

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-531030

(P2013-531030A)

(43) 公表日 平成25年8月1日(2013.8.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/30 (2006.01)	C07D 213/30	4C034
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C055
A61P 25/04 (2006.01)	A61P 25/04	4C065
A61P 25/00 (2006.01)	A61P 25/00	4C086
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 103 頁) 最終頁に続く

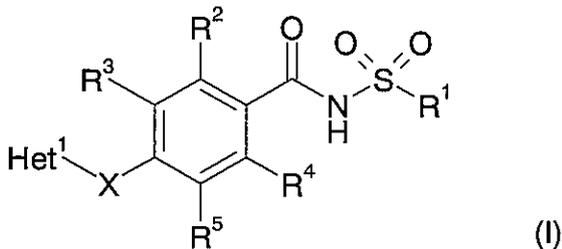
(21) 出願番号	特願2013-519187 (P2013-519187)	(71) 出願人	597014501 ファイザー・リミテッド Pfizer Limited イギリス国ケント州サンドウィッチ, ラムズゲイト・ロード (番地なし) Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England
(86) (22) 出願日	平成23年7月4日 (2011.7.4)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(85) 翻訳文提出日	平成25年3月7日 (2013.3.7)	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(86) 国際出願番号	PCT/IB2011/052942	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(87) 国際公開番号	W02012/007869	(74) 代理人	100092967 弁理士 星野 修
(87) 国際公開日	平成24年1月19日 (2012.1.19)		
(31) 優先権主張番号	61/484, 846		
(32) 優先日	平成23年5月11日 (2011.5.11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/363, 409		
(32) 優先日	平成22年7月12日 (2010.7.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 電位開口型ナトリウムチャンネルの阻害剤としてのN-スルホニルベンズアミド

(57) 【要約】

本発明は、スルホンアミド誘導体、医薬品におけるその使用、該誘導体を含有する組成物、その調製のためのプロセス、およびこうしたプロセスにおいて使用する中間体に関する。より詳細には、本発明は、式(I)：の新規スルホンアミドNav1.7阻害剤：



またはその薬学的に許容されうる塩であって、式中、X、Het¹、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は説明に定義される通りである、前記阻害剤に関する。Nav1.7阻害剤は、広範囲の障害、特に疼痛の治療に潜在的に有用である。

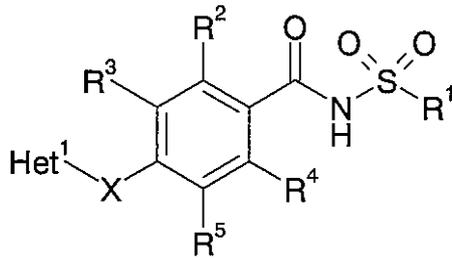
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩であって、式中

X は、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり；

Het¹ は、(i) 1~3 の窒素原子を含む 9 または 10 員ヘテロアリアル；または (ii) 1~3 の窒素原子を含む 6、9 または 10 員ヘテロアリアルであって、該ヘテロアリアルは、Y¹ および Y² より選択される 1~3 の置換基によって独立に置換され；

Y¹ および Y² は、F；Cl；CN；(C₃-C₈)シクロアルキルまたは 1~3 の F によって場合によって置換される (C₁-C₈)アルキル；1~3 の F によって場合によって置換される (C₃-C₈)シクロアルキル；NR⁷R⁸；1~3 の R⁹ によって場合によって独立に置換される (C₁-C₈)アルキルオキシ；(C₃-C₈)シクロアルキルオキシ；1~3 の R¹⁰ によって場合によって独立に置換されるフェニル；Het² および Het³ より独立に選択され；ここで、(C₃-C₈)シクロアルキルオキシは、場合によってフェニル環に融合していてもよく、または 1~3 の R¹⁰ によって独立に置換されていてもよく；

20

R¹ は、(C₁-C₆)アルキルまたは (C₃-C₈)シクロアルキルであって、その各々は、1~3 の F によって場合によって置換され；

R²、R³、R⁴ は、独立に、H、F、Cl または $-OCH_3$ であり；

R⁵ は、H、CN、F、Cl または R⁶ であり；

R⁶ は、(C₁-C₆)アルキルおよび (C₁-C₆)アルキルオキシより選択される基であり、ここで各基は、結合価が許す 1~5 の F によって場合によって置換され；

30

R⁷ および R⁸ は、独立に、H；1~3 の R¹¹ によって場合によって独立に置換される (C₁-C₈)アルキル；(C₃-C₈)シクロアルキル；または「C 連結」Het² であり；ここで、(C₃-C₈)シクロアルキルは、場合によってフェニル環に融合していてもよく、または 1~3 の R¹⁰ によって独立に置換されていてもよく；あるいは

R⁷ および R⁸ は、これらが結合した窒素原子と一緒に、飽和架橋 7~9 員環を形成し；

R⁹ は、F；(C₁-C₆)アルキルオキシ；1~3 の F によって場合によって置換された (C₃-C₈)シクロアルキル；Het²；または 1~3 の R⁶ によって場合によって独立に置換されたフェニルであり；

R¹⁰ は、F、Cl または R⁶ であり；

40

R¹¹ は、F；(C₁-C₆)アルキルオキシ；1~3 の F によって場合によって置換された (C₃-C₈)シクロアルキル；「C 連結」Het²；または 1~3 の R⁶ によって場合によって独立に置換されたフェニルであり；

Het² は、 $-NR^{12}-$ および $-O-$ より選択される 1 または 2 環員を含む 3~8 員飽和モノヘテロシクロアルキルであり、前記モノヘテロシクロアルキルは、環炭素原子上で、F、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₄)アルキルオキシ (C₀-C₄)アルキレンおよび (C₃-C₈)シクロアルキルより独立に選択される 1~3 の置換基によって場合によって置換され；

Het³ は、1~3 の窒素原子を含む 5 または 6 員ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルは、F、Cl、CN および R⁶ より選択される 1~3 の置換基によって場合によ

50

って置換され；そして

$R^{1,2}$ は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキルまたは $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルであり、ここで $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルは、1～3のFによって場合によって置換され；あるいは Het^2 が「N連結」である場合、存在しない前記化合物。

【請求項2】

Xが $-OCH_2-$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Xが $-CH_2O-$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

Het^1 が、1または2の窒素原子を含む6員ヘテロアリアルであって、該ヘテロアリアルが、 Y^1 および Y^2 より選択される1～3の置換基によって独立に置換されている、先行する請求項いずれか記載の化合物。

【請求項5】

Het^1 が、1または2の窒素原子を含む6員ヘテロアリアルであって、該ヘテロアリアルが、 Y^1 および Y^2 より選択される1または2の置換基によって独立に置換されている、先行する請求項いずれか記載の化合物。

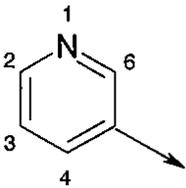
【請求項6】

Het^1 が、 Y^1 および Y^2 より選択される1または2の置換基によって独立に置換されたピリジルである、先行する請求項いずれか記載の化合物。

【請求項7】

Het^1 が、1または2のYによって独立に置換されたピリジルであり、そして前記ピリジルが、以下：

【化2】



に示すように配向されている、先行する請求項いずれか記載の化合物。

【請求項8】

前記ピリジルが、 Y^1 によって2位置換されるか、 Y^2 によって3位置換されるか、または二置換される場合、 Y^1 によって2位置換されそして Y^2 によって3位置換される、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

Y^1 が、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルまたは1～3のFによって場合によって置換された $(C_1 - C_8)$ アルキル；1～3のFによって場合によって置換された $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル；1～3のFによって場合によって置換された $(C_1 - C_6)$ アルキルオキシ； $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルオキシ；または Het^2 である、E1～E8のいずれか記載の、先行する請求項いずれか記載の化合物。

【請求項10】

Y^2 が、F、Cl、CN、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルまたは1～3のFによって場合によって置換された $(C_1 - C_8)$ アルキル；1～3のFによって場合によって置換された $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル；1～3のFによって場合によって置換された $(C_1 - C_6)$ アルキルオキシ； $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルオキシ；あるいは Het^2 である、先行する請求項いずれか記載の化合物。

【請求項11】

R^1 が、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、例えばメチルである、先行する請求項いずれか記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 12】

R²、R³ および R⁴ が、独立に、H、F または Cl である、先行する請求項いずれか記載の化合物。

【請求項 13】

R⁵ が、H；CN；F；Cl；1～3のFによって場合によって置換された(C₁-C₄)アルキル；または1～3のFによって場合によって置換された(C₁-C₄)アルキルオキシである、先行する請求項いずれか記載の化合物。

【請求項 14】

R⁵ が、H、CN、F、Cl、CH₃、C₂H₅、CF₃、-OCH₃、-OC₂H₅ または -OCF₃ である、先行する請求項いずれか記載の化合物。

10

【請求項 15】

請求項 1～14のいずれかに定義されるような式(I)の化合物またはその薬学的に許容されうる塩を、1またはそれより多い薬学的に許容されうる賦形剤と一緒に含む、薬学的組成物。

【請求項 16】

1またはそれより多いさらなる療法剤を含む、請求項 15 記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

薬剤として使用するための、請求項 1～14のいずれかに定義されるような、式(I)の化合物またはその薬学的に許容されうる塩。

【請求項 18】

Nav 1.7 阻害剤が指示される障害の治療において使用するための、請求項 1～14のいずれかに定義されるような、式(I)の化合物またはその薬学的に許容されうる塩。

20

【請求項 19】

Nav 1.7 阻害剤が指示される障害が、疼痛、好ましくは神経障害性、侵害受容性または炎症性疼痛である、請求項 18 記載の使用のための化合物。

【請求項 20】

Nav 1.7 阻害剤が指示される障害の治療用の薬剤調製のための、請求項 1～14のいずれかに定義されるような、式(I)の化合物またはその薬学的に許容されうる塩の使用。

【請求項 21】

Nav 1.7 阻害剤が指示される、ヒトまたは動物における障害を治療する方法であって、前記ヒトまたは動物に、請求項 1～14のいずれかに定義されるような、式(I)の化合物またはその薬学的に許容されうる塩の療法的有効量を投与する工程を含む、前記方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スルホンアミド誘導体、医薬品におけるその使用、該誘導体を含有する組成物、その調製のためのプロセス、およびこうしたプロセスにおいて使用する中間体に関する。

40

【背景技術】

【0002】

電位開口型ナトリウムチャンネルは、筋肉の筋細胞、ならびに中枢および末梢神経系のニューロンを含む、すべての興奮性の細胞において見られる。ニューロン細胞において、ナトリウムチャンネルは、活動電位の迅速な立ち上がりを生じる主因となっている。この方式で、ナトリウムチャンネルは、神経系における電気シグナルの開始および伝播に必須である。したがって、ナトリウムチャンネルの適切でそして適当な機能は、ニューロンの正常な機能に必要である。それゆえ、癲癇 (Yogeeswari, Curr. Drug Targets, 5(7): 589-602 (2004))、不整脈 (Noble D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99(9): 5

50

755-6(2002)、筋強直症(Cannon, SC, Kidney Int. 57(3): 772-9(2000)、および疼痛(Wood, JNら, J. Neurobiol., 61(1): 55-71(2004))を含む、多様な医学的障害の根底には、異常なナトリウムチャンネル機能があると考えられる(遺伝性のイオンチャンネル障害の一般的な概説に関しては、Hubner CA, Jentsch TJ, Hum. Mol. Genet., 11(20): 2435-45(2002)を参照されたい)。

【0003】

現在、電位開口型ナトリウムチャンネル(VGSC)・アルファ・サブユニットのファミリーには、少なくとも9つの既知のメンバーがある。このファミリーの名称には、SCN 10 10
x、SCN Ax、およびNav x.xが含まれる。VGSCファミリーは、系統的に、2つのサブファミリー、Nav 1.x(SCN6Aを除くすべて)およびNav 2.x(SCN6A)に分けられてきている。Nav 1.xサブファミリーは、2つの群、テロドトキシンによるブロックに感受性であるもの(TTX感受性またはTTX-s)およびテロドトキシンによるブロックに耐性であるもの(TTX耐性またはTTX-r)に細分割される。

【0004】

Nav 1.7(PN1, SCN9A)VGSCは、テロドトキシンによるブロックに感受性であり、そして末梢交感および感覚ニューロンにおいて、優先的に発現される。SCN9A遺伝子は、ヒト、ラットおよびウサギを含む多くの種からクローニングされてきており、そしてヒトおよびラット遺伝子の間で、~90%のアミノ酸同一性を示す(Toledo-Aralら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94(4): 1527-1532(1997))。 20

【0005】

Nav 1.7が、急性、炎症性および/または神経障害性疼痛を含む、多様な疼痛状態において、重要な役割を果たしうることを示す多くの証拠が集まってきている。マウスの侵害受容性ニューロンにおいて、SCN9A遺伝子を欠失させると、機械的および熱的疼痛閾値の減少、および炎症性疼痛応答の減少または消滅が導かれた(Nassarら, Proc Natl Acad Sci USA, 101(34): 12706-11(2004))。ヒトにおいて、Nav 1.7タンパク質は、神経腫、特に有痛性神経腫において集積することが示されてきている(Kretschmerら, Acta. Neurochir. (Wien), 144(8): 803-10(2002))。Nav 1.7の機能獲得型突然変異は、家族性および孤発性の両方で、四肢の灼熱痛および炎症によって特徴付けられる疾患である原発性肢端紅痛症(Yangら, J. Med. Genet., 41(3): 171-4(2004))、および発作性激痛症候群(Waxman, SG Neurology. 7;69(6): 505-7(2007))に関連づけられてきている。この観察と一致するのは、非選択性ナトリウムチャンネルブロッカーであるリドカインおよびメキシレチンが、家族性肢端紅痛症の症例において、症状軽減を提供可能であり(Legroux-Crepelら, Ann. Dermatol Venerol., 130: 429-433)、そしてカルバマゼピンが、PEPDにおいて、発作の数および重症度を減少させるのに有効である(Fertlemanら, Neuron.;52(5):767-74(2006))という報告である。疼痛におけるNav 1.7の役割のさらなる証拠が、SCN9A遺伝子の機能喪失型突然変異表現型において見られている。Coxおよび同僚ら(Nature, 444(7121):894-8(2006))は、SCN9Aの機能喪失型突然変異、および疼痛刺激に対する完全な無感覚または非感受性によって特徴付けられる稀な常染色体劣性遺伝障害である先天性無痛症(CIP)の間の関連を最初に報告した。続く研究によって、SCN9A遺伝子の機能喪失およびCIP表現型を生じる、多くの異なる突然変異が明らかになってきている(Goldbergら, Clin Genet.;71(4): 311-9(2007))、Ahmadら, Hum Mol Genet. 40 40

10

20

30

40

50

1 ; 16 (17) : 2 1 1 4 - 2 1 (2 0 0 7)) 。

【 0 0 0 6 】

したがって、Nav 1.7 阻害剤は、広い範囲の障害、特に：急性疼痛；慢性疼痛；神経障害性疼痛；炎症性疼痛；内臓痛；術後疼痛を含む侵害受容性疼痛；ならびに癌性疼痛、背部痛および口腔顔面痛を含む、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に關与する混合疼痛タイプを含む、疼痛の治療に潜在的に有用である。

【 0 0 0 7 】

疼痛の治療に有用な電位開口型ナトリウムチャネルの特定の阻害剤が知られる。したがって、WO - A - 2 0 0 5 / 0 1 3 9 1 4 はヘテロアリアルアミノスルホニルフェニル誘導体を開示し、WO - A - 2 0 0 8 / 1 1 8 7 5 8 はアリアルスルホンアミドを開示し、そしてWO - A - 2 0 0 9 / 0 1 2 2 4 2 はN - チアゾリルベンゼンスルホンアミドを開示する。

10

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 WO - A - 2 0 0 5 / 0 1 3 9 1 4

【 特許文献 2 】 WO - A - 2 0 0 8 / 1 1 8 7 5 8

【 特許文献 3 】 WO - A - 2 0 0 9 / 0 1 2 2 4 2

【 非特許文献 】

20

【 0 0 0 9 】

【 非特許文献 1 】 Y o g e e s w a r i ã , C u r r . D r u g T a r g e t s , 5 (7) : 5 8 9 - 6 0 2 (2 0 0 4)

【 非特許文献 2 】 N o b l e D . , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A , 9 9 (9) : 5 7 5 5 - 6 (2 0 0 2)

【 非特許文献 3 】 C a n n o n , S C , K i d n e y I n t . 5 7 (3) : 7 7 2 - 9 (2 0 0 0)

【 非特許文献 4 】 W o o d , J N ã , J . N e u r o b i o l . , 6 1 (1) : 5 5 - 7 1 (2 0 0 4)

【 非特許文献 5 】 H u b n e r C A , J e n t s c h T J , H u m . M o l . G e n e t . , 1 1 (2 0) : 2 4 3 5 - 4 5 (2 0 0 2)

30

【 非特許文献 6 】 T o l e d o - A r a l ã , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A , 9 4 (4) : 1 5 2 7 - 1 5 3 2 (1 9 9 7)

【 非特許文献 7 】 N a s s a r ã , P r o c N a t l A c a d S c i U S A , 1 0 1 (3 4) : 1 2 7 0 6 - 1 1 (2 0 0 4)

【 非特許文献 8 】 K r e t s c h m e r ã , A c t a . N e u r o c h i r . (W i e n) , 1 4 4 (8) : 8 0 3 - 1 0 (2 0 0 2)

【 非特許文献 9 】 Y a n g ã , J . M e d . G e n e t . , 4 1 (3) : 1 7 1 - 4 (2 0 0 4)

【 非特許文献 10 】 W a x m a n , S G N e u r o l o g y . 7 ; 6 9 (6) : 5 0 5 - 7 (2 0 0 7)

40

【 非特許文献 11 】 L e g r o u x - C r e p e l ã , A n n . D e r m a t o l V e n e r e o l . , 1 3 0 : 4 2 9 - 4 3 3

【 非特許文献 12 】 F e r t l e m a n ã , N e u r o n . ; 5 2 (5) : 7 6 7 - 7 4 (2 0 0 6)

【 非特許文献 13 】 C o x および同僚ら (N a t u r e , 4 4 4 (7 1 2 1) : 8 9 4 - 8 (2 0 0 6))

【 非特許文献 14 】 G o l d b e r g ã , C l i n G e n e t . ; 7 1 (4) : 3 1 1 - 9 (2 0 0 7)

【 非特許文献 15 】 A h m a d ã , H u m M o l G e n e t . 1 ; 1 6 (1 7)

50

: 2114 - 21 (2007)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

しかし、優れた薬剤候補である、新規 Nav 1.7 阻害剤を提供する必要は依然としてある。

好ましくは、化合物は、選択的 Nav 1.7 チャンネル阻害剤である。すなわち、好ましい化合物は、他の Nav チャンネルよりも Nav 1.7 チャンネルに対してアフィニティを示す。特に、これらは、Nav 1.5 チャンネルに対するアフィニティよりも高く、Nav 1.7 チャンネルに対するアフィニティを示すべきである。好適には、化合物は、Nav 1.5 チャンネルに対してほとんどまたはまったくアフィニティを示してはならない。

10

【0011】

Nav 1.5 に勝る Nav 1.7 チャンネルに対する選択性は、潜在的には、副作用プロファイルの1またはそれより多い改善を導きうる。理論によって束縛されることは望ましくないが、こうした選択性は、Nav 1.5 チャンネルに対するアフィニティと関連しうるいかなる心臓血管副作用も減少させると考えられる。好ましくは、化合物は、Nav 1.5 チャンネルに対する選択性に比較した際、Nav 1.7 チャンネルに対して10倍、より好ましくは30倍、最も好ましくは100倍の選択性を示す一方、Nav 1.7 チャンネルに対して優れた有効性を維持する。

【0012】

20

さらに、好ましい化合物は、以下の特性の1またはそれより多くを有すべきである：胃腸管からよく吸収される；代謝的に安定である；優れた代謝プロファイル、特に形成されるいかなる代謝産物の毒性またはアレルゲン性に関して優れたプロファイルを有する；または好ましい薬物動態学的特性を所持する一方、なお、Nav 1.7 チャンネル阻害剤としての活性プロファイルを保持する。これらは非毒性でなければならぬし、そして副作用をほとんど示してはならない。理想的な薬剤候補は、安定で、非吸湿性であり、そして容易に配合される物理的形で存在しなければならない。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らは、現在、新規スルホンアミド Nav 1.7 チャンネル阻害剤を発見した。

30

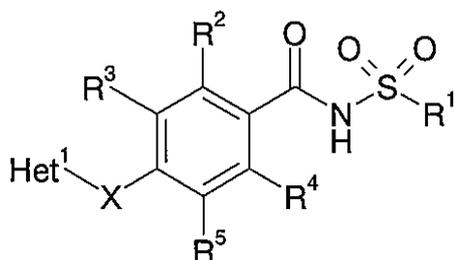
【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明の第一の側面にしたがって、式 (I)：

【0015】

【化1】



40

【0016】

の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩であって、式中

X は、-OCH₂- または -CH₂O- であり；

Het¹ は、(i) 1~3 の窒素原子を含む 9 または 10 員ヘテロアリアル；または (ii) 1~3 の窒素原子を含む 6、9 または 10 員ヘテロアリアルであって、該ヘテロアリアルは、Y¹ および Y² より選択される 1~3 の置換基によって独立に置換され；

Y¹ および Y² は、F；Cl；CN；(C₃-C₈) シクロアルキルまたは 1~3 の F によって場合によって置換される (C₁-C₈) アルキル；1~3 の F によって場合によ

50

て置換される ($C_3 - C_8$) シクロアルキル; NR^7R^8 ; 1~3の R^9 によって場合によって独立に置換される ($C_1 - C_8$) アルキルオキシ; ($C_3 - C_8$) シクロアルキルオキシ; 1~3の R^{10} によって場合によって独立に置換されるフェニル; Het^2 および Het^3 より独立に選択され; ここで、($C_3 - C_8$) シクロアルキルオキシは、場合によってフェニル環に融合していてもよく、または 1~3の R^{10} によって独立に置換されていてもよく;

R^1 は、($C_1 - C_6$) アルキルまたは ($C_3 - C_8$) シクロアルキルであって、その各々は、1~3のFによって場合によって置換され;

R^2 、 R^3 、 R^4 は、独立に、H、F、Clまたは $-OCH_3$ であり;

R^5 は、H、CN、F、Clまたは R^6 であり;

R^6 は、($C_1 - C_6$) アルキルおよび ($C_1 - C_6$) アルキルオキシより選択される基であり、ここで各基は、結合価が許す 1~5のFによって場合によって置換され;

R^7 および R^8 は、独立に、H; 1~3の R^{11} によって場合によって独立に置換される ($C_1 - C_8$) アルキル; ($C_3 - C_8$) シクロアルキル; または「C連結」 Het^2 であり; ここで、($C_3 - C_8$) シクロアルキルは、場合によってフェニル環に融合していてもよく、または 1~3の R^{10} によって独立に置換されていてもよく; あるいは

R^7 および R^8 は、これらが結合した窒素原子と一緒に、飽和架橋 7~9員環を形成し;

R^9 は、F; ($C_1 - C_6$) アルキルオキシ; 1~3のFによって場合によって置換された ($C_3 - C_8$) シクロアルキル; Het^2 ; または 1~3の R^6 によって場合によって独立に置換されたフェニルであり;

R^{10} は、F、Clまたは R^6 であり;

R^{11} は、F; ($C_1 - C_6$) アルキルオキシ; 1~3のFによって場合によって置換された ($C_3 - C_8$) シクロアルキル; 「C連結」 Het^2 ; または 1~3の R^6 によって場合によって独立に置換されたフェニルであり;

Het^2 は、 $-NR^{12}$ - および $-O-$ より選択される 1または2環員を含む 3~8員飽和モノヘテロシクロアルキルであり、前記モノヘテロシクロアルキルは、環炭素原子上で、F、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルキルオキシ ($C_0 - C_4$) アルキレンおよび ($C_3 - C_8$) シクロアルキルより独立に選択される 1~3の置換基によって場合によって置換され;

Het^3 は、1~3の窒素原子を含む 5または6員ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルは、F、Cl、CNおよび R^6 より選択される 1~3の置換基によって場合によって置換され; そして

R^{12} は、H、($C_1 - C_6$) アルキルまたは ($C_3 - C_8$) シクロアルキルであり、ここで ($C_1 - C_6$) アルキルおよび ($C_3 - C_8$) シクロアルキルは、1~3のFによって場合によって置換され; あるいは Het^2 が「N連結」である場合、存在しない

前記化合物を提供する。

【0017】

以下に記載するのは、本発明の第一の側面のいくつかの態様 (E) であり、便宜上、E1は該側面に同一である。

E1 上に定義するような式 (I) の化合物またはその薬学的に許容されうる塩。

【0018】

E2 Xが $-OCH_2-$ である、E1記載の化合物。

E3 Xが $-CH_2O-$ である、E1記載の化合物。

E4 Het^1 が、1または2の窒素原子を含む 6員ヘテロアリアルであって、該ヘテロアリアルが、 Y^1 および Y^2 より選択される 1~3の置換基によって独立に置換されている、E1~E3いずれか記載の化合物。

【0019】

E5 Het^1 が、1または2の窒素原子を含む 6員ヘテロアリアルであって、該ヘテロアリアルが、 Y^1 および Y^2 より選択される 1または2の置換基によって独立に置換されている、E1~E4いずれか記載の化合物。

10

20

30

40

50

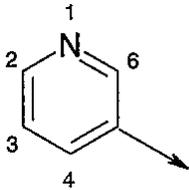
【0020】

E 6 Het^1 が、 Y^1 および Y^2 より選択される 1 または 2 の置換基によって独立に置換されたピリジルである、E 1 ~ E 5 いずれか記載の化合物。

E 7 Het^1 が、 Y^1 および Y^2 より選択される 1 または 2 の置換基によって独立に置換されたピリジルであり、そして前記ピリジルが、以下：

【0021】

【化 2】



【0022】

に示すように配向されている、E 1 ~ E 6 いずれか記載の化合物。

E 8 前記ピリジルが、 Y^1 によって 2 位置換されるか、 Y^2 によって 3 位置換されるか、または二置換される場合、 Y^1 によって 2 位置換されそして Y^2 によって 3 位置換される、E 7 記載の化合物。

【0023】

E 9 Y^1 が、($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキルまたは 1 ~ 3 の F によって場合によって置換された ($\text{C}_1 - \text{C}_8$)アルキル；1 ~ 3 の F によって場合によって置換された ($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキル；1 ~ 3 の F によって場合によって置換された ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキルオキシ；($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキルオキシ；または Het^2 である、E 1 ~ E 8 のいずれか記載の化合物。

【0024】

E 10 Y^1 が、($\text{C}_3 - \text{C}_6$)シクロアルキルまたは 1 ~ 3 の F によって場合によって置換された ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル；1 ~ 3 の F によって場合によって置換された ($\text{C}_3 - \text{C}_6$)シクロアルキル；1 ~ 3 の F によって場合によって置換された ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキルオキシ；($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキルオキシ；4 ~ 6 員あるいは Het^2 である、E 1 ~ E 9 のいずれか記載の化合物。

【0025】

E 11 Y^2 が、F、Cl、CN、($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキルまたは 1 ~ 3 の F によって場合によって置換された ($\text{C}_1 - \text{C}_8$)アルキル；1 ~ 3 の F によって場合によって置換された ($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキル；1 ~ 3 の F によって場合によって置換された ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキルオキシ；($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキルオキシ；あるいは Het^2 である、E 1 ~ E 10 いずれか記載の化合物。

【0026】

E 12 Y^2 が、F、Cl、CN、($\text{C}_3 - \text{C}_6$)シクロアルキルまたは 1 ~ 3 の F によって場合によって置換された ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル；1 ~ 3 の F によって場合によって置換された ($\text{C}_3 - \text{C}_6$)シクロアルキル；1 ~ 3 の F によって場合によって置換された ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキルオキシ；($\text{C}_3 - \text{C}_6$)シクロアルキルオキシ；あるいは 4 ~ 6 員 Het^2 である、E 1 ~ E 11 いずれか記載の化合物。

【0027】

E 13 R^1 が、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキルまたは ($\text{C}_3 - \text{C}_6$)シクロアルキルである、E 1 ~ E 12 いずれか記載の化合物。

E 14 R^1 が、($\text{C}_1 - \text{C}_3$)アルキルまたは ($\text{C}_3 - \text{C}_4$)シクロアルキルである、E 1 ~ E 13 いずれか記載の化合物。

【0028】

E 15 R^1 が、メチルまたはシクロプロピル、例えばメチルである、E 1 ~ E 14 のいずれか記載の化合物。

E 16 R^2 、 R^3 および R^4 が、独立に、H または F である、E 1 ~ E 15 いずれか

記載の化合物。

【0029】

E17 R² が F であり；そして R³ および R⁴ が、独立に、H または F である、E1 ~ E16 いずれか記載の化合物。

E18 R⁵ が、H；CN；F；Cl；1 ~ 3 の F によって場合によって置換された (C₁ - C₄) アルキル；または 1 ~ 3 の F によって場合によって置換された (C₁ - C₄) アルキルオキシである、E1 ~ E17 いずれか記載の化合物。

【0030】

E19 R⁵ が、H、CN、F、Cl、CH₃、C₂H₅、CF₃、-OCH₃、-OC₂H₅ または -OCF₃ である、E1 ~ E18 いずれか記載の化合物。

10

E20 R⁵ が、F または Cl である、E1 ~ E19 いずれか記載の化合物。

【0031】

必要な数の炭素原子を含有するアルキル、アルキレン、およびアルコキシ基は、分枝していなくてもまたは分枝していてもよい。アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチルおよび t-ブチルが含まれる。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシおよび t-ブトキシが含まれる。アルキレンの例には、メチレン、1,1-エチレン、1,2-エチレン、1,1-プロピレン、1,2-プロピレン、1,3-プロピレンおよび 2,2-プロピレンが含まれる。

【0032】

シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれる。

20

ハロは、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを意味する。

【0033】

式 (I) の定義において用いられる用語「C 連結」は、問題の基が環炭素を通じて連結されていることを意味する。式 (I) の定義において用いられる用語「N 連結」は、問題の基が環窒素を通じて連結されていることを意味する。

【0034】

式 (I) の定義において用いられる 5 または 6 員ヘテロアリーの特定の例には、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾイル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが含まれる。上に明らかに定義するものを除いて、こうしたヘテロアリールが置換される場合、置換基は、環炭素 (すべての場合) または適切な結合価の環窒素 (置換基が炭素原子を通じて連結する場合) 上に位置してもよい。

30

【0035】

式 (I) の定義において用いられる 9 または 10 員ヘテロアリーの特定の例には、インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピロロ [2, 3-b] ピリジル、ピロロ [2, 3-c] ピリジル、ピロロ [3, 2-c] ピリジル、ピロロ [3, 2-b] ピリジル、イミダゾ [4, 5-b] ピリジル、イミダゾ [4, 5-c] ピリジル、ピラゾロ [4, 3-d] ピリジル、ピラゾロ [4, 3-c] ピリジル、ピラゾロ [3, 4-c] ピリジル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジル、イソインドリル、インダゾリル、プリニル、インドリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-c] ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フトラジニル、1,6-ナフチリジニル、1,7-ナフチリジニル、1,8-ナフチリジニル、1,5-ナフチリジニル、2,6-ナフチリジニル、2,7-ナフチリジニル、ピリド [3, 2-d] ピリミジニル、ピリド [4, 3-d] ピリミジニル、ピリド [3, 4-d] ピリミジニル、ピリド [2, 3-d] ピリミジニル、ピリド [2, 3-d] ピラジニルおよびピリド [3, 4-b] ピラジニルが含まれる。上に明らかに定義するものを除いて、こうしたヘテロアリールが置換される場合、置換基

40

50

は、環炭素（すべての場合）または適切な結合価の環窒素（置換基が炭素原子を通じて連結する場合）上に位置してもよい。

【0036】

Het²の特定の例には、オキシラニル、アジリジニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ペペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、オキセパニル、オキサゼパニルおよびジアゼピニルが含まれる。

【0037】

以後、本発明の化合物に対するすべての言及には、以下により詳細に論じるような、式（I）の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、溶媒和物、またはその多構成要素複合体、あるいは式（I）の化合物の薬学的に許容されうる塩の薬学的に許容されうる溶媒和物または多構成要素複合体が含まれる。

10

【0038】

本発明の好ましい化合物は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容されうる塩である。

適切な酸付加塩は、非毒性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、サイクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、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、オロト酸塩、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、サッカレート、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ノホ酸（xinofoate）塩が含まれる。

20

【0039】

適切な塩基塩は、非毒性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、ジオールアミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン（olamine）、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛塩が含まれる。

30

【0040】

酸および塩基のヘミ塩（hemisalt）、例えば、ヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩もまた形成可能である。

当業者は、前述の塩には、対イオンが光学的に活性であるもの、例えばd-乳酸塩またはl-リジン、あるいはラセミ体、例えばdl-酒石酸塩またはdl-アルギニンが含まれることを認識するであろう。

【0041】

適切な塩に関する概説に関しては、StahlおよびWermuthによる“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”（Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002）を参照されたい。

40

【0042】

式（I）の化合物の薬学的に許容されうる塩は、3つの方法の1またはそれより多くによって調製可能である：

（i）所望の酸または塩基と式（I）の化合物を反応させることによって；

（ii）所望の酸または塩基を用いて、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ことによって；あるいは

（iii）適切な酸もしくは塩基との反応によって、または適切なイオン交換カラムによって、式（I）の化合物の1つの塩を変換することによって。

50

【0043】

3つの反応はすべて、典型的には溶液中で行われる。生じた塩を沈殿させて、そしてろ過によって収集してもよいし、または溶媒の蒸発によって回収してもよい。生じた塩のイオン化の度合いは、完全にイオン化したものからほぼイオン化していないものまで多様でありうる。

【0044】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容されうる塩は、非溶媒和型および溶媒和型の両方で存在しうる。用語「溶媒和物」は、本明細書において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容されうる塩および1またはそれより多い薬学的に許容されうる溶媒分子、例えばエタノールを含む、分子複合体を記載する。用語「水和物」は、前記溶媒が水である場合に使用される。本発明記載の薬学的に許容されうる溶媒和物には、結晶化溶媒が同位体置換されているもの、例えばD₂O、d₆-アセトンおよびd₆-DMSOが含まれる。

10

【0045】

有機水和物に関して現在認められている分類系は、単離部位、チャンネル、または金属イオン配位水和物を定義するものである - 本明細書に援用される、K. R. MorrisによるPolymorphism in Pharmaceutical Solids (H. G. Brittain監修, Marcel Dekker, 1995)を参照されたい。単離部位水和物は、有機分子を介在させることによって、水分子が互いの直接接触から単離されているものである。チャンネル水和物においては、水分子は格子チャンネル中にあり、他の水分子の隣に存在する。金属イオン配向水和物においては、水分子は金属イオンと結合している。

20

【0046】

溶媒または水が緊密に結合している場合、複合体は、湿度から独立に、よく定義された化学量論を有するであろう。しかし、チャンネル溶媒和物および吸湿性化合物におけるように、溶媒または水が弱く結合している場合、水/溶媒内容物は、湿潤および乾燥条件に依存するであろう。こうした場合、不定比性であることが一般的であろう。

【0047】

本発明の化合物は、完全に無定形から完全に結晶の範囲の連続した固形状態で存在可能である。用語「無定形」は、分子レベルでの長距離秩序を欠き、そして温度に応じて、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、こうした物質は、特徴的なX線回折パターンを生じず、そして固体の特性を示す一方で、より正式には液体として記載される。加熱すると、典型的には、二次である状態変化(「ガラス転移」)によって特徴付けられる、固体から液体特性への変化が生じる。用語「結晶」は、物質が、分子レベルで通常の順序の内部構造を有し、そして定義されたピークを伴う特徴的なX線回折パターンを生じる固形相を指す。こうした物質は、十分に加熱すると、また、液体の特性も示すが、固形から液体への変化は、典型的には一次である相変化(「融点」)によって特徴付けられる。

30

【0048】

本発明の範囲内にやはり含まれるのは、薬剤および少なくとも1つの他の構成要素が化学量論的または不定比の量で存在する、式(I)の化合物またはその薬学的に許容されうる塩の多構成要素複合体(塩および溶媒和物以外)である。このタイプの複合体には、包接体(薬剤-宿主包接複合体)および共結晶が含まれる。後者は、典型的には、非共有相互作用を通じて一緒に結合する中性分子構成要素の結晶複合体と定義されるが、塩を含む中性分子の複合体であってもよい。共結晶は、溶融結晶化によって、溶媒からの再結晶化によって、または構成要素と一緒に物理的にすりつぶすことによって、調製可能である - 本明細書に援用される、O. AlmarssonおよびM. J. ZaworotkoによるChem Commun, 17, 1889-1896 (2004)を参照されたい。多構成要素複合体の一般的な概説に関しては、本明細書に援用される、HalblanによるJ Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 (1

40

50

975年8月)を参照されたい。

【0049】

本発明の化合物はまた、適切な条件にさらされた際、中間形態(mesomorphic)状態(中間相または液晶)で存在することも可能である。中間形態状態は、真の結晶状態および真の液体状態(溶解または溶液いずれか)の間の中間である。温度変化の結果として生じる中間形態は、「サーモトロピック」と記載され、そして第二の構成要素、例えば水または別の溶媒の添加から生じるものは「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潜在能力を有する化合物は、「両親媒性」と記載され、そしてイオン性(例えば $-\text{COO}^- \text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^- \text{K}^+$ 、または $-\text{SO}_3^- \text{Na}^+$)または非イオン性(例えば $-\text{N}^- \text{N}^+(\text{CH}_3)_3$)極性頭部を所持する分子からなる。さらなる情報に関しては、本明細書に援用される、N. H. HartshorneおよびA. StuartによるCrystals and the Polarizing Microscope, 第4版(Edward Arnold, 1970)を参照されたい。

10

【0050】

本発明の化合物は、プロドラッグとして投与可能である。したがって、それ自体ではほとんどまたはまったく薬理的活性を持たない可能性もある、式(I)の化合物の特定の誘導体は、体内にまたは体の上に投与した際、例えば加水分解的切断によって、所望の活性を有する式(I)の化合物に変換可能である。こうした誘導体は、「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'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987(E B Roche監修, American Pharmaceutical Association)に見出されうる。

20

【0051】

プロドラッグは、例えば、式(I)の化合物中に存在する適切な官能性を、例えばH Bundgaardによる"Design of Prodrugs"(Elsevier, 1985)に記載されるような「プロ部分」として当業者に知られる特定の部分で置換することによって産生可能である。

30

【0052】

プロドラッグの例には、リン酸プロドラッグ、例えば二水素またはジアルキル(例えばジ-tert-ブチル)リン酸プロドラッグが含まれる。前述の実施例記載の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、前述の参考文献に見出されうる。

【0053】

本発明の範囲内にやはり含まれるのは、式(I)の化合物の代謝産物、すなわち薬剤投与に際してin vivoで形成される化合物である。本発明記載の代謝産物のいくつかの例には、式(I)の化合物がフェニル(Ph)部分を含有する場合、そのフェノール誘導体($-\text{Ph} > -\text{PhOH}$)が含まれる；

1またはそれより多い非対称炭素原子を含有する本発明の化合物は、2またはそれより多い立体異性体として存在しうる。本発明の範囲内に含まれるのは、本発明の化合物のすべての立体異性体およびその1またはそれより多くの混合物である。

40

【0054】

個々のエナンチオマーの調製/単離のための慣用技術には、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)を用いたラセミ体(あるいは塩または誘導体のラセミ体)の分割が含まれる。

【0055】

あるいは、ラセミ体(またはラセミ前駆体)を、適切な光学活性化合物、例えばアルコールと、あるいは式(I)の化合物が酸性または塩基性部分を含有する場合、塩基または酸、例えば1-フェニルエチルアミンまたは酒石酸と反応させてもよい。生じたジアステ

50

レオマー混合物をクロマトグラフィーおよび/または分別結晶によって分離して、そして当業者に周知の手段によって、ジアステレオ異性体の一方または両方を、対応する純粋エナンチオマーに変換してもよい。

【0056】

本発明のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）は、体積0～50%、典型的には2%～20%のイソプロパノール、および体積0～5%のアルキルアミン、典型的には0.1%ジエチルアミンを含有する、炭化水素、典型的にはヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を用いて、非対称樹脂上、クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを用いて、エナンチオマー的に濃縮された型で得られうる。溶出物の濃縮によって、濃縮混合物が得られる。

10

【0057】

立体異性体の混合物は、当業者に知られる慣用的技術によって分離可能である；例えば、E. L. ElielおよびS. H. Wilenによる“Stereochemistry of Organic Compounds”（Wiley, New York, 1994）を参照されたい。

【0058】

本発明の範囲には、本発明の化合物のすべての結晶型が含まれ、これには、そのラセミ体およびラセミ混合物（集合体）が含まれる。立体異性体集合体はまた、本明細書のすぐ上に記載するような慣用的技術によっても分離可能である。

20

【0059】

本発明の範囲には、すべての薬学的に許容されうる本発明の同位体標識化合物であって、1またはそれより多い原子が同じ原子番号を有するが、天然に優勢である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よって置換されている、前記化合物が含まれる。

【0060】

本発明の化合物中に含まれるのに適した同位体の例には、水素の同位体、例えば²Hおよび³H、炭素の同位体、例えば¹¹C、¹³Cおよび¹⁴C、塩素の同位体、例えば³⁶Cl、フッ素の同位体、例えば¹⁸F、ヨウ素の同位体、例えば¹²³Iおよび¹²⁵I、窒素の同位体、例えば¹³Nおよび¹⁵N、酸素の同位体、例えば¹⁵O、¹⁷Oおよび¹⁸O、リンの同位体、例えば³²P、ならびにイオウの同位体、例えば³⁵Sが含まれる。

30

【0061】

本発明の特定の同位体標識化合物、例えば放射性同位体を取り込んでいるものは、薬剤および/または基質組織分布研究において有用である。放射性同位体、トリチウム、すなわち³H、および炭素-14、すなわち¹⁴Cは、取り込みが容易であり、そして検出手段が容易であるという観点で、この目的に特に有用である。より重い同位体、例えば重水素、すなわち²Hでの置換は、特定の療法的利点を提供して、より大きな代謝安定性、例えばin vivo半減期増加または投薬必要量減少を生じることにも可能であり、そしてしたがって、いくつかの状況においては好ましい可能性もある。ポジトロン放出同位体、例えば¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³Nでの置換は、基質受容体占有を調べるため、ポジトロン放出断層撮影（PET）研究において有用でありうる。

40

【0062】

式（I）の同位体標識化合物は、一般的に、当業者に知られる慣用的技術によって、または先に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いる、付随する実施例および調製物に記載されるものに類似のプロセスによって、調製可能である。

【0063】

やはり本発明の範囲内であるのは、式（I）の化合物の以後定義するような中間体化合物、そのすべての塩、溶媒和物および複合体、ならびに以前定義したような塩のすべての溶媒和物および複合体である。本発明には、前述の種および晶癖のすべての多形体が含まれる。

50

【0064】

本発明記載の式(I)の化合物を調製する際、当業者は、この目的のため、特徴の最適な組み合わせを提供する中間体の型をルーチンに選択可能である。こうした特徴には、中間体型の融点、溶解度、プロセス可能性および収量、ならびにその結果の、産物が単離に際して精製されうる容易さが含まれる。

【0065】

本発明の化合物は、類似の構造の化合物の調製に関して、当該技術分野に知られる任意の方法によって調製可能である。特に、本発明の化合物は、以下のスキームを参照することにより記載される方法によって、または実施例に記載する特定の方法によって、あるいはいずれかに類似のプロセスによって、調製可能である。

10

【0066】

当業者は、以下のスキームに示す実験条件が、示す変換を達成するのに適した条件の例示であり、そして式(I)の化合物の調製に使用する正確な条件を変化させることが必要であるかまたは望ましい可能性もあることを認識するであろう。スキームに記載するものと異なる順序で変換を実行するか、あるいは1またはそれより多い変換を修飾して、本発明の望ましい化合物を提供することが必要であるかまたは望ましい可能性もあることがさらに認識されるであろう。

【0067】

さらに、当業者は、本発明の化合物の合成における任意の段階で、望ましくない副反応を防止するために、1またはそれより多い感受性基を保護することが必要であるかまたは望ましい可能性もあることを認識するであろう。特に、アミノまたはカルボン酸基を保護することが必要であるかまたは望ましい可能性もある。本発明の化合物の調製において使用される保護基は、慣用的手段で使用可能である。例えば、こうした基の除去法もまた記載する、本明細書に援用される、Theodora W GreeneおよびPeter G M Wutsによる'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis'第3版(John Wiley and Sons, 1999)、特に第7章("Protection for the Amino Group")および第5章("Protection for the Carboxyl Group")を参照されたい。

20

【0068】

以下の一般的方法において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびHet¹は、別に記載しない限り、式(I)の誘導体に関して、先に定義する通りである。Pgは、適切なカルボン酸保護基、例えばtertブチル、メチル、エチル、またはトリルである。Lgは、適切な脱離基、例えばハロ(例えばBr)またはスルホン酸エステル(例えばメシレート、トリフレートまたはトシレート)である。

30

【0069】

溶媒の比が提供される場合、比は体積比である。

第一のプロセスにしたがって、Xが $-CH_2O-$ である式(I)の化合物は、スキーム1に例示するプロセスによって調製可能である。

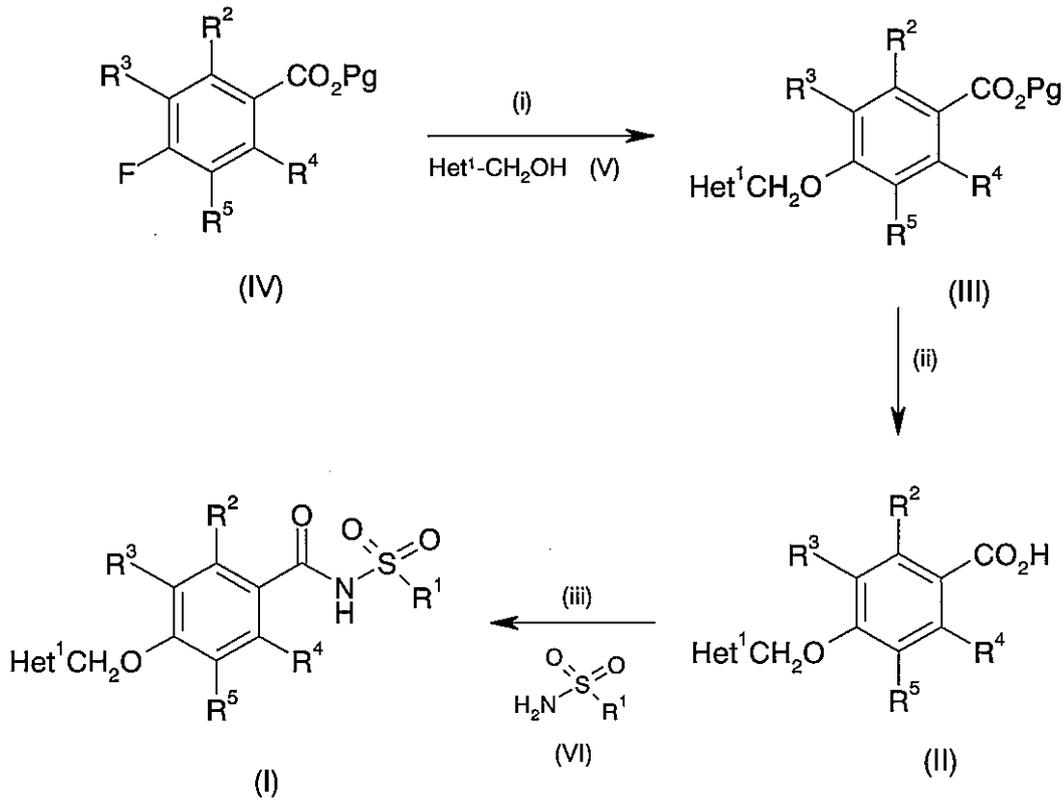
【0070】

スキーム1

40

【0071】

【化3】



10

20

【0072】

式(I)の化合物は、酸基を塩化オキサリル、プロパンホスホン酸環状無水物、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ウロニウム(uronium)に基づくペプチド共役剤またはカルボジイミド試薬などの試薬で活性化し、続いて求核塩基、例えば4-ジメチルアミノピリジンの存在下で、式(VI)のスルホンアミドで置換することによって、反応工程(iii)にしたがって、式(II)の化合物より調製可能である。典型的な条件は、ジクロロメタン中、N,N-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミドおよび4-ジメチルアミノピリジンを含む。

30

【0073】

式(II)の化合物は、工程(ii)にしたがって、酸性または塩基性法のいずれかによって、式(III)の化合物中のエステル官能基の加水分解によって調製可能である。好ましい条件は、60、THF/水中の水酸化リチウムである。

【0074】

式(III)の化合物は、工程(i)にしたがって、式(V)のアルコールおよび塩基を用いた求核芳香族置換反応(SNAr)によって、式(IV)の化合物から作製可能である。適切な条件には、室温~150の間のDMFまたはDMSO中の炭酸カリウム、NMPまたはDMF中の水素化ナトリウム、1,4-ジオキサンおよび水またはDMSO中の水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、あるいはTHF中のカリウムtert-ブトキシドが含まれる。好ましい条件は、80~16時間のTHF/DMSO中の1当量のカリウムtert-ブトキシドを含む。

40

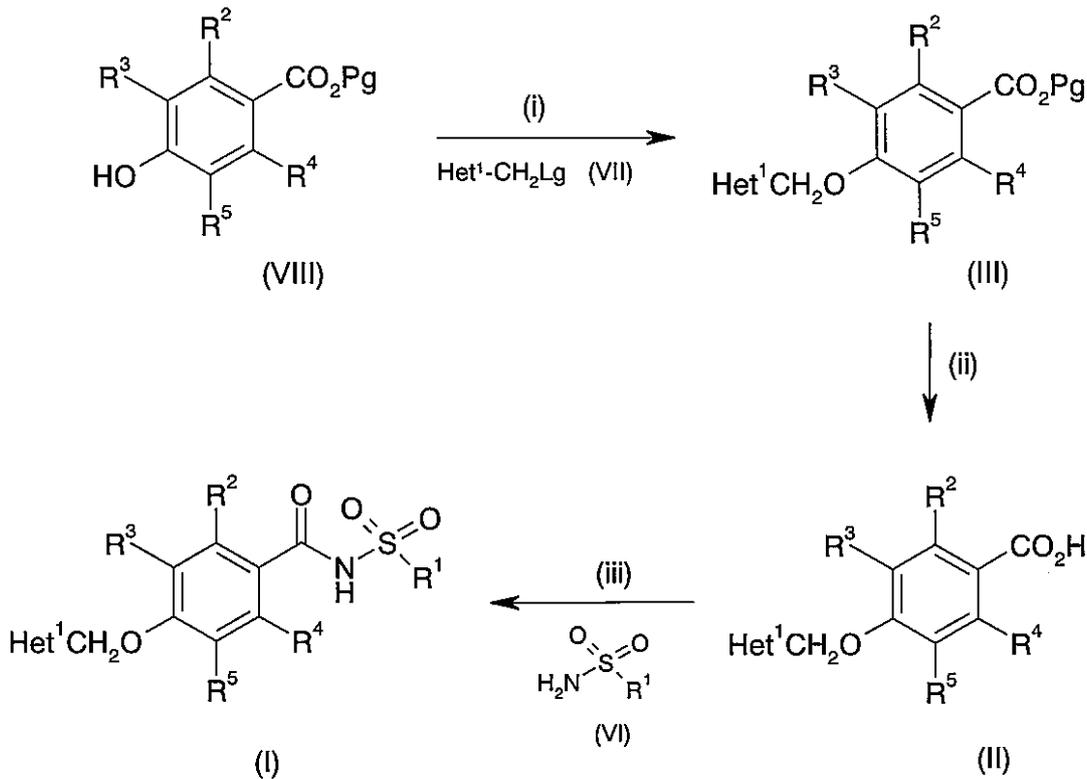
【0075】

第二のプロセスにしたがって、Xが-CH₂O-である式(I)の化合物は、スキーム2に例示するプロセスによって調製可能である。

スキーム2

【0076】

【化4】



10

20

【0077】

式(I)の化合物は、スキーム1工程(iii)に記載する条件下で、反応工程(ii)にしたがって、式(II)および(VI)の化合物から調製可能である。典型的な条件は、ジクロロメタン中、N,N-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミドおよび4-ジメチルアミノピリジンを含む。

【0078】

式(II)の化合物は、スキーム1工程(ii)に記載する条件下で、式(III)の化合物中のエステル官能基の加水分解によって調製可能である。好ましい条件は、60

30

【0079】

式(III)の化合物は、塩基の存在下で、式(VII)の化合物との求核置換($\text{S}_{\text{N}}2$)反応によって、工程(i)にしたがって、式(VIII)の化合物から作製可能である。適切な条件には、室温~150の、DMFまたはDMSO中の炭酸カリウム、NMPまたはDMF中の水素化ナトリウム、1,4ジオキサンおよび水またはDMSO中の水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、あるいはテトラヒドロフラン中のカリウムtert-ブトキシドが含まれる。好ましい条件は、室温で48時間のテトラヒドロフラン中の水素化ナトリウムを含む。

【0080】

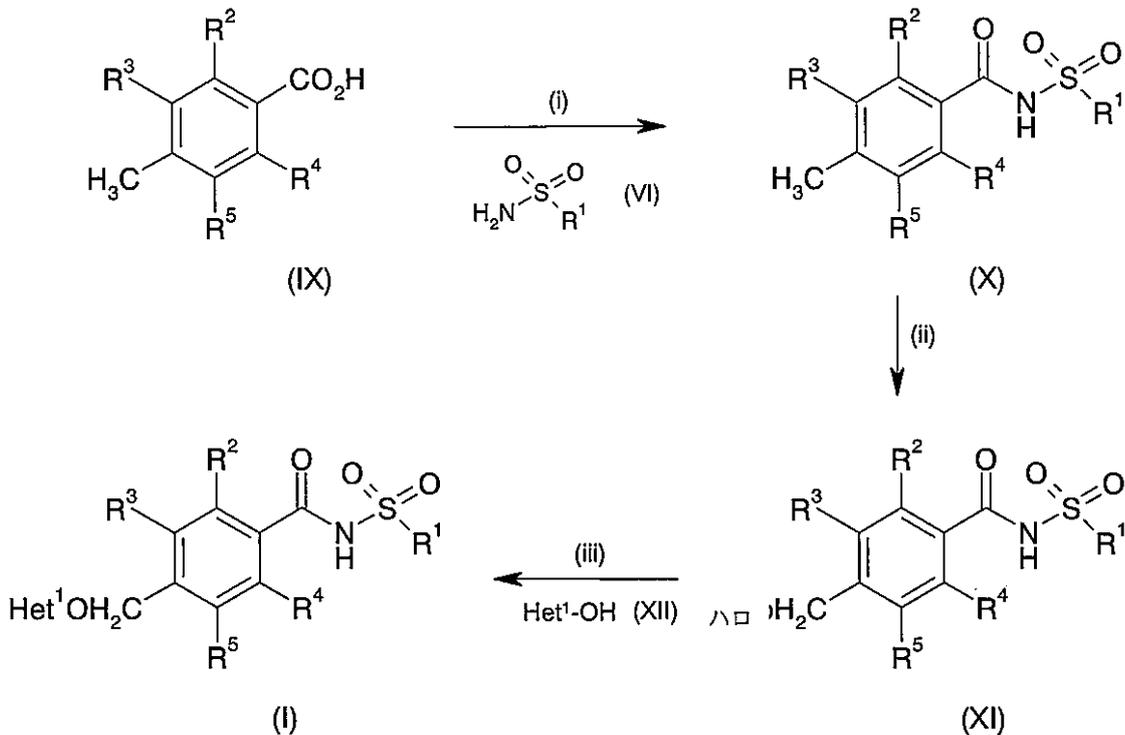
第三のプロセスにしたがって、Xが $-\text{OCH}_2-$ である式(I)の化合物は、スキーム1に例示するプロセスによって調製可能である。

40

スキーム3

【0081】

【化5】



10

20

【0082】

式(I)の化合物は、式(XII)のアルコールによるハロゲン基の求核置換によって、工程(iii)にしたがって、式(XI)の化合物から調製可能である。好適には、反応は、室温～150℃の、NMP、1,4-ジオキサン、DMSOまたはDMFなどの多様な溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどの補助塩基の存在下で行われる。好ましい条件は、室温のDMSO中の炭酸カリウムである。

【0083】

式(XI)の化合物は、ハロゲン化試薬を用いて、工程(ii)にしたがって、式(X)の化合物中のメチル基のハロゲン化によって調製可能である。好適には、ハロゲン化は、しばしば過酸化ジベンゾイルまたはアゾビスイソプロチロニトリルなどの開始剤の存在下で、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸および水などの多様な溶媒中、N-プロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、臭素、ヨウ素、臭素酸ナトリウムなどの試薬を用いて達成される。好ましい条件は、還流状態の、1,2-ジクロロエタン中、アゾビスイソプロチロニトリルの存在下のN-プロモスクシンイミドである。

30

【0084】

式(X)の化合物は、酸基を塩化オキサリル、プロパンホスホン酸環状無水物、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ウロニウムに基づくペプチド共役剤またはカルボジイミド試薬などの試薬で活性化し、続いて求核塩基、例えば4-ジメチルアミノピリジンの存在下で、式(VI)のスルホンアミドで置換することによって、反応工程(i)にしたがって、式(IX)の化合物より作製可能である。好ましい条件は、メタンスルホンアミドを含むテトラヒドロフラン中、プロパンホスホン酸環状無水物およびジイソプロピルエチルアミンを含む。

40

【0085】

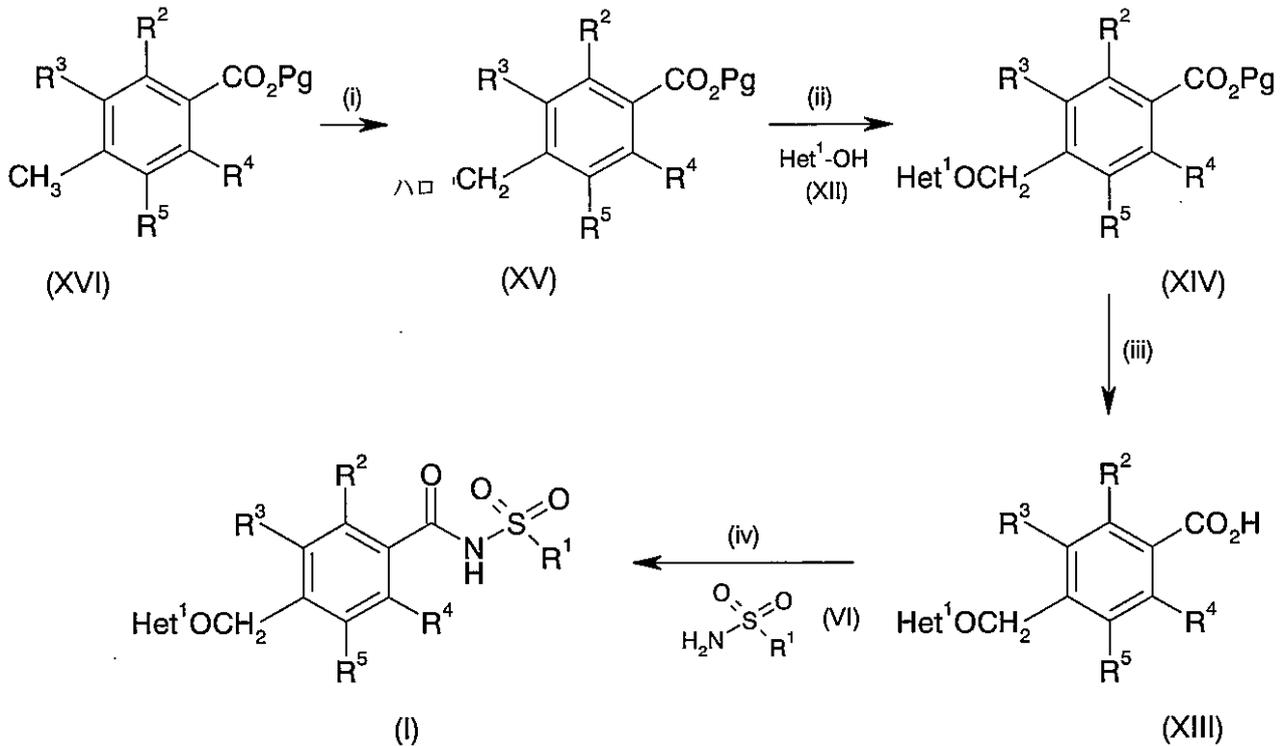
第四のプロセスにしたがって、Xが $-\text{OCH}_2-$ である式(I)の化合物は、スキーム4に例示するプロセスによって調製可能である。

スキーム4

【0086】

50

【化6】



10

20

【0087】

式(I)の化合物は、スキーム1工程(i)に記載する条件下で、反応工程(iv)にしたがって、式(VII)および(XIII)の化合物から調製可能である。好ましい条件は、ジクロロメタン中、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミンを含む。

【0088】

式(XIII)の化合物は、酸性または塩基性条件下で、工程(iii)にしたがって、式(XIV)の化合物中のエステル官能基の加水分解によって調製可能である。酸性条件には、1,4-ジオキサンまたはジクロロメタンなどの溶媒中のトリフルオロ酢酸またはHClガスが含まれる。塩基性条件には、テトラヒドロフラン、メタノールまたは1,4-ジオキサンなどの溶媒中の水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムが含まれる。好ましい条件は、室温のテトラヒドロフラン/水中の水酸化リチウムである。

30

【0089】

式(XIII)の化合物は、式(XII)のアルコールによるハロゲン基の置換によって、工程(ii)にしたがって、式(XV)の化合物から調製可能である。好適には、反応は、室温~150の、NMP、1,4-ジオキサン、DMSOまたはDMFなどの多様な溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどの補助塩基の存在下で行われる。好ましい条件は、室温のDMSO中の炭酸カリウムである。

40

【0090】

式(XV)(式中、ハロはBrまたはIである)の化合物は、ハロゲン化試薬を用いて、工程(i)にしたがって、式(XVI)の化合物中、メチル基のハロゲン化によって調製可能である。好適には、ハロゲン化は、しばしば過酸化ジベンゾイルまたはアゾビスイソプロピロニトリルなどの開始剤の存在下で、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸および水などの多様な溶媒中、N-プロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、臭素、ヨウ素、臭素酸ナトリウムなどの試薬を用いて達成される。好ましい条件は、還流状態の四塩化炭素中のN-プロモスクシン

50

イミドおよび過酸化ジベンゾイルである。

【0091】

式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(XII)および(XVI)の化合物は、商業的に入手可能であるか、文献から知られるか、当業者に周知の方法によって容易に調製されるか、または本明細書に記載する調製にしたがって作製可能である。

【0092】

式(I)の化合物を調製するためのすべての新規プロセス、およびこうしたプロセスで使用される対応する新規中間体は、本発明のさらなる側面を形成する。

薬学的使用を意図される本発明の化合物は、結晶または無定形産物として投与可能であるし、あるいは完全に無定形から完全に結晶の範囲の連続する固形状態で存在可能である。これらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、スプレー乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、例えば、固形プラグ、粉末またはフィルムとして得られうる。マイクロ波または高周波乾燥をこの目的で用いてもよい。

【0093】

これらを、単独で、あるいは本発明の1またはそれより多い他の化合物と組み合わせて、あるいは1またはそれより多い他の薬剤と組み合わせて(あるいはその任意の組み合わせとして)投与してもよい。一般的に、これらは、1またはそれより多い薬学的に許容されうる賦形剤と関連させた配合物として投与されるであろう。用語「賦形剤」は、本明細書において、本発明の化合物(単数または複数)以外の任意の成分を記載する。賦形剤の選択は、広い度合いまで、特定の投与様式、溶解度および安定性に対する賦形剤の影響、ならびに投薬型の性質などの要因に依存するであろう。

【0094】

別の側面において、本発明は、1またはそれより多い薬学的に許容されうる賦形剤と一緒に、本発明の化合物を含む薬学的組成物を提供する。

本発明の化合物の送達に適した薬学的組成物、およびその調製法は、当業者には容易に明らかであろう。こうした組成物およびその調製法は、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 第19版(Mack Publishing Company, 1995)に見出されうる。

【0095】

投与の適切な様式には、経口、非経口、局所、吸入/鼻内、直腸/膣内、および目/耳投与が含まれる。

前述の投与様式に適した配合物を、即時および/または修飾放出用に配合してもよい。修飾放出配合物には、遅延、持続、パルス、調節、ターゲット化およびプログラム放出が含まれる。

【0096】

本発明の化合物を経口投与してもよい。経口投与は、化合物が胃腸管に入るように嚥下を含んでもよく、あるいは化合物が口から直接血流に進入する、頬側または舌下投与を使用してもよい。経口投与に適した配合物には、錠剤、微粒子含有カプセル、液体、または粉末、ロゼンジ(液体充填されたものを含む)、チューズ(chews)、マルチおよびナノ粒子、ジェル、固溶体、リポソーム、フィルム、膣坐剤(ovule)、スプレー、液体配合物および頬側/粘膜附着性パッチなどの固形配合物が含まれる。

【0097】

液体配合物には、懸濁物、溶液、シロップおよびエリキシルが含まれる。こうした配合物は、軟または硬カプセル中の充填剤として使用可能であり、そして典型的には、キャリアー、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、または適切な油、および1またはそれより多い乳化剤および/または懸濁剤を含む。液体配合物はまた、例えばサシェ剤からの固体の再構成によっても調製可能である。

【0098】

10

20

30

40

50

本発明の化合物はまた、迅速溶解、迅速崩壊投薬型、例えばLiangおよびChenによるExpert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986(2001)に記載されるものにおいても使用可能である。

【0099】

錠剤投薬型のため、用量に応じて、薬剤は、投薬型の1重量%~80重量%、より典型的には投薬型の5重量%~60重量%を構成してもよい。薬剤に加えて、錠剤は、一般的に崩壊剤を含有する。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、クロスポビドン、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、低次アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、プレゼラチン化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムが含まれる。一般的に、崩壊剤は、投薬型の1重量%~25重量%、好ましくは5重量%~20重量%を含むであろう。

10

【0100】

結合剤は、一般的に、錠剤配合物に粘着性を与えるために用いられる。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、プレゼラチン化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。錠剤はまた、希釈剤、例えばラクトース(一水和物、スプレー乾燥一水和物、無水物等)、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、デンプンおよびリン酸水素カルシウム二水和物も含有してもよい。

20

【0101】

錠剤はまた、場合によって、界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80、ならびに流動促進剤、例えば二酸化シリコンおよびタルクも含んでもよい。存在する場合、界面活性剤は、錠剤の0.2重量%~5重量%を構成してもよく、そして流動促進剤は、錠剤の0.2重量%~1重量%を構成してもよい。

【0102】

錠剤はまた、一般的に、潤滑剤、例えば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、フマル酸ステアリルナトリウム、およびラウリル硫酸ナトリウムとステアリン酸マグネシウムの混合物などの潤滑剤を含有する。潤滑剤は、一般的に、錠剤の0.25重量%~10重量%、好ましくは0.5重量%~3重量%を構成する。他のありうる成分には、酸化防止剤、着色剤、フレーバー剤、保存剤および矯味剤が含まれる。

30

【0103】

例示的な錠剤は、約80%までの薬剤、約10重量%~約90重量%の結合剤、約0重量%~約85重量%の希釈剤、約2重量%~約10重量%の崩壊剤、および約0.25重量%~約10重量%の潤滑剤を含有する。錠剤ブレンドを直接圧縮するか、またはローラーによって圧縮して、錠剤を形成してもよい。錠剤形成する前に、錠剤ブレンドまたはブレンドの一部を、代わりに、湿性、乾性または融解顆粒化、融解凝結化してもよいし、あるいは押し出してもよい。最終配合物は、1またはそれより多い層を含んでもよく、そしてコーティングされていてもまたはされていなくてもよい；配合物はさらに被包されていてもよい。錠剤の配合は、H. LiebermanおよびL. Lachmanによる“Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets”, Vol. 1 (Marcel Dekker, New York, 1980)に議論される。

40

【0104】

本発明の目的に適した修飾放出配合物は、米国特許第6,106,864号に記載される。高エネルギー分散、ならびに浸透粒子および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らによる“Pharmaceutical Technology On-line”, 25(2), 1-14(2001)に見出される。

50

調節放出を達成するためのチューインガムの使用は、WO 00/35298に記載される。

【0105】

本発明の化合物はまた、血流内、筋内、または内臓内に直接投与可能である。非経口投与に適した手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、クモ膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋内および皮下が含まれる。非経口投与に適したデバイスには、針（マイクロニードルを含む）注射器、針不含注射器および注入技術が含まれる。

【0106】

非経口配合物は、典型的には、賦形剤、例えば塩、炭水化物および緩衝剤（好ましくは3～9のpHにするもの）を含有してもよい水溶液であるが、いくつかの適用に関しては、これらは無菌非水性溶液として、または無菌発熱物質不含水などの適切なビヒクルと組み合わせて用いられる乾燥型として、より適切に配合されうる。

10

【0107】

例えば凍結乾燥による、無菌条件下での非経口配合物の調製は、当業者に周知の標準的薬学的技術を用いて、容易に達成可能である。

非経口溶液の調製に用いる式（I）の化合物の溶解度は、適切な配合技術の使用、例えば溶解度増進剤の取り込みによって、増加させることも可能である。非経口投与のための配合物は、即時および/または修飾放出用に配合可能である。修飾放出配合物には、遅延、持続、パルス、調節、ターゲット化およびプログラム放出が含まれる。したがって、本発明の化合物は、活性化合物の修飾放出を提供する移植デポとして投与するため、固形、半固形、またはチキソトロピック液体として配合可能である。こうした配合物の例には、薬剤をコーティングしたステントおよびポリ（DL-乳酸-コグリコール酸）（PLGA）微小球体が含まれる。

20

【0108】

本発明の化合物はまた、皮膚または粘膜に局所投与可能であり、すなわち皮膚または経皮投与可能である。この目的のための典型的な配合物には、ジェル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、散布剤、包帯剤、泡、フィルム、皮膚パッチ、ウェーハ、移植物、スポンジ、繊維、包帯およびマイクロエマルジョンが含まれる。リボソームもまた使用可能である。典型的なキャリアーには、アルコール、水、ミネラルオイル、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含まれる。浸透増進剤が取り込まれてもよい - 例えば、FinninおよびMorganによるJ Pharm Sci, 88(10), 955-958(1999年10月)を参照されたい。

30

【0109】

局所投与の他の手段には、エレクトロポレーション、イオントフォレーション、フォノフォレーション、ソノフォレーションおよびマイクロニードルまたは針不含（例えばPowderjectTM、BiojectTM等）注射による送達が含まれる。

【0110】

本発明の化合物はまた、鼻内または吸入によって、典型的には乾燥粉末（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中で、または混合構成要素粒子、例えばホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合された粒子として）の形で乾燥粉末吸入装置から、あるいはエアロゾルスプレーとして加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（好ましくは細かいミストを生じるために電気水力学を用いたアトマイザー）、またはネブライザーから、適切な噴霧剤、例えば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ンの使用を伴いまたは伴わずに、投与可能である。鼻内使用のため、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。

40

【0111】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、またはネブライザーは、例えばエタノール、水性エタノール、あるいは活性剤を分散させるか、可溶化するか、またはその放出を

50

延長するのに適した別の剤、溶媒としての噴霧剤（単数または複数）および場合による界面活性剤、例えば三オレイン酸ソルビタン、オレイン酸、またはオリゴ乳酸を含む、本発明の化合物（単数または複数）の溶液または懸濁物を含有する。

【0112】

乾燥粉末または懸濁配合物において使用する前に、薬剤製品を吸入による送達に適したサイズまで微粉末化する（典型的には5ミクロン未満）。これは、任意の適切な粉末化法、例えばスパイラルジェット製粉、流動層ジェット製粉、ナノ粒子を形成する超臨界流体プロセッシング、高圧ホモジナイズ、またはスプレー乾燥によって、達成可能である。

【0113】

吸入装置または注入器において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から作製される）、プリスターおよびカートリッジは、本発明の化合物の粉末混合物、適切な粉末基剤、例えばラクトースまたはデンプン、および性能修飾剤、例えば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を含有するように配合可能である。ラクトースは、無水、または一水和物の形であってもよく、好ましくは後者である。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含まれる。

10

【0114】

電気水力学を用いて細かいミストを産生するアトマイザーにおいて使用するのに適した溶液配合物は、発動あたり、本発明の化合物を1 μ g ~ 20mg含有してもよく、そして発動体積は1 μ l ~ 100 μ lで多様であってもよい。典型的な配合物は、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もよい。プロピレングリコールの代わりに使用可能な別の溶媒には、グリセロールおよびポリエチレングリコールが含まれる。

20

【0115】

適切なフレーバー、例えばメントールおよびレボメントール、あるいは甘味料、例えばサッカリンまたはサッカリンナトリウムを、吸入/鼻内投与が意図される本発明の配合物に添加してもよい。

【0116】

乾燥粉末吸入装置およびエアロゾルの場合、投薬単位は、計測量を送達するバルブによって決定される。本発明にしたがった装置は、式(I)の化合物の1 μ g ~ 100mgを含有する計測用量または「パフ」を投与するよう準備される。全1日用量は、典型的には、1 μ g ~ 200mgの範囲であり、これを単回用量、またはより一般的には1日全体の分割用量で投与可能である。

30

【0117】

本発明の化合物は、直腸または膣投与してもよく、例えば、座薬、ペッサリー、消毒薬、膣リングまたは浣腸の形で投与してもよい。ココアバターは、伝統的な座薬基剤であるが、多様な代替物を適切に使用してもよい。

【0118】

本発明の化合物はまた、目または耳に直接投与してもよく、典型的には、等張pH調整無菌生理食塩水中のミクロ化懸濁物または溶液の滴の形で投与してもよい。目および耳投与に適した他の配合物には、軟膏、生体分解性（例えば吸収可能ゲルスポンジ、コラーゲン）および非生体分解性（例えばシリコン）移植体、ウェーハ、レンズおよび微粒子または小胞系、例えばニオソームまたはリポソームが含まれる。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、セルロース性ポリマー、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、またはメチルセルロース、あるい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保存剤と一緒に取り込んでもよい。こうした配合物はまた、イオントフォーシスによっても送達可能である。

40

【0119】

50

本発明の化合物を、投与の前述の様式のいずれかで使用するため、溶解度、溶解速度、矯味性、生物学的利用能および/または安定性を改善するために、可溶性巨大分子実体、例えばシクロデキストリンおよびその適切な誘導體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もよい。

【0120】

薬剤 - シクロデキストリン複合体は、例えば、大部分の投薬型および投与経路に関して、一般的に有用であることが見出されている。封入および非封入複合体の両方が使用可能である。薬剤との直接複合体化の代替法として、シクロデキストリンを補助的付加剤として、すなわちキャリアー、希釈剤、または可溶化剤として用いてもよい。これらの目的のために最も一般的に用いられるのは、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、その例は、国際特許出願第 WO 91 / 11172 号、第 WO 94 / 02518 号および第 WO 98 / 55148 号に見出されうる。

10

【0121】

ヒト患者に投与するため、本発明の化合物の総1日用量は、典型的には、1 mg ~ 10 g、例えば 10 mg ~ 1 g、例えば 25 mg ~ 500 mg の範囲であり、もちろん、投与様式および有効性に応じる。例えば、経口投与は 50 mg ~ 100 mg の総1日用量を必要とする可能性もある。総1日用量は、単回または分割用量で投与可能であり、そして医師の判断で、本明細書に提供する典型的な範囲外に属する可能性もある。これらの投薬量は、約 60 kg ~ 70 kg の体重を有する平均的なヒト被験体に基づく。医師は、その体重がこの範囲外に属する被験体、例えば幼児および高齢者のための用量を容易に決定可能である。

20

【0122】

上に示すように、本発明の化合物は、動物において薬理的活性、すなわち Nav1.7 チャネル阻害を示すために有用である。より具体的には、本発明の化合物は、Nav1.7 阻害剤が指示される障害の治療において役立つ。好ましくは動物は哺乳動物、より好ましくはヒトである。

【0123】

本発明のさらなる側面において、薬剤として使用するための、本発明の化合物を提供する。

本発明のさらなる側面において、Nav1.7 阻害剤が指示される障害の治療のための、本発明の化合物を提供する。

30

【0124】

本発明のさらなる側面において、Nav1.7 阻害剤が指示される障害の治療用の薬剤調製のための、本発明の化合物の使用を提供する。

本発明のさらなる側面において、Nav1.7 阻害剤が指示される、動物（好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト）における障害を治療する方法であって、前記動物に、本発明の化合物の療法的有効量を投与する工程を含む、前記方法を提供する。

【0125】

Nav1.7 阻害剤が指示される障害には、疼痛、特に、神経障害性、侵害受容性または炎症性疼痛が含まれる。

40

生理学的疼痛は、外部環境からの潜在的に傷害性である刺激による危険を警告するよう設計された、重要な防御機構である。この系は、特定のセットの一次感覚ニューロンを通じて作動し、そして末梢伝達機構を通じた侵害刺激によって活性化される（概説に関しては、Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 を参照されたい）。これらの感覚線維は、侵害受容器として知られ、そして緩慢な伝導速度を持つ小さい直径の軸索が特徴的である。侵害受容器は、侵害刺激の強度、期間および性質をコードし、そして脊髄に対して組織分布的に構成された突起によって、刺激の位置をコードする。侵害受容器は、侵害性神経線維上に見られ、該線維には、2つの主要なタイプ、A-デルタ線維（ミエリン化）およびC線維（非ミエリン化）がある。侵害受容器インプットによって生じる活性は、後角における複雑なプロセッシング後、直接、ま

50

たは脳幹中継核を通じてのいずれかで、基底腹側視床に、そして次いで皮質に伝達され、ここで疼痛感覚が生じる。

【0126】

疼痛は、一般的に、急性または慢性として分類されうる。急性疼痛は突然始まり、そして短期である（通常12週またはそれ未満）。これは通常、特定の原因、例えば特定の傷害と関連し、そしてしばしば鋭くそして重症である。これは、手術、歯科治療、筋捻挫または捻挫から生じる、特定の傷害後に生じる種類の疼痛である。急性疼痛は、一般的に、いかなる持続する心理学的反応も生じない。対照的に、慢性疼痛は、長期疼痛であり、典型的には3ヶ月より長く持続し、そして重大な心理学的および情動的問題を導く。慢性疼痛の一般的な例は、神経障害性疼痛（例えば有痛性糖尿病神経障害、ヘルペス後神経痛）、手根管症候群、背部痛、頭痛、癌性疼痛、関節炎疼痛および慢性術後疼痛である。

10

【0127】

疾患または外傷を通じて実質的な傷害が体組織に生じる際、侵害受容器活性化の特徴が改変され、そして末梢、傷害周囲の局所、および侵害受容体が終結する中枢で感作が起こる。これらの影響は、疼痛の増大された感覚を導く。急性疼痛において、これらの機構は、修復プロセスが行われることがよりよく可能になりうる、防御性の振る舞いを促進する際に有用でありうる。傷害が治癒した際には、感覚が通常に戻るということが一般的に期待されるであろう。しかし、多くの慢性疼痛状態において、過敏は、治癒プロセスよりもはるかに長引き、そしてこれはしばしば、神経系傷害のためである。この傷害はしばしば、適応不全および異常な活性と関連する感覚神経線維の異常を導く（Woolf & Salt

20

【0128】

臨床的疼痛は、不快感および異常な感覚が患者症状の中の特徴である場合に存在する。患者は、非常に不均一である傾向があり、そして多様な疼痛症状を示しうる。こうした症状には：1) 重く、焼け付くようであるか、または刺すようでありうる自発的な疼痛；2) 侵害刺激に対する悪化した疼痛反応（痛覚過敏）；および3) 通常は非侵害性である刺激によって生じる疼痛（異痛症 - Meyerら, 1994, Textbook of Pain, 13-44）が含まれる。多様な型の急性および慢性疼痛に苦しむ患者は、類似の症状を有しうるが、根底にある機構は異なる可能性もあり、そしてしたがって、異なる治療戦略が必要でありうる。したがって、疼痛はまた、異なる病理生理学にしたがって、侵害受容性、炎症性および神経障害性疼痛を含む、いくつかの異なるサブタイプに分割されうる。

30

【0129】

侵害受容性疼痛は、組織傷害によって、または傷害を引き起こす潜在能力を伴う強力な刺激によって誘導される。疼痛求心路は、傷害部位の侵害受容器による刺激の伝達によって活性化され、そしてその終結レベルで脊髄におけるニューロンを活性化する。これは次いで、脊髄路から脳に中継されて、ここで疼痛が知覚される（Meyerら, 1994, Textbook of Pain, 13-44）。侵害受容器の活性化は、2つのタイプの求心神経線維を活性化する。ミエリン化A-デルタ線維は、迅速に伝達し、そして鋭い、そして刺すような疼痛感覚の原因であり、一方、非ミエリン化C線維はより緩慢な速度で伝達し、そして鈍いまたはうずくような疼痛感覚を伝達する。中程度から重度の急性侵害受容性疼痛は、中枢神経系外傷、筋捻挫/捻挫、火傷、心筋梗塞および急性膵炎、術後疼痛（あらゆる種類の手術処置後の疼痛）、外傷後疼痛、腎疝痛、癌性疼痛および背部痛による疼痛の主な特徴である。癌性疼痛は、腫瘍関連疼痛（例えば骨疼痛、頭痛、顔面疼痛または内臓痛）または癌療法と関連する疼痛（例えば化学療法後症候群、慢性術後疼痛症候群または放射線後症候群）である可能性もある。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も起こりうる。背部痛は、椎間板ヘルニアまたは破裂、あるいは腰椎椎間関節、仙腸関節、傍脊柱筋群または後縦靭帯の異常のためでありうる。背部痛は、自然に解決する可能性もあるが、痛みが12週間を超えて続いている患者では、特に衰弱性でありうる慢性状態になる。

40

50

【0130】

神経障害性疼痛は、現在、神経系における原発病変または機能不全によって開始されるかまたは引き起こされる疼痛と定義される。神経損傷は外傷および疾患によって引き起こされる可能性もあり、そしてしたがって、用語「神経障害性疼痛」は、多様な病因を有する多くの障害を含む。これらには、限定されるわけではないが、末梢神経障害、糖尿病性ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、背部痛、癌神経障害、HIV神経障害、幻肢疼痛、手根管症候群、中枢性脳卒中後疼痛、ならびに慢性アルコール依存症、甲状腺機能低下症、尿毒症、多発性硬化症、脊髄傷害、パーキンソン病、癲癇およびビタミン不足に関連する疼痛が含まれる。神経障害性疼痛には防御役がないため、病的である。しばしば、元来の原因が消散した十分に後でも、疼痛が存在し、一般的に何年も続き、患者の生活の質を非常に減少させる(WoolfおよびMannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964)。神経障害性疼痛の症状は、しばしば、同じ疾患を持つ患者の間でも不均一であるため、治療が困難である(Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; WoolfおよびMannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964)。これらには、連続性であり、そして発作性または異常に誘発される疼痛であることも可能な、自発的疼痛、例えば痛覚過敏(侵害性刺激に対する増加した感受性)および異痛症(正常な非侵害性刺激に対する感受性)が含まれる。

10

【0131】

炎症プロセスは、一連の複雑な生化学的および細胞性事象であり、組織傷害に反応して、または外来物質の存在で活性化され、腫脹および疼痛を生じる(LevineおよびTaiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56)。関節炎疼痛は、最も一般的な炎症性疼痛である。リウマチ性疾患は、先進国において最も一般的な慢性炎症性状態の1つであり、そして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病因は知られていないが、現在の仮説は、遺伝的および微生物的要因の両方が重要でありうることを示唆する(Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407)。ほぼ1600万人のアメリカ人が症候性の変形性関節症(OA)または変性性関節疾患を有し、その大部分は年齢60歳を超え、そして集団の年齢が増加するに連れて、これは4000万人に増えると予期され、非常な度合いの公衆衛生上の問題となる(Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthyら, 1994, Textbook of Pain, 387-395)。変形性関節症の患者の大部分は、関連する疼痛のため、治療を求めている。関節炎は、心理社会的および身体的機能に重要な影響を有し、そしてその後の生活において、身体障害の主因となることが知られる。強直性脊椎炎もまたリウマチ性疾患であり、脊椎および仙腸関節の関節炎を引き起こす。該疾患は、人生を通じて起こる背部痛の断続的エピソードから、脊椎、末梢関節および他の体の臓器を攻撃する重度の慢性疾患まで、多様である。

20

30

【0132】

別のタイプの炎症性疼痛は、内臓痛であり、これには、炎症性腸疾患(IBD)に関連する疼痛が含まれる。内臓痛は、腹腔の臓器を含む内臓と関連する疼痛である。これらの臓器には、性器、脾臓および消化系の一部が含まれる。内臓に関連する疼痛は、消化系内臓痛および非消化系内臓痛に分けられうる。疼痛を引き起こす、一般的に出会う胃腸(GI)障害には、機能性腸障害(FBD)および炎症性腸疾患(IBD)が含まれる。これらのGI障害には、現在、穏やかにしか調節されていない広範囲の疾患状態が含まれ、これには、FBDに関しては、胃食道逆流、胃腸障害、過敏性腸症候群(IBS)および機能性腹痛症候群(FAPS)、ならびにIBDに関しては、クローン病、回腸炎および潰瘍性大腸炎が含まれ、これらはすべて、規則的に内臓痛を生じる。他のタイプの内臓痛には、月経困難症、膀胱炎および膵炎に関連する疼痛、ならびに骨盤痛が含まれる。

40

【0133】

50

いくつかのタイプの疼痛は、多数の病因を有し、そしてしたがって、1より多い分野に分類される可能性もあり、例えば背部痛および癌性疼痛は、侵害受容性および神経障害性構成要素の両方を有することに注目されたい。

【0134】

他のタイプの疼痛には：

- ・筋肉痛、線維筋痛症、脊椎炎、血清陰性（非リウマチ性）関節疾患、非関節性リウマチ、ジストロフィン異常症、グリコゲン分解、多発性筋炎および化膿性筋炎を含む、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、心膜炎、レイノー現象、強皮症および骨格筋虚血によって引き起こされる疼痛を含む、心臓および血管疼痛；

- ・偏頭痛（オーラを伴う偏頭痛およびオーラを伴わない偏頭痛を含む）、群発頭痛、緊張型頭痛、混合頭痛、および血管障害と関連する頭痛などの、頭痛；

- ・肢端紅痛症；ならびに

- ・歯科疼痛、耳疼痛、口腔灼熱症候群および側頭下顎筋筋膜疼痛を含む、口腔顔面痛が含まれる。

【0135】

Nav1.7阻害剤は、別の薬理的活性化合物と、あるいは2またはそれより多い他の薬理的活性化合物と、特に疼痛の治療において、有用に組み合わせられる。こうした組み合わせは、患者コンプライアンス、投薬の容易さおよび相乗活性を含む、重大な利点の可能性を提供する。

【0136】

以下の組み合わせにおいて、本発明の化合物を、単数または複数の他の療法剤と組み合わせ、同時に、連続して、または別個に投与することも可能である。

上に定義するような、式(I)のNav1.7阻害剤、またはその薬学的に許容される塩を、以下から選択される1またはそれより多い剤と組み合わせ投与してもよい：

- ・代替Nav1.7チャンネル調節剤、例えば本発明の別の化合物またはWO 2009/012242に開示される化合物；

- ・代替ナトリウムチャンネル調節剤、例えばNav1.3調節剤（例えばWO 2008/118758に開示されるようなもの）；またはNav1.8調節剤（例えばWO 2008/135826に開示されるようなもの、より具体的にはN-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）；

- ・神経成長因子シグナル伝達の阻害剤、例えば：NGFに結合し、そしてNGF生物学的活性および/またはNGFシグナル伝達によって仲介される下流経路（単数または複数）を阻害する剤（例えばタネズマブ）、TrkAアンタゴニストまたはp75アンタゴニスト；

- ・エンドカンナビノイドのレベルを増加させる化合物、例えば脂肪酸アミド加水分解酵素阻害（FAAH）活性を持つ化合物、特にWO 2008/047229に開示されるもの（例えば、N-ピリダジン-3-イル-4-(3-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ベンジリデン)ピペリデン-1-カルボキサミド）；

- ・オピオイド鎮痛剤、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；

- ・非ステロイド性抗炎症性薬剤（NSAID）、例えばアスピリン、ジクロフェナク、ジフルシナル（diflusal）、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、メクロフェナミン酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロ

10

20

30

40

50

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；

- ・バルピツール酸鎮痛剤、例えばアモバルピタール、アプロバルピタール、ブタバルピタール、ブタピタール、メホバルピタール、メタルピタール、メトヘキシタール、ペントバルピタール、フェノバルピタール、セコバルピタール、タルブタール、テアミラール (the amy 1 a 1) またはチオペンタール；

- ・鎮痛作用を有するベンゾジアゼピン、例えばクロルジアゼポキシド、クロラゼブ酸、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；

- ・鎮痛作用を有するH₁アンタゴニスト、例えばジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジン、クロルフェニラミンまたはクロルシクリジン；

- ・鎮痛剤、例えばグルテチミド、メプロバメート、メタカロンまたはジクロラルフェナゾン；

- ・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 (orphrenadine)；

- ・NR2Bアンタゴニスト、例えばイフェンプロジル、トラキソプロジルまたは() - (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 (1 H) - キノリノンを含む、NM

- DA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メトルファン ((+) - 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 - ピペリジンカルボン酸、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併用配合物)、トピラメート、ネラメキサムまたはペルジンフォーテル (perzinfotel)；

- ・アルファ - アドレナリン作用剤、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、デクスメタトミジン (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ル - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) キナゾリン；

- ・三環抗鬱剤、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；

- ・抗痙攣剤、例えばカルバマゼピン、ラモトリジン、トピラメート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 , 9 R) - 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) - 7 H - [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 - [[(2 R , 3 S) - 2 - [(1 R) - 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 - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 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 (2 S , 3 S)；

- ・ムスカリン・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 (tropisium chloride)、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリンおよびイプラトロピウム；

- ・COX - 2選択的阻害剤、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、バレコキシブ、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；

- ・コールタール鎮痛剤、特にパラセタモール；

- ・神経遮断剤、例えばドロペリドール、クロルプロマジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスベリドン、ジブラシドン、クエチアピン、セルチンドール、アリピ

10

20

30

40

50

プラゾール、ソネピプラゾール (sonepiprazole)、プロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロプリド、ゾテピン、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、パリンドーレ、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、ミラキシオン (登録商標) またはサリゾタン ;

・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 (resiniferatoxin) またはアンタゴニスト (例えばカブサゼピン)) ;

・ベータ - アドレナリン作用剤、例えばプロプラノロール ;

・局所麻酔剤、例えばメキシレチン ;

・コルチコステロイド、例えばデキサメタゾン ;

・5 - HT 受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、特に5 - HT_{1B} / 1D アゴニスト、例えばエレトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタンまたはリザトリプタン ;

・5 - HT_{2A} 受容体アンタゴニスト、例えば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 (MDL - 100907) ;

・5 - HT₃ アンタゴニスト、例えばオンダンセトロン

・コリン作動性 (ニコチン性) 鎮痛剤、例えばイスプロニクリン (TC - 1734)、(E) - N - メチル - 4 - (3 - ピリジニル) - 3 - プテン - 1 - アミン (RJR - 2403)、(R) - 5 - (2 - アゼチジニルメトキシ) - 2 - クロロピリジン (ABT - 594) またはニコチン ;

・トラマドール (登録商標) ;

・PDEV 阻害剤、例えば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 - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (シルデナフィル)、(6R, 12aR) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ [2', 1' : 6, 1] - ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオン (IC - 351 またはタダラフィル)、2 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル - 1 - スルホニル) - フェニル] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3H - 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 - ブトキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (1 - エチル - 3 - アゼチジニル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、5 - (5 - アセチル - 2 - プロポキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (1 - イソプロピル - 3 - アゼチジニル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 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 - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、4 - [(3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル) アミノ] - 2 - [(2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 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 - 1H - 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 - プロポキシベンゼンスルホンアミド ;

・アルファ - 2 - デルタリガンド、例えばガバペンチン、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 - ピシクロ [3.2.0] ヘプト - 3 - イル) - 酢酸、(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸、(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸、(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、(2S, 4S) - 4 - (3 - クロロフェノキシ) プロリン、(2S, 4S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - プロリン、[(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] オキサジアゾル - 5 - オン、C -

10

20

30

40

50

- [1 - (1 H - テトラゾル - 5 - イルメチル) - シクロヘブチル] - メチルアミン、 (3 S , 4 S) - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸、 (3 S , 5 R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸、 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸、 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、 (3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸および (3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - オクタン酸 ;
- ・代謝型グルタミン酸サブタイプ 1 受容体 (m G l u R 1) アンタゴニスト ;
 - ・セロトニン再取り込み阻害剤、例えばセルトラリン、セルトラリン代謝産物、デメチルセルトラリン、フルオキサチン、ノルフルオキサチン (フルオキサチン脱メチル代謝産物)、フルボキサミン、パロキサチン、シタロプラム、シタロプラム代謝産物脱メチルシタロプラム、エスシタロプラム、d , l - フェンフルラミン、フェモキサチン、イフォキサチン、シアノドチエピン、リトキサチン、ダボキサチン、ネファゾドン、セリクラミンおよびトラゾドン ;
 - ・ノルアドレナリン (ノルエピネフリン) 再取り込み阻害剤、例えばマプロチリン、ロフェプラミン、ミルタゼピン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキサチン、ミアンセリン、プロプリオン、プロプリオン代謝産物ヒドロキシプロプリオン、ノミフェンシンおよびピロキサジン (V i v a l a n (登録商標))、特に選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えばレボキサチン、特に (S , S) - レボキサチン ;
 - ・二重セロトニン - ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えばベンラファキシン、ベンラファキシン代謝産物、O - 脱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、脱メチルクロミプラミン、デュロキサチン、ミルナシبرانおよびイミプラミン ;
 - ・誘導性一酸化窒素シンターゼ (i N O S) 阻害剤、例えば 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、(2 S , 5 Z) - 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 - [[(1 R , 3 S) - 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 - [[(1 R , 3 S) - 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、(2 S , 4 R) - 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 - [[(1 R , 3 S) - 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 - [[(1 R , 3 S) - 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] チオフェン - 2 - カルボキサミジン、またはグアニジノエチルジスルフィド ;
 - ・アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネペジル ;
 - ・プロスタグランジン E₂ サブタイプ 4 (E P 4) アンタゴニスト、例えば N - [({ 2 - [4 - (2 - エチル - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル) フェニル] エチル } アミノ) - カルボニル] - 4 - メチルベンゼンスルホンアミドまたは 4 - [(1 S) - 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 ;
 - ・マイクロソーム・プロスタグランジン E シンターゼ 1 型 (m P G E S - 1) 阻害剤 ;
 - ・ロイコトリエン B₄ アンタゴニスト ; 例えば 1 - (3 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 4 - ヒドロキシ - クロマン - 7 - イル) - シクロペンタンカルボン酸 (C P - 1 0 5 6 9 6)、5 - [2 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - [6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 E - ヘキサニル] オキシフェノキシ] - 吉草酸 (O N O - 4 0 5 7) または D P C - 1 1 8 7 0 ; および
 - ・5 - リボキシゲナーゼ阻害剤、例えばジロートン、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) 。

【 0 1 3 7 】

本発明の範囲内にはまた、本発明の化合物の代謝速度を遅らせ、それによって患者において曝露増加を導く、1またはそれより多いさらなる療法剤を伴う、本発明の化合物の組み合わせも含まれる。こうした方式での曝露増加は、ブースティングとして知られる。これは、本発明の化合物の有効性を増加させるか、またはブーストされていない用量として同じ有効性を達成するのに必要な用量を減少させるという利点を有する。本発明の化合物の代謝には、P 4 5 0 (C Y P 4 5 0) 酵素、特に C Y P 3 A 4 によって実行される酸化プロセス、ならびに U D P グルクロノシルトランスフェラーゼおよび硫酸化酵素によるコンジュゲート化が含まれる。したがって、本発明の化合物に対する患者の曝露を増加させるのに使用可能な剤の中には、チトクロム P 4 5 0 (C Y P 4 5 0) 酵素の少なくとも1つのアイソフォームの阻害剤として作用しうるものがある。有益に阻害されうる C Y P 4 5 0 のアイソフォームには、限定されるわけではないが、C Y P 1 A 2 、 C Y P 2 D 6 、 C Y P 2 C 9 、 C Y P 2 C 1 9 および C Y P 3 A 4 が含まれる。C Y P 3 A 4 を阻害するのに使用可能な適切な剤には、リトナビル、サキナビル、ケトコナゾール、N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - N - メチル - 2 - { [(4 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ] スルホニル } ベンズアミドおよび N - (1 - (2 - (5 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾル - 1 - イル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミドが含まれる。

10

20

【 0 1 3 8 】

そのうちの少なくとも1つが本発明の化合物を含有する、2またはそれより多い薬学的組成物を、好適に、組成物の同時投与に適したキットの形で組み合わせてもよいことが、本発明の範囲内である。したがって、本発明のキットは、そのうちの少なくとも1つが本発明の化合物を含有する、2またはそれより多い別個の薬学的組成物、および前記組成物を別個に保持するための手段、例えば容器、分割瓶、または分割ホイルポケットを含む。こうしたキットの例は、錠剤、カプセル等のパッケージングのために用いる、よく知られたブリスターパックである。本発明のキットは、異なる投薬型、例えば経口および非経口を投与するために、異なる投薬間隔で別個の組成物を投与するために、または互いに対して別個の組成物を力価決定する (t i t r a t i n g) ために特に適している。コンプライアンスを補助するため、キットは、典型的には、投与のための指示を含み、そしていわゆる記憶補助とともに提供されてもよい。

30

【 0 1 3 9 】

別の側面において、本発明は、N a v 1 . 7 阻害剤が指示される障害の治療において、同時に、別個にまたは連続して使用するための併用調製物として、1またはそれより多いさらなる療法的活性剤と一緒に、本発明の化合物を含む、薬学的製品 (例えばキットの形のもの) を提供する。

【 0 1 4 0 】

本明細書における治療に対するすべての言及には、治癒的、緩和的および予防的治療が含まれることが認識されるものとする。

40

後の説明中に示される限定されない実施例および調製物において、そして前述のスキームにおいて、以下の略語、定義および分析法は、以下のものを指す可能性もある：

A c O H は、酢酸であり

C s ₂ C O ₃ は、炭酸セシウムであり；

C u (a c a c) ₂ は、アセチルアセトン酸銅 (I I) であり；

C u I は、ヨウ化銅 (I) であり；

C u (O A c) ₂ は、酢酸銅 (I I) であり；

D A D は、ダイオードアレイ検出器であり；

D C M は、ジクロロメタン；塩化メチレンであり；

50

D I P E A は、N - エチルジイソプロピルアミン、N , N - ジイソプロピルエチルアミンであり；

D M A P は、4 - ジメチルアミノピリジンであり；

D M F は、N , N - ジメチルホルムアミドであり；

D M S O は、ジメチルスルホキシドであり；

E D C I は、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸であり；

E D T A は、エチレンジアミン四酢酸であり；

E L S D は、蒸発光散乱検出であり；

E t ₂ O は、ジエチルエーテルであり；

E t O A c は、酢酸エチルであり；

E t O H は、エタノールであり；

H C l は、塩酸であり；

I P A は、イソプロパノールであり；

I r ₂ (O M e) ₂ C O D ₂ は、ビス (1 , 5 - シクロオクタジエン) ジ - μ - メトキシジイリジウム (I) であり；

K ₂ C O ₃ は、炭酸カリウムであり；

K H S O ₄ は、硫酸水素カリウムであり；

K O A c は、酢酸カリウムであり；

K O H は、水酸化カリウムであり；

K ₃ P O ₄ は、三塩基性リン酸カリウムであり；

L C M S は、液体クロマトグラフィー質量分析 (R _t = 保持時間) であり

L i O H は、水酸化リチウムであり；

M e O H は、メタノールであり；

M g S O ₄ は、硫酸マグネシウムであり；

N a H は、水素化ナトリウムであり；

N a H C O ₃ は、炭酸水素ナトリウムであり；

N a ₂ C O ₃ は、炭酸ナトリウムであり；

N a H S O ₃ は、重硫酸ナトリウムであり；

N a H S O ₄ は、硫酸水素ナトリウムであり；

N a O H は、水酸化ナトリウムであり；

N a ₂ S O ₄ は、硫酸ナトリウムであり；

N H ₄ C l は、塩化アンモニウムであり；

N M P は、N - メチル - 2 - ピロリドンであり；

P d / C は、パラジウム炭素であり；

P d (P P h ₃) ₄ は、パラジウム・テトラキスであり；

P d (d p p f) ₂ C l ₂ は、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) 、ジクロロメタンとの複合体であり；

T B M E は、t e r t - ブチルメチルエーテルであり；

T F A は、トリフルオロ酢酸であり

T H F は、テトラヒドロフランであり；

T H P は、テトラヒドロピランであり；

T L C は、薄層クロマトグラフィーであり；そして

W S C D I は、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸である。

【 0 1 4 1 】

¹ H 核磁気共鳴 (N M R) スペクトルは、すべての場合で、提唱される構造と一致した。主要ピークの指定のために、慣用的な略語：例えば s、一重項；d、二重項；t、三重項；q、四重項；m、多重項；b r、ブロードを用いて、テトラメチルシランからの 1 0 0 万分率低磁場で、特徴的な化学シフト () を提供する。一般的な溶媒に関して、以下

10

20

30

40

50

の略語が用いられてきている：CDCl₃、ジウテロクロロホルム；d₆-DMSO、ジウテロジメチルスルホキシド；およびCD₃OD、ジウテロメタノール。

【0142】

エレクトロスプレーイオン化（ESI）または大気圧化学イオン化（APCI）のいずれかを用いて、質量分析、MS（m/z）を記録した。適切な場合、提供するm/zデータには、同位体、³⁵Cl、³⁷Cl、⁷⁹Br、⁸¹Brおよびその組み合わせが含まれてもよい。

【0143】

自動化調製用高性能液体クロマトグラフィー（自動HPLC）

自動化調製用高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて、実施例および調製物の特定の化合物を精製した。逆相HPLC条件は、FractionLynx系またはTrilution系のいずれかであった。

10

【0144】

Fractionlynx系の場合、1mLのDMSO中に溶解した試料を受け取った。化合物の性質およびプレ分析の結果に応じて、酸性（「A-HPLC」）または塩基性（「B-HPLC」）条件のいずれかのもと、周囲温度で精製を行った。Sunfire Prep C18 OBDカラム（19×100mm、5μm）上でA-HPLCを行った。Xterra Prep MS C18（19×100mm、5μm）上でB-HPLCを行い、これらはどちらもWatersのものであった。移動相A：水+0.1%修飾剤（v/v）およびB：アセトニトリル+0.1%修飾剤（v/v）で18mL/分の流速を用いた。酸性実験に関しては、修飾剤はギ酸であり、塩基性実験に関しては修飾剤はジエチルアミンであった。Waters 2525二元LCポンプは、5%Bの組成で1分間の移動相を供給し、次いで、6分間に渡って5%~98%Bで作動し、その後、98%Bで2分間維持した。

20

【0145】

225nmに設定したWaters 2487二重波長吸光度検出装置を用いて、その後、連続して、Polymer Labs PL-ELS 2100検出装置およびWaters ZQ 2000 4ウェイMUX質量分析計を平行して用いて、検出を達成した。窒素を1.6L/分で供給しながら、PL 2100 ELS Dを30に設定した。Waters ZQ MSを以下のパラメータで調整した：

30

ES+コーン電圧：30v キャピラリー：3.20kv

ES-コーン電圧：-30v キャピラリー：-3.00kv

脱溶媒和ガス：600L/時間

供給源温度：120

スキャン範囲 150~900Da

MSおよびELS Dの両方によって、分画収集を誘発した。

【0146】

LCMS法を用いて品質管理（QC）分析を行った。酸性流動をSunfire C18（4.6×50mm、5μm）で行い、塩基性流動をXterra C18（4.6×50mm、5μm）で行い、これらはいずれもWatersのものであった。移動相A：水+0.1%修飾剤（v/v）およびB：アセトニトリル+0.1%修飾剤（v/v）で1.5mL/分の流速を用いた。酸性流動に関しては、修飾剤はギ酸であり、塩基性流動に関しては修飾剤はアンモニアであった。Waters 1525二元LCポンプは、3分間に渡って5%~95%の勾配溶出で流動し、その後、95%Bで1分間維持した。225nmに設定したWaters MUX UV 2488検出装置を用いて、その後、連続して、Polymer Labs PL-ELS 2100検出装置およびWaters ZQ 2000 4ウェイMUX質量分析計を平行して用いて、検出を達成した。窒素を1.6L/分で供給しながら、PL 2100 ELS Dを30に設定した。Waters ZQ MSを以下のパラメータで調整した：

40

ES+コーン電圧：25v キャピラリー：3.30kv

50

ES - コーン電圧 : - 30 v キャピラリー : - 2 . 50 k v

脱溶媒和ガス : 800 L / 時間

供給源温度 : 150

スキャン範囲 160 ~ 900 Da

逆相 Trilution系を用いた場合 (T - HPLC)、条件は以下の通りであった

:

移動相 A : 水中の 0 . 1 % ギ酸

移動相 B : アセトニトリル中の 0 . 1 % ギ酸

カラム : 5ミクロン粒子 (particule) サイズの Phenomenex C18 Luna 21 . 5 mm x 15 cm

勾配 : 15分間に渡って 95 ~ 5 % A、15分間維持、流速 15 ml / 分

UV : 200 nm ~ 400 nm

温度 : 室温

液体クロマトグラフィー質量分析

上述のように、または以下の実施例および調製物に特に示すように、自動 HPLC (A - HPLC または B - HPLC の条件下) によって行わない限り、以下に提供する条件の 1 つにしたがって、LCMS 条件を実行した (溶媒の比が提供される場合、比は体積によるものである)。

【 0147 】

酸性 2 分間 LCMS

移動相 A : 水中の 0 . 1 % ギ酸

移動相 B : 70 % メタノール : 30 % イソプロパノール中の 0 . 1 % ギ酸

カラム : 3ミクロン粒子サイズの C18 相 Phenomenex 20 x 4 . 0 mm

勾配 : 1 . 5 分間に渡って 98 ~ 10 % A、0 . 3 分間維持、0 . 2 分間再平衡化、流速 2 ml / 分

UV : 210 nm ~ 450 nm DAD

温度 : 75

または

移動相 A : 水中の 0 . 1 % ギ酸

移動相 B : アセトニトリル中の 0 . 1 % ギ酸

カラム : 3ミクロン粒子サイズの C18 相 Phenomenex 20 x 4 . 0 mm

勾配 : 1 . 5 分間に渡って 70 ~ 2 % A、0 . 3 分間維持、0 . 2 分間再平衡化、流速 1 . 8 ml / 分

UV : 210 nm ~ 450 nm DAD

温度 : 75

酸性 4 . 5 分間 LCMS

移動相 A : 水中の 0 . 05 % ギ酸

移動相 B : アセトニトリル

カラム : 5ミクロン粒子サイズの Phenomenex Gemini C18 45 x 45 mm

勾配 : 0 . 5 分間に渡って 80 ~ 50 % A、3 分間に渡って 50 ~ 2 % A、1 分間維持、0 . 2 分間再平衡化、流速 2 . 0 ml / 分

UV : 220 nm ~ 254 nm DAD

温度 : 40

酸性 8 分間 LCMS

移動相 A : 水中の 0 . 05 % ギ酸

移動相 B : アセトニトリル

カラム : 5ミクロン粒子サイズの Phenomenex Gemini C18 45 x 45 mm

勾配 : 0 . 5 分間に渡って 80 ~ 50 % A、3 分間に渡って 50 ~ 2 % A、4 . 5 分間維

10

20

30

40

50

持、0.2分間再平衡化、流速2.0ml/分

UV: 220nm ~ 254nm DAD

温度: 40

酸性6分間LCMS

移動相A: 水中の0.1%ギ酸

移動相B: アセトニトリル中の0.1%ギ酸

カラム: 5ミクロン粒子サイズのC18相Waters Sunfire 50x4.6mm

勾配: 3分間に渡って95~5%A、1分間維持、2分間再平衡化、流速1.5ml/分

UV: 210nm ~ 450nm DAD

温度: 50

塩基性6分間LCMS

移動相A: 水中の0.1%水酸化アンモニウム

移動相B: アセトニトリル中の0.1%水酸化アンモニウム

カラム: 5ミクロン粒子サイズのC18相Fortis 50x4.6mm

勾配: 3分間に渡って95~5%A、1分間維持、2分間再平衡化、流速1ml/分

UV: 210nm ~ 450nm DAD

温度: 50

酸性30分間LCMS

移動相A: 水中の0.1%ギ酸

移動相B: アセトニトリル中の0.1%ギ酸

カラム: 5ミクロン粒子サイズのPhenomenex C18相Gemini 150x4.6mm

勾配: 18分間に渡って98~2%A、2分間維持、流速1ml/分

UV: 210nm ~ 450nm DAD

温度: 50

塩基性30分間LCMS

移動相A: 水中の10mM酢酸アンモニウム

移動相B: メタノール中の10mM酢酸アンモニウム

カラム: 5ミクロン粒子サイズのPhenomenexフェニルヘキシル150x4.6mm

勾配: 18分間に渡って98~2%A、2分間維持、流速1ml/分

UV: 210nm ~ 450nm DAD

温度: 50

以下の表にした実験詳細において、対応する参照法(すなわち方法A、方法B、調製法34等)にしたがって、実施例および調製物を調製した。当業者は、いかなる特定の実施例または調製物の合成においても、参照法の反応条件に対する重大でない変動(例えば溶媒、温度等に関するもの)を行うことが望ましい可能性もあることを認識するであろう。

【実施例】

【0148】

実施例1(方法Aを例示する)

4 - { [(5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル } - 2
, 5 - ジフルオロ - N - (メチルスルホニル) ベンズアミドジエチルアミン塩

【0149】

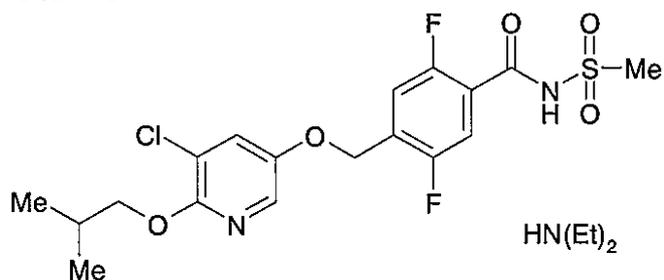
10

20

30

40

【化 7】



【 0 1 5 0 】

10

ジクロロメタン (10 mL) 中の 4 - ((5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イルオキシ) メチル) - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸 (調製物 5、113 mg、0.30 mmol) に、O - (7 - アザベンゾトリアゾル - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (127 mg、0.30 mmol)、メチルスルホンアミド (87 mg、0.91 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.92 mmol) を添加し、そして混合物を、窒素下、40 で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、そして残渣を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、そして飽和水性塩化アンモニウム溶液 (2 x 10 mL) で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そしてろ過した。減圧下で溶媒を除去して油を得た (210 mg)。未精製残渣をジメチルスルホキシド (50 mg/mL) 中に溶解して、そして

20

LCMS Rt = 4.23分 LCMS Rt = 4.23分 MS m/z 449 [MH]⁺、

方法 A にしたがって、上記実施例 1 に記載するように、対応する安息香酸を用いて、以下の実施例を調製した。

【 0 1 5 1 】

【表 1】

例	名称	データ
29	4-((5-クロロ-6-イソプロピルピリジン-3-イル)メトキシ)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミドジエチルアミン塩	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.26 (d, 6H), 3.33 (s, 3H), 5.19 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.93 (m, 1H). LCMS Rt = 4.15 分. MS m/z 433 [MH] ⁻
3	4-(((5-クロロ-6-イソプロピルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-N-(メチルスルホニル)ベンズアミドジエチルアミン塩	LCMS Rt = 3.97 分. MS m/z 413 [MH] ⁺
4	4-((5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イルオキシ)メチル)-N-(シクロプロピルスルホニル)-2,5-ジフルオロベンズアミド	LCMS Rt = 3.09 分. MS m/z 433 [MH] ⁺ ,
5	4-((5-クロロ-6-イソプロピルピリジン-3-イルオキシ)メチル)-3-メトキシ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミドジエチルアミン塩	LCMS Rt = 2.64 分. MS m/z 441 [MH] ⁻
6	4-((5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イルオキシ)メチル)-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 3.37 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.94 (m, 2H). LCMS Rt = 1.56 分. MS m/z 371 [MH] ⁺

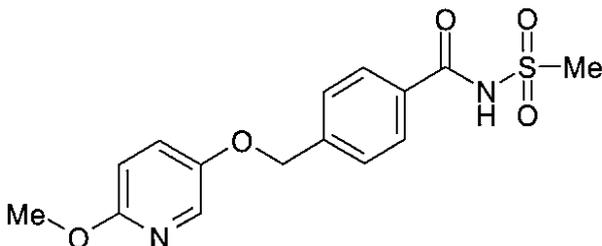
【0152】

実施例 7 (方法 B を例示する)

4 - { [(6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル } - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

【0153】

【化 8】



【0154】

炭酸カリウム (138 mg、1.0 mmol)、DMF 中のメチル 4-(プロモメチル)ベンゾエートの溶液 (0.476 M、1.05 mL、0.5 mmol) および DMF (1.5 mL) 中の 6-メトキシピリジン-3-オール (62.5 mg、0.5 mmol) を、ArQuileTM バイアル内に添加した。反応容器を密封し、そして 65 °C で 6 時間

10

20

30

40

50

加熱した。冷却後、残渣をEtOAcおよび水(2.5 mL)の間で分配した。有機層を分離し、そして真空中で濃縮した。生じた残渣をTHF(2.5 mL)中に溶解し、そして水性水酸化リチウム(5 M、0.5 mL)を添加した。反応混合物を55 で18時間攪拌した。次いで、水(3 mL)を添加し、そして生じた混合物をジエチルエーテル(1 mL)で洗浄し、水性塩酸(2 M、2 mL)で酸性化し、そしてEtOAcで抽出した。有機層を蒸発させ、そして残った残渣に、DCM中のN、N-ジメチルピリジン-4-アミン(1 M、1 mL)、DCM中のN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(1 M、1 mL)およびDCM中のメタンスルホンアミド(1 M、1 mL)を添加した。反応容器を密封し、そして室温で18時間攪拌した。生じた混合物をDCM(2 mL)および水性塩酸(2 M、2 mL)間で分配した。有機層を相分離カートリッジ^{T M}に通過させ、そして蒸発乾固した。未精製残渣をDMSO(50 mg/mL)中に溶解し、そして調製用HPLCによって精製して、表題化合物(21.4 mg、15%)を得た。

LCMS Rt = 3.00分 MS m/z 337 [MH]⁺、335 [M-H]⁻、
調製用酸性条件

カラム: SunFire C18、5 μm 19 x 100 mm

温度: 周囲

検出: ELSD-MS

Fractionlynx 1

注入体積: 1000 μL

流速: 1.8 mL/分

移動相: A: H₂O + 0.1% ギ酸、B: アセトニトリル + 0.1% ギ酸

勾配(時間/分、% B) - (0 - 1、5)、(1 - 7、5 - 98)、(7 - 9、98)、(9 - 9.1、98 - 5)、(9.1 - 10、5)

酸性分析用(QC)

カラム: SunFire C18、5 μm 4.6 x 50 mm

温度: 周囲

検出: UV 225 nm - ELSD-MS

系/データファイル: CTC-MUX1 注入体積: 5 μL

流速: 1.5 mL/分

移動相: A: H₂O + 0.1% ギ酸、B: アセトニトリル + 0.1% ギ酸

勾配(時間/分、% B) - (0、5)、(3、95)、(4、95)、(4.1、5)、(5、5)。

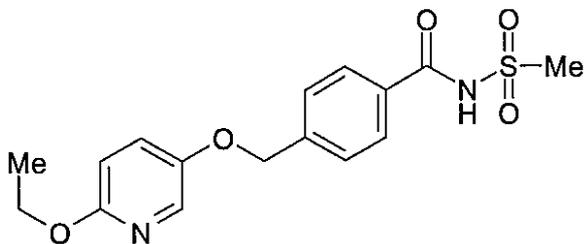
【0155】

実施例 8

4 - { [(2 - エトキシピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル } - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

【0156】

【化9】



【0157】

上記実施例7と同じ方法を用い、2-エトキシピリジン-3-オールを用いて、これを調製して、表題化合物(41.2 mg、23%)を得た。

LCMS Rt = 3.06分 MS m/z 351 [MH]⁺

10

20

30

40

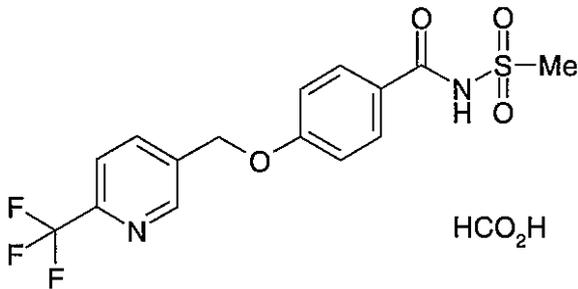
50

実施例 9 (方法 C を例示する)

N - (メチルスルホニル) - 4 - { [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル]
メトキシ } ベンズアミドホルメート塩

【 0 1 5 8 】

【 化 1 0 】



10

【 0 1 5 9 】

DCM (1 mL) 中のメチル 4 - ヒドロキシベンゾエート (22.8 mg、0.15 mmol) および [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] メタノール (22.1 mg、0.125 mmol) に、N, N, N' N' - テトラメチルアゾジカルボキシレート (43 mg) およびポリマー支持トリフェニルホスフィン (3 mmol/g、125 mg、0.375 mmol) を添加した。反応を 30 で 16 時間振盪し、ろ過し、クエン酸水溶液 (2.5%、1 mL) で希釈し、そして DCM (3 x 1 mL) で抽出した。合わせた有機物を真空中で濃縮した。生じた未精製残渣を THF (0.625 mL) 中で溶解し、水酸化リチウム水溶液 (2 M、0.625 mL、1.25 mmol) で処理し、そして混合物を 50 で 16 時間振盪した。溶媒を真空中で除去し、残渣をクエン酸水溶液 (4 M、0.4 mL、1.6 mmol) 中に溶解し、そして EtOAc (3 x 1 mL) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして溶媒を真空中で除去した。生じた未精製残渣に、DCM (1 mL)、メタンサルホンアミド (12 mg、0.126 mmol)、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI) (72 mg、0.377 mmol) および DMAP (23 mg、0.188 mmol) を添加し、そして混合物を 30 で 16 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、そして生じた未精製産物を調製用 HPLC によって精製して、表題化合物を得た。

20

30

LCMS Rt = 3.00 分 MS m/z 375 [MH]⁺

LCMS 条件

カラム Xbridge C18 2.1 x 50 mm 5 μm

温度 50

移動相 A 水中の 0.0375% TFA

移動相 B アセトニトリル中の 0.01875% TFA

勾配 - 最初 1% B

時間 0.00 分 1% B

時間 0.60 分 5% B

時間 4.00 分 100% B

時間 4.30 分 1% B

時間 4.70 分 1% B

流速 0.8 mL / 分

注入体積 2 μl

Agilent 1200 HPLC / 1956 MSD / SEDEX 75 ELSD

イオン化モード API - ES

極性 陽性

HPLC 条件

カラム: Kromasil Eternity - 5 - C18 150 * 30 mm * 5 μm

m

40

50

検出：UV

流速 30 mL / 分

移動相： A 水 + 0.225% ギ酸； B アセトニトリル

勾配（時間 / 分、% B） - （0 - 10、10 - 60）、（10 - 11、100）

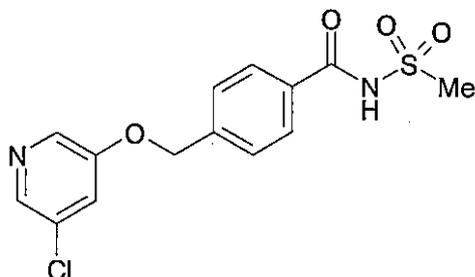
実施例 10（方法 D を例示する）

4 - （（5 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ）メチル） - N - （メチルスルホニル）

ベンズアミド

【0160】

【化11】



10

【0161】

THF（6 mL）中の 4 - { [（5 - クロロピリジン - 3 - イル）オキシ] メチル } 安息香酸（調製物 17、0.16 g、0.60 mmol）の懸濁物に、WSCDI（0.1 g、0.62 mmol）を添加し、そして反応を還流で 30 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、そしてメタンスルホンアミド（0.060 g、0.64 mmol）および DBU（0.09 g、0.060 mmol）を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、そして次いで、DCM（30 mL）および水性塩酸（1 M、8 mL）間で分配した。有機層を分離し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして真空中で蒸発させた。生じた未精製物を、ジエチルエーテル（4 mL）およびメタノール（1 mL）を加えてすりつぶし（trituated）、ベージュ固体として、表題化合物（0.053 g、5.1%）を得た。

20

¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）: 3.38 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.18 (s, 1H)。

30

LCMS Rt = 2.11 分 MS m/z 341 [MH]⁺。

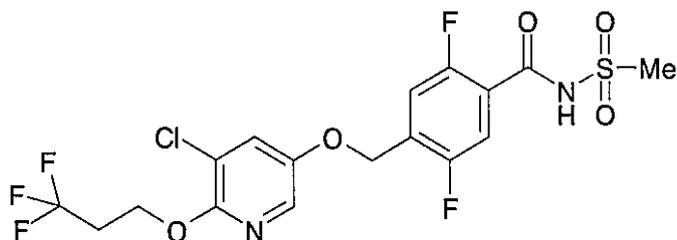
【0162】

実施例 11（方法 E を例示する）

4 - （{ [5 - クロロ - 6 - （3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ）ピリジン - 3 - イル] オキシ} メチル） - 2, 5 - ジフルオロ - N - （メチルスルホニル）ベンズアミド

【0163】

【化12】



40

【0164】

炭酸カリウム（61 mg、0.229 mmol）を DMSO（2 mL）中の 5 - クロロ - 6 - （3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ）ピリジン - 3 - オール（調製物 67、45 mg、0.19 mmol）の溶液に添加し、そして反応混合物を窒素大気下、室温で 5 分間攪拌した。次いで、4 - （プロモメチル） - 2, 5 - ジフルオロ - N - （メチルスルホニル）ベンズアミド（調製物 10、63 mg、0.19 mmol）を添加し、そして生

50

じた混合物を、窒素下、室温で120時間攪拌した。反応混合物を塩酸水溶液(2 M、15 mL)で希釈し、EtOAc(20 mL)で抽出した。有機層を塩酸水溶液(2 M、2 × 10 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で蒸発させた。生じた未精製固体にTBME/ヘプタン(2:1)を加えてすりつぶし、ヘプタンで洗浄し、そして真空中で乾燥させて、オフホワイト固体として、表題化合物(73 mg、74%)を得た：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 2.70 - 2.88 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 4.49 (t, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.97 (d, 1H)。

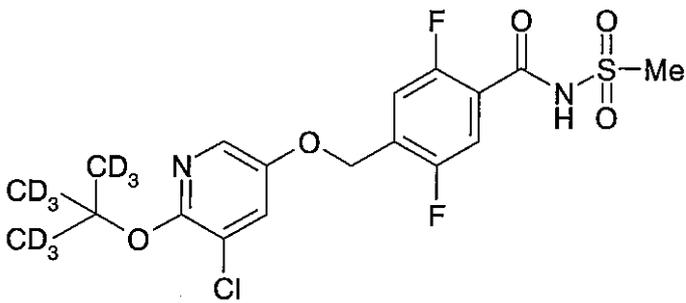
LCMS Rt = 1.62分 MS m/z 487 [M - H]⁻。

【0165】

対応するピリジノールおよび臭化ベンジルを用い、上記実施例11に記載するように、方法Eにしたがって、以下の実施例を調製した。

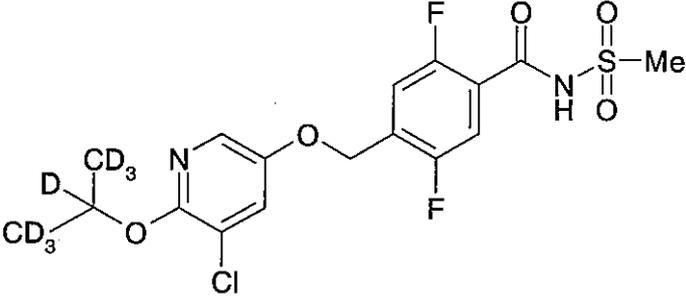
【0166】

【表 2 - 1】

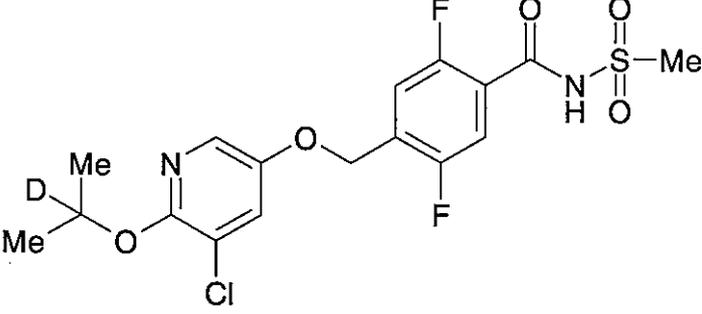
例	名称	データ
12	4-([5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルオキシ]メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.37 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.61 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H). LCMS Rt = 1.79 分. MS m/z 443[MH] ⁻
13	4-((5-クロロ-6-(2-フルオロ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ 1.42 (d, 6H), 3.35 (s, 3H), 4.32 (d, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.96 (d, 1H). LCMS Rt = 3.67 分. MS m/z 467[MH] ⁺
14	4-((5-クロロ-6-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	LCMS Rt = 3.97 分. MS m/z 459[MH] ⁻
15	4-(((6-d ₉ -tert-ブトキシ-5-クロロピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.41 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.81 (br, 1H). LCMS Rt = 2.68 分. MS m/z 456 [MH] ⁻
16	4-((5-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.35 (s, 3H), 5.02 (q, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 12.39 (br s, 1H). LCMS Rt = 3.67 分. MS m/z 473[MH] ⁻

【 0 1 6 7 】

【表 2 - 2】

17	4-((5-クロロ-6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 0.31-0.35 (m, 2H), 0.53-0.57 (m, 2H), 1.19-1.28 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.94 (d, 1H). LCMS Rt = 3.81 分. MS m/z 447[MH] ⁺	10
18	4-((6-tert-ブトキシ-5-クロロピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.52 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.95 (d, 1H). LCMS Rt = 4.02 分. MS m/z 447[MH] ⁺	
19	4-((5-クロロ-6-((3,3-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	LCMS Rt = 3.78 分. MS m/z 495[MH] ⁺	20
20	4-(((5-クロロピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	LCMS Rt = 1.99 分. MS m/z 377[MH] ⁺	
21	4-(((5-クロロ-6-d7-イソプロピルキニピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	 ¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.42 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.35 - 7.48 (m, 1.5H), 7.75 - 7.88 (m, 2H), 9.7 - 9.9 (br, 1H). LCMS Rt = 3.33 分. MS m/z 440[MH] ⁺	30
22	4-(((5-クロロ-6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)キニピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.44 (s, 3H), 4.69-4.76 (m, 1H), 5.17 (d, 2H), 5.92-6.21 (m, 1H), 7.40-7.44 (q, 1H), 7.44-7.45 (d, 1H), 7.78-7.79 (d, 1H), 7.84-7.87 (d, 1H), 8.81-8.84 (br, 1H). LCMS Rt = 1.50 分. MS m/z 507[MH] ⁺	40

【表 2 - 3】

23	4-[[5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル]オキシメチル]-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.45 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.83-7.84 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 8.81-8.85 (m, 1H). LCMS Rt = 1.30 分. MS m/z 395[MH] ⁺
24	4-[[5-クロロ-6-d1-イソプロポキシピリジン-3-イル]オキシメチル]-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド 	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.37 (s, 6H), 3.45 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.78-7.79 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 8.83 (m, 1H). LCMS Rt= 1.85 分. MS m/z 436 [MH] ⁺
25	4-[[5-クロロ-6-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)ピリジン-3-イル]オキシメチル]-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.45 (s, 3H), 4.85 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.41 - 7.45 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.82 (d, 1H). LCMS Rt = 1.76 分. MS m/z 525 [MH] ⁺
26	2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)-4-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシメチル]ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.36 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.56 (d, 1H). LCMS Rt = 1.47 分. MS m/z 411 [MH] ⁺
27	4-[[5-クロロ-6-(1,1,1-トリフルオロエチル)ピリジン-3-イル]オキシメチル]-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.52 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 5.68 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.83 (s, 1H). LCMS Rt = 3.59 分. MS m/z 487 [MH] ⁺

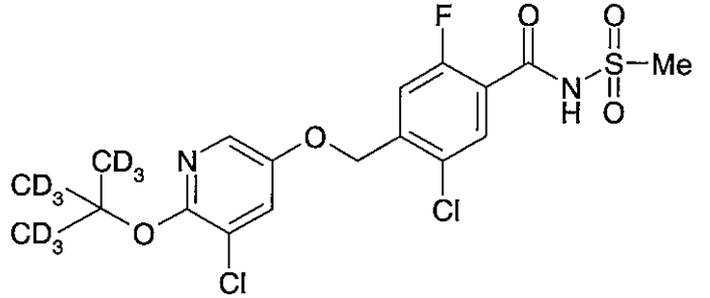
10

20

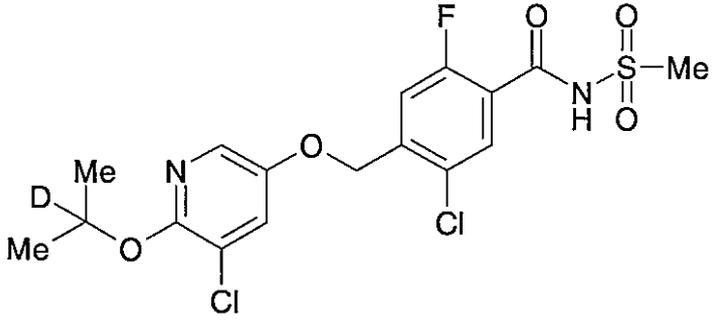
30

40

【表 2 - 4】

28	4-((5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.38 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.80 (m, 1H) LCMS Rt = 3.23 分. MS m/z 405[MH] ⁻		
2	4-((5-クロロ-6-イソプロポキシピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.25 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 5.19 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.93 (m, 1H). LCMS Rt = 4.15 分. MS m/z 433[MH] ⁻	10	
30	5-クロロ-4-((5-クロロ-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.45 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.36 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.78 (s, 1H) LCMS Rt = 3.89 分. MS m/z 557 [MH] ⁻	20	
31	5-クロロ-4-((5-クロロ-6-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 1.52 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 5.68 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.80 (s, 1H). LCMS Rt = 3.75 分. MS m/z = 503 [MH] ⁻		
32	4-(((6-d ₉ -tert-ブトキシ-5-クロロピリジン-3-イルオキシ)メチル)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.42 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.80 (br, 1H). LCMS Rt = 2.64 分. MS m/z 472 [MH] ⁻	30
33	5-クロロ-4-(((5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イルオキシ)メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.35 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.99 (d, 1H). LCMS Rt = 2.50 分. MS m/z 424[MH] ⁺	40	

【表 2 - 5】

34	<p>5-クロロ-4-([(5-クロロ-6-d1-イソプロピルピリジン-3-イル)オキシ]メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド</p> 	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (s, 6H), 3.42 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.80 (br, 1H) LCMS Rt = 1.95 分. MS m/z 452 [MH]⁺</p>
35	<p>5-クロロ-4-((5-クロロ-6-イソプロピルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (s, 6H), 3.45 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.80 (br, 1H). LCMS Rt = 3.79 分. MS m/z 449 [MH]⁺</p>
36	<p>5-クロロ-4-([(5-クロロ-6-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ピリジン-3-イル)オキシ]メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.06-1.07 (d, 6H), 2.73-2.88 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 7.39-7.40 (d, 1H), 7.48-7.51 (d, 1H), 8.16-8.18 (d, 1H), 8.34-8.35 (d, 1H), 8.80-8.84 (m, 1H). LCMS Rt = 1.67 分. MS m/z 485[MH]⁺</p>
37	<p>5-クロロ-4-([(5-クロロ-6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ピリジン-3-イル)オキシ]メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.44 (s, 3H), 4.70-4.77 (m, 1H), 5.16 (d, 2H), 5.93-6.22 (m, 1H), 7.46-7.47 (d, 1H), 7.47-7.50 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.15-8.17 (d, 1H), 8.77-8.80 (m, 1H) LCMS Rt = 1.52 分. MS m/z 523[MH]⁺</p>
38	<p>4-([(6-tert-ブチル-5-クロロピリジン-3-イル)オキシ]メチル)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド</p>	<p>¹H NMR (d₆-DMSO): δ 1.45 (s, 9H), 3.40 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.30 (m, 1H). LCMS Rt = 1.79 分. MS m/z 447 [MH]⁺</p>

10

20

30

40

【表 2 - 6】

39	5-クロロ-4-[[[5-クロロ-6-d7-イソプロピルピリジン-3-イル]オキシ]メチル]-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.45 (s, 3H), 5.14 (d, 2H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.79-7.80 (m, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.80 (m, 1H). LCMS Rt= 1.53 分. MS m/z 458 [MH] ⁺
40	5-クロロ-4-[[[5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル]オキシ]メチル]-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.45 (s, 3H), 5.20 (d, 2H), 7.46 - 7.55 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.89 (d, 1H). LCMS Rt = 1.57 分. MS m/z 411 [MH] ⁺
41	5-クロロ-4-[[[5-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]オキシ]メチル]-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.45 (s, 3H), 5.19 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.78 (d, 1H). LCMS Rt = 1.72 分. MS m/z 459 [MH] ⁺
42	5-クロロ-4-[[[5-クロロ-6-シクロプロピルピリジン-3-イル]オキシ]メチル]-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ 0.87 - 0.92 (m, 2H), 0.93 - 1.00 (m, 2H), 2.34 - 2.43 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.26 (d, 1H). LCMS Rt = 1.74 分. MS m/z 433 [MH] ⁺
43	5-クロロ-4-[[[5-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]オキシ]メチル]-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.34 (s, 3H), 5.09 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.02 (d, 1H).

【 0 1 7 2 】

10

20

30

40

【表 2 - 7】

44	5-クロロ-4-({[5-クロロ-6-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ピリジン-3-イル]オキシ}メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 2.70 - 2.89 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 4.50 (t, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.99 (d, 1H). LCMS Rt = 3.68 分. MS m/z 503 [MH] ⁻
45	5-クロロ-4-({[5-クロロ-6-(2-フルオロ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-3-イル]オキシ}メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.41 (d, 6H), 3.35 (s, 3H), 4.31 (d, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.96 (d, 1H). LCMS Rt = 3.50 分. MS m/z 483 [MH] ⁺
46	5-クロロ-4-({[5-クロロ-6-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)ピリジン-3-イル]オキシ}メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3.34 (s, 3H), 5.09 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.02 (d, 1H). LCMS Rt = 3.81 分. MS m/z 541 [MH] ⁺
47	4-({[5-クロロ-6-イソプロポキシ)ピリジン-3-イル]オキシ}メチル)-2-メトキシ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	LCMS Rt = 2.44 分. MS m/z 443 [MH] ⁺
48	4-({[5-クロロ-6-イソプロポキシ)ピリジン-3-イル]オキシ}メチル)-2-メトキシ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	LCMS Rt 2.33 分. MS m/z 429 [MH] ⁺ .

10

20

30

【0173】

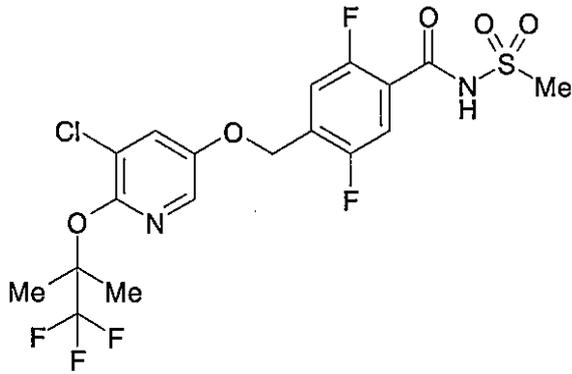
実施例 49 (方法 F を例示する)

4 - ({ [5 - クロロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエトキシ) ピリジン - 3 - イル] オキシ } メチル) - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

【0174】

40

【化13】



10

【0175】

DMSO (1.0 mL) 中の 4 - { [(5 - クロロ - 6 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル } - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド (実施例 23、0.092 g、0.233 mmol) の溶液に、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (0.120 g、0.937 mmol) および炭酸セシウム (0.305 g、0.936 mmol) を添加した。加圧バイアル中、100 で 16 時間混合物を攪拌した。次いで、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (0.120 g、0.937 mmol) を混合物に添加し、そして 125 でさらに 24 時間加熱した。反応混合物を EtOAc (15.0 mL) で希釈し、水 (10.0 mL) で洗浄し、クエン酸水溶液 (10%、10.0 mL) および水 (2 x 10.0 mL) で洗浄した。硫酸ナトリウム上で有機層を乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮した。生じた残渣をヘプタンおよびアセトンの混合物 (8:2、5.0 mL) 中で懸濁し、そして 2 分間超音波処理した。混合物をろ過して、オフホワイト固体として、表題化合物 (0.023 g、20%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.76 (m, 6H), 3.44 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.40-7.41 (d, 1H), 7.41-7.45 (q, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.83-7.87 (q, 1H), 8.81-8.85 (br, 1H)

LCMS Rt = 2.79 分 MS m/z 503 [MH]⁺。

30

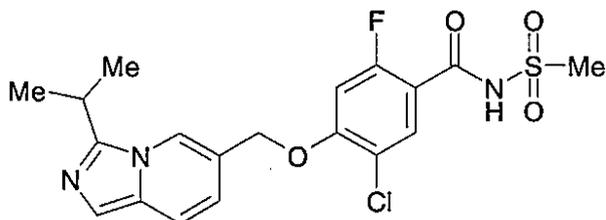
【0176】

実施例 50 (方法 G を例示する)

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - [(3 - イソプロピルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) メトキシ] - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

【0177】

【化14】



40

【0178】

THF (3 mL) 中の 3 - イソプロピルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) メタノール (調製物 28、116 mg、0.61 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウムの 60% 分散物 (25.6 mg、0.64 mmol) を添加した。最初の泡立ちが弱まったら、混合物を 55 に 30 分間加熱した。混合物を室温に冷却し、そして蒸発乾固した。残渣を DMSO (2 mL) 中の 5 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド (調製物 29、75 mg、0.278 mmol) の溶液で処理した。生じた溶液を室温で 18 時間攪拌し、水 (7 mL) で希釈し、そして DCM (3 x 5 mL) で抽出した。水性層を水性塩酸 (2 M) で ~ pH 6 に酸性化し、そして生じたエ

50

マルジョンをDCM(2×5mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させた。1~100%のEtOAc/ペンタン、その後、EtOAc中の0.1%酢酸で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって残った残渣を精製し、固体として、表題化合物(25mg、20%)を得た。LCMS Rt=1.60分 MS m/z 440 [MH]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (d, 6H), 3.05 - 3.12 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.80 (s, 1H)。

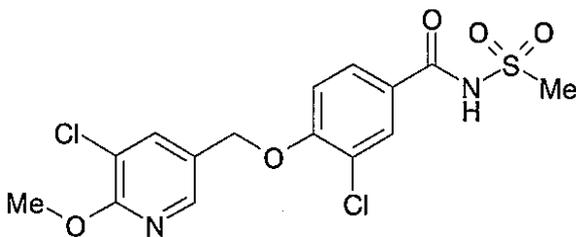
【0179】

実施例51(方法Hを例示する)

3-クロロ-4-[(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メトキシ]-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド

【0180】

【化15】



【0181】

THF(5mL)中の3-クロロ-4-[(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メトキシ]ベンズアミド(調製物31、27mg、0.082mmol)の溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド(0.205mL、0.205mmol)を添加し、そして混合物を20分間攪拌した。次いで、塩化メタンスルホニル(15.9μL、0.205mmol)を添加し、そして反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで水性クエン酸(10mL)で反応停止し、そしてEtOAc(10mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。生じた残渣をDMSO(1mL)中に溶解し、そして調製用HPLCによって精製して、表題化合物を得た。

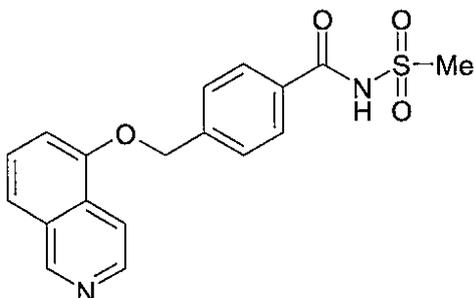
LCMS Rt=3.4分 MS m/z 405 [MH]⁺

実施例52

4-[(イソキノリン-5-イルオキシ)メチル]-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド

【0182】

【化16】



【0183】

ジクロロメタン(3mL)中の4-[(イソキノリン-5-イルオキシ)メチル]安息香酸(140mg、0.50mmol)、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(209mg、0.55mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.28mL; 1.6mmol)の溶液を、窒素下、室温で10分間攪拌した。透明溶液に、メタンスルホンアミ

10

20

30

40

50

ド (1 4 3 m g 、 1 . 5 0 m m o l) を添加し、そして反応混合物を、窒素下、室温で 1 8 時間攪拌して放置した。混合物を蒸発乾固し、そして調製用 H P L C によって精製して、表題化合物を得た。

L C M S (酸性 2 分間) R t = 0 . 9 7 分 M S m / z 3 5 7 [M H] + 、 3 5 5 [M H] - 。

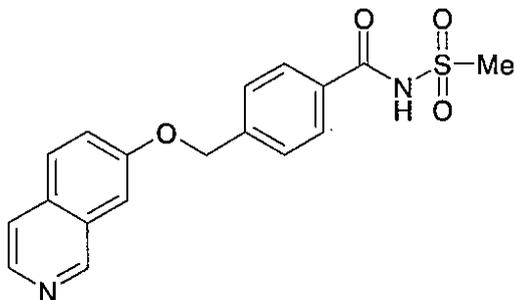
【 0 1 8 4 】

実施例 5 3

4 - [(イソキノリン - 7 - イルオキシ) メチル] - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

【 0 1 8 5 】

【 化 1 7 】



10

20

【 0 1 8 6 】

ジクロロメタン (3 m L) 中の 4 - [(イソキノリン - 7 - イルオキシ) メチル] 安息香酸 (1 4 0 m g 、 0 . 5 0 m m o l) 、 2 - (1 H - 7 - アザベンゾトリアゾル - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (2 0 9 m g 、 0 . 5 5 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 8 m L ; 1 . 6 m m o l) の溶液を、窒素下、室温で 1 0 分間攪拌した。透明溶液に、メタンサルホンアミド (1 4 3 m g 、 1 . 5 0 m m o l) を添加し、そして反応混合物を、窒素下、室温で 1 8 時間攪拌した。混合物を蒸発乾固し、そして調製用 H P L C によって精製して、表題化合物を得た。

L C M S (酸性 2 分間) R t = 0 . 9 1 分 M S m / z 3 5 7 [M H] + 、 3 5 5 [M H] - 。

30

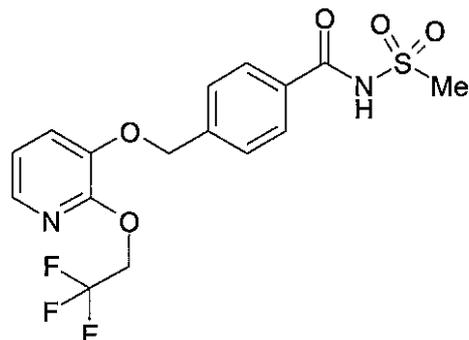
【 0 1 8 7 】

実施例 5 4

N - (メチルスルホニル) - 4 - ({ [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル] オキシ } メチル) ベンズアミド

【 0 1 8 8 】

【 化 1 8 】



40

【 0 1 8 9 】

上記実施例 7 (方法 B) と同じ方法を用い、2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - オール (W O 2 0 0 1 / 0 7 4 8 2 3 、 参照例 9 8 、 2 0 0 ページ) を用いて、これを調製して、表題化合物 (4 4 m g 、 2 2 %) を得た。

50

LCMS Rt = 2.55分 MS m/z 405 [MH]⁺、403 [M-H]⁻、
調製用酸性条件

カラム：SunFire C18、5um 19x100mm

温度：周囲

検出：ELSD - MS

Fractionlynx 1

注入体積：1000uL

流速：1.8mL/分

移動相：A：H₂O + 0.1%ギ酸、B：アセトニトリル + 0.1%ギ酸

勾配（時間/分、%B） - （0 - 1、5）、（1 - 7、5 - 98）、（7 - 9、98） 10
、（9 - 9.1、98 - 5）、（9.1 - 10、5）

酸性分析用（QC）

カラム：SunFire C18、5um 4.6x50mm

温度：周囲

検出：UV 225nm - ELSD - MS

系/データファイル：CTC - MUX1 注入体積：5uL

流速：1.5mL/分

移動相：A：H₂O + 0.1%ギ酸、B：アセトニトリル + 0.1%ギ酸

勾配（時間/分、%B） - （0、5）、（3、95）、（4、95）、（4.1、5）、 20
（5、5）

対応するピリジノールおよび臭化ベンジルを用い、上記実施例11に記載するように、
方法Eにしたがって、以下の実施例を調製した。

【0190】

【表 3】

例	名称	データ
55	4-({[5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	LCMS Rt = 2.13 分. MS m/z 462 [M+NH ₃] ⁺ ,
56	2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)-4-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.33 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.52 (m, 1H). LCMS Rt = 1.27 分 MS m/z 411 [MH] ⁺ , 409 [M-H] ⁻
57	5-クロロ-4-({[5,6-ジシクロプロピルピリジン-3-イル]オキシ}メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド ジエチルアミン塩	LCMS Rt = 2.36 分. MS m/z 439 [MH] ⁺
58	5-クロロ-2-フルオロ-4-({[2-イソプロピルピリジン-5-イル]オキシ}メチル)-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.29 (d, 6H), 3.37 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.48 (s, 2H). LCMS Rt = 2.84 分. MS m/z 418 [MH] ⁺
59	5-クロロ-4-({[6-シクロプロピル-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]オキシ}メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド ジエチルアミン塩	Rt = 2.32 分 MS m/z 465 [MH] ⁺
60	4-({[3,5-ジクロロピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	LCMS Rt = 2.35 分 MS m/z 409[MH] ⁻ ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): δ 3.34 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H).
61	4-({[2,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]オキシ}メチル)-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド	LCMS Rt = 4.02 分 MS m/z 477 [M-H] ⁻ ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄): δ 3.45 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H).

10

20

30

40

【 0 1 9 1 】

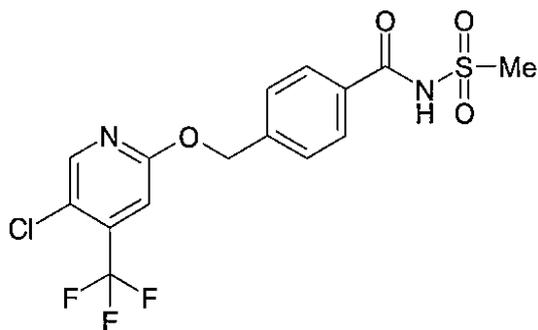
実施例 6 2

4 - ({ [5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] オキシ } メチル) - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

50

【 0 1 9 2 】

【 化 1 9 】



10

【 0 1 9 3 】

2 - (4 - プロモベンジルオキシ) - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (調製物 1 0 6 、 0 . 2 g 、 0 . 5 4 m m o l) 、 メタンスルホンアミド (0 . 1 3 g 、 0 . 1 6 2 m m o l) 、 トリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (2 6 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l) 、 Herrmann のパラダサイクル (2 6 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l) およびモリブデンヘキサカルボニル (1 4 2 m g 、 0 . 5 4 m m o l) の溶液をジオキサン (2 m L) 中で攪拌した。1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (0 . 2 5 m L 、 0 . 1 6 2 m m o l) を一部分添加し、そしてバイアルを密封し、そしてマイクロ波中、1 5 0 で 1 5 分間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させた。ジクロロメタン (3 0 m L) で残渣を抽出し、そして水 (1 0 m L) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で蒸発させた。生じた固体を 1 0 g シリカカートリッジ (溶出液 : ジクロロメタン、その後、ジクロロメタン中の 3 % メタノール) 上で精製して、ベージュ固体として、表題化合物 (5 5 m g 、 2 5 %) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) : 3.88 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.18 (s, 1H).

LCMS Rt = 3 . 5 0 分 MS m / z 4 0 9 [MH] + .

【 0 1 9 4 】

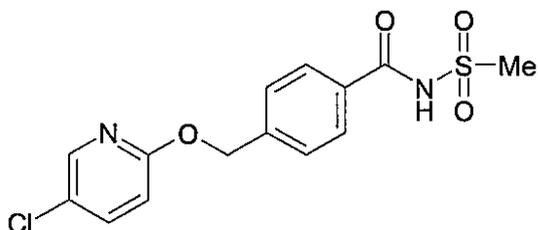
実施例 6 3

4 - { [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ] メチル } - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

30

【 0 1 9 5 】

【 化 2 0 】



40

【 0 1 9 6 】

2 - (4 - プロモベンジルオキシ) - 5 - クロロピリジン (調製物 1 0 7 、 0 . 1 2 g 、 0 . 4 0 m m o l) 、 メタンスルホンアミド (0 . 1 0 g 、 0 . 1 2 m m o l) 、 トリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (1 2 m g 、 0 . 0 4 m m o l) 、 Herrmann のパラダサイクル (1 8 m g 、 0 . 0 2 m m o l) およびモリブデンヘキサカルボニル (1 0 5 m g 、 0 . 4 0 m m o l) の溶液をジオキサン (2 m L) 中で攪拌した。1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (0 . 1 8 m L 、 0 . 1 2 m m o l) を一部分添加し、次いでバイアルを密封し、そしてマイクロ波中、1 4 0 で 1 5 分間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させた。ジクロロメタン (3 0 m L)

50

で残渣を抽出し、そして水(10 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で蒸発させた。生じた固体を10 gシリカカートリッジ(溶出液:ジクロロメタン、その後、ジクロロメタン中の3%メタノール)上で精製して、ベージュ固体として、表題化合物(51 mg、37%)を得た。これをさらに調製用HPLCによって精製した。

LCMS Rt = 2.75分 MS m/z 341 [MH]⁺。

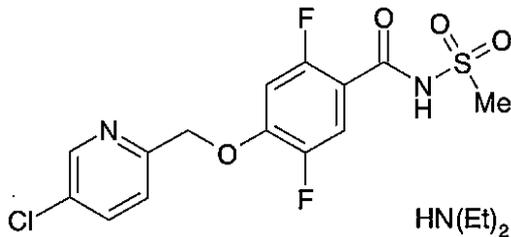
【0197】

実施例64

4 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル)メトキシ] - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (メチルスルホニル)ベンズアミドジエチルアミン塩

【0198】

【化21】



【0199】

ジクロロメタン(5 mL)およびトリエチルアミン(0.02 mL、0.157 mmol)中の(5 - クロロピリジン - 2 - イル)メタノール(15 mg、0.105 mmol)の溶液に、塩化メタンスルホニル(0.01 mL、0.115 mmol)を添加した。反応を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して残渣を得て、これをDMSO(5 mL)中にとった。炭酸カリウム(43 mg、0.315 mmol)、その後、2,5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - N - (メチルスルホニル)ベンズアミド(調製物110、29 mg、0.115 mmol)を添加し、そして反応を50 °Cで一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(10 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮した。生じた残渣を調製用HPLCによって精製して、表題化合物を得た。

LCMS (酸性、4.5分間) Rt = 2.88分 MS m/z 377 [MH]⁺

当業者は、上記実施例において、式(I)の化合物が塩の形で調製されており、慣用的条件下で(または実施例の前に上述する自動HPLC条件による精製から生じる塩の場合、適切な別の調製用HPLC条件を使用することによって)、この塩を対応する遊離塩基または遊離酸に変換することも可能であることを認識するであろう。

【0200】

特に、式(I)の以下の化合物を調製可能である：

4 - { [(5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イル)オキシ]メチル} - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (メチルスルホニル)ベンズアミド；

4 - ((5 - クロロ - 6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル)メトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (メチルスルホニル)ベンズアミド；

4 - { [(5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イル)オキシ]メチル} - N - (メチルスルホニル)ベンズアミド；

4 - ((5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イルオキシ)メチル) - 3 - メトキシ - N - (メチルスルホニル)ベンズアミド；

N - (メチルスルホニル) - 4 - { [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル]メトキシ}ベンズアミド；

5 - クロロ - 4 - { [(5 , 6 - ジシクロプロピルピリジン - 3 - イル)オキシ]メチル} - 2 - フルオロ - N - (メチルスルホニル)ベンズアミド；

5 - クロロ - 4 - ({ [6 - シクロプロピル - 5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 3

-イル]オキシ}メチル)-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド; および

4-[(5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ]-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド。

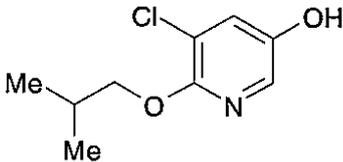
【0201】

調製物 1

5-クロロ-6-イソプトキシピリジン-3-オール

【0202】

【化22】



10

【0203】

0 に冷却した酢酸/水(1:1 20 mL)中の5-クロロ-6-イソプトキシピリジン-3-イルボロン酸(3.02 g、13.1 mmol)の懸濁物に、過酢酸(3.9 mL、20.0 mmol)をゆっくりと添加し、そして反応混合物を0 で1.5時間、そして次いで室温で1時間維持した。さらなる過酢酸(3.9 mL、20.0 mmol)を添加し、そして反応を室温で40分間攪拌すると、この時間が経過した後、懸濁物は溶解した。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム溶液(15 mL)で反応停止し、そして5分間攪拌した。混合物を酢酸エチル(2 x 30 mL)で抽出し、そして合わせた有機抽出物を塩水(30 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そしてろ過した。減圧下で溶媒を除去して、黄色油(3.66 g)を得た。ジクロロメタン/メタノール(100%から90%から80%)の勾配で溶出させるフラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage™ 50 gシリカカートリッジ)による精製によって、白色固体として、表題化合物(1.94 g、73%)を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.02 (d, 6H), 2.11 (m, 1H), 4.05 (d, 2H), 6.03 (br s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.65 (d, 1H)

LCMS Rt = 2.51分 MS m/z 200 [M-H] -。

30

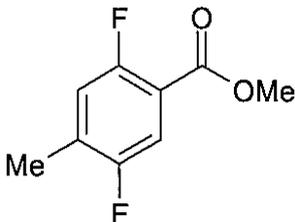
【0204】

調製物 2

メチル 2,5-ジフルオロ-4-メチルベンゾエート

【0205】

【化23】



40

【0206】

メタノール(10 mL)を2,5-ジフルオロ-4-メチル-ベンゾイルクロリド(500 mg、2.6 mmol)に添加し、そして溶液を蒸発させて油を得た。該油を酢酸エチル中に溶解し、そして飽和炭酸ナトリウム水溶液(20 mL)および塩水(2 x 20 mL)で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮して、透明無色固体として、表題化合物(300 mg、62%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.32 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H)。

LCMS Rt = 1.32分 MS m/z 187 [MH] +。

50

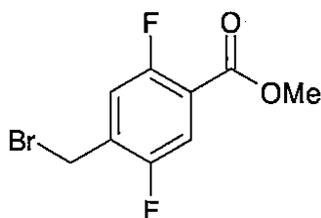
【0207】

調製物 3

メチル 4 - (プロモメチル) - 2, 5 - ジフルオロベンゾエート

【0208】

【化24】



10

【0209】

四塩化炭素 (10 mL) 中に溶解したメチル 2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチルベンゾエート (調製物 2、500 mg、2.69 mmol)、N - プロモスクシンイミド (526 mg、2.96 mmol) および過酸化ジベンゾイル (20 mg、0.08 mmol) の溶液を、還流で 85、18 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (20 mL) を添加し、そして混合物を分液漏斗内に注いだ。生じた有機層を分離し、そして連続して、水 (20 mL) およびチオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そしてろ過した。減圧下で溶媒を除去して、油 (748 mg) を得た。ヘプタン中の 10% 酢酸エチルで溶出させるフラッシュカラムクロマトグラフィー (BiotageTM 50 g シリカカートリッジ) によって未精製産物を精製し、油として表題化合物 (479 mg、67%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.93 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H)

LCMS Rt = 2.66 分 MS m/z 265、267 [MH]⁺。

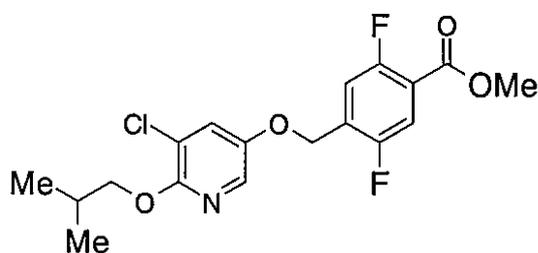
【0210】

調製物 4

メチル 4 - { [(5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル } - 2, 5 - ジフルオロベンゾエート

【0211】

【化25】



30

【0212】

DMSO (15 mL) 中の 5 - クロロ - 6 - イソプトキシ - ピリジン - 3 - オール (調製物 1、364 mg、1.8 mmol) に、メチル 4 - (プロモメチル) - 2, 5 - ジフルオロベンゾエート (調製物 3、479 mg、1.8 mmol)、その後、炭酸カリウム (500 mg、3.6 mmol) を添加し、そして生じた混合物を、窒素下、室温で 18 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) 上に注ぎ、そして酢酸エチル (3 x 40 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして減圧下で溶媒を除去して、淡褐色油として、表題化合物 (623 mg、89%) を得た。

40

LCMS Rt = 4.11 分。 MS m/z 386 [MH]⁺。

【0213】

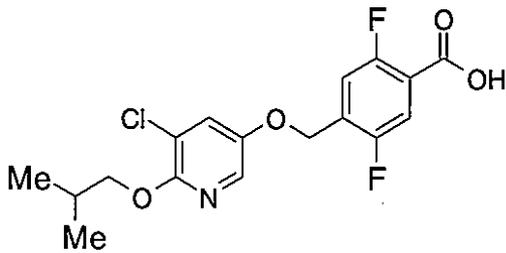
調製物 5

50

4 - { [(5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル } - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸

【 0 2 1 4 】

【 化 2 6 】



10

【 0 2 1 5 】

THF (1 0 m L) 中のメチル 4 - ((5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イルオキシ) メチル) - 2 , 5 - ジフルオロベンゾエート (調製物 4、6 2 3 m g、1 . 6 m m o l) の溶液に水酸化リチウム (1 . 8 m L の水中の 1 M 溶液) を添加し、そして混合物を、窒素下、室温で 1 8 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、淡黄色固体として表題化合物 (3 5 2 m g、5 9 %) を得て、そしてこれを次の工程で直接用いた。

LCMS Rt = 3 . 9 7 分。 MS m / z 3 7 2 [M - H] - 。

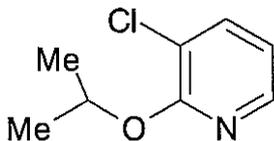
【 0 2 1 6 】

調製物 6

3 - クロロ - 2 - イソプロポキシピリジン

【 0 2 1 7 】

【 化 2 7 】



【 0 2 1 8 】

滴下漏斗、温度計および冷却器を装備した 3 つ口フラスコに、水素化ナトリウム (6 4 . 1 0 g、油中の 6 0 % w / w 分散、1 . 0 7 m o l)、その後、THF (1 . 6 5 L) を添加した。懸濁物を 5 に冷却し、そしてイソプロパノール (1 2 8 m L、1 . 0 7 m o l) を 1 滴ずつ 5 0 分間に渡って添加した。添加が完了したら、氷槽を取り除き、そして混合物を室温にして、そして 1 時間攪拌させた。次いで、2 , 3 - ジクロロピリジン (1 5 4 . 6 g、1 . 1 1 m o l) を添加し、そして反応混合物を穏やかな還流にし、そして 1 8 時間攪拌させた。反応混合物を 5 ~ 1 0 に冷却し、そして塩水 : 水混合物 (5 0 : 5 0 ; 1 0 0 m L)、その後、水 (3 0 0 m L) で注意深く反応停止した。水性層を酢酸エチル (3 x 6 0 0 m L) で抽出し、有機層を合わせ、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で蒸発させて、暗赤色油として、表題化合物 (1 6 4 g、8 9 %) を得た。

30

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 1 . 4 0 (6 H , d) , 5 . 3 6 (1 H , m) , 6 . 8 0 (1 H , m) , 7 . 6 (1 H , m) , 8 . 0 5 (1 H , m) 。

40

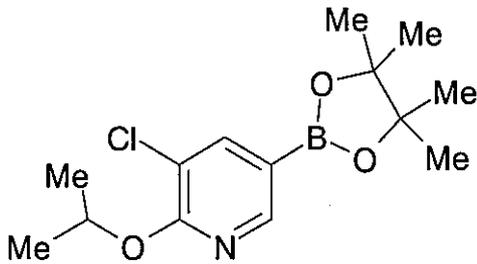
LCMS Rt = 3 . 0 9 分 MS m / z 1 3 0 [M - i P r] +

調製物 7

3 - クロロ - 2 - イソプロポキシ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン

【 0 2 1 9 】

【化 2 8】



【0220】

丸底フラスコに、ヘプタン(1.55 L)中の3-クロロ-2-イソプロポキシピリジン(調製物6、154 g、898 mmol)、ビスピナコラトジボロン(bispinacolatodiboron)(274 g、1.08 mol)および4,4-ジ-tert-ブチル-2,2-ジピリジル(2.45 g、8.97 mmol)を装填した。反応混合物を真空および窒素の間で、15分間に渡って6回サイクリングした。ジ-メタノラトジイリジウム(methanolatodiiridium)(Ir-Ir)-シクロオクタ-1,5-ジエン(1:2)(2.45 g、4.49 mmol)を添加し、そして反応を窒素下で18時間攪拌させた。すべての出発物質が消費されたら、反応混合物を5 に冷却し、そしてメタノール(70 mL)で反応停止した。完全に添加した後、反応混合物を真空中で蒸発させ、そして生じた赤い粘性油を、さらなる精製を伴わずに次の工程で用いた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.20 (6H, d), 1.32-1.35 (12H, s), 4.40 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.38 (1H, m)。

LCMS Rt = 4.55分。

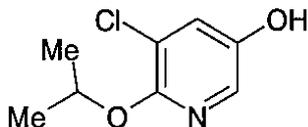
【0221】

調製物 8

5-クロロ-6-イソプロポキシピリジン-3-オール

【0222】

【化 2 9】



【0223】

0 の酢酸:水(2.2 L:1.0 L)中の3-クロロ-2-イソプロポキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(調製物7、297.6 g、897.9 mmol)の溶液に過酢酸(191 mL、1.077 mol)を添加し、そして反応が次第に室温に温まるのを可能にした。4時間後、反応は完了し、そしてこれをチオ硫酸ナトリウムの0.5 M溶液(225 mL)で停止した。生じた暗色溶液を蒸発乾固し、そして残渣をシリカのプラグに通過させて(純(neat)ヘプタン、その後、10%酢酸エチル:ヘプタンまでの勾配でフラッシュ)、ベースラインのボロン酸塩を除去した。ろ過物を真空中で蒸発させて、淡黄色粘性油を得た後、さらにヘプタン中の30%酢酸エチルを溶出剤として用いて、フラッシュカラムクロマトグラフィーを行い(80 gの物質に対して1.5 kg)、淡黄色固体を得て、これにヘプタンを加えてすりつぶし、吸引下で乾燥させて、白色固体として、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.38 (6H, d), 4.20 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.70 (1H, m)

LCMS Rt = 2.15分 MS m/z 186 [M-H]⁻。

【0224】

調製物 9

2,5-ジフルオロ-4-メチル-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド

10

20

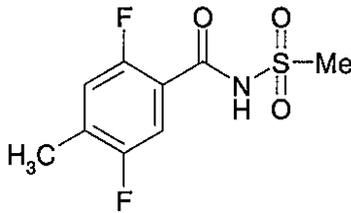
30

40

50

【0225】

【化30】



【0226】

THF (200 mL) 中の 2 - 5 - ジフルオロ - 4 - メチル安息香酸 (6.0 g、34.9 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (13.5 g、105.0 mmol)、プロパンホスホン酸環状無水物 (50 mL、酢酸エチル中、50% w/w 溶液、84.0 mmol) およびメチルスルホンアミド (6.6 g、69.7 mmol) の混合物を N₂ 下で攪拌しながら 18 時間、還流下で加熱した。冷却後、溶液を真空中で蒸発させ、そして残渣を水中で懸濁した。混合物を酢酸エチル (300 mL) で抽出し、そして有機物を抽出し、次いで塩水 (2 × 80 mL) で洗浄した。次いで、有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空中で蒸発させて固体を得た。ヘキサンを加えてすりつぶして、乾燥後、オフホワイト固体として、表題化合物 (7.6 g、87%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.26 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (m, 1H)。

LCMS Rt = 1.24 分。 MS m/z 248 [M - H] -。

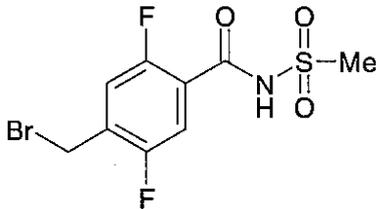
【0227】

調製物 10

4 - (プロモメチル) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

【0228】

【化31】



【0229】

1, 2 - ジクロロエタン (100 mL) 中の 2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド (調製物 9、5.07 g、20.3 mmol)、N - プロモスクシンイミド (新鮮に再結晶化させ、そして乾燥させたもの、4.7 g、26.4 mmol) およびアゾビスイソブチロニトリル (0.05 g、0.30 mmol) の混合物を、窒素下、還流で加熱する一方、ランプから光で照射した。2 時間後、さらなるアゾビスイソブチロニトリル (0.05 g、0.30 mmol) を添加し、そして反応を還流下でさらに 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、そして真空中で蒸発させた。残渣を塩水 (200 mL) および酢酸エチル (2 × 150 mL) 間で分配した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして真空中で蒸発させて、淡黄色油を得て、これを立たせて固化させた (7.88 g)。ジクロロメタン (20 mL) 中で装填し、溶出剤としてヘプタンから 20% 酢酸エチル / ヘプタンから 30% 酢酸エチル / ヘプタンを用い、ISCOTM 系 (120 g カートリッジ) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として、表題化合物 (3.71 g、56%) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 3.34 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 7.58 (m, 2H)。

LCMS Rt = 1.37 分 MS m/z 328 [M - H] -。

【0230】

調製物 11

10

20

30

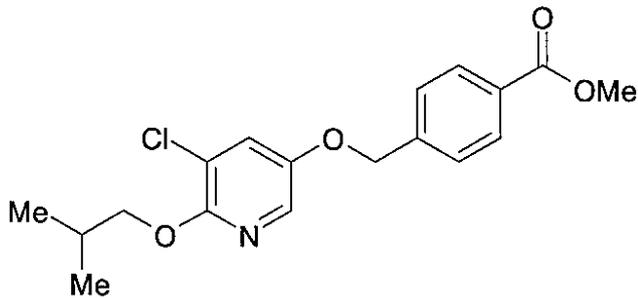
40

50

メチル 4 - { [(5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル } ベンゾエート

【 0 2 3 1 】

【 化 3 2 】



10

【 0 2 3 2 】

アセトン (2 0 m L) 中のメチル 4 - (プロモメチル) ベンゾエート (2 5 0 m g 、 1 . 0 9 m m o l) の溶液に、炭酸カリウム (3 0 2 m g 、 2 . 1 8 m m o l) および 5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - オール (調製物 1 、 2 2 0 m g 、 1 . 0 9 m m o l) を添加し、そして反応を還流で一晩加熱した。反応を室温に冷却させ、減圧下で溶媒を除去し、そして生じた黄色固体を酢酸エチル (3 0 m L) 中に溶解した。溶液を、水 (5 0 m L) を含有する分液漏斗に移し、有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチル (2 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を水酸化ナトリウム (1 . 0 M 水溶液、

20

3 0 m L) 、次いで塩水 (5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そしてろ過して、淡黄色固体として表題化合物 (3 6 9 m g 、 9 7 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.03 (d, 6H), 2.05 - 2.17 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.07 (d, 2H)

。

L C M S R t = 4 . 0 0 分 M S m / z 3 5 0 [M H] + 。

【 0 2 3 3 】

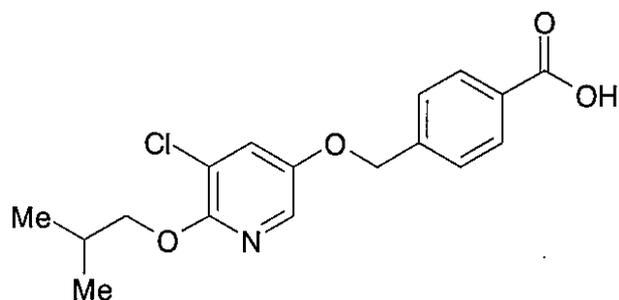
調製物 1 2

4 - { [(5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル } 安息香酸リチウム塩

30

【 0 2 3 4 】

【 化 3 3 】



40

【 0 2 3 5 】

メタノール (3 0 m L) 中のメチル 4 - { (5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イルオキシ) メチル } ベンゾエート (調製物 1 1 、 3 6 9 m g 、 1 . 0 6 m m o l) の懸濁物に水性水酸化リチウム (1 . 0 M 、 1 . 1 6 m L 、 1 . 1 6 m m o l) を添加し、そして反応を 6 0 ° で 1 6 時間攪拌した。この時間経過後、反応は残った出発物質を示した。水酸化リチウム (1 . 0 M 水溶液、 0 . 2 1 m L 、 0 . 2 1 m m o l) を添加し、そして反応を還流でさらに 5 . 5 時間攪拌した。反応を室温に冷却させ、そして減圧下で溶媒を除去して、淡黄色固体として、表題化合物 (3 6 2 m g 、 9 4 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.96 (d, 6H), 2.01 (m, 1H), 4.03 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.79 - 7.91 (m, 3H) 。

50

LCMS Rt = 3.58分 MS m/z 334 [M - H]⁻。

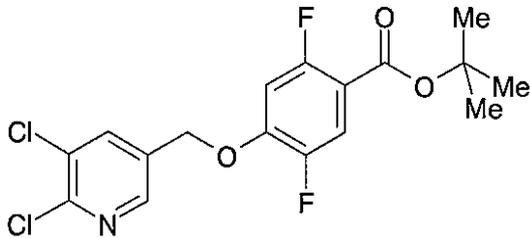
【0236】

調製物 13

tert - ブチル 4 - ((5 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゾエート

【0237】

【化34】



10

【0238】

DMSO (5 mL) 中の (5 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) メタノール (275 mg、1.55 mmol) の溶液に、tert - ブチル 2 , 4 , 5 - トリフルオロベンゾエート (調製物 97、300 mg、1.30 mmol)、および炭酸カリウム (535 mg、3.88 mmol) を添加し、そして混合物を窒素大気下、室温で 18 時間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、そして混合物を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機物を水 (20 mL) で洗浄し、そして真空中で濃縮して表題化合物 (490 mg、96%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.50 (s, 9H), 5.30 (s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)。

LCMS Rt = 3.95分 MS m/z 分子イオンは観察されない。

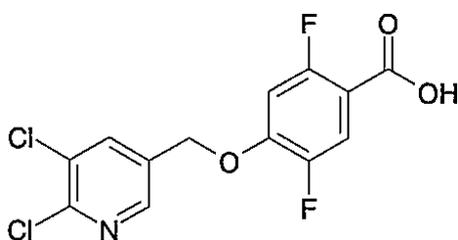
【0239】

調製物 14

4 - ((5 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸

【0240】

【化35】



30

【0241】

DCM (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - ((5 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゾエート (調製物 13、490 mg、1.27 mmol) の溶液に TFA (5 mL) を添加した。30分後、反応混合物を真空中で濃縮し、そして H₂O / MeCN / HCOOH (95 / 5 / 0.1 から 5 / 95 / 0.1、BiotaTM 40g C18 - シリカゲル) で溶出させる逆相クロマトグラフィーによって、生じた残渣を精製して、表題化合物 (210 mg、50%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.30 (s, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)。

LCMS Rt = 2.78分 MS m/z 332 [M - H]⁻。

【0242】

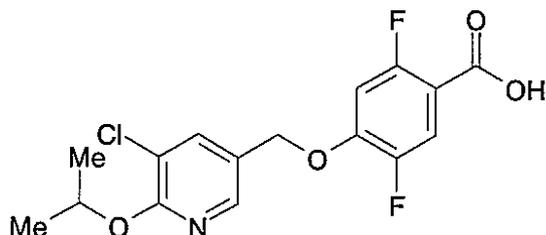
調製物 15

50

4 - ((5 - クロロ - 6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸

【 0 2 4 3 】

【 化 3 6 】



10

【 0 2 4 4 】

THF (5 mL) 中の 4 - ((5 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸 (調製物 1 4 、 2 1 0 mg 、 0 . 6 7 mmol) の溶液に、NaH (6 0 % 、 1 5 7 mg 、 3 . 9 3 mmol) の油分散物、その後、イソプロパノール (5 mL) を添加し、そして反応混合物を 8 0 に温め、そして窒素大気下で、1 8 時間攪拌した。塩化水素水溶液 (1 M 、 2 0 mL) を添加し、そして混合物を EtOAc (3 × 3 0 mL) で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を真空中で除去した。H₂O / MeCN / HCOOH (9 5 / 5 / 0 . 1 から 5 / 9 5 / 0 . 1 、 BiotageTM 4 0 g C 1 8 - シリカゲル) で溶出させる逆相クロマトグラフィーによって、生じた未精製物を精製して、表題化合物 (1 0 5 mg 、 4 6 %) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.35 (m, 6H), 5.20 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H)。

LCMS Rt = 3 . 7 7 分 MS m / z 3 5 6 [M - H]⁻。

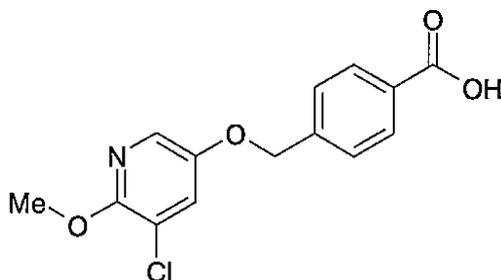
【 0 2 4 5 】

調製物 1 6

4 - { [(5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル } 安息香酸

【 0 2 4 6 】

【 化 3 7 】



30

【 0 2 4 7 】

アセトン (1 5 mL) 中の 4 - (プロモメチル) 安息香酸 (2 7 0 mg 、 1 . 2 5 mmol) の溶液に炭酸カリウム (5 2 0 mg 、 3 . 7 6 mmol) および 5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - オール (調製物 5 6 、 2 0 0 mg 、 1 . 2 5 mmol) を添加した。反応混合物を、窒素下、還流で 1 8 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、そして EtOAc (2 0 mL) および水 (2 0 mL) 間で分配した。水性相を EtOAc (2 0 mL) でさらに抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空中で濃縮して、ピンク固体として 表題化合物 (4 0 0 mg) を得て、さらなる精製を伴わずに次の工程で用いた。

40

LCMS Rt = 1 . 4 7 分 MS m / z 2 9 3 [MH]⁺。

【 0 2 4 8 】

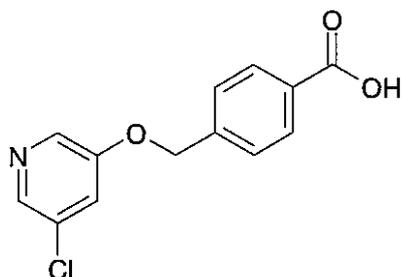
調製物 1 7

50

4 - { [(5 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル } 安息香酸

【0249】

【化38】



10

【0250】

アセトン (10 mL) 中の 5 - クロロ - 3 - ヒドロキシピリジン (0.6 g、4.6 mmol) および炭酸カリウム (1.27 g、9.2 mmol) の懸濁物に 4 - カルボキシベンジルブロミド (1.0 g、4.6 mmol) を添加した。反応を還流で 18 時間加熱した。冷却後、反応混合物を EtOAc (80 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (140 mL) 間で分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして真空中で蒸発させて、表題化合物 (0.65 g、53%) を得て、さらなる精製を伴わずに次の工程で用いた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.2 (s, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.20 (s, 1H)。

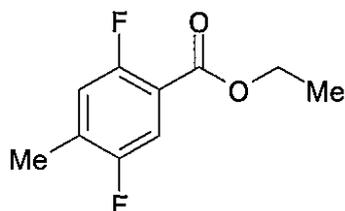
LCMS Rt = 2.15 分 MS m/z 264 [MH]⁺。

【0251】

調製物 18エチル 2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチルベンゾエート

【0252】

【化39】



30

【0253】

エタノール (100 mL) 中の 2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル安息香酸 (5 g、29.04 mmol) の溶液に濃硫酸 (1 mL) を添加した。反応混合物を還流で 18 時間攪拌した。LCMS は、出発物質の完全な消費を示したため、溶媒を真空中で除去し、そして生じた残渣を EtOAc (50 mL) 中に再溶解し、そして飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を分離し、そして水性層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして蒸発させて、淡黄色油として、表題化合物 (5.502 g、95%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.38 (t, 3H), 2.30 (d, 3H), 4.37 (q, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H)。

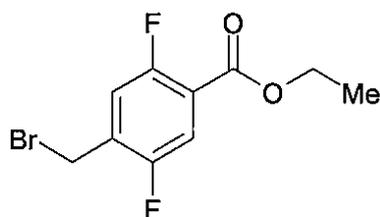
LCMS Rt = 3.06 分 MS m/z 分子イオンは観察されない。

【0254】

調製物 19エチル 4 - (プロモメチル) - 2, 5 - ジフルオロベンゾエート

【0255】

【化40】



【0256】

1,2-ジクロロエタン(70 mL)中のエチル2,5-ジフルオロ-4-メチルベンゾエート(調製物18、4.674 g、23.35 mmol)の溶液に、N-ブロモスクシンイミド(4.57 g、25.68 mmol)および過酸化ベンゾイル(56 mg、0.23 mmol)を添加し、そして混合物を70 に2日間加熱した。反応混合物を冷却させ、飽和水性チオ硫酸ナトリウム(20 mL)で反応停止し、そして水(50 mL)で希釈した。有機層を分離し、そして水性層をDCM(2 x 80 mL)で抽出した。合わせた有機物を飽和水性炭酸水素ナトリウム、その後、塩水で洗浄し、次いで相分離装置を通じてろ過し、そして真空中で濃縮した。生じた黄色油をEtOAc(70 mL)中に再溶解し、そしてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.04 mL、23.35 mmol)を添加した。混合物を0 に冷却し、そしてリン酸ジエチル(2.29 mL、23.35 mmol)を添加した。0 で90分間攪拌した後、LCMSは、ジプロモメチル不純物が、所望のモノ-プロモメチル産物に完全に変換されたことを示した。反応を、水(70 mL)、その後、水性塩酸(2 N、10 mL)で停止した。有機層を分離し、塩水(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空中で濃縮して黄色残渣を得た。ヘプタン中の0~3%のEtOAcで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって、残渣を精製して、透明油として、表題化合物(5.78 g、89%)を得た：
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.39 (t, 3H), 4.39 (q, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.60 (m, 1H)。

10

20

LCMS Rt = 3.08分 MS m/z 分子イオンは観察されない。

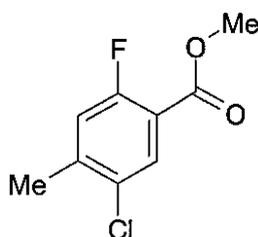
【0257】

調製物20メチル5-クロロ-2-フルオロ-4-メチルベンゾエート

30

【0258】

【化41】



【0259】

200 mLのメタノール中の1-プロモ-5-クロロ-2-フルオロ-4-メチルベンゼン(10 g、44.7 mmol)の溶液に1,1'-ピナフタレン-2,2'-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)-ジクロロパラジウム(1:1)(358 mg、0.447 mmol)およびN,N-ジエチルエタンアミン(8.11 mL、58.2 mmol)を添加した。生じた反応混合物をボム中に入れ、80 psiの一酸化炭素で加圧し、そして80 で18時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮して半固体を得て、これをEtOAc(300 mL)中に溶解し、そして水(200 mL)で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で蒸発させた。生じた未精製産物を、ヘプタン中の0~20%のEtOAcで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色結晶固体として、表題化合物(8.47 g、93%)を得た。

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.40 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.91 (d, 1H)。

L C M S R t = 1.64分 M S m / z 分子イオンは観察されない。

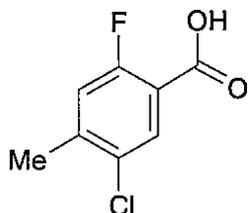
【0260】

調製物 2 1

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - メチル安息香酸

【0261】

【化42】



10

【0262】

12 mL のジオキサン / 水 (5 : 1) 中のメチル 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンゾエート (調製物 20、340 mg、1.68 mmol) の攪拌溶液に水性水酸化ナトリウム (5 M、1.63 mL、8.39 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、そして次いで真空中で蒸発させた。生じた残渣を水中に懸濁し、そしてジエチルエーテル (3 x 20 mL) で抽出した。水性層を氷槽中で冷却し、水性塩酸 (6 M) で酸性化し、そして EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を分離し、塩水 (2 x 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で蒸発させて、白色固体として、表題化合物 (266 mg、84%) を得た。

20

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 2.36 (s, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.80 (d, 1H)。

L C M S R t = 1.39分 M S m / z 187 [M - H]⁻。

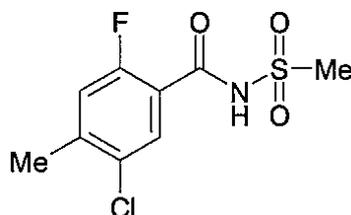
【0263】

調製物 2 2

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - メチル - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

【0264】

【化43】



30

【0265】

DCM (1.4 L) 中の 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - メチル安息香酸 (調製物 21、200 g、1.06 mol) の溶液に、メタンサルホンアミド (152 g、1.6 mol)、4 - (ジメチルアミノ)ピリジン (183 g、1.6 mol) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (306 g、1.6 mol) を添加した。最初の 30 分間は、30 の発熱が観察され、次いで、窒素大気下、混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水性塩酸 (4 M、0.8 L) で洗浄した。有機層を分離し、水 (500 mL) で洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥させて、黄褐色固体を得て、n - ヘプタン (100 mL) を添加することによって、これを熱 EtOAc (0.9 L) から再結晶化させ、そして冷却して、表題化合物 (118 g、45%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.42 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 7.10 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.78 (br, 1H)。

【0266】

50

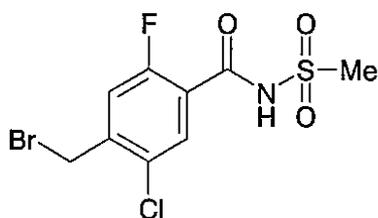
調製物 2 3

4 - (プロモメチル) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (メチルスルホニル) ベンズ

アミド

【0267】

【化44】



10

【0268】

1, 2 - ジクロロエタン (1.25 L) 中の 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - メチル - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド (調製物 2 2、1.18 g、0.45 mmol) の懸濁物に、N - プロモスクシンイミド (9.1 g、0.51 mmol) および過酸化ベンゾイル (5 g、20 mmol) を添加し、そして混合物を還流で 18 時間加熱した。N - プロモスクシンイミド (3.0 g、0.17 mmol) を添加し、そして混合物をさらに 24 時間加熱した。次いで、N - プロモスクシンイミド (2.0 g、0.11 mmol) を添加し、そして混合物をさらに 3 時間加熱し、次いで冷却し、そして水 (1 L) および水性チオ硫酸ナトリウム (0.5 M、200 mL) で洗浄した。有機層を水 (500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして蒸発させた。生じた未精製黄褐色固体を EtOAc (1 L) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (130 mL、0.75 mmol) および亜リン酸ジエチル (27.6 g、0.2 mmol) を添加し、そして混合物を窒素大気下で 5 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水性塩酸 (2 M、1 L) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして蒸発させて暗色固体を得て、これにジエチルエーテル (200 mL) を加えてすりつぶし、黄褐色固体として、表題化合物 (6.8 g) を得た。DCM 中の 10% EtOAc および 1% 酢酸で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって、過物を精製した後、MeCN (130 mL) で再結晶化して、表題化合物 の第二の収穫物を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.41 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 7.38 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.78 (br, 1H)。

30

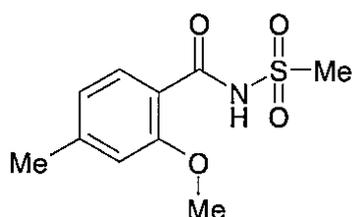
【0269】

調製物 2 4

2 - メトキシ - 4 - メチル - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

【0270】

【化45】



40

【0271】

2 - メトキシ - 4 - メチル - 安息香酸 (1.0 g、6 mmol)、メタンサルホンアミド (1.14 g、12 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (2.31 g、12 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (1.47 g、12 mmol) および DCM (50 mL) を合わせ、そして窒素下、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、そして残渣を水中に懸濁し、そして水性硫酸水素カリウム (0.5 M) で酸性化した。混合物を EtOAc (1 x 30 mL) で抽出した。有機層を分離し、塩水 (2 x 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾

50

燥させ、ろ過し、そして蒸発させて固体を得て、これにヘキサン：ジエチルエーテル（4：1）を加えてすりつぶし、白色固体として、表題化合物（0.92g、63%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.43 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 10.18 (br, 1H)。

L C M S R t = 1.01分。M S m / z 244 [MH]⁺。

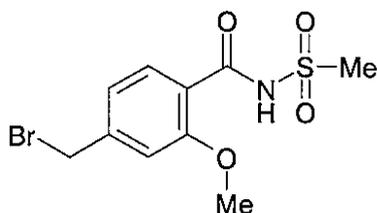
【0272】

調製物 25

2 - メトキシ - 4 - (プロモメチル) - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

【0273】

【化46】



【0274】

2 - メトキシ - 4 - メチル - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド（調製物 24、500mg、2.06mmol）、N - プロモスクシミド（402mg、2.36mmol）、アゾビスイソブチロニトリル（10mg、0.06mmol）および四塩化炭素（20mL）を合わせ、そして窒素下、還流で攪拌する一方、ランプから光で1時間照射した。冷却後、混合物を蒸発させ、残渣を水（30mL）に懸濁し、そしてEtOAc（1×30mL）で抽出した。有機層を分離し、飽和塩水（2×20mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させて固体を得て、これにジエチルエーテル：ヘキサン（1：4）を加えてすりつぶし、白色固体として、表題化合物（375mg、57%）を得た。

20

【0275】

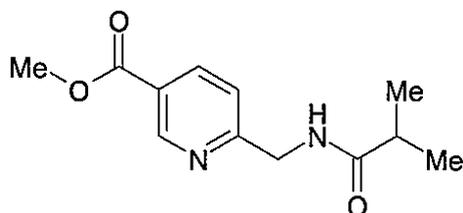
L C M S R t = 1.07分。M S m / z 322 [MH]⁺。

調製物 26

メチル 6 - [(イソブチリルアミノ) メチル] ニコチネート

【0276】

【化47】



【0277】

DCM（10mL）中のメチル 6 - (アミノメチル) ニコチネート塩酸塩（1.00g、4.18mmol）およびN - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン（1.89g、2.55mL、14.6mmol）の氷冷懸濁物に、DCM（3mL）中の塩化イソブチリル（535mg、526μL、5.02mmol）の溶液を、一滴ずつ添加した。反応混合物を室温まで温め、水（5mL）、10%クエン酸水溶液（5mL）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（5mL）、塩水（5mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させて、淡橙色固体として、表題化合物（0.988g、100%）を得た：

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.22 (d, 6H), 2.45 - 2.55 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.62 (d, 2H), 6.67 - 6.68 (br, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 8.26 - 8.30 (m, 1H), 9.15

50

(s, 1H)。

LCMS Rt = 1.72分 MS m/z 237 [MH]⁺。

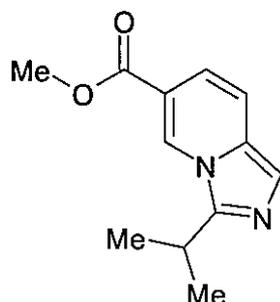
【0278】

調製物27

メチル3-イソプロピルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート

【0279】

【化48】



10

【0280】

トルエン(10 mL)中のメチル6-[(イソブチルアミノ)メチル]ニコチネート(調製物26、935 mg、3.96 mmol)の懸濁物に塩化ホスホリル(3.03 g、1.84 mL、19.8 mmol)を添加し、そして混合物を窒素下で3時間還流した。生じた暗色溶液を室温で冷却し、そして真空中で濃縮して油を得た。次いで、この油をトルエン(10 mL)中に溶解し、そして再び真空中で濃縮した。生じた残渣をEtOAc(20 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 x 5 mL)間で分配した。有機層を塩水(5 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させて暗色油を得て、これをメタノール(10 mL)中に溶解し、チャコールで処理し、そして5分間還流した。Celiteを通じて混合物をろ過し、そしてろ過物を真空中で濃縮して、淡黄色油として、表題化合物(830 mg、82%)を得て、これをさらなる精製を伴わずに、次の工程に直接用いた。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.45 (d, 6H), 3.32 - 3.46 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 2H), 8.58 (s, 1H)。

LCMS Rt = 1.44分 MS m/z 219 [MH]⁺。

30

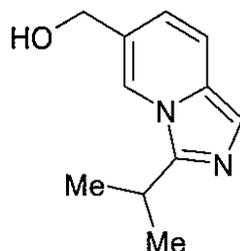
【0281】

調製物28

(3-イソプロピルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)メタノール

【0282】

【化49】



40

【0283】

THF(4 mL)中のメチル3-イソプロピルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート(調製物27、234 mg、1.07 mmol)の氷冷溶液に、THF中の水素化アルミニウムリチウム溶液(2 M、61 mg、804 μL、1.61 mmol)を添加した。混合物を室温に温めた。3時間後、反応を氷槽中で再び冷却し、そして硫酸ナトリウムの飽和溶液(1 mL)で反応停止した。混合物を30分間攪拌し、そして次いでCeliteを通じてろ過した。ろ過物を低体積まで蒸発させ、そして水性残渣をDCM(3 x 5 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム

50

上で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させた。ペンタン中の10～100%のEtOAcで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって、生じた残渣を精製して、黄色ゴムとして、表題化合物 (120 mg、59%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.40 (d, 6H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.78 (s, 1H)。

LCMS Rt = 0.56分 MS m/z 191 [MH]⁺。

【0284】

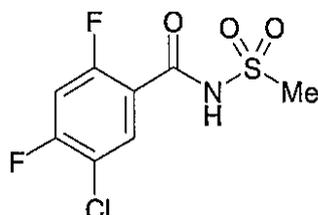
調製物 29

5 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

【0285】

10

【化50】



【0286】

5 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ安息香酸 (0.291 g、1.511 mmol)、N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.438 g、2.285 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.420 g、3.438 mmol) を DCM (5 mL) 中に懸濁した。メタンサルホンアミド (0.222 g、2.334 mmol) を添加し、そして混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物をDCM (10 mL) で希釈し、そして塩酸水溶液 (2 M、2 x 15 mL) で洗浄した。有機層を相分離カートリッジで乾燥させ、そして真空中で濃縮して、白色固体として、表題化合物 (0.388 g) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 3.38 (s, 3H), 7.65 (t, 1H), 7.95 (t, 1H)。

LCMS Rt = 1.43分 MS m/z 268 [MH]⁻。

【0287】

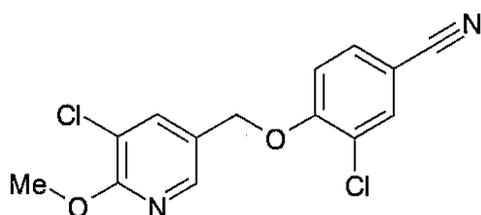
調製物 30

3 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル

30

【0288】

【化51】



40

【0289】

DMF (3 mL) 中の 5 - クロロ - 3 - ヒドロキシメチル - 6 - メトキシピリジン (50 mg、0.29 mmol) の溶液に、油中の水素化ナトリウム分散物 (60%、13.8 mg、0.576 mmol) を添加し、そして反応を0 で30分間攪拌した。次いで、3 - クロロ - 4 - フルオロベンゾニトリル (45 mg、0.288 mmol) を添加し、そして反応を攪拌し、室温に2時間温めた。反応を水 (10 mL) 上に注ぎ、そしてEtOAc (10 mL) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空中で濃縮して、表題化合物 (89 mg、72%) を得た。

LCMS Rt = 1.75分 MS m/z 309 [MH]⁺

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 3.95 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.0

50

5 (m, 2H), 8.25 (s, 1H)。

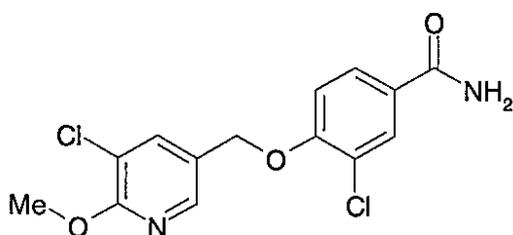
【0290】

調製物 3 1

3 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メトキシ] ベン
ズアミド

【0291】

【化52】



10

【0292】

DMSO (5 mL) 中の 3 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル (調製物 3 0、64 mg、0.21 mmol) および炭酸カリウム (57 mg、0.414 mmol) の懸濁物に過酸化水素 (141 mL、4.14 mmol) を添加し、そして反応を室温で 1 時間攪拌した。反応を水 (10 mL) で停止し、そして EtOAc (10 mL) で抽出した。有機層を水 (2 x 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空中で濃縮して白色固体を得て、これに EtOAc を加えてすりつぶし、表題化合物 (30 mg、44%) を得た。

20

LCMS Rt = 1.53 分 MS m/z 327 [MH]⁺

¹H NMR (d₆-DMSO): 3.95 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.25 (s, 1H)。

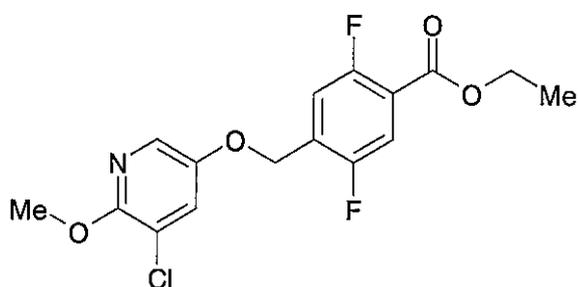
【0293】

調製物 3 2

エチル 4 - ((5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イルオキシ) メチル) - 2 ,
5 - ジフルオロベンゾエート

【0294】

【化53】



30

【0295】

アセトン (10 mL) 中の 5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - オール (調製物 5 6、98 mg、0.612 mmol) の溶液にエチル 4 - (プロモメチル) - 2 , 5 - ジフルオロベンゾエート (調製物 1 9、171 mg、0.612 mmol) および炭酸カリウム (170 mg、1.224 mmol) を添加した。混合物を、窒素下、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、そして DCM (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして蒸発させて黄色固体とした。DCM / ヘプタン (3 : 2) で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって、この固体を精製して、白色固体として、表題化合物 (112 mg、51%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.40 (t, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 1H), 7.80 (s, 1H)。

50

LCMS Rt = 3.95分 MS m/z 358 [MH]⁺。

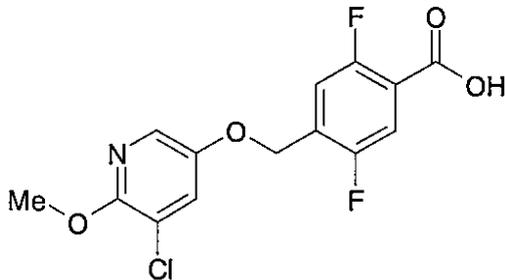
【0296】

調製物 33

4 - ((5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イルオキシ) メチル) - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸

【0297】

【化54】



10

【0298】

THF (3 mL) 中のエチル 4 - ((5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イルオキシ) メチル) - 2 , 5 - ジフルオロベンゾエート (調製物 32、112 mg、0.313 mmol) の溶液を、水性水酸化リチウム (1 M、1.6 mL、1.60 mmol) で処理し、そして室温で攪拌した。2.5 時間後、反応混合物を塩酸水溶液 (2 N、15 mL) で酸性化し、そして EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして蒸発させて、白色固体として、表題化合物 (100 mg、97%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.90 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)。

LCMS Rt = 2.94分 MS m/z 330、[MH]⁺。

【0299】

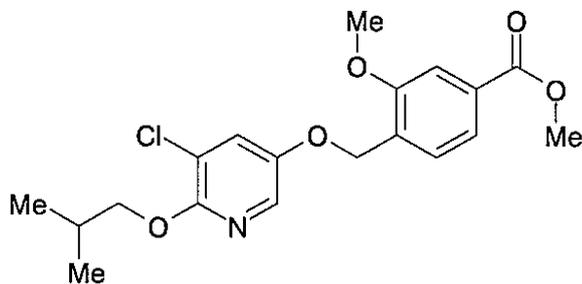
調製物 34

メチル 4 - ((5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イルオキシ) メチル) - 3 - メトキシベンゾエート

30

【0300】

【化55】



40

【0301】

アセトン (20.0 mL) 中のメチル 4 - (プロモメチル) - 3 - メトキシベンゾエート (250 mg、0.965 mmol) の溶液に炭酸カリウム (267 mg、1.93 mmol) および 5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - オール (調製物 1、195 mg、0.965 mmol) を添加し、そして反応混合物を還流で 16 時間加熱し、次いで室温に冷却させた。溶媒を真空中で除去して、黄色固体を得て、これを EtOAc (30.0 mL) および水 (50.0 mL) 間で分配した。水性相を、EtOAc (2 x 30 mL) でさらに抽出した。合わせた有機物を水酸化ナトリウム溶液 (1 M、30 mL)、次いで塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして溶媒を真空中で除去して、淡黄色固体として、表題化合物を得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.03 (d, 6H), 2.06 - 2.19 (m, 1H), 3.93 (s, 6H), 4.08 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.77 (d, 1H)。

LCMS Rt = 4.10分 MS m/z 380 [MH]⁺。

【0302】

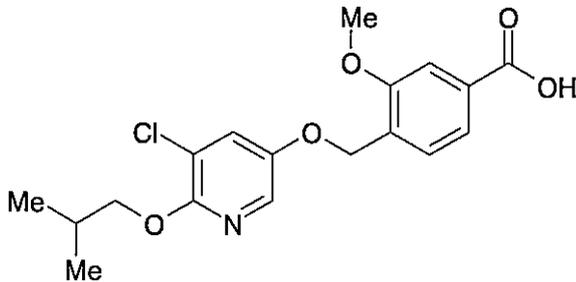
調製物35

4 - ((5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イルオキシ) メチル) - 3 - メトキシ安息香酸

【0303】

【化56】

10



【0304】

メタノール (30.0 mL) 中のメチル 4 - ((5 - クロロ - 6 - イソプトキシピリジン - 3 - イルオキシ) メチル) - 3 - メトキシベンゾエート (調製物 34、405 mg、1.07 mmol) の懸濁物に水性水酸化リチウム (1 M、1.17 mmol、1.17 mL) を添加し、そして 60 で 16 時間加熱した。次いで、水性水酸化リチウム (1 M、0.212 mmol、0.212 mL) を添加し、そして反応混合物を 60 で 5.5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、そして減圧下で溶媒を除去して、淡黄色固体として、表題化合物を得た：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 0.96 (d, 6H), 2.02 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.86 (d, 1H)。

LCMS Rt = 3.66分 MS m/z 364 [M-H]⁻。

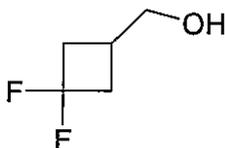
【0305】

調製物36

(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メタノール

【0306】

【化57】



【0307】

3 , 3 - ジフルオロシクロブタンカルボン酸 (5.0 g、36.7 mmol) を THF (50.0 mL) 中に溶解し、そして氷槽で、窒素下、0 に冷却した。次いで、チオジメタン - ボラン (1 : 1) (5.23 mL、61.4 mmol) を一滴ずつ添加し、そして混合物を 0 で 4 時間攪拌した。HCl の水溶液 (1 M、75 mL) および EtOAc (100 mL) を添加し、そして、次いで、有機層を収集し、そしてさらに、水 (30 mL) で洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮して、表題化合物 (3.25 g、73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 2.15-2.40 (m, 3H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.75 (m, 1H)。

【0308】

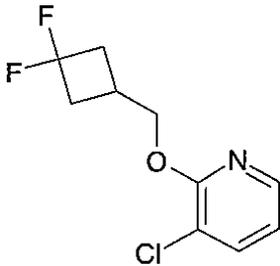
40

50

調製物 373 - クロロ - 2 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メトキシ] ピリジン

【 0309 】

【 化 58 】



【 0310 】

水素化ナトリウム (ミネラルオイル中、60%分散物、1.017 g、70.6 mmol) を THF (30.0 mL) 中に懸濁して、そして反応を氷槽で、窒素下、0 に冷却した。温度を 0 に維持しながら、THF (30 mL) 中の (3,3-ジフルオロシクロブチル)メタノール (調製物 36、2.95 g、24.2 mmol) を混合物に一滴ずつ添加した。30 分間攪拌した後、2,3-ジクロロピリジン (3.25 g、22.0 mmol) を添加し、そして懸濁物を還流まで 16 時間加熱した。HCl の水溶液 (1 M、20 mL) を添加し、そして反応を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Biotage (登録商標)、ヘプタン中の 0 ~ 50% EtOAc 勾配) によって、残渣を精製して、表題化合物 (4.82 g、85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 2.40-2.50 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 3H), 4.40 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.10 (m, 1H)。

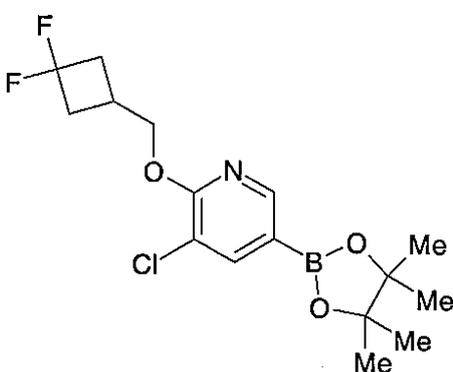
LCMS Rt = 3.11 分 MS m/z 234 [MH]⁺。

【 0311 】

調製物 383 - クロロ - 2 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メトキシ] - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン

【 0312 】

【 化 59 】



【 0313 】

3 - クロロ - 2 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メトキシ] ピリジン (調製物 37、4.82 g、20.6 mmol) を 1,4-ジオキサソラン (50 mL) 中に溶解し、そして 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (10.48 g、41.2 mmol) を添加した。反応混合物を脱気し、そしてジ- μ -メタノラトジイリジウム (Ir-Ir)-シクロオクタ-1,5-ジエン (1:2) (0.41 g、0.62 mmol) および 4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン (0.33 g、1.23 mmol) もまた添加した。次いで、反応混合物を、窒素下、室温で 60 時間攪拌した。メタノール (20 mL) を添加し

10

20

30

40

50

、そして泡立ちが観察された。泡立ちが停止したら、混合物を真空中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（Biotage（登録商標）、ヘプタン中の0～40% EtOAcの勾配）によって、残渣を精製して、表題化合物（6.4 g、86%）を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.30 (s, 12H), 2.50 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 3H), 4.40 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H)。

LCMS Rt = 5.24分。

【0314】

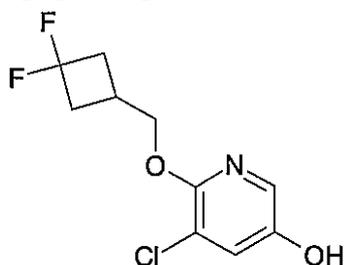
調製物 39

5 - クロロ - 6 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メトキシ] ピリジン - 3 - オール

10

【0315】

【化60】



20

【0316】

3 - クロロ - 2 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メトキシ] - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (調製物 38、4.5 g、12.5 mmol) をメタノール (30 mL) 中に懸濁した。過酸化水素 (1.6 mL、21.3 mmol) を添加し、そして混合物を、窒素下、室温で16時間攪拌した。チオスルファイト水溶液 (10%、10 mL) を添加し、そして混合物を EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（Biotage（登録商標）、ヘプタン中の0～50% EtOAcの勾配）によって、残渣を精製して、表題化合物（2.53 g、81%）を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.50 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 3H), 4.25 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 9.75 (s, 1H)。

LCMS Rt = 2.50分 MS m/z 248 [M - H]⁻。

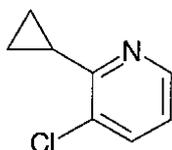
【0317】

調製物 40

3 - クロロ - 2 - シクロプロピルピリジン

【0318】

【化61】



40

【0319】

3 - クロロ - 2 - プロモピリジン (5.0 g、26 mmol) および三塩基性リン酸カリウム (19.3 g、90.9 mmol) をトルエン (40.0 mL) および水 (2.0 mL) 中に懸濁した。混合物を、10分間超音波処理し、次いでシクロプロピルボロン酸 (1.12 g、13.0 mmol)、二酢酸パラジウム (0.093 g、0.414 mmol) およびトリシクロヘキシルホスフィン (0.243 g、0.867 mmol) を反応混合物に添加し、あらかじめ加熱した Dry Syn (登録商標) 内で、これを窒素大気

50

下、100 で2時間加熱した。次いで、シクロプロピルボロン酸(1.12 g、13.0 mmol)、二酢酸パラジウム(0.093 g、0.414 mmol)およびトリシクロヘキシルホスフィン(0.243 g、0.867 mmol)を反応混合物に添加し、そして混合物を2時間攪拌した。次いで、シクロプロピルボロン酸(1.12 g、13.0 mmol)、二酢酸パラジウム(0.093 g、0.414 mmol)およびトリシクロヘキシルホスフィン(0.243 g、0.867 mmol)を反応混合物に添加し、そして混合物をさらに2時間攪拌した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、EtOAc(40.0 mL)および水(40.0 mL)で希釈し、そして窒素流下、arboce1(登録商標)のパッド上でろ過した。有機層を分離し、そして水性クエン酸(10%、3x25.0 mL)、その後、水性塩酸(1M、3x20.0 mL)で洗浄した。有機層を廃棄し、そして炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(100.0 mL)を注意深く添加して、水性層を再び塩基性化した。産物をTBME(3x20.0 mL)で抽出した。合わせた有機物を、水性クエン酸(10%、25.0 mL)でもう一度洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮して、淡褐色油として、表題化合物(2.45 g、16.02 mmol、62%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 0.94-1.01 (m, 4H), 2.40-2.48 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 8.33-8.34 (m, 1H)。

LCMS Rt = 2.27分 MS m/z 154 [MH]⁺。

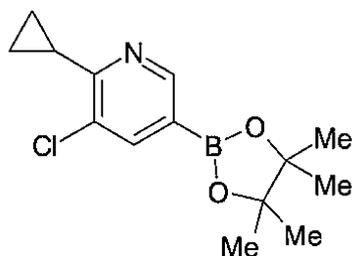
【0320】

調製物 41

3 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン

【0321】

【化62】



【0322】

丸底フラスコに、ヘキサン(10 mL)中の3-クロロ-2-シクロプロピルピリジン(調製物40、0.475 g、3.092 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.980 g、3.859 mmol)および4,4-ジ-tert-ブチル-2,2-ジピリジル(0.025 g、0.093 mmol)を装填した。反応混合物を、真空および窒素間で、15分間に渡って6回サイクリングした。次いで、ジ-μ-メタノラトジイリジウム(Ir-Ir)-シクロオクタ-1,5-ジエン(1:2)(0.063 g、0.093 mmol)を添加し、そして反応を窒素大気下、室温で18時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固して、赤色粘性油として、表題化合物を得て、これをさらなる精製を伴わずに、次の工程に用いた。

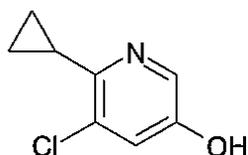
【0323】

調製物 42

5 - クロロ - 6 - シクロプロピルピリジン - 3 - オール

【0324】

【化63】



【0325】

3-クロロ-2-シクロプロピル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(調製物41、先の工程で100%だったと仮定して3.092 mmol)をアセトン(10.0 mL)中に溶解し、そして氷槽で0

10

に冷却した。次いで、水(10.0 mL)中のペルオキシ硫酸カリウム(2.55 g、4.15 mmol)を一滴ずつ混合物に添加し、そしてこの温度で1時間攪拌した。次いで、反応をTBME(25.0 mL)中で希釈し、そして塩水(3×25.0 mL)で洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮した。ヘプタン中の0~30% EtOAcで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーで、生じた未精製産物を精製して、淡黄色固体として、表題化合物(0.220 g、1.28 mmol、2工程に渡って、42%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 0.81-0.85 (m, 2H), 0.86-0.91 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.94-7.95 (d, 1H), 10.05 (s, 1H)。

LCMS Rt = 1.85分 MS m/z 170 [MH]⁺。

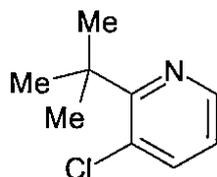
20

【0326】

調製物432-tert-ブチル-3-クロロピリジン

【0327】

【化64】



【0328】

2,3-ジクロロピリジン(1.0 g、6.8 mmol)およびヨウ化銅(0.065 g、0.341 mmol)をTHF(6 mL)中に溶解した。混合物を3回脱気し、次いで氷槽で0に冷却した。次いで、氷槽で温度を0に維持しながら、ジエチルエーテル中のtert-ブチル(クロロ)マグネシウム(5.10 mL、10.2 mmol)を、窒素大気下で反応混合物に一滴ずつ添加した。添加が完了したら、放置して室温まで16時間温めた。塩水を反応混合物にゆっくりと添加し(20 mL)、そして産物をTBME(20 mL)で抽出した。次いで、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮した。ヘプタン中の5% EtOAcで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって、生じた未精製物を精製して、黄色油として、表題化合物(0.108 g、0.6392 mmol)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.51 (s, 9H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H)。

LCMS Rt = 1.55分 MS m/z 170 [MH]⁺。

【0329】

調製物443-クロロ-2-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ピリジン

【0330】

【化 6 5】



【0331】

N - エチル - N - (トリフルオロ - ラムダ ~ 4 ~ - スルファニル) エタンアミン (5 . 29 mL、0 . 040 mol) を、窒素大気下で、DCM (20 mL) 中の 1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (0 . 74 g、0 . 4 mmol) の溶液に一滴ずつ添加した。反応混合物を室温で 240 時間攪拌した。DCM (10 mL)、その後、飽和塩水水溶液 (3 mL) および水 (5 mL) を反応混合物に添加した。水性層を DCM (2 x 15 mL) でさらに抽出した。有機物を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮した。ヘプタン中の 0 ~ 10 % EtOAc で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって、生じた未精製物を精製して、褐色油として、表題化合物 (0 . 803 g、1 . 95 mmol) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.06-1.07 (d, 6H), 2.74-2.90 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.50-8.53 (m, 1H)。

【0332】

調製物 453 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン

【0333】

【化 6 6】



【0334】

窒素大気下、室温で、2 - ヒドロキシピリジン (1 . 0 g、7 . 7 mmol) を、乾燥アセトニトリル中の NaH (0 . 34 g、8 . 5 mmol) の懸濁物にゆっくりと添加し、そして 10 分間攪拌した。次いで、フッ化セシウム (0 . 12 g、0 . 77 mmol) を添加した後、トリメチルシリルジフルオロ (フルオロスルホニル) アセテート (1 . 7 mL、2 . 1 g、8 . 5 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を水で反応停止し、そして溶媒の大部分を真空中で除去した。残渣を水および EtOAc 間で分配した。合わせた有機物を、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮して、淡黄色油として、表題化合物 (1 . 3 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.09 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.10 (d, 1H)。

LCMS Rt = 1 . 37 分 MS m/z 180 [MH]⁺

調製物 466 - d9 - tert - ブトキシ - 5 - クロロピリジン - 3 - オール

【0335】

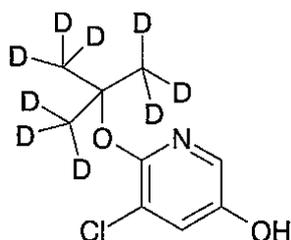
10

20

30

40

【化67】



【0336】

過酸化水素溶液（30%、0.462 mL、4.52 mmol）を、5部分で、MeOH / H₂O（30 mL : 10 mL）中の2-tert-d₉-ブトキシ-3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン（調製物76、1.21 g、3.773 mmol）の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で3.5時間攪拌した。水性チオ硫酸ナトリウム（0.1 M、20 mL）を添加し、次いで室温で5分間攪拌し、そしてEtOAc（50 mL）で抽出した。有機物を塩水（2 x 30 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして真空中で蒸発させて、黄色油として未精製物質を得た。ヘプタン中の0~60% EtOAcで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって、未精製物質を精製して、表題化合物を得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.73 (s, OH), 7.24 (d, 1H), 7.69 (d, 1H)。

20

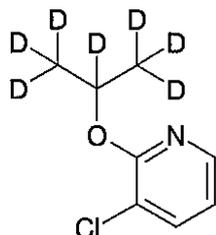
LCMS Rt = 1.27分 MS m/z 209 [M - H]⁻。

【0337】

調製物473-クロロ-2-d₇-イソプロポキシピリジン

【0338】

【化68】



30

【0339】

無水THF（10 mL）中のd⁸-イソプロピルアルコール（4.71 mL、61.5 mmol）の溶液を、無水THF（50 mL）中のNaH（ミネラルオイル中、60%）（2.46 g、61.5 mmol）の懸濁物に、1分間に渡って添加した。10分後、THF（10 mL）中の2-フルオロ-3-クロロピリジン（5.05 g、38.4 mmol）の溶液を、5分間に渡って5（氷槽）で添加した。次いで、反応を室温に温め、18時間攪拌した。反応をTHF（20 mL）で希釈し、5（氷槽）に冷却し、そして水（50 mL）で反応停止した。混合物をEtOAc（50 mL）で抽出した。塩水を添加して、分離を補助した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮して、ヘプタン中の0~30% EtOAcで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって、未精製油を精製して、無色油として、表題化合物（5.37 g）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.78-6.81 (m, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 8.03-8.04 (m, 1H)。

40

LCMS Rt = 1.41分 分子イオンは観察されない。

【0340】

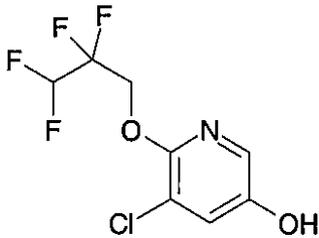
調製物485-クロロ-6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピリジン-3-オー

50

ル

【0341】

【化69】



10

【0342】

過酸化水素溶液（30%水溶液、30.2 mL、0.26 mol）を、メタノール（500 mL）中の3-クロロ-2-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン（調製物49、81.0 g、0.22 mol）の溶液に0 で添加し、そして反応を室温に4時間温めた。反応混合物を水性チオ硫酸ナトリウム（10%、100 mL）で反応停止し、そしてメタノールを真空中で除去した。生じた混合物をEtOAc（2 x 250 mL）で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過しそして蒸発させて、黄色油を得て、これを、ヘプタン中の10% EtOAcで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（46.7 g、82 %）を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 4.60 (t, 2H), 5.60 (br, 1H), 5.95-6.20 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.70 (s, 1H)。

LCMS Rt = 2.43分 MS m/z 257 [MH]⁺。

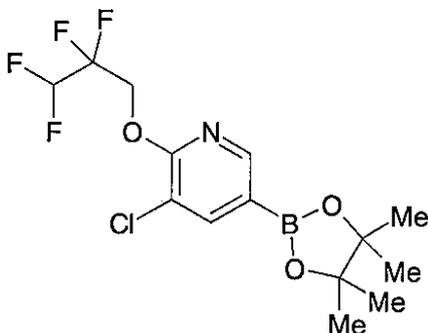
【0343】

調製物49

3-クロロ-2-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【0344】

【化70】



30

【0345】

3つ口フラスコに、3-クロロ-2-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピリジン（調製物50、71.0 g、0.3 mol）およびヘプタン（350 mL）を充填した。混合物を、窒素および真空間で3回サイクリングした。次いで、ビスピナコラトジボロン（74.0 g、0.3 mol）およびジ-tert-ブチルジピリジル（4.70 g、17.5 mmol）を添加し、そして混合物を再び脱気し、そして窒素大気下で維持した。次いで、ジ-μ-メタノラトジイリジウム（Ir-Ir）-シクロオクタ-1,5-ジエン（1:2）（6.00 g、9.05 mmol）を添加し、そして生じた混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を0 に冷却し、そしてMeOH（70 mL）を一滴ずつ添加し、次いで真空中で濃縮し、そして生じた混合物をEtOAc（500 mL）および水（300 mL）間で分配した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上

40

50

で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させて、褐色油を得た。この油を、ヘプタン中の0～10% EtOAcで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、無色油として、表題化合物(81g、75%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.36 (s, 12H), 4.82 (t, 2H), 5.95-6.23 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)。

MS m/z 370 [M]⁺。

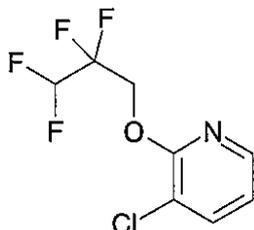
【0346】

調製物50

3-クロロ-2-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピリジン

【0347】

【化71】



【0348】

2,2,3,3-テトラフルオロプロパン-1-オール(60.0g、0.45mol)を無水THF(450mL)中のNaH(油中、60%分散、15.20g、0.63mol)のスラリーに0で添加し、そして反応混合物を室温に温め、次いで1時間攪拌した。2,3-ジクロロピリジン(45.0g、0.30mol)を添加し、そして反応を穏やかな還流に16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、そして溶媒を真空中で除去した。残渣をEtOAc(300mL)および塩水(200mL)間で分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させて、黄色油として、表題化合物(71g、96%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 4.75 (t, 2H), 5.95-6.2 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.12 (m, 1H)。

LCMS Rt = 3.07分 分子イオンは可視ではない。

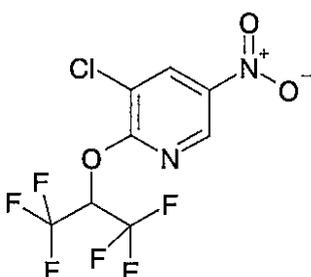
【0349】

調製物51

3-クロロ-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イルオキシ)-5-ニトロピリジン

【0350】

【化72】



【0351】

1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(1.74g、10.35mmol)を無水THF(10mL)中のミネラルオイル中の水素化ナトリウム(60%、450mg、11.25mmol)の懸濁物に、0でそして15分間に渡って添加した。生じた懸濁物を30分間攪拌し、そして2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジン(1.50g、7.77mmol)を少しずつ添加した。混合物を室温で18時間攪拌し

10

20

30

40

50

、そして次いで真空中で濃縮した。生じた未精製物をEtOAc(50mL)および水(50mL)間で分配した。水性層をEtOAc(2×25mL)で抽出した。合わせた有機物を、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして真空中で濃縮して、表題化合物(2.55g、100%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.48 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 9.00 (m, 1H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): -73.0

LCMS Rt = 3.48分 MS 分子イオンは観察されない。

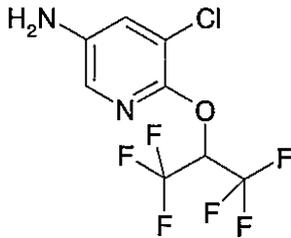
【0352】

調製物 5 2

5 - クロロ - 6 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) ピリジン - 3 - アミン

【0353】

【化73】



【0354】

3 - クロロ - 2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - 5 - ニトロピリジン (調製物 5 1 、 2 . 5 5 g 、 7 . 9 m m o l) 、 塩化アンモニウム (2 . 5 0 g 、 4 6 . 7 m m o l) および鉄粉末 (1 . 7 0 g 、 3 0 . 4 m m o l) を、エタノール (1 0 m L) および水 (3 m L) の混合物中で懸濁した。懸濁物を還流下で3時間加熱し、次いで室温に冷却させた。反応混合物をceliteパッド上でろ過し、そしてエタノールで洗浄した。ろ過物を真空中で濃縮し、そして残渣を水およびEtOAc間で分配した。水性層をEtOAc(2×25mL)でさらに抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。ヘプタン中の50%ジエチルエーテルで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって、生じた未精製物を精製して、淡黄色油として、表題化合物(2.0g、87%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.60 (s, 2H), 6.30 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.50 (m, 1H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): -73.5

LCMS Rt = 3.24分 MS m/z 295 [MH]⁺。

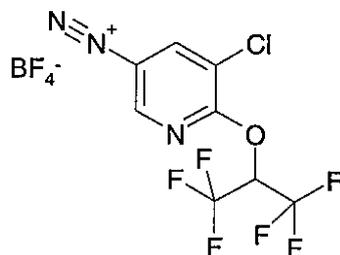
【0355】

調製物 5 3

5 - クロロ - 6 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) ピリジン - 3 - ジアゾニウムテトラフルオロボレート

【0356】

【化74】



【0357】

テトラフルオロホウ酸水溶液(48%重量、1.86mL、14.2mmol)を、エタノール(3mL)中の5 - クロロ - 6 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロ

10

20

30

40

50

ロパン - 2 - イルオキシ)ピリジン - 3 - アミン (調製物 5 2、2.0 g、6.79 mmol) の溶液に - 5 で添加した。亜硝酸イソペンチル (960 μ L、7.0 mmol) を一滴ずつ添加し、そして反応混合物を - 5 で30分間攪拌した。懸濁物をろ過し、そして固体を冷エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、そしてピンク固体として、表題化合物 (728 mg、27%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 7.30 (m, 1H), 9.20 (m, 1H), 9.50 (m, 1H)。

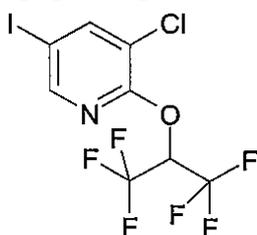
【0358】

調製物 5 4

3 - クロロ - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - 5 - ヨードピリジン

【0359】

【化75】



【0360】

ヨウ化カリウム (421 mg、2.53 mmol) を、アセトン (10 mL) 中の 5 - クロロ - 6 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イルオキシ)ピリジン - 3 - ジアゾニウムテトラフルオロボレート (調製物 5 3、200 mg、0.51 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。生じた未精製残渣を EtOAc および水間で分配した。水性層を EtOAc でさらに抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。ヘプタン中の10%ジエチルエーテルで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって、未精製物質を精製して、橙色油として、表題化合物 を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.30 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.19 (m, 1H)。

LCMS Rt = 3.84分 分子イオンは観察されない。

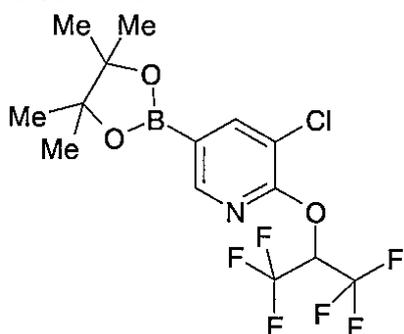
【0361】

調製物 5 5

3 - クロロ - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン

【0362】

【化76】



【0363】

3 - クロロ - 2 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - 5 - ヨードピリジン (調製物 5 4、300 mg、0.74 mmol)、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) (27 mg、0

10

20

30

40

50

. 07 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(225 mg、0.89 mmol)、および酢酸カリウム(218 mg、2.22 mmol)をジオキサン(10 mL)中に懸濁し、そして窒素で30分間脱気し、次いで90 で18時間加熱した。反応混合物を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)(27 mg、0.07 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(225 mg、0.89 mmol)および酢酸カリウム(218 mg、2.22 mmol)とともに再装填し、そして90 でさらに18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、そしてarboce1パッド上でろ過した。パッドをEtOAcおよびMTBEで洗浄した。ろ過物を、真空中で濃縮して、暗褐色固体として、表題化合物を得て、これをさらなる精製を伴わずに次の工程に用いた。

【0364】

調製物8に関して記載する方法にしたがって、対応するボロン酸またはボロン酸エステルを用いて、以下の実施例を調製した。

【0365】

【表4】

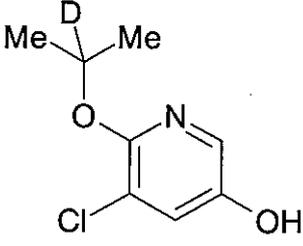
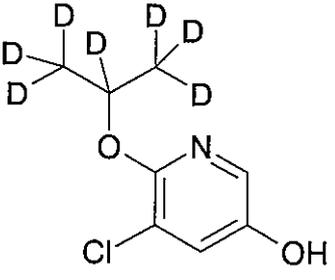
調製物	名称	データ
56	5-クロロ-6-メチンピリジン-3-オール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.96 (s, 3 H), 7.29 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H). LCMS Rt = 1.00 分. MS m/z 160[MH] ⁺ , 158[M-H] ⁻
57	5-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-3-オール	LCMS Rt = 2.61 分. MS m/z 228[MH] ⁺
58	5-クロロ-6-((1-メチルシクロピリル)メチン)ピリジン-3-オール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 0.40 (m, 2H), 0.60 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.80 (br, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H). LCMS Rt = 3.07 分. MS m/z 212[M-H] ⁻
59	5-クロロ-6-(シクロピリル)メチン)ピリジン-3-オール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 0.30 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.85 (br, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.60 (s, 1H). LCMS Rt = 2.86 分. MS m/z 200[MH] ⁺
60	5-クロロ-6-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)ピリジン-3-オール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 4.80 (t, 2H), 5.20 (br, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H). LCMS Rt = 2.60 分. MS m/z 278[MH] ⁺

【0366】

調製物42に関して記載する方法にしたがって、対応するボロン酸エステルを用いて、以下の実施例を調製した。

【 0 3 6 7 】

【 表 5 】

調製物	名称	データ
61	5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.48-7.49 (d, 1H), 8.17-8.18 (d, 1H), 11.42 (s, 1H). LCMS Rt = 1.10 分. MS m/z 198[MH] $^+$
62	6-tert-ブチル-5-クロロピリジン-3-オール	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.37 (s, 9H), (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 10.13 (s, 1H). LCMS Rt = 1.29 分. MS m/z 186[MH] $^+$
63	5-クロロ-6-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ピリジン-3-オール	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 0.96-0.97 (d, 6H), 2.69-2.84 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 10.99 (s, 1H). LCMS Rt = 1.41 分. MS m/z 222[MH] $^+$
64	5-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-オール	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.73 (d, 1H). LCMS Rt = 1.30 分. MS m/z 196[MH] $^+$
65	5-クロロ-6-d1-イソプロポキシピリジン-3-オール 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.36 (s, 6H), 7.28 (d, 1H), 7.69 (d, 1H). LCMS Rt = 1.24 分. MS m/z 187[M-H] $^-$
66	5-クロロ-6-d7-イソプロポキシピリジン-3-オール 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.77 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.68-7.69 (d, 1H). LCMS Rt = 1.19 分. MS m/z 193[M-H] $^-$

10

20

30

40

【 0 3 6 8 】

調製物 4 6 に関して記載する方法にしたがって、対応するボロン酸エステルを用いて、

50

以下の実施例を調製した。

【 0 3 6 9 】

【 表 6 】

調製物	名称	データ
67	5-クロロ-6-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ピリジン-3-オール	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.7 (m, 2H), 4.5 (t, 2H), 5.24 (br, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.7 (s, 1H). LCMS Rt = 2.11 分. MS m/z 242[MH] $^+$
68	6-tert-ブトキシ-5-クロロピリジン-3-オール	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.60 (s, 9H), 6.9 (br, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.65 (s, 1H). LCMS Rt = 2.64 分. 分子イオンは観察されない。
69	5-クロロ-6-(2-フルオロ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-3-オール	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 4.30 (d, 2H), 4.95 (br, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H). LCMS Rt = 2.81 分. MS m/z 220[MH] $^+$
70	5-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)ピリジン-3-オール	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ 1.4 (d, 3H), 5.1 (br, 1H), 5.6 (m, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.65 (s, 1H). LCMS Rt = 2.61 分. MS m/z 240[M-H] $^-$
71	5-クロロ-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-オール	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 6.95 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H). LCMS Rt = 3.06 分. MS m/z 294[M-H] $^-$

10

20

30

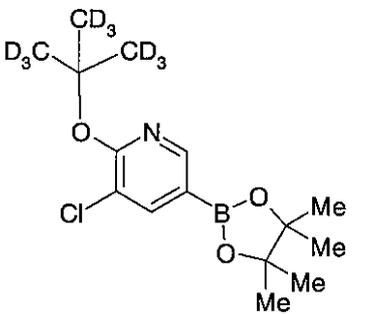
【 0 3 7 0 】

調製物 33 に関して記載する方法にしたがって、対応するピリジンを用いて、以下の実施例を調製した。

40

【 0 3 7 1 】

【表 7 - 1】

調製物	名称	データ
72	3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボ ロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピ リジ ン	反応混合物を蒸発乾固し、そして精製なしに次の工程に用いた。
73	2-tert-ブ チル-3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボ ロラン-2-イル)ピ リジ ン	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.29 (s, 12H), 1.43 (s, 9H), 7.85-7.86 (d, 1H), 8.58 (d, 1H). LCMS Rt = 1.13 分. 分子イオンは観察されない。
74	3-クロロ-2-(1,1-ジ フルオロ-2-メチルピ ピル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボ ロラン-2-イル)ピ リジ ン	反応混合物を蒸発乾固し、そして精製なしに次の工程に用いた
75	3-クロロ-2-(ジ フルオロメキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボ ロラン-2-イル)ピ リジ ン	LCMS Rt = 1.82 分. MS m/z 305 [M H] ⁺
76	2-d ₉ -tert-ブ トキシ-3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボ ロラン-2-イル)ピ リジ ン 	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.32 (s, 12H), 7.92 (d, 1H), 8.36 (d, 1H). LCMS Rt = 2.00 分. 分子イオンは観察されない。
77	3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボ ロラン-2-イル)-2-(3,3,3-トリフルオロプロポ キシ)ピ リジ ン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 1.3 (s, 12H), 2.7 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H). LCMS = 4.03 分. MS m/z 352 [MH] ⁺

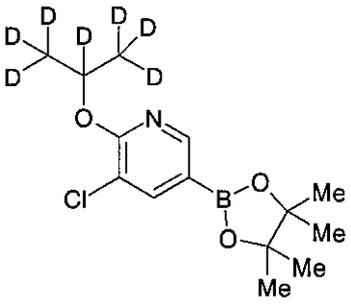
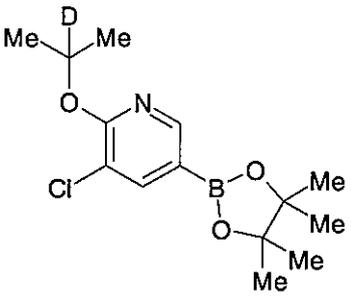
10

20

30

40

【表 7 - 2】

78	<p>3-クロロ-2-d7-イソプロポキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボロラン-2-イル)ピリジン</p> 	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (s, 12H), 7.95-7.96 (d, 1H), 8.38 (d, 1H). LCMS Rt = 1.81 分. MS m/z 305 [MH]⁺</p>	10
79	<p>3-クロロ-2-d1-イソプロポキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボロラン-2-イル)ピリジン</p> 	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (s, 12H), 1.39 (s, 6H), 7.95-7.96 (d, 1H), 8.38 (d, 1H). LCMS Rt = 1.83 分. 分子イオンは観察されない。</p>	20
80	<p>3-クロロ-2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボロラン-2-イル)ピリジン</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.42 (m, 2H), 0.60 (m, 2H), 1.39-1.24 (m, 15H), 4.22 (s, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.35 (d, 1H).</p>	30
81	<p>2-tert-ブトキシ-3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボロラン-2-イル)ピリジン</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 12H), 1.60 (s, 9H), 7.80 (s, 1H), 8.4 (s, 1H).</p>	30
82	<p>3-クロロ-2-(シクロプロピル)メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボロラン-2-イル)ピリジン</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.41-0.38 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 13H), 4.27 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).</p>	40
83	<p>3-クロロ-2-(2,2,3,3-ヘンタフルオロプロポキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボロラン-2-イル)ピリジン</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (s, 12H), 4.85 (t, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).</p>	40

【 0 3 7 3 】

【表 7 - 3】

84	3-クロロ-2-(2-フルオロ-2-メチルプロピルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.35 (s, 12H), 1.50 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.40 (s, 1H). MS m/z 330 [MH] ⁺
85	3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)ピリジン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.4 (s, 12H), 1.5 (d, 3H), 5.8 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H). LCMS Rt = 2.80 分. 分子イオンは観察されない。
86	3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.35 (s, 12H), 4.86 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.38 (d, 1H).

10

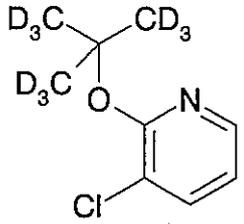
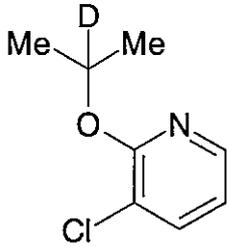
20

【 0 3 7 4 】

上記の調製物 3 2 に関して記載する方法にしたがって、対応するピリジンおよびアルコール前駆体を用いて、以下の実施例を調製した。

【 0 3 7 5 】

【表 8 - 1】

調製物	名称	データ
87	2-d9-tert-ブトキシ-3-クロロピリジン 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.72 - 6.80 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 8.00 (m, 1 H). LCMS Rt = 1.49 分.
88	3-クロロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ピリジン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.7 (m, 2H), 4.6 (t, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.0 (s, 1H).
89	3-クロロ-2-d1-イソプロポキシピリジン 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (s, 6H), 6.78-6.81 (m, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 8.02-8.04 (m, 1H). LCMS Rt = 1.44 分. MS m/z 173 $[\text{MH}]^+$
90	3-クロロ-2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)ピリジン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.43 (m, 2H), 0.60 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.01 (m, 1H). LCMS Rt = 1.75 分. 分子イオンは観察されない。
91	3-クロロ-2-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.03-0.01 (m, 2H), 0.26-0.21 (m, 2H), 0.96 (m, 1H), 3.85 (d, 2H), 6.44 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.64 (m, 1H). LCMS Rt = 1.64 分. MS m/z 184 $[\text{MH}]^+$
92	2-tert-ブトキシ-3-クロロピリジン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.6 (s, 9H), 6.80 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.0 (s, 1H). LCMS Rt = 2.01 分. MS m/z 186 $[\text{MH}]^+$

10

20

30

40

【 0 3 7 6 】

【表 8 - 2】

93	3-クロロ-2-(2,2,3,3,3-ペントフルオロプロピル)ピリジン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.95 (t, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.05 (d, 1H). LCMS Rt = 3.51 分. 分子イオンは観察されない。
94	3-クロロ-2-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピリジン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.50 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.00 (d, 1H). LCMS Rt = 3.20 分. MS m/z 204[MH] $^+$
95	3-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキ)ピリジン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.6 (d, 3H), 5.8 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 8.0 (m, 1H). LCMS Rt = 3.69 分. 分子イオンは観察されない。
96	3-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキ)ピリジン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.83 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.05 (m, 1H). LCMS Rt = 3.21 分. 分子イオンは観察されない。

10

20

【 0 3 7 7 】

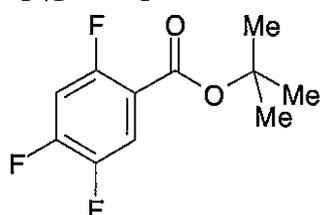
調製物 9 7

tert - ブチル 2 , 4 , 5 - トリフルオロベンゾエート

【 0 3 7 8 】

30

【化 7 7】



【 0 3 7 9 】

2, 4, 5 - トリフルオロ安息香酸 (10 . 0 g、56 . 8 mmol) を tert - ブタノール (280 mL) 中に溶解した。ジ - tert - ブチルジカーボネート (24 . 8 g、114 mmol) を少しずつ添加し、その後、DMA P (0 . 694 g、5 . 68 mmol) を添加して、そして混合物を、窒素下、30 で 16 時間攪拌した。EtOAc (400 mL) を添加し、そして混合物を HCl の水溶液 (1 . 0 M、2 x 50 mL)、次いで、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (2 x 50 mL)、そして最後に塩水 (2 x 50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮して、無色油として、表題化合物 (12 . 31 g、93%) を得た：

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.58 (s, 9H), 6.93-6.99 (m, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H).

【 0 3 8 0 】

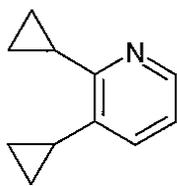
調製物 9 8

2 , 3 - ジシクロプロピルピリジン

50

【0381】

【化78】



【0382】

3-クロロ-2-プロモピリジン(5.0g、26.0mmol)および三塩基性リン酸カリウム(19.3g、90.9mmol)をトルエン(40mL)および水(2mL)中に懸濁した。反応混合物を10分間超音波処理し、そして次いでシクロプロピルボロン酸(1.12g、13.0mmol)、酢酸パラジウム(0.093g、0.414mmol)およびトリシクロヘキシルホスフィン(0.243g、0.867mmol)を反応混合物に添加し、これを次いであらかじめ加熱した100のDrySyn(登録商標)槽に入れた。次いで、反応混合物を、窒素下で2時間攪拌して放置した。さらなるシクロプロピルボロン酸(1.12g、13.0mmol)、酢酸パラジウム(0.093g、0.414mmol)およびトリシクロヘキシルホスフィン(0.243g、0.867mmol)を反応混合物に再び添加し、これをさらに2時間攪拌した。さらなるシクロプロピルボロン酸(1.12g、13.0mmol)、酢酸パラジウム(0.093g、0.414mmol)およびトリシクロヘキシルホスフィン(0.243g、0.867mmol)を反応混合物に再び添加し、これをさらに2時間攪拌した。次いで混合物を攪拌しながら室温で16時間放置した。反応混合物を酢酸エチル(40mL)および水(40mL)中で希釈し、そして窒素流下、arboce1(登録商標)のパッド上でろ過した。次いで有機層を分離し、そしてクエン酸の10%水溶液(25mL)で3回洗浄した。有機層を廃棄し、そして炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(100mL)を注意深く添加して、水性層を塩基性pHに戻した。産物をtert-ブチルメチルエーテル(20mL)で3回抽出した。有機層を合わせ、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮した。橙色油として、表題化合物(0.66g、16%)を単離した：
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.60-0.64 (m, 2H), 0.88-0.96 (m, 6H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.17 (d, 1H)

10

20

30

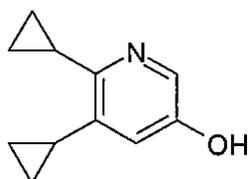
LCMS Rt = 0.74分 MS m/z 160 [MH]⁺。

【0383】

調製物995,6-ジシクロプロピルピリジン-3-オール

【0384】

【化79】



40

【0385】

丸底フラスコに、ヘプタン(10mL)中の調製物98由来の化合物(0.660g; 4.15mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.3g、5.1mmol)および4,4-ジ-tert-ブチル-2,2-ジピリジル(0.033g; 0.12mmol)を装填した。反応混合物を、真空および窒素の間で15分間に渡って3回サイクリングした。次いで、ジ-μ-メタノラトジイリジウム(Ir-Ir)-シクロオクタ-1,5-ジエン(1:2)(0.084g; 0.12mmol)を添加し、そして反応を、窒素下、85で18時間、攪拌しながら放置した。反応混合物を蒸発乾固し、赤色粘性油を得た。未精製物質をアセトン(10mL)中に溶解し、そして氷槽で0に冷却した。次

50

いで、水 (10 mL) 中のオキソン (3.40 g、5.53 mmol) を、混合物に一滴ずつ添加して、これをこの温度で1時間攪拌した。次いで、反応を tert-ブチルメチルエーテル (25 mL) 中に希釈して、そして飽和塩水水溶液 (25 mL) で3回洗浄した。有機層を廃棄し、そして炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (100 mL) を注意深く添加して、水性層を塩基性 pH に戻した。産物を tert-ブチルメチルエーテル (20 mL) で3回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮した。ヘプタン中の 0 ~ 50 % EtOAc で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) 12 g カートリッジ) によって、生じた未精製産物を精製して、淡黄色固体として、表題化合物 (0.21 g、29%) を得た：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 0.55-0.59 (m, 2H), 0.80 (d, 4H), 0.90-0.95 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 9.35 (s, 1H)

LCMS Rt = 0.91分 MS m/z 176 [MH]⁺。

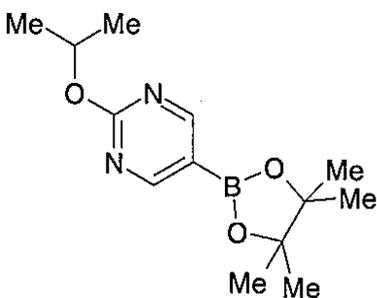
【0386】

調製物 100

2 - イソプロポキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリミジン

【0387】

【化80】



【0388】

5 - プロモ - 2 - イソプロキシピリミジン (171 g、787.8 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (290 g、1.14 mol)、酢酸カリウム (237 g、2.36 mol) および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (9.10 g、12.44 mmol) を、ジオキサン (1 L) 中、窒素下、室温で混合した。混合物を 95 で30分間、そして次いで 105 で、反応が完了するまで加熱した。溶液を水 (1 L) およびジクロロメタン (2 L) で希釈し、そして celite を通じてろ過した。層を分離し、そして有機層を水 (1 L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させて、油を得た。ヘキサン中の 0 ~ 5 % EtOAc で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって、この油を精製して、白色固体として、表題化合物 (162 g、54%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.30-1.32 (m, 18H), 5.22-5.28 (m, 1H), 8.70 (s, 2H)。分子イオンは観察されない。

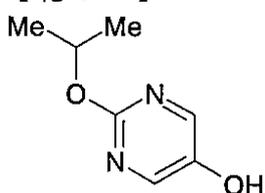
【0389】

調製物 101

2 - イソプロポキシピリミジン - 5 - オール

【0390】

【化81】



10

20

30

40

50

【0391】

ペルオキシ-硫酸カリウム (1.40 g、2.27 mmol) の水溶液 (5 mL) を、窒素大気下、0 で、アセトン (5 mL) 中の 2-イソプロポキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン (調製物 100、500 mg、1.89 mmol) の溶液に一滴ずつ添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いでろ過し、ろ過物を水 (30 mL) で希釈し、そして EtOAc (1 x 20 mL) で抽出した。有機層を塩水 (2 x 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で蒸発させた。生じた油をジクロロメタン中に溶解し、そしてジクロロメタン中の 0 ~ 5 % MeOH (10 % 水性アンモニアを含む) で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、固体を得た。この固体をジエチルエーテルに懸濁し、そして蒸発させて、白色固体として、表題化合物 (100 mg、34 %) を得た：

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 1.37 (d, 6H), 1.97 (br s, 1H), 5.14-5.31 (m, 1H), 8.20 (s, 2H)。

LCMS Rt = 10 分 MS m/z 153 [M - H]⁻。

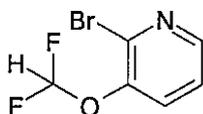
【0392】

調製物 102

2-プロモ-3-ジフルオロメトキシピリジン

【0393】

【化82】



20

【0394】

DMF (35 mL) および水 (5 mL) 中の 2-プロモ-3-ピリジノール (1.26 g、7.23 mmol) の溶液に、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (2.93 g、18.1 mmol)、その後、炭酸セシウム (4.71 g、14.5 mmol) を添加した。反応を 100 に 36 時間加熱した後、EtOAc および水間で分配した。有機層を収集し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。EtOAc : ヘプタン 1 : 3 で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて、残渣を精製して、無色油として、表題化合物 (570 mg、35 %) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): 7.15-7.55 (t, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.25 (m, 1H)。

LCMS Rt = 1.91 分 MS m/z 226 [M⁷⁹BrH]⁺。

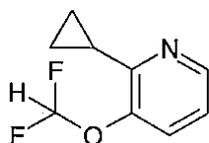
【0395】

調製物 103

2-シクロプロピル-3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン

【0396】

【化83】



40

【0397】

シクロプロピルボロン酸 (383 mg、4.5 mmol) および三塩基性リン酸カリウム (1.89 g、8.9 mmol) を、2-プロモ-3-ジフルオロメトキシピリジン (調製物 102、570 mg、2.5 mmol) の溶液に添加した。混合物を 80 に加熱し、そして混合物を通じて窒素をバブリングすることによって、完全に脱気した。30 分後、反応を 95 に加熱し、そしてトリシクロヘキシルホスフィン (84 mg、0.30 mmol)、その後、酢酸パラジウム (32 mg、0.14 mmol) を添加した。反応

50

を 95 で 18 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。a r b o c e l を通じて混合物をろ過し、E t O A c で洗浄して、そしてろ過物を真空中で濃縮した。次いで、E t O A c : ヘプタン 1 : 5 で溶出させるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製して、無色油として、表題化合物 (273 mg、58%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): 0.95 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 7.05-7.42 (t, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.25 (m, 1H)。

L C M S R t = 2 . 09 分 M S m / z 186 [M H] $^+$ 。

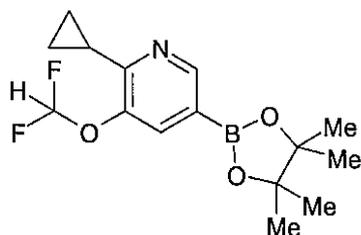
【 0398 】

調製物 104

2 - シクロプロピル - 3 - ジフルオロメトキシ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン

【 0399 】

【 化 84 】



【 0400 】

ビス(ピナコラト)ジボロン(444 mg、1.8 mmol)をジオキサンの(5 mL)中の2-シクロプロピル-3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン(270 mg、1.5 mmol)の溶液に添加した。溶液を通じて N_2 をパブリングすることによって、溶液を30分間脱気した。次いで、溶液を90 に加熱し、そして4,4-ジ-tert-ブチル-2,2-ジピリジル(4 mg、0.015 mmol)およびシクロオクタジエン(ジメトキシ)イリジウム(I)二量体(10 mg、0.015 mmol)を添加した。フラスコを N_2 (x3)で脱気し、そして90 で18時間放置した。反応を冷却し、次いでメタノール(20 mL)をゆっくり添加することによって、停止し、そして乾燥するまで濃縮して、赤褐色油として、表題化合物(454 mg)を得た。これをさらなる精製を伴わずに次の反応に用いた。

L C M S R t = 1 . 55 分 M S m / z 230 [M H] $^+$ 。

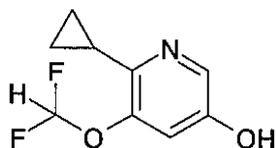
【 0401 】

調製物 105

6 - シクロプロピル - 5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - オール

【 0402 】

【 化 85 】



【 0403 】

メタノール(5 mL)を未精製2-シクロプロピル-3-ジフルオロメトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(調製物103、450 mg、1.5 mmol)に添加し、そして生じた溶液を攪拌しながら0 に冷却した。過酸化水素溶液(水中、35%、0.70 mL)を20分間に渡って添加した。次いで反応混合物を室温に温め、そして5時間攪拌した。1 M チオ硫酸ナトリウム水溶液(10 mL)の添加によって反応を停止し、そして室温で15分間、迅速に攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、そして塩水(50 mL)を添加した。残渣を酢酸エチル(3 x 50 mL)内に抽出し、そして合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥さ

10

20

30

40

50

せ、ろ過し、そして溶媒を除去して褐色油を残した。EtOAc：ヘプタン 1：1で溶出させるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、この油を精製して、白色固体として、表題化合物 (168 mg、58%収率)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): 0.80 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.00-7.40 (t, 1H), 7.85 (m, 1H), 10.00 (br s, 1H)。

LCMS Rt = 1.68分 MS m/z 202 [MH] $^+$ 。

【0404】

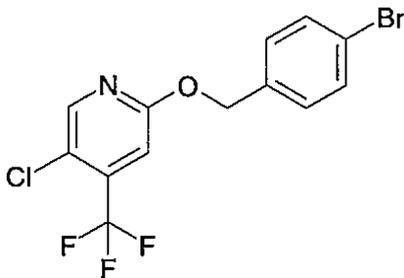
調製物106

2-(4-ブロモベンジルオキシ)-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン

ン

【0405】

【化86】



10

20

【0406】

0 で、テトラヒドロフラン (8 mL) 中の 4-ブロモベンジルブロミド (0.43 g、2.3 mmol) の溶液に水素化ナトリウム (油中、60% w/w 分散物; 138 mg、3.45 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、2,5-ジクロロ-4-トリフルオロメチルピリジン (0.5 g、2.3 mmol) を一部分ずつ添加し、そして反応を還流下で4時間加熱した。反応混合物を冷却し、そして酢酸エチル (30 mL) および水 (10 mL) 間で分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で蒸発させて、未精製 表題化合物 (0.61 g、71%) を得た。これをさらなる精製を伴わずに用いた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): 5.25 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.12 (s, 1H)。

30

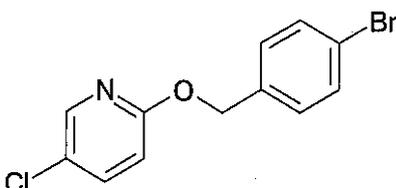
【0407】

調製物107

2-(4-ブロモベンジルオキシ)-5-クロロピリジン

【0408】

【化87】



40

【0409】

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 4-ブロモベンジルブロミド (1.26 g、6.7 mmol) の溶液に、0 で、水素化ナトリウム (油中、60% w/w 分散物; 0.40 g、10 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで2,5-ジクロロピリジン (1 g、6.7 mmol) を一部分添加し、そして反応混合物を、還流下で一晩加熱した。TLC 反応混合物を冷却し、そして酢酸エチル (40 mL) および冷水 (10 mL) 間で分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で蒸発させて、未精製 表題化合物 (1.54 g、76%) を得た。これをさらなる精製を

50

伴わずに用いた。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): 5.15 (s, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.38 (m, 1H), 8.05 (s, 2H)。

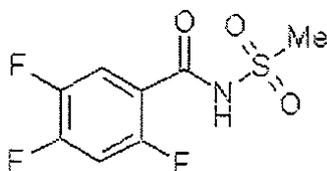
【0410】

調製物 108

2, 4, 5 - トリフルオロ - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

【0411】

【化88】



10

【0412】

2, 4, 5 - トリフルオロ安息香酸 (3.00 g, 17.0 mmol)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (8.9 mL, 6.6 g, 51.1 mmol)、EtOAc / DMF 中の 2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン - 2, 4, 6 - トリオキシド 50% 溶液 (12.7 mL, 13.6 g, 42.6 mmol) およびメタンスルホンアミド (3.24 g, 34.1 mmol) を、THF (40 mL) 中に懸濁し、そして窒素大気下、還流で 18 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮し、そして残渣を水中に懸濁した (pH = 4)。硫酸水素カリウムの水溶液 (0.5 M) で、混合物を pH = 2 に酸性化した。混合物を EtOAc (1 x 100 mL) で抽出した。有機層を塩水 (2 x 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させて、未精製固体を得た。この未精製固体にヘキサンを加えてすりつぶし、オフホワイト結晶固体として、表題化合物 (3.08 g, 72%) を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.45 (s, 3H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 1H), 8.74 (br, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3): -112.4, -121.9, -138.5。

【0413】

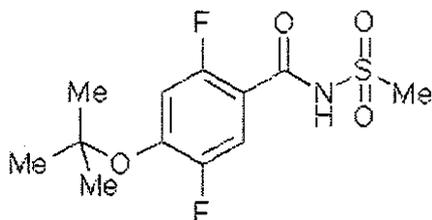
調製物 109

4 - tert - ブトキシ - 2, 5 - ジフルオロ - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド

30

【0414】

【化89】



40

【0415】

カリウム tert - ブトキシド (1.46 g, 13.0 mmol) を、DMSO (10 mL) 中の 2, 4, 5 - トリフルオロ - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド (調製物 108, 1.5 g, 5.924 mmol) の溶液に添加し、そして室温で攪拌した。3 時間後、カリウム tert - ブトキシド (140 mg, 1.3 mmol) をさらに添加し、そしてさらに 18 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc および 10% クエン酸水溶液で希釈した。水層の pH は酸性であった。有機層を、さらなる 10% 水性クエン酸および塩水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮して、クリーム固体として 表題化合物 (1.76 g, 100%) を得た。

【0416】

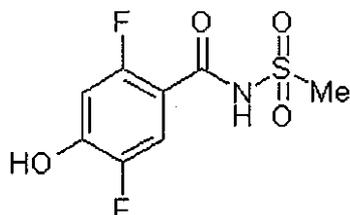
50

調製物 110

2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド

【0417】

【化90】



10

【0418】

ジオキサン中の塩酸溶液(4 M、30 mL)を、4-tert-ブトキシ-2,5-ジフルオロ-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド(調製物109、1.76 g、5.73 mmol)に添加し、そして生じた溶液を室温で攪拌した。3時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、そして残渣をDCMと繰り返し共沸し(azeotroped)、白色固体として、表題化合物(1.49 g、100%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 3.25 (s, 3H), 6.60 - 6.68 (m, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 1H), 9.80 - 9.95 (br, 1H), 10.50 - 10.65 (br, 1H)。

LCMS Rt = 0.72分。MS m/z 250 [M-H]⁻、252 [MH]⁺

以下に記載するアッセイを用いて、式(I)の化合物が、Nav1.7(またはSCN9A)チャンネルを遮断する能力を測定した。

20

【0419】

細胞株構築および維持

リポフェクタミン試薬(Invitrogen)を用い、標準的技術を用いて、ヒト胚性腎(HEK)細胞をhSCN9A構築物でトランスフェクションした。G-418(400 $\mu\text{g}/\text{ml}$)に対する耐性によって、hSCN9A構築物を安定して発現している細胞を同定した。全細胞電位固定技術を用いて、発現に関してクローンをスクリーニングした。

【0420】

細胞培養

hSCN9Aで安定トランスフェクションされたHEK細胞を、10%熱不活化ウシ胎児血清および400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ G-418を補ったDMEM培地中、10%CO₂の加湿大気を伴うインキュベーター中、37°Cで維持した。HTSのため、トリプシン処理によって、細胞をフラスコから採取し、そしてプレーティング24時間以内に集密(confluence)が達成されるように、適切なマルチウェルプレート(典型的には96ウェルまたは384ウェル/プレート)中に再プレーティングした。電気生理学的研究のため、簡単なトリプシン処理によって、細胞を培養フラスコから除去し、そしてガラスカバースリップ上に、低密度で再プレーティングした。典型的には、細胞をプレーティング後、24~72時間以内に、電気生理学的実験に用いた。

30

【0421】

電気生理学的記録

hSCN9Aを発現しているHEK細胞を含有するカバースリップを倒立顕微鏡のステージ上の槽に入れ、そして以下の組成: 138 mM NaCl、2 mM CaCl₂、5.4 mM KCl、1 mM MgCl₂、10 mM グルコース、および10 mM HEPES、NaOHでpH 7.4の細胞外溶液で灌流した(およそ1 mL/分)。ピペットを、以下の組成: 135 mM CsF、5 mM CsCl、2 mM MgCl₂、10 mM EGTA、10 mM HEPEs、NaOHでpH 7.3の細胞内溶液で満たし、そしてこれは、1~2メガオームの抵抗を有した。細胞外および細胞内溶液のモル浸透圧濃度は、それぞれ、300 mOsm/kgおよび295 mOsm/kgであった。AXOPATCH 200B増幅装置およびPCLAMPソフトウェア(Axon Instr

40

50

uments、カリフォルニア州パーリングゲーム)を用いて、室温(22~24)ですべての記録を作成した。

【0422】

パッチクランプ技術(Hamillら、1981)の全細胞配置を用いて、HEK細胞中のhSCN9A電流を測定した。非補償性直列抵抗は、典型的には、2~5メガオームであり、そして>85%の直列抵抗補償がルーチンに達成された。その結果、電位エラーは無視できる程度であり、そして補正は適用されなかった。電流記録を20~50kHzで獲得し、そして5~10kHzでフィルター処理した。

【0423】

hSCN9Aで安定トランスフェクションされたHEK細胞をホフマンコントラスト光学下で視覚化し、そして対照または化合物含有細胞外溶液のいずれかを放出する流動パイプアレイの正面に置いた。すべての化合物をジメチルスルホキシドに溶解して10mMストック溶液を作製し、これを次いで、細胞外溶液で希釈して、望ましい最終濃度を得た。ジメチルスルホキシドの最終濃度(<0.3%ジメチルスルホキシド)は、hSCN9Aナトリウム電流には有意な影響を持たないことがわかった。負の保持電位から、一連の脱分極プレパルス(10mV増分で長さ8秒間)を適用することによって、不活性化の電位依存を決定した。次いで、電位を直ちに0mVにステップングして、ナトリウム電流の大きさを評価した。0mVで誘発される電流を、プレパルス電位の関数としてプロットして、チャンネルの50%が不活性化される電位(不活性化中点または $V_{1/2}$)の概算を可能にした。実験的に決定した $V_{1/2}$ までの8秒間の調整プレパルス(conditioning prepulse)後、20m秒電位ステップで0mVまでチャンネルを活性化することによって、化合物がhSCN9Aナトリウムチャンネルを阻害する能力に関して試験した。試験化合物の適用前および後の電流振幅の相違によって、化合物効果(%阻害)を決定した。比較を容易にするため、以下の等式(試験濃度 μM) \times (100-%阻害/%阻害)によって、単一点電気生理学データから、「概算 IC_{50} (EIC_{50})」値を計算した。<20%および>80%の阻害値は計算から排除した。

【0424】

PatchXpress 7000ハードウェアおよび関連ソフトウェア(Molecular Devices Corp)で、電気生理学的アッセイを行った。すべてのアッセイ緩衝液および溶液は、上記の慣用的な全細胞電位固定実験で用いたものと同一であった。hSCN9A細胞は、上記のように、50%~80%集密まで増殖し、そしてこれをトリプシン処理によって採取した。トリプシン処理した細胞を洗浄し、そして 1×10^6 細胞/mlの濃度で、細胞外緩衝液中に再懸濁した。PatchXpressの搭載液体取り扱い設備を用いて、細胞の分配および試験化合物の適用を行った。不活性化電位中点の決定は、慣用的な全細胞記録に関して記載される通りであった。次いで、実験的に決定された $V_{1/2}$ まで細胞を電位固定し、そして0mVまでの20m秒電圧ステップによって、電流を活性化した。

【0425】

また、Ionworks Quattro自動化電気生理学的プラットフォーム(Molecular Devices Corp)を用いて、電気生理学的アッセイを行ってもよい。細胞内および細胞外溶液は、以下の変化を伴うが、上述の通りであった。100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ アンホテリシンを細胞内溶液に添加して、膜を穿孔処理し、そして細胞への電気的アクセスを可能にした。hSCN9A細胞を増殖させ、そしてPatchXpress用に採取し、そして $3 \sim 4 \times 10^6$ 細胞/mlの濃度で細胞を細胞外溶液中に再懸濁した。Ionworks Quattroの搭載液体取り扱い設備を用いて、細胞の分配および試験化合物の適用を行った。次いで、ナトリウムチャンネルを完全に不活性化するための電位ステップ、その後、ブロックされていないナトリウムチャンネルの不活性化からの部分的回復を可能にする短期過分極回復期間、その後、試験化合物による阻害の度合いを評価する試験脱分極電位ステップで構成される電位プロトコルを適用した。化合物添加前および化合物添加後スキャンの間の電流振幅相違に基づいて、化合物効果を決定した。

【 0 4 2 6 】

P a t c h X p r e s s プラットホームを用いて、上述のアッセイで実施例の化合物を試験し、そしてこれらの化合物が、以下の表に明記する N a v 1 . 7 E I C ₅₀ (u M) 値を有することが見出された。

【 0 4 2 7 】

【 表 9 】

実施例.	EIC ₅₀								
1	0.0139	15	0.0308	29	0.8376	43	0.0425	57	0.1526
2	0.2853	16	0.1500	30	<0.1	44	0.0258	58	6.8546
3	0.3235	17	0.1562	31	<0.1	45	0.0582	59	0.3561
4	2.5966	18	0.0806	32	0.0110	46	0.0180	60	>3
5	0.2809	19	0.7298	33	0.3801	47	4.3858	61	1.8404
6	3.5766	20	>3	34	0.0822	48	>3	62	3.4130
7	35.6920	21	0.1610	35	0.0280	49	0.0097	63	6.6
8	>3	22	0.0092	36	0.0527	50	>3	64	>1
9	>1	23	NT	37	0.0091	51	6.2326		
10	8.4603	24	0.1405	38	0.0215	52	>3		
11	0.0392	25	0.0186	39	0.0399	53	>3		
12	0.8430	26	4.9769	40	NT	54	NT		
13	0.0814	27	0.042	41	0.0623	55	>1		
14	0.0668	28	7.4364	42	0.0518	56	6.7244		

【 0 4 2 8 】

N T = 未試験

式 (I) の化合物が、 N a v 1 . 5 (または S C N 5 A) チャネルを遮断する能力もまた、上述のものと類似であるが、 S C N 9 A 遺伝子を S C N 5 A 遺伝子と置き換えたアッセイを用いて、測定可能である。すべての他の条件は、同じ細胞株および細胞増殖のための条件を含めて、同じままである。概算される I C ₅₀ は、 N a v 1 . 5 に関する半不活性化で決定される。これらの結果を N a v 1 . 7 チャネルでの E I C ₅₀ 値と比較して、 N a v 1 . 7 対 N a v 1 . 5 に関する所定の化合物の選択性を決定してもよい。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/IB2011/052942
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D213/30 C07D213/64 C07D471/04	C07D213/65 C07D213/69 A61K31/44 A61K31/472 A61P25/04
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/118758 A1 (ICAGEN INC [US]; PFIZER LTD [GB]; MARRON BRIAN EDWARD [US]; FRITCH PAU) 2 October 2008 (2008-10-02) claims; examples	1-21
A	WO 2008/025539 A1 (PHENEX PHARMACEUTICALS AG [DE]; KREMOSER CLAUS [DE]; DEUSCHLE ULRICH []) 6 March 2008 (2008-03-06) claims; example 4	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 14 December 2011		Date of mailing of the international search report 23/12/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stroeter, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2011/052942

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(a)	Publication date
WO 2008118758 A1	02-10-2008	AR 065824 A1	01-07-2009
		AT 461177 T	15-04-2010
		CA 2681572 A1	02-10-2008
		CL 8352008 A1	03-10-2008
		EP 1995241 A1	26-11-2008
		ES 2340640 T3	07-06-2010
		JP 2010522242 A	01-07-2010
		PA 8773501 A1	23-04-2009
		PE 02372009 A1	29-03-2009
		TW 200845969 A	01-12-2008
		US 2009143358 A1	04-06-2009
		UY 30978 A1	31-10-2008
		WO 2008118758 A1	02-10-2008
-----	-----	-----	-----
WO 2008025539 A1	06-03-2008	AT 515505 T	15-07-2011
		EP 1894928 A1	05-03-2008
		EP 2066663 A1	10-06-2009
		US 2010210660 A1	19-08-2010
		WO 2008025539 A1	06-03-2008
-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 213/69	(2006.01)	C 0 7 D 213/69	C S P
A 6 1 K 31/4412	(2006.01)	A 6 1 K 31/4412	
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 X
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 217/02	(2006.01)	C 0 7 D 217/02	
A 6 1 K 31/472	(2006.01)	A 6 1 K 31/472	

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

(74) 代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(74) 代理人 100173635

弁理士 吉田 樹里

(72) 発明者 ブラウン, アラン・ダニエル

イギリス国ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72) 発明者 ローソン, デーヴィッド・ジェームズ

イギリス国ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72) 発明者 ストラー, ロバート・イアン

イギリス国ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72) 発明者 スウェイン, ナイジェル・アラン

イギリス国ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

F ターム(参考) 4C034 AA06

4C055 AA01 BA02 BA13 BA42 BB02 CA02 CA03 CA39 CA42 CB07

CB11 DA01

4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH04 JJ01 KK02 LL01 PP03

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC30 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01

ZA08 ZB11 ZC80