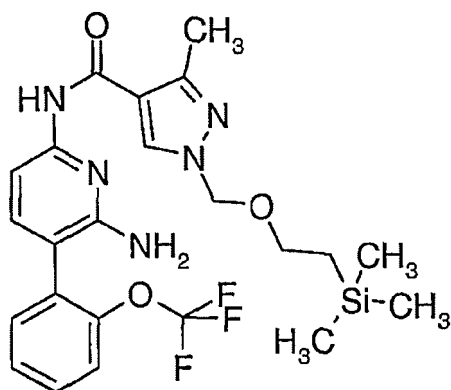
【 0 3 2 6 】

調製 18

N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチル - 1 - { [ 2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドおよび N - { 6 - アミノ - 5 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチル - 2 - { [ 2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 3 2 7 】

【化 5 4】



塩化オキサリル ( 0 . 1 2 0 m l 、 1 . 3 7 m m o l ) を 3 - メチル - 1 - { [ 2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸および 3 - メチル - 2 - { [ 2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 位置異性体の混合物としての調製 19 、 0 . 3 2 0 g 、 1 . 2 5 m m o l ) のジクロロメタン ( 5 m l ) 中の溶液に加えた。1 滴のジメチルホルムアミドを加え、

反応物を室温で3時間撹拌した。反応物を真空濃縮し、ジクロロメタンと共沸させた。残渣を $\text{CH}_3\text{CN}$  1.67 ml に溶かして、1 M の溶液を作った。1 M の酸塩化物溶液 0.1 ml (1.1 mmol) を 3 - [ 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ]ピリジン - 2, 6 - ジアミン (調製 2、0.2 g、0.743 mmol) およびルチジン (0.133 ml、1.19 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 ml) 中の溶液に加えた。反応物を室温で18時間撹拌し、次いで、真空濃縮し、ジクロロメタンおよび水に分配した。層を、相分離カートリッジを使用して分離し、有機層を真空濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して、66 : 33 の酢酸エチル : ヘプタンで溶離して精製すると、表題化合物が N1 および N2 位置異性体の混合物 (0.1 g、収率 27%) として得られた。位置異性体を分離しなかった。

10

LCMS Rt = 1.71 ~ 1.74 (2 ピーク、それぞれ位置異性体 1 種)

MS m/z 508 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{d}_6$  - DMSO) : 0.0 (d, 9H)、0.84 (m, 2H)、2.41 (s, 1.6H)、2.60 (s, 1.4H)、3.60 (m, 2H)、5.31 (br s, 2H)、5.37 (s, 1.1H)、5.47 (s, 0.9H)、7.30 (m, 1H)、7.4 ~ 7.6 (m, 5H)、8.28 (s, 0.4H)、8.70 (s, 0.6H)、9.87 (s, 0.4H 1)、9.92 (s, 0.6H)

【0328】

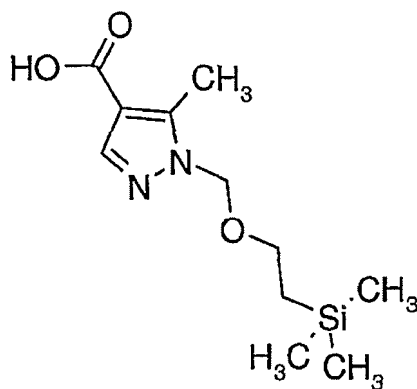
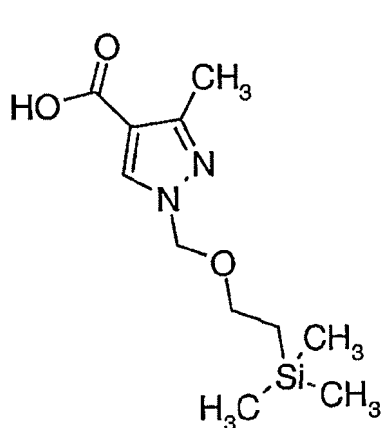
調製 19

3 - メチル - 1 - { [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メチル } - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸および 3 - メチル - 2 - { [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メチル } - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

20

【0329】

【化55】



30

エチル 3 - メチル - 1 - { [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メチル } - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートおよびエチル 3 - メチル - 2 - { [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メチル } - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (位置異性体混合物としての調製 20、0.526 g、1.85 mmol) のメタノール (10 ml) および水 (5 ml) 中の溶液に、水酸化リチウム (0.233 g、5.55 mmol) を加えた。反応物を室温で18時間撹拌し、その後、真空濃縮した。油性の残渣を 2 N の HCl 水溶液で酸性化し、すぐに、酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物が N1 および N2 位置異性体の混合物 (0.320 g、収率 68%) として得られた。位置異性体を分離しなかった。

40

MS m/z 255 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{d}_6$  - DMSO) : 0.01 (s, 9H)、0.87 (t, 2H)、2.37 (s, 1.5H)、2.55 (s, 1.5H)、3.3 (br s, 1H)、3.57 (m, 2H)、5.37 (s, 1H)、5.48 (s, 1H)、7.80 (s, 0.5H)、8.33 (s, 0.5H)

50

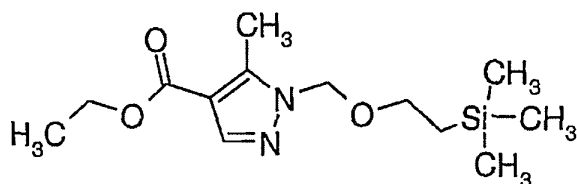
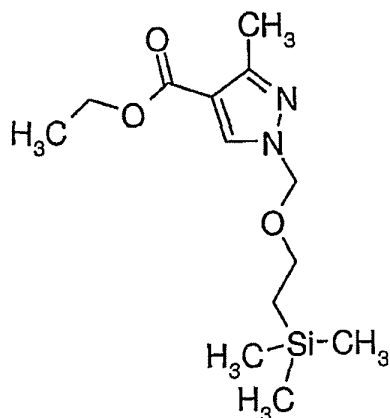
【 0 3 3 0 】

調製 2 0

エチル 3 - メチル - 1 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートおよびエチル 3 - メチル - 2 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

【 0 3 3 1 】

【 化 5 6 】



10

エチル 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート ( 調製 2 1、1 g、6 . 4 8 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( T H F、1 0 m l ) 溶液に、水素化ナトリウム ( 0 . 2 8 5 g、7 . 1 4 m m o l ) を加え、反応物を 1 0 分間攪拌した。2 - ( トリメチルシリル ) エトキシメチルクロリドを加え ( 1 . 1 9 0 g、7 . 1 4 m m o l )、反応物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応物を水 ( 2 0 m l ) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物が N 1 および N 2 位置異性体の混合物 ( 1 . 5 7 g、収率 8 5 % ) として得られた。位置異性体を分離しなかった。

20

<sup>1</sup> H N M R ( d<sub>6</sub> - D M S O ) : 0 . 0 1 ( s , 9 H )、0 . 8 9 ( t , 2 H )、1 . 2 3 ( m , 3 H )、2 . 4 0 ( s , 2 H )、2 . 5 6 ( s , 1 H )、3 . 5 8 ( m , 2 H )、4 . 2 4 ( m , 2 H )、5 . 4 0 ( s , 1 H )、5 . 5 1 ( s , 1 H )、7 . 8 7 ( s , 0 . 5 H )、8 . 4 3 ( s , 0 . 5 H )

30

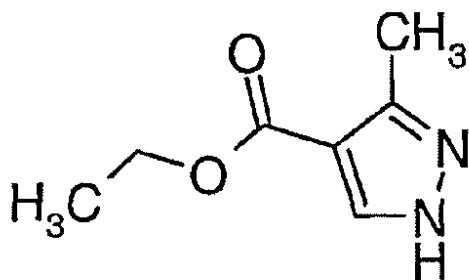
【 0 3 3 2 】

調製 2 1

エチル 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

【 0 3 3 3 】

【 化 5 7 】



40

3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 2 . 9 8 6 g、2 3 . 6 8 m m o l ) のエタノール ( 2 0 m l ) 溶液に、濃硫酸 ( 1 m l ) を加えた。反応物を還流で 6 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液に注いだ。混合物をジクロロメタン ( 3 x 5 0 m l ) で抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮した。生成物は放置すると結晶化した ( 2 . 1 0 5 g、収率 5 8 % )。

50



MS  $m/z$  155 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.36 (t, 3H)、2.59 (s, 3H)、4.32 (q, 2H)、8.00 (s, 1H)、9.22 (br s, 1H)

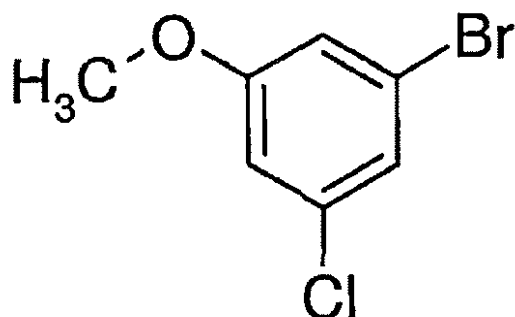
【0334】

調製 22

1 - ブロモ - 3 - クロロ - 5 - メトキシベンゼン

【0335】

【化58】



10

1 - ブロモ - 3 - クロロ - 5 - フルオロベンゼン (25 g、120 mmol) のメタノール (800 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド (64 g、1180 mmol) を加えた。反応物を還流に9日間加熱した。反応物を次いで、1/5の体積 (150 ml) まで真空濃縮し、冷却、水 (1000 ml) を加えた。混合物をジエチルエーテル (3 × 150 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 × 100 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、蒸発させると、表題化合物 (24.6 g) が得られた。

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.80 (s, 3H)、6.84 (s, 1H)、6.96 (s, 1H)、7.10 (s, 1H)

GCMS  $R_t$  = 3.86 分

MS  $m/z$  222 [MH]<sup>+</sup>

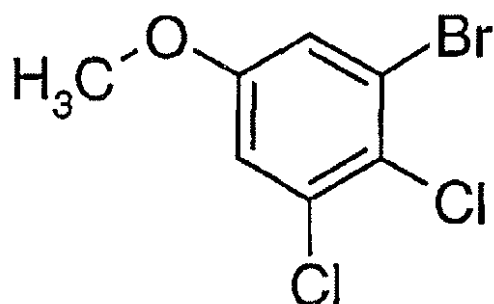
【0336】

調製 23

1 - ブロモ - 2,3 - ジクロロ - 5 - メトキシベンゼン

【0337】

【化59】



40

1 - ブロモ - 3 - クロロ - 5 - メトキシベンゼン (調製 22、6.0 g、27 mmol) およびトリクロロイソシアヌル酸 (2.3 g、9.9 mmol) をジメチルホルムアミド (100 ml) 中、50 °C で3時間撹拌した。N - ヘプタンを加え、混合物を濾過して、不溶性の不純物を除去した。混合物を次いで、真空濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、90 : 10のヘプタン : 酢酸エチルで溶離して精製すると、表題化合物が白色の固体 (5.0 g) として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.80 (s, 3H)、7.00 (s, 1H)、7.20 (s, 1H)

50

GCMS Rt = 4.60分

MS m/z 256 [MH]<sup>+</sup>

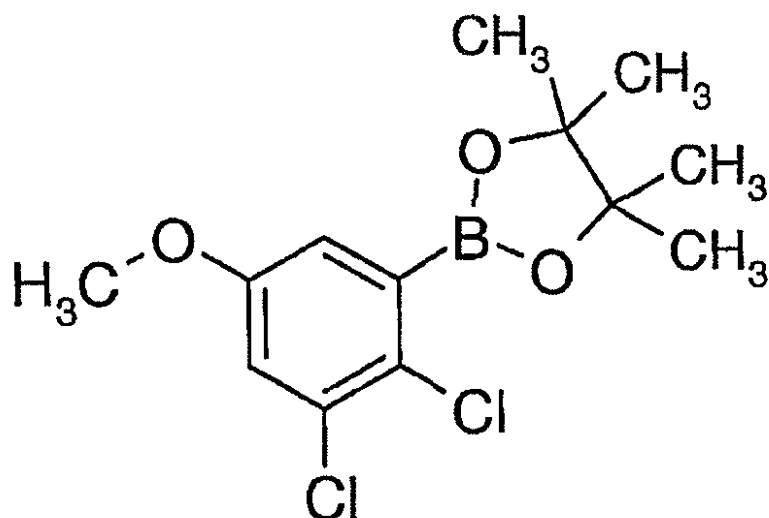
【0338】

調製24

2, (2, 3 - ジクロロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル  
- [1, 3, 2] ジオキサボロラン

【0339】

【化60】



10

20

1 - ブロモ - 2, 3 - ジクロロ - 5 - メトキシベンゼン (調製23、1.3 g、5.1 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.4 g、5.6 mmol)、酢酸カリウム(1.5 g、15 mmol)および1, 1' - [ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.37 g、0.51 mmol)を混合し、ジメチルスルホキシド(10 ml)中、83℃、密閉容器中で5時間撹拌した。混合物を次いで、氷に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機抽出物を乾燥させ、蒸発させた。残渣をn - ヘプタン中で撹拌し、濾過し、蒸発させた。この反応を3回行い、粗製物質を合わせて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、90 : 10のヘプタン : 酢酸エチルで溶離して精製すると、表題化合物が黄色のオイル(3.1 g)として得られた。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.40 (s, 12H)、3.80 (s, 3H)、7.08 (s, 1H)、7.10 (s, 1H)

GCMS Rt = 5.78分

MS m/z 304 [MH]<sup>+</sup>

【0340】

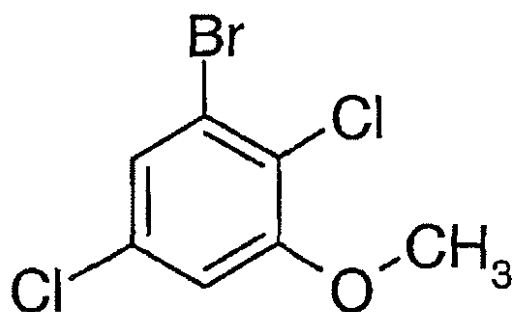
調製25

1 - ブロモ - 2, 5 - ジクロロ - 3 - メトキシベンゼン

【0341】

【化61】

40



50

1 - ブロモ - 2 , 5 - ジクロロ - 3 - フルオロベンゼン ( 40 g、160 mmol ) およびナトリウムメトキシド ( 44.3 g、820 mmol ) をメタノール ( 500 ml ) 中、還流で16時間撹拌した。反応物を周囲温度に冷却し、次いで、水 ( 500 ml ) でクエンチした。混合物をジエチルエーテル ( 3 × 300 ml ) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、蒸発させると、表題化合物が白色の固体 ( 40 g ) として得られた。

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 3.90 ( s , 3 H )、6.86 ( d , 1 H )、7.26 ( d , 1 H )

GCMS Rt = 4.58 分

MS m/z 256 [ MH ] +

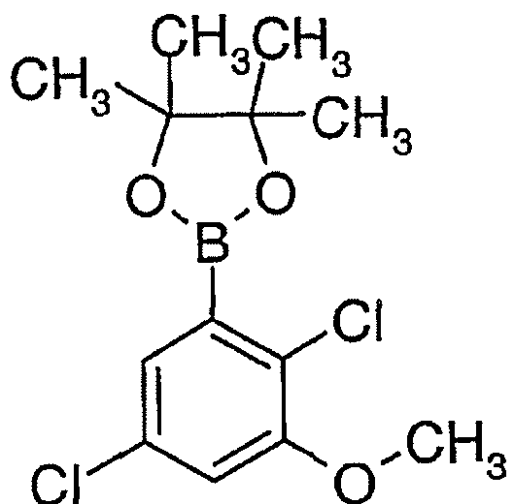
【 0342 】

調製 26

2 - ( 2 , 5 - ジクロロ - 3 - メトキシ - フェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン

【 0343 】

【 化 62 】



1 - ブロモ - 2 , 5 - ジクロロ - 3 - メトキシベンゼン ( 調製 25、10 g、39 mmol )、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 10.9 g、43 mmol )、酢酸カリウム ( 11.5 g、117 mmol ) および 1 , 1' - [ ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( II ) ( 2.8 g、4.0 mmol ) を混合し、ジメチルスルホキシド ( 100 ml ) 中で撹拌した。反応フラスコを窒素で5分間パージし、その後、80 °C に16時間加熱した。混合物を冷却し、真空濃縮した。残渣を水 ( 500 ml ) およびジクロロメタン ( 3 × 200 ml ) に分配した。有機抽出物をブライン ( 300 ml ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、蒸発させると、黒色のオイルが得られた。残渣をジエチルエーテル ( 200 ml ) に溶かし、シリカプラグで濾過すると、緑色のオイルが得られた。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して、88 : 12 のヘプタン : ジエチルエーテルで溶離して精製すると、表題化合物が白色の固体 ( 5.6 g ) として得られた。

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1.40 ( s , 12 H )、3.89 ( s , 3 H )、6.98 ( s , 1 H )、7.20 ( s , 1 H ) GCMS Rt = 5.75 分

MS m/z 304 [ MH ] +

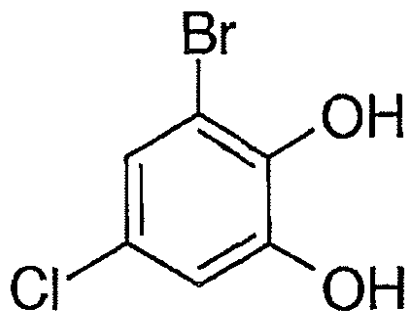
【 0344 】

調製 27

3 - ブロモ - 5 - クロロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール

【 0345 】

## 【化 6 3】



10

撈拌されている 3 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド ( 49 . 5 g、0 . 21 mol ) の 0 . 5 N の NaOH 水溶液 ( 500 ml、250 mmol ) 中の懸濁液に 40 で、過酸化水素 ( 35 % 水溶液 21 . 4 g、220 mmol ) を 15 分にわたって滴加し、生じた混合物を 16 時間撈拌した。混合物を室温に冷却し、1 N の NaOH 水溶液 ( 200 ml ) で希釈し、ジエチルエーテル ( 3 × 300 ml ) で洗浄した。水性層を濃 HCl で pH 2 まで酸性化し、ジエチルエーテル ( 3 × 200 ml ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮すると、表題化合物が赤 / 茶色の固体 ( 46 . 0 g、収率 99 % ) として得られた。

<sup>1</sup>HNMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 5 . 40 ( s , 1 H )、5 . 55 ( br s , 1 H )、6 . 88 ( d , 1 H )、7 . 05 ( d , 1 H )

MS m / z 224 [ MH ] +

MP 71 ~ 73

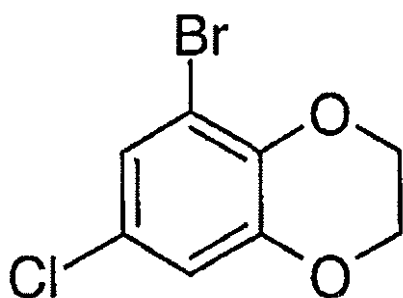
## 【 0 3 4 6 】

調製 28

5 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシシ

## 【 0 3 4 7 】

## 【化 6 4】



30

1 , 2 - ジブロモエタン ( 1 . 44 ml、16 mmol ) および臭化テトラブチルアンモニウム ( 96 mg、2 . 5 mol % ) の水 ( 8 ml ) 溶液に、還流で窒素下に、3 - ブロモ - 5 - クロロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール ( 調製 27、2 . 68 g、12 mmol ) および NaOH ( 1 . 06 g、26 . 2 mmol ) の水 ( 10 ml ) 中の混合物を 4 時間にわたって加え、生じた混合物を一晩撈拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 ( 100 ml ) で希釈した。混合物をジエチルエーテル ( 3 × 100 ml ) で抽出し、合わせた有機抽出物を真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより、90 : 10 のペンタン : ジクロロメタンで溶離して精製すると、表題化合物が黄色のオイルとして得られ、これは放置すると、黄色の固体 ( 1 . 78 g、収率 60 % ) に結晶化した。

<sup>1</sup>HNMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 4 . 27 ( t , 2 H )、4 . 35 ( t , 2 H )、6 . 86 ( d , 1 H )、7 . 10 ( d , 1 H )

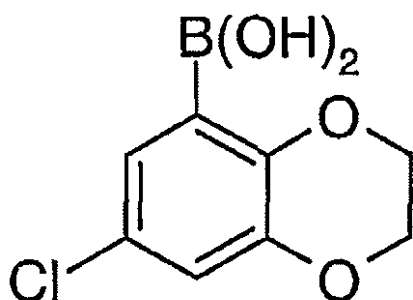
MP 56 . 5 ~ 58 . 0

## 【 0 3 4 8 】

50

## 調製 29

(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)ボロン酸  
【0349】  
【化65】



10

攪拌されている5-ブromo-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン(調製28、1.5g、6mmol)の無水Et<sub>2</sub>O(45ml)溶液に窒素下、-70℃で、n-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5Mの溶液2.63ml、6.6mmol)を加え、生じた混合物を1時間攪拌した。ホウ酸トリメチル(0.92ml、8mmol)を次いで加え、混合物を室温で一晩攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え(60ml)、水性層をジエチルエーテル(3×100ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を真空濃縮した。残渣を1MのNaOH水溶液に入れ、ジエチルエーテル(100ml)で洗浄した。水性層を次いで、2NのHCl水溶液で酸性化し(pH2)、ジエチルエーテル(3×100ml)で抽出した。有機抽出物を合わせ、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮すると、表題化合物が白色の固体(1.12g、収率87%)として得られた。

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4.30 (t, 2H)、4.37 (t, 2H)、5.62 (2H, s)、6.99 (d, 1H)、7.37 (d, 1H)

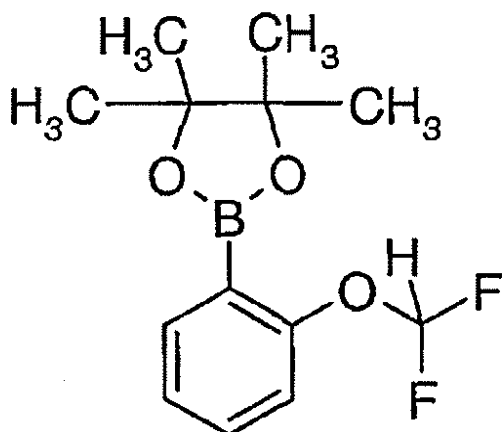
MP 125 ~ 127

【0350】

## 調製 30

2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン  
【0351】  
【化66】

30



40

1-ブromo-2-ジフルオロメトキシベンゼン(0.5g、2mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.854g、3.36mmol)、酢酸カリウム(0.88g、8.97mmol)および1,1'-[ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロ

50

ロパラジウム (II) (0.0916 g、0.112 mmol) を混合し、ジメチルホルムアミド (12 ml) 中で撹拌した。反応フラスコを窒素で5分間パージし、その後、70℃に18時間加熱した。混合物を冷却し、真空濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび飽和ブライン水溶液に分配し、その後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮すると、粗製表題化合物 (1.15 g) が得られた。

MS  $m/z$  271 [MH]<sup>+</sup>

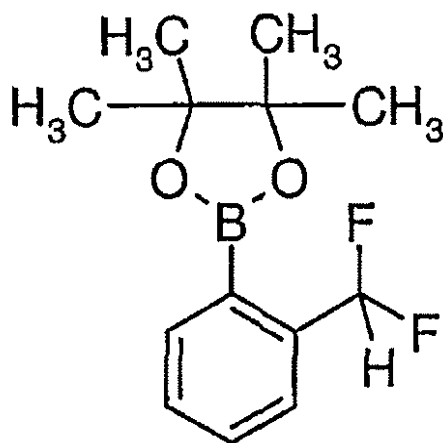
【0352】

調製 3 1

2 - [2 - (ジフルオロメチル)フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン

【0353】

【化67】



1 - ブロモ - 2 - ジフルオロメチルベンゼン (2.5 g、12 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (3.47 g、13.6 mmol)、酢酸カリウム (3.56 g、36.2 mmol) および 1, 1' - [ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (0.884 g、1.21 mmol) を混合し、ジメチルスルホキシド (25 ml) 中で撹拌した。反応フラスコを窒素で5分間パージし、80℃に10時間加熱した。混合物を冷却し、ジエチルエーテルおよび水に分配した。不溶性物質を濾過により除去し、次いで、有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮すると、粗製の表題化合物が得られた。

構造は合成の次の段階で証明した。

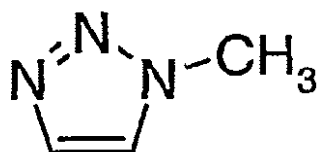
【0354】

調製 3 2

1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール

【0355】

【化68】



ナトリウム (1.8 g、79.8 mmol) およびメタノール (30 ml) から調製されたナトリウムメトキシドを、冷却されている 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール (5 g、72.5 mmol) 溶液に加え、0℃で30分間撹拌した。ヨードメタン (5 ml、79.8 mmol) を次いで滴加し、反応物を室温に加熱し、24時間撹拌した。反応物を真空濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび1Mの $\text{NaOH}$ 水溶液に分配した。有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物を黄色のオイル (2.5 g、収率

42%)として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.11 (s, 3H)、7.53 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)

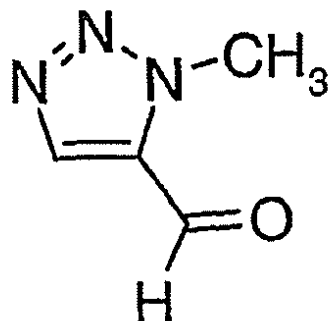
【0356】

調製33

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボアルデヒド

【0357】

【化69】



10

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール(調製32、0.1g、1.2mmol)のテトラヒドロフラン(THF、10ml)溶液に-78℃で、1.6Mのn-ブチルリチウム(0.9ml、1.4mmol)を滴加し、その間、温度を-60℃未満に維持した。反応物を-78℃で30分間攪拌し、次いで、ジメチルホルムアミド(0.14ml、1.8mmol)を加えた。反応物を室温に加温し、1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチル(3×10ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(3×10ml)で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、95:5から100:0のジクロロメタン:メタノールで溶離して精製すると、表題化合物が黄色のオイル(0.04g、収率30%)として得られた。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.10 (s, 3H)、7.88 (s, 1H)、9.55 (s, 1H)

30

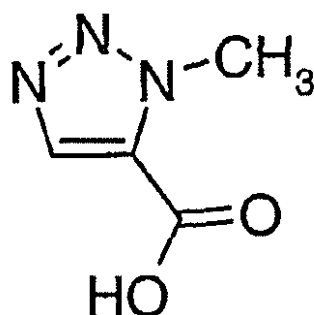
【0358】

調製34

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸

【0359】

【化70】



40

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボアルデヒド(調製33、5g、45mmol)および水酸化ナトリウム(8.59g、215mmol)の水(120ml)溶液に15℃で、過マンガン酸カリウム(5.83g、36.9mmol)の水(120ml)溶液を滴加した。反応物を室温で30分間攪拌し、次いで、還流に1時間加熱した。反応物を濾過し、濾液を濃HClでpH3に酸性化し、その後、酢酸エチル(

50

3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和ブライン水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物が得られた。

LCMS Rt = 1.72 分

MS m/z 128 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub> - CD<sub>3</sub>OD) : 4.31 (s, 3H)、8.14 (s, 1H)

【0360】

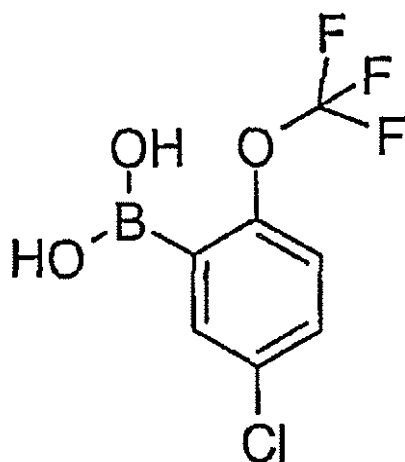
調製 35

[5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸

【0361】

【化71】

10



20

三フッ化ホウ素エーテラート (0.415 ml、3.56 mmol) およびホウ酸トリメチル (0.794 ml、7.12 mmol) をジエチルエーテル (10 ml) 中で 10 分間攪拌すると、ジメトキシフルオロボランがその場で形成した。

【0362】

4-クロロ(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (2.0 g、10.18 mmol) の無水テトラヒドロフラン (THF、30 ml) 溶液に -78 °C で、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA、1.24 g、10.7 mmol) を、続いて、シクロヘキサン中 1.3 M の sec-ブチルリチウム溶液 (7.63 ml、10.7 mmol) を加え、反応物を窒素下で 2 時間攪拌した。この反応混合物に -78 °C で次いで、予め形成させたジメトキシフルオロボラン混合物を滴加した。反応物を -78 °C で 30 分間攪拌し、室温に 30 分間加温し、次いで、水 (10 ml) でクエンチした。反応混合物をジエチルエーテル (4 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮した。精製するために、残渣をジエチルエーテル (10 ml) に溶かし、10% NaOH 水溶液 (50 ml) で洗浄した。水性層を酸性化し、酢酸エチル (3 × 40 ml) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物およびその対応する位置異性体の混合物が白色の固体 (0.862 g) として得られた。

30

40

LCMS Rt = 1.42 分

MS m/z 239 [M]<sup>-</sup>

【0363】

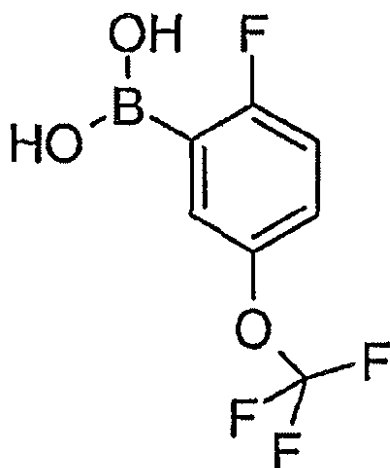
調製 36

[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸

【0364】



【化 7 2】



10

三フッ化ホウ素エーテラート (0.453 ml、3.89 mmol) およびホウ酸トリメチル (0.867 ml、7.77 mmol) を無水テトラヒドロフラン (THF、10 ml) 中で 10 分間攪拌すると、その場でジメトキシフルオロボランが形成した。

【0365】

4-フルオロ(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (2.0 g、11.1 mmol) の無水 THF (30 ml) 溶液に - 78 で、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA、1.36 g、11.7 mmol) を、続いて、シクロヘキサン中 1.4 M の sec-ブチルリチウム溶液 (8.33 ml、11.7 mmol) を加え、反応物を 2 時間、窒素下に攪拌した。この反応混合物に - 78 で次いで、予め形成させたジメトキシフルオロボラン混合物を滴加した。反応物を - 78 で 30 分間攪拌し、室温に 30 分間加温し、次いで、水 (10 ml) でクエンチした。反応混合物の体積を真空下に減らし、次いで、残渣をジエチルエーテル (10 ml) に溶かし、10% NaOH 水溶液 (50 ml) で洗浄した。水性層を酸性化し、酢酸エチル (3 × 40 ml) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物が単一の位置異性体 (1.51 g) として得られた。

20

LCMS Rt = 1.38 分

MS m/z 223 [M] -

【0366】

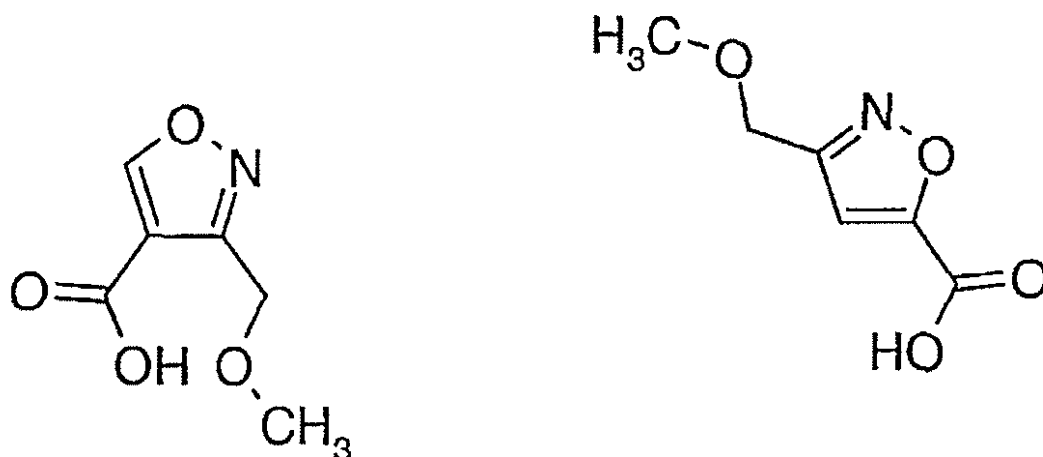
調製 37

3-(メトキシメチル)イソオキサゾール-4-カルボン酸および 3-(メトキシメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸

【0367】

30

## 【化 7 3】



10

イソオキサゾール位置異性体の混合物として調製された 3 - (メトキシメチル) イソオキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルおよび 3 - (メトキシメチル) イソオキサゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (調製 3 8、2.0 g、2.3 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (20 ml) 中の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 g、水 5 ml 中 12.5 mmol) を加え、反応物を室温で 1 時間激しく攪拌した。反応物を真空濃縮し、残渣を t - ブチルメチルエーテル (80 ml) および水 (30 ml) に分配した。水性層を分離し、濃塩酸で酸性化し、その後、t - ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮すると、位置異性体の 1 : 5 混合物が得られた。固体を温 t - ブチルメチルエーテル (10 ml) に溶かし、ヘプタン (10 ml) を加えた。再結晶化液を真空濃縮すると、イソオキサゾール位置異性体の混合物が得られ、所望の生成物で濃縮すると、1 : 3 の比 (0.3 g、収率 16%) が得られた。

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.36 (s, 2.25 H)、3.45 (s, 0.75 H)、4.55 (s, 1.5 H)、4.75 (s, 0.5 H)、7.04 (s, 0.75 H)、8.96 (s, 0.25 H)

## 【0368】

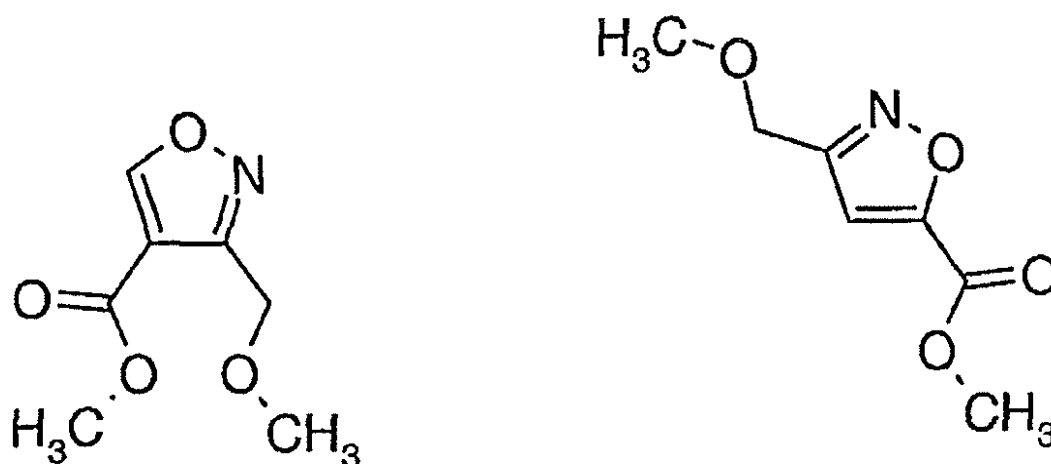
調製 3 8

30

3 - (メトキシメチル) イソオキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルおよび 3 - (メトキシメチル) イソオキサゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

## 【0369】

## 【化 7 4】



40

冷却されている N - ヒドロキシ - 2 - メトキシエタンイミドイルクロリド (調製 3 9、2.0 g、16.19 mmol) およびメチルプロピオレート (3 ml、33.0 mmol)

50

1) のトルエン (20 ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (3 ml、17.0 mmol) を滴加した。反応物を室温で1時間撹拌した。t-ブチルメチルエーテル (50 ml) および水 (50 ml) を混合物に加え、水性層の pH を 2 M の塩酸で pH 1~2 に調節した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物が分離不可能なイソオキサゾール位置異性体の混合物 (2.0 g、収率 72%) として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.41 (s, 2.55 H)、3.48 (s, 0.45 H)、3.89 (s, 2.55 H)、3.98 (s, 0.45 H)、4.59 (s, 1.7 H)、4.79 (s, 0.3 H)、7.06 (s, 0.84 H)、8.90 (s, 0.15 H)

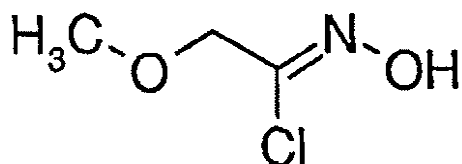
【0370】

調製 39

N-ヒドロキシ-2-メトキシエタンイミドイルクロリド

【0371】

【化75】



冷却されているメトキシアセトアルデヒドオキシム (調製 40、1.5 g、16.84 mmol) のジメチルホルムアミド (7 ml) 溶液に、N-クロロスクシンイミド (2.3 g、17.22 mmol) を加え、反応物を室温で1時間撹拌した。反応物を真空濃縮し、残渣を t-ブチルメチルエーテル (100 ml) および水 (50 ml) に分配した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物が無色のオイル (2.0 g、収率 96%) として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.4 (s, 3 H)、4.2 (s, 2 H)、8.61 (br s, 1 H)

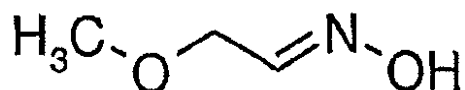
【0372】

調製 40

メトキシアセトアルデヒドオキシム

【0373】

【化76】



メトキシアセトアルデヒドジメチルアセタール (5 g、41.63 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (2.9 g、41.73 mmol) の水 (10 ml) 溶液を加えた。反応物を室温で18時間撹拌した。反応に次いで、水酸化ナトリウム水溶液 (1.67 g、水 10 ml 中 41.6 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。メタノールを真空除去し、混合物を濃塩酸で pH 5~6 に酸性化し、その後、t-ブチルメチルエーテルで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物が E/Z 異性体の 1.5:1 の混合物 (2.64 g、収率 71%) として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.4 (m, 3 H)、4.05 (d, 1.2 H)、4.3 (d, 0.8 H)、6.9 (t, 0.4 H)、7.5 (t, 0.6 H)、8.55 (br s, 0.6 H)、8.85 (br s, 0.4 H)

【0374】

10

20

30

40

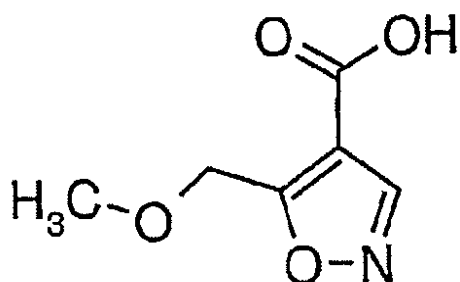
50

## 調製 4 1

5 - (メトキシメチル) イソオキサゾール - 4 - カルボン酸

【 0 3 7 5 】

【 化 7 7 】



10

メチル 5 - (メトキシメチル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (調製 4 2、1.8 g、11 mmol) を濃塩酸 (2 ml)、酢酸 (2 ml) および水 (2 ml) の 1 : 1 : 1 混合物中、還流で 6 時間撹拌した。アセトン (6 ml) を加え、混合物を真空濃縮した。固体残渣を酢酸エチルで摩砕し、濾液を真空濃縮すると、表題化合物がオフホワイト色の固体 (1.4 g、収率 85%) として得られた。

LCMS Rt = 0.86 分

MS m/z 157 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.52 (s, 3H)、4.91 (s, 2H)、8.61 (s, 1H)

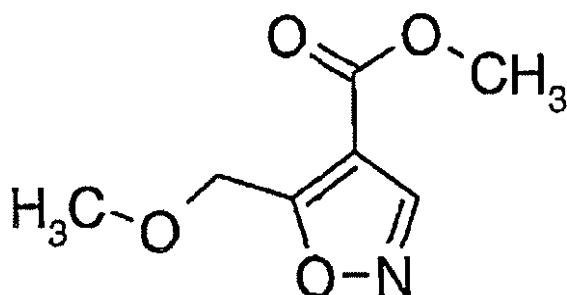
【 0 3 7 6 】

## 調製 4 2

メチル 5 - (メトキシメチル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート

【 0 3 7 7 】

【 化 7 8 】



30

メチル 2 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 4 - メトキシ - 3 - オキソブタノエート (調製 4 3、5.2 g、26 mmol) のメタノール (55 ml) 溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (1.8 g、25.8 mmol) を加え、反応物を還流で 7 時間撹拌した。反応物を真空濃縮した。固体残渣を酢酸エチルで摩砕することにより精製すると、表題化合物が固体 (3.6 g、収率 18%) として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.48 (s, 3H)、3.89 (s, 3H)、4.87 (s, 2H)、8.53 (s, 1H)

LCMS Rt = 1.06 分

MS m/z 172 [MH]<sup>+</sup>

【 0 3 7 8 】

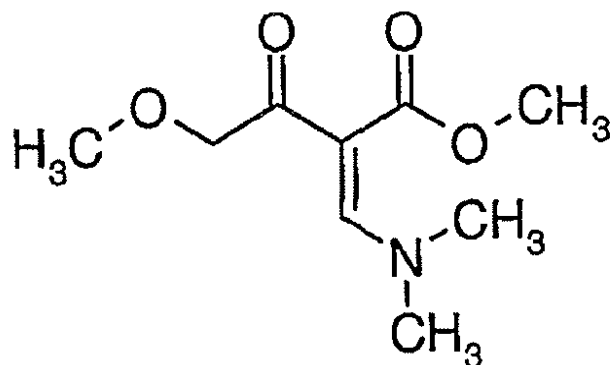
## 調製 4 3

メチル 2 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 4 - メトキシ - 3 - オキソブタノエート

【 0 3 7 9 】

40

【化 79】



10

メチル - 4 - メトキシアセトアセテート ( 9 m l 、 7 0 m m o l ) をジメチルホルムアミドジメチルアセテート ( 1 8 . 8 m l 、 1 3 9 m m o l ) に加え、反応物を 9 0 で 2 時間攪拌し、その後、室温に冷却し、1 8 時間攪拌した。反応物を真空濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、7 0 : 3 0 から 1 0 0 : 0 の酢酸エチル : ヘプタンで溶離して精製すると、表題化合物がオイル ( 7 . 6 8 g 、収率 5 0 % ) として得られた。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 2 . 8 7 ( b r s , 3 H ) 、 3 . 2 5 ( b r s , 3 H ) 、 3 . 3 9 ( s , 3 H ) 、 3 . 7 2 ( s , 3 H ) 、 4 . 3 7 ( s , 2 H ) 、 7 . 7 4 ( s , 1 H )

20

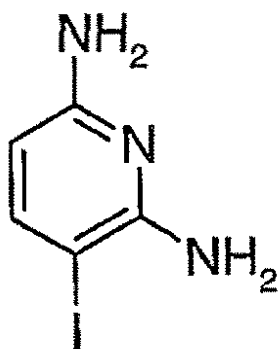
【 0 3 8 0 】

調製 4 4

3 - ヨード - ピリジン - 2 , 6 - ジアミン

【 0 3 8 1 】

【化 80】



30

4 4 a ) 2 , 6 - ジアミノピリジン ( 2 0 g 、 0 . 1 8 m o l ) の 2 - メチル - テトラヒドロフラン ( 4 0 0 m l ) 溶液に、炭酸カリウム ( 2 5 . 3 g 、 0 . 1 8 m o l ) を加えた。この懸濁液に、ヨウ素 ( 4 6 . 6 g 、 0 . 1 8 m o l ) の 2 - メチル - テトラヒドロフラン ( 1 0 0 m l ) 溶液を 1 時間にわたって滴加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物をセライトパッドで濾過し、濾液を集め、水 ( 2 0 0 m l ) および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ジクロロメタンと共沸させて真空濃縮すると、明茶色の固体が得られた。固体をメタノール ( 5 0 0 m l ) 中で 1 5 分間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を集め、真空濃縮した。残渣をメタノール ( 5 0 m l ) と共にさらに 1 5 分間攪拌した。固体を濾過により集め、乾燥させると、オフホワイト色の固体 1 4 . 3 g が得られた。濾液を真空濃縮し、再び、メタノール ( 1 5 m l ) と共に攪拌した。生じた固体を濾過すると、固体 1 2 . 2 g が得られた。これら 2 つのバッチを合わせると、表題化合物 2 6 . 5 g ( 6 2 % ) が得られた。

40

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{d}_6$  -  $\text{DMSO}$  ) : 5 . 4 2 ( s , 2 H ) 、 5 . 5 6 ( d , 2 H ) 、 5 . 6 5 ( s , 2 H ) 、 7 . 3 6 ( d , 1 H ) 。

50

## 【 0 3 8 2 】

4 4 b ) 3 - ヨード - ピリジン - 2 , 6 - ジアミンはまた、次の方法に従って調製することができる：

工業用加メチルエタノール（エタノール中 3 ~ 5 % のメタノール、2 0 0 m l ）およびトリエチルアミン（2 5 . 4 m l 、1 8 3 m m o l ）の溶液に、2 , 6 - ジアミノピリジン（2 0 g 、1 8 3 m m o l ）を加え、内容物を 3 0 分間攪拌すると、溶液が得られた。ヨウ素（4 6 . 5 g 、1 8 3 m m o l ）の工業用加メチルエタノール（3 0 0 m l ）溶液を次いで、2 . 5 ~ 3 . 5 時間にわたって滴加したが、その際、温度を 2 5 に維持し、反応物を、さらに 2 時間攪拌した。1 0 % w / v のチオ硫酸ナトリウム水溶液（水 2 0 0 m l 中 2 0 g ）を加え、反応物を 1 . 5 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、体積を 1 0 m l / g から 2 5 m l / g に保持するために水を加えながら、全てのエタノールが除去され、ベージュ色の懸濁液が生じるまで、有機層を 4 0 で真空濃縮した。懸濁液を濾過し、乾燥させると、表題化合物（5 5 % ）が得られた。

10

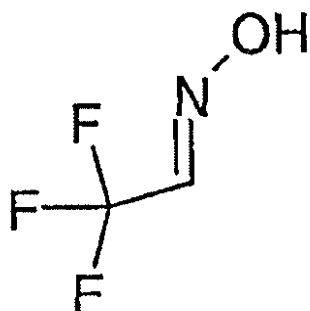
## 【 0 3 8 3 】

調製 4 5

トリフルオロ - アセトアルデヒドオキシム

## 【 0 3 8 4 】

## 【 化 8 1 】



20

トリフルオロアセトアルデヒドメチルヘミアセタール（1 0 g 、7 7 m m o l ）および塩酸ヒドロキシルアミン（5 . 5 0 g 、7 9 m m o l ）のメタノール（1 5 m l ）および水（3 5 m l ）中の溶液に 0 で、水酸化ナトリウム（5 0 % 水溶液）（1 8 m l ）を徐々に加えた。反応混合物を次いで、攪拌しながら室温に 1 6 時間にわたって加温した。ヘプタン（5 0 m l ）を加え、層を分離した。水性層を次いで、塩酸（6 M 水溶液）（3 0 m l ）を加えることにより酸性化し、次いで、ジエチルエーテル（2 × 1 0 0 m l ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、大気圧で蒸発させると、粗製の表題化合物が 1 : 2 のエーテレートとして、無色のオイル（1 6 . 7 7 g 、オキシム 7 . 5 g 含有、8 6 . 3 % ）として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

30

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7 . 4 5 ~ 7 . 5 0 ( m , 1 H ) 、9 . 5 8 ( s , 1 H ) 。

## 【 0 3 8 5 】

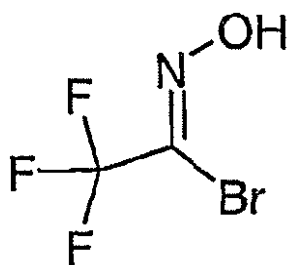
40

調製 4 6

( 1 Z ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - ヒドロキシエタンイミドイルプロミド

## 【 0 3 8 6 】

## 【化 8 2】



氷冷却されたトリフルオロ - アセトアルデヒドオキシム（調製 4 5、6 6 . 3 mmol のオキシム 7 . 5 g を含有する 2 : 1 エーテレート 1 6 . 7 7 g）の無水 N , N - ジメチルホルムアミド（1 0 ml）溶液に、N - ブロモスクシンイミド（1 2 g、6 7 mmol）の無水 N , N - ジメチルホルムアミド（2 0 ml）溶液を 4 5 分にわたって滴加した。反応混合物を次いで、撹拌しながら 4 時間にわたって室温に加温した。ジエチルエーテル（1 5 0 ml）および水（1 0 0 ml）を加え、層を分離した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、大気圧で蒸発させると、粗製の表題化合物が 1 : 1 . 5 のエーテレートとして、黄色のオイル（1 7 . 4 g、オキシム 1 2 . 0 g 含有、9 4 %）として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8 . 0 2 (s , 1 H)。

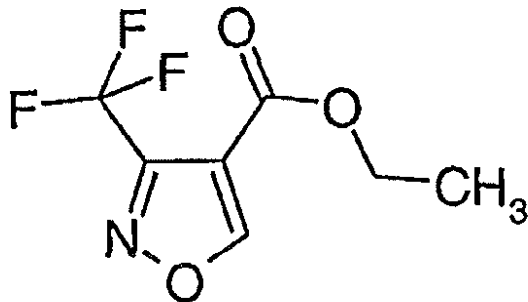
## 【0 3 8 7】

調製 4 7

3 - トリフルオロメチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

## 【0 3 8 8】

## 【化 8 3】



アクリル酸ジメチルアミノ（5 . 0 g、3 5 mmol）のトルエン（5 0 ml）溶液に、プロモ - オキシム（調製 4 6、6 . 0 g + エーテル、3 1 mmol）を滴加し、生じた溶液を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、次いで、t - ブチルメチルエーテル（6 0 ml）および水（2 0 ml）を加えた。層を分離し、有機層を希塩酸（2 0 ml）で、次いで、水（2 0 ml）およびブライン（1 0 ml）で洗浄した。有機フラクションを次いで、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させると、表題化合物がオレンジ色 / 茶色のオイル（4 . 6 5 g、7 2 %）として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1 . 3 5 (t , 3 H)、4 . 3 6 (q , 2 H)、9 . 0 3 (s , 1 H)。

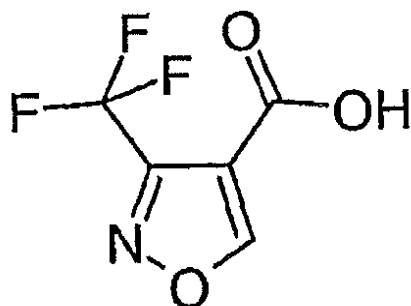
## 【0 3 8 9】

調製 4 8

3 - トリフルオロメチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸

## 【0 3 9 0】

## 【化 8 4】



10

3 - トリフルオロメチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (調製 47、1.00 g、4.78 mmol)、氷酢酸 (4 ml)、濃塩酸 (2 ml、20 mmol) および水 (2 ml、200 mmol) を撹拌しながら 70 で 2 時間加熱した。溶媒を真空蒸発により除去し、残渣を室温で 16 時間放置した。水 (40 ml) および t - ブチルメチルエーテル (80 ml) を加え、層を分離した。有機層を希塩酸 (20 ml) で洗浄し、次いで、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させると、表題化合物が茶色のゴム (70 mg、8%) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

## 【0391】

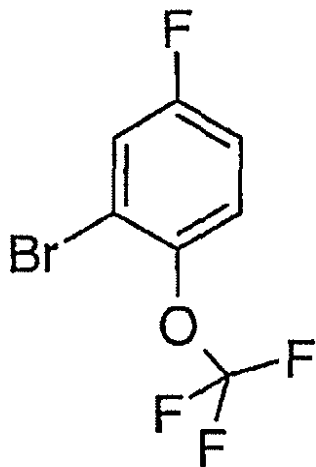
調製 49

20

[2 - (トリフルオロメトキシ) - 5 - フルオロ - 1 - ブロモ] ベンゼン

## 【0392】

## 【化 8 5】



30

撹拌されている 3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメトキシアニリン (30 g、0.12 mol) の塩酸 (6 N 水溶液) (300 ml) 溶液に、亜硝酸ナトリウム (9.7 g、0.14 mol) の水 (30 ml) 溶液を 0 で滴加した。反応系が透明になるまで、生じた混合物を 0 ~ 5 で 1 時間撹拌した。テトラフルオロホウ酸 (40% 水溶液) (90 ml) を次いで、15 分にわたって滴加した。生じた混合物を再び、0 ~ 5 で 1 時間撹拌し、次いで、濾過した。フィルターケーキを冷水 (100 ml) およびジエチルエーテル (100 ml) で洗浄し、次いで、真空乾燥させると、テトラフルオロホウ酸ヒドラジニウムが白色の固体 (35 g、84%) として得られた。この固体 (8.5 g、0.024 mol) を次いで、140 まで徐々に加熱し、この温度で、窒素雰囲気下に 1 時間保持した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下に蒸留すると、表題化合物が無色のオイル (4.86 g、78%) として得られた。

40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.02 ~ 7.09 (m, 1H)、7.26 ~ 7.29 (m, 1H)、7.33 ~ 7.38 (m, 1H)。

LCMS (30 分)  $R_t$  = 6.9 分 MS  $m/z$  258 [ $\text{MH}^+$ ]

50



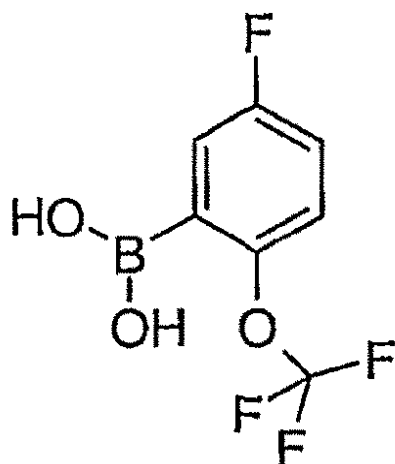
【 0 3 9 3 】

調製 5 0

[ 2 - ( トリフルオロメトキシ ) - 5 - フルオロフェニル ] ホウ酸

【 0 3 9 4 】

【 化 8 6 】



10

臭化イソプロピルマグネシウム溶液 ( テトラヒドロフラン中 2 M の溶液 ) ( 8 3 m l 、  
 0 . 1 6 6 m o l ) を攪拌されている 2 - ( トリフルオロメトキシ ) - 5 - フルオロ - 1  
 - プロモベンゼン ( 調製 4 9 、 2 7 . 6 g 、 0 . 1 0 7 m o l ) の無水テトラヒドロフラン  
 ( 1 2 5 m l ) 溶液に - 1 0 で窒素雰囲気下に滴加した。生じた混合物を室温で 2 時  
 間攪拌した。ホウ酸トリイソプロピル ( 2 6 . 1 g 、 0 . 1 3 9 m o l ) を次いで、 - 1  
 0 で滴加し、生じた混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。塩酸 ( 1 N 水溶液 ) ( 1 0 0 m  
 l ) を 0 で滴加し、混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。酢酸エチル ( 1 5 0 m l ) を加  
 え、層を分離し、水性層をさらに酢酸エチル ( 2 × 1 5 0 m l ) で抽出した。有機抽出物  
 を合わせ、真空濃縮した。残渣を水酸化カリウム ( 1 0 % 水溶液 ) ( 5 0 m l ) に溶かし  
 、ジエチルエーテル ( 2 × 1 5 0 m l ) で抽出した。分離された水性層を、塩酸 ( 1 N 水  
 溶液 ) ( 1 0 0 m l ) を加えることにより p H 約 4 に酸性化し、酢酸エチル ( 3 × 1 5 0  
 m l ) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空  
 蒸発させると、オフホワイト色の固体が得られた。分取 H P L C により精製すると、表題  
 化合物がオフホワイト色の固体 ( 5 . 8 2 g 、 2 4 % ) として得られた。

20

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{d}_6$  -  $\text{DMSO}$  ) : 7 . 2 3 ~ 7 . 3 2 ( m , 3 H ) 、 7 . 5 3 ~ 7 . 5 5  
 ( m , 1 H ) 、 8 . 3 6 ( b r s , 1 H ) 。

$\text{MS}$   $m/z$  2 2 3 [  $\text{MH}$  ] -

30

【 0 3 9 5 】

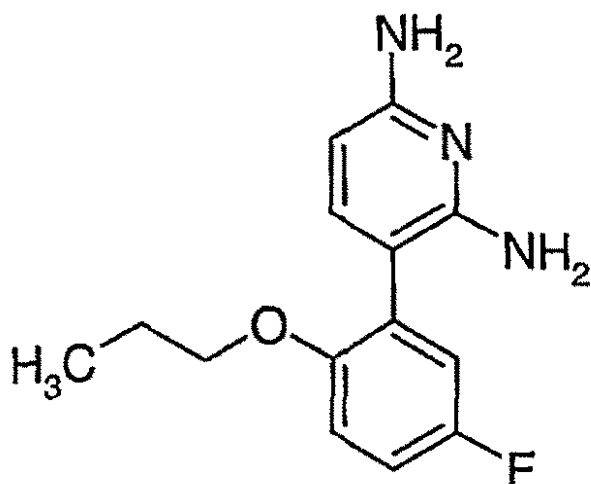
調製 5 1

3 - ( 5 - フルオロ - 2 - プロポキシフェニル ) - ピリジン - 2 , 6 - ジアミン

【 0 3 9 6 】

40

## 【化 8 7】



10

3 - ヨードピリジン - 2 , 6 - ジアミン ( 調製 4 4 、 1 . 5 g 、 6 . 3 8 m m o l ) のエタノール ( 5 m l ) および水 ( 5 m l ) 中の懸濁液に、5 - フルオロ - 2 - プロボキシフェニルホウ酸 ( 1 . 6 g 、 8 . 1 0 m m o l ) および炭酸ナトリウム ( 7 4 4 m g 、 7 . 0 2 m m o l ) を加え、次いで、そのスラリーを室温で窒素下に、10 分間撹拌した。パラジウム ( 0 ) ビス ( ジベンジリデンアセトン ) ( 0 . 0 8 8 g 、 0 . 1 5 3 m m o l ) およびトリ - t e r t - ブチルホスフィン ( トルエン中 1 M の溶液、1 . 2 8 m l 、 1 . 2 8 m m o l ) を加え、反応物を 8 0 ° で 6 時間加熱し、その後、真空濃縮した。残渣を酢酸エチル ( 1 0 0 m l ) に入れ、水 ( 3 × 5 0 m l ) 、次いで、ブライン ( 5 0 m l ) で洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより、1 : 9 から 8 : 2 の酢酸エチル : ヘプタンで溶離して精製すると、表題化合物が黄色の泡 ( 0 . 5 9 1 g 、収率 3 5 % ) として得られた。

20

L C M S ( 2 分 ) R t = 0 . 9 8 分、M S m / z 2 6 2 [ M H ] +

<sup>1</sup> H N M R ( d <sub>6</sub> - D M S O ) : 0 . 8 8 ( t , 3 H ) 、 1 . 5 7 ~ 1 . 6 6 ( m , 2 H ) 、 3 . 8 7 ( t , 2 H ) 、 4 . 8 7 ( b r s , 2 H ) 、 5 . 5 0 ( b r s , 2 H ) 、 5 . 7 7 ( d , 1 H ) 、 6 . 9 3 ( d d , 1 H ) 、 6 . 9 7 ( d , 1 H ) 、 7 . 0 1 ~ 7 . 0 7 ( m , 2 H )

30

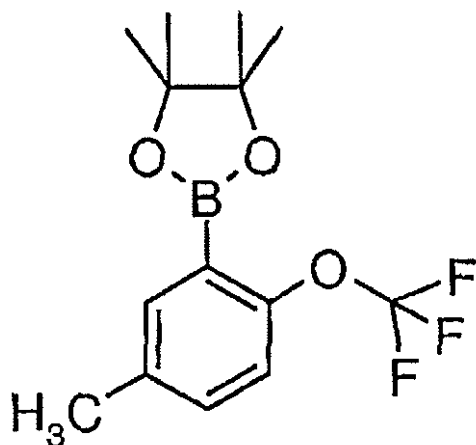
## 【 0 3 9 7 】

## 調製 5 2

2 - [ 5 - メチル - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン

## 【 0 3 9 8 】

## 【化 8 8】



40

50

1 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - トリフルオロメトキシベンゼン ( 1 . 0 g 、 3 . 9 2 m m o l ) 、 ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 1 . 4 9 g 、 5 . 8 8 m m o l ) 、 酢酸カリウム ( 1 . 5 4 g 、 1 5 . 7 m m o l ) および 1 , 1 ' - [ ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I ) ( 0 . 2 8 7 g 、 0 . 3 9 2 m m o l ) を混合し、ジメチルスルホキシド ( 2 5 m l ) 中で撹拌した。反応フラスコを窒素で 5 分間バージし、その後、100 に 10 時間加熱した。混合物を冷却し、tert - ブチルメチルエーテル ( 1 0 0 m l ) および水 ( 1 0 0 m l ) に分配した。不溶性の物質を濾過により除去し、次いで、有機抽出物を無水 M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させると、粗製の表題化合物が茶色のオイル ( 8 9 5 m g 、 7 6 % ) として得られた。物質をさらに精製することなく、次の段階に持ち越した。

10

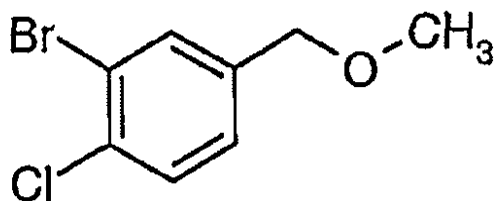
【 0 3 9 9 】

調製 5 3

2 - ブロモ - 1 - クロロ - 4 - メトキシメチル - ベンゼン

【 0 4 0 0 】

【 化 8 9 】



20

撹拌されている 4 - クロロ - 3 - ブロモフェニル - メタノール ( A m g e n 社の特許 W O 0 3 0 9 9 7 7 6 に挙げられている ) ( 9 0 0 m g 、 4 . 0 6 m m o l ) の 2 - メチル - テトラヒドロフラン ( 1 5 m l ) 溶液に、水酸化カリウム ( 9 1 2 m g 、 1 6 . 3 m m o l ) を加え、生じた懸濁液を室温で 3 0 分間撹拌した。ヨードメタン ( 1 . 0 1 m l 、 4 . 0 0 m m o l ) を次いで加え、反応物を室温で 1 6 時間撹拌した。L C M S は、反応が不完全であることを示した。水酸化カリウム ( 9 1 2 m g 、 1 6 . 3 m m o l ) を加え、生じた混合物を 5 分間撹拌し、その後、さらなるヨードメタン ( 4 . 0 4 m l 、 1 6 m m o l ) を加え、撹拌を室温で 3 時間継続した。酢酸エチル ( 6 0 m l ) および飽和ブライン溶液 ( 3 0 m l ) を加え、層を分離した。有機抽出物をさらに、飽和ブライン溶液 ( 2 x 3 0 m l ) で洗浄し、次いで、無水 M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させると、粗製の表題化合物が黄色のオイル ( 9 0 1 m g 、 9 4 % ) として得られた。

30

<sup>1</sup> H N M R ( d <sub>6</sub> - D M S O ) : 3 . 4 0 ( s , 3 H ) 、 4 . 2 1 ( s , 2 H ) 、 5 . 5 0 ( b r s , 2 H ) 、 7 . 2 1 ( d d , 1 H ) 、 7 . 4 2 ( d , 1 H ) 、 7 . 6 0 ( s , 1 H ) 。

【 0 4 0 1 】

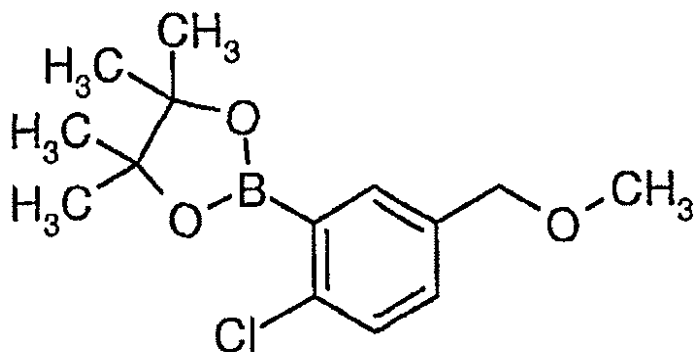
調製 5 4

2 - ( 2 - クロロ - 5 - メトキシメチルフェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン

40

【 0 4 0 2 】

【化 9 0】



10

2 - ブロモ - 1 - クロロ - 4 - メトキシメチル - ベンゼン (調製 5 3、9 0 1 m g、3 . 8 3 m m o l)、ビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 4 6 g、5 . 7 4 m m o l)、酢酸カリウム (1 . 5 0 g、1 5 . 3 m m o l) および 1, 1' - [ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0 . 2 8 0 g、0 . 3 8 3 m m o l) を混合し、ジメチルスルホキシド (1 0 m l) 中で撹拌した。反応フラスコを窒素で 5 分間パージし、その後、1 0 0 で 1 4 時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル (1 5 0 m l) および飽和ブライン溶液 (1 0 0 m l) に分配した。不溶性物質を濾過により除去し、次いで、有機抽出物を無水 M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させると、粗製の表題化合物が黒色のオイル (1 . 9 7 g、> 1 0 0 %) として得られた。物質をさらに精製することなく次の段階に持ち越した。

20

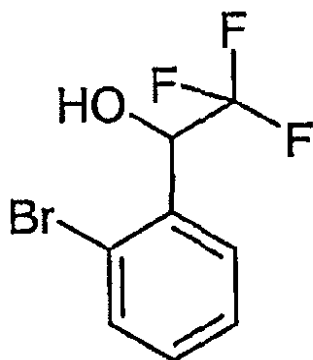
【0 4 0 3】

調製 5 5

1 - (2 - ブロモフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノール

【0 4 0 4】

【化 9 1】



30

2 - ブロモベンズアルデヒド (2 7 . 0 g、1 4 6 . 5 m m o l) およびトリメチルシリル - トリフルオロメタン (2 5 . 0 g、1 7 5 . 8 m m o l) のテトラヒドロフラン (3 0 0 m l) 溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (テトラヒドロフラン中 1 M、5 m l、5 m m o l) を 0 で滴加した。添加の後に、混合物を室温で 2 時間撹拌した。さらにフッ化テトラブチルアンモニウム水和物 (4 9 . 0 g、1 7 5 . 8 m m o l) を加え、混合物を 3 0 分間撹拌した。溶媒を真空蒸発させた。残渣をジクロロメタン (2 0 0 m l) に溶かし、塩酸 (2 N の水溶液) (4 x 1 0 0 m l) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 0 % 水溶液) (5 0 m l) で洗浄し、無水 M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させると、粗製の表題化合物が黄色のオイル (4 5 . 0 g、約 1 0 0 %) として得られた。

40

<sup>1</sup> H N M R (C D C l<sub>3</sub>) : 4 . 7 9 (b r s, 1 H)、5 . 5 8 (q, 1 H)、7 . 1 4 (t, 1 H)、7 . 2 7 (t, 1 H)、7 . 4 7 (d, 1 H)、7 . 6 3 (d, 1 H

50

)。

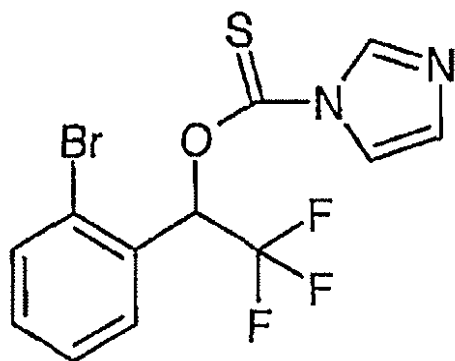
【 0 4 0 5 】

調製 5 6

イミダゾール - 1 - カルボチオ酸 O - [ 1 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ] - エステル

【 0 4 0 6 】

【 化 9 2 】



10

チオホスゲン ( 2 4 . 0 g 、 2 1 0 . 0 m m o l ) を、激しく撹拌されているイミダゾール ( 5 7 . 0 g 、 8 4 0 . 0 m m o l ) の 1 , 2 - ジクロロエタン ( 5 0 0 m l ) 懸濁液に窒素雰囲気下で少量ずつ加えた。添加の後に、反応混合物を室温で 3 0 分間撹拌した。1 , 2 - ジクロロエタン ( 1 0 0 m l ) 中の 1 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール ( 調製 5 5 、 4 6 g 、 粗製、約 1 4 0 m m o l ) を室温で加えた。添加の後に、混合物を還流で 1 0 分間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、溶媒を真空蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、石油エーテルで、次いで、石油エーテル : 酢酸エチル ( 1 0 : 1 ) で溶離して精製すると、表題化合物が黄色のオイル ( 4 1 . 5 g 、 8 1 % ) として得られた。

20

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7 . 0 9 ( s , 1 H ) 、 7 . 1 9 ( q , 1 H ) 、 7 . 3 3 ( t , 1 H ) 、 7 . 3 7 ( t , 1 H ) 、 7 . 4 8 ( d , 1 H ) 、 7 . 6 7 ( d , 2 H ) 、 8 . 3 9 ( s , 1 H ) 。

30

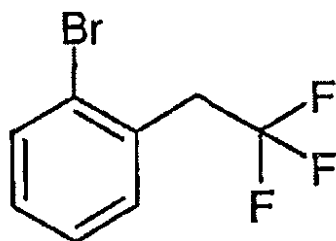
【 0 4 0 7 】

調製 5 7

1 - ブロモ - 2 ( - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - ベンゼン

【 0 4 0 8 】

【 化 9 3 】



40

イミダゾール - 1 - カルボチオ酸 O - [ 1 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ] - エステル ( 調製 5 6 、 2 7 . 0 g 、 7 3 . 8 m m o l ) のトルエン ( 4 0 0 m l ) 溶液を還流で加熱し、3つのポーションの水素化トリ - n - ブチルスズ : 初めは 2 2 g ( 7 5 . 6 m m o l ) 、 3 0 分後に追加の 1 0 g ( 3 4 . 4 m m o l ) および最後にさらに 3 0 分後に 1 1 g ( 3 7 . 8 m m o l ) で処理した。追加の後に、混合物を還流でさらに 3 0 分間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、生成物を 2 5 P a 、 6 0 ~ 1 0 0 で蒸留すると、表題化合物が無色のオイル ( 1 7 . 0 g 、 5 9 % ) として得

50

られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.59 (q, 2H)、7.13 (t, 1H)、7.25 (t, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.57 (d, 1H)。

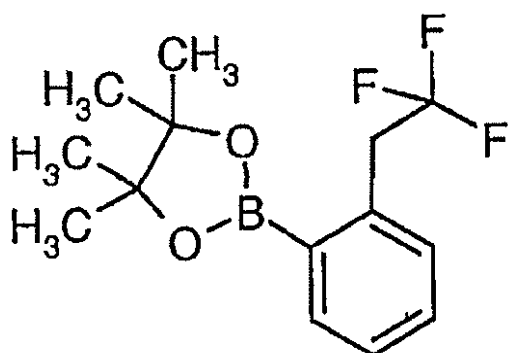
【0409】

調製 58

4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - [ 2 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) - フェニル ] - [ 1, 3, 2 ] ジオキサボロラン

【0410】

【化94】



10

化合物 1 - ブロモ - 2 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) - ベンゼン ( 調製 57、15.0 g、粗製、約 27.6 mmol )、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 10.5 g、41.4 mmol )、酢酸カリウム ( 8.1 g、82.8 mmol ) および 1, 1' - [ ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - フェロセン ] ジクロロパラジウム ( II ) ( 0.5 g、0.68 mmol ) の 1, 4 - ジオキサン ( 200 ml ) 中の混合物を、3 回脱ガスし、80 ~ 90 で 14 時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、溶媒を真空除去した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、石油エーテルで溶離して精製すると、表題化合物が淡黄色のオイル ( 5.3 g、67% ) として得られた。

MS  $m/z$  304.1 [  $M + \text{NH}_4$  ]<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.37 (s, 12H)、3.86 (q, 2H)、7.33 ~ 7.37 (m, 2H)、7.43 (t, 1H)、7.88 (d, 1H)。

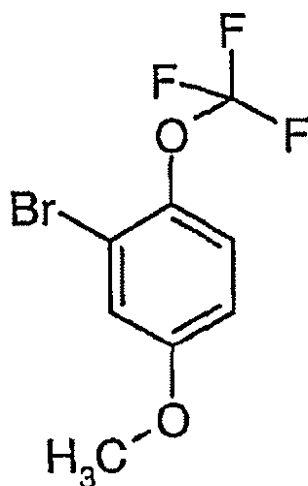
【0411】

調製 59

2 - ブロモ - 4 - メトキシ - 1 - トリフルオロメトキシ - ベンゼン

【0412】

【化95】



40

50

撈拌されている 3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェノール ( 20 . 0 g、82 . 6 mmol ) および炭酸カリウム ( 46 . 3 g、330 . 4 mmol ) のアセトン ( 600 ml ) 懸濁液に、ヨードメタン ( 46 . 9 g、330 . 4 mmol ) を窒素雰囲気下に滴加した。生じた混合物を還流で 2 時間撈拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、濾過し、濾液を真空蒸発させると、表題化合物が無色のオイル ( 19 . 8 g、93% ) として得られた。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 3 . 73 ( s , 3 H )、6 . 78 ( dd , 1 H )、7 . 08 ( d , 1 H )、7 . 18 ( dd , 1 H )。

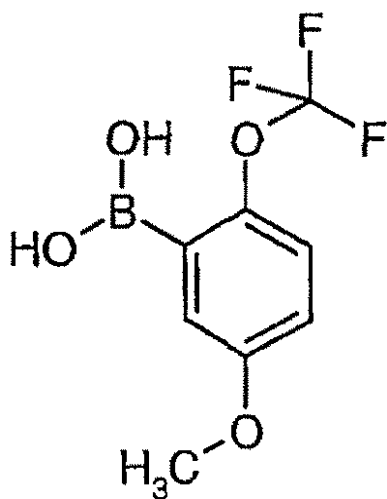
【 0413 】

調製 60

5 - メトキシ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) - フェニルボロン酸

【 0414 】

【 化 96 】



撈拌されている 2 - ブロモ - 4 - メトキシ - 1 - トリフルオロメトキシ - ベンゼン ( 調製 59、19 . 0 g、73 . 9 mmol ) の無水テトラヒドロフラン ( 400 ml ) 溶液に、n - ブチルリチウム ( ヘキサン中 2 . 5 M の溶液、44 . 2 ml、110 . 9 mmol ) を加え、その間、- 70 未満の温度を窒素雰囲気下に維持した。生じた溶液を - 70 で 1 時間撈拌した。ホウ酸トリ - イソプロピル ( 20 . 9 g、110 . 9 mmol ) を加え、混合物を - 70 でさらに 2 時間撈拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 400 ml ) でクエンチした。生じた混合物を、塩酸 ( 1 N 水溶液 ) を加えることにより pH 約 5 に酸性化した。層を分離し、有機層を水 ( 200 ml ) で洗淨し、次いで、無水  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させた。残渣を酢酸エチル : 石油エーテル ( 2 ml : 50 ml ) から再結晶化させることにより精製すると、表題化合物が白色の固体 ( 7 . 5 g、43% ) として得られた。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{d}_6$  -  $\text{DMSO}$  ) : 3 . 76 ( s , 3 H )、6 . 99 ( dd , 1 H )、7 . 06 ( d , 1 H )、7 . 18 ( dd , 1 H )、8 . 36 ( s , 2 H )。

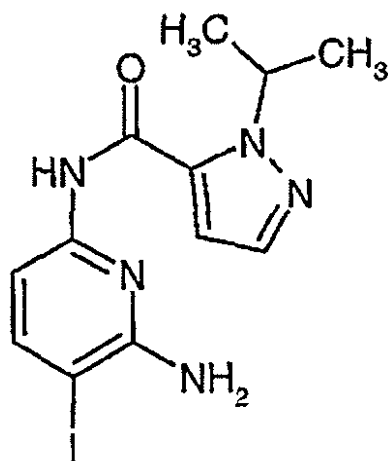
【 0415 】

調製 61

N - ( 6 - アミノ - 5 - ヨードピリジン - 2 - イル ) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 0416 】

【化 9 7】



10

方法 A、3 - ヨード - ピリジン - 2 , 6 - ジアミン ( 調製 4 4 )、1 . 6 当量のルチジンおよび 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸から調製された 1 . 5 当量の酸塩化物を使用。メタノール：酢酸エチル ( 1 : 2 ) で摩砕して精製すると、表題化合物が無色のオイル ( 6 0 8 m g、3 8 % ) として得られた。

LCMS Rt = 3 . 1 0 分、MS m / z 3 7 2 [ MH ] +

<sup>1</sup>HNMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 5 0 ( d , 6 H )、4 . 8 0 ( b r s , 2 H )、5 . 4 5 ~ 5 . 5 2 ( m , 1 H )、6 . 6 2 ( s , 1 H )、7 . 3 9 ( d , 1 H )、7 . 5 2 ( d , 1 H )、7 . 8 4 ( d , 1 H )、8 . 0 0 ( b r s , 1 H )。

20

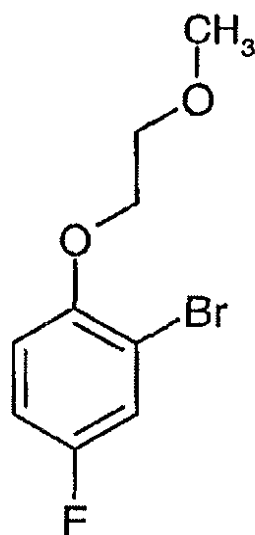
【 0 4 1 7 】

調製 6 2

2 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - ベンゼン

【 0 4 1 8 】

【化 9 8】



30

40

2 - プロモ - 4 - フルオロフェノール ( 1 . 2 g、6 . 2 8 m m o l ) のアセトニトリル ( 1 0 m l ) 溶液に、炭酸カリウム ( 2 . 7 8 g、2 0 m m o l ) および 2 - プロモエチルメチルエーテル ( 0 . 8 5 m l、9 . 5 m m o l ) を加えた。生じた溶液を還流に 1 6 時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、真空濃縮した。tert - ブチル - ジメチルエーテル ( 2 0 m l ) および水酸化ナトリウム ( 1 M 水溶液 ) ( 1 0 m l ) を加え、層を分離した。有機層を飽和ブライン溶液 ( 1 0 m l ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプ

50



タンからヘプタン：酢酸エチル（９：１）で溶離して精製すると、表題化合物が無色のオイル（１．０３ｇ、６６％）として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : ３．４６ (s, 3H)、３．７６ (t, 2H)、４．１２ (t, 2H)、６．８７ (dd, 1H)、６．９２～６．９７ (m, 1H)、７．２７ (dd, 1H)。

【０４１９】

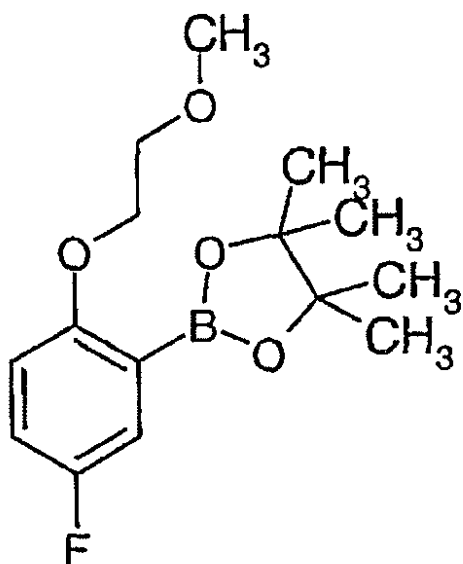
調製６３

２－〔５－フルオロ－２－（２－メトキシエトキシ）－フェニル〕－４，４，５，５－テトラメチル－〔１，３，２〕－ジオキサボロラン

【０４２０】

【化９９】

10



20

２－ブロモ－４－フルオロ－１－（２－メトキシエトキシ）－ベンゼン（調製６２、１．０ｇ、４．０１mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１．２７ｇ、５．０２mmol）、酢酸カリウム（１．５８ｇ、１６．１mmol）および１，１’－〔ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン〕ジクロロパラジウム（Ⅱ）（０．２９ｇ、０．３９mmol）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ml）中の混合物を３回脱ガスし、１００℃で１４時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、溶媒を真空除去した。粗製生成物をtert-ブチル－ジメチルエーテル（３０ml）で希釈し、arbo cel（商標）で濾過した。濾液を水（１０ml）で、次いで、飽和ブライン溶液（１０ml）で洗浄し、その後、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させた。溶液を濾過し、次いで、真空蒸発させると、粗製の表題化合物が暗茶色のオイルとして得られた。これを、tert-ブチル－ジメチルエーテル：ヘプタン（１０ml：１０ml）に溶かし、重炭酸ナトリウム（水溶液）で洗浄して、残りのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド痕跡量を除去した。これにより、表題化合物が茶色のオイル（９７５mg、８２％）として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

30

40

MS  $m/z$  297 [MH]<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : １．３１ (s, 12H)、３．４４ (s, 3H)、３．７４ (t, 2H)、４．０５ (t, 2H)、６．７８ (dd, 1H)、６．９８～７．０３ (m, 1H)、７．２８ (dd, 1H)。

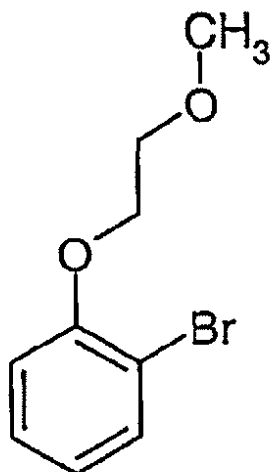
【０４２１】

調製６４

２－ブロモ－１－（２－メトキシエトキシ）－ベンゼン

【０４２２】

【化 1 0 0】



10

アセトニトリル (20 ml) 中の 2 - ブロモフェノール (4.03 g、23.0 mmol) を調製 62 の通りに処理すると、粗製の表題化合物が茶色のオイル (2.8 g、62%) として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.47 (s, 3H)、3.78 (t, 2H)、4.14 (t, 2H)、6.82 (dt, 1H)、6.90 (dd, 1H)、7.23 (dt, 1H)、7.51 (dd, 1H)。

20

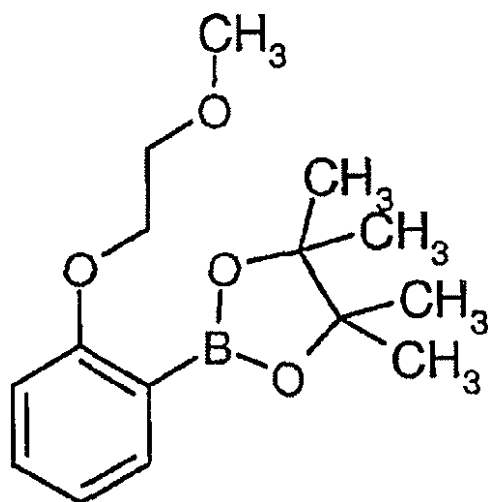
【0423】

調製 65

2 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] - ジオキサボロラン

【0424】

【化 1 0 1】



30

40

2 - ブロモ - 1 - (2 - メトキシエトキシ) - ベンゼン (調製 64、1.7 g、7.36 mmol) を調製 63 の通りに処理すると、表題化合物が茶色のオイル (1.50 g、73%) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

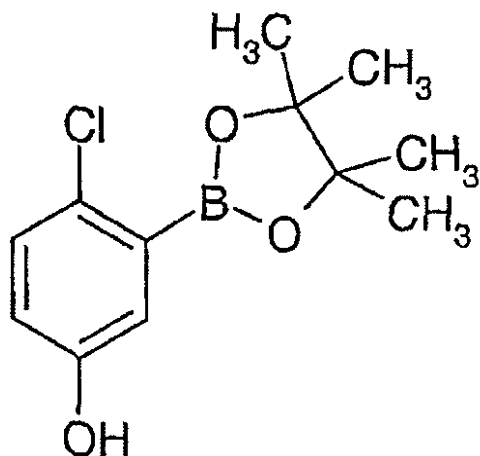
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.32 (s, 12H)、3.47 (s, 3H)、3.75 (t, 2H)、4.10 (t, 2H)、6.84 (dd, 1H)、6.93 (dt, 1H)、7.34 (dt, 1H)、7.63 (dd, 1H)。

【0425】

調製 66

50

2 - [ 2 - クロロ - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] - ジオキサボロラン  
 【 0 4 2 6 】  
 【 化 1 0 2 】



10

2 - クロロ - 5 - ヒドロキシフェニルボロン酸 ( 2 . 0 0 g 、 1 1 . 6 m m o l ) およ  
 び 2 , 3 - ブタンジオール、2 , 3 - ジメチル - 六水和物 ( 1 . 6 5 g 、 1 3 . 9 m m o  
 1 ) を一緒に、テトラヒドロフラン ( 1 1 0 m l ) 中、室温で 1 5 時間攪拌した。溶媒を  
 真空除去し、ジクロロメタン ( 2 0 m l ) を加えた。この溶液を水 ( 3 × 2 0 m l ) で洗  
 浄した。有機抽出物を真空蒸発させると、粗製の表題化合物が無色のオイル ( 2 . 7 g 、  
 9 1 % ) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

20

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 3 4 ( s , 1 2 H ) 、 4 . 6 2 ( s , 1 H ) 、 6 . 8 0  
 ( d d , 1 H ) 、 7 . 1 1 ( d , 1 H ) 、 7 . 1 9 ( d , 1 H ) 。

【 0 4 2 7 】

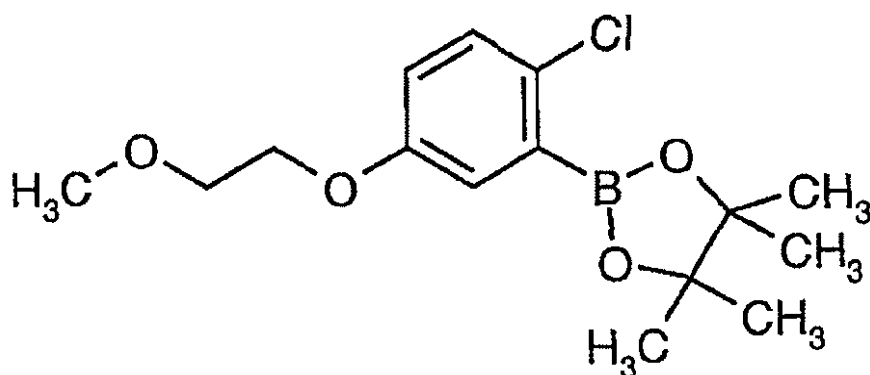
調製 6 7

2 - [ 2 - クロロ - 5 - ( 2 - メトキシエチオキシ ) - フェニル ] - 4 , 4 , 5 , 5 -  
 テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] - ジオキサボロラン

30

【 0 4 2 8 】

【 化 1 0 3 】



40

メタンスルホン酸 2 - メトキシエチルエステル ( 7 0 . 5 m g 、 0 . 5 0 m m o l ) お  
 よび 2 - [ 2 - クロロ - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] - ジオキサボロラン ( 調製 6 6 、 1 0 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l ) を一緒に  
 、 N , N - ジメチルアセトアミド ( 4 m l ) 中で攪拌した。炭酸カリウム ( 5 8 m g 、 0  
 . 4 2 m m o l ) を加え、生じた溶液を 1 0 0 に 1 0 時間加熱した。反応混合物を冷却  
 し、次いで、水 ( 1 0 m l ) でクエンチし、酢酸エチル ( 1 0 m l ) で抽出した。有機層  
 を無水  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させると、粗製の表題化合物が得られ

50

た。物質をさらに精製することなく持ち越した。

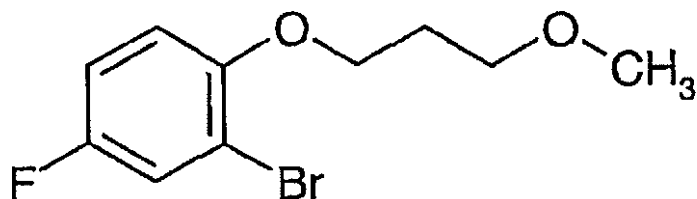
【0429】

調製68

2-ブロモ-4-フルオロ-1-(2-メトキシプロポキシ)-ベンゼン

【0430】

【化104】



10

2-ブロモ-4-フルオロフェノール(950mg、4.97mmol)および1-ブロモ-3-メトキシプロパン(1000mg、6.53mmol)をアセトニトリル(10ml)中で、調製62での通り調製すると、粗製の表題化合物が黄色のオイル(1.16g、88%)として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.90~1.98 (m, 2H) 3.23 (s, 3H)、3.48 (t, 2H)、4.06 (t, 2H)、7.11 (dd, 1H)、7.19 (dd, 1H)、7.52 (dd, 1H)。

20

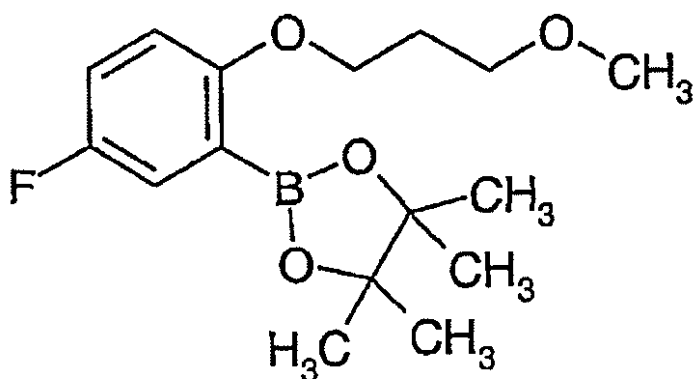
【0431】

調製69

2-[4-フルオロ-2-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン

【0432】

【化105】



30

2-ブロモ-4-フルオロ-1-(2-メトキシプロポキシ)-ベンゼン(調製68、1.15g、4.37mmol)を調製63での通り処理すると、表題化合物が暗緑色のオイル(1.55g、>100%)として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

40

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.26 (s, 12H)、1.86~1.92 (m, 2H)、3.22 (s, 3H)、3.54 (t, 2H)、3.93 (t, 2H)、6.94 (dd, 1H)、7.13~7.22 (m, 2H)。

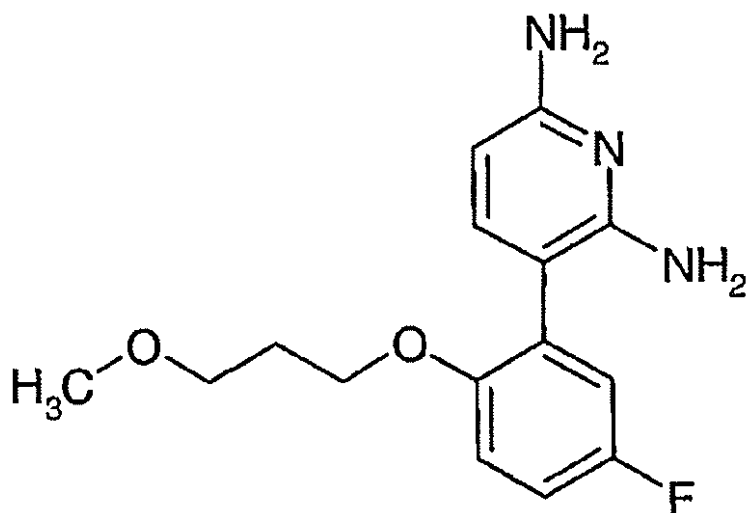
【0433】

調製70

3-[5-フルオロ-2-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-ピリジン-2,6-ジアミン

【0434】

【化 1 0 6】



10

2 - [ 4 - フルオロ - 2 - ( 3 - メトキシプロポキシ ) - フェニル ] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] - ジオキサボロラン ( 調製 6 9 、 5 8 1 m g 、 1 . 8 7 m m o l ) を調製 5 1 での通り処理すると、表題化合物が茶色のオイル ( 1 4 2 m g 、 5 7 % ) として得られた。

20

LCMS ( 2 分 ) R t = 0 . 9 2 分、MS m / z 2 9 2 [ M H ] +  
<sup>1</sup>HNMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 8 9 ~ 1 . 9 5 ( m , 2 H ) 、 3 . 2 8 ( s , 3 H ) 、 3 . 4 1 ( t , 2 H ) 、 3 . 9 9 ( t , 2 H ) 、 4 . 2 5 ( b r s , 2 H ) 、 4 . 3 6 ( b r s , 2 H ) 、 5 . 9 8 ( d , 1 H ) 、 6 . 8 9 ~ 6 . 9 8 ( m , 3 H ) 、 7 . 1 6 ( d , 1 H ) 。

【 0 4 3 5 】

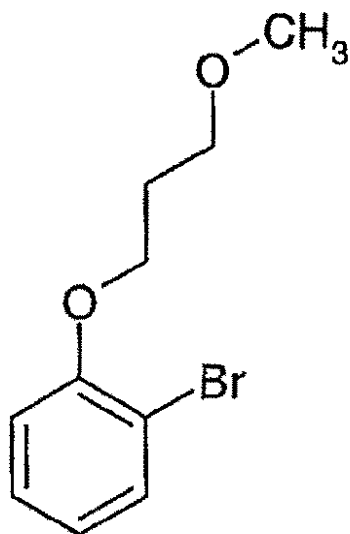
調製 7 1

2 - プロモ - 1 - ( 2 - メトキシプロポキシ ) - ベンゼン

【 0 4 3 6 】

【化 1 0 7】

30



40

2 - プロモフェノール ( 8 6 1 m g 、 4 . 9 7 m m o l ) および 1 - プロモ - 3 - メトキシプロパン ( 1 0 0 0 m g 、 6 . 5 3 m m o l ) をアセトニトリル ( 1 0 m l ) 中で、調製 6 2 での通り処理すると、粗製の表題化合物が無色の液体 ( 1 . 2 3 g 、 1 0 1 % ) として得られた。

<sup>1</sup>HNMR ( d <sub>6</sub> - DMSO ) : 1 . 9 0 ~ 1 . 9 8 ( m , 2 H ) 3 . 2 3 ( s , 3 H )

50

、 3.48 (t, 2H)、4.07 (t, 2H)、6.86 (dt, 1H)、7.09 (dd, 1H)、7.31 (dt, 1H)、7.55 (dd, 1H)。

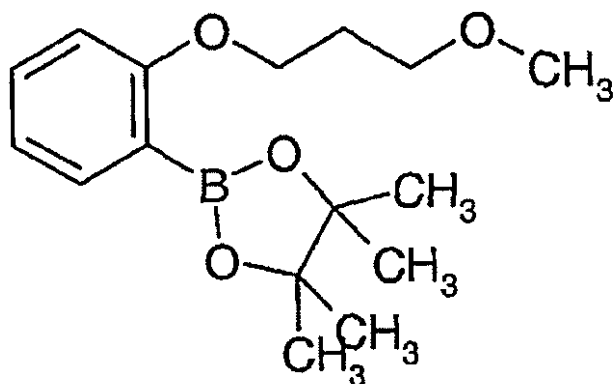
【0437】

調製 72

2 - [ 2 - ( 3 - メトキシプロポキシ ) - フェニル ] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] - ジオキサボロラン

【0438】

【化108】



10

2 - ブロモ - 1 - ( 2 - メトキシプロポキシ ) - ベンゼン ( 調製 71、1.11 g、4.53 mmol ) を調製 63 での通り処理すると、表題化合物が暗緑色のオイル ( 1.42 g、>100% ) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : 1.26 (s, 12H)、1.86 ~ 1.92 (m, 2H)、3.23 (s, 3H)、3.56 (t, 2H)、3.95 (t, 2H)、6.86 ~ 6.92 (m, 2H)、7.35 ~ 7.40 (m, 1H)。

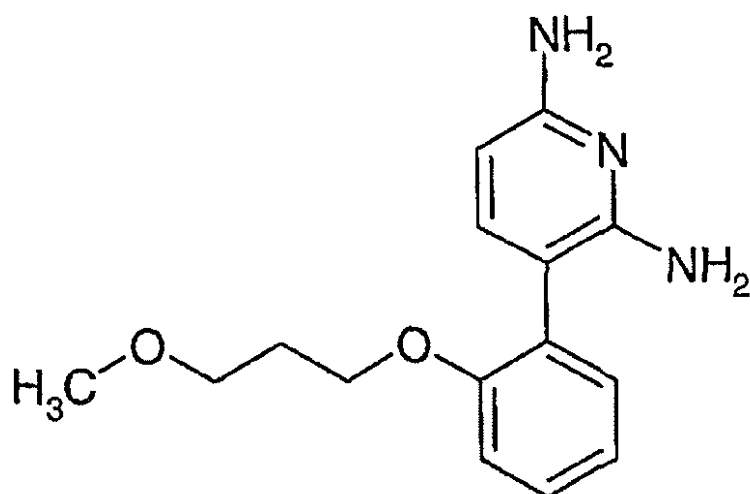
【0439】

調製 73

3 - [ 2 - ( 3 - メトキシプロポキシ ) - フェニル ] - ピリジン - 2 , 6 - ジアミン

【0440】

【化109】



30

40

2 - [ 2 - ( 3 - メトキシプロポキシ ) - フェニル ] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] - ジオキサボロラン ( 調製 72、684 mg、2.34 mmol ) を調製 51 での通り処理すると、表題化合物が茶色の固体 ( 217 mg、75% ) として得られた。

LCMS (2分) Rt = 0.90分、MS m/z 274 [MH]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : 1.80 ~ 1.87 (m, 2H)、3.18 (s, 3H)

50

)、3.36 (t, 2H)、3.98 (t, 2H)、4.72 (s, 2H)、5.40 (s, 2H)、5.78 (d, 1H)、6.92 ~ 6.96 (m, 2H)、7.01 ~ 7.03 (m, 1H)、7.10 (dd, 1H)、7.21 ~ 7.25 (m, 1H)。

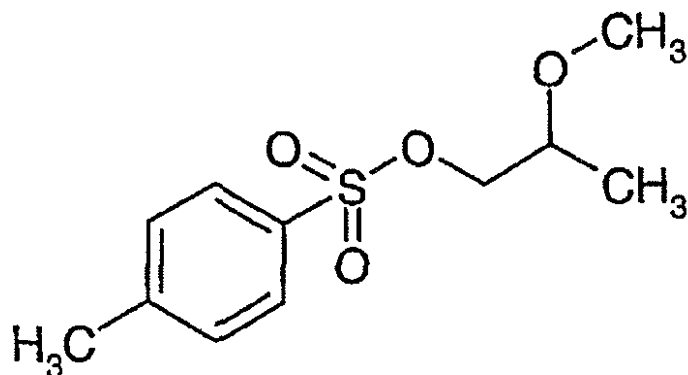
【0441】

調製 74

トルエン - 4 - スルホン酸 - 2 - メトキシプロピルエーテル

【0442】

【化110】



10

撈拌されている2 - メトキシ - プロパン - 1 - オール (1.70 g、18.86 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、2,6 - ルチジン (4.38 ml、37.9 mmol) を、続いて、塩化パラ - トルエンスルホニル (4320 mg、22.6 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で72時間撈拌した。溶媒を真空蒸発させ、次いで、酢酸エチル (100 ml) および飽和クエン酸 (水溶液) (100 ml) を加えた。層を分離し、有機抽出物をさらなる飽和クエン酸 (水溶液) (2 x 40 ml) で洗淨した。有機抽出物を次いで、飽和重炭酸ナトリウム (水溶液) (50 ml) で洗淨し、次いで、無水MgSO4上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させると、粗製の表題化合物 (4.51 g、56%) が得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

20

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.08 (d, 3H)、2.42 (d, 3H)、3.26 (s, 3H)、3.94 (s, 2H)、7.32 (d, 2H)、7.77 (d, 2H)。

30

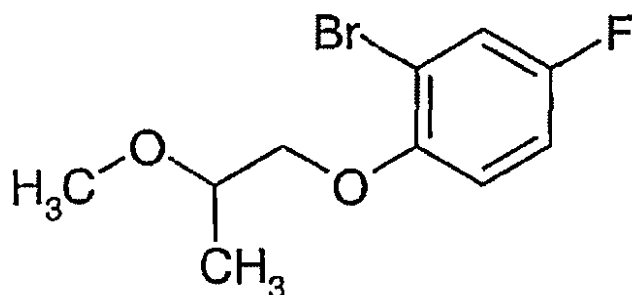
【0443】

調製 75

2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - (2 - メトキシプロポキシ) - ベンゼン

【0444】

【化111】



40

2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノール (790 mg、4.14 mmol) のアセトニトリル (12 ml) 溶液に、アセトニトリル (6 ml) 中の炭酸カリウム (1.43 g、10.3 mmol) およびトルエン - 4 - スルホン酸 - 2 - メトキシプロピルエーテル (調製 74、2.32 g、5.0 mmol) を加えた。生じた溶液を還流に16時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、真空濃縮した。tert - ブチル - ジメチルエーテル (

50

100 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム (水溶液) (100 ml) を加え、層を分離した。有機層をさらなる飽和炭酸水素ナトリウム (水溶液) (50 ml) で、次いで、水 (20 ml) で洗浄した。有機層を次いで、無水  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン：トルエン (9：1) からトルエン (100%) で溶離して精製した。望ましいフラクションを真空蒸発させ、次いで、酢酸エチルと共沸させると、表題化合物が無色のオイル (475 mg、31%) として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$  -  $\text{DMSO}$ ) : 1.15 (d, 3H)、3.30 (s, 3H)、3.62 ~ 3.70 (m, 1H)、3.95 (d, 2H)、7.18 ~ 7.23 (m, 2H)、7.55 (dd, 1H)。

10

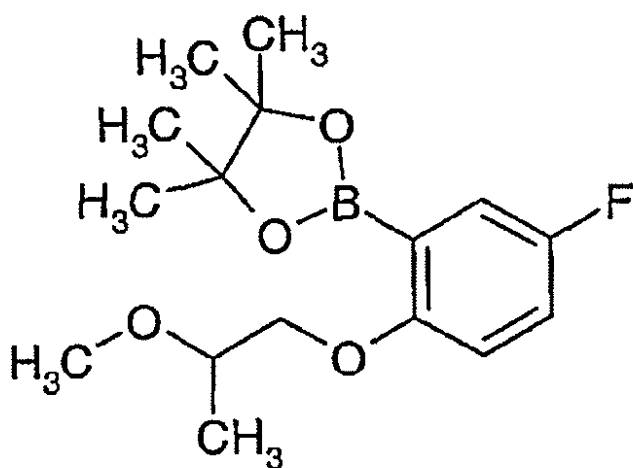
【0445】

調製 76

2 - [5 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシプロポキシ) - フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] - ジオキサボロラン

【0446】

【化 112】



20

30

2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - (2 - メトキシプロポキシ) - ベンゼン (調製 75、475 mg、1.30 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (420 mg、1.66 mmol)、酢酸カリウム (500 mg、5.16 mmol) および 1, 1' - [ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (95 mg、0.13 mmol) の  $N, N$  - ジメチルホルムアミド (4 ml) 中の混合物を 3 回脱ガスし、100 °C で 8 時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、溶媒を真空除去した。粗製生成物を  $tert$  - ブチル - ジメチルエーテル (60 ml) および飽和ブライン溶液 (30 ml) で希釈し、次いで、*arboce1* (商標) で濾過した。有機層を水 (10 ml) で、次いで、飽和ブライン溶液 (10 ml) で洗浄した後に、無水  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させた。溶液を濾過し、次いで、真空蒸発させると、粗製の表題化合物が暗茶色のオイル (577 mg、>100%) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$  -  $\text{DMSO}$ ) : 1.20 (d, 3H)、1.30 (s, 12H)、3.30 (s, 3H)、3.58 ~ 3.63 (m, 1H)、3.80 ~ 3.85 (m, 2H)、6.90 (d, 1H)、7.15 ~ 7.22 (m, 1H)。

【0447】

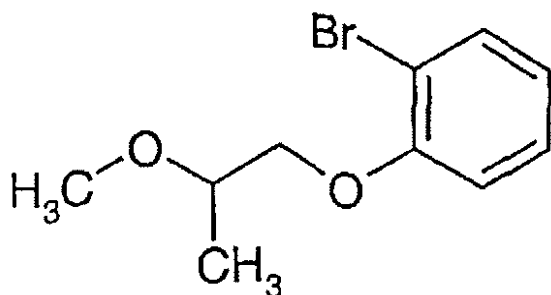
調製 77

2 - ブロモ - 1 - (2 - メトキシプロポキシ) - ベンゼン

【0448】



## 【化 1 1 3】



10

2 - ブロモフェノール (790 mg、4.14 mmol) のアセトニトリル (6 ml) 溶液を調製 75 で同様に処理すると、表題化合物が無色のオイル (580 mg、56%) として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) : 1.20 (d, 3H)、3.35 (s, 3H)、3.62 ~ 3.70 (m, 1H)、4.00 (d, 2H)、6.90 (dt, 1H)、7.10 (dd, 1H)、7.30 (dt, 1H)、7.55 (dd, 1H)。

## 【0449】

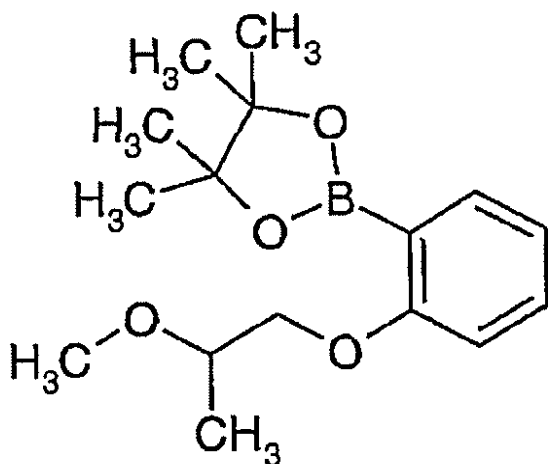
## 調製 78

2 - [2 - (2 - メトキシプロポキシ) - フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] - ジオキサボロラン

20

## 【0450】

## 【化 1 1 4】



30

2 - ブロモ - 1 - (2 - メトキシプロポキシ) - ベンゼン (調製 77、580 mg、2.31 mmol) を調製 76 で同様に処理すると、粗製の表題化合物が暗茶色オイル (1.02 g、>100%) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) : 1.10 (d, 3H)、1.25 (s, 12H)、3.35 (s, 3H)、3.58 ~ 3.63 (m, 1H)、3.80 ~ 3.95 (m, 2H)、6.86 ~ 6.92 (m, 2H)、7.40 (t, 1H)、7.45 (d, 1H)。

40

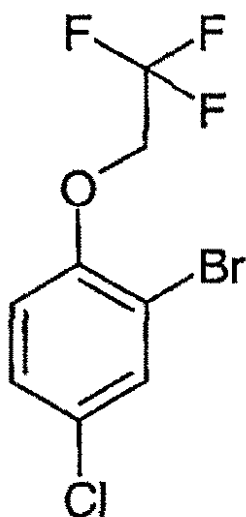
## 【0451】

## 調製 79

2 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - ベンゼン

## 【0452】

【化 1 1 5】



10

攪拌されている 2 - ブロモ - 4 - クロロフェノール ( 3 . 3 8 g 、 1 6 . 3 m m o l ) の無水 1 - メチル - 2 - ピロリジノン ( 2 5 m l ) 溶液に窒素雰囲気下で、炭酸セシウム ( 8 . 0 g 、 2 4 . 4 m m o l ) を加えた。混合物を 0 に冷却し、その後、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート ( 3 . 7 8 g 、 1 6 . 3 m m o l ) を 2 分 にわたって滴加した。反応物を室温に加温し、1 4 時間攪拌した。反応の完了を促進するために、反応混合物を 1 2 0 に 3 時間加温した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水 ( 5 0 m l ) を加えた。層を分離し、水性層をヘプタン ( 3 × 5 0 m l ) で抽出した。有機抽出物を全て合わせ、次いで、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させると、粗製の表題化合物が黄色のオイル ( 4 . 2 0 g 、 8 9 % ) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

20

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 4 . 3 9 ( q , 2 H ) 、 6 . 8 6 ( d d , 1 H ) 、 7 . 2 5 ( d d , 1 H ) 、 7 . 5 9 ( s , 1 H ) 。

【 0 4 5 3 】

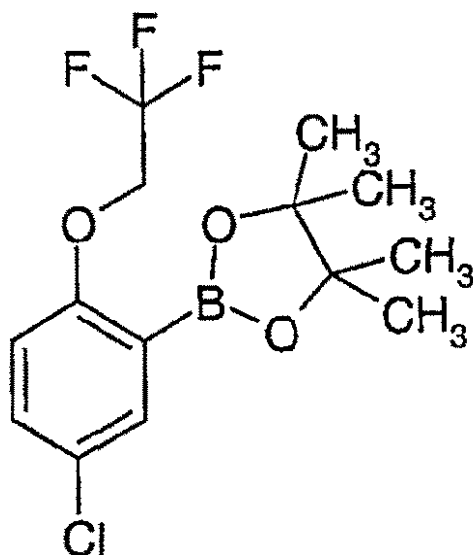
調製 8 0

30

2 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - フェニル ] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] - ジオキサボロラン

【 0 4 5 4 】

【化 1 1 6】



40

50

2 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - ベンゼン ( 調製 7 9、0 . 1 1 0 g、0 . 3 8 m m o l )、酢酸カリウム ( 0 . 3 3 6 g、3 . 4 2 m m o l ) およびビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 0 . 2 9 0 g、1 . 1 4 m m o l ) の脱ガスされたジメトキシエタン ( 4 . 5 m l ) 中の溶液に、1 , 1 ' - [ ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I ) ( 0 . 0 0 9 g、0 . 0 1 1 m m o l ) を加えた。反応混合物を 5 m l マイクロ波バイアルに密閉し、その後、マイクロ波中、1 2 0 で 2 0 分間、撹拌しながら照射した。管を次いで、室温に冷却し、その後、混合物を容器から取り出し、a r b o c e l ( 商標 ) パッドで濾過した。これを次いで、ジクロロメタン ( 5 0 m l ) で洗浄し、その後、集めた溶媒洗浄液を真空濃縮すると、粗製の表題化合物が茶色のオイル ( 1 2 8 m g、1 0 0 % ) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

10

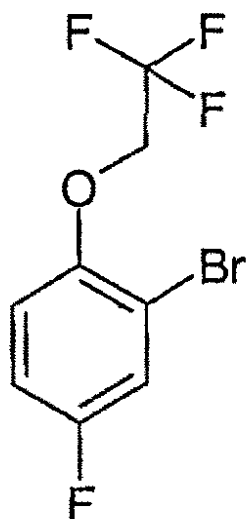
【 0 4 5 5 】

調製 8 1

2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - ベンゼン

【 0 4 5 6 】

【 化 1 1 7 】



20

30

2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノール ( 3 . 7 4 g、1 9 . 6 m m o l ) の無水 1 - メチル - 2 - ピロリジノン ( 2 5 m l ) 溶液を、調製 7 9 での通り処理すると、粗製の表題化合物が黄色のオイル ( 4 . 6 0 g、8 6 % ) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 4 . 3 8 ( q , 2 H )、6 . 8 5 ~ 7 . 0 5 ( m , 2 H )、7 . 3 7 ( d , 1 H )。

【 0 4 5 7 】

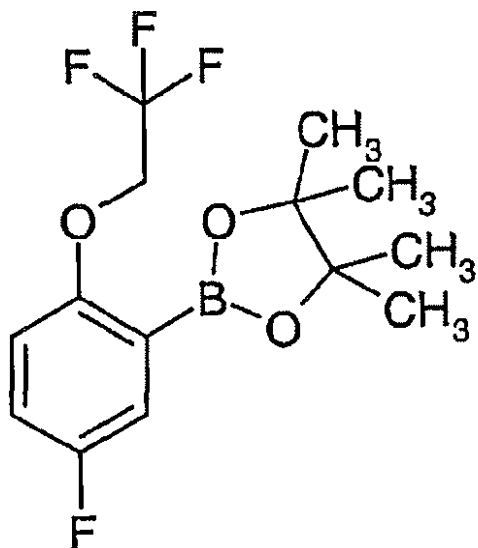
調製 8 2

2 - [ 5 - フルオロ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - フェニル ] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] - ジオキサボロラン

40

【 0 4 5 8 】

【化 1 1 8】



10

2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - ベンゼン ( 調製 8 1、0 . 1 5 0 g、0 . 5 2 m m o l ) 溶液を、調製 8 0 での通り処理すると、粗製の表題化合物が茶色のオイル ( 1 4 5 m g、1 0 0 % ) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

20

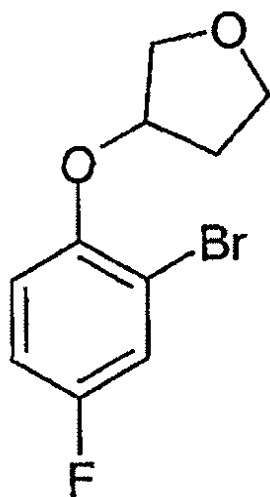
【 0 4 5 9】

調製 8 3

3 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノキシ ) - テトラヒドロフラン

【 0 4 6 0】

【化 1 1 9】



30

40

2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノール ( 5 0 0 m g、2 . 6 2 m m o l ) のアセトニトリル ( 5 m l ) 溶液に、炭酸カリウム ( 1 0 9 0 m g、7 . 8 5 m m o l ) を、続いて、3 - ブロモテトラヒドロフラン ( 1 0 0 0 m g、6 . 6 2 m m o l ) を加え、生じた溶液を 8 5 に、React i - v i a l ( 商標 ) 中で 7 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、溶媒を真空除去した。tert - ブチル - ジメチルエーテル ( 2 0 m l ) および水酸化ナトリウム ( 1 0 % 水溶液 ) ( 1 0 m l ) を加え、層を分離した。有機層をさらなる水酸化ナトリウム ( 1 0 % 水溶液 ) ( 1 0 m l ) で、次いで、飽和ブライン溶液 ( 1 0 m l ) で洗浄した。有機層を次いで、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させると、粗製の表題化合物が黄色のオイル ( 9 8 3 m g、> 1 0 0 % ) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

50

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO) : 1.83 ~ 2.22 (m, 2H)、3.82 ~ 3.89 (m, 4H)、5.03 ~ 5.12 (m, 1H)、7.11 ~ 7.15 (m, 1H)、7.18 ~ 7.23 (m, 1H)、7.53 ~ 7.55 (dd, 1H)。

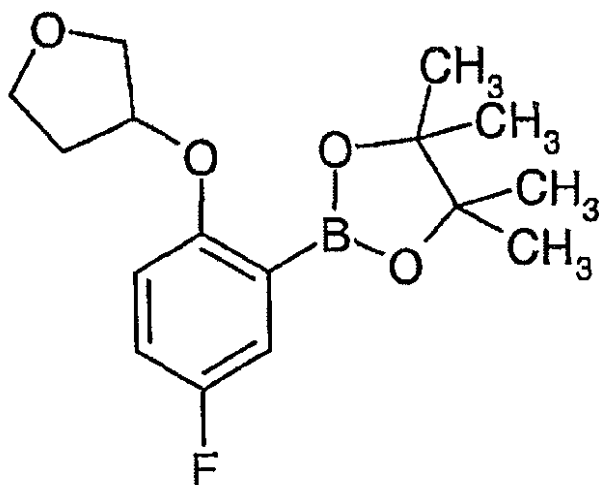
【0461】

調製 84

2 - [5 - フルオロ - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] - ジオキサボロラン

【0462】

【化120】



3 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノキシ) - テトラヒドロフラン (調製 83、0.200 g、0.77 mmol) 溶液を調製 80 での通り処理すると、粗製の表題化合物が茶色のゴム (191 mg、81%) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO) : 1.25 (s, 12H)、2.05 ~ 2.11 (m, 2H)、3.71 ~ 3.88 (m, 4H)、4.87 ~ 4.92 (m, 1H)、6.93 ~ 6.97 (m, 1H)、7.13 ~ 7.23 (m, 2H)。

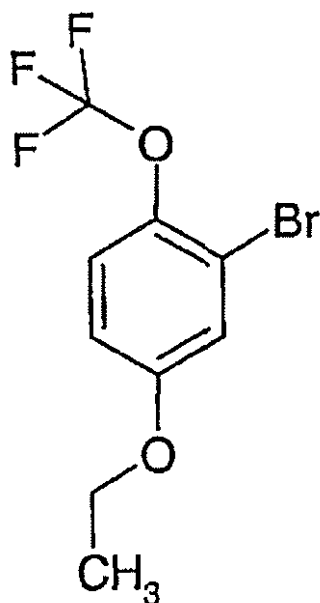
【0463】

調製 85

2 - ブロモ - 4 - エトキシ - 1 - トリフルオロメトキシ - ベンゼン

【0464】

## 【化 1 2 1】



10

3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメトキシフェノール ( 1 . 0 g 、 2 . 4 8 m m o l ) のアセトン ( 3 0 m l ) 溶液に、ヨウ化エチル ( 0 . 7 9 5 m l 、 9 . 9 4 m m o l ) を、  
続いて、炭酸カリウム ( 1 . 3 7 g 、 9 . 9 4 m m o l ) を加え、反応物を還流に 1 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、濾過し、真空濃縮した。ジクロロメタン ( 2 0 m l ) および水 ( 2 0 m l ) を加え、溶液を相分離カートリッジで濾過した。有機層を集め、真空蒸発させると、粗製の表題化合物が無色のオイル ( 8 8 4 m g 、 8 0 % ) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

20

LCMS ( 2 分 ) R t = 1 . 8 2 分、MS m / z 2 8 6 [ M H ] +  
<sup>1</sup> H - NMR ( d<sub>6</sub> - DMSO ) 1 H : 1 . 2 5 ( t , 3 H ) 、 4 . 0 5 ( q , 2 H ) 、  
 7 . 0 0 ( d d , 1 H ) 、 7 . 3 5 ( d , 1 H ) 、 7 . 4 0 ( d d , 1 H ) 。

## 【 0 4 6 5 】

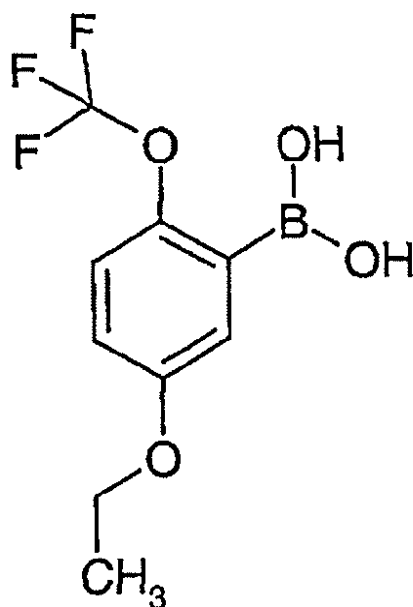
調製 8 6

30

[ 5 - エトキシ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ボロン酸

## 【 0 4 6 6 】

## 【化 1 2 2】



40

50

攪拌されている 2 - ブロモ - 4 - エトキシ - 1 - トリフルオロメトキシ - ベンゼン (調製 85、884 mg、3.10 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (シクロヘキサン中 2 M の溶液、2.33 ml、4.65 mmol) を加え、その間、-70 未満の温度を窒素雰囲気下に維持した。溶液をこの温度で 1 時間攪拌し、次いで、ホウ酸トリ - イソプロピル (875 mg、4.65 mmol) を加え、反応物を -70 でさらに 2 時間維持した。反応混合物を次いで、塩化アンモニウム (水溶液) (5 ml) を加えることによりクエンチし、続いて、塩酸 (2 N 水溶液) (10 ml) で酸性化した。層を分離し、有機層を無水  $MgSO_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させると、粗製の表題化合物が白色の固体 (552 mg、71%) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

10

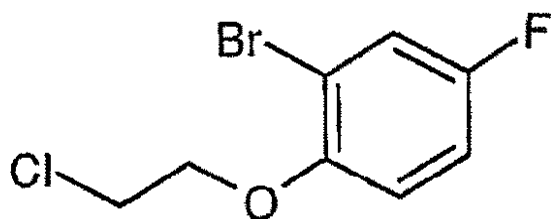
【0467】

調製 87

2 - ブロモ - 1 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - フルオロベンゼン

【0468】

【化123】



20

トルエン - 4 - スルホン酸 2 - クロロエチルエステル (2.80 g、11.93 mmol) の無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノール (2.73 g、14.30 mmol) および炭酸カリウム (3.30 g、23.90 mmol) を加えた。生じた溶液を次いで、50 で、攪拌しながら 6 時間加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を水酸化ナトリウム (1 M 水溶液、30 ml) で希釈し、*tert*-ブチルジメチルエーテル (50 ml) を加えた。層を分離し、有機抽出物を飽和ブライン溶液 (30 ml) で洗浄し、その後、無水  $MgSO_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させた。カラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル：ヘプタン (1：99 から 10：90) で溶離して精製すると、表題化合物が無色のオイル (1.50 g、50%) として得られた。

30

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) : 3.82 ~ 3.85 (t, 2H)、4.23 ~ 4.26 (t, 2H)、6.87 ~ 6.92 (m, 1H)、6.69 ~ 7.02 (m, 1H)、7.31 (dd, 1H)。

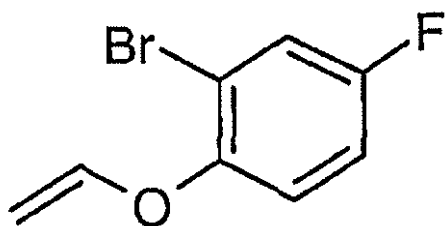
【0469】

調製 88

2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - ビニルオキシ - ベンゼン

【0470】

【化124】



40

氷冷された 2 - ブロモ - 1 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - フルオロベンゼン (調製 8

50

7、1.2 g、4.73 mmol)の無水テトラヒドロフラン(15 ml)溶液に窒素下に、固体のカリウム *tert*-ブトキシド(1.06 g、9.47 mmol)を少量ずつ5分にわたって加えた。生じた溶液を室温にし、次いで、攪拌を72時間継続した。反応混合物を真空蒸発させた。*tert*-ブチルジメチルエーテル(25 ml)および水(25 ml)を加え、層を分離した。有機抽出物を飽和ブライン溶液(20 ml)で洗浄し、次いで、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させると、粗製の表題化合物が黄色のオイル(745 mg、73%)として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

MS m/z 233 [M + NH<sub>4</sub>]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4.42 (d, 1H)、4.62 (d, 1H)、6.55 (dd, 1H)、6.69 ~ 7.02 (m, 2H)、7.30 (dd, 1H)。 10

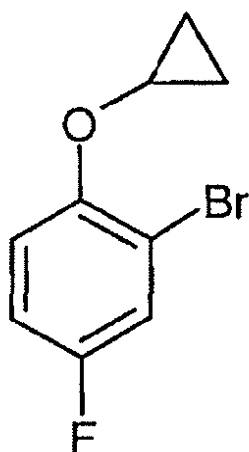
【0471】

調製89

2-ブロモ-1-シクロプロポキシ-4-フルオロ-ベンゼン

【0472】

【化125】



20

30

ジエチル亜鉛(トルエン中1 M、23 ml、23 mmol)を窒素下に攪拌しながら、2-ブロモ-4-フルオロ-1-ビニルオキシ-ベンゼン(調製88、1.0 g、4.61 mmol)のジクロロエタン(45 ml)溶液に-10 (氷-塩-MeOH)で、温度を0 未満に維持するように注意して加えた。ジクロロエタン(10 ml)中のジヨードメタン(6.17 g、23 mmol)を次いで、シリンジを介して、反応混合物に5分にわたって加えたが、その際、反応混合物が+5 未満(内部温度)で維持されるように保証した。反応混合物をこの温度で20分間攪拌し、次いで、室温にし、攪拌を72時間継続した。反応物を冷たい飽和塩化アンモニウム(水溶液)(5 ml)でクエンチし、次いで、下部有機相を除去し、水性相は、さらなるジクロロメタン(20 ml)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、*tert*-ブチルジメチルエーテル：ヘプタン(1：99から1：19)で溶離して精製すると、ほぼ純粋な表題化合物(93 mg、9%)が得られた。

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.77 ~ 0.85 (m, 4H)、3.72 ~ 3.79 (m, 1H)、6.95 ~ 7.00 (m, 1H)、7.18 (dd, 2H)、7.25 (dd, 1H)。

【0473】

調製90

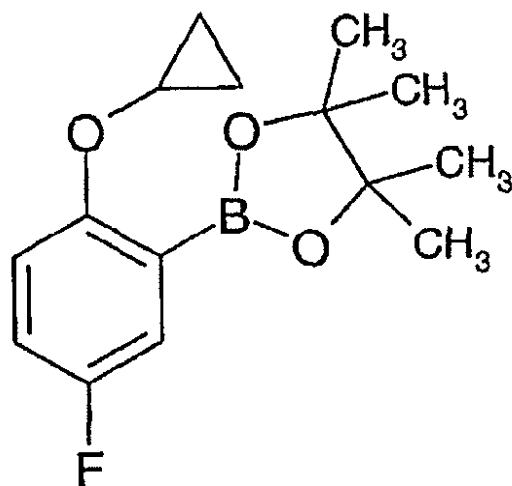
2-(2-シクロプロポキシ-5-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチ 50



ル - [ 1 , 3 , 2 ] - ジオキサボロラン

【 0 4 7 4 】

【 化 1 2 6 】



10

2 - ブロモ - 1 - シクロプロポキシ - 4 - フルオロ - ベンゼン ( 調製 8 9 、 0 . 1 0 0 g 、 0 . 4 3 m m o l ) 溶液を調製 8 0 で同様に処理すると、粗製の表題化合物が茶色のオイル ( 1 2 0 m g 、 1 0 0 % ) として得られた。物質をさらに精製することなく持ち越した。

20

【 0 4 7 5 】

Nav 1 . 8 チャンネルを阻害する式 ( I ) のピリジン誘導体の能力を、下記のアッセイを使用して測定することができる。

【 0 4 7 6 】

Nav 1 . 8 化合物での V I P R アッセイ

このスクリーニングを使用して、ヒト Nav 1 . 8 ( H E K 2 9 3 ) 発現細胞系中のテトロドトキシン耐性 ( T T X - R ) ナトリウムチャンネルに対する化合物の作用を、Aurora社の蛍光 Voltage / Ion Probe Reader ( V I P R ) の技術を利用して決定する。この実験は、FRET ( 蛍光共鳴エネルギー移動 ) に基づき、2 個の蛍光分子を使用する。第 1 の分子オキソノール ( D i S B A C <sub>2</sub> ( 3 ) ) は、高度に蛍光性で、負に荷電している疎水性イオンであり、これは、膜貫通電位を「センシング」する。これは、膜電位の変化にตอบสนองして、細胞膜の対面にある 2 つの結合部位の間で迅速に再分布しうる。この電位依存再分布は、細胞膜の一方の面に特異的に結合して、可動電位センシングイオンに対する FRET パートナーとして機能する第 2 の蛍光分子 ( クマリン ( C C 2 - D M P E ) ) を介して、レシオメトリック蛍光読み出しに変換される。アッセイを作動させることができるように、チャンネルは、開かれた状態で薬理的に保持されているべきである。これは、細胞をデルタメトリン ( Nav 1 . 8 で ) またはベラトリジン ( T T X - S チャンネルでの S H S Y - 5 Y アッセイで ) で処理することにより達成される。

30

40

【 0 4 7 7 】

細胞維持：

ヒト Nav 1 . 8 細胞を T 2 2 5 フラスコ中、5 % C O <sub>2</sub> 加湿インキュベーター内で約 7 0 % の集密度まで成長させる。培地組成は、D M E M / F - 1 2 、 1 0 % F C S および 3 0 0 μ g / m l の G e n e t i c i n e からなる。これらを、細胞解離液を使用して、スケジューリングの必要に応じて 1 : 5 から 1 : 2 0 に分割し、次の分割前に 3 ~ 4 日間成長させる。

【 0 4 7 8 】

プロトコル：

50

## 1 日目：

実験前に、HEK-Na v 1.8 細胞（1 ウェル当たり  $100 \mu\text{l}$ ）をポリ-D-リシンコーティングされたプレートに次の通りプレートアウトする：24 時間、 $3.5 \times 10^4$  細胞/ウェル（ $3.5 \times 10^5$  細胞/ml）または Select の技術を使用。

## 2 日目：VIPR アッセイ：

1. 実験前に、緩衝液を室温で 2 時間または 37 で 30 分間平衡させる。

2. クマリン染料（下記参照）を調製し、暗所に貯蔵する。プレート洗浄機を Na + 不含緩衝液で準備し、細胞を 2 回洗浄する。プレート洗浄機は、1 ウェル当たり残留緩衝液約  $30 \mu\text{l}$  を残すことに注意。クマリン（CC2-DMP E）溶液（下記参照） $100 \mu\text{l}$  を細胞に加え、明るい光を避けて、室温で 45 分間インキュベーションする。

3. オキソノール（DISBAC<sub>2</sub>（3））染料（下記参照）を調製する：

4. Na + 不含緩衝液中で洗浄することにより、クマリン溶液を細胞から吸引除去する。

5. 細胞に化合物  $30 \mu\text{l}$  を加え、次いで、オキソノール溶液  $30 \mu\text{l}$  を加え、室温、暗所で 45 分間インキュベーションする（全ウェル体積約  $90 \mu\text{l}$ ）。

6. インキュベーションが完了したら、細胞を、ナトリウム再付加膜電位に関する VIPR を使用してアッセイすることができる。

## 【0479】

データを、 $460 \text{ nm}$  および  $580 \text{ nm}$  チャンネルで測定された強度の規格化比として分析および報告した。これらの比を算出するプロセスは、次の通り行った。追加のプレートは、細胞プレートで使用されたのと同じ DISBAC<sub>2</sub>（3）濃度を有する対照溶液を含有したが、しかしながら、細胞は、背景プレートには包含されなかった。各波長での強度値を、試料ポイント 5 ~ 7（当初）および 44 ~ 49（最終）で平均した。これらの平均を、全てのアッセイウェルで同じ時点にわたって平均された強度値から引いた。試料 3 ~ 8（Ri）から得られた当初比および試料 45 ~ 50（Rf）から得られた最終比は：

$Ri = (\text{強度 } 460 \text{ nm、試料 } 3 \sim 5 - \text{背景 } 460 \text{ nm、試料 } 3 \sim 5)$

$(\text{強度 } 580 \text{ nm、試料 } 3 \sim 5 - \text{背景 } 580 \text{ nm、試料 } 3 \sim 5)$

$Rf = (\text{強度 } 460 \text{ nm、試料 } 25 \sim 30 - \text{背景 } 460 \text{ nm、試料 } 25 \sim 30)$

$(\text{強度 } 580 \text{ nm、試料 } 25 \sim 30 - \text{背景 } 580 \text{ nm、試料 } 25 \sim 30)$

と定義される。最終データを、各ウェルの出発比に対して規格化して、 $Rf / Ri$  として報告する。この分析を、VIPR 生成データのために設計された計算機化特異的プログラムを使用して行う。 $Rf / Ri$  比值を、Excel Labstats（曲線フィット）を使用してプロットするか、または ECADA を介して分析して、各化合物での IC50 値を決定する。

## 【0480】

## 【表 24】

Na+再付加緩衝液 pH7.4(5MのNaOHで調節)-10倍ストック

成分:	Mwt/濃度 <sup>n</sup> :	重量/体積	10X濃度(mM)	1X濃度(mM):
NaCl	58.44	93.5g	1600	160
KCL	74.55	3.35g	45.0	4.5
CaCl <sub>2</sub>	1M溶液	20ml	20.0	2
MgCl <sub>2</sub>	203.31	2.03g	10.0	1
Hepes	238.3	23.83g	100	10
dH <sub>2</sub> O	1L			

## 【0481】

## 【表 2 5】

Na<sup>+</sup>不含緩衝液 pH7.4(5MのKOHで調節)-10倍ストック

成分:	Mwt/濃度 <sup>n</sup> :	重量/体積	10X濃度(mM)	1X濃度(mM):
塩化コリン	139.6	223.36g	1600	160
CaCl <sub>2</sub>	1M溶液	1ml	1.0	0.1
MgCl <sub>2</sub>	203.31	2.03g	10.0	1.0
Hepes	238.3	23.83g	100	10
dH <sub>2</sub> O	1L			

1 × Na<sup>+</sup> + 不含緩衝液 : 10 × 400 ml + dH<sub>2</sub>O 3600 ml2 × Na<sup>+</sup> + 不含緩衝液 : 10 × 100 ml + dH<sub>2</sub>O 400 ml1 × Na<sup>+</sup> + 再付加緩衝液 : 10 × Na<sup>+</sup> + 再付加 50 ml + dH<sub>2</sub>O 450 ml

10

## 【0 4 8 2】

クマリン ( C C 2 - D M P E ) : 2 プレートで :

初めに、クマリン 220 μl ( 1 mM ) + 管中のプルロニック 22 μl + 1 × Na<sup>+</sup> + 不含緩衝液 22 ml を混合し、穏やかにボルテックス処理する。

## 【0 4 8 3】

## 【表 2 6】

	溶液濃度 <sup>n</sup> :	最終アッセイ濃度 <sup>n</sup>
クマリン(1mM)	10μM	10μM

20

## 【0 4 8 4】

オキシノール ( D i S B A C <sub>2</sub> ( 3 ) ) : 2 プレートで :

オキシノール ( 5 mM ) 48 μl + タルトラジン 120 μl ( 200 mM ) ボルテックス処理

2 × Na<sup>+</sup> + 不含緩衝液 8 . 0 ml ボルテックス処理

デルタメトリン 1 . 6 μl ( 5 mM ) ボルテックス処理

## 【0 4 8 5】

## 【表 2 7】

	溶液濃度 <sup>n</sup> :	最終アッセイ濃度 <sup>n</sup>
オキシノール(5mM)	30μM	10μM
デルタメトリン(5mM)	1μM	330nM
タルトラジン(200mM)	3mM	1.0mM

30

## 【0 4 8 6】

T T X - S アッセイ

T T X - S アッセイを、Na<sub>v</sub>1.2、Na<sub>v</sub>1.3 および Na<sub>v</sub>1.7 を包含するいくつかのテトロドトキシン感受性電位依存性ナトリウムチャンネルを本質的に発現する S H S Y - 5 Y 細胞系で行う。Na<sub>v</sub>1.8 アッセイに関して上記で詳述された手順に従ったが、ただし、このアッセイでは、ベラトリジンをデルタメトリンの代わりに、ナトリウムチャンネルの開放物質として最終アッセイ濃度 50 μM で使用した。

40

## 【0 4 8 7】

Na<sub>v</sub>1.5 アッセイ

Na<sub>v</sub>1.5 アッセイを、ヒト Na<sub>v</sub>1.5 を発現する H E K 2 9 3 細胞中で、Na<sub>v</sub>1.8 アッセイと同じ方法で行う。

## 【0 4 8 8】

【表 2 8 - 1】

実施例 番号	<u>Na<sub>V1.8</sub></u> <u>IC50</u> ( $\mu$ M)	<u>Na<sub>V1.5</sub></u> <u>IC50</u> ( $\mu$ M)	<u>TTX-S</u> <u>IC50</u> ( $\mu$ M)	実施例 番号	<u>Na<sub>V1.8</sub></u> <u>IC50</u> ( $\mu$ M)	<u>Na<sub>V1.5</sub></u> <u>IC50</u> ( $\mu$ M)	<u>TTX-S</u> <u>IC50</u> ( $\mu$ M)
<u>1</u>	<u>5.8</u>	<u>24</u>	<u>&gt;32</u>	<u>91</u>	<u>2.6</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>
<u>2</u>	<u>1.7</u>	<u>&gt;32</u>	<u>30</u>	<u>92</u>	<u>0.57</u>	<u>19</u>	<u>17</u>
<u>3</u>	<u>0.90</u>	<u>15</u>	<u>11</u>	<u>93</u>	<u>1.5</u>	<u>&gt;32</u>	<u>7.1</u>
<u>4</u>	<u>0.68</u>	<u>=</u>	<u>=</u>	<u>94</u>	<u>&gt;32</u>	<u>31</u>	<u>19</u>
<u>5</u>	<u>0.90</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>	<u>95</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>	<u>29</u>
<u>6</u>	<u>1.1</u>	<u>13</u>	<u>23</u>	<u>96</u>	<u>5.9</u>	<u>7.1</u>	<u>12</u>
<u>7</u>	<u>0.63</u>	<u>6.3</u>	<u>9.2</u>	<u>97</u>	<u>1.9</u>	<u>=</u>	<u>5.4</u>
<u>8</u>	<u>1.6</u>	<u>20</u>	<u>7.6</u>	<u>98</u>	<u>2.0</u>	<u>=</u>	<u>10</u>
<u>9</u>	<u>4.2</u>	<u>27</u>	<u>&gt;32</u>	<u>99</u>	<u>3.2</u>	<u>15</u>	<u>6.6</u>
<u>10</u>	<u>25</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>	<u>100</u>	<u>6.3</u>	<u>=</u>	<u>4.4</u>
<u>11</u>	<u>2.4</u>	<u>18</u>	<u>11</u>	<u>101</u>	<u>3.7</u>	<u>=</u>	<u>6.2</u>
<u>12</u>	<u>3.0</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>	<u>102</u>	<u>2.3</u>	<u>=</u>	<u>5.4</u>
<u>13</u>	<u>8.8</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>	<u>103</u>	<u>4.1</u>	<u>=</u>	<u>8.4</u>
<u>14</u>	<u>8.4</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>	<u>104</u>	<u>3.3</u>	<u>=</u>	<u>8.0</u>

【表 2 8 - 2】

<u>15</u>	<u>10</u>	<u>13</u>	<u>21</u>	<u>105</u>	<u>3.5</u>	=	<u>7.7</u>
<u>16</u>	<u>1.9</u>	<u>11</u>	<u>9.6</u>	<u>106</u>	<u>5.3</u>	<u>16</u>	<u>8.1</u>
<u>17</u>	<u>3.4</u>	<u>19</u>	<u>7.7</u>	<u>107</u>	<u>2.5</u>	<u>2.5</u>	<u>3.1</u>
<u>18</u>	<u>1.6</u>	<u>8.5</u>	<u>1.8</u>	<u>108</u>	<u>26</u>	<u>&gt;32</u>	<u>27</u>
<u>19</u>	<u>14</u>	<u>&gt;32</u>	<u>25</u>	<u>109</u>	<u>5.7</u>	<u>27</u>	=
<u>20</u>	<u>1.0</u>	<u>17</u>	<u>14</u>	<u>110</u>	<u>1.5</u>	<u>2.3</u>	=
<u>21</u>	<u>23</u>		<u>27</u>	<u>111</u>	<u>0.51</u>	<u>16</u>	<u>6.1</u>
<u>22</u>	<u>1.0</u>	<u>4.6</u>	=	<u>112</u>	<u>0.94</u>	<u>7.7</u>	<u>4.5</u>
<u>23</u>	<u>1.6</u>	<u>17</u>	<u>9.4</u>	<u>113</u>	<u>3.8</u>	<u>14</u>	<u>8.7</u>
<u>24</u>	<u>0.44</u>	<u>8.5</u>	<u>11</u>	<u>114</u>	<u>0.31</u>	<u>4.1</u>	<u>4.0</u>
<u>25</u>	<u>1.6</u>		<u>10</u>	<u>115</u>	<u>0.28</u>	<u>7.9</u>	<u>5.3</u>
<u>26</u>	<u>0.56</u>	<u>11</u>	<u>8.5</u>	<u>116</u>	<u>2.3</u>	<u>28</u>	<u>26</u>
<u>27</u>	<u>0.37</u>	<u>10</u>	<u>3.2</u>	<u>117</u>	<u>2.3</u>	<u>21</u>	<u>12</u>
<u>28</u>	<u>0.67</u>	<u>9.5</u>	=	<u>118</u>	<u>13</u>	<u>16</u>	<u>13</u>
<u>29</u>	<u>0.55</u>	<u>6.4</u>	<u>8.2</u>	<u>119</u>	<u>2.0</u>	<u>31</u>	<u>26</u>
<u>30</u>	<u>1.3</u>	<u>16</u>	<u>28</u>	<u>120</u>	<u>12</u>	<u>10</u>	<u>5.2</u>

【表 2 8 - 3】

<u>31</u>	<u>3.9</u>	<u>30</u>	<u>20</u>	<u>121</u>	<u>10</u>	<u>8.6</u>	<u>3.2</u>
<u>32</u>	<u>0.64</u>	<u>7.8</u>	<u>2.6</u>	<u>122</u>	<u>19</u>	<u>14</u>	<u>12</u>
<u>33</u>	<u>6.5</u>	<u>&gt;32</u>	<u>23</u>	<u>123</u>	<u>2.4</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>34</u>	<u>3.1</u>	<u>16</u>	<u>19</u>	<u>124</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>8.6</u>
<u>35</u>	<u>11</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>	<u>125</u>	<u>25</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>36</u>	<u>1.3</u>	<u>6.4</u>	<u>2.2</u>	<u>126</u>	<u>5.9</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>37</u>	<u>0.44</u>	<u>3.6</u>	<u>1.2</u>	<u>127</u>	<u>&gt;32</u>	<u>10</u>	<u>&gt;32</u>
<u>38</u>	<u>2.6</u>	<u>25</u>	<u>26</u>	<u>128</u>	<u>15</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>
<u>39</u>	<u>0.93</u>	<u>21</u>	<u>13</u>	<u>129</u>	<u>3.5</u>	<u>20</u>	=
<u>40</u>	<u>20</u>	<u>31</u>	<u>30</u>	<u>130</u>	<u>2.3</u>	<u>22</u>	=
<u>41</u>	<u>0.25</u>	<u>12</u>	<u>11</u>	<u>131</u>	<u>0.64</u>	<u>18</u>	=
<u>42</u>	<u>2.5</u>	<u>&gt;32</u>	<u>22</u>	<u>132</u>	<u>1.5</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>43</u>	<u>0.32</u>	<u>12</u>	<u>10</u>	<u>133</u>	<u>2.9</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>44</u>	<u>3.2</u>	=	<u>8.1</u>	<u>134</u>	<u>0.41</u>	<u>18</u>	=
<u>45</u>	<u>2.6</u>	=	<u>13</u>	<u>135</u>	<u>0.28</u>	<u>26</u>	=
<u>46</u>	<u>1.2</u>	=	<u>30</u>	<u>136</u>	<u>0.60</u>	<u>27</u>	=

【表 2 8 - 4】

<u>47</u>	<u>1.4</u>	<u>7.4</u>	<u>6.1</u>	<u>137</u>	<u>1.2</u>	<u>18</u>	=
<u>48</u>	<u>0.76</u>	<u>22</u>	<u>3.3</u>	<u>138</u>	<u>1.0</u>	<u>23</u>	=
<u>49</u>	<u>6.1</u>	=	<u>12</u>	<u>139</u>	<u>2.1</u>	<u>7.5</u>	=
<u>50</u>	<u>3.1</u>	<u>19</u>	<u>9.8</u>	<u>140</u>	<u>0.43</u>	<u>18</u>	=
<u>51</u>	<u>2.6</u>	=	<u>4.5</u>	<u>141</u>	<u>5.4</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>52</u>	<u>0.95</u>	<u>16</u>	<u>6.4</u>	<u>142</u>	<u>0.96</u>	<u>17</u>	=
<u>53</u>	<u>2.3</u>	<u>22</u>	<u>15</u>	<u>143</u>	<u>0.97</u>	<u>24</u>	=
<u>54</u>	<u>1.2</u>	<u>20</u>	<u>18</u>	<u>144</u>	<u>0.53</u>	<u>23</u>	=
<u>55</u>	<u>23</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>	<u>145</u>	<u>1.5</u>	<u>28</u>	=
<u>56</u>	<u>2.4</u>	<u>17</u>	<u>8.1</u>	<u>146</u>	=	<u>13</u>	=
<u>57</u>	<u>3.7</u>	<u>&gt;32</u>	<u>21</u>	<u>147</u>	<u>12</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>58</u>	<u>9.3</u>	<u>31</u>	<u>17</u>	<u>148</u>	<u>0.56</u>	<u>10</u>	=
<u>59</u>	<u>3.6</u>	<u>31</u>	<u>17</u>	<u>149</u>	<u>4.0</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>60</u>	<u>4.3</u>	<u>20</u>	<u>&gt;32</u>	<u>150</u>	<u>2.5</u>	<u>19</u>	=
<u>61</u>	<u>1.3</u>	<u>9.7</u>	<u>9.7</u>	<u>151</u>	<u>5.1</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>62</u>	<u>5.1</u>	<u>17</u>	<u>11</u>	<u>152</u>	<u>1.9</u>	<u>31</u>	=

【表 2 8 - 5】

<u>63</u>	<u>4.3</u>	<u>16</u>	<u>4.4</u>	<u>153</u>	<u>8.8</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>64</u>	<u>5.0</u>	<u>14</u>	<u>3.7</u>	<u>154</u>	<u>0.47</u>	<u>10</u>	=
<u>65</u>	<u>5.3</u>	<u>12</u>	<u>3.2</u>	<u>155</u>	<u>18</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>66</u>	<u>2.4</u>	=	<u>11</u>	<u>156</u>	<u>3.1</u>	<u>31</u>	=
<u>67</u>	<u>5.0</u>	<u>31</u>	<u>22</u>	<u>157</u>	<u>9.5</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>68</u>	<u>3.9</u>	<u>17</u>	<u>5.0</u>	<u>158</u>	<u>15</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>69</u>	<u>16</u>	<u>16</u>	<u>3.6</u>	<u>159</u>	<u>4.7</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>70</u>	<u>11</u>	<u>28</u>	<u>14</u>	<u>160</u>	<u>13</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>71</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>	<u>161</u>	<u>6.7</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>72</u>	<u>8.6</u>	=	<u>15</u>	<u>162</u>	<u>0.09</u>	<u>7.7</u>	=
<u>73</u>	<u>4.7</u>	<u>&gt;32</u>	<u>18</u>	<u>163</u>	<u>0.48</u>	<u>9.9</u>	=
<u>74</u>	<u>4.2</u>	=	<u>30</u>	<u>164</u>	=	=	=
<u>75</u>	<u>1.4</u>	=	<u>24</u>	<u>165</u>	=	=	=
<u>76</u>	<u>0.86</u>	=	<u>6.5</u>	<u>166</u>	=	=	=
<u>77</u>	<u>5.0</u>	=	<u>&gt;32</u>	<u>167</u>	<u>11</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>78</u>	<u>1.4</u>	<u>14</u>	<u>8.3</u>	<u>168</u>	=	=	=

10

20

30

40



【表 2 8 - 6】

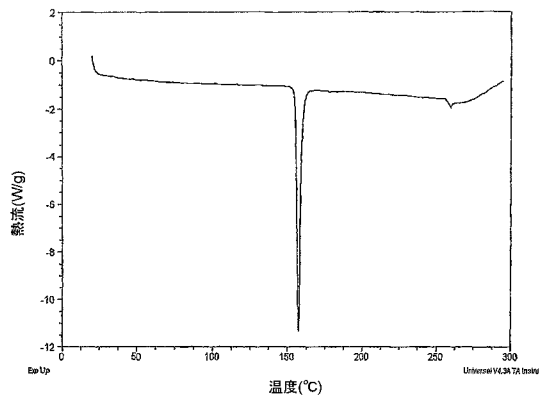
<u>79</u>	<u>5.8</u>	=	<u>22</u>	<u>169</u>	<u>4.9</u>	<u>&gt;32</u>	=
<u>80</u>	<u>3.4</u>	<u>15</u>	<u>15</u>	<u>170</u>	<u>0.90</u>	<u>21</u>	=
<u>81</u>	<u>1.1</u>	<u>2.9</u>	<u>7.5</u>	<u>171</u>	=	=	=
<u>82</u>	<u>9.3</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>	<u>172</u>	=	=	=
<u>83</u>	<u>3.3</u>	<u>4.1</u>	<u>12</u>	<u>173</u>	=	=	=
<u>84</u>	<u>2.4</u>	<u>5.3</u>	<u>6.5</u>	<u>174</u>	=	=	=
<u>85</u>	<u>7.0</u>	<u>31</u>	<u>28</u>	<u>175</u>	<u>23</u>	<u>&gt;32</u>	<u>20</u>
<u>86</u>	<u>5.3</u>	<u>7.5</u>	<u>19</u>	<u>176</u>	<u>1.4</u>	<u>10</u>	=
<u>87</u>	<u>6.1</u>	<u>9.9</u>	<u>15</u>	<u>177</u>	<u>1.3</u>	<u>12</u>	=
<u>88</u>	<u>1.5</u>	<u>9.8</u>	<u>7.3</u>	<u>178</u>	=	=	=
<u>89</u>	<u>4.4</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>	<u>179</u>	=	=	=
<u>90</u>	<u>0.55</u>	<u>&gt;32</u>	<u>&gt;32</u>				

【0 4 9 4】

反復実験を行って、試験化合物に関して複数のデータセットが生じた場合、示されているデータは、全ての反復実験からの平均値を示している。

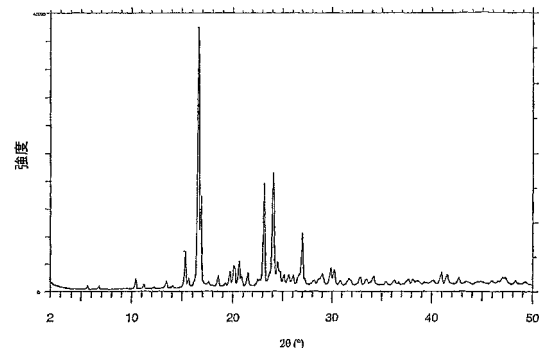
【図 1】

図 1 N-(6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミドでの DSC サーマグラム



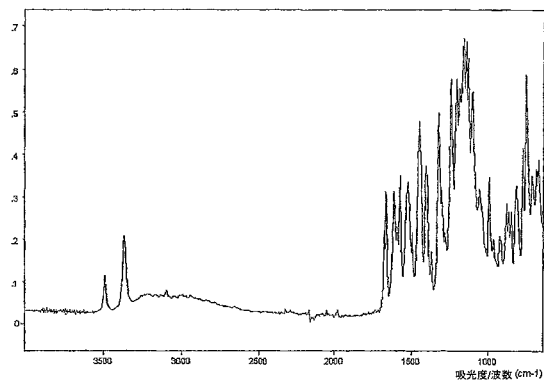
【図 2】

図 2 N-(6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミドでの PXRD パターン



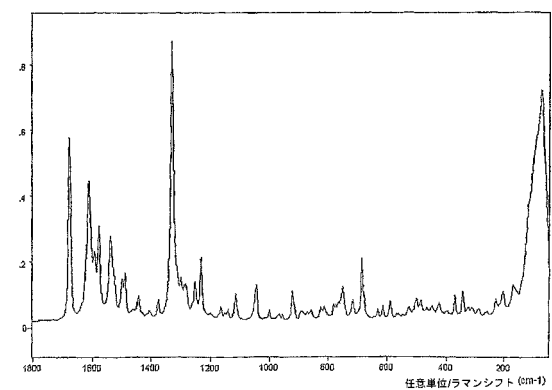
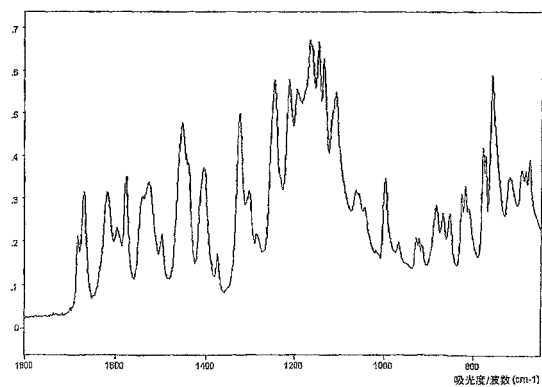
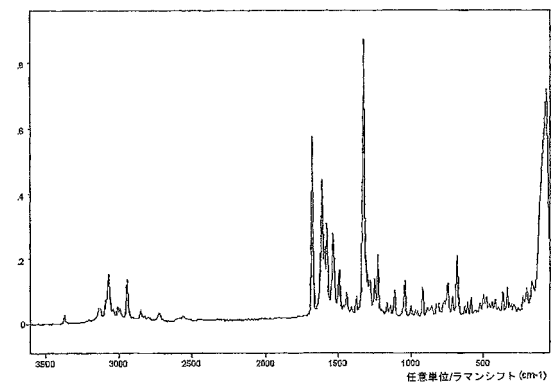
【図 3】

図 3 N-(6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミドでの FT-IR スペクトル



【図 4】

図 4 N-(6-アミノ-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル)-3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミドでの FT-ラマンスペクトル



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
<b>C 0 7 D 413/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 413/12
<b>A 6 1 K 31/44</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/44
<b>C 0 7 D 413/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 413/14
<b>C 0 7 D 401/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 401/14

- (72)発明者 シャランジート カウル バガル  
イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)  
ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 カール リチャード ギブソン  
イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)  
ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 マーク イアン ケンブ  
イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)  
ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 セドリック ポインサード  
イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)  
ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ブランダン ルジア スタメン  
イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)  
ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ステファン マーティン デントン  
イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)  
ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 メラニ スーザン グロソップ  
イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)  
ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 国際公開第2006/011050(WO, A1)  
国際公開第01/057024(WO, A1)  
国際公開第03/037274(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 213/00-75  
A61K 31/00-4439  
C07D 401/00-14  
C07D 413/00-14  
CA/REGISTRY(STN)