


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-105279- 00000-0000

 Fecha: 2007-10-08 16:45:07 Dep. 2020 INJECREACION
 Tra. 11 PATENTEYI Eva. 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 463

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **DAIICHI SANKYO COMPANY
LIMITED**
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de Japón

 Dirección: 3-5-1 Nihonbashi Honcho,
 Chuo-ku,
 Tokyo 103-8426,
 Japón

 Domicilio: Tokyo,
 Japón

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
 Teléfono: 347 36 11
 Fax: 211 86 50
 E-mail: clientes@cavelier.com
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

 Número 438.019 T.P. 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Satoru MIYAUCHI**
 c/o Daiichi Sankyo Company
 Limited
 1-16-13, Kita-Kasai,
 Edogawa-ku,
 Tokyo 134-8630,
 Japón

 3. **Kayoko MOTOKI**
 c/o Daiichi Sankyo Company
 Limited
 1-16-13, Kita-Kasai,
 Edogawa-ku,
 Tokyo 134-8630,
 Japón

 2. **Hideki KUBOTA**
 c/o Daiichi Sankyo Company
 Limited
 1-16-13, Kita-Kasai,
 Edogawa-ku,
 Tokyo 134-8630,
 Japón

 4. **Masayuki ITO**
 c/o Daiichi Sankyo Company
 Limited
 1-16-13, Kita-Kasai,
 Edogawa-ku,
 Tokyo 134-8630,
 Japón

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/JP2006/307464

 Fecha: 07 de abril de 2006

 Publicación Internacional No. WO 2006/109729 A1

 Fecha: 19 de octubre de 2006

6

Título (54)
DERIVADO DE PIRIDILMETILSULFONA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 213/061

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP
JP

(32) Fecha

8 de abril de 2005
21 de diciembre de 2005

(31) Número de Solicitud

2005-112802
2005-367976

9

Comprobante de pago No.: 07-74.961
Fecha: 17 de septiembre de 2007

239.
235

para Ar₂, -SO₂- para X, un grupo (hidroximetil)amino para Y, un átomo de oxígeno para Z, y un grupo metilo para R³; o una combinación de un grupo 2,3,6-trifluorofenilo para Ar₁, un grupo 4-fluorofenilo para Ar₂, -SO₂- para X, un grupo (hidroximetil)amino para Y, un átomo de oxígeno para Z, y un grupo metilo para R³; una combinación de un grupo 2,3,6-trifluorofenilo para Ar₁, un grupo fenilo para Ar₂, -SO₂- para X, un grupo (hidroximetil)amino para Y, un átomo de oxígeno para Z, y un grupo metilo para R³; y se pueden mencionar una combinación de un grupo 2,3,6-trifluorofenilo para Ar₁, un grupo 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo para Ar₂, -SO₂ para X, un grupo (hidroximetil)amino para Y, un átomo de oxígeno para Z, y un grupo metilo para R³.

[0074]

El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención puede existir en la forma de estereoisómeros, o isómeros ópticos derivados de átomos de carbono asimétricos, y estos estereoisómeros, isómeros ópticos y mezclas de estos se incluyen todos en la presente invención.

[0075]

La sal del compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención no se limita particularmente mientras sea una sal farmacéuticamente aceptable, y ejemplos específicos de los mismos incluyen sales de ácidos minerales tales como clorhidratos, bromohidratos, yodohidratos, fosfatos, nitratos y sulfatos; benzoatos; sales de ácido sulfónico orgánicas tales como metanosulfonatos, 2-hidroxietanosulfonatos y p-toluenosulfonatos; y sales de ácido carboxílico orgánicas tales como acetatos, propanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, tartratos, maleatos, malatos y mandelatos.

2/3/25

[0076]

También, cuando el compuesto representado por la fórmula (1) tiene un grupo ácido, el compuesto puede ser una sal de ión de o de ión de metal alcalinotérreo. El solvato de este no se limita particularmente mientras sea farmacéuticamente aceptable, y específicamente, se puede mencionar hidratos, etanolatos y similares.

[0077]

10 De aquí en adelante, se describirá el método para producir el compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención.

[0078]

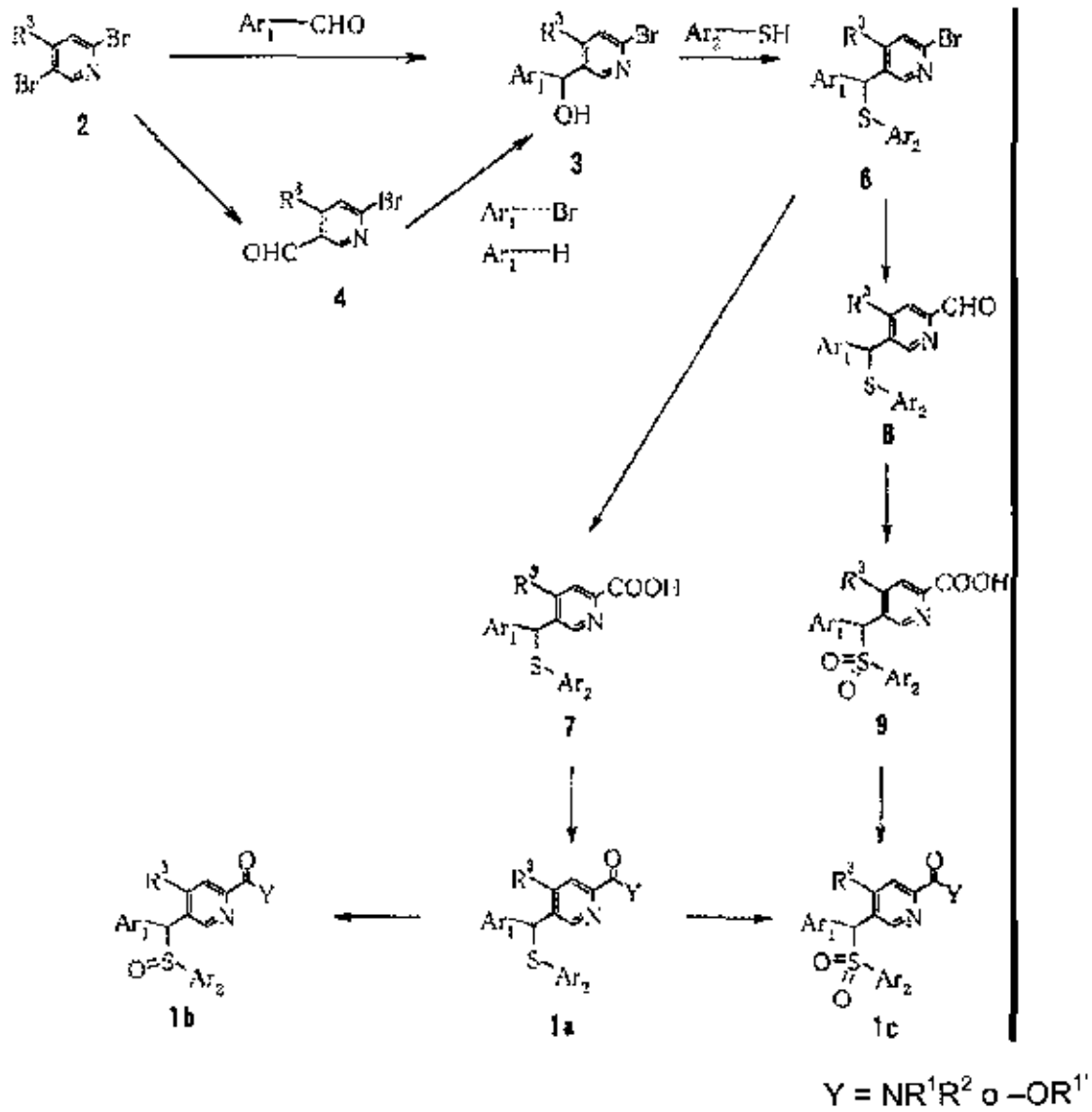
15 El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención, una sal de este, y un solvato del compuesto o la sal se puede producir por las combinaciones de los métodos de producción conocidos utilizados en química general y métodos de síntesis representativa se describirán en el siguiente.

[0079]

20 De aquí en adelante, se describirá un método representativo para producir un compuesto piridina de fórmula general (1) de la presente invención, en donde Z es un átomo de oxígeno (1: Z=O).

276
237

[0080]



5

[0081]

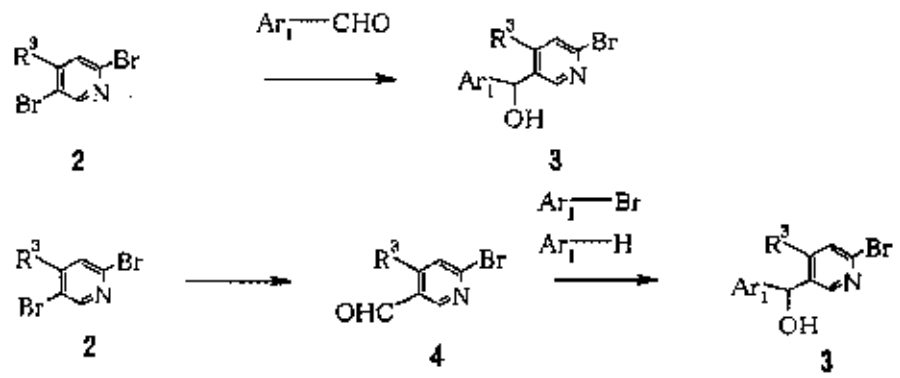
en donde Ar_1 , Ar_2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^1 , y Y son los mismos como se describió anteriormente.

10 [0082]

1) Método para producir derivado de alcohol (3)

[0083]

27/2
27/2
27/2



[0084]

en donde Ar_1 y R^3 son los mismos como se describió anteriormente. En un
 5 disolvente tal como tolueno o dietil éter, se puede hacer reaccionar un derivado de
 2,5-dibromopiridino (2) con un equivalente de un reactivo órgano metálico (como
 representativos, un reactivo de organolitio o un reactivo Grignard), para litar por lo
 tanto selectivamente la posición 5 de la piridino. Al agregar un aldehído
 representado por Ar_1-CHO como un reactivo electrofílico a la solución resultante,
 10 se puede obtener un derivado de alcohol (3).

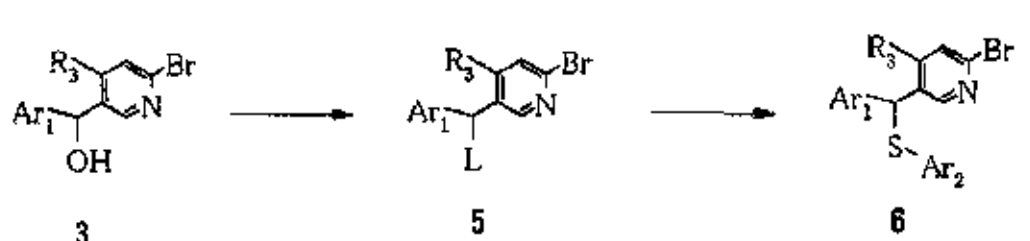
En otra modalidad, cuando se agrega dimetilformamida o etil formato como
 el reactivo electrofílico en la redacción descrita anteriormente, se puede obtener
 un derivado aldehído (4). El derivado de alcohol también se puede sintetizar al
 15 agregar Ar_1-Li a este el cual se prepara son Ar_1-Br o Ar_1-H , y un equivalente a dos
 equivalentes de un reactivo órgano metálico (como un representante, un reactivo
 de organolitio), en disolvente tal como tetrahidrofurano o dietiléter.

Adicionalmente, el arilcarbaldehído (Ar_1-CHO), arilbromuro (Ar_1-Br) o arilo
 20 (Ar_1-H), o el derivado 2,5-dibromopiridino (2) utilizado en el proceso de producción
 descrito anteriormente pueden ser compuestos conocidos, o se pueden producir
 mediante una combinación de métodos que son bien conocidos por aquellos
 medianamente versados en la técnica.

[0085]

2) Método para producir derivado de sulfuro (6)

5 [0086]



[0087]

en donde L representa un grupo saliente; y Ar_1 , Ar_2 , y R^3 son los mismos como se describió anteriormente. Un compuesto (5) se puede obtener del derivado de alcohol (3). El compuesto de sulfuro (6) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (5) obtenido con un compuesto tiol ($\text{Ar}_2\text{-SH}$) en la presencia de una base. En este caso, el compuesto tiol se puede utilizar en la forma de una sal de metal álcali o una sal de metal alcalino térreo (por ejemplo, litio, sodio, potasio).

15

[0088]

En la reacción entre el compuesto (5) y el compuesto tiol (Ar_2SH), la temperatura es usualmente de -20 a 200°C , y preferiblemente de temperatura ambiente a 60°C . Dependiendo del tipo de compuesto (5) o el compuesto tiol (Ar_2SH), se puede preferir la mayor temperatura de reacción, y también, puede ser algunas veces preferible desarrollar la reacción en un tubo sellado. El tiempo de reacción es usualmente de 0.5 horas a 1 día.

20

[0089]

Ejemplos de las bases incluyen: bases inorgánicas tal como hidróxidos de metales alcali o metales alcalino térreos (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio) ; *amidas de metales alcali o metales alcalino térreos* (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, isopropilamida de litio, dicitclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio) ; alcóxidos inferiores de metales alcali o metales alcalino térreos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, T-butóxido de potasio); metales alcali, metales alcalino térreos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario); carbonatos de metales alcali, metales alcali térreos o plata (*por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de plata*); hidrogencarbonatos de metales alcali (por ejemplo, hidrogencarbonato de sodio, hidrogencarbonato de potasio); alquillitios (por ejemplo, n-butillitio) o alquilo Grignard (por ejemplo, bromuro de metil magnesio) ; y óxido de plata, y bases orgánicas tales como aminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina); y compuestos heterocíclicos básicos (por ejemplo, dimetilamino piridino piridino, imidazol, 2,6-lutidino, colidino, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano).

20 [0090]

Ejemplos de disolventes incluyen disolventes de alcohol, disolventes de éter, disolventes de halógeno, disolventes aromáticos, disolventes de nitrilo, disolventes amida, disolventes de cetona, disolventes de sulfóxido, y agua, y *mezclas de dos o más estos también se pueden utilizar*. Entre estos, se prefieren cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dietil éter y similares.

[0091]

El compuesto (5) que tiene un grupo saliente L se puede producir del derivado de alcohol (3) al convertir el grupo hidroxilo al grupo saliente de acuerdo con un método conocido. Ejemplos de grupos salientes representados por L incluyen un átomo de halógeno (cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ que se puede halogenar (metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, etc.), un hidrocarburo aromático C₆₋₁₀ sulfoniloxi que se puede sustituir, y similares. El sustituyente para el grupo sulfoniloxi de hidrocarburo aromático puede incluir uno a tres átomos de halógeno, los grupos C₁₋₆ alquil que se pueden halogenar, grupos alcoxi C₁₋₆ y similares. Ejemplos preferidos del grupo saliente incluyen un grupo bencenosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo 1-naftalenesulfoniloxi, un grupo 2-naftalenesulfoniloxi, y similares. En adición, el compuesto tiol (AR²-SH) utilizado en el proceso de producción descrito anteriormente puede ser un compuesto conocido, o se puede producir mediante una combinación de métodos que son bien conocidos por aquellos medianamente versados en la técnica.

[0092]

3) Método para producir derivado de ácido piridino-2-carboxílico (7)

[0093]



[0094]

en donde Ar₁, Ar₂ y R³ son los mismos como se describió anteriormente. Se puede producir un derivado de ácido piridino-2-carboxílico (7) al agregar un

reactivo órgano metálico a un derivado de 2-bromopiridino (6) seguido por agitación, y luego agregar dióxido de carbono como un reactivo electrofílico.

[0095]

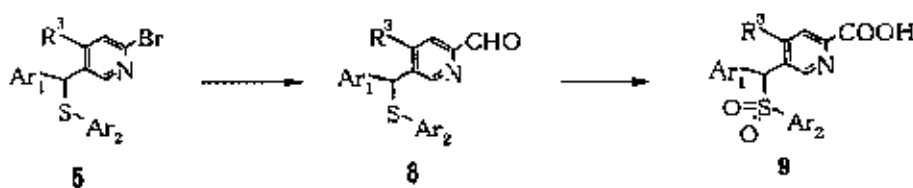
- 5 El disolvente orgánico se puede ejemplificar por un disolvente éter tal como tetrahidrofurano o dietil éter, un disolvente de hidrocarburo tal como tolueno, o hexametilfosforamida (HMPA), o una combinación de estos. Como el reactivo órgano metálico, un equivalente para el exceso de cantidad, preferiblemente una cantidad equivalente de alquillitio (por ejemplo, n-butilitio, sec-butilitio, t-butilitio, fenilitio, etc.) se somete a la reacción. la temperatura para la reacción es usualmente de -100 a 50 ° C, y preferiblemente de -78 a 0 °C. El tiempo de agitación es usualmente de 0.1 horas a 1 día. En esta solución de reacción, el dióxido de carbono en una forma sólida o gaseosa se agrega como un reactivo electrofílico. La temperatura para la reacción es usualmente de -100 a 50 °C, y
- 10 preferiblemente de -78 a 0 °C. El tiempo de reacción es usualmente de 0.1 horas a 1 día.

[0096]

4) Método para producir derivado de ácido piridino-2-carboxílico (9)

20

[0097]



[0098]

242
243

en donde Ar_1 , Ar_2 y R^3 son los mismos como se describió anteriormente. Se puede producir un derivado de piridino-2-carbaldehído (8) al agregar un reactivo orgánico metálico a un derivado de 2-bromopiridino (6) seguido por agitación, y luego agregar dimetilformamida o un éster de ácido fórmico tal como formato de etilo como un agente electrofílico.

[0099]

El disolvente orgánico se puede ejemplificar por un disolvente éter tal como tetrahidrofurano o dietil éter, un disolvente de hidrocarburo tal como tolueno, o hexametilfosforamida (HMPA), o una combinación de estos. Como el reactivo orgánico metálico, un equivalente para la cantidad de exceso, preferiblemente una cantidad equivalente de alquillitio (por ejemplo, n-butillitio, sec-butillitio, t-butillitio, fenillitio, etc.) se somete a la reacción. La temperatura para la reacción es usualmente de -100 a 50 °C, y preferiblemente de -78 a 0 °C. El tiempo de agitación es usualmente de 0.1 horas a 3 días.

Dentro de esta solución de reacción, se agrega dimetilformida o un éster de ácido tal como formato de etilo.

La temperatura para la reacción es usualmente de -100 a 50 °C, y preferiblemente de -78 a 0 °C. El tiempo de reacción es usualmente de 0.1 horas a 1 día. El tiempo de reacción es usualmente de 0.1 horas a 3 días. El derivado de piridino-2-carbaldehído resultante (8) se puede oxidar con un agente de oxidación en un disolvente, para producir un derivado de ácido piridino-2-carboxílico (9).

[0100]

La temperatura de reacción es usualmente de -20 a 200 °C, y preferiblemente de 0 a 100 °C, y el tiempo de reacción es de 0.5 horas a 3 días. El disolvente se puede ejemplificar mediante un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético), un solvente alcohol, un disolvente éter, un disolvente halógeno, un disolvente aromático, un disolvente nitrilo, un disolvente amida, un disolvente sulfóxido, o agua, y una mezcla de dos o más de estos también se puede utilizar. Entre estos, ácido fórmico, cloruro de metileno, cloroformo, metanol, etanol y similares se prefieren.

10 [0101]

Ejemplos de agente de oxidación incluyen peróxido de hidrógeno, compuestos de perácido orgánico (por ejemplo, ácido perfórmico, ácido peracético, ácido meta-cloroperbenzóico), metaperiodato (por ejemplo, metaperiodato de sodio), nitrato de acilo, tetraóxido de dinitrógeno, halógenos, compuestos de N-halógeno (por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida), hidroperóxidos (por ejemplo, hidroperóxido de t-butilo), diacetato de yodobenceno, dicloruro de yodobenceno, hipoclorito de t-butilo, cloruro de sulfurilo, oxígeno singulete, ozono, óxido de selenio, ácido selénico, y similares.

20

[0102]

Para mencionar ejemplos específicos de las condiciones de reacción, se agregan una a dos cantidades equivalentes de peróxido de hidrógeno al derivado de piridino-2-carbaldehído (8) en un disolvente de ácido fórmico, y la mezcla se puede tratar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora a 2 días, para producir así el derivado de ácido piridino-2-carboxílico (9).

25

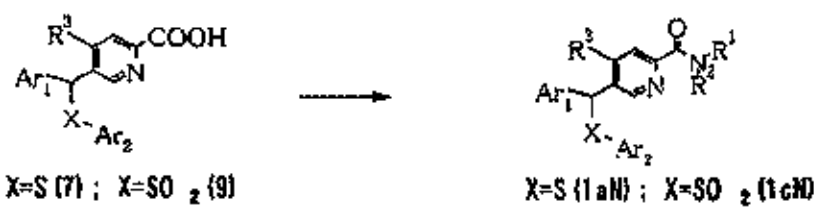
244
245

[0103]

5) Método para producir derivado de piridino-2-carboxamida (1aN) y (1cN)

Con respecto a los derivados de piridino en la presente invención, se puede producir un derivado de piridino-2-carboxamida (1aN) o (1cN) al combinar un derivado de ácido piridino-2-carboxílico (7) o (9), una amina primaria o secundaria (HNR^1R^2) o una sal de este, y un agente de condensación en un solvente como sigue.

10 [0104]



[0105]

en donde Ar_1 , Ar_2 , R^1 , R^2 y R^3 son los mismos como se describió anteriormente. La temperatura de reacción es usualmente de -20 a 200°C , y preferiblemente de 0 a 50°C . El tiempo de reacción es usualmente de 0.5 horas a 3 días. El disolvente se puede ejemplificar mediante disolventes éter, disolventes halogenados, disolventes aromáticos, disolventes de alcohol, disolventes de nitrilo, disolventes de amida, disolventes de cetona, disolventes de sulfóxido, o agua, y una mezcla de dos o más de estos también se puede utilizar. Entre estos, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo y similares se prefieren.

[0106]

Como el agente de condensación, se puede mencionar 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida,

24
216

hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio y similares, y una amina terciaria tal como 1-hidroxibenzotriazol y/o N-etildiisopropilamina también se puede agregar a esta.

5 En otra modalidad, el derivado de piridino-2-carboxamida (1aN) o (1cN) también se puede producir al convertir el derivado de ácido piridino-2-carboxílico e (7) o (9) a un cloruro ácido, y luego agregar una amina primaria o secundaria a esta en un disolvente.

10 Para mencionar un ejemplo específico de reacción, se agrega cloruro de tionilo en exceso al derivado de ácido piridino-2-carboxílico (7) o (9) a temperatura ambiente. Es preferible que una cantidad muy pequeña de dimetilformamida esté co-presente, y en el caso de utilizar disolvente, se utiliza preferiblemente cloruro de metileno, cloroformo o similar. Al concentrar esta mezcla, la dilución posterior
15 con un disolvente, y agregar una cantidad en exceso equivalente de amina, se puede producir el derivado piridino-2-carboxamida (1aN) o (1cN). El disolvente es preferiblemente tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilformamida o similares, y en este momento, una amina terciaria tal como trietilamina, o una amina aromática tal como piridino pueden estar presentes como una base.

20

En adición, la amina (HNR^1R^2) utilizada en el proceso de producción descrito anteriormente puede ser un compuesto conocido, o se puede producir mediante una combinación de métodos que son bien conocidos por aquellos medianamente versados en la técnica.

25

[0107]

6) Método para producir derivado de piridino-2-carboxilato (1aO) o (1cO)

246
247

Con respecto a los derivados de piridino en la presente invención, un derivado de piridino-2-carboxilato (1aO) o (1cO) se puede producir al combinar el derivado de ácido piridino-2-carboxílico (7) o (9), un alcohol y un agente de condensación en un solvente.

[0108]



10 [0109]

en donde Ar_1 , Ar_2 , R^1 y R^3 son los mismos como se describió anteriormente.

La temperatura de reacción es usualmente de -20 a 200 °C, y preferiblemente de 0 a 50 °C, y el tiempo de reacción es usualmente de 0.5 horas a 3 días. El disolvente se puede ejemplificar mediante disolventes éter, disolventes halogenados, disolventes aromáticos, disolventes de nitrilo, disolventes de amida, disolventes de cetona, disolventes de sulfóxido, y una mezcla de dos o más de estos también se puede utilizar. Entre estos, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo y similares se prefieren.

[0110]

Como el agente de condensación, se puede mencionar 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida y similares, y

24A
24B

cantidad equivalente de 0.1 a 2 de una amina tal como 4-dimetilaminopiridino puede estar co-presente.

En otro método, el derivado de piridino-2-carboxilato (1aO) o (1cO) también se puede producir al convertir el derivado de ácido piridino-2-carboxílico (7) o (9) a un cloruro ácido, y luego agregar un alcohol en un disolvente en la co-presencia de una base.

Para mencionar un ejemplo específico de reacción, se agrega cloruro de tionilo en exceso al derivado de ácido piridino-2-carboxílico (7) o (9) a temperatura ambiente. Es preferible que una cantidad muy pequeña de dimetilformamida esté co-presente, y en el caso de utilizar un disolvente, se utiliza preferiblemente cloruro de metileno, cloroformo o similares. Al concentrar esta mezcla, la dilución posterior con un disolvente, y agregar una cantidad en exceso equivalente de alcohol y una base, se puede producir el derivado piridino-2-carboxilato (1aO) o (1cO). El disolvente es preferiblemente tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilformamida o similares, y en este momento, una amina terciaria tal como trietilamina, o una amina aromática tal como piridino pueden estar presentes como una base.

En adición, el alcohol (HOR^1) utilizado en el proceso de producción descrito anteriormente puede ser un compuesto conocido, o se puede producir mediante una combinación de métodos que son bien conocidos por aquellos medianamente versados en la técnica.

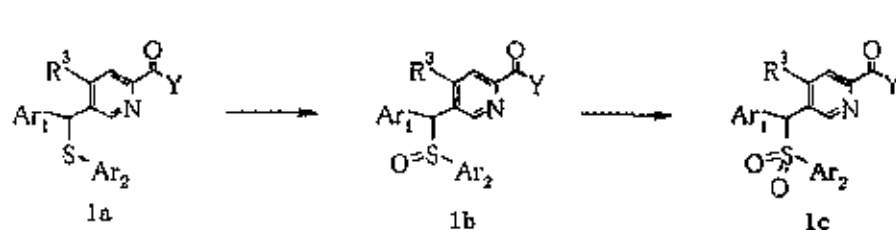
[0111]

7) Método para producir derivado de piridino (1b) o (1c)

248
249

Con respecto a los derivados de piridino en la presente invención, el compuesto sulfinilo (1b) o el compuesto sulfonilo (1c) se pueden producir al oxidar un compuesto de sulfuro (1a) con un agente de oxidación en un solvente como sigue.

[0112]



10 [0113]

en donde Ar_1 , Ar_2 , R^3 y Y son los mismos como se describió anteriormente.

La temperatura de reacción es usualmente de -20 a 150 °C, y preferiblemente de 0 a 50 °C, y el tiempo de reacción es usualmente de 0.5 horas a 3 días.

15 [0114]

El disolvente se puede ejemplificar por un disolvente de alcohol, un disolvente de éter, un disolvente de halógeno, un disolvente aromático, un solvente de ácido carboxílico, un solvente de nitrilo, un solvente amida, un solvente cetona, un solvente sulfóxido, o agua, y una mezcla de dos o más de estos también se puede utilizar. Entre estos, cloruro de metileno, cloroformo, Metanol, etanol, ácido acético, y similares se prefieren.

[0115]

Como el agente de oxidación, se pueden mencionar los compuestos de perácido orgánico, peróxido de hidrógeno, (por ejemplo, ácido peracético, ácido

meta-cloroperbenzóico), metaperiodatos (por ejemplo, metaperiodato de sodio),
nitrato de acilo, tetraóxido de dinitrógeno, halógenos, compuestos de N-halógeno
(por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida), hidroperóxidos (por
ejemplo, hidroperóxido de T-butilo), diacetato de yodobenceno, dicloruro de
5 yodobenceno, hipoclorito de t-butilo, cloruro de sulfurilo, oxígeno singlete, ozono,
óxido de selenio, ácido selénico, y similares.

[0116]

Para mencionar un ejemplo específico de la reacción, el compuesto sulfinilo
10 (1b) se puede producir al agregar un compuesto sulfuro (1a) y 1 a 2 cantidades
equivalentes de ácido meta-cloroperbenzóico o periodato de sodio en un
disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano-agua o metanol, y tratar
la mezcla de 0 a 100° C durante aproximadamente 1 hora a 2 días.
Alternativamente, el compuesto sulfonilo (1c) se puede producir al hacer
15 reaccionar el compuesto sulfuro (1a) con 2 a 5 cantidades equivalentes de un
agente de oxidación (por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzóico, periodato de
sodio, peróxido de hidrógeno, molibdato de peróxido-amonio de hidrógeno, etc.)
en cloruro de metileno, tetrahidrofurano-agua, ácido fórmico o metanol de 0 a 100°
C durante aproximadamente 1 hora a 3 días.

20

[0117]

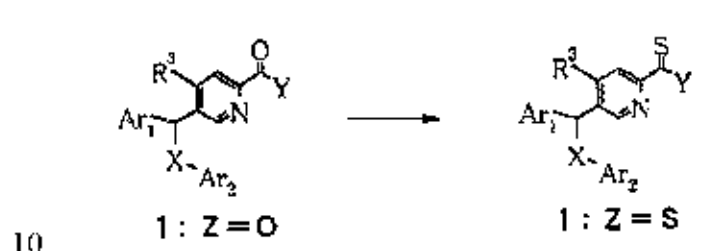
Adicionalmente, en el caso de producir un sulfóxido ópticamente activo (1b),
se puede utilizar tetraisopropóxido de titanio/ tartrato dietilo ópticamente puro
/hidroperóxido de t-butilo, tetraisopropóxido de titanio/ tartrato dietilo ópticamente
25 puro /ácido peracético, o similares como agentes de oxidación.

Con respecto al compuesto (1) de la presente invención, en el caso en donde 2 es un átomo de azufre, el derivado piridino de la presente invención se puede producir mediante el siguiente método.

5 [0118]

8) Método para producir derivado de piridil-2-tioamida (1: $Y=NR^1R^2$, $Z=S$) o derivado piridil-2-tiocarboxilato (1: $Y=OR^1$, $Z=S$)

[0119]



en donde Ar_1 , Ar_2 , R^3 , X y Y son los mismos como se describió anteriormente. Un derivado de piridil-2-carboxamida (1: $Y=NR^1R^2$, $Z=O$) o un derivado de piridil-2-carboxilato (1: $Y=OR^1$, $Z=O$) se puede convertir a un derivado de piridil-2-tioamida (1: $Y=NR^1R^2$, $Z=O$) o un derivado de piridil-2-tiocarboxilato (1: $Y=OR^1$, $Z=O$) mediante métodos conocidos. Por ejemplo, 1 a 5 cantidades equivalentes de reactivo de Lawesson (2,4-bis (4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro) se puede agregar al derivado piridil-2-carboxamida (1: $Y=NR^1R^2$, $Z=O$) o el derivado piridil-2-carboxilato (1: $Y=OR^1$, $Z=O$) en un disolvente. Como el disolvente, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, cloruro de metileno y similares se prefieren. La temperatura de reacción es de 0 °C a 200 ° C, y preferiblemente de temperatura ambiente a 130° C, y el tiempo de reacción es usualmente de 0.5 horas a 3 días.

25 [0121]

Con respecto a los métodos para producir los derivados de piridino (1) del compuesto de la presente invención ilustrado anteriormente, puede ser algunas veces necesario proteger tal sustituyente como un átomo de nitrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, y en ese caso, se puede utilizar un grupo protector conocido comúnmente que se puede remover apropiadamente. Tal grupo protector se puede remover, cuando sea necesario, mediante un método general que se conoce en el campo de la química sintética orgánica.

[0122]

Adicionalmente, con respecto a Y ($-NR^1R^2$) del derivado piridino (1) del compuesto de la presente invención, en el caso en donde el grupo para R^1 y/o R^2 es un átomo de hidrógeno, es posible la modificación estructural adicional. Por ejemplo, en el caso de la carboxamida ($R^1, R^2 = H$), esta se puede convertir a N-(hidroximetil) carboxamida ($R^1=H, R^2=CH_2OH$) al hacer reaccionar con una solución acuosa de formaldehído e hidróxido de sodio acuoso en etilenglicol dimetiléter.

[0123]

También, en el caso de tener uno o una pluralidad de grupos funcionales entre los grupos para R^1 y/o R^2 , también es posible la modificación estructural adicional. Por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo hidroxilo entre los grupos para R^1 y/o R^2 se pueden convertir a un grupo tal como éster, carbamato o halógeno, mediante métodos conocidos. Adicionalmente, tal grupo se puede convertir a un grupo tal como alcoxi, amina, amida o sulfuro. Tal conversión también es posible para varios grupos funcionales diferentes a un grupo hidroxilo, y la conversión se puede desarrollar utilizando técnicas conocidas. Los reactivos,

disolventes y condiciones de reacción utilizadas en estos procesos de conversión pueden ser bien conocidos por aquellos bien conocidos en la técnica.

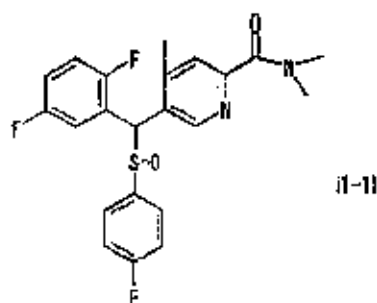
[0124]

5 El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención inhibe fuertemente la producción/secreción de la proteína β -amiloide in Vitro. Adicionalmente, el compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención también inhibe fuertemente la producción /secreción de una proteína β -amiloide in vivo mediante administración oral. A partir de estos resultados, se
10 considera que el compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención es extremadamente útil como una droga profiláctica y terapéutica para enfermedades originadas por producción/secreción anormal de la proteína β -amiloide , por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down y otras enfermedades asociadas con deposición la amiloide.

15

[0125]

En particular, un compuesto representado por la siguiente fórmula (1-1), en donde la fórmula general (1), Ar_1 es un grupo 2,5-difluorofenilo, Ar_2 es un grupo 4-fluorofenilo, X es -SO-, Y es un grupo dimetilamino, Z es un átomo de oxígeno, y
20 R^3 es un grupo metilo:



[0126]

[0127]

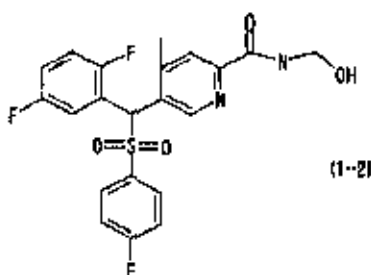
A saber, 5-[(2,5-difluoro fenil) [(4-fluorofenil) sulfinil] metil]-N, N, 4-trimetilpiridino-2-carboxamida, se reconoce por tener una diferencia suficiente entre la dosis para exhibir en efecto mediante la administración oral y la dosis para inducir una acción inmunosupresora mediante la administración repetida, y se considera que es un compuesto que tiene excelente calidad como un producto farmacéutico.

10 [0128]

También, el efecto similar como aquel del compuesto (1-1) se observa mediante administración oral de los siguientes compuestos (1-2), (1-3), (1-4), (1-5), que se considera que tienen alta calidad como productos farmacéuticos:

15 Un compuesto representado por la siguiente formula (1-2), en donde para la fórmula general (1), Ar₁ es un grupo 2,5-difluorofenilo, Ar₂ es un grupo 4-fluorofenilo, X es -SO₂-, y es un grupo (hidroximetil) amino p, Z es un átomo de oxígeno, y R³ es un grupo metilo:

20 [0129]



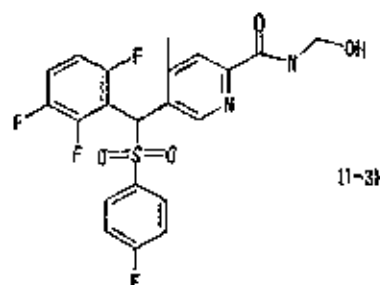
[0130]

A saber,

289
28

5-[(2,5-difluorofenil) [(4-fluorofenil)sulfonil]metil]-N-(1-hidroximetil)-4-metilpiridino-2-carboxamida; un compuesto representado por la siguiente fórmula (1-3), en donde para la fórmula general (1), Ar₁ es un grupo 2,3,6-trifluorofenilo, Ar₂ es un grupo 4-fluorofenilo, X es -SO₂, Y es un grupo (hidroximetil) amino, Z es un átomo de oxígeno, y R³ es un grupo metilo:

[0131]



10 [0132]

A saber,

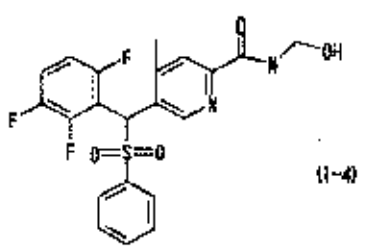
5-[[[(4-fluorofenil) sulfonil] (2, 3,6-trifluorofenil) metil]-N-(1-hidroximetil)-4-metilpiridino-2-carboxamida;

15

Un compuesto representado por la siguiente formula (1-4), en donde para la fórmula general (1), Ar₁ es un grupo 2, 3,6-trifluorofenilo, Ar₂ es un grupo, X es -SO₂, y es un grupo (hidroximetil) amino, Z es un átomo de oxígeno, y R³ es un grupo metilo:

20

[0133]



[0134]

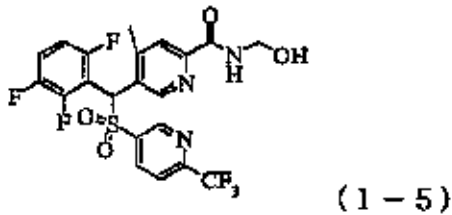
A saber,

5

N-(1-hidroximetil)-4-metil-5-[(Fenilsulfonil) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridino-2-carboxamida; y un compuesto representado por la siguiente formula (1-5), en donde para la fórmula general (1), Ar₁ es un grupo 2,3,6-trifluorofenilo, Ar₂ es un grupo 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, X es -SO₂-, Y es un grupo (hidroximetil)amino, Z es un átomo de oxígeno, y R³ es un grupo metilo:

10

[0135]



15 [0136]

A saber,

N-(hidroximetil)-4-metil-S-[[[6-(trifluorometil) piridin-3-il] sulfonil] (2, 3,6-trifluorofenil) metil] piridino-2-carboxamida.

20

[0137]

25/25

En el caso de utilizar el compuesto de la presente invención como un medicamento para humanos, la dosis para un adulto está en el rango de 1 mg a 1 g, preferiblemente 10 mg a 300 mg, por día. Adicionalmente, la dosis para uso animal puede variar con el propósito de administración (tratamiento o prevención), el tipo o tamaño del animal a ser tratado, el tipo del patógeno infectado o la *severidad de la condición, pero la dosificación diaria está generalmente en el* rango de 0.1 mg a 200 mg, preferiblemente 0.5 mg a 100 mg, por kg de peso corporal de animal. Esta dosis diaria se administra una vez al día, o de 2 a 4 veces. También, la dosificación diaria puede exceder las cantidades mencionadas anteriormente si es necesario.

[0138]

Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención se puede preparar al seleccionar una formulación apropiada de acuerdo con el método de administración, y utilizar los métodos preparativos para varias *formulaciones que se utilizan comúnmente. Como la forma de dosificación para la* composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención como el agente principal, por ejemplo, comprimidos, gránulos, cápsulas, líquidos, jarabes, elixires, suspensiones acuosas o aceitosas y similares se pueden mencionar como formulaciones orales.

[0139]

Para una preparación inyectable, los estabilizantes. Preservantes o auxiliares de disolución se pueden utilizar opcionalmente en la formulación, y la solución que puede contener estos adyuvantes se puede insertar dentro de un contenedor, y luego someter a *secado-congelamiento o similar para ser formado* en una formulación sólida, que se utilizará como una formulación "preparada en

uso". Una dosis única puede estar contenida en un recipiente, o múltiples dosis se pueden contener en un recipiente.

[0140]

- 5 Como formulaciones externas, se pueden mencionar líquidos, suspensiones, emulsiones, ungüentos, geles, cremas, lociones, aerosoles, parches y similares.

[0141]

- 10 Las formulaciones sólidas se pueden formular al combinar el compuesto de la presente invención y seleccionar opcionalmente aditivos farmacéuticamente aceptables, tal como rellenos, agentes de masa, ligadores, desintegrantes, auxiliares de disolución, agentes humectantes, lubricantes y similares.

15 [0142]

Como formulaciones líquidas, las soluciones, suspensiones, emulsiones y similares se pueden mencionar, y ellas pueden contener agentes de suspensión, agentes emulsificantes y similares como aditivos.

20 **EJEMPLOS**

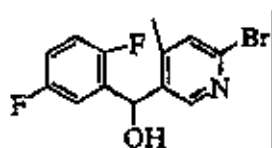
[0143]

- De aquí en adelante, la presente invención será específicamente descrita a manera de Ejemplos, pero el alcance de la invención no está destinado a limitarse por los Ejemplos que siguen. Más aún, en los siguientes Ejemplos, si no se da
25 información acerca del isómero E o isómero Z, el compuesto obtenido es isómero E o isómero Z.

[0144]

Ejemplo de Referencia 1:(6-Bromo-4-metilpiridin-3-il)(2,5-difluorofenil)metanol

5 [0145]



[0146]

- 10 En una atmósfera de argón, se agrega una solución hexano de n-butililitio (1.60 M, 8.22 ml, 13.2 mmol) a una solución de 2,5-dibromo-4-metilpiridina (3.00 g, 12.0 mmol) en dietil éter (120 ml) a -78° C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos, se agrega 2,5-difluorobenzaldehído (1.34 ml, 12.0 mmol). Después de agitar durante 1 hora a la misma temperatura, se agrega
- 15 cloruro de amonio acuoso saturado a temperatura ambiente. Después la capa orgánica se separa, la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra, y luego el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se somete a cromatografía flash en gel de sílice. La fracción obtenida a partir de una elución con hexano: acetato de etilo = 4: 1 se concentra bajo presión reducida,
- 20 para obtener el compuesto del título (1.26 g, 4.01 mmol, 34%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.27(3H, s), 2.53(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 6.22(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 6.95-7.06(2H, m), 7.08-7.14(1H, m), 7.29 (1H, s), 8.36 (1H, s).

MS m/z: 314, 316 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

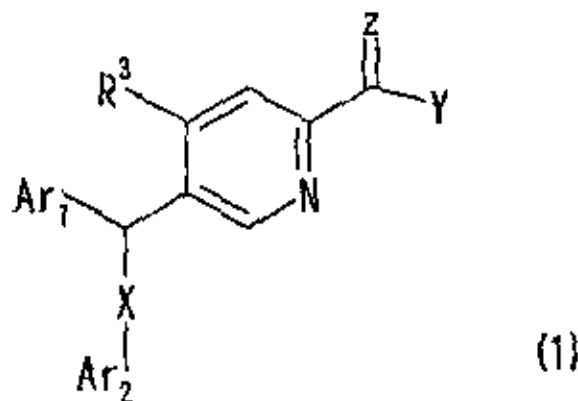
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



4
A**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/109729 A1**

Descripción:

Páginas 179 en el idioma original

Páginas 245 en español

Reivindicaciones: Número (s) 37

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3. ☒ **Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción de un cambio de solicitante de DAIICHI PHARMACEUTICAL CO, LTD a DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED.**

4. ☒ **Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción de un cambio de dirección de los inventores SATORU MIYAUCHI, HIDEKI KUBOTA, KAYOKO MOTOKI, MASAYUKI ITO.**

3. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4B N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s) en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho,

Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

Yo el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando por la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetable varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name, domicile, voluntary cancellation; and the registration of uses of

27 SEP 2007

JUAN M. DE LA POTENCIA MEDINA
BOGOTÁ

cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de estos derechos;
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this May 11, 2007

en/in Tokyo, Japan

por/by DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

By:

Firma Tsutomu Une
Member of the Board and
Senior Executive Officer

Signature

27 SLT 2307
JUAN MANUEL BOTERO MESA
NOTARIO

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

es auténica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

de la compañía DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Japón

que la dirección de dicha compañía es 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en

El

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Tsutomu Une

is authentic, that the signatory currently acts in the position of Member of the Board and Senior Executive Officer

of the company DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

a company currently existing and organized under the laws of Japan

that the address is 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in

On

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

27 OCT 2007
JUAN CARLOS SOTERO MEDINA
NOTARIO

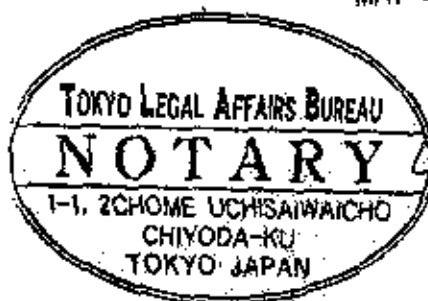
NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No 897

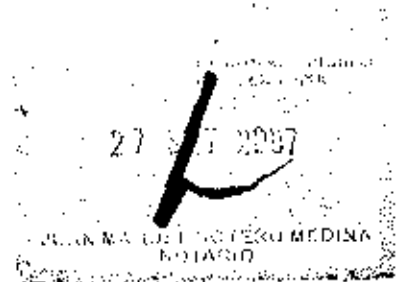
This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tsutomu Une, Member of the Board and Senior Executive Officer of
DALICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,

a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

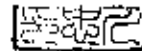
MAY 14 2007



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



平成19年登録第



897 号

認

証

嘱託人第一三共株式会社取締役采孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成19年 5 月 14 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号

東京法務局所属

公証人
Notary

満田忠彦



TADAHIKO MITSUDA

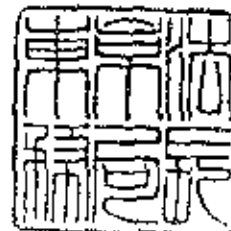
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成19年 5 月 14 日

東京法務局長

戸田信久



APOSTILLE

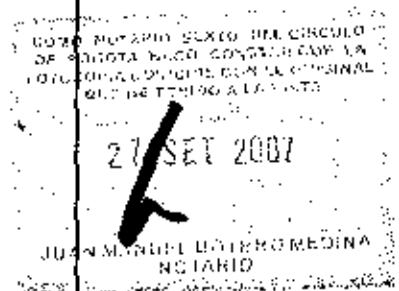
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA
Certified
5. at Tokyo
6. MAY 14 2007
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 07- No 001649
9. Seal/stamp:
10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



Libro de registro 2007 No.897

CERTIFICADO

Takashi Siroco, delegado del solicitante, el Gerente de Saiichi Sankyo Co.Ltd
Tsutomu Une, manifesto ante el suscrito que dicho señor reconoce la firma
que aparece en el documento adjunto.

Por lo tanto certifico que esta firma es autentica.

Mayo 14, 2007, en el despacho notarial

2-1-1, Uchisaiwai-Cho, Chiyoda-Ku, Tokio.

Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio

Tadahiko Mitsuda (firma y sello oficial)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 MAY 21 A D 47
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.E.

CERTIFICACION

Certifico que la firma que aparece arriba es del notario adscrito al Departamento de
Asuntos Juridicos de Tokio, y su sello estampado en el documento tambien es legitimo.

Mayo 14, 2007

Director del Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio

Nobuhisa Toda -sello oficial-

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2007 MAY 14
Jefe de Legales
BOGOTA D.E.

La presente traduccion oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE
No. 001649 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Mayo
14, 2007, y esta firmado por Kazutoyo Oyabe.

2007 MAY 14
Jefe de Legales
BOGOTA D.E.

Traductor Oficial
Japonés - Español
Tsutomu Muramatsu
Resolución No. 909 Mayo 6 1987

11
1

TRADUCCIÓN OFICIAL 186/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED., EMPRESA DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426, JAPÓN OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 11 DE MAYO DE 2007 EN TOKIO, JAPÓN POR DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

FIRMADO: TSUTOME UNE, MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL CERTIFICACIÓN NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, PARA CERTIFICAR LA COMPARECENCIA DE TSUTOMU UNE, COMO MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL DE LA EMPRESA DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED, UNA EMPRESA ACTUALMENTE EXISTENTE Y CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE JAPÓN, CON DOMICILIO EN 3-5-1.NIHONBASI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO, 103-8426, JAPÓN.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO 897

Por la presente certifico que la firma en el documento precedente es la firma genuina y auténtica de TSUTOMU UNE, miembro de la junta y ejecutivo principal de DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y organizada de acuerdo con las leyes de Japón, que ha presentado prueba suficiente de facultad para firmar dicho documento a nombre de dicha sociedad.

Firmado: Tadahiko Mitsuda, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO, NOTARIO
2CHOME UCHISAIWAICHO CHIYODA-KU TOKIO, JAPÓN.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

NOTARIO
SUZUKI MITSUDA TADAHIKO
NOTARIO
2007 MAY 11

3. quien actúa en su calidad de notario de la Oficina de asuntos jurídicos de Tokio
4. y lleva el sello/estampilla de TADAMIKO MITSUDA

CERTIFICADO

5. en Tokio, 6. el 14 de mayo de 2007
7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores
8. 07-no.001649
9. Sello: MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN
10. Firma: KAZUTOYO OYABE a nombre del Ministro de Asuntos Exteriores.

COLO- 15869-845-001-8

WFCL002G ID 9090

Bogotá, 13 de agosto de 2007.

Edmundo Calado
 Edmundo Calado Reguera
 "TRADUCTOR OFICIAL"
 INGLÉS - ESPAÑOL - INGLÉS
 Res. 541. Febrero de 1979

GOB
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 BOGOTÁ D.C.

2007 AGO 21 A 04:47

MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES

Edmundo Calado
 CONFIRMA LA AUTENTICIDAD
 DOCUMENTO RESERVA
 ASISTENTES INDIANAS

645605

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD
 DEL TEXTO

COMO NOTARIO SEATO DEL CIVIL
 DEL REINO AJENO GOBIERNO DE LA
 POTENCIA QUE DEBE CON EL DISEÑO
 MUESTRAS DE LA LEY
 27 SET 2007
 JUAN PABLO GONZALEZ MEDINA
 NOTARIO

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1.

2.

3.

4.

domiciliado(s) en

1.

2.

3.

4.

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(emos), sin
limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente
de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Satoru MIYAUCHI

2. Hideki KUBOTA

3. Kayoko MOTOKI

4. Masayuki ITO

of

1. c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-16-13,

Kita-kasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630 Japan

2. c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-16-13,

Kita-kasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630 Japan

3. c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-16-13,

Kita-kasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630 Japan

4. c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-16-13,

Kita-kasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630 Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

PYRIDYLMETHYLSULFONE DERIVATIVE

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Japandomiciled in **3-5-1, Nihonbashi-honcho,****Chuo-ku, Tokyo 103-8426 Japan**all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the
corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

day of 200

en/in

Firma/Signature

Satoru Miyachi

1. Satoru MIYAUCHI

Kayoko Motoki

3. Kayoko MOTOKI

Hideki Kubota

2. Hideki KUBOTA

Masayuki Ito

4. Masayuki ITO

45

NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No 1498

This is to certify that the signatures on the foregoing document
are genuine and authentic signatures of Satoru MIYAUCHI, Hideki KUBOTA,
Kayoko MOTOKI and Masayuki ITO.

AUG 21 2007



Makazu Ikeda
MAKAZU IKEDA
NOTARY



平成19年登録第1498号
認 証

18/5

嘱託人宮内智、窪田秀樹、林佳代子及び伊藤昌之の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成19年 8 月 21 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

池田真一



MAKAZU IKEDA

証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成19年 8 月 21 日

東京法務局長

五十嵐義治

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by MAKAZU IKEDA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of MAKAZU IKEDA, NOTARY

Certified

5. at Tokyo

6.

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 07- NO 000541

9. Seal/stamp:

10. Signature

Kazutomo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

TRADUCCIÓN OFICIAL 234/2007 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA. DE ACUERDO CON DICHO DOCUMENTO 1) **SATORU MIYAUCHI**, 2) **HIDEKI KUBOTA**; 3) **KAYOKO MOTOKI Y**; 4) **MASAYUKI ITO**, DOMICILIADOS RESPECTIVAMENTE EN 1) C/O DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-16-13, KITA-KASAI EDOGAWA-KU, TOKIO, 134-8630 JAPÓN (LOS OTROS TRES INVENTORES ESTÁN DOMICILIADOS EN LA MISMA DIRECCIÓN QUE EL PRIMER INVENTOR ARRIBA MENCIONADO) DECLARAN BAJO JURAMENTO SER LOS INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DE LA INVENCION **DERIVADO DE PIRIDIMETILSULFONA**. ADEMÁS QUE CEDEN SIN RESERVAS NI LIMITACIONES EN FAVOR DE **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE JAPÓN, DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI-HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426 JAPÓN, TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION Y QUE LA CITADA COMPAÑIA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE CORRESPONDIENTE EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA. DADO Y FIRMADO POR 1. SATORU MIYAUCHI, 2. HIDEKI KUBOTA, 3. KAYOKO MOTOKI, 4. MASAYUKI ITO.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO 1498

Por la presente se certifica que las firmas que aparecen en el documento precedente son firmas genuinas y auténticas de Satoru MIYAUCHI, Hideki KUBOTA, Kayoko MOTOKI y Masayuki ITO.
21 de agosto de 2007.

Firmado: MAKAZU IKEDA, notario

Sello: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO, NOTARIO

2-2-2, UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por MAKAZU IKEDA

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO DE LA OFICINA DE
ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO

4. lleva el sello/estampilla de MAKAZU IKEDA, notario

CERTIFICADO

5. en TOKIO 6. (dato en blanco)

7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores

8. 07-No. 000541

9. Sello/estampilla: (dato en blanco)

10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTERIO DE
ASUNTOS EXTERIORES.

COLO-15869-841-004-6

ECN\ID-108861\WPCL002G

Bogotá, 25 de septiembre de 2007.

Edmundo Calado

652028
Edmundo Calado

COMO NOTARIO SEXTO DE CIRCUITO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

Eduardo Celado Riquena

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 26 SEP 2007

 COLOMBIA



(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年10月19日 (19.10.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/109729 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 213/61 (2006.01) C07D 213/79 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01) C07D 213/81 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
C07D 213/48 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PC1/JP2006/307464
- (22) 国際出願日: 2006年4月7日 (07.04.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-112802 2005年4月8日 (08.04.2005) JP
特願2005-367976
2005年12月21日 (21.12.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (73) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮内 智

(MIYAUCHI, Satoru) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 窪田 秀樹 (KUBOTA, Hideki) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 本木 佳代子 (MOTOKI, Kayoko) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 伊藤 昌之 (ITO, Masayuki) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

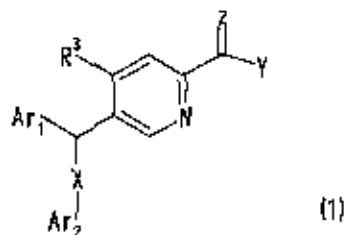
(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

(続業者)

(54) Title: PYRIDYL METHYLSULFONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピリジルメチルスルホン誘導体

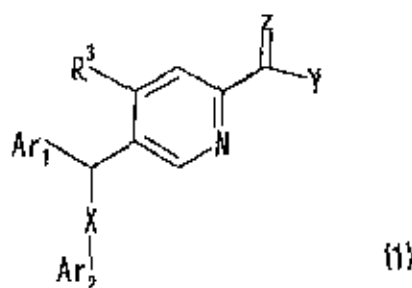


(57) Abstract: Disclosed is a novel compound having an effect of inhibiting the production/secretion of β -amyloid protein. A compound represented by the general formula (1) or a salt or a solvate of the compound or the salt; and a pharmaceutical agent comprising the compound, salt or solvate.

(57) 要約:

本発明は β アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する作用を有する新規な化合物に関する。

一般式(1)



で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物、及びこれを含有する医薬。

WO 2006/109729 A1

19
19



ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

2020

明 細 書

ピリジルメチルスルホン誘導体

技術分野

- [0001] 本発明は β アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する作用を有する新規な化合物、及び β アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する種々の疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症、アミロイド沈着に関係する他の疾患の治療薬に関する。

背景技術

- [0002] アルツハイマー病は神経細胞の変性、脱落と共に老人斑の形成と神経原線維変化の病理学的特徴を有する神経変性疾患である。アルツハイマー病は記憶、認識、思考、判断等が進行的に損失する痴呆症状を引き起こし、最終的に死に至らせる。現在まで本疾病を予防、治療する有効な方法は知られていない。
- [0003] 脳内に沈着した老人斑を構成する主たる蛋白質は β アミロイド蛋白(amyloid β protein, A β)であり、39-43個のアミノ酸から成る。 β アミロイド蛋白は細胞障害性を示し、これによりアルツハイマー病が引き起こされると考えられている(非特許文献1)。細胞から分泌される β アミロイド蛋白は主に40個あるいは42個のアミノ酸から成るポリペプチドであり、特に42個から成る β アミロイド蛋白はより凝集性が強く早期に脳内に沈着すること、及び細胞毒性が強いことが知られている(非特許文献2)。 β アミロイド蛋白はユビキチナスに生体で産生されているが、本来の機能は明らかとなっていない。
- [0004] β アミロイド蛋白は膜蛋白であるアミロイド前駆体蛋白(APP)からのプロセッシングにより産生される。家族性アルツハイマー病患者の中にはAPP遺伝子に変異が認められる症例が存在する。また、この変異APP遺伝子が導入された細胞では β アミロイド蛋白の産生・分泌量が増加することが知られている。これらのことから、 β アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する薬剤はアルツハイマー病の予防又は治療に有効であると考えられる。
- [0005] APPから β アミロイド蛋白が切り出される過程において、 β アミロイド蛋白N末側の切断に関与する β セクレターゼとしてアスパラギン酸プロテアーゼであるBACE(β

21

側APP切断酵素) (非特許文献3)やAsp1 (非特許文献4)が報告されている。他方、C末側を切断する γ セクレターゼについては、プレセニリンがその一部を構成していることが強く示唆されている (非特許文献5)。これら β セクレターゼや γ セクレターゼの阻害剤が報告されているが (非特許文献6)、その多くはペプチド性の化合物である。

[0006] SMITHらは特許文献1においてスルホンアミド骨格を有し、 β アミロイド蛋白産生を制御する化合物を開示している。またBELANGERらは特許文献2においてピシクロアルキルスルホンアミド骨格を有し、 γ セクレターゼを阻害する化合物を開示している。さらに、特許文献3、4及び5には、 β アミロイド蛋白産生を抑制する活性を有する化合物が開示されている。また特許文献6、7及び8にも γ セクレターゼを阻害するジアリールスルホン化合物が開示されている。さらに特許文献9及び10には、 β アミロイド蛋白産生を抑制する化合物が開示されている。一方、特許文献11にはアミロイド蛋白の凝集を阻害するチオナフタレン誘導体が開示されている。

特許文献1: 国際公開第00/50391号パンフレット

特許文献2: 国際公開第01/70677号パンフレット

特許文献3: 国際公開第02/40451号パンフレット

特許文献4: 国際公開第02/40508号パンフレット

特許文献5: 国際公開第02/47671号パンフレット

特許文献6: 国際公開第02/081433号パンフレット

特許文献7: 国際公開第02/081435号パンフレット

特許文献8: 国際公開第03/018543号パンフレット

特許文献9: 国際公開第03/055850号パンフレット

特許文献10: 国際公開第05/000798号パンフレット

特許文献11: 特開平9-95444号公報

非特許文献1: サイエンス, 259巻, 514頁 (1993)

非特許文献2: ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー, 270巻, 7013頁 (1995)

非特許文献3: サイエンス, 286巻, 735頁 (1999)

22
22

非特許文献4:モレキュラー アンド セルラー ニューロサイエンス, 16巻, 609頁(2000)

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

発明の開示

発明が解決しようとする課題

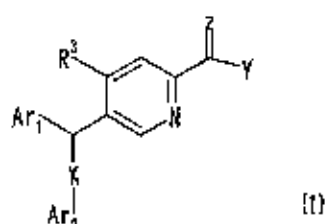
- [0007] 本発明の目的は、 β アミロイド蛋白の産生・分泌に対する強力な阻害作用を有し、 β アミロイド蛋白の産生・分泌異常に基づく各種疾患の予防・治療に有効な化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者は、種々検討した結果、下記一般式(1)で表されるピリジルメチルチオ化合物、ピリジルメチルスルフィン化合物、及びピリジルメチルスルホン化合物が強力に γ セクレターゼを阻害することにより β アミロイド蛋白の産生・分泌を抑制し、したがって β アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する各種疾患の治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は次の一般式(1)

- [0009] [化1]



- [0010] [式中、 Ar_1 は置換基を有するフェニル基を示し；

Ar_2 は置換基を有することもあるフェニル基又は置換基を有することもある複素環基を示し；

Xは-S-、-SO-、又は-SO₂-を示し；

Yは水素原子、-NR¹R²(式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、又は水酸基を示し、R²は水素原子、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルカノイル基、置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基、置換基を有することもある低級

2/3
2/3

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

Zは酸素原子又は硫黄原子を示し;

R^3 は水素原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を提供するものである。

[0011] また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬を提供するものである。

[0012] また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物及び薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

[0013] さらに本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、又はその溶媒和物の、医薬製造のための使用を提供するものである。

[0014] さらにまた、本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする β アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

発明の効果

[0015] 本発明により、医薬的に種々の疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症又はアミロイド沈着に関係する他の疾患を予防、治療する手段を提供できる。

発明を実施するための最良の形態

[0016] 一般式(1)で示される化合物について以下に説明する。

[0017] Ar_1 は置換基を有するフェニル基を示す。

[0018] ここで当該フェニル基は、ハロゲン原子及びハロゲン原子又は水酸基で置換されることもある低級アルキル基からなる群から選ばれる1～3個の原子又は基を置換基として有する。置換基の数は、2個又は3個であることが望ましい。複数の基が置換している場合、それらの置換基は同一の原子又は基であってもよく、一部が異なった原子及び/又は基であってもよく、全てが異なった原子及び/又は基であってもよい。

28
2A

- [0019] 置換基が2個である場合、その置換位置は2位と5位が好ましく、置換基が3個である場合は、2位、3位、及び6位であることが好ましい。
- [0020] 次に、 Ar_1 で示されるフェニル基に置換される原子及び置換基について以下に説明する。
- [0021] ハロゲン原子は、塩素原子、フッ素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。この中で、塩素原子及びフッ素原子が好ましく、特にフッ素原子が好ましい。
- [0022] ハロゲン原子または水酸基で置換されることもある低級アルキル基とは、無置換の低級アルキル基の他、前記ハロゲン原子又は水酸基で置換された低級アルキル基を意味する。
- [0023] 低級アルキル基は、炭素数が1～6個である直鎖状、分岐鎖状又は環状アルキル基を意味する。したがって、低級アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2-メチルペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。
- [0024] ハロゲン原子又は水酸基で置換された低級アルキル基において、ハロゲン原子や水酸基の置換する数は置換し得る限りにおいて限定はないが、1～3個が好ましい。また、複数の原子又は基が置換する場合、同一の原子又は基が置換しても良いし異なる原子又は基が置換しても良いが、同一の原子が置換していることが好ましい。したがって、ハロゲン原子または水酸基で置換された低級アルキル基としては、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2-ジフルオロエチル基、2-トリフルオロエチル基、1-フルオロエチル基、1-ジフルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基等が挙げられる。
- [0025] したがって、 Ar_1 の具体例としては、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロ

28
15

フェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、2, 3, 6-トリクロロフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3, 5-トリフルオロフェニル基、2, 3, 6-トリフルオロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、3-クロロ-2-メチルフェニル基、3-フルオロ-2-メチルフェニル基、5-クロロ-2-メチルフェニル基、5-フルオロ-2-メチルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、2-フルオロ-3-メチルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、2-フルオロ-5-メチルフェニル基、2-クロロメチルフェニル基、3-クロロメチルフェニル基、2-ジクロロメチルフェニル基、3-ジクロロメチルフェニル基、2-トリクロロメチルフェニル基、3-トリクロロメチルフェニル基、2-フルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、4-フルオロメチルフェニル基、2-ジフルオロメチルフェニル基、3-ジフルオロメチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、2-クロロ-5-クロロメチルフェニル基、2-クロロ-5-ジクロロメチルフェニル基、2-クロロ-5-トリクロロメチルフェニル基、2-クロロ-5-フルオロメチルフェニル基、2-クロロ-5-ジフルオロメチルフェニル基、2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2-クロロメチルフェニル基、5-クロロ-2-フルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2-ジフルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-クロロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-フルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-ジフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル基、5-フルオロ-2-クロロメチルフェニル基、5-フルオロ-2-フルオロメチルフェニル基、5-フルオロ-2-ジフルオロメチルフェニル基、5-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル基、2-メチル-5-クロロメチルフェニル基、2-メチル-5-フルオロメチルフェニル基、2-メチル-5-ジフルオロメチルフェニル基、2-メチル-5-トリフルオロメチルフェニル基、2-クロロメチル-5-メチルフェニル基、2-フルオロメチル-5-メチルフェニル基、2-ジフルオロメチル-5-メチルフェニル基、2-トリフルオロメチル-5-メチルフェニル基、5-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-

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

[0026] 次に、 Ar_2 について以下に説明する。

[0027] Ar_2 は置換基を有することもあるフェニル基又は置換基を有することもある複素環基を示す。

[0028] ここで、置換基を有することもあるフェニル基とは、無置換のフェニル基の他、ハロゲン原子で置換されることもある低級アルキル基、水酸基、置換されることもある低級アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる、1個又は同一もしくは異なった2個の置換基を有するフェニル基を意味する。置換基が1個である場合、その置換位置は4位であることが好ましく、置換基が2個である場合は、3位と4位又は3位と5位が置換されていることが好ましい。

[0029] 当該フェニル基の置換基であるハロゲン原子で置換されることもある低級アルキル基とは、前記 Ar_1 の置換基として説明したハロゲン原子で置換されることもある低級アルキル基と同様の基を意味する。

[0030] 当該フェニル基の置換基である置換されることもある低級アルコキシ基における低級アルコキシ基とは、前記低級アルキル基を構成成分とするアルコキシ基を意味し、これらの低級アルコキシ基はハロゲン原子でさらに置換されていてもよい。したがって、置換されることもある低級アルコキシ基としては、例えば、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペントキシ基、ヘキシル基、シクロプロピルオキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基等を挙げることができ、これらの中でメキシ基およびトリフルオロメトキシ基が好ましい。

[0031] 当該フェニル基の置換基であるハロゲン原子としては、前記 Ar_1 上の置換基として説明をしたハロゲン原子と同様のものを挙げることができ、塩素原子とフッ素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。

2/2

- [0032] 置換基を有することもある複素環基における複素環基は、単環または二環性の複素環基を意味し、具体的には、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、ベンゾフラン-6-イル基、ジヒドロベンゾフラン-6-イル基、又はピリミジン-5-イル基等を意味する。これらの複素環には、 Ar_2 が置換基を有することもあるフェニル基である場合と同様に、ハロゲン原子で置換されることもある低級アルキル基、水酸基、置換されることもある低級アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1つ又は同一若しくは異なった2個の基又は原子が置換しているもよい。すなわち、複数の基又は原子が置換している場合、これらの基又は原子は同一でもいいし、それぞれ異なっているもよい。
- [0033] Ar_2 が置換基を有するピリジン-2-イル基、置換基を有するピリジン-3-イル基又はピリミジン-5-イル基である場合、置換基が硫黄原子との結合に対してパラ位に1箇所置換していることが好ましい。すなわち、 Ar_2 が置換基を有するピリジン-2-イル基である場合、5位に基又は原子が置換していることが好ましく、 Ar_2 が置換基を有するピリジン-3-イル基である場合、6位に基又は原子が置換していることが好ましく、 Ar_2 が置換基を有するピリミジン-5-イル基である場合、2位に基又は原子が置換していることが好ましい。
- [0034] したがって、 Ar_2 として、具体的には、フェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、4-シクロブチルフェニル基、4-シクロペンチルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、2-メチル-4-エチルフェニル基、3-メチル-4-エチルフェニル基、3-エチル-4-メチルフェニル基、4-クロロメチルフェニル基、4-ジクロロメチルフェニル基、4-トリクロロメチルフェニル基、2-フルオロメチルフェニル基、2-ジフルオロメチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、3-ジフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロメチルフェニル基、4-ジフルオロメチルフェニル基、4-

トリフルオロメチルフェニル基、4-トリクロロメチル-3-メチルフェニル基、4-トリフルオロメチル-3-メチルフェニル基、5-トリクロロメチル-3-メチルフェニル基、5-トリフルオロメチル-3-メチルフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-フルオロメチルフェニル基、3-フルオロ-4-ジフルオロメチルフェニル基、5-クロロ-3-メチルフェニル基、5-フルオロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3-フルオロ-4-エトキシフェニル基、3-クロロ-4-エトキシフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、4-クロロ-3-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-エトキシフェニル基、4-クロロ-3-エトキシフェニル基;ピリジン-2-イル基、3-メチルピリジン-2-イル基、4-メチルピリジン-2-イル基、5-メチルピリジン-2-イル基、6-メチルピリジン-2-イル基、5-(クロロメチル)ピリジン-2-イル基、5-(ジクロロメチル)ピリジン-2-イル基、5-(トリクロロメチル)ピリジン-2-イル基、5-(フルオロメチル)ピリジン-2-イル基、5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル基、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル基、5-ヒドロキシピリジン-2-イル基、5-メトキシピリジン-2-イル基、5-エトキシピリジン-2-イル基、3-クロロピリジン-2-イル基、3-フルオロピリジン-2-イル基、4-クロロピリジン-2-イル基、4-フルオロピリジン-2-イル基、5-クロロピリジン-2-イル基、5-フルオロピリジン-2-イル基、6-クロロピリジン-2-イル基、6-フルオロピリジン-

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

30
30

−5−イル基、2−クロロピリミジン−5−イル基、2−フルオロピリミジン−5−イル基、2−トリクロロメチルピリミジン−5−イル基、2−トリフルオロメチルピリミジン−5−イル基等を例示することが出来る。

この中でフェニル基、4−メチルフェニル基、4−クロロフェニル基、4−フルオロフェニル基、4−トリクロロメチルフェニル基、4−トリフルオロメチルフェニル基、4−メトキシフェニル基、4−(トリフルオロメトキシ)フェニル基、3, 4−ジフルオロフェニル基、3, 5−ジフルオロフェニル基、4−クロロ−3−メチルフェニル基、4−フルオロ−3−メチルフェニル基、5−クロロピリジン−2−イル基、5−フルオロピリジン−2−イル基、5−メチルピリジン−2−イル基、5−(フルオロメチル)ピリジン−2−イル基、5−(ジフルオロメチル)ピリジン−2−イル基、5−(トリフルオロメチル)ピリジン−2−イル基、6−クロロピリジン−3−イル基、6−フルオロピリジン−3−イル基、6−メチルピリジン−3−イル基、6−(フルオロメチル)ピリジン−3−イル基、6−(ジフルオロメチル)ピリジン−3−イル基、6−(トリフルオロメチル)ピリジン−3−イル基、2−(トリフルオロメチル)ピリミジン−5−イル基、5−クロロチオフェン−2−イル基、5−フルオロチオフェン−2−イル基、ベンゾフラン−6−イル基、2, 3−ジヒドロベンゾフラン−6−イル基等が好ましく、フェニル基、4−メチルフェニル基、4−トリフルオロメチルフェニル基、4−クロロフェニル基、4−フルオロフェニル基、4−メトキシフェニル基、4−(トリフルオロメトキシ)フェニル基、3, 4−ジフルオロフェニル基、4−クロロ−3−メチルフェニル基、4−フルオロ−3−メチルフェニル基、3, 5−ジフルオロフェニル基、5−(トリフルオロメチル)ピリジン−2−イル基、6−(トリフルオロメチル)ピリジン−3−イル基、及びベンゾフラン−6−イル基であることがさらに好ましい。

[0035] Xは、−S−、−SO−又は−SO₂−を示す。一般式(1)で表される化合物であつて、Xが、−SO−又は−SO₂−である化合物は、特にin vivoにおいて好ましい作用を発揮することがある。

[0036] Yは、水素原子、−NR¹R²、又は−OR^{1'}を示す。

[0037] Yが−NR¹R²である場合、R¹及びR²としては、具体的には以下に記す基を例示することができるが、生体内で代謝を受けてYとして−NH₂を生成するような基であれば、特に制限はない。

- [0038] R^1 は水素原子、低級アルキル基、又は水酸基を意味する。低級アルキル基は、前記同様、炭素数が1～6個の直鎖状、分鎖状又は環状のアルキル基を意味し、メチル基及びエチル基が好ましい。 R^1 としては、水素原子又はメチル基が特に好ましい。
- [0039] R^2 は、水素原子、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルカノイル基、置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基、置換基を有することもある低級アルコキシ基、置換基を有することもあるアミノ基、ホスホノ基、置換基を有することもあるフェニル基、又は置換基を有することもある芳香族複素環基を示す。
- [0040] R^2 が置換基を有することもある低級アルキル基である場合の置換基を有することもある低級アルキル基とは、無置換の低級アルキル基の他、低級アルカノイル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、置換基を有することもある低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、ハロゲン原子、置換基を有することもあるフェニル基、及び置換基を有することもある芳香族複素環基からなる群から選ばれる1～3個の基を置換基として有する低級アルキル基を意味する。複数の基が置換している場合、それらは同一でもよいし、一部同一でもよいし、全てが異なってもよい。
- [0041] ここで、置換基を有することもある低級アルキル基における低級アルキル基としては、前記と同様のものが挙げられるが、メチル基、エチル基、プロピル基、及びtert-ブチル基が好ましく、メチル基又はエチル基がさらに好ましい。
- [0042] 次に、 R^2 が置換基を有することもある低級アルキル基である場合の低級アルキル基上の置換基について説明する。
- [0043] 低級アルカノイル基とは、炭素数2～6個の直鎖状及び分岐状のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、パレリル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。
- [0044] 低級アルコキシカルボニル基とは、前記低級アルキル基をその構成成分として有する低級アルコキシカルボニル基を意味し、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等を意味する。
- [0045] 置換基を有することもある低級アルコキシ基における低級アルコキシ基とは、 Ar_1 上

37
32
3

の置換基として説明した低級アルコキシ基と同様の基を意味し、例えばメキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基等が挙げられる。この中で、メキシ基とエトキシ基が好ましい。これら低級アルコキシ基はさらにカルボキシル基、アルコキシカルボニル基、水酸基あるいはピリジル基等の複素環基で置換されていてもよい。したがって、置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、メキシ基、エトキシ基、カルボキシメキシ基、メキシカルボニルメキシ基、エトキシカルボニルメキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、ピリジン-3-イルメキシ基等を好ましい基としてあげることができ、メキシ基、エトキシ基、カルボキシメキシ基、エトキシカルボニルメキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、ピリジン-3-イルメキシ基等をさらに好ましい基としてあげることができる。

- [0046] 低級アルキルチオ基とは、前記低級アルキル基を構成成分として有する低級アルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、tert-ブチルチオ基、シクロプロピルチオ基等を例示することができる。
- [0047] 低級アルキルスルフィニル基とは、前記低級アルキル基を構成成分として有する低級アルキルスルフィニル基を意味し、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、tert-ブチルスルフィニル基、シクロプロピルスルフィニル基等を例示することが出来る。
- [0048] 低級アルキルスルホニル基とは、前記低級アルキル基を構成成分として有する低級アルキルスルホニル基を意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基、シクロプロピルスルホニル基等を例示することが出来る。
- [0049] 置換基を有することもあるアミノ基とは、無置換のアミノ基の他、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及び含窒素複素環基からなる群から選ばれる、1個の置換基で置換されたアミノ基を意味し、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、メキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基等を例示することができる。これらの中でジメチルアミノ基が好ましい。

- [0050] ハロゲン原子としては、前記と同様、塩素原子、フッ素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。
- [0051] 置換基を有することもあるフェニル基とは、無置換のフェニル基の他、1～3個の水酸基または低級アルコキシ基で置換されたフェニル基を意味する。置換基の置換位置に特に限定は無く、また、複数の置換基を有する場合、同一の置換基で置換されていてもよいし、一部が同一であってもよく、すべてが異なった基であってもよい。したがって、置換されることあるフェニル基の具体例としては、フェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル基、3, 5-ジヒドロキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基等を挙げることができる。
- [0052] 置換基を有することもある芳香族複素環基とは、上記低級アルキル基で置換されることある含窒素芳香族複素環基を意味し、無置換のピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基の他、メチルピリジル基、メチルピリダジニル基、メチルピリミジニル基、メチルピラジニル基等を意味する。
- [0053] さらに、 R^2 が水酸基で置換された低級アルキル基である場合、当該水酸基は、生体内で加水分解されて当該水酸基を生成し得る置換基でさらに置換されていてもよい。このような置換基の種類に特に限定は無く、そのような性質があることが一般的に知られている置換基を用いることができ、例えば置換されたカルボニル基やホスホノ基のようにエステル結合等を生じさせる置換基を例として挙げることができる。置換されたカルボニル基として具体的には、アルカノイル基、ベンゾイル基、芳香族複素環カルボニル基等を例示することができる。これらの基は、水酸基、アミノ基やカルボキシ基でさらに置換されるものであってもよい。したがって、置換基を有することある低級アルキル基における置換基として、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ヒドロキシアセトキシ基、アミノアセトキシ基、オキサリルオキシ基、カルボキシアセトキシ基、カルボキシプロピオニルオキシ基、カルボキシブチリルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、カルボキシベンゾイルオキシ基、ピリジルカルボニルオキシ基、カルボキシピリジルカルボニルオキシ基、ホスホノオキシ基等を挙げることができる。

34
34

[0054] したがって、 R^2 における置換基を有することもある低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、2-メチルペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基；アセチルメチル基、1-アセチルエチル基、2-アセチルエチル基、3-アセチルプロピル基；カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基；メキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、*tert*-ブトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、2-プロポキシカルボニルエチル基、2-ブトキシカルボニルエチル基、2-*tert*-ブトキシカルボニルエチル基；ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、1, 2-ジヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシシクロプロピル基、2-ヒドロキシシクロブチル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基；アセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、ヒドロキシアセトキシメチル基、アミノアセトキシメチル基、オキサリルオキシメチル基、カルボキシルアセトキシメチル基、カルボキシプロピオニルオキシメチル基、ベンゾイルオキシメチル基、カルボキシベンゾイルオキシメチル基、ピリジルカルボニルオキシメチル基、カルボキシピリジルカルボニルオキシメチル基、ホスホノキシメチル基；メトキシメチル基、エトキシメチル基、カルボキシメトキシメチル基、メキシカルボニルメトキシメチル基、エトキシカルボニルメトキシメチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基、(ピリジン-3-イル-メトキシ)メチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシイソプロピル基、メトキシブチル基；メルカプトメチル基；メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、2-メチルチオエチル基、2-エチルチオエチル基、3-メチルチオプロピル基、2-メチルチオプロピル基、3-エチルチオプロピル基；メチルスルフィニルメチル基、エチルスルフィニルメチル基、2-メチルスルフィニルエチル基、2-エチルスルフィニルエチル基、3-メチルスルフィニルプロピル

35
夕

基、3-エチルスルフィニルプロピル基;メチルスルホニルメチル基、エチルスルホニルメチル基、2-メチルスルホニルエチル基、2-エチルスルホニルエチル基、3-メチルスルホニルプロピル基、2-メチルスルホニルプロピル基、3-エチルスルホニルプロピル基;アミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基、プロピオニルアミノメチル基、ブチリルアミノメチル基、2-アミノエチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-プロピオニルアミノエチル基、2-ブチリルアミノエチル基、1-アセチルアミノエチル基、1-プロピオニルアミノエチル基、1-ブチリルアミノエチル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、エトキシカルボニルアミノメチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノメチル基、2-メトキシカルボニルアミノエチル基、2-エトキシカルボニルアミノエチル基、2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基;クロロメチル基、フルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-フルオロエチル基;フェニルメチル基、3-ヒドロキシフェニルメチル基、3,4-ジヒドロキシフェニルメチル基、3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルメチル基、3,5-ジヒドロキシフェニルメチル基、3-メトキシフェニルメチル基、3,4-ジメトキシフェニルメチル基、3,4,5-トリメトキシフェニルメチル基;2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、3-メチル-4-ピリジルメチル基、2-ピリダジニルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、2-ピラジニルメチル基、1H-イミダゾール-2-イル-メチル基、1H-ピラゾール-5-イル-メチル基、1H-トリアゾール-5-イル-メチル基等を例示することができる。

[0055] R^2 が低級アルカノイル基である場合の低級アルカノイル基とは、炭素数2~6個の直鎖状及び分岐状のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

[0056] R^2 が置換基を有することもある低級アルコキシカルボニル基である場合の置換基を有することもある低級アルコキシカルボニル基とは、水酸基または芳香族複素環基で置換されることのある上記低級アルコキシ基を意味し、例えばカルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2-ヒドロキシエトキシカルボニル基、ピリジリオキシカルボニル基等を挙げることができる。

[0057] R^2 が置換基を有することもある低級アルコキシ基である場合の置換基を有すること

31
76

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

[0058] R^2 が置換基を有することもあるアミノ基である場合の置換基を有することもあるアミノ基とは、無置換のアミノ基の他メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、2-ピリジルアミノ基、アセチルアミノ基等を意味する。さらに置換基を有することもあるアミノ基は、当該アミノ基を構成する窒素原子を構成成分として含む置換基を有する脂肪族複素環基であつてもよく、例えば、モルホリン-4-イル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基等を例示することができる。

[0059] R^2 が置換基を有することもあるフェニル基である場合の置換基を有することもあるフェニル基としては、無置換のフェニル基の他、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、水酸基、アミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、及びジメチルアミノカルボニル基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を意味する。これらの置換基は当該フェニル基とアミノ基との結合に対してパラ位に置換していることが望ましい。したがって、置換基を有することもあるフェニル基としては、フェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、4-ヒドロキシメチルフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-アミノカルボニルフェニル基、4-メチルアミノカルボニルフェニル基、4-ジメチルアミノカルボニルフェニル基等を例示することができる。

[0060] R^2 が複素環基である場合の芳香族複素環基としては、5員または6員の含窒素芳香族複素環基、例えば、2-ピリジル基、3-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、2-ピリダジニル基、1H-イミダゾール-2-イル基、1H-ピラゾール-5-イル基、1H-トリアゾール-5-イル基等を挙げることが出来る。

[0061] これらの中で、 R^2 としては、水素原子、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル基、アセトキシメチル基、メチルチ

3A
31

オプロピル基、メチルスルフィニルプロピル基、メチルスルホニルプロピル基、メチルカルボニルアミノエチル基、メトキシカルボニルアミノエチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基、2-クロロエチル基、ヒドロキシアセトキシメチル基、ジメチルアミノメチル基、カルボキシメトキシメチル基、メトキシカルボニルメトキシメチル基、エトキシカルボニルメトキシメチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基、(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル基、メルカプトメチル基、アセチル基、及びメトキシ基等を好ましい基として挙げる事ができ、また、水素原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アセトキシメチル基、メチルスルフィニルプロピル基、メチルスルホニルプロピル基、メトキシカルボニルアミノエチル基、ヒドロキシアセトキシメチル基、ジメチルアミノメチル基、カルボキシメトキシメチル基、エトキシカルボニルメトキシメチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基、(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル基、メルカプトメチル基、アセチル基、及びメトキシ基をさらに好ましい基として挙げる事ができる。さらに最も好ましい基としては、水素原子、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、ジメチルアミノメチル基、及びメトキシ基を挙げる事ができる。

[0062] $-NR^1R^2$ で示される置換基としては、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、(ヒドロキシメチル)アミノ基、N-メチル-N-(ヒドロキシメチル)アミノ基、(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ基を好ましい基として挙げる事ができる。

[0063] また、 R^1 と R^2 は、これらの基が結合している窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成してもよい。この場合の飽和複素環基は、当該窒素原子の他に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる同一または異なった1~3個の原子を構成成分として有していてもよい4~7員の飽和複素環基を意味し、具体例としてはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、ホモピペラジニル基、ホモピペリジニル基、ホモモルホニル基等が挙げられる。

- [0064] これらのうち、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサヒドロピリダジニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基およびホモピペラジニル基が好ましく、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基およびチオモルホニル基がより好ましい。
- [0065] これら4～7員の飽和複素環基には、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、水酸基、オキシ基、アミノ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1個または同一若しくは異なった2～3個の基が置換していてもよい。これらの置換基は置換し得る限りにおいて、同じ原子に置換していても良いし異なった原子に置換していても良い。当該飽和複素環基に置換し得る低級アルキル基とハロゲン原子としては、前記と同様のものが挙げられる。
- [0066] 4～7員の飽和複素環基がチオモルホニル基である場合、1個または2個のオキシ基が硫黄原子に置換している場合が好ましい。
- [0067] したがって、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒に置換基を有することもある4～7員の飽和の複素環基を形成する場合の具体例としては、アゼチジン-1-イル基、3-メチルアゼチジン-1-イル基、2, 2-ジメチルアゼチジン-1-イル基、3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル基、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基、2-オキシアゼチジン-1-イル基、3-オキシアゼチジン-1-イル基、3-フルオロアゼチジン-1-イル基、3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル基;ピロリジン-1-イル基、2, 2-ジメチルピロリジン-1-イル基、3, 3-ジメチルピロリジン-1-イル基、2-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3, 4-ジヒドロキシメチルピロリジン-1-イル基、2-オキソピロリジン-1-イル基、3-オキソピロリジン-1-イル基、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル基、3-アミノピロリジン-1-イル基;ピラゾリジン-1-イル基、2-メチルピラゾリジン-1-イル基、2-ヒドロキシピラゾリジン-1-イル基、3-オキソピラゾリジン-1-イル基、3, 5-ジオキソピラゾリジン-1-イル基;イミダゾリジン-1-イル基、3-メチルイミダゾリジン-1-イル基、2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、4-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-4-

オキソイミダゾリジン-1-イル基、2, 2-ジメチルイミダゾリン-1-イル基; ピペリジン-1-イル基、4-メチルピペリジン-1-イル基、2, 2-ジメチルピペリジン-1-イル基、3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル基、4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル基、4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、2-オキソピペリジン-1-イル基、3-オキソピペリジン-1-イル基、4-オキソピペリジン-1-イル基、4-アミノピペリジン-1-イル基、4-フルオロピペリジン-1-イル基、4-クロロピペリジン-1-イル基、3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル基、4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル基、3, 3-ジクロロピペリジン-1-イル基、4, 4-ジクロロピペリジン-1-イル基; ピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、4-エチルピペラジン-1-イル基、4-イソプロピルピペラジン-1-イル基、2-シクロプロピルピペラジン-1-イル基、3-シクロプロピルピペラジン-1-イル基、4-シクロプロピルピペラジン-1-イル基、4-シクロブチルピペラジン-1-イル基、2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル基、3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル基、2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル基、2-シクロプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル基、3-シクロプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル基、3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル基、2, 2, 4-トリメチルピペラジン-1-イル基、3, 3, 4-トリメチルピペラジン-1-イル基、4-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル基、4-ヒドロキシピペラジン-1-イル基、2-オキソピペラジン-1-イル基、3-オキソピペラジン-1-イル基、2-オキソ-4-メチルピペラジン-1-イル基、3-オキソ-4-メチルピペラジン-1-イル基、2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル基、3, 5-ジオキソピペラジン-1-イル基、2, 6-ジオキソピペラジン-1-イル基、2, 3-ジオキソ-4-メチルピペラジン-1-イル基、3, 5-ジオキソ-4-メチルピペラジン-1-イル基、3, 3, 4-トリメチル-5-オキソピペラジン-1-イル基、2, 2, 4-トリメチル-3-オキソピペラジン-1-イル基; ヘキサヒドロピリダジン-1-イル基、2-メチルヘキサヒドロピリダジン-1-イル基、3, 3-ジメチルヘキサヒドロピリダジン-1-イル基、4, 4-ジメチルヘキサヒドロピリダジン-1-イル基、6-ヒドロキシヘキサヒドロピリダジン-1-イル基、3-オキソヘキサヒドロピリダジン-1-イル基、6-オキソヘキサヒドロピリダジン-1-イル基; ヘキサヒドロ

40
AU

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

[0068] Yが $-OR^{1'}$ である場合、 $R^{1'}$ は、水素原子又は水酸基で置換基を有することもある低級アルキル基を示す。低級アルキル基は、前記同様、炭素数が1~6個の直鎖状、分鎖状又は環状のアルキル基を意味し、これらは1~2個の水酸基で置換されていてもよい。水酸基の置換位置は、置換し得る限りにおいて特に限定はない。したがっ

て、 R^1 としては、水素原子、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等を挙げることができる。これらの中で、水素原子、メチル基及びエチル基が好ましい。

[0069] Zは、酸素原子または硫黄原子を示す。

[0070] R^3 は、水素原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す。低級アルキル基は、前記同様、炭素数が1～6個の直鎖状、分鎖状又は環状のアルキル基を意味する。ハロゲン原子も前記と同様の基を示す。これらの中で、水素原子、メチル基及び塩素原子が好ましい。

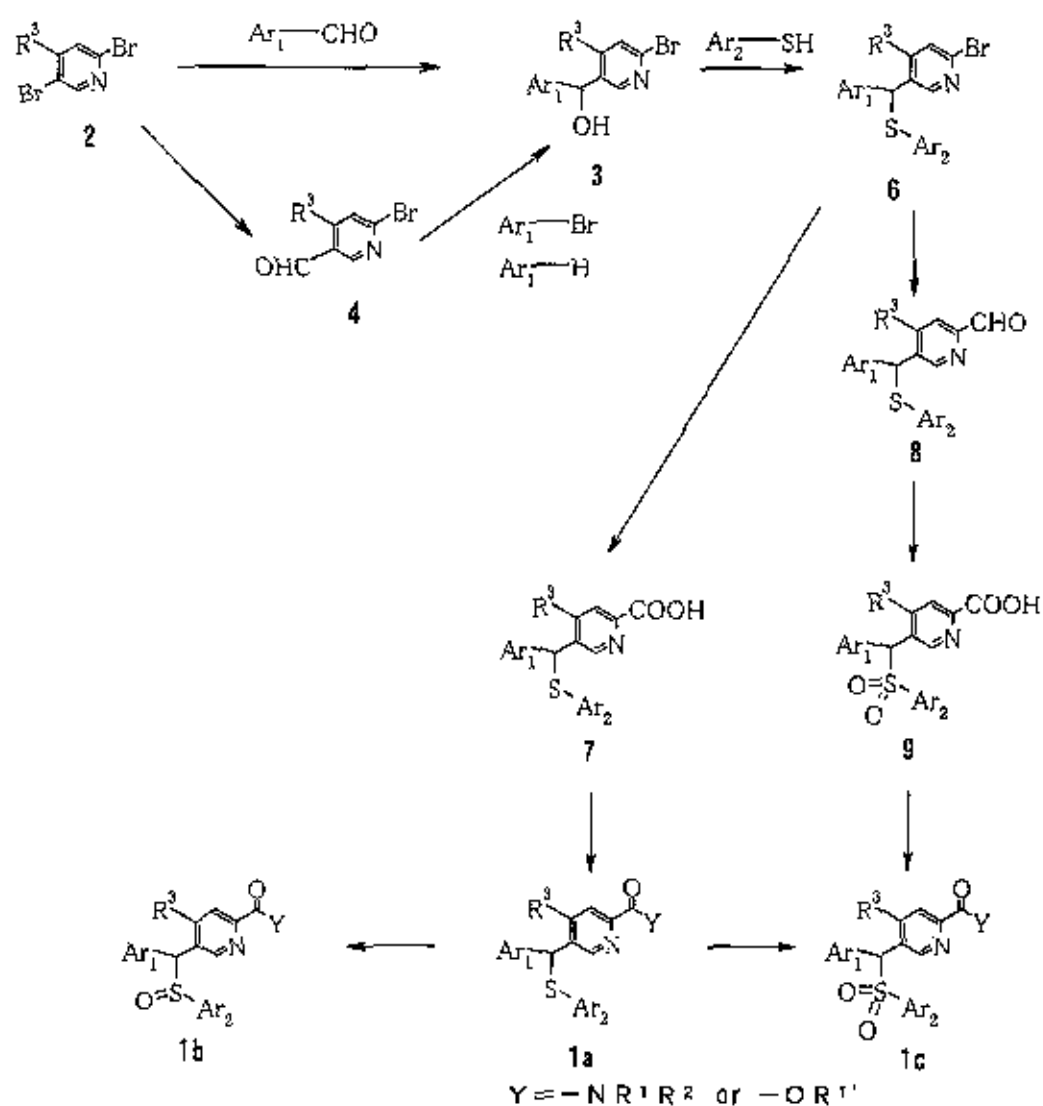
[0071] 一般式(1)における各置換基の組合せについて特に限定はないが、 Ar_1 が2, 5-ジフルオロフェニル基であり、 Ar_2 が4-フルオロフェニル基であり、Xが-SO-であり、Yがジメチルアミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基であることは、好ましい置換基の組合せの一例である。

[0072] さらに、 Ar_1 が2, 5-ジフルオロフェニル基又は2, 3, 6-トリフルオロフェニル基であり、 Ar_2 がフェニル基、4-フルオロフェニル基、又は6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル基であり、Xが-SO₂-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基またはアミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基であることも好ましい置換基の組合せの一例である。

[0073] このような好ましい置換基の組合せの一例として、例えば、 Ar_1 が2, 5-ジフルオロフェニル基であり、 Ar_2 が4-フルオロフェニル基であり、Xが-SO₂-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基であること;あるいは Ar_1 が2, 3, 6-トリフルオロフェニル基であり、 Ar_2 が4-フルオロフェニル基であり、Xが-SO₂-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基であること; Ar_1 が2, 3, 6-トリフルオロフェニル基であり、 Ar_2 がフェニル基であり、Xが-SO₂-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基であること; さらに Ar_1 が2, 3, 6-トリフルオロフェニル基であり、 Ar_2 が6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル基であり、Xが-SO₂-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基であることを挙げることができる。

42
A2

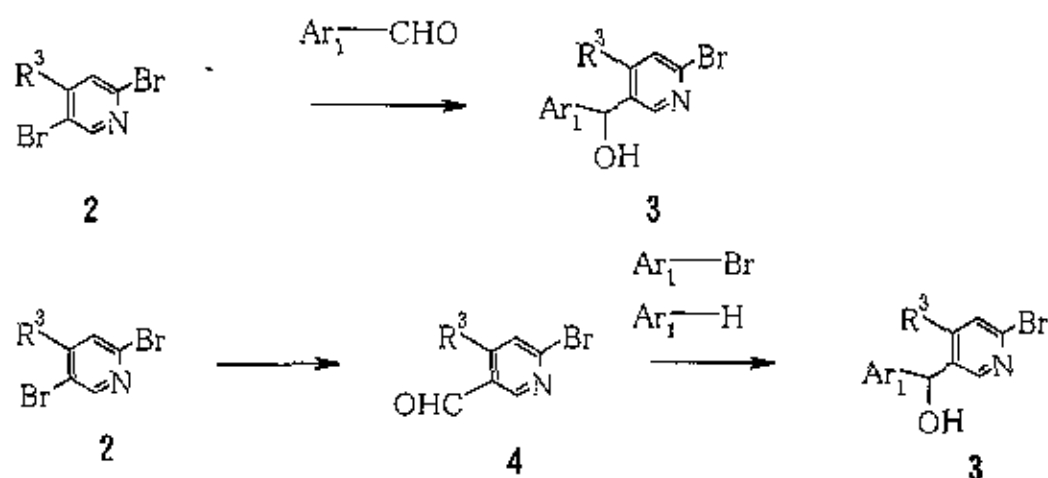
- [0074] 本発明の一般式(1)で示される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。
- [0075] 本発明の一般式(1)で示される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、磷酸塩、硝酸塩及び硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩及びマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。
- [0076] また、一般式(1)で示される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオン又はアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。
- [0077] 以下に、本発明の一般式(1)で示される化合物の製造方法について説明する。
- [0078] 本発明の一般式(1)で示される化合物、その塩およびそれらの溶媒和物は、既知の一般的化学的な製造方法の組み合わせにより製造することができ、以下に代表的な合成法を説明する。
- [0079] 以下に、本発明の一般式(1)においてZが酸素原子であるピリジン化合物(1:Z=O)の製造方法について、代表的な方法を示す。
- [0080] [化2]



[0081] (式中、 Ar_1 、 Ar_2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 及び Y は前記と同じものを示す。)

[0082] 1) アルコール誘導体(3)の製造法

[0083] [化3]



[0084] (式中、 Ar_1 及び R^3 は前記と同じものを示す。)

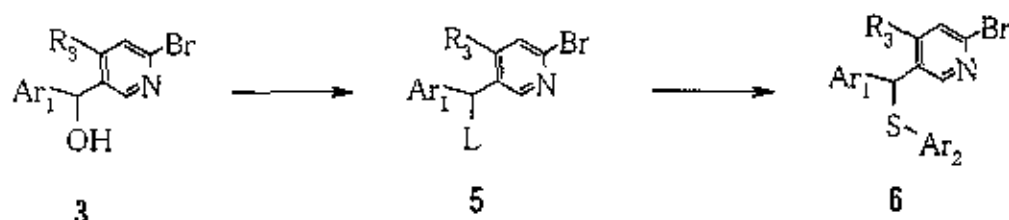
トルエン又はジエチルエーテルなどの溶媒中で、2, 5-ジブロモピリジン誘導体(2)に当量の有機金属試薬(代表的には、有機リチウム試薬、又はグリニャール試薬)を反応させることによりピリジンの5位を選択的にリチオ化できる。この溶液に求電子試薬として $\text{Ar}_1\text{---CHO}$ で示されるアルデヒドを加えることにより、アルコール誘導体(3)を得ることができる。

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

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

[0085] 2) スルフィド誘導体(6)の製造法

[0086] [化4]



[0087] (式中、Lは脱離基を示し、 Ar_1 、 Ar_2 、及び R_3 は前記と同じものを示す。)

アルコール誘導体(3)を化合物(5)に導いた後、得られた化合物(5)とチオール化合物(Ar_2-SH)を塩基存在下に反応させることによりスルフィド化合物(6)を製造することができる。この場合、チオール化合物は、アルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩(例えばリチウム、ナトリウム、カリウム)として用いてもよい。

[0088] 化合物(5)とチオール化合物(Ar_2-SH)との反応における温度は、通常 $-20 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温 $\sim 60^\circ\text{C}$ である。化合物(5)またはチオール化合物(Ar_2-SH)の種類によっては、これよりも高い反応温度が好ましい場合もあり、また、封管中で反応させることが好ましい場合がある。反応時間は通常0.5時間 $\sim$ 1日である。

[0089] 塩基としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物(例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム);アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類(例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド);アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド);アルカリ金属、アルカリ土類金属(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム);アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の炭酸塩(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀);アルカリ金属の炭酸水素塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム);アルキルリチウム(例えば、n-ブチルリチウム)又はアルキルグリニャール(例えば、メチルマグネシウムブロマイド);酸化銀等の無機塩基、あるいはアミン類(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン);塩基性複素環化合物(例えば、ジメチルアミノピリジンピリジン-、イミダゾール、2,6-ルチジン、コリジン、1,8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4, 3, 0]ノン-

5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン)等の有機塩基等が挙げることができる。

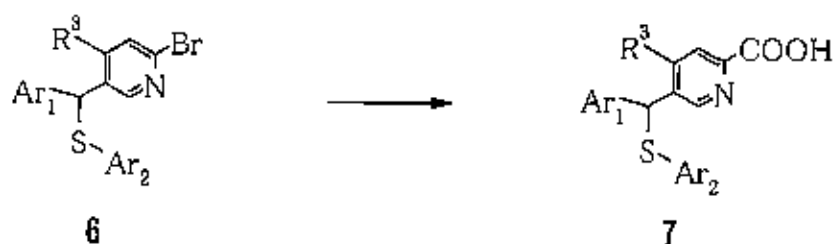
[0090] 溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができる、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中でも、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

[0091] 脱離基Lを有する化合物(5)はアルコール誘導体(3)から公知の方法によって水酸基を脱離基に変換することにより製造することができる。Lで示される脱離基としては、ハロゲン原子(塩素、臭素、ヨウ素等)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基(メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀芳香族炭化水素スルホニルオキシ基等が挙げられる。芳香族炭化水素スルホニルオキシ基の置換基としては、1~3個のハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基等が挙げられる。脱離基の好ましい例としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、1-ナフタレンスルホニルオキシ基、2-ナフタレンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

尚、上記の製造工程中で用いたチオール化合物(Ar₂-SH)は、公知化合物、又はこの分野の当業者に周知な方法を組み合わせることにより製造することができる。

[0092] 3)ピリジン-2-カルボン酸誘導体(7)の製造法

[0093] [化5]



[0094] (式中、Ar₁、Ar₂、及びR³は前記と同じものを示す。)

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

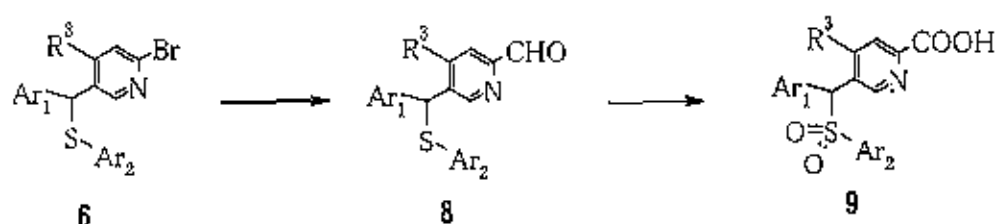
とができる。

- [0095] 有機溶媒としては、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどエーテル系溶媒、トルエンなどの炭化水素系溶媒、又はヘキサメチルホスホラミド(HMPA)、又はこれらを組み合わせても良い。有機金属試薬としては等量～過剰量、好ましくは等量のアルキルリチウム(例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等)を反応させる。反応における温度は、通常-100～50℃、好ましくは-78～0℃である。攪拌する時間は通常0.1時間～1日である。

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

- [0096] 4)ピリジン-2-カルボン酸誘導体(9)の製造法

- [0097] [化6]



- [0098] (式中、 Ar_1 、 Ar_2 、及び R^3 は前記と同じものを示す。)

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

- [0099] 有機溶媒としては、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどエーテル系溶媒、又はトルエンなどの炭化水素系溶媒、又はヘキサメチルホスホラミド(HMPA)、又はこれらを組み合わせても良い。有機金属試薬としては等量～過剰量、好ましくは等量のアルキルリチウム(例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等)を反応させる。反応における温度は、通常-100～50℃、好ましくは-78～0℃である。攪拌する時間は通常0.1時間～3日である。

この反応溶液中に、ジメチルホルムアミド又はギ酸エチルなどのギ酸エステルを加える。

反応における温度は通常 $-100\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-78\sim 0^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は通常0.1時間～3日である。得られたピリジン-2-カルバルデヒド誘導体(8)は、溶媒中で酸化剤により酸化することによりピリジン-2-カルボン酸誘導体(9)を製造することができる。

- [0100] 反応温度は通常 $-20\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、反応時間は0.5時間から3日間である。溶媒としては、有機酸(例えばギ酸、酢酸)、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、ギ酸、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール等が好ましい。
- [0101] 酸化剤としては、過酸化水素、有機過酸化化合物(例えば、過ギ酸、過酢酸、メタクロロ過安息香酸)、メタ過沃素酸塩(例えば、メタ過沃素酸ナトリウム)、硝酸アシル、四酸化二窒素、ハロゲン、N-ハロゲン化合物(例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-ブromoコハク酸イミド)、ヒドロペルオキシド(例えば、t-ブチルヒドロペルオキシド)、ヨードベンゼンジアセテート、ヨードベンゼンジクロリド、ジ亜塩素酸t-ブチル、塩化スルフリル、一重項酸素、オゾン、セレンオキシド、セレニン酸等が挙げられる。
- [0102] 具体的な反応条件の例を挙げると、ギ酸溶媒中でピリジン-2-カルバルデヒド誘導体(8)に1～2当量の過酸化水素を加えて、室温で約1時間から2日間処理することによりピリジン-2-カルボン酸誘導体(9)を製造することができる。
- [0103] 5) ピリジン-2-カルボキサミド誘導体(1aN)、(1cN)の製造法
本発明中のピリジン誘導体に関してピリジン-2-カルボキサミド誘導体(1aN)又は(1cN)は、下記のように、溶媒中でピリジン-2-カルボン酸誘導体(7)又は(9)、1級若しくは2級アミン(HNR^1R^2)又はその塩、及び縮合剤を加えることにより製造することができる。
- [0104] [化7]



[0105] (式中、 Ar_1 、 Ar_2 、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は前記と同じものを示す。)

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

[0106] 縮合剤としては、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム等が挙げられ、これに1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及び/又はN-エチルジイソプロピルアミン等の3級アミンを添加しても良い。

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

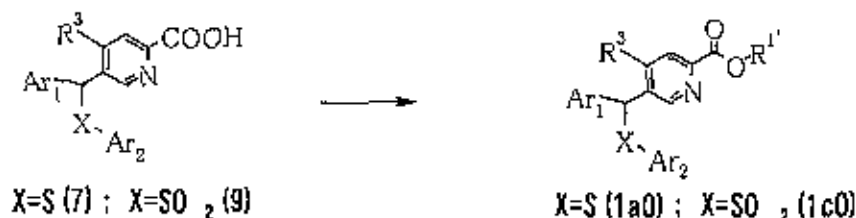
具体的な反応例を挙げるとピリジン-2-カルボン酸誘導体(7)又は(9)に、室温で過剰量の塩化チオニルを加える。極少量のジメチルホルムアミドが共存していた方が好ましく、溶媒を用いた場合には塩化メチレン、クロロホルム等が好ましい。これを濃縮した後に、溶媒で希釈して等量から過剰量のアミンを加えることによりピリジン-2-カルボキサミド誘導体(1aN)又は(1cN)を製造することができる。溶媒にはテトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、又はジメチルホルムアミド等が好ましく、この時に、塩基として、トリエチルアミン等の3級アミン、又はピリジン等の芳香族アミンが存在していても良い。

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

[0107] 6) ピリジン-2-カルボキシラート誘導体(1aO)、(1cO)の製造法

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

[0108] [化8]



[0109] (式中、 Ar_1 、 Ar_2 、 $\text{R}^{1'}$ 、及び R^3 は前記と同じものを示す。)

反応温度は通常 $-20 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 50^\circ\text{C}$ であり、反応時間は通常0.5時間から3日である。溶媒としては、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等が好ましい。

[0110] 縮合剤としては、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が挙げられ、これに0.1から2等量の4-ジメチルアミノピリジン等のアミンが共存しても良い。

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

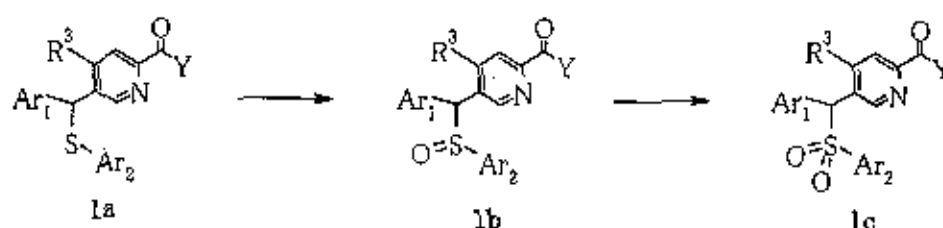
具体的な反応例を挙げるとピリジン-2-カルボン酸誘導体(7)又は(9)に、室温で過剰量の塩化チオニルを加える。極少量のジメチルホルムアミドが共存していた方が好ましく、溶媒を用いた場合には塩化メチレン、クロロホルム等が好ましい。これを濃縮した後に、溶媒で希釈して等量から過剰量のアルコール及び塩基を加えることによりピリジン-2-カルボキシラート誘導体(1aO)又は(1cO)を製造することができる。溶媒にはテトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、又はジメチルホルムアミド等が好ましく、この時に、塩基として、トリエチルアミン又はピリジン等の3級アミン又は芳香族アミンが存在していても良い。

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

[0111] 7) ピリジン誘導体(1b)(1c)の製造法

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

[0112] [化9]



[0113] (式中、Ar₁、Ar₂、R³、及びYは前記と同じものを示す。)

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

[0114] 溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、カルボン酸系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキッド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、酢酸等が好ましい。

[0115] 酸化剤としては、過酸化水素、有機過酸化化合物(例えば、過酢酸、メタクロロ過安息香酸)、メタ過酸素酸塩(例えば、メタ過酸素酸ナトリウム)、硝酸アシル、四酸化二窒素、ハロゲン、N-ハロゲン化合物(例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド)、ヒドロペルオキシド(例えば、t-ブチルヒドロペルオキシド)、ヨードベンゼンジアセテート、ヨードベンゼンジクロリド、ジ亜塩素酸t-ブチル、塩化スルフリル、一重項酸素、オゾン、セレンオキシド、セレニン酸等が挙げられる。

[0116] 具体的な反応条件の例を挙げると、塩化メチレン、テトラヒドロフラン-水、メタノール等の溶媒中で、スルフィド化合物(1a)と1~2当量のメタクロロ過安息香酸、又は過酸素酸ナトリウムを加えて、0~100℃で約1時間から2日間処理することにより、

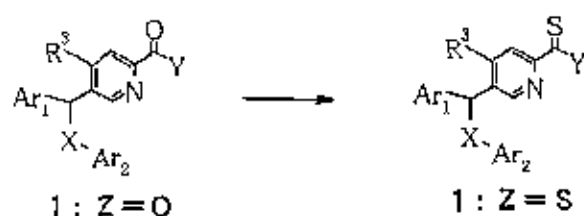
スルフィニル化合物(1b)を製造することができる。或いは、スルフィド化合物(1a)と2～5当量の酸化剤(例えば、メタクロロ過安息香酸、過沃素酸ナトリウム、過酸化水素、過酸化水素-アンモニウムモリブデートなど)を塩化メチレン、テトラヒドロフラン-水、ギ酸、又はメタノール中0～100℃で約1時間から3日間反応させることにより、スルホン化合物(1c)を製造することができる。

[0117] また、光学活性なスルホキシド(1b)を製造する場合には、酸化剤として、チタニウムテトライソプロポキシド/光学的に純粋な酒石酸ジエチル/トープチルヒドロペルオキシド、チタニウムテトライソプロポキシド/光学的に純粋な酒石酸ジエチル/過酢酸等を用いればよい。

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

[0118] 8) ピリジル-2-チオアミド誘導体(1:Y=NR¹R², Z=S)、ピリジル-2-チオカルボキシレート誘導体(1:Y=OR¹, Z=S)の製造法

[0119] [化10]



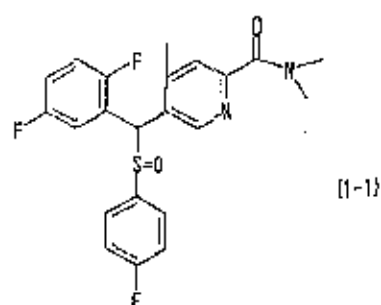
[0120] (式中、Ar₁、Ar₂、R³、X、及びYは前記と同じものを示す。)

ピリジル-2-カルボキサミド誘導体(1:Y=NR¹R², Z=O)又はピリジル-2-カルボキシレート誘導体(1:Y=OR¹, Z=O)は公知の方法によりピリジル-2-チオアミド誘導体(1:Y=NR¹R², Z=S)、ピリジル-2-チオカルボキシレート誘導体(1:Y=OR¹, Z=S)へ変換することができる。一例を挙げるならば、ピリジル-2-カルボキサミド誘導体(1:Y=NR¹R², Z=O)又はピリジル-2-カルボキシレート誘導体(1:Y=OR¹, Z=O)に溶媒中で、1から5等量のLawesson's試薬(2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド)を加えればよい。溶媒としてはトルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン等が好ましく、反応温度は0℃から200℃、好ましくは室温から130℃で

53/3

あり、反応時間は通常0.5時間から3日間である。

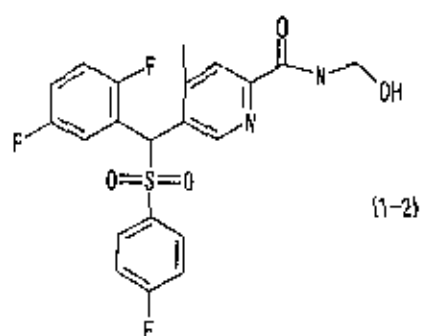
- [0121] 以上で例示した本発明化合物ピリジン誘導体(1)の製造方法においては、窒素原子、水酸基、カルボキシル基等の置換基を保護する必要がある場合もあり、その場合には適宜除去可能な公知の一般的な保護基を用いてもよく、これらの保護基は必要な時に有機合成化学上知られている一般的な方法により除去できる。
- [0122] また、本発明化合物ピリジン誘導体(1)のY($-NR^1R^2$)について、 R^1 及び/又は R^2 の基が水素原子の場合は、さらに構造変換することも可能である。一例を挙げるならば、カルボキサミド($R^1, R^2=H$)の場合には、エチレングリコールジメチルエーテル中でホルムアルデヒド水溶液と水酸化ナトリウム水溶液を反応させることにより、N-(ヒドロキシメチル)カルボキサミド($R^1=H, R^2=CH_2OH$)へと変換することができる。
- [0123] また、 R^1 及び/又は R^2 の基中に1もしくは複数の官能基を有する場合は、さらに構造変換することも可能である。例えば、 R^1 及び/又は R^2 の基中に水酸基を有している化合物は公知の方法により、エステル、カルバメート、又はハロゲンなどの基へ変換することができる。さらには、それらの基をアルコキシ、アミン、アミド、又はスルフィドなどの基へと変換することができる。このような変換は水酸基以外の様々な官能基についても可能であり、その変換方法は公知の技術で行うことができる。これらの変換工程に用いる試薬、溶媒及び反応条件は、この分野の当業者に周知のものを用いればよい。
- [0124] 本発明の一般式(1)で表される化合物は、in vitroで β アミロイド蛋白の産生・分泌を強力に阻害した。また本発明の一般式(1)で表される化合物は、経口投与によりin vivoにおいても β アミロイド蛋白の産生・分泌を強力に阻害した。以上の結果から、本発明の一般式(1)で表される化合物は β アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症、その他のアミロイド沈着に関係する疾患の予防治療薬として極めて有用であると考えられる。
- [0125] 特に、一般式(1)において、 Ar_1 が2,5-ジフルオロフェニル基であり、 Ar_2 が4-フルオロフェニル基であり、Xが $-SO-$ であり、Yがジメチルアミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基である、下記式(1-1)で表される化合物、
- [0126] [化11]

SA
SA

[0127] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルフィニル]メチル]-N, N, 4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミドは、経口投与により効果を示す用量と繰り返し投与により免疫抑制作用が生じる用量との間に充分の乖離が認められ、医薬品として優れた資質を有する化合物であると考えられた。

[0128] また、一般式(1)において、 Ar_1 が2, 5-ジフルオロフェニル基であり、 Ar_2 が4-フルオロフェニル基であり、Xが $-SO_2-$ であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基である、下記式(1-2)で表される化合物、

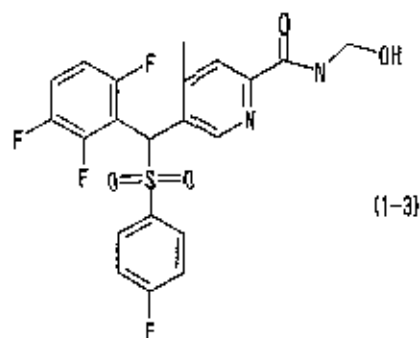
[0129] [化12]



[0130] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド;

一般式(1)において、 Ar_1 が2, 3, 6-トリフルオロフェニル基であり、 Ar_2 が4-フルオロフェニル基であり、Xが $-SO_2-$ であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基である、下記式(1-3)で表される化合物、

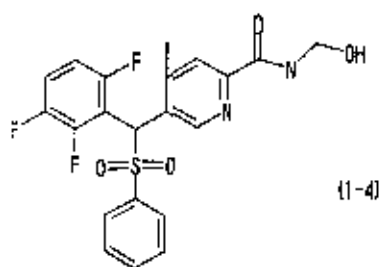
[0131] [化13]



[0132] 5-[[(4-フルオロフェニル)スルホニル] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル] -N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド;

一般式(1)において、 Ar_1 が2, 3, 6-トリフルオロフェニル基であり、 Ar_2 がフェニル基であり、Xが $-SO_2-$ であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基である、下記式(1-4)で表される化合物、

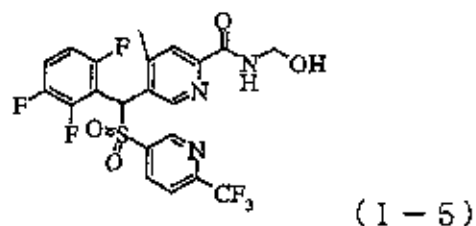
[0133] [化14]



[0134] N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-[(フェニルスルホニル) (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド;および

一般式(1)において、 Ar_1 が2, 3, 6-トリフルオロフェニル基であり、 Ar_2 が6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル基であり、Xが $-SO_2-$ であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基である、下記式(1-5)で表される化合物、

[0135] [化15]



- [0136] N-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル](2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミドについても、経口投与により化合物(1-1)と同様の効果が認められ、同じく医薬品としての高い資質を有するものと考えられた。
- [0137] 本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり1mgから1g、好ましくは10mgから300mgの範囲である。また動物用としての投与量は、投与の目的(治療或いは予防)、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重1kg当たり0.1mgから200mg、好ましくは0.5mgから100mgの範囲である。この一日量を一日1回、あるいは2〜4回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。
- [0138] 本発明化合物を含有する医薬組成物は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする医薬組成物の剤形としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。
- [0139] 注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一回投与量を一の容器に収納してもよく、また多投与量を一の容器に収納してもよい。
- [0140] また外用製剤として液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー、貼付剤等を例示できる。
- [0141] 固形製剤としては本発明化合物とともに薬学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。
- [0142] 液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

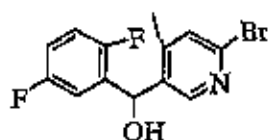
実施例

- [0143] 以下、本発明を実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明の範囲は下記実施

例に限定されることはない。なお、以下の実施例においてE体、Z体の記載がしていない場合、得られる化合物はE体又はZ体のいずれか一方である。

[0144] 参考例1: (6-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メタノール

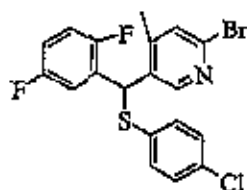
[0145] [化16]



[0146] 2, 5-ジブロモ-4-メチルピリジン (3. 00g, 12. 0mmol) のジエチルエーテル (120ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、 -78°C にて *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1. 60M, 8. 22ml, 13. 2mmol) を加えた。反応混合物を30分間攪拌した後、2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド (1. 34ml, 12. 0mmol) を加えた。同温にて1時間攪拌した後、室温にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1. 26g, 4. 01mmol, 34%) を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 27 (3H, s), 2. 53 (1H, d, $J=4. 2\text{Hz}$), 6. 22 (1H, d, $J=4. 2\text{Hz}$), 6. 95–7. 06 (2H, m), 7. 08–7. 14 (1H, m), 7. 29 (1H, s), 8. 36 (1H, s).
 MS m/z : 314, 316 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0147] 実施例1: 2-ブロモ-5-[[(4-クロロフェニル) チオ] (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル]-4-メチルピリジン

[0148] [化17]



[0149] (6-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メタノール

(1. 25g, 3. 98mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液に窒素雰囲気下、0℃にて塩化チオニル(2. 90ml, 39. 8mmol)及びN, N-ジメチルホルムアミド(0. 20ml)を加え室温にて30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に塩化メチレンを加え飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

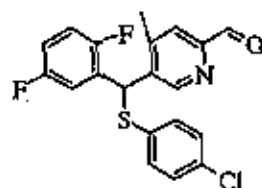
得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド(45ml)溶液に窒素雰囲気下、0℃にて4-クロロベンゼンチオール(575mg, 3. 98mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液、次いで炭酸カリウム(550mg, 3. 98mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に0℃にて酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=20:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1. 48g, 3. 36mmol, 84%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 31(3H, s), 5. 77(1H, s), 6. 92–7. 03(2H, m), 7. 19–7. 25(4H, m), 7. 28–7. 34(1H, m), 7. 29(1H, s), 8. 39(1H, s).

MS m/z : 440, 442($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0150] 実施例2: 5-[[[(4-クロロフェニル)チオ](2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

[0151] [化18]



[0152] 2-ブromo-5-[[[(4-クロロフェニル)チオ](2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(1. 48g, 3. 36mmol)のトルエン(40ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78℃にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1. 60M, 2. 52ml, 4. 03mmol)を加えた。反応混合物を1時間攪拌した後、同温にてN, N-ジメチルホルムア

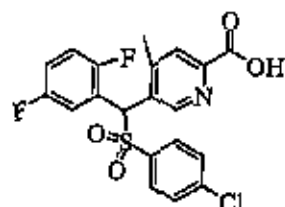
ミド(0.312ml, 4.03mmol)を加えた。反応混合物を30分間攪拌した後、同温にて水を加え室温まで昇温した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(419mg, 1.07mmol, 32%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.43(3H, s), 5.88(1H, s), 6.94–7.05(2H, m), 7.20–7.27(4H, m), 7.36–7.42(1H, m), 7.75(1H, s), 8.79(1H, s), 10.02(1H, s).

MS m/z : 390($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0153] 実施例3: 5-[[[(4-クロロフェニル)スルホニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0154] [化19]



[0155] 5-[[[(4-クロロフェニル)チオ](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド(415mg, 1.06mmol)のギ酸(20ml)溶液に31%過酸化水素水(2ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取り水にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し1規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(347mg, 0.79mmol, 74%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.31(3H, s), 5.98(1H, s), 6.93–7.01(1H, m), 7.03–7.10(1H, m), 7.44–7.48(2H, m), 7.61–7.65(2H, m), 7.72–7.78(1H, m), 8.03(1H, s), 9.22(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 1739, 1712, 1495, 1417, 1311, 1155, 1092, 727.

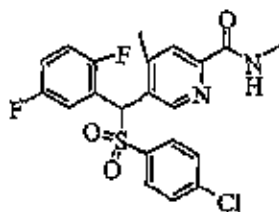
mp: 208–209°C.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{14}ClFNO_2S$: C, 54.86; H, 3.22; Cl, 8.10; F, 8.68; N, 3.20; S, 7.32. Found: C, 54.55; H, 3.15; Cl, 8.02; F, 8.60; N, 3.25; S, 7.44.

MS m/z : 438 ($M^+ + H$).

[0156] 実施例4: 5-[[(4-クロロフェニル)スルホニル] (2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N,4-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

[0157] [化20]



[0158] 5-[[(4-クロロフェニル)スルホニル] (2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸 (88mg, 0.20mmol) の塩化メチレン (2ml) 溶液に、室温にてメチルアミン塩酸塩 (15mg, 0.22mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (30mg, 0.22mmol)、4-メチルモルホリン (0.048ml, 0.44mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (42mg, 0.22mmol) を加えた。室温にて5時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (73mg, 0.16mmol, 81%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 3.04 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 5.96 (1H, s), 6.92–7.08 (2H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.74–7.81 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.00 (1H, br d, $J=5.1\text{Hz}$), 9.13 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1674, 1533, 1495, 1329, 1151.

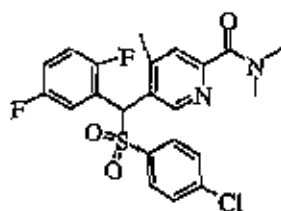
mp: 200–201°C.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{17}ClF_2N_2O_3S$: C, 55.94; H, 3.80; Cl, 7.86; F, 8.43; N, 6.21; S, 7.11. Found: C, 55.70; H, 3.72; Cl, 7.91; F, 8.51; N, 6.17; S, 7.26.

MS m/z : 451 ($M^+ + H$).

[0159] 実施例5: 5-[[[(4-クロロフェニル)スルホニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド

[0160] [化21]



[0161] 実施例3で得られた5-[[[(4-クロロフェニル)スルホニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(88mg, 0.20mmol)の塩化メチレン(2ml)溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩(18mg, 0.22mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(30mg, 0.22mmol)、4-メチルモルホリン(0.048ml, 0.44mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(42mg, 0.22mmol)を加えた。室温にて6時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(83mg, 0.18mmol, 89%)を白色固体として得た。

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.24(3H, s), 3.14(6H, s), 5.96(1H, s), 6.91–6.98(1H, m), 7.00–7.07(1H, m), 7.44(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.47(1H, s), 7.65(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.72–7.78(1H, m), 9.16(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 1633, 1493, 1327, 1151, 1084.

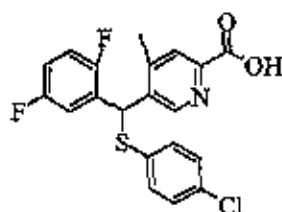
mp: 207–208°C.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{19}ClF_2N_2O_3S$: C, 56.84; H, 4.12; Cl, 7.63; F, 8.17; N, 6.03; S, 6.90. Found: C, 56.53; H, 4.08; Cl, 7.53; F, 8.25; N, 5.93; S, 7.00.

MS m/z : 465 ($M^+ + H$).

[0162] 実施例6: 5-[[[(4-クロロフェニル)チオ](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0163] [化22]



[0164] 実施例1で得られた2-ブromo-5-[[[(4-クロロフェニル)チオ](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(5.04g, 11.4mmol)のトルエン(100ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78°Cにてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.54M, 8.91ml, 13.7mmol)を加えた。反応混合物を-40°Cにて30分間攪拌した後、再び-78°Cまで冷却し、二酸化炭素を吹き込んだ。反応混合物を30分間攪拌した後、室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物を減圧濃縮後、残渣にクロロホルムを加え、1規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。塩化メチレン:メタノール=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(2.06g, 5.08mmol, 44%)を白色固体として得た。

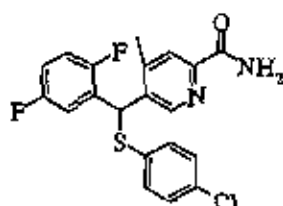
1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.46(3H, s), 5.88(1H, s), 6.95–7.05(2H, m), 7.24(4H, s), 7.36–7.42(1H, m), 8.02(1H, s), 8.61(1H, s).

MS m/z : 406 ($M^+ + H$).

[0165] 実施例7: 5-[[[(4-クロロフェニル)チオ](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-

4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0166] [化23]



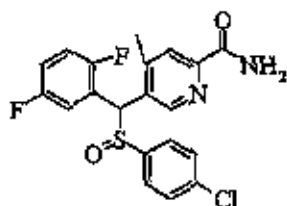
[0167] 5-[[[(4-クロロフェニル)チオ](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(406mg, 1.00mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム(781mg, 1.50mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(203mg, 1.50mmol)、塩化アンモニウム(107mg, 2.00mmol)、及びN-エチルジイソプロピルアミン(0.697ml, 4.00mmol)を加えた。室温にて12時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチルを加え、0.5規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(398mg, 0.98mmol, 98%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.42(3H, s), 5.55(1H, br s), 5.88(1H, s), 6.93-7.04(2H, m), 7.22(4H, s), 7.35-7.41(1H, m), 7.77(1H, br s), 8.00(1H, s), 8.58(1H, s).

MS m/z : 405 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0168] 実施例8: 5-[[[(4-クロロフェニル)スルフィニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0169] [化24]



[0170] 5-[[(4-クロロフェニル)チオ] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド (395mg, 0.98mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸 (259mg, 0.98mmol) を加えた。室温にて14日間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (243mg, 0.58mmol, 59%) を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.95 (2.1H, s), 2.15 (0.9H, s), 5.35 (0.3H, s), 5.37 (0.7H, s), 5.51-5.62 (1H, m), 6.88-7.08 (2H, m), 7.23-7.55 (5H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 7.94 (0.7H, s), 7.99 (0.3H, s), 8.87 (0.7H, m), 9.05 (0.3H, s).

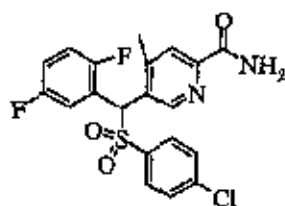
IR (ATR) cm^{-1} : 3126, 1695, 1595, 1493, 1421, 1053, 823.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 57.08; H, 3.59; Cl, 8.42; F, 9.03; N, 6.66; S, 7.62. Found: C, 56.75; H, 3.59; Cl, 8.35; F, 9.06; N, 6.65; S, 7.71.

MS m/z : 421 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0171] 実施例9: 5-[[(4-クロロフェニル)スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0172] [化25]



[0173] 5-[[(4-クロロフェニル)スルフィニル] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド (105mg, 0.25mmol) の塩化メチレン (5ml) 溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸 (66mg, 0.25mmol) を加えた。室温にて5日間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層

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

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 5.57 (1H, br s), 5.97 (1H, s), 6.92–7.00 (1H, m), 7.01–7.09 (1H, m), 7.44 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.75–7.81 (1H, m), 7.82 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 9.16 (1H, s).

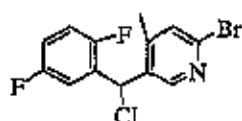
IR (ATR) cm^{-1} : 3442, 3288, 1701, 1493, 1315, 1153, 1088.

mp: 241–242°C.

MS m/z : 437 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0174] 参考例2: 2-プロモ-5-[クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン

[0175] [化26]



[0176] 参考例1で得られた(6-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メタノール(9.42g, 30.0mmol)の塩化メチレン(150ml)溶液に、0°Cにて塩化チオニル(21.9ml, 300mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.232ml)を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物(9.82g, 29.5mmol, 98%)を褐色固体として得た。

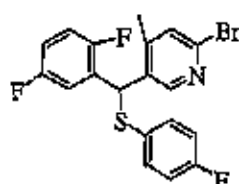
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 6.42 (1H, s), 7.01–7.07 (2H, m), 7.26–7.32 (1H, m), 7.33 (1H, s), 8.31 (1H, s).

MS m/z : 332, 334 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0177] 実施例10: 2-プロモ-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)

チオ]メチル]-4-メチルピリジン

[0178] [化27]



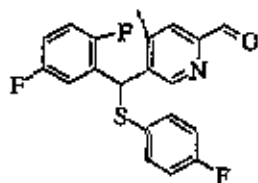
[0179] 2-ブロモ-5-[(クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル)-4-メチルピリジン(6.44g, 19.4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液にアルゴン雰囲気下、0℃にて4-フルオロベンゼンチオール(2.06ml, 19.4mmol)、次いで炭酸カリウム(2.94g, 21.3mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=30:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(8.20g, 19.3mmol, 100%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.28(3H, s), 5.72(1H, s), 6.91-6.98(4H, m), 7.27-7.34(3H, m), 7.28(1H, s), 8.43(1H, s).

MS m/z : 424, 426 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0180] 実施例11: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

[0181] [化28]



[0182] 2-ブロモ-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン(8.10g, 19.1mmol)のトルエン(200ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78℃にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.54M, 22.3ml, 34

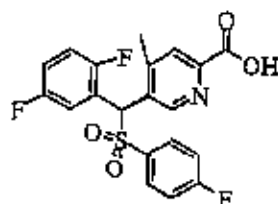
、4mmol)を加えた。反応混合物を30分間攪拌した後、同温にてN、N-ジメチルホルムアミド(1.63ml, 21.0mmol)を加えた。反応混合物を30分間攪拌した後、同温にて水を加え室温まで昇温した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(4.27g, 11.4mmol, 60%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.39(3H, s), 5.83(1H, s), 6.92–7.00(4H, m), 7.30–7.36(2H, m), 7.37–7.43(1H, m), 7.73(1H, s), 8.83(1H, s), 10.03(1H, s).

MS m/z : 374($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0183] 実施例12: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0184] [化29]



[0185] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド(4.22g, 11.3mmol)のギ酸(100ml)溶液に31%過酸化水素水(10ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し0.1規定塩酸にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し0.1規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(4.34g, 10.3mmol, 91%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.30(3H, s), 5.97(1H, s), 6.91–6.99(1H, m), 7.03–7.10(1H, m), 7.16(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.68–7.78(3

H, m), 8.02(1H, s), 9.23(1H, s).

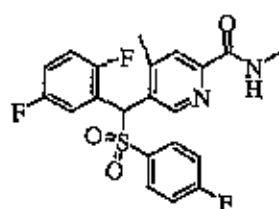
IR(ATR)cm⁻¹:3361, 1763, 1593, 1493, 1402, 1288, 1236, 1149.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₄F₃NO₃S: C, 57.01; H, 3.35; F, 13.53; N, 3.32; S, 7.61. Found: C, 56.87; H, 3.23; F, 13.54; N, 3.39; S, 7.86.

MS m/z:422(M⁺+H).

[0186] 実施例13:5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N,4-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

[0187] [化30]



[0188] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(105mg, 0.25mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に、室温にてメチルアミン塩酸塩(19mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(37mg, 0.28mmol)、4-メチルモルホリン(0.061ml, 0.55mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(53mg, 0.28mmol)を加えた。室温にて2時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=7:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(73mg, 0.17mmol, 67%)を白色固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:2.20(3H, s), 3.04(3H, d, J=5.1Hz), 5.95(1H, s), 6.92-6.99(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.10-7.17(2H, m), 7.66-7.72(2H, m), 7.75-7.80(1H, m), 7.96(1H, s), 8.01(1H, br d, J=5.1Hz), 9.14(1H, s).

IR(ATR)cm⁻¹:1672, 1591, 1533, 1493, 1327, 1294, 1236, 1146, 1082

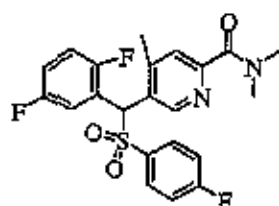
mp: 201–202°C.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{17}F_3N_2O_3S$: C, 58.06; H, 3.94; F, 13.12; N, 6.45; S, 7.38. Found: C, 58.05; H, 3.83; F, 13.05; N, 6.47; S, 7.51.

MS m/z : 435 ($M^+ + H$).

[0189] 実施例14: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド

[0190] [化31]



[0191] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(105mg, 0.25mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩(23mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(37mg, 0.28mmol)、4-メチルモルホリン(0.061ml, 0.55mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(53mg, 0.28mmol)を加えた。室温にて3時間撹拌した後、反応混合物に水を加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=3:2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(77mg, 0.17mmol, 69%)を白色固体として得た。

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.23(3H, s), 3.14(6H, s), 5.95(1H, s), 6.90–6.97(1H, m), 7.00–7.07(1H, m), 7.11–7.18(2H, m), 7.47(1H, s), 7.70–7.78(3H, m), 9.18(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 1633, 1589, 1493, 1404, 1327, 1294, 1236, 1147, 1084

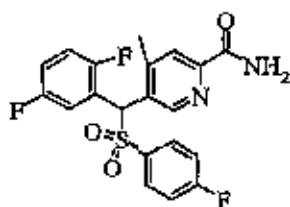
mp: 176–177°C.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{19}F_3N_2O_3S$: C, 58.92; H, 4.27; F, 12.71; N, 6.25; S, 7.15. Found: C, 58.74; H, 4.18; F, 12.68; N, 6.32; S, 7.26.

MS m/z : 449 ($M^+ + H$).

[0192] 実施例15: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0193] [化32]



[0194] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(211mg, 0.50mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム(390mg, 0.75mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(101mg, 0.75mmol)、塩化アンモニウム(54mg, 1.00mmol)、及びN-エチルジイソプロピルアミン(0.348ml, 2.00mmol)を加えた。室温にて5時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=7:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(154mg, 0.37mmol, 73%)を白色固体として得た。

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.22(3H, s), 5.58(1H, br s), 5.96(1H, s), 6.91–6.99(1H, m), 7.01–7.08(1H, m), 7.11–7.18(2H, m), 7.67–7.73(2H, m), 7.76–7.82(1H, m), 7.83(1H, br s), 7.98(1H, s), 9.17(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3429, 3168, 1691, 1589, 1491, 1421, 1313, 1234, 1146

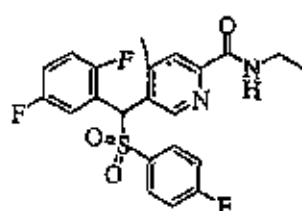
, 1080.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{15}F_3N_2O_3S$: C, 57.14; H, 3.60; F, 13.56; N, 6.66; S, 7.63. Found: C, 56.96; H, 3.56; F, 13.76; N, 6.67; S, 7.82.

MS m/z : 421 ($M^+ + H$).

[0195] 実施例16: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)][(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-エチル-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0196] [化33]



[0197] 実施例12で得られた5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)][(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(126mg, 0.30mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に、室温にてエチルアミン塩酸塩(27mg, 0.33mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(45mg, 0.33mmol)、4-メチルモルホリン(0.073ml, 0.66mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(63mg, 0.33mmol)を加えた。室温にて7日間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=7:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(120mg, 0.27mmol, 89%)を白色固体として得た。

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.27(3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.19(3H, s), 3.51(2H, dq, $J=7.4, 6.1$ Hz), 5.95(1H, s), 6.92-6.99(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.11-7.17(2H, m), 7.66-7.73(2H, m), 7.75-7.81(1H, m), 7.96(1H, s), 8.00(1H, br t, $J=6.1$ Hz), 9.14(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 1672, 1591, 1520, 1493, 1292, 1240, 1149.

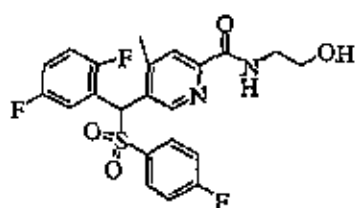
mp: 191-193°C.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{19}F_3N_2O_3S$: C, 58.92; H, 4.27; F, 12.71; N, 6.25; S, 7.15. Found: C, 58.64; H, 4.31; F, 12.84; N, 6.22; S, 7.20.

MS m/z : 449 ($M^+ + H$).

[0198] 実施例17: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0199] [化34]



[0200] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(421mg, 1.00mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、室温にて2-アミノエタノール(0.067ml, 1.10mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(149mg, 1.10mmol)、4-メチルモルホリン(0.12ml, 1.10mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(211mg, 1.10mmol)を加えた。室温にて7日間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=2:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(427mg, 0.92mmol, 92%)を白色固体として得た。

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.21(3H, s), 2.58(1H, br s), 3.63-3.68(2H, m), 3.85(2H, t, $J=4.9$ Hz), 5.95(1H, s), 6.92-6.99(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.11-7.18(2H, m), 7.67-7.73(2H, m), 7.75-7.80(1H, m), 7.96(1H, s), 8.40(1H, br t, $J=6.1$ Hz), 9.16(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3554, 3410, 1676, 1589, 1520, 1493, 1279, 1236, 1144.

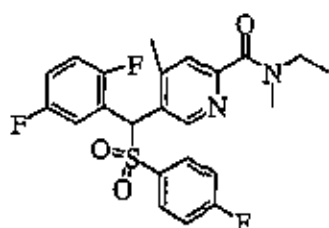
mp:153–154°C.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{19}F_3N_2O_4S$: C, 56.89; H, 4.12; F, 12.27; N, 6.03; S, 6.90. Found: C, 56.85; H, 4.05; F, 12.56; N, 6.03; S, 6.97.

MS m/z : 465 ($M^+ + H$).

[0201] 実施例18: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-エチル-N,4-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

[0202] [化35]



[0203] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(126mg, 0.30mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に、室温にてN-メチルエチルアミン(0.060ml, 0.66mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(45mg, 0.33mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(63mg, 0.33mmol)を加えた。室温にて4時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(38mg, 0.08mmol, 27%)を白色固体として得た。

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.19–1.30(3H, m), 2.23(3H, s), 3.10(3H, s), 3.47(1.2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.60(0.8H, q, $J=7.4$ Hz), 5.95(1H, s), 6.89–6.97(1H, m), 6.99–7.07(1H, m), 7.14(2H, t, $J=8.3$ Hz), 7.44(0.6H, s), 7.46(0.4H, s), 7.69–7.79(3H, m), 9.17(0.6H, s), 9.18(0.4H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1626, 1591, 1493, 1286, 1240, 1147, 1084.

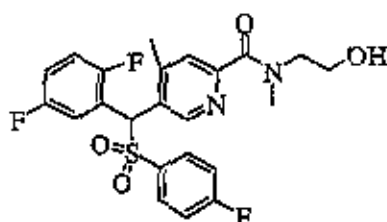
mp:165–167°C.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{21}F_3N_3O_3S$: C, 59.73; H, 4.58; F, 12.32; N, 6.06; S, 6.93. Found: C, 59.31; H, 4.31; F, 12.59; N, 6.00; S, 7.05.

MS m/z : 463 ($M^+ + H$).

[0204] 実施例19: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N,4-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

[0205] [化36]



[0206] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(337mg, 0.80mmol)の塩化メチレン(8ml)溶液に、室温にて2-(メチルアミノ)エタノール(0.077ml, 0.96mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(130mg, 0.96mmol)、4-メチルモルホリン(0.194ml, 1.76mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(184mg, 0.96mmol)を加えた。室温にて24時間攪拌した後、反応混合物を1規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(328mg, 0.69mmol, 85%)を白色固体として得た。

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.24(0.3H, s), 2.29(2.7H, s), 3.17(2.7H, s), 3.21(0.3H, s), 3.47-4.01(4H, m), 5.95(1H, s), 6.89-6.96(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.15(2H, t, $J=8.5$ Hz), 7.52(0.1H, s), 7.68(0.9H, s), 7.70-7.78(3H, m), 9.08(0.9H, s), 9.19(0.1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3228, 1626, 1591, 1495, 1236, 1149, 833.

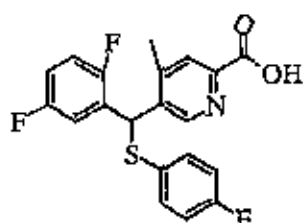
mp: 123-125°C.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{21}F_3N_3O_5S \cdot 0.25H_2O$: C, 57.20; H, 4.49; F, 11.80; N, 5.80; S, 6.64. Found: C, 57.13; H, 4.34; F, 11.92; N, 5.86; S, 6.84.

MS m/z : 479 ($M^+ + H$).

[0207] 実施例20:5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0208] [化37]



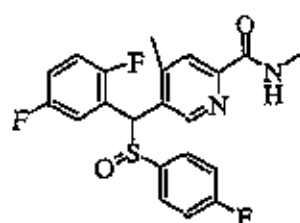
[0209] 実施例10で得られた2-ブロモ-5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン(1.39g, 3.28mmol)のトルエン(60ml)溶液にアルゴン雰囲気下、 -78°C にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.54M, 2.55ml, 3.93mmol)を加えた。同温にて1時間攪拌した後、二酸化炭素を吹き込んだ。反応混合物を2時間かけて室温まで昇温した後、0.1規定塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。塩化メチレン:メタノール=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール、ジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(815mg, 2.09mmol, 64%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 5.83 (1H, s), 6.89–7.03 (4H, m), 7.27–7.44 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.67 (1H, s).

MS m/z : 390 ($M^+ + H$).

[0210] 実施例21:5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルフィニル]メチル]-N,4-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

[0211] [化38]



[0212] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(307mg, 0.79mmol)の塩化メチレン(8ml)溶液に、室温にてメチルアミン塩酸塩(108mg, 1.58mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(213mg, 1.58mmol)、4-メチルモルホリン(0.347ml, 3.15mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(302mg, 1.58mmol)を加えた。室温にて16時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣の塩化メチレン(5ml)溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸(110mg, 0.41mmol)を加えた。室温にて1時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1にて展開、塩化メチレン:メタノール=4:1にて溶出)に付した。得られた分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(129mg, 0.31mmol, 39%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.94(1.95H, s), 2.13(1.05H, s), 3.04(1.95H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 3.05(1.05H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 5.32(0.35H, s), 5.35(0.65H, s), 6.87-7.13(4H, m), 7.27-7.35(2.35H, m), 7.48-7.54(0.65H, m), 7.92(0.65H, s), 7.97(0.35H, s), 8.00(0.35H, br d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.03(0.65H, br d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.84(0.65H, s), 9.01(0.35H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3359, 1664, 1591, 1529, 1491, 1228, 1086, 1051.

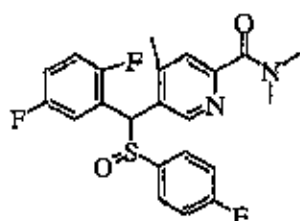
Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 60.28; H, 4.10; F, 13.62; N, 6.69

;S, 7.66, Found: C, 59.86; H, 4.04; F, 13.65; N, 6.65; S, 7.67.

MS m/z : 419 ($M^+ + H$).

[0213] 実施例22: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルフィニル]メチル]-N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド

[0214] [化39]



[0215] 実施例20で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(307mg, 0.79mmol)の塩化メチレン(8ml)溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩(130mg, 1.58mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(213mg, 1.58mmol)、4-メチルモルホリン(0.347ml, 3.15mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(302mg, 1.58mmol)を加えた。室温にて17時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣の塩化メチレン(5ml)溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸(112mg, 0.42mmol)を加えた。室温にて1時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2にて展開、塩化メチレン:メタノール=4:1にて溶出)に付した。得られた分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(78mg, 0.18mmol, 23%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.03(2H, s), 2.11(1H, s), 3.14(4H, s), 3.15(2H, s), 5.31(0.33H, s), 5.37(0.67H, s), 6.87-7.13(4H, m), 7.30-7.40(3H, m), 7.43(0.67H, s), 7.46(0.33H, s), 8.96(0.67

H, s), 9.03(0.33H, s).

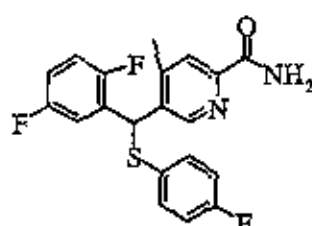
IR(ATR)cm⁻¹:1631, 1587, 1493, 1408, 1217, 1049.

Anal. Calcd for C₂₂H₁₉F₃N₃O₂S: C, 61.10; H, 4.43; F, 13.18; N, 6.48; S, 7.41. Found: C, 60.83; H, 4.36; F, 13.43; N, 6.44; S, 7.42.

MS m/z:433(M⁺+H).

[0216] 実施例23:5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0217] [化40]



[0218] 実施例20で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(178mg, 0.46mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム(357mg, 0.69mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(93mg, 0.69mmol)、塩化アンモニウム(49mg, 0.91mmol)、及びN-エチルジイソプロピルアミン(0.319ml, 1.83mmol)を加えた。室温にて5時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し標記化合物(156mg, 0.40mmol, 88%)を白色固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:2.38(3H, s), 5.56(1H, br s), 5.83(1H, s), 6.91-7.01(4H, m), 7.28-7.34(2H, m), 7.36-7.41(1H, m), 7.77(1H, br s), 7.99(1H, s), 8.61(1H, s).

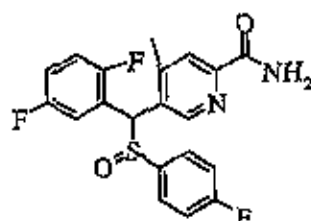
MS m/z:389(M⁺+H).

[0219] 実施例24:5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(4-フルオロフェニル)スルフィニル]

29
119

メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0220] [化41]



[0221] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(152mg, 0.39mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に、0°Cにて3-クロロ過安息香酸(104mg, 0.39mmol)を加えた。室温にて2時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=7:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(91mg, 0.23mmol, 58%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.95(1.9H, s), 2.14(1.1H, s), 5.33(0.37H, s), 5.36(0.63H, s), 5.51-5.64(1H, m), 6.87-7.14(4H, m), 7.27-7.37(2.37H, m), 7.49-7.56(0.63H, m), 7.80-7.90(1H, m), 7.94(0.63H, s), 7.98(0.37H, s), 8.87(0.63H, s), 9.05(0.37H, s).

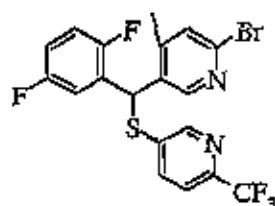
IR(ATR) cm^{-1} : 3458, 3377, 3155, 1697, 1491, 1421, 1348, 1227, 1082, 1043.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 59.40; H, 3.74; F, 14.09; N, 6.93; S, 7.93. Found: C, 59.29; H, 3.76; F, 13.88; N, 6.88; S, 7.93.

MS m/z : 405($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0222] 実施例25: 2-ブromo-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン

[0223] [化42]



[0224] ジチオ炭酸 O -エチル S -[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル](2.67 g, 10.0 mmol)のエタノール(30ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を加え、50℃にて2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、塩化メチレンにて洗浄した後、水層を1規定塩酸にて酸性とし、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-チオールを粗生成物として得た。

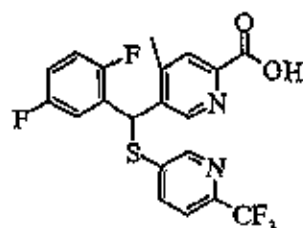
参考例1で得られた(6-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メタノール(3.14g, 10.0 mmol)の塩化メチレン(50ml)溶液に、0℃にて塩化チオニル(7.29ml, 100 mmol)及び N,N -ジメチルホルムアミド(0.50ml)を加え室温にて2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、0℃にて水、次いで飽和重曹水を滴下した。分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣の N,N -ジメチルホルムアミド(45ml)溶液に窒素雰囲気下、0℃にて6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-チオールの N,N -ジメチルホルムアミド(5ml)溶液、次いで炭酸カリウム(1.52g, 11.0 mmol)を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物に0℃にて酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=19:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(3.43g, 7.22 mmol, 72%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.36(3H, s), 5.93(1H, s), 6.97-7.09(2H, m), 7.25-7.32(1H, m), 7.35(1H, s), 7.55(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.67(1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 8.39(1H, s), 8.53(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

MS m/z : 475, 477 ($M^+ + H$).

[0225] 実施例26:5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0226] [化43]



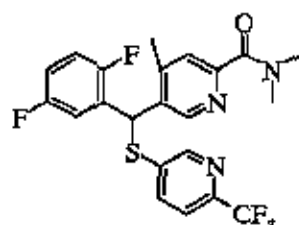
[0227] 2-ブromo-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン (3.43g, 7.22mmol) のトルエン (70 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、 -78°C にて n -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.54M, 5.62ml, 8.66mmol) を加えた。反応混合物を -40°C にて30分間攪拌した後、再び -78°C まで冷却し、二酸化炭素を吹き込んだ。同温にて1時間攪拌した後、反応混合物を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物を減圧濃縮後、残渣に塩化メチレン及び水を加えた。分液操作後、水層に1規定塩酸を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。塩化メチレン:メタノール=100:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (862mg, 1.96mmol, 27%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 6.04 (1H, s), 7.01–7.11 (2H, m), 7.33–7.39 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.62 (1H, s).

MS m/z : 441 ($M^+ + H$).

[0228] 実施例27:5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド

[0229] [化44]



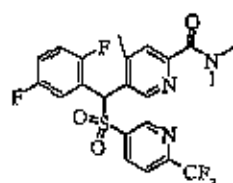
[0230] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)][[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(352mg, 0.80mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩(73mg, 0.88mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(119mg, 0.88mmol)、4-メチルモルホリン(0.194ml, 1.76mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(169mg, 0.88mmol)を加えた。室温にて13時間攪拌した後、反応混合物を0.5規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(370mg, 0.79mmol, 99%)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.43(3H, s), 3.08(3H, s), 3.12(3H, s), 6.02(1H, s), 6.97-7.08(2H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.49(1H, s), 7.55(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.68(1H, dd, $J=8.1, 2.0\text{Hz}$), 8.54(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.57(1H, s).

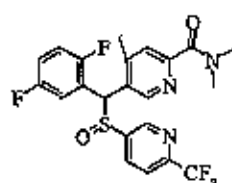
MS m/z : 468($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0231] 実施例28: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)][[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル]メチル]-N, N, 4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド(化合物A)、及び5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)][[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルフィニル]メチル]-N, N, 4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド(化合物B)

[0232] [化45]



化合物A



化合物B

[0233] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド(365mg, 0.78mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸(259mg, 0.98mmol)を加えた。室温にて6時間撹拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物A(94mg, 0.19mmol, 24%)を白色固体として得た。次いで、ヘキサン:酢酸エチル=1:2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物B(114mg, 0.24mmol, 30%)を白色固体として得た。

化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.30(3H, s), 3.15(6H, s), 6.01(1H, s), 6.91-6.99(1H, m), 7.05-7.12(1H, m), 7.52(1H, s), 7.65-7.71(1H, m), 7.80(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.20(1H, dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$), 8.99(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.22(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 1630, 1493, 1333, 1155, 1105, 1076, 723, 625.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 52.90; H, 3.63; F, 19.02; N, 8.41; S, 6.42. Found: C, 52.69; H, 3.58; F, 19.14; N, 8.42; S, 6.51.

MS m/z : 500($\text{M}^+ + \text{H}$).

化合物B

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.10(2.1H, s), 2.17(0.9H, s), 3.14(2.1H, s), 3.15(2.1H, s), 3.16(0.9H, s), 3.16(0.9H, s), 5.38(0.3

H, s), 5.51 (0.7H, s), 6.84–7.11 (2H, m), 7.19–7.32 (1H, m), 7.47 (0.7H, s), 7.52 (0.3H, s), 7.72 (0.3H, dd, $J=8.1, 0.7$ Hz), 7.77 (0.7H, dd, $J=8.1, 0.7$ Hz), 7.84 (0.3H, dd, $J=8.1, 2.0$ Hz), 8.04 (0.7H, dd, $J=8.1, 2.0$ Hz), 8.50 (0.7H, d, $J=2.0$ Hz), 8.65 (0.3H, d, $J=2.0$ Hz), 9.02 (0.7H, s), 9.15 (0.3H, s).

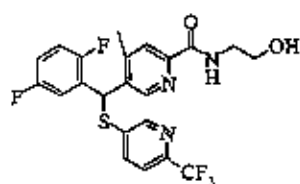
IR (ATR) cm^{-1} : 1631, 1493, 1331, 1169, 1132, 1068.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 54.66; H, 3.75; F, 19.65; N, 8.69; S, 6.63. Found: C, 54.38; H, 3.66; F, 19.94; N, 8.70; S, 6.68.

MS m/z : 484 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0234] 実施例29: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0235] [化46]



[0236] 実施例26で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸 (132mg, 0.30mmol) の塩化メチレン (5ml) 溶液に、室温にて2-アミノエタノール (0.020ml, 0.33mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (45mg, 0.33mmol)、4-メチルモルホリン (0.036ml, 0.33mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (63mg, 0.33mmol) を加えた。室温にて6時間攪拌した後、反応混合物を0.5規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (143mg, 0.30mmol, 99%) を無色油状物質として得た。

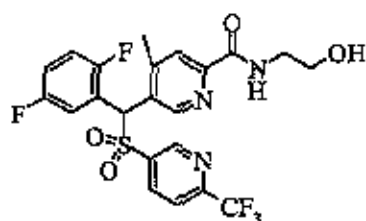
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 2.52 (1H, br s), 3.61–3

. 67(2H, m), 3. 84(2H, t, J=4. 9Hz), 6. 03(1H, s), 6. 98–7. 09(2H, m), 7. 29–7. 35(1H, m), 7. 55(1H, d, J=8. 3Hz), 7. 67(1H, dd, J=8. 3, 2. 2Hz), 8. 04(1H, s), 8. 33(1H, br t, J=6. 1Hz), 8. 54(1H, d, J=2. 2Hz), 8. 59(1H, s).

MS m/z : 484 ($M^+ + H$).

[0237] 実施例30:5-[(2, 5-ジフルオロフェニル) [[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0238] [化47]



[0239] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル) [[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド (195mg, 0. 40mmol) の塩化メチレン(8ml)溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸(214mg, 0. 81mmol)を加えた。室温にて10時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=2:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(18mg, 0. 23mmol, 57%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 30(3H, s), 2. 49(1H, br s), 3. 64–3. 70(2H, m), 3. 86(2H, t, J=4. 7Hz), 6. 02(1H, s), 6. 92–7. 00(1H, m), 7. 05–7. 13(1H, m), 7. 64–7. 71(1H, m), 7. 80(1H, d, J=8. 3Hz), 8. 04(1H, s), 8. 18(1H, dd, J=8. 3, 2. 0Hz), 8. 41(1H, br t, J=5. 6Hz), 8. 97(1H, d, J=2. 0Hz), 9. 22(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3373, 1662, 1533, 1493, 1327, 1238, 1184, 1155, 1138

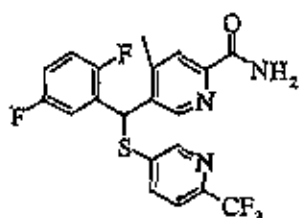
, 1074, 723.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{18}F_5N_3O_2S$: C, 51.26; H, 3.52; F, 18.43; N, 8.15; S, 6.22. Found: C, 51.02; H, 3.46; F, 18.86; N, 8.14; S, 6.29.

MS m/z : 516 ($M^+ + H$).

[0240] 実施例31: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0241] [化48]



[0242] 実施例26で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(176mg, 0.40mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム(312mg, 0.60mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(81mg, 0.60mmol)、塩化アンモニウム(43mg, 0.80mmol)、及びN-エチルジイソプロピルアミン(0.279ml, 1.60mmol)を加えた。室温にて5時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し標記化合物(168mg, 0.38mmol, 96%)を白色固体として得た。

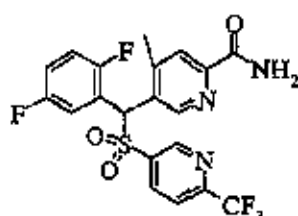
1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.47(3H, s), 5.56(1H, br s), 6.04(1H, s), 6.98-7.09(2H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.56(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.67(1H, dd, $J=8.3, 2.2$ Hz), 7.75(1H, br s), 8.06(1H, s), 8.54(1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.59(1H, s).

MS m/z : 440 ($M^+ + H$).

[0243] 実施例32: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-

—イル]スルホニル]メチル]—4—メチルピリジン—2—カルボキサミド

[0244] [化49]



[0245] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン—3—イル]チオ]メチル]—4—メチルピリジン—2—カルボキサミド(164mg, 0.37mmol)の塩化メチレン(4ml)溶液に、0°Cにて3-クロロ過安息香酸(215mg, 0.81mmol)を加えた。室温にて4日間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。塩化メチレン:メタノール=100:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(109mg, 0.23mmol, 62%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.31(3H, s), 5.59(1H, br s), 6.03(1H, s), 6.92–7.00(1H, m), 7.06–7.13(1H, m), 7.66–7.72(1H, m), 7.80(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.82(1H, br s), 8.05(1H, s), 8.19(1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 8.98(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.24(1H, s).

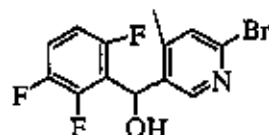
IR(ATR) cm^{-1} : 3410, 1685, 1495, 1331, 1157, 1136, 1103, 1076.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 50.96; H, 2.99; F, 20.15; N, 8.91; S, 6.80. Found: C, 51.06; H, 2.94; F, 20.25; N, 8.94; S, 6.96.

MS m/z : 472($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0246] 参考例3: (6-ブromo-4-メチルピリジン—3—イル)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メタノール

[0247] [化50]



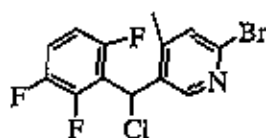
[0248] 2, 5-ジブromo-4-メチルピリジン(4. 27g, 17. 0mmol)のジエチルエーテル(200ml)溶液にアルゴン雰囲気下、 -78°C にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1. 54M, 12. 2ml, 18. 7mmol)を加えた。反応混合物を30分間攪拌した後、2, 3, 6-トリフルオロベンズアルデヒド(1. 99ml, 17. 0mmol)を加えた。同温にて30分間攪拌した後、室温にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(4. 60g, 13. 9mmol, 81%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 25(3H, s), 2. 83(1H, br s), 6. 29(1H, s), 6. 84-6. 92(1H, m), 7. 11-7. 21(1H, m), 7. 28(1H, s), 8. 53(1H, s).

MS m/z : 332, 334($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0249] 参考例4: 2-ブromo-5-[クロロ(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン

[0250] [化51]



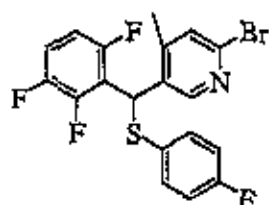
[0251] (6-ブromo-4-メチルピリジン-3-イル)(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メタノール(4. 60g, 13. 9mmol)の塩化メチレン(70ml)溶液に、 0°C にて塩化チオニル(10. 1ml, 139mmol)及びN, N-ジメチルホルムアミド(0. 60ml)を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、 0°C にて水、次いで飽和重曹水を加えた。分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物(4. 65g, 13. 3mmol, 96%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 25(3H, s), 6. 45(1H, s), 6. 86-6. 93(1H, m), 7. 14-7. 23(1H, m), 7. 29(1H, s), 8. 80(1H, s).

MS m/z : 350, 352($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0252] 実施例33: 2-ブromo-5-[[(4-フルオロフェニル)チオ] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン

[0253] [化52]



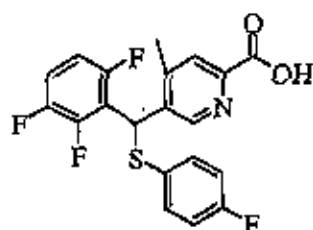
[0254] 2-ブromo-5-[クロロ(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(4.65g, 13.3mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(70ml)溶液にアルゴン雰囲気下、0℃にて4-フルオロベンゼンチオール(1.41ml, 13.3mmol)、次いで炭酸カリウム(2.02g, 14.6mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に0℃にて酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=19:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(5.17g, 11.7mmol, 88%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.16(3H, s), 5.67(1H, s), 6.75–6.82(1H, m), 6.91–6.99(2H, m), 7.01–7.11(1H, m), 7.24(1H, s), 7.33–7.39(2H, m), 8.88(1H, s).

MS m/z : 442, 444($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0255] 実施例34: 5-[[(4-フルオロフェニル)チオ] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0256] [化53]



[0257] 2-ブromo-5-[[(4-フルオロフェニル)チオ] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メ

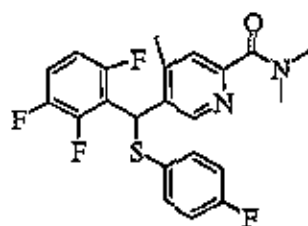
チル]-4-メチルピリジン(2.65g, 6.00mmol)のトルエン(60ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78℃にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.54M, 4.68ml, 7.20mmol)を加えた。反応混合物を-40℃にて30分間攪拌した後、再び-78℃まで冷却し、二酸化炭素を吹き込んだ。同温にて30分間攪拌した後、反応混合物を0℃まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物を減圧濃縮後、残渣にクロロホルム及び1規定塩酸を加えた。分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。塩化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

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.21(3H, s), 3.47(1H, br s), 5.74(1H, s), 6.73-6.81(1H, m), 6.90-6.98(2H, m), 7.00-7.10(1H, m), 7.29-7.35(2H, m), 7.93(1H, s), 9.12(1H, s).

MS m/z : 408 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0258] 実施例35: 5-[[[4-フルオロフェニル]チオ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド

[化54]



[0259] 5-[[[4-フルオロフェニル]チオ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(383mg, 0.94mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩(85mg, 1.03mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(140mg, 1.03mmol)、4-メチルモルホリン(0.227ml, 2.07mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(198mg, 1.03mmol)を加えた。室温にて17時間攪拌した後、反応混合物を0.5規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得ら

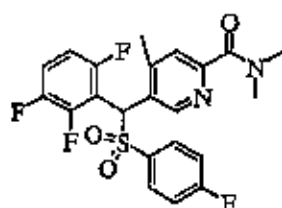
れた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(373mg, 0.86mmol, 91%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.23(3H, s), 3.12(3H, s), 3.13(3H, s), 5.77(1H, s), 6.75-6.83(1H, m), 6.91-6.99(2H, m), 7.02-7.11(1H, m), 7.33-7.39(2H, m), 7.42(1H, s), 9.07(1H, s).

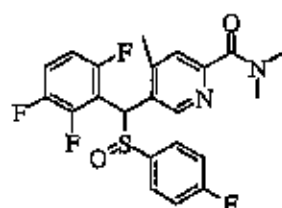
MS m/z : 435 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

- [0260] 実施例36: 5-[[(4-フルオロフェニル)スルホニル](2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-N, N, 4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド(化合物A)、及び5-[[(4-フルオロフェニル)スルフィニル](2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-N, N, 4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド(化合物B)

- [0261] [化55]



化合物A



化合物B

- [0262] 5-[[(4-フルオロフェニル)チオ](2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-N, N, 4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド(370mg, 0.85mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸(283mg, 1.07mmol)を加えた。室温にて18時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物A(110mg, 0.24mmol, 28%)を白色固体として得た。次いで、ヘキサン:酢酸エチル=1:4溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物B(157mg, 0.35mmol, 41%)を白色固体として得た。

化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.13(3H, s), 3.13(3H, s), 3.15(3H, s), 5.90(1H, s), 6.82–6.90(1H, m), 7.13–7.24(3H, m), 7.47(1H, s), 7.75–7.82(2H, m), 9.40(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 1631, 1587, 1491, 1406, 1329, 1234, 1146.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 56.65; H, 3.89; F, 16.29; N, 6.01; S, 6.87. Found: C, 56.63; H, 3.91; F, 16.54; N, 6.01; S, 7.04.

MS m/z : 467 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

化合物B

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.88(0.9H, s), 2.36(2.1H, s), 3.10(0.9H, s), 3.13(0.9H, s), 3.14(2.1H, s), 3.15(2.1H, s), 5.41(0.3H, s), 5.44(0.7H, s), 6.72–6.80(0.7H, m), 6.91–6.98(0.3H, m), 7.02–7.23(3H, m), 7.36(0.3H, s), 7.42–7.47(0.6H, m), 7.51(0.7H, s), 7.55–7.61(1.4H, m), 9.00(0.3H, s), 9.12(0.7H, s).

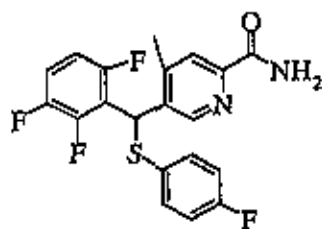
IR(ATR) cm^{-1} : 1637, 1589, 1491, 1223, 1086, 1066.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 58.66; H, 4.03; F, 16.87; N, 6.22; S, 7.12. Found: C, 58.51; H, 3.98; F, 16.84; N, 6.15; S, 7.22.

MS m/z : 451 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0263] 実施例37: 5-[[(4-フルオロフェニル)チオ] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0264] [化56]



[0265] 実施例34で得られた5-[[(4-フルオロフェニル)チオ] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(407mg, 1.00mmol)のN,

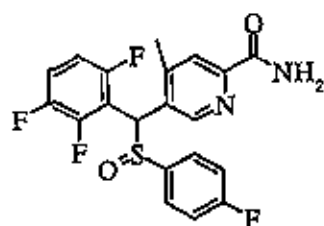
N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム(781mg, 1.50mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(203mg, 1.50mmol)、塩化アンモニウム(107mg, 2.00mmol)、及びN-エチルジイソプロピルアミン(0.697ml, 4.00mmol)を加えた。室温にて16時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチルを加え、0.5規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し標記化合物(392mg, 0.96mmol, 96%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.25(3H, s), 5.55(1H, br s), 5.78(1H, s), 6.75-6.83(1H, m), 6.92-6.99(2H, m), 7.02-7.12(1H, m), 7.32-7.38(2H, m), 7.84(1H, br s), 7.96(1H, s), 9.08(1H, s).

MS m/z : 407($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0266] 実施例38: 5-[[(4-フルオロフェニル)スルフィニル] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0267] [化57]



[0268] 5-[[(4-フルオロフェニル)チオ] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(389mg, 0.96mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸(254mg, 0.96mmol)を加えた。室温にて13日間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2にて展開、塩化メチレン:メタノール=4:1にて溶出)に付した。得られた分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール

ール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(78mg, 0.18mmol, 19%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.36(3H, s), 5.46(1H, s), 5.60(1H, br s), 6.74–6.82(1H, m), 7.04–7.16(3H, m), 7.52–7.59(2H, m), 7.85(1H, br s), 8.05(1H, s), 9.12(1H, s).

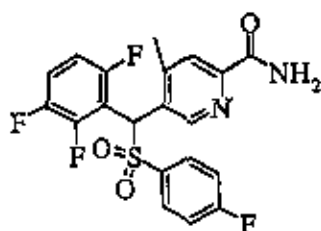
IR(ATR) cm^{-1} : 3446, 3209, 1689, 1587, 1495, 1412, 1342, 1230, 1043.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 56.87; H, 3.34; F, 17.99; N, 6.63; S, 7.59. Found: C, 56.66; H, 3.38; F, 18.12; N, 6.63; S, 7.65.

MS m/z : 423 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0269] 実施例39: 5-[[(4-フルオロフェニル)スルホニル] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0270] [化58]



[0271] 5-[[(4-フルオロフェニル)スルフィニル] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(106mg, 0.25mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸(66mg, 0.25mmol)を加えた。室温にて5日間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3にて展開、塩化メチレン:メタノール=4:1にて溶出)に付した。得られた分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(67mg, 0.15mmol, 61%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.14(3H, s), 5.59(1H, br s), 5.90(1H

, s), 6.82–6.90(1H, m), 7.14–7.25(3H, m), 7.73–7.79(2H, m), 7.87(1H, br s), 7.98(1H, s), 9.43(1H, s).

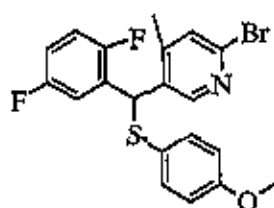
IR(ATR)cm⁻¹:3396, 3167, 1687, 1587, 1496, 1419, 1296, 1234, 1144, 1078, 845, 816.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₄F₄N₂O₂S: C, 54.79; H, 3.22; F, 17.33; N, 6.39; S, 7.31. Found: C, 54.54; H, 3.26; F, 17.17; N, 6.37; S, 7.39.

MS m/z:439(M⁺+H).

[0272] 実施例40:2-ブロモ-5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-メトキシフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン

[0273] [化59]



[0274] 参考例2で得られた2-ブロモ-5-[クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(1.00g, 3.01mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液にアルゴン雰囲気下、0℃にて4-メトキシベンゼンチオール(0.381ml, 3.01mmol)、次いで炭酸カリウム(457mg, 3.31mmol)を加え、室温にて13時間攪拌した。0℃にて反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=20:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.08g, 2.48mmol, 82%)を白色固体として得た。

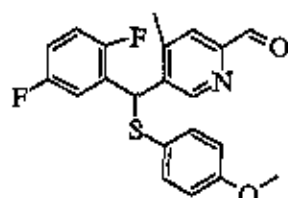
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:2.26(3H, s), 3.77(3H, s), 5.66(1H, s), 6.77(2H, d, J=8.5Hz), 6.89–6.98(2H, m), 7.25(1H, s), 7.29(2H, d, J=8.5Hz), 7.31–7.38(1H, m), 8.43(1H, s).

MS m/z:436, 438(M⁺+H).

[0275] 実施例41:5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-メトキシフェニル)チオ]メチル]

9/6
4/6-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

[0276] [化60]



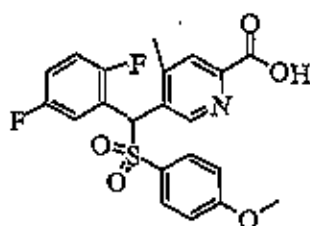
[0277] 2-ブロモ-5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-メトキシフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン(1.08g, 2.48mmol)のトルエン(30ml)溶液にアルゴン雰囲気下、 -78°C にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.54M, 1.77ml, 2.72mmol)を加えた。反応混合物を -40°C にて30分間攪拌した後、再び -78°C まで冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(0.221ml, 2.72mmol)を加えた。反応混合物を2時間攪拌した後、同温にて水を加え室温まで昇温した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(597mg, 1.55mmol, 63%)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.36(3H, s), 3.76(3H, s), 5.77(1H, s), 6.77(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93-6.98(2H, m), 7.29(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42-7.47(1H, m), 7.71(1H, s), 8.82(1H, s), 10.02(1H, s).

MS m/z : 386($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0278] 実施例42:5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0279] [化61]



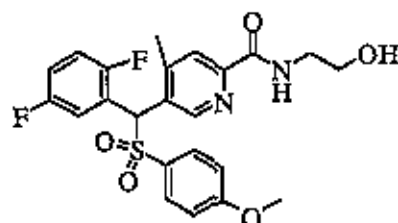
- [0280] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-メトキシフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド(595mg, 1.54mmol)のギ酸(15ml)溶液に31%過酸化水素水(1.50ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取り0.01規定塩酸にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し0.1規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール及びヘキサンとの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(404mg, 0.93mmol, 60%)を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.25(3H, s), 3.87(3H, s), 5.95(1H, s), 6.91(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93-6.99(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.59(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.80-7.86(1H, m), 7.98(1H, s), 9.18(1H, s).

mp: 194-195°C.

MS m/z : 434 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

- [0281] 実施例43: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

- [0282] [化62]



- [0283] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(108mg, 0.25mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に、室温にて2-アミノエタノール(0.017ml, 0.28mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(37mg, 0.28mmol)、4-メチルモルホリン(0.030ml, 0.28mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(53mg, 0.28mmol)を加えた。室温にて17時間攪拌した後、反応混合物を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢

98/99

酸エチル=1:4溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(96mg, 0.20mmol, 81%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.15(3H, s), 2.56(1H, br s), 3.62–3.68(2H, m), 3.82–3.88(2H, m), 3.86(3H, s), 5.93(1H, s), 6.90(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.92–7.07(2H, m), 7.57(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82–7.88(1H, m), 7.93(1H, s), 8.40(1H, br t, $J=5.6\text{Hz}$), 9.11(1H, s)

IR(ATR) cm^{-1} : 3456, 3367, 1663, 1591, 1535, 1493, 1294, 1265, 1147

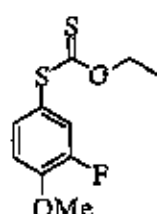
mp: 134–135°C.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 57.97; H, 4.65; F, 7.97; N, 5.88; S, 6.73. Found: C, 57.93; H, 4.39; F, 8.18; N, 5.91; S, 6.79.

MS m/z : 477 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0284] 参考例5: ジチオ炭酸O-エチルS-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)

[0285] [化63]



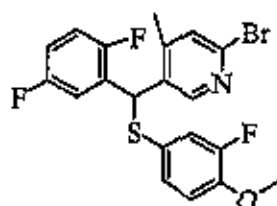
[0286] 3-フルオロ-4-メトキシアニリン(5.0g, 35.4mmol)をメタノール(35ml)に溶解し、 -5°C にて1規定塩酸(106ml)を加え、次いで亜硝酸ナトリウム(2.9g, 42.5mmol)の水(20ml)溶液を滴下した後、同温にて30分間攪拌した。得られた反応液をジチオ炭酸O-エチルカリウム(8.5g, 53.1mmol)の水(100ml)溶液に 65°C にて滴下した。反応混合物を 90°C まで昇温、30分間攪拌した後、室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を水で2回、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:

酢酸エチル＝99:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(3.0g, 12.2mmol, 34%)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33–1.37(3H, m), 3.93(3H, s), 4.60–4.63(2H, m), 6.98–7.00(1H, m), 7.23–7.25(2H, m).

[0287] 実施例44: 2-ブromo-5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン

[0288] [化64]



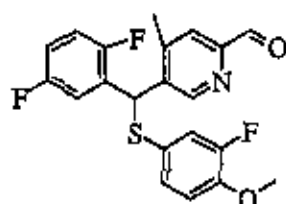
[0289] ジチオ炭酸O-エチルS-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)(1.23g, 5.00mmol)のエタノール(15ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(15ml)を加え、50℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、塩化メチレンにて洗浄した後、水層を1規定塩酸にて酸性とし、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣と参考例2で得られた2-ブromo-5-[クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(1.66g, 5.00mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)溶液に窒素雰囲気下、炭酸カリウム(760mg, 5.50mmol)を加え、室温にて19時間攪拌した。0℃にて反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル＝10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.85g, 4.07mmol, 81%)を緑色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.29(3H, s), 3.85(3H, s), 5.69(1H, s), 6.79–7.12(5H, m), 7.28(1H, s), 7.28–7.33(1H, m), 8.42(1H, m).

[0290] 実施例45: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)

チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

[0291] [化65]

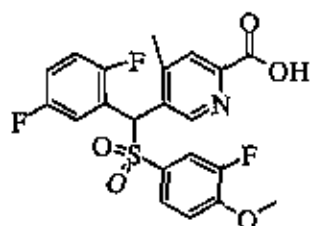


[0292] 2-ブロモ-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン(1.85g, 4.07mmol)のトルエン(40ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78℃にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.54M, 3.17ml, 4.89mmol)を加えた。反応混合物を-40℃にて30分間攪拌した後、再び-78℃まで冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(0.378ml, 4.89mmol)を加えた。滴下終了後、反応混合物を0℃まで昇温し、同温にて水を加えた。反応混合物に酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=12:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.20g, 2.97mmol, 73%)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.40(3H, s), 3.85(3H, s), 5.80(1H, s), 6.79-6.85(1H, m), 6.94-7.01(2H, m), 7.06-7.13(2H, m), 7.36-7.42(1H, m), 7.73(1H, s), 8.82(1H, m), 10.03(1H, s).

[0293] 実施例46: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0294] [化66]



[0295] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)チオ]メチ

101

ル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド(1.20g, 2.97mmol)のギ酸(30ml)溶液に31%過酸化水素水(3ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取り0.01規定塩酸にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し0.1規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(825mg, 1.83mmol, 61%)を白色固体として得た。

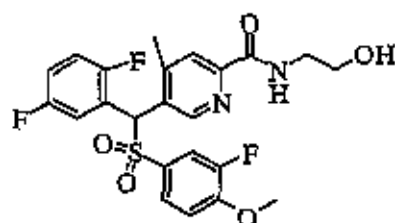
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.31(3H, s), 3.96(3H, s), 5.97(1H, s), 6.91-7.10(3H, m), 7.37-7.45(2H, m), 7.72-7.78(1H, m), 8.02(1H, s), 9.21(1H, s).

mp: 196-197°C.

MS m/z : 452($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0296] 実施例47: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)スルホニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0297] [化67]



[0298] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(113mg, 0.25mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に、室温にて2-アミノエタノール(0.017ml, 0.28mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(37mg, 0.28mmol)、4-メチルモルホリン(0.030ml, 0.28mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(53mg, 0.28mmol)を加えた。室温にて19時間攪拌した後、反応混合物を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し

107
102

た。酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(99mg, 0.20mmol, 80%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.22(3H, s), 2.55(1H, br s), 3.62–3.68(2H, m), 3.85(2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.95(3H, s), 5.95(1H, s), 6.92–7.08(3H, m), 7.37–7.45(2H, m), 7.74–7.80(1H, m), 7.96(1H, s), 8.40(1H, br t, $J=5.4\text{Hz}$), 9.14(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3460, 3371, 1651, 1599, 1535, 1493, 1281, 1219, 1134.

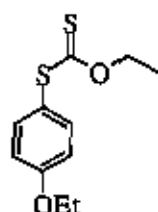
mp: 137–138°C.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 55.87; H, 4.28; F, 11.53; N, 5.67; S, 6.48. Found: C, 55.73; H, 4.00; F, 11.77; N, 5.66; S, 6.58.

MS m/z : 495($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0299] 参考例6: ジチオ炭酸S-(4-エトキシフェニル)O-エチル

[0300] [化68]



[0301] 4-エトキシアニリン(5.0g, 36.4mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、 -10°C にて1規定塩酸(110ml)を加え、次いで亜硝酸ナトリウム(3.0g, 43.7mmol)の水(20ml)溶液を滴下した後、同温にて30分間攪拌した。得られた反応液をジチオ炭酸O-エチルカリウム(8.8g, 54.6mmol)の水(100ml)溶液に 65°C にて滴下した。反応混合物を 90°C まで昇温、30分間攪拌した後、室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を水で2回、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=99:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(2.08g, 8.58mmol

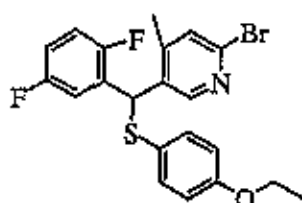
103

, 24%)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.24–1.43 (6H, m), 4.03–4.07 (2H, m), 4.60 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.92–6.93 (2H, m), 7.38–7.40 (2H, m).

[0302] 実施例48: 2-ブロモ-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-エトキシフェニルチオ[メチル]-4-メチルピリジン

[0303] [化69]

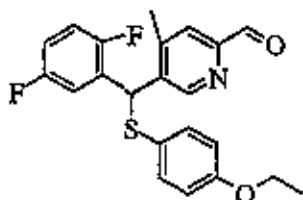


[0304] ジチオ炭酸S-(4-エトキシフェニル)O-エチル(1.45g, 6.00mmol)のエタノール(15ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(15ml)を加え、50℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、塩化メチレンにて洗浄した後、水層を1規定塩酸にて酸性とし、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣と参考例2で得られた2-ブロモ-5-[クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(1.66g, 5.00mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)溶液に窒素雰囲気下、炭酸カリウム(760mg, 5.50mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。0℃にて反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=20:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.18g, 2.62mmol, 52%)を淡緑色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 3.98 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.65 (1H, s), 6.75 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.89–6.98 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.31–7.37 (1H, m), 8.43 (1H, m).

[0305] 実施例49:5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-エトキシフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

[0306] [化70]

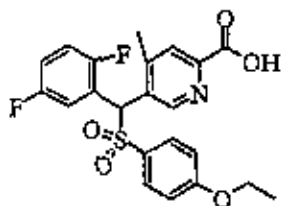


[0307] 2-ブromo-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-エトキシフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン(1.18g, 2.62mmol)のトルエン(30ml)溶液にアルゴン雰囲気下、 -78°C にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.54M, 2.04ml, 3.14mmol)を加えた。反応混合物を -40°C にて30分間攪拌した後、再び -78°C まで冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(0.243ml, 3.14mmol)を加えた。滴下終了後、反応混合物を -40°C まで昇温し、同温にて水を加えた。反応混合物に酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(786mg, 1.97mmol, 75%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.36(3H, s), 3.98(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.76(1H, s), 6.75(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.92-6.99(2H, m), 7.27(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.41-7.48(1H, m), 7.71(1H, s), 8.82(1H, s), 10.02(1H, s).

[0308] 実施例50:5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-エトキシフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0309] [化71]



105
101

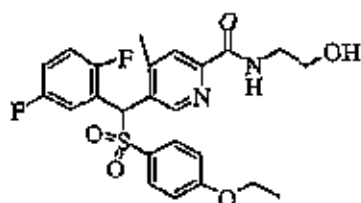
[0310] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-エトキシフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド(783mg, 1.96mmol)のギ酸(20ml)溶液に31%過酸化水素水(2ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取り、水にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し0.1規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール及びヘキサン₃の混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(797mg, 1.78mmol, 91%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.24(3H, s), 4.08(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.95(1H, s), 6.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.92-6.99(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.57(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.80-7.86(1H, m), 7.98(1H, s), 9.17(1H, s).

MS m/z : 448($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0311] 実施例51: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-エトキシフェニル)スルホニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0312] [化72]



[0313] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-エトキシフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(112mg, 0.25mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に、室温にて2-アミノエタノール(0.017ml, 0.28mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(37mg, 0.28mmol)、4-メチルモルホリン(0.030ml, 0.28mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(53mg, 0.28mmol)を加えた。室温にて3時間攪拌した後、反応混合物を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエ

チルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(97mg, 0.20mmol, 79%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.15(3H, s), 2.57(1H, br t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.62–3.68(2H, m), 3.82–3.88(2H, m), 4.07(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.93(1H, s), 6.87(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.92–7.06(2H, m), 7.56(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82–7.89(1H, m), 7.92(1H, s), 8.40(1H, br t, $J=5.6\text{Hz}$), 9.11(1H, s).

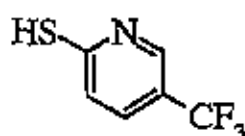
IR(ATR) cm^{-1} : 3381, 1668, 1593, 1527, 1493, 1321, 1269, 1140.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 58.77; H, 4.93; F, 7.75; N, 5.71; S, 6.54. Found: C, 58.41; H, 4.90; F, 7.91; N, 5.73; S, 6.66.

MS m/z : 491 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0314] 参考例7: 5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-チオール

[0315] [化73]



[0316] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(1.45g, 8.00mmol)のエタノール(4ml)溶液に、チオ尿素(684mg, 8.80mmol)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水酸化カリウム(792mg, 12.0mmol)の水(4ml)溶液を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を再び室温まで冷却し、1規定水酸化ナトリウム及び塩化メチレンを加えた。分液操作後、水層に酢酸を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサン及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(860mg, 4.80mmol, 60%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.45(1H, dd, $J=9.0, 2.2\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.81(1H, m).

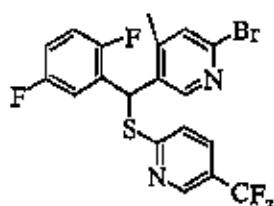
MS m/z : 180 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0317] 実施例52: 2-ブロモ-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][5-(トリフルオロメチル]

107
107

5-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン

[0318] [化74]



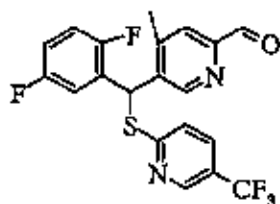
[0319] 参考例2で得られた2-ブromo-5-[クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(1.59g, 4.78mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)溶液にアルゴン雰囲気下、0℃にて5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-チオール(857mg, 4.78mmol)、次いで炭酸カリウム(992mg, 7.18mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。0℃にて反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=20:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.97g, 4.15mmol, 87%)を淡緑色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.43(3H, s), 6.72(1H, s), 6.93-7.07(2H, m), 7.19-7.25(1H, m), 7.28(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32(1H, s), 7.70(1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 8.35(1H, m), 8.58-8.60(1H, m).

MS m/z : 475, 477($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0320] 実施例53: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

[0321] [化75]



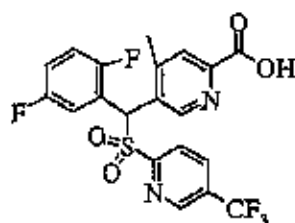
[0322] 2-ブromo-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン

−2−イル]チオ]メチル]−4−メチルピリジン(1.97g, 4.15mmol)のトルエン(45ml)溶液にアルゴン雰囲気下、−78℃にてn−ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.54M, 3.23ml, 4.97mmol)を加えた。反応混合物を−40℃にて30分間攪拌した後、再び−78℃まで冷却し、N,N−ジメチルホルムアミド(0.385ml, 4.97mmol)を加えた。滴下終了後、反応混合物を0℃まで昇温し、同温にて水を加えた。反応混合物に酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=15:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.07, 2.52mmol, 61%)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.56(3H, s), 6.85(1H, s), 6.95–7.09(2H, m), 7.23–7.29(1H, m), 7.31(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.71(1H, dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.79(1H, m), 8.58–8.60(1H, m), 8.79(1H, s), 10.02(1H, s).

[0323] 実施例54: 5−[(2,5−ジフルオロフェニル)][5−(トリフルオロメチル)ピリジン−2−イル]スルホニル]メチル]−4−メチルピリジン−2−カルボン酸

[0324] [化76]



[0325] 5−[(2,5−ジフルオロフェニル)][5−(トリフルオロメチル)ピリジン−2−イル]チオ]メチル]−4−メチルピリジン−2−カルバルデヒド(1.07g, 2.52mmol)のギ酸(20ml)溶液に31%過酸化水素水(2ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、水にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し0.1規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(604mg, 1.28mmol, 51%)を白色固体として

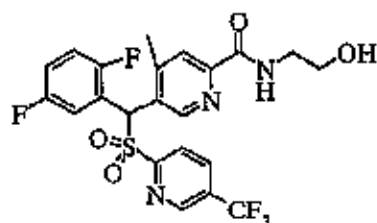
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.63 (3H, s), 6.95 (1H, s), 6.97–7.07 (2H, m), 7.67–7.73 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.15–8.17 (2H, m), 8.96 (1H, s), 9.07 (1H, s).

MS m/z : 473 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0326] 実施例55: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]スルホニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0327] [化77]



[0328] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸 (118mg, 0.25mmol) の塩化メチレン (3ml) 溶液に、室温にて2-アミノエタノール (0.017ml, 0.28mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (37mg, 0.28mmol)、4-メチルモルホリン (0.030ml, 0.28mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (53mg, 0.28mmol) を加えた。室温にて5時間攪拌した後、反応混合物を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサンにて洗浄後、減圧乾燥し、標記化合物 (91mg, 0.18mmol, 71%) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (1H, br s), 2.55 (3H, s), 3.61–3.66 (2H, m), 3.83 (2H, br t, $J=5.1\text{Hz}$), 6.90 (1H, s), 6.97–7.07 (2H, m), 7.66–7.72 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.12–8.15 (2H, m), 8.34 (1H, br t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.96 (1H, s), 9.03 (1H, s).

110
110

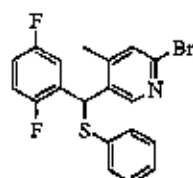
IR(ATR)cm⁻¹:3377, 1664, 1529, 1495, 1325, 1165, 1138, 1099, 1072

Anal. Calcd for C₂₂H₁₈F₂N₂O₃S: C, 51.26; H, 3.52; F, 18.43; N, 8.15; S, 6.22. Found: C, 51.39; H, 3.61; F, 18.36; N, 8.04; S, 6.31.

MS m/z:516(M⁺+H).

[0329] 実施例56:2-ブロモ-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)(フェニルチオ)メチル]-4-メチルピリジン

[0330] [化78]

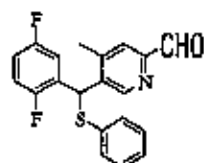


[0331] 参考例2で得られた2-ブロモ-5-[(クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル)-4-メチルピリジン(2.0g, 6.0mmol)とベンゼンチオール(618μl, 6.0mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、0℃にて炭酸カリウム(996mg, 7.2mmol)を加えた後、室温にて一晚攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンと酢酸エチルの混合溶液で洗浄後、ろ過し、標記化合物(1.6g, 3.9mmol, 66%)を白色固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:2.31(3H, s), 5.81(1H, s), 6.93~7.00(2H, m), 7.22~7.39(7H, m), 8.37(1H, s).

[0332] 実施例57:5-[(2,5-ジフルオロフェニル)(フェニルチオ)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

[0333] [化79]



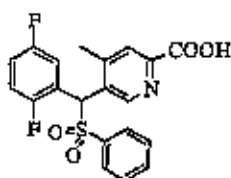
[0334] 2-ブロモ-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)(フェニルチオ)メチル]-4-メチル

ピリジン(1.2g, 3.0mmol)のトルエン(30ml)溶液を -78°C に冷却し、アルゴン雰囲気下、*n*-ブチルリチウム(1.54Mヘキサン溶液、2.5ml, 3.9mmol)を加えた。同温で10分間攪拌後、 -40°C に昇温し30分間攪拌し、再び -78°C に冷却後、*N,N*-ジメチルホルムアミド(302 μl , 3.9mmol)を加えた。同温で30分間攪拌後、水を加え酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=93:7溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(250mg, 0.70mmol, 25%)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.42(3H, s), 5.91(1H, s), 6.95–7.01(2H, m), 7.23–7.32(5H, m), 7.44–7.47(1H, m), 7.74(1H, s), 8.78(1H, s), 10.02(1H, s).

[0335] 実施例58: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)(フェニルスルホニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0336] [化80]



[0337] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)(フェニルチオ)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド(250mg, 0.70mmol)をギ酸(7ml)に溶解し、 0°C にて31%過酸化水素水(0.7ml)を加えた。室温で3時間攪拌後、反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、十分水で洗浄した後、減圧乾燥し、標記化合物(90mg, 0.22mmol, 32%)を白色固体として得た。

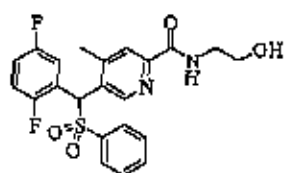
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.23(3H, s), 5.99(1H, s), 6.91–7.08(2H, m), 7.46–7.52(2H, m), 7.64–7.70(3H, m), 7.80–7.84(1H, m), 7.98(1H, s), 9.20(1H, s).

MS m/z : 404($\text{M}^+ + \text{H}$).

H2
112

[0338] 実施例59: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(フェニルスルホニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0339] [化81]



[0340] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(フェニルスルホニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(90mg, 0.22mmol)、2-アミノエタノール(27 μ l, 0.45mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(64mg, 0.34mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(30mg, 0.22mmol)、及びトリエチルアミン(92 μ l, 0.66mmol)を塩化メチレン(15ml)に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応混合液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(5%メタノール/塩化メチレンで展開し、30%メタノール/塩化メチレンで溶出)にて精製し、標記化合物(30mg, 0.067mmol, 30%)を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.14(3H, s), 2.52-2.56(1H, m), 3.62-3.68(2H, m), 3.82-3.87(2H, m), 5.97(1H, s), 6.90-7.07(2H, m), 7.43-7.49(2H, m), 7.62-7.69(3H, m), 7.81-7.87(1H, m), 7.93(1H, s), 8.39(1H, br s), 9.13(1H, s).

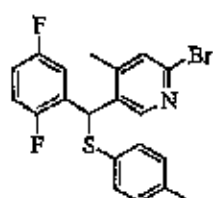
IR (ATR) cm^{-1} : 3413, 2940, 1662, 1650, 1529, 1496, 1307, 1143.

MS m/z : 447($\text{M}^+ + \text{H}$).

FAB-MS: 447.1194(Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 447.1190).

[0341] 実施例60: 2-ブromo-5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(4-メチルフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン

[0342] [化82]

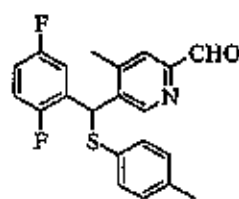
43
113

- [0343] 参考例2で得られた2-ブロモ-5-[クロロ(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(2. 0g, 6. 0mmol)と4-メチルベンゼンチオール(746mg, 6. 0mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、0℃にて炭酸カリウム(996mg, 7. 2mmol)を加えた後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=95:5溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(2. 5g, 6. 0mmol, quant.)を淡緑色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 29(3H, s), 2. 30(3H, s), 5. 75(1H, s), 6. 90-6. 99(2H, m), 7. 05(2H, d, $J=8. 1\text{Hz}$), 7. 21(2H, d, $J=7. 8\text{Hz}$), 7. 26(1H, s), 7. 33-7. 39(1H, m), 8. 38(1H, s).

- [0344] 実施例61: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-メチルフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

- [0345] [化83]



- [0346] 2-ブロモ-5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-メチルフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン(2. 5g, 6. 0mmol)のトルエン(60ml)溶液を-78℃に冷却し、アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウム(1. 54Mヘキサン溶液、4. 6ml, 7. 1mmol)を加えた。同温で10分間攪拌後、-40℃に昇温し30分間攪拌し、再び-78℃に冷却後、N, N-ジメチルホルムアミド(720 μl , 7. 1mmol)を加えた。同温で30

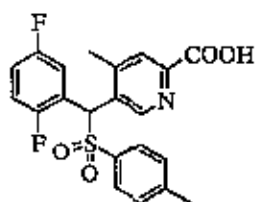
114

分間攪拌後、水を加え酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝95：5溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(900mg, 2.4mmol, 41%)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.29(3H, s), 2.41(3H, s), 5.85(1H, s), 6.96–6.98(2H, m), 7.05(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.22(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.45–7.47(1H, m), 7.72(1H, s), 8.78(1H, s), 10.02(1H, s).

[0347] 実施例62:5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0348] [化84]



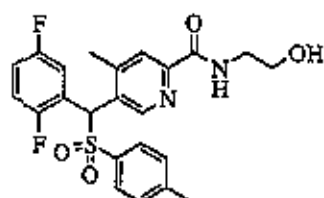
[0349] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-メチルフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルパルデヒド(900mg, 2.4mmol)をギ酸(20ml)に溶解し、0℃にて31%過酸化水素水(2.5ml)を加えた。室温で5時間攪拌後、反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、十分水で洗浄した後、減圧乾燥し、標記化合物(520mg, 1.2mmol, 51%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.23(3H, s), 2.43(3H, s), 5.97(1H, s), 6.92–7.08(2H, m), 7.26(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.56(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.81–7.86(1H, m), 7.98(1H, s), 9.17(1H, s).

MS m/z : 418 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0350] 実施例63:5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0351] [化85]



- [0352] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-メチルフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(208mg, 0.5mmol)、2-アミノエタノール(46 μ l, 0.75mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(144mg, 0.75mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(68mg, 0.5mmol)、及びトリエチルアミン(209 μ l, 1.5mmol)を塩化メチレン(35ml)に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応混合液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(6%メタノール/塩化メチレンで展開し、30%メタノール/塩化メチレンで溶出)にて精製し、標記化合物(125mg, 0.27mmol, 54%)を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.14(3H, s), 2.42(3H, s), 2.58(1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.62-3.67(2H, m), 3.85(2H, q, $J=5.2\text{Hz}$), 5.95(1H, s), 6.92-7.07(2H, m), 7.24(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.83-7.88(1H, m), 7.92(1H, s), 8.40(1H, br s), 9.11(1H, s)

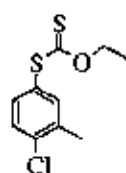
IR(ATR) cm^{-1} : 3388, 1664, 1594, 1527, 1492, 1145.

MS m/z : 461($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 59.99; H, 4.82; F, 8.25; N, 6.08, S, 6.96. Found: C, 59.94; H, 4.81; F, 8.03; N, 5.94; S, 6.81.

- [0353] 参考例8: ジチオ炭酸S-(4-クロロ-3-メチルフェニル)O-エチル

[0354] [化86]

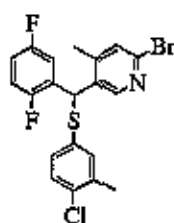
116
116

- [0355] 4-クロロ-3-メチルアニリン(4.5g, 31.8mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、 -5°C にて1規定塩酸(95ml)を加えた、次いで亜硝酸ナトリウム(2.6g, 38.2mmol)の水(20ml)溶液を滴下した後、同温にて30分間攪拌した。得られた反応液をジチオ炭酸O-エチルカリウム(7.6g, 47.7mmol)の水(100ml)溶液に 65°C にて滴下した。反応混合物を 90°C まで昇温、30分間攪拌した後、室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を水で2回、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=99:1溶出部より得た分面を減圧濃縮し、標記化合物(3.9g, 15.8mmol, 50%)を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.34(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.39(3H, s), 4.61(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.25-7.40(3H, m).

- [0356] 実施例64:2-ブromo-5-[[(4-クロロ-3-メチルフェニル)チオ] (2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン

- [0357] [化87]



- [0358] ジチオ炭酸S-(4-クロロ-3-メチルフェニル)O-エチル(3.9g, 15.8mmol)のエタノール(50ml)とテトラヒドロフラン(20ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(48ml)を加え 60°C で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えた後、塩化メチレンにて洗浄した。水層を5規定塩酸にて酸性とした後、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

217
117

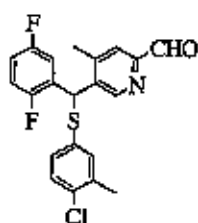
。得られた残渣と参考例2で得られた2-ブロモ-5-[[クロロ(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(4. 5g, 13. 8mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(80ml)に溶解し、炭酸カリウム(2. 4g, 18mmol)を加えた後、室温にて一晚攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンと酢酸エチルの混合溶液で洗浄後、ろ過し、標記化合物(4. 3g, 9. 5mmol, 60%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 29(3H, s), 2. 31(3H, s), 5. 78(1H, s), 6. 93-7. 33(7H, m), 8. 39(1H, s).

MS m/z : 454, 456 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0359] 実施例65: 5-[[[(4-クロロ-3-メチルフェニル)チオ](2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

[0360] [化88]



[0361] 2-ブロモ-5-[[[(4-クロロ-3-メチルフェニル)チオ](2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(2. 0g, 4. 4mmol)のトルエン(50ml)溶液を-78℃に冷却し、アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウム(1. 54Mヘキサン溶液、3. 4ml, 5. 3mmol)を加えた。同温で10分間攪拌後、-40℃に昇温し30分間攪拌し、再び-78℃に冷却後、N, N-ジメチルホルムアミド(409 μl , 5. 3mmol)を加えた。同温で30分間攪拌後、水を加え酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=95:5溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(700mg, 1. 7mmol, 40%)を無色油状物質として得た。

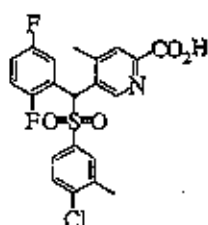
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 29(3H, s), 2. 43(3H, s), 5. 88(1H, s)

, 6.99–7.05 (3H, m), 7.19–7.21 (2H, m), 7.38–7.41 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.02 (1H, s).

MS m/z : 404 ($M^+ + H$).

[0362] 実施例66:5-[[(4-クロロ-3-メチルフェニル)スルホニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0363] [化89]



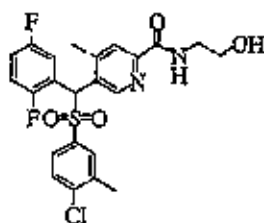
[0364] 5-[[[(4-クロロ-3-メチルフェニル)チオ](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド(700mg, 1.7mmol)をギ酸(15ml)に溶解し、0℃にて31%過酸化水素水(1.7ml)を加えた。室温で2時間攪拌後、反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、十分水で洗浄した後、減圧乾燥し、標記化合物(600mg, 1.3mmol, 78%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 5.97 (1H, s), 6.93–7.09 (2H, m), 7.41–7.44 (2H, m), 7.56–7.57 (1H, m), 7.73–7.77 (1H, m), 8.03 (1H, s), 9.22 (1H, s).

MS m/z : 452 ($M^+ + H$).

[0365] 実施例67:5-[[(4-クロロ-3-メチルフェニル)スルホニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0366] [化90]



H9
11/01

[0367] 5-[[(4-クロロ-3-メチルフェニル)スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(300mg, 0.66mmol)、2-アミノエタノール(60 μ l, 0.99mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(191mg, 0.99mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(89mg, 0.66mmol)、及びトリエチルアミン(275 μ l, 1.98mmol)を塩化メチレン(60ml)に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応混合液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(5%メタノール/塩化メチレンで展開し、30%メタノール/塩化メチレンで溶出)にて精製し、標記化合物(190mg, 0.38mmol, 58%)を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.22(3H, s), 2.38(3H, s), 2.58-2.59(1H, m), 3.65-3.66(2H, m), 3.84-3.86(2H, m), 5.95(1H, s), 6.92-7.07(2H, m), 7.37-7.43(2H, m), 7.55(1H, s), 7.74-7.80(1H, m), 7.97(1H, s), 8.40(1H, br s), 9.14(1H, s).

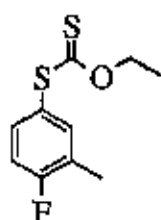
IR(ATR) cm^{-1} : 3390, 1664, 1527, 1492, 1147, 1049.

MS m/z : 495 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 55.31; H, 4.34; Cl, 7.10; F, 7.61; N, 5.61, S, 6.42. Found: C, 55.29; H, 4.24; Cl, 7.50; F, 7.56; N, 5.64; S, 6.51.

[0368] 参考例9: ジチオ炭酸O-エチルS-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)

[0369] [化91]



[0370] 4-フルオロ-3-メチルアニリン(5.0g, 40mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、 -5°C にて1規定塩酸(120ml)を加え、次いで亜硝酸ナトリウム(3.3g, 48mmol)の水(20ml)溶液を滴下した後、同温にて30分間攪拌した。得られた反応液をジチ

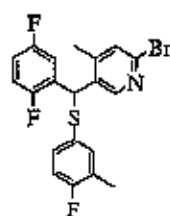
120
120

オ炭酸O-エチルカリウム(9.6g, 60mmol)の水(100ml)溶液に65℃にて滴下した。反応混合物を90℃まで昇温、30分間攪拌した後、室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を水で2回、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=99:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(4.0g, 17.4mmol, 43%)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.30–1.35 (3H, m), 2.29 (3H, s), 4.59–4.63 (2H, m), 7.05 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.26–7.37 (2H, m).

[0371] 実施例68: 2-ブロモ-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(4-フルオロ-3-メチルフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン

[0372] [化92]



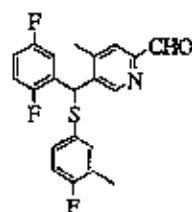
[0373] ジチオ炭酸O-エチルS-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)(4.0g, 17.4mmol)のエタノール(55ml)とテトラヒドロフラン(10ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(48ml)を加え60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えた後、塩化メチレンにて洗浄した。水層を5規定塩酸にて酸性とした後、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣と参考例2で得られた2-ブロモ-5-[(クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル)-4-メチルピリジン(4.8g, 14.7mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(80ml)に溶解し、炭酸カリウム(2.6g, 19.2mmol)を加えた後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンと酢酸エチルの混合溶液で洗浄後、ろ過し、標記化合物(3.1g, 7.1mmol, 41%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 5.71 (1H, s), 6.85–7.33 (7H, m), 8.43 (1H, s).

MS m/z : 438, 440 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0374] 実施例69:5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロ-3-メチルフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

[0375] [化93]



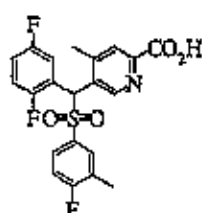
[0376] 2-ブromo-5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロ-3-メチルフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン (2.0g, 4.6mmol) のトルエン (50ml) 溶液を -78°C に冷却し、アルゴン雰囲気下、 n -ブチルリチウム (1.54Mヘキサン溶液、3.6ml, 5.5mmol) を加えた。同温で10分間攪拌後、 -40°C に昇温し30分間攪拌した。再び -78°C に冷却後、 N,N -ジメチルホルムアミド (424 μl , 5.5mmol) を加えた。同温で30分間攪拌後、水を加え酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=95:5溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.1g, 2.8mmol, 63%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.39 (3H, s), 5.82 (1H, s), 6.85–6.99 (3H, m), 7.09–7.19 (2H, m), 7.37–7.41 (1H, m), 7.73 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.02 (1H, s).

MS m/z : 388 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0377] 実施例70:5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0378] [化94]

122
122

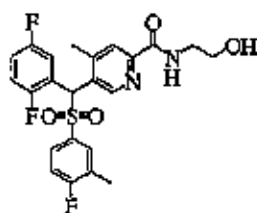
- [0379] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド(1.1g, 2.8mmol)をギ酸(20ml)に溶解し、0℃にて31%過酸化水素水(2.8ml)を加えた。室温で2時間攪拌後、反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、十分水で洗浄した後、減圧乾燥し、標記化合物(1.0g, 2.3mmol, 81%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.28(3H, s), 2.30(3H, s), 5.96(1H, s), 6.93-7.10(3H, m), 7.48-7.58(2H, m), 7.73-7.77(1H, m), 8.02(1H, s), 9.23(1H, s).

MS m/z : 436($\text{M}^+ + \text{H}$).

- [0380] 実施例71: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

- [0381] [化95]



- [0382] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(300mg, 0.69mmol)、2-アミノエタノール(60 μl , 1.0mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(193mg, 1.0mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(93mg, 0.69mmol)、及びトリエチルアミン(292 μl , 2.1mmol)を塩化メチレン(60ml)に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応混合液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出し、合

わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（5%メタノール/塩化メチレンで展開し、30%メタノール/塩化メチレンで溶出）にて精製し、標記化合物（190mg, 0.39mmol, 58%）を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.57 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.63–3.67 (2H, m), 3.85 (2H, q, $J=5.2\text{Hz}$), 5.94 (1H, s), 6.92–7.08 (3H, m), 7.44–7.49 (1H, m), 7.54–7.57 (1H, m), 7.74–7.78 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.15 (1H, s).

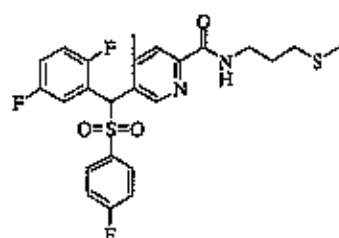
IR (ATR) cm^{-1} : 3388, 1664, 1527, 1490, 1240, 1141.

MS m/z : 479 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 57.73; H, 4.42; F, 11.91; N, 5.85; S, 6.70. Found: C, 57.57; H, 4.63; F, 11.66; N, 5.60; S, 6.59.

[0383] 実施例72: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチル-N-[3-(メチルチオ)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0384] [化96]



[0385] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸（222mg, 0.527mmol）の塩化メチレン（5ml）溶液に、3-メチルチオプロピルアミン（66mg, 0.632mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（71mg, 0.527mmol）、1-エチル-3-[(3-ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩（121mg, 0.632mmol）ならびに4-メチルモルホリン（69 μl , 0.632mmol）を加えた。反応液を室温にて3日間攪拌し、減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:塩化メチレン（=1:20）の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（253mg, 0.497mmol, 94%）を白色固体として得た。

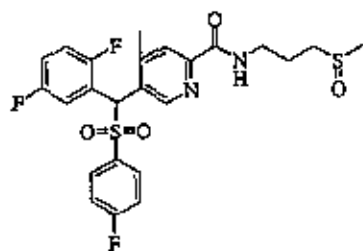
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.90–2.00 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.60 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.55–3.65 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.90–7.20 (4H, m), 7.66–7.75 (2H, m), 7.75–7.84 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.13–8.20 (1H, m), 9.14 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3421, 1679, 1589, 1525, 1494, 1295, 1278, 1234, 1143, 850, 825.

MS m/z : 509 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0386] 実施例73:5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチル-N-[3-(メチルスルフィニル)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0387] [化97]



[0388] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチル-N-[3-(メチルチオ)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド (149mg, 0.293mmol) の塩化メチレン (5ml) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (51mg, 0.293mmol) を氷冷にて加え30分間攪拌した。反応液に氷冷にて3-クロロ過安息香酸 (20mg, 0.116mmol) を加え15分間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン (=1:30) の溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (122mg, 0.232mmol, 79%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.10–2.20 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.58–2.61 (3H, m), 2.76–2.83 (2H, m), 3.60–3.71 (2H, m), 5.96 (1H

125
125

, s), 6.90–7.09(2H, m), 7.11–7.19(2H, m), 7.68–7.74(2H, m),
7.75–7.82(1H, m), 7.96(1H, s), 8.21–8.29(1H, m), 9.15(1H, s)

IR(ATR) cm^{-1} : 3394, 1670, 1590, 1525, 1492, 1319, 1288, 1236, 1149,
1049.

mp: 170–173°C

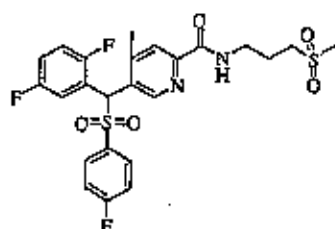
MS m/z : 525 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C, 54.95; H, 4.42; F, 10.87; N, 5.34;
S, 12.23.

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

[0389] 実施例74: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メ
チル]-4-メチル-N-[3-(メチルスルホニル)プロピル]ピリジン-2-カルボキ
サミド

[0390] [化98]



[0391] 実施例72で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)ス
ルホニル]メチル]-4-メチル-N-[3-(メチルチオ)プロピル]ピリジン-2-カル
ボキサミド(100mg, 0.197mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に3-クロロ過安息香
酸(68mg, 0.393mmol)を加えた。反応液を室温にて15分間攪拌後、3-クロロ
過安息香酸(30mg, 0.174mmol)を加えた。反応液を室温にて15分間攪拌した。
反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層
を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン:酢酸エチル(=3:2)の溶
出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加

126
126

え、析出した固体をろ取し、標記化合物(79mg, 0.146mmol, 74%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.17–2.28(2H, m), 2.23(3H, s), 2.93(3H, s), 3.09–3.17(2H, m), 3.62–3.70(2H, m), 5.96(1H, s), 6.90–7.09(2H, m), 7.10–7.20(2H, m), 7.67–7.82(3H, m), 7.95(1H, s), 8.18–8.28(1H, m), 9.15(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3392, 1668, 1590, 1525, 1494, 1317, 1288, 1236, 1151, 1141, 1081.

mp: 182–185°C

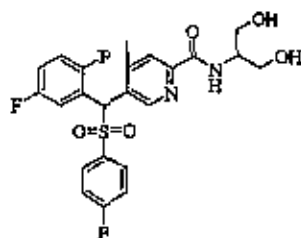
MS m/z : 541 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$: C, 53.32; H, 4.29; F, 10.54; N, 5.18; S, 11.86.

Found: C, 53.38; H, 4.24; F, 10.54; N, 5.19; S, 12.01.

[0392] 実施例75: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-4-メチルピリジニ-2-カルボキサミド

[0393] [化99]



[0394] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジニ-2-カルボン酸(93mg, 0.221mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に2-アミノ-1,3-プロパンジオール(24mg, 0.265mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(30mg, 0.221mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(51mg, 0.265mmol)ならびに4-メチルモルホリン(29 μl , 0.265mmol)を加え、室温にて17時間攪拌した。反応液

127
124

に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:20)の溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル－ヘキサンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(81mg, 0.164mmol, 74%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.21(3H, s), 2.46–2.57(2H, m), 3.87–4.03(4H, m), 4.10–4.19(1H, m), 5.96(1H, s), 6.90–7.09(2H, m), 7.11–7.19(2H, m), 7.67–7.74(2H, m), 7.75–7.82(1H, m), 7.96(1H, s), 8.63(1H, br d, $J=7.6\text{Hz}$), 9.17(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3421, 3278, 1639, 1590, 1536, 1494, 1319, 1292, 1234, 1143, 1076, 1041.

mp: 150–152°C

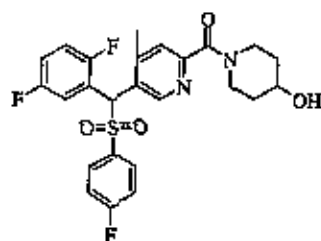
MS m/z : 495($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 55.87; H, 4.28; F, 11.53; N, 5.67; S, 6.48.

Found: C, 55.74; H, 4.13; F, 11.74; N, 5.68; S, 6.63.

[0395] 実施例76: 1-[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]ピペリジン-4-オール

[0396] [化100]



[0397] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(94mg, 0.223mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に4-ヒドロキシピペリジン(27mg, 0.268mmol)、1-ヒド

128
128

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

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.72(2H, m), 1.90-2.09(2H, m), 2.25(3H, s), 3.30-3.50(2H, m), 3.82-4.08(2H, m), 4.12-4.28(1H, m), 5.95(1H, s), 6.89-6.98(1H, m), 7.00-7.08(1H, m), 7.10-7.20(2H, m), 7.46(1H, s), 7.70-7.80(3H, m), 9.17(1H, s)

IR(ATR) cm^{-1} : 3463, 1606, 1589, 1492, 1444, 1326, 1282, 1238, 1147, 1081, 1027.

mp: 171-173°C

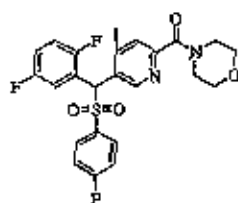
MS m/z : 505($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 59.52; H, 4.59; F, 11.30; N, 5.55; S, 6.36.

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

[0398] 実施例77: 4-[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]モルホリン

[0399] [化101]



129
129

[0400] 実施例12で得られた5-[(2, 5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(119mg, 0. 282mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液にモルホリン(30 μ l, 0. 339mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(38mg, 0. 282mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(65mg, 0. 339mmol)ならびに4-メチルモルホリン(37 μ l, 0. 339mmol)を加えた。反応液を室温にて5日間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、65%酢酸エチル/ヘキサン
の溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル-ヘキサン
を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(94mg, 0. 192mmol, 68%)を白色
粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 26(3H, s), 3. 68-3. 86(8H, m), 5. 95(1H, s), 6. 89-7. 08(2H, m), 7. 10-7. 20(2H, m), 7. 53(1H, s), 7. 70-7. 80(3H, m), 9. 17(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 1629, 1590, 1492, 1461, 1324, 1280, 1226, 1147, 1114, 1083.

mp: 165-167°C

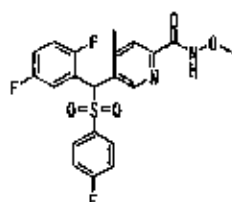
MS m/z : 491 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C, 58. 77; H, 4. 32; F, 11. 62; N, 5. 71; S, 6. 54.

Found: C, 58. 81; H, 4. 25; F, 11. 94; N, 5. 78; S, 6. 71.

[0401] 実施例78: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-メトキシ-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0402] [化102]



[0403] 実施例12で得られた5-[(2, 5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)ス

120
130

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

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.22(3H, s), 3.91(3H, s), 5.94(1H, s), 6.90-7.10(2H, m), 7.11-7.20(2H, m), 7.65-7.80(3H, m), 7.95(1H, s), 9.11(1H, s), 10.21(1H, br s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3343, 1689, 1587, 1475, 1295, 1238, 1207, 1172, 1141, 1112, 1079.

mp: 231-234°C

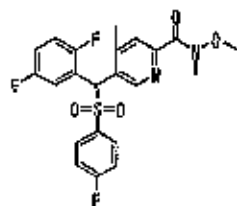
MS m/z : 451($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 56.00; H, 3.80; F, 12.65; N, 6.22; S, 7.12.

Found: C, 56.00; H, 3.80; F, 12.85; N, 6.32; S, 7.23.

[0404] 実施例79:5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-メトキシ-N,4-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

[0405] [化103]



[0406] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(99mg, 0.235mmol)の

131
131

塩化メチレン(3ml)溶液にN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(28mg, 0.282mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(32mg, 0.235mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(54mg, 0.382mmol)ならびに4-メチルモルホリン(61 μ l, 0.564mmol)を加えた。反応液を室温にて5日間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=1:1)の溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加え、析出した固体をろ取り、標記化合物(73mg, 0.157mmol, 67%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.21(3H, s), 3.42(3H, br s), 3.81(3H, s), 5.95(1H, s), 6.90-7.09(2H, m), 7.10-7.19(2H, m), 7.48-7.59(1H, m), 7.68-7.81(3H, m), 9.20(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 1631, 1590, 1490, 1425, 1324, 1286, 1232, 1147, 1083, 987, 904.

mp: 156-158°C

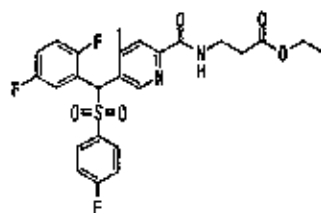
MS m/z : 465 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 56.89; H, 4.12; F, 12.27; N, 6.03; S, 6.90.

Found: C, 56.96; H, 4.11; F, 12.53; N, 6.08; S, 7.02.

[0407] 実施例80: N-[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル) スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]- β -アラニンエチルエステル

[0408] [化104]



[0409] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル) スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(106mg, 0.252mmol)の

132
132

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

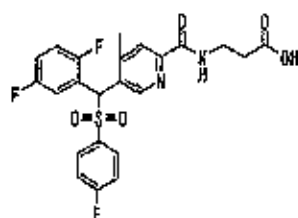
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.29(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.20(3H, s), 2.64(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.70-3.79(2H, m), 4.20(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.95(1H, s), 6.90-7.09(2H, m), 7.14(2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.65-7.73(2H, m), 7.76-7.83(1H, m), 7.95(1H, s), 8.40-8.50(1H, m), 9.14(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3396, 1727, 1671, 1589, 1521, 1492, 1326, 1292, 1236, 1186, 1147, 1081.

MS m/z : 520(M^+).

[0410] 実施例81: N-[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]- β -アラニン

[0411] [化105]



[0412] N-[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]- β -アラニンエチルエステル(120mg, 0.231mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)ならびに水(3ml)溶液に水酸化リチウム-水和物(12mg, 0.277mmol)を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応液に1N塩酸(0.3ml)および水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エ

1235
133

チルーヘキサンを加え、析出した固体をろ取り、標記化合物(102mg, 0.207mmol, 90%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.20(3H, s), 2.74(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.78(2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 5.95(1H, s), 6.90–7.09(2H, m), 7.14(2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.65–7.75(2H, m), 7.76–7.82(1H, m), 7.96(1H, s), 8.47(1H, br t, $J=6.3\text{Hz}$), 9.17(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3062, 2969, 1716, 1654, 1589, 1531, 1490, 1326, 1230, 1182, 1145, 1085.

mp: 223–226°C

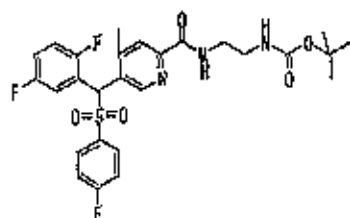
MS m/z : 493($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 56.09; H, 3.89; F, 11.57; N, 5.69; S, 6.51.

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

[0413] 実施例82: 2-[[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

[0414] [化106]



[0415] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(374mg, 0.888mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に(2-アミノエチル)カルバミン酸tert-ブチル(170 μl , 1.07mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(120mg, 0.888mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(206mg, 1.07mmol)ならびに4-メチルモルホリン(116 μl , 1.07mmol)を加え、室温にて19時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の

124
134

順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=1:1)の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(491mg, 0.871mmol, 98%)をアモルファス状物質として得た。

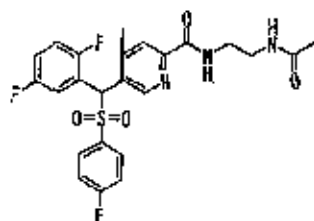
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43(9H, s), 2.20(3H, s), 3.32–3.45(2H, m), 3.53–3.65(2H, m), 4.87–4.97(1H, m), 5.95(1H, s), 6.90–7.09(2H, m), 7.14(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.67–7.82(3H, m), 7.95(1H, s), 8.25–8.35(1H, m), 9.15(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3334, 1700, 1670, 1589, 1521, 1492, 1365, 1328, 1236, 1145, 1081.

MS m/z : 564($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0416] 実施例83: N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0417] [化107]



[0418] [2-[[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル(90mg, 0.160mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液にトリフルオロ酢酸(2ml)を加えて、室温にて2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンおよび0.5N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレン(5ml)に溶解し、無水酢酸(23 μl , 0.240mmol)、トリエチルアミン(26 μl , 0.240mmol)ならびに触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えた。反応液を室温にて20時間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、

メタノール:塩化メチレン(=1:20)の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(79mg, 0.156mmol, 98%)をアモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.99(3H, s), 2.23(3H, s), 3.46–3.54(2H, m), 3.58–3.59(2H, m), 5.96(1H, s), 6.18–6.28(1H, m), 6.90–7.09(2H, m), 7.15(2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.77–7.92(3H, m), 7.96(1H, s), 8.33–8.43(1H, m), 9.16(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3392, 3361, 1587, 1536, 1490, 1454, 1317, 1276, 1232, 1147.

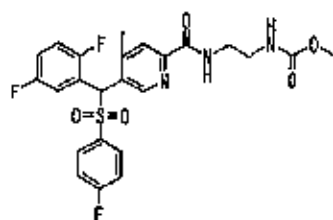
MS m/z : 505(M^+).

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 57.02; H, 4.39; F, 11.27; N, 8.31; S, 6.34.

Found: C, 56.88; H, 4.47; F, 11.45; N, 8.25; S, 6.44.

[0419] 実施例84: [2-[[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸メチル

[0420] [化108]



[0421] 実施例82で得られた[2-[[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル(90mg, 0.160mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液にトリフルオロ酢酸(2ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンならびに0.5N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレン(5ml)に溶解し、クロロギ酸メチル(19 μl , 0.240mmol)ならびにトリエチル

136
136

アミン(26 μ l, 0.240mmol)を加えた。反応液を室温にて20時間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、60%酢酸エチル/ヘキサンで溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加え、析出した固体をろ取り、標記化合物(71mg, 0.136mmol, 85%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.21(3H, s), 3.40-3.48(2H, m), 3.58-3.65(2H, m), 3.68(3H, s), 5.11-5.22(1H, m), 5.96(1H, s), 6.90-7.09(2H, m), 7.15(2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.68-7.73(2H, m), 7.75-7.82(1H, m), 7.95(1H, s), 8.28-8.35(1H, m), 9.15(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3396, 3340, 1718, 1670, 1589, 1533, 1490, 1452, 1315, 1270, 1234, 1145.

mp: 167-169°C

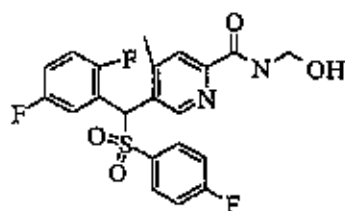
MS m/z : 521(M^+).

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 55.27; H, 4.25; F, 10.93; N, 8.06; S, 6.15.

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

[0422] 実施例85: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0423] [化109]



[0424] 実施例15で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(744mg, 1.84mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル溶液(8ml)に、0°Cにてホルムアルデヒド水溶液(37%, 0.4ml)、5%水酸化ナトリウム水溶液(1.6ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に炭酸ナトリウム(80mg)を加え、室温にて10分間攪拌し

127
137

た。減圧濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解し、硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(524mg, 1.16mmol, 63%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.22(3H, s), 3.06(1H, br), 5.01(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.96(1H, s), 6.92–6.98(1H, m), 7.01–7.08(1H, m), 7.14(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.67–7.73(2H, m), 7.75–7.80(1H, m), 7.96(1H, s), 8.78–8.85(1H, br), 9.17(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3405, 1683, 1589, 1511, 1492, 1236, 1147, 1035, 723, 593, 555, 522.

Mp: 164–166°C.

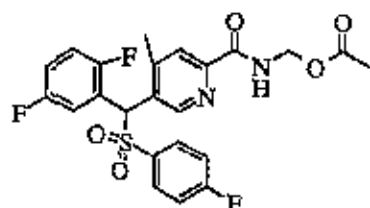
MS m/z : 451 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 56.00; H, 3.80; F, 12.65; N, 6.22; S, 7.12.

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

[0425] 実施例86: 酢酸[[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニルスルホニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メチル

[0426] [化110]



[0427] 実施例85で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(200mg, 0.44mmol)のピリジン(2ml)溶液に無水酢酸(2ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=10:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、ジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(86m

128
138

g, 0.17mmol, 39%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 2.23 (3H, s), 5.47 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.96 (1H, s), 6.91–6.97 (1H, m), 7.01–7.08 (1H, m), 7.14 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70 (2H, dd, $J=8.8, 5.1\text{Hz}$), 7.74–7.80 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.96 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 9.17 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3280, 1735, 1677, 1519, 1492, 1234, 1147, 1018, 715, 568, 530.

Mp 111–113°C.

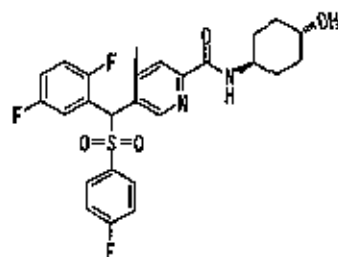
MS m/z : 493 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 56.09; H, 3.89; F, 11.57; N, 5.69; S, 6.51.

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

[0428] 実施例87: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0429] [化111]



[0430] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(114mg, 0.271mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液にtrans-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩(49mg, 0.325mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(37mg, 0.271mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(62mg, 0.325mmol)ならびに4-メチルモルホリン(71 μl , 0.650mmol)を加え、室温にて17時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順

B9
131

に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:40)の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(129mg, 0.249 mmol, 92%)をアモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.32–1.60(4H, m), 1.98–2.18(4H, m), 2.20(3H, s), 3.64–3.75(1H, m), 3.89–4.00(1H, m), 5.95(1H, s), 6.90–7.09(2H, m), 7.11–7.19(2H, m), 7.68–7.74(2H, m), 7.75–7.82(1H, m), 7.88(1H, br d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.96(1H, s), 9.13(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3380, 2933, 1664, 1589, 1521, 1492, 1326, 1292, 1236, 1145, 1081.

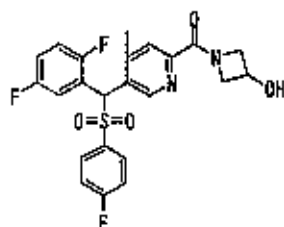
MS m/z : 518(M^+).

Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 60.22; H, 4.86; F, 10.99; N, 5.40; S, 6.18.

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

[0431] 実施例88: 1-[5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アゼチジン-3-オール

[0432] [化112]



[0433] 1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-オール(230mg, 0.961mmol)のエタノール(10ml)溶液にパラジウム炭素(50mg)を加え、水素雰囲気下1.5時間攪拌した。反応懸濁液をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレン(10ml)に溶解し、実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(113mg, 0.268mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(36mg, 0.268mmol)、1-エチル

140
140

−3−(3−ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(62mg, 0.322mmol)ならびに4−メチルモルホリン(35 μ l, 0.322mmol)を加え、室温にて4日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:40)の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、固体を得た。得られた固体をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(72mg, 0.151mmol, 56%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.08–2.14(1H, m), 2.17(1.5H, s), 2.19(1.5H, s), 4.02–4.12(1H, m), 4.42–4.62(2H, m), 4.70–4.80(1H, m), 4.95–5.07(1H, m), 5.94(1H, s), 6.90–7.09(2H, m), 7.11–7.19(2H, m), 7.65–7.72(2H, m), 7.75–7.82(1H, m), 7.89(0.5H, s), 7.91(0.5H, s), 9.17(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3409, 1612, 1587, 1546, 1494, 1461, 1419, 1359, 1324, 1294, 1234, 1216, 1143.

mp: 219–221 $^{\circ}\text{C}$

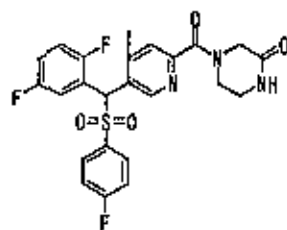
MS m/z : 477($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 57.98; H, 4.02; F, 11.96; N, 5.88; S, 6.73.

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

[0434] 実施例89: 4-[5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン-2-オン

[0435] [化113]



[0436] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)ス

141

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

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.22(1.5H, s), 2.27(1.5H, s), 3.49-3.65(2H, m), 3.92-4.15(2H, m), 4.40-4.53(2H, m), 5.96(1H, s), 5.99-6.10(1H, m), 6.89-7.10(2H, m), 7.11-7.20(2H, m), 7.58(0.5H, s), 7.65(0.5H, s), 7.70-7.83(3H, m), 9.16(0.5H, s), 9.18(0.5H, s).

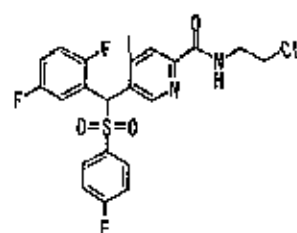
IR(ATR) cm^{-1} : 1681, 1660, 1619, 1589, 1492, 1471, 1413, 1322, 1297, 1236, 1218.

MS m/z : 504 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

FAB-MS: 504.1189 (Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3\text{F}_5\text{S}$: 504.1205).

[0437] 実施例90: N-(2-クロロエチル)-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0438] [化114]



[0439] 実施例17で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)ス

142
142

ルホニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキ
サミド(120mg, 0.258mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に塩化チオニル(100 μ l
)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に塩化チオニル(100 μ l)を加え、室温
にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加
え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ
液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3
5%酢酸エチル/ヘキサンの溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(102
mg, 0.211mmol, 82%)を白色固体として得た。

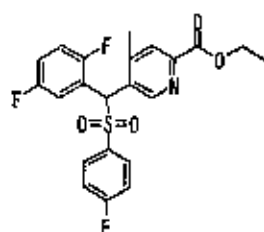
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.22(3H, s), 3.69-3.90(4H, m), 5.9
6(1H, s), 6.90-7.09(2H, m), 7.11-7.20(2H, m), 7.67-7.74(2H
, m), 7.77-7.83(1H, m), 7.96(1H, s), 8.37-8.45(1H, m), 9.17(1
H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3369, 1685, 1590, 1525, 1488, 1438, 1328, 1295, 1232
, 1147, 1078.

MS m/z : 483($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0440] 実施例91: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メ
チル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸=エチル

[0441] [化115]



[0442] 実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)ス
ルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(104mg, 0.247mmol)お
よび濃塩酸(50 μ l)のエタノール溶液を21時間加熱還流した。反応液を室温に戻し
た後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢
酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾
燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

143
143

ラフィーに付し、30%酢酸エチル／ヘキサン₃の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、固体を得た。得られた固体をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(90mg, 0.200mmol, 81%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.23(3H, s), 4.47(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.97(1H, s), 6.90–7.09(2H, m), 7.10–7.18(2H, m), 7.69–7.80(3H, m), 7.90(1H, s), 9.36(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 1739, 1589, 1556, 1332, 1317, 1278, 1232, 1216, 1145, 1101, 1081.

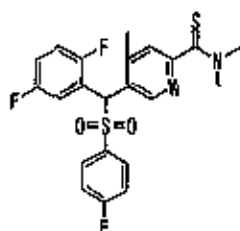
mp: 151–153°C

MS m/z : 450 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

FAB-MS: 450. 1008 (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{NF}_3\text{S}$: 450. 0987).

[0443] 実施例92: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N, N, 4-トリメチルピリジン-2-カルボチオアミド

[0444] [化116]



[0445] 実施例14で得られた5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N, N, 4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド(168mg, 0.375mmol)およびローソン試薬(167mg, 0.413mmol)のトルエン(10ml)溶液を3時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、40%酢酸エチル／ヘキサンの溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にエーテルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(119mg, 0.256mmol, 68%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.26(3H, s), 3.24(3H, s), 3.60(3H, s), 5.94(1H, s), 6.88–7.08(2H, m), 7.10–7.19(2H, m), 7.43(1H, s)

144
144

), 7.70–7.80 (3H, m), 9.09 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1585, 1527, 1492, 1407, 1315, 1292, 1230, 1139, 1081

mp: 161–164°C

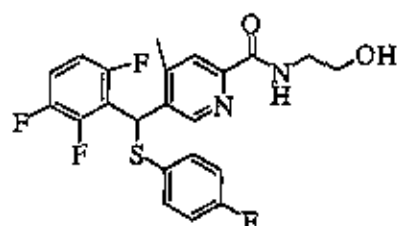
MS m/z : 465 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C, 56.88; H, 4.12; F, 12.27; N, 6.03; S, 13.81.

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

[0446] 実施例93: 5-[[(4-フルオロフェニル)チオ] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0447] [化117]



[0448] 実施例34で得られた5-[[(4-フルオロフェニル)チオ] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸 (163mg, 0.40mmol) の塩化メチレン (5ml) 溶液に、室温にて2-アミノエタノール (0.027ml, 0.44mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (60mg, 0.44mmol)、4-メチルモルホリン (0.048ml, 0.44mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (84mg, 0.44mmol) を加えた。室温にて3時間攪拌した後、反応混合物を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=2:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (175mg, 0.39mmol, 97%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.25 (3H, s), 2.68–2.75 (1H, m), 3.62–3.68 (2H, m), 3.82–3.89 (2H, m), 5.78 (1H, s), 6.75–6.84 (1H

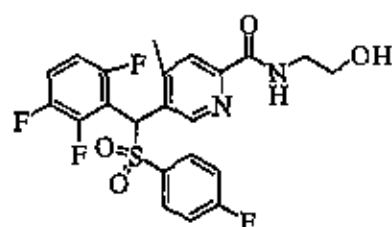
145
148

, m), 6.92–7.00(2H, m), 7.02–7.12(1H, m), 7.32–7.39(2H, m), 7.94(1H, s), 8.37–8.45(1H, m), 9.07(1H, s).

MS m/z : 451 ($M^+ + H$).

[0449] 実施例94: 5-[[(4-フルオロフェニル)スルホニル] (2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0450] [化118]



[0451] 5-[[(4-フルオロフェニル)チオ] (2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド (173mg, 0.38mmol) の塩化メチレン (5ml) 溶液に、室温にて3-クロロ過安息香酸 (204mg, 0.77mmol) を加えた。室温にて3時間攪拌した後、更に3-クロロ過安息香酸 (102mg, 0.38mmol) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (126mg, 0.26mmol, 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.14(3H, s), 2.60(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.63–3.69(2H, m), 3.83–3.89(2H, m), 5.89(1H, s), 6.82–6.90(1H, m), 7.14–7.25(3H, m), 7.73–7.79(2H, m), 7.97(1H, s), 8.41–8.48(1H, m), 9.42(1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3379, 1662, 1533, 1493, 1329, 1230, 1146, 1082, 820.
mp: 164–165°C.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 54.77; H, 3.76; F, 15.75; N, 5.81

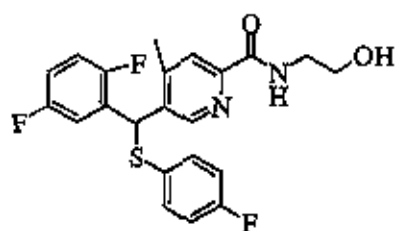
446
146

;S, 6. 65. Found: C, 54. 76; H, 3. 69; F, 15. 76; N, 5. 84; S, 6. 75.

MS m/z : 483 ($M^+ + H$).

[0452] 実施例95: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0453] [化119]



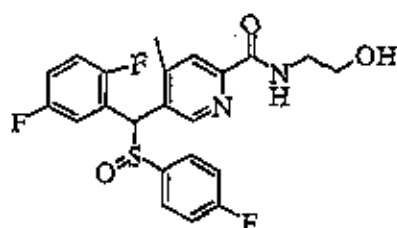
[0454] 実施例20で得られた5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(483mg, 1. 24mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、室温にて2-アミノエタノール(0. 083ml, 1. 36mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(184mg, 1. 36mmol)、4-メチルモルホリン(0. 150ml, 1. 36mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(262mg, 1. 36mmol)を加えた。室温にて4時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(481mg, 1. 11mmol, 90%)を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 37(3H, s), 2. 57-2. 65(1H, m), 3. 61-3. 66(2H, m), 3. 80-3. 87(2H, m), 5. 82(1H, s), 6. 91-7. 00(4H, m), 7. 28-7. 38(3H, m), 8. 00(1H, s), 8. 31-8. 37(1H, m), 8. 61(1H, s).

LC-MS m/z : 433 ($M^+ + H$).

[0455] 実施例96: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルフィニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0456] [化120]

H/A
K/A

[0457] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)チオ]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(478mg, 1.11mmol)の塩化メチレン(15ml)溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸(293mg, 1.11mmol)を加えた。同温にて3時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:2溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンにて洗浄後、残渣を減圧乾燥し、標記化合物(238mg, 0.53mmol, 48%)を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.94(1.5H, s), 2.13(1.5H, s), 2.51-2.65(1H, m), 3.63-3.70(2H, m), 3.83-3.90(2H, m), 5.33(0.5H, s), 5.35(0.5H, s), 6.87-7.14(4H, m), 7.28-7.37(2.5H, m), 7.48-7.54(0.5H, m), 7.92(0.5H, s), 7.97(0.5H, s), 8.36-8.46(1H, m), 8.85(0.5H, s), 9.03(0.5H, s).

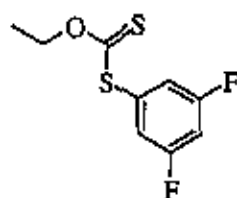
IR(ATR) cm^{-1} : 3383, 1660, 1589, 1527, 1489, 1225, 1082, 1049.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 58.92; H, 4.27; F, 12.71; N, 6.25; S, 7.15. Found: C, 58.53; H, 4.30; F, 12.91; N, 6.16; S, 7.08.

MS m/z : 449($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0458] 参考例10: ジチオ炭酸O-エチルS-(3, 5-ジフルオロフェニル)

[0459] [化121]



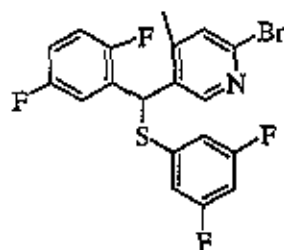
148

[0460] 3, 5-ジフルオロアニリン (7.11g, 54.0mmol) をメタノール (30ml) に溶解し、
 -10℃にて1規定塩酸 (150ml) を加えた。次いで、同温にて亜硝酸ナトリウム (4.5
 4g, 64.8mmol) の水 (30ml) 溶液を滴下した後、同温にて30分間攪拌した。得ら
 れた反応液をジチオ炭酸O-エチルカリウム (市販) (13.0g, 81.0mmol) の水 (1
 50ml) 溶液に65℃にて滴下した。反応混合物を100℃まで昇温、30分間攪拌した
 後、室温まで冷却し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和重曹水にて洗浄した
 後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラ
 ッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン溶出部より得た分画を減圧
 濃縮し、標記化合物 (1.86g, 7.94mmol, 15%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.63 (2H, q, J
 $=7.1\text{Hz}$), 6.87-6.94 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m).

[0461] 実施例97: 2-ブロモ-5-[(2, 5-ジフルオロフェニル) [(3, 5-ジフルオロフェ
ニル) チオ] メチル]-4-メチルピリジン

[0462] [化122]



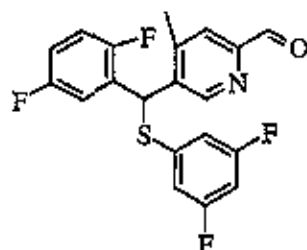
[0463] ジチオ炭酸O-エチルS-(3, 5-ジフルオロフェニル) (1.86g, 7.94mmol) の
 エタノール (20ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (20ml) を加え、65℃にて2
 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、塩化メチレンにて洗浄した後、水層を
 1規定塩酸にて酸性とし、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムに
 て乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣と参考例2で得られた2-ブロ
 モ-5-[クロロ(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン (2.64g, 7
 .94mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (40ml) 溶液に窒素雰囲気下、0℃にて
 炭酸カリウム (1.21g, 8.73mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。0℃にて反応
 混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和重曹水、次いで飽

149
149

和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝30：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(2.35g, 5.31mmol, 67%)を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.37(3H, s), 5.86(1H, s), 6.62–6.69(1H, m), 6.71–6.78(2H, m), 6.96–7.07(2H, m), 7.27–7.32(1H, m), 7.33(1H, s), 8.32(1H, m).
 MS m/z : 442, 444 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0464] 実施例98:5-「(2,5-ジフルオロフェニル)「(3,5-ジフルオロフェニル)チオ」メチル」-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

[0465] [化123]



[0466] 2-ブロモ-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)「(3,5-ジフルオロフェニル)チオ」メチル]-4-メチルピリジン(2.35g, 5.31mmol)のトルエン(60ml)溶液にアルゴン雰囲気下、 -78°C にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.54M, 4.14ml, 6.38mmol)を加えた。反応混合物を -40°C にて30分間攪拌した後、再び -78°C まで冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(0.494ml, 6.38mmol)を加えた。滴下終了後、反応混合物を 0°C まで昇温し、同温にて水を加えた。反応混合物に酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.36g, 3.47mmol, 65%)を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.49(3H, s), 5.97(1H, s), 6.63–6.70(1H, m), 6.73–6.80(2H, m), 6.98–7.09(2H, m), 7.33–7.39(1H,

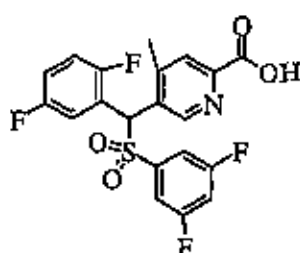
150
180

m), 7.79(1H, s), 8.74(1H, m), 10.03(1H, s).

MS m/z : 392 ($M^+ + H$).

[0467] 実施例99: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

[0468] [化124]



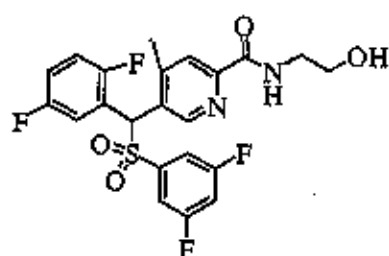
[0469] 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(3,5-ジフルオロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド(1.36g, 3.47mmol)のギ酸(40ml)溶液に31%過酸化水素水(4ml)を加え、0℃にて2時間攪拌した。更に室温にて2時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、水にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し0.1規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(1.39g, 3.16mmol, 91%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.38(3H, s), 6.02(1H, s), 6.95-7.02(1H, m), 7.06-7.15(2H, m), 7.23-7.30(2H, m), 7.64-7.70(1H, m), 8.07(1H, s), 9.24(1H, s).

MS m/z : 440 ($M^+ + H$).

[0470] 実施例100: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)][(3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0471] [化125]



- [0472] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(105mg, 0.24mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に、室温にて2-アミノエタノール(0.016ml, 0.26mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(36mg, 0.26mmol)、4-メチルモルホリン(0.029ml, 0.26mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(51mg, 0.26mmol)を加えた。室温にて4時間撹拌した後、反応混合物を1規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=2:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(36mg, 0.07mmol, 31%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.30(3H, s), 2.47-2.53(1H, m), 3.63-3.69(2H, m), 3.82-3.89(2H, m), 6.00(1H, s), 6.93-7.13(3H, m), 7.22-7.30(2H, m), 7.65-7.72(1H, m), 8.01(1H, s), 8.36-8.44(1H, m), 9.17(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3388, 1660, 1604, 1529, 1493, 1444, 1333, 1298, 1146, 1078, 989.

mp: 82-84°C.

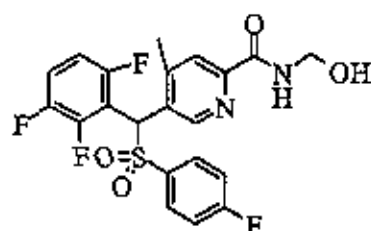
Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 54.77; H, 3.76; F, 15.75; N, 5.81; S, 6.65. Found: C, 54.89; H, 3.95; F, 15.46; N, 5.76; S, 6.78.

MS m/z : 483($\text{M}^+ + \text{H}$).

- [0473] 実施例101: 5-[[[4-フルオロフェニル)スルホニル](2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

152

[0474] [化126]



[0475] 実施例39で得られた5-[[[(4-フルオロフェニル)スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(150mg, 0.34mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル溶液(3ml)に、0℃にてホルムアルデヒド水溶液(37%, 0.1ml)、5%水酸化ナトリウム水溶液(0.4ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に炭酸ナトリウム(20mg)を加え、室温にて20分間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解し、硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(93mg, 0.20mmol, 58%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.15(3H, s), 3.04-3.09(1H, m), 5.01(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.89(1H, s), 6.85-6.88(1H, m), 7.15-7.23(3H, m), 7.74-7.78(2H, m), 7.97(1H, s), 8.84-8.88(1H, br), 9.43(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3332, 1650, 1592, 1521, 1496, 1145, 1054, 817, 582.

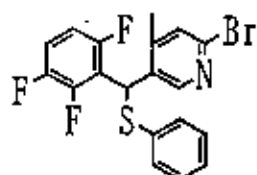
MS m/z : 469($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 52.83; H, 3.59; F, 15.92; N, 5.87; S, 6.72. Found: C, 52.65; H, 3.56; F, 15.87; N, 5.81; S, 6.65.

[0476] 実施例102: 2-ブロモ-4-メチル-5-[(フェニルチオ)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[0477] [化127]

153



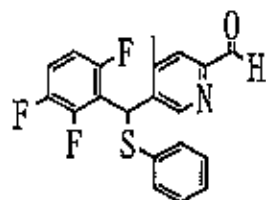
- [0478] 参考例4で得られた2-ブロモ-5-[(クロロ(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル)-4-メチルピリジン(1.80g, 5.13mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)溶液に窒素雰囲気下、0℃にて炭酸カリウム(1.21g, 8.73mmol)、ベンゼンチオール(0.58ml, 5.65mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。0℃にて反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(2.05g, 4.83mmol, 94%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.17(3H, s), 5.76(1H, s), 6.76–6.82(1H, m), 7.02–7.10(1H, m), 7.24–7.36(6H, m), 8.90(1H, s).

MS m/z : 424($\text{M}^+ + \text{H}$).

- [0479] 実施例103: 4-メチル-5-[(フェニルチオ)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルバルデヒド

- [0480] [化128]



- [0481] 2-ブロモ-4-メチル-5-[(フェニルチオ)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン(2.00g, 4.40mmol)のトルエン(40ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-75℃にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.58M, 3.3ml, 5.28mmol)を加えた。反応混合物を-40℃にて1時間攪拌した後、再び-75℃まで冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(0.68ml, 8.80mmol)を加えた。滴下終了後、反応混合物

154
154

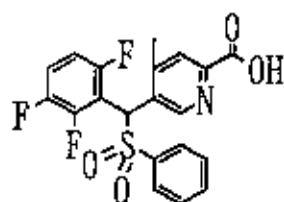
を0℃まで昇温し、同温にて水を加えた。反応混合物に酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.03g, 2.76mmol, 63%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.28(3H, s), 5.88(1H, s), 6.78–6.84(1H, m), 7.04–7.12(1H, m), 7.24–7.38(5H, m), 7.70(1H, s), 9.34(1H, s), 10.06(1H, s).

MS m/z : 374($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0482] 実施例104: 4-メチル-5-[(フェニルスルホニル)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボン酸

[0483] [化129]



[0484] 4-メチル-5-[(フェニルチオ)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルパルデヒド(1.00g, 2.68mmol)のギ酸(10ml)溶液に31%過酸化水素水(3ml)を加え、0℃にて4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、水にて洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(0.99g, 2.36mmol, 88%)を白色固体として得た。

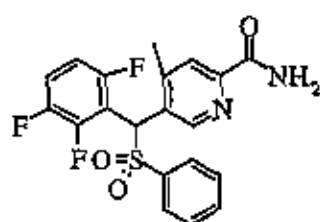
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.16(3H, s), 5.91(1H, s), 6.82–6.88(1H, m), 7.17–7.25(1H, m), 7.50–7.54(2H, m), 7.68(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.72(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.99(1H, s), 9.53(1H, s).

MS m/z : 422($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0485] 実施例105: 4-メチル-5-[(フェニルスルホニル)(2,3,6-トリフルオロフェニル)

185
155メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0486] [化130]



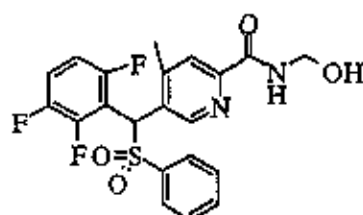
[0487] 4-メチル-5-[(フェニルスルホニル)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボン酸(300mg, 0.71mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(6ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム(556mg, 1.07mmol)、ベンゾトリアゾール-1-オール(144mg, 1.07mmol)、塩化アンモニウム(76mg, 1.42mmol)、及びN-エチルジイソプロピルアミン(0.5ml, 2.85mmol)を加えた。室温にて3時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルにて抽出後、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(227mg, 0.54mmol, 76%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.09(3H, s), 5.67(1H, br s), 5.92(1H, s), 6.82-6.88(1H, m), 7.14-7.24(1H, m), 7.50(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.67(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.74(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.88(1H, bs), 7.96(1H, s), 9.45(1H, s).

MS m/z : 421 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0488] 実施例106:N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-[(フェニルスルホニル)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0489] [化131]



156
156

[0490] 4-メチル-5-[(フェニルスルホニル)(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド(215mg, 0.51mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル溶液(6ml)に、0℃にてホルムアルデヒド水溶液(37%, 0.2ml)、5%水酸化ナトリウム水溶液(0.8ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に炭酸ナトリウム(40mg)を加え、室温にて20分間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解し、硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(90mg, 0.20mmol, 39%)を白色固体として得た。

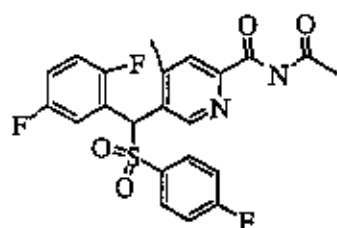
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.11(3H, s), 3.14-3.18(1H, m), 5.01(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 5.91(1H, s), 6.80-6.90(1H, m), 7.12-7.24(1H, m), 7.45-7.53(2H, m), 7.61-7.78(3H, m), 7.94(1H, s), 8.88(1H, br), 9.45(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3382, 3334, 1654, 1494, 1149, 1054, 987, 723, 595, 555.

MS m/z : 451($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0491] 実施例107: N-アセチル-5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0492] [化132]



[0493] 実施例15で得られた5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(150mg, 0.36mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(7ml)溶液に、0℃にて水素化ナトリウム(60%, 34mg, 0.79mmol)を加え、室温にて1時間攪拌後、反応液に0℃にて無水酢酸(40 μl)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽

157

出、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=10:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル、n-ヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(80mg, 0.17mmol, 48%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.29(3H, s), 2.60(2H, s), 5.96(1H, s), 5.97(1H, s), 6.92-6.98(1H, m), 7.02-7.08(1H, m), 7.15(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.72(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.74-7.79(1H, m), 8.03(1H, s), 9.20(1H, s), 10.38(1H, bs).

IR(ATR) cm^{-1} : 1725, 1706, 1589, 1463, 1259, 1234, 1187, 1143, 1079, 970, 844, 717, 671, 593, 520, 487.

mp: 182-183°C.

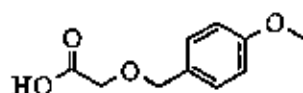
MS m/z : 463 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 57.14; H, 3.71; F, 12.32; N, 6.06; S, 6.93.

Found: C, 57.33; H, 3.62; F, 12.64; N, 6.09; S, 7.00.

[0494] 参考例11: (4-メキシベンジルオキシ)酢酸

[0495] [化133]



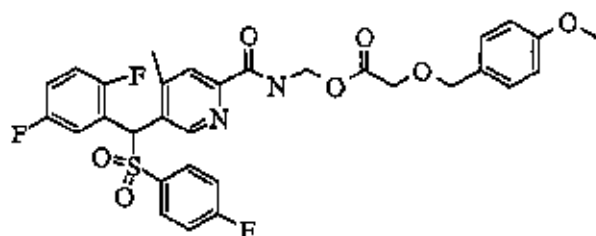
[0496] 4-メキシベンジルアルコール(1.00g, 7.24mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に0°Cにて水素化ナトリウム(695mg, 17.4mmol)、プロモ酢酸(1.00g, 7.24mmol)を加えて室温にて1晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン:メタノール=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル、n-ヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(448mg, 2.28mmol, 32%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.82(3H, s), 4.11(2H, s), 4.58(2H, m)

), 6. 89(2H, d, J=8. 5Hz), 7. 29(2H, d, J=8. 5Hz), 9. 50(1H, bs).

[0497] 実施例108: (4-メトキシベンジルオキシ)酢酸[[5-[(2, 5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メチル

[0498] [化134]



[0499] 実施例85で得られた5-[(2, 5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(150mg, 0. 33mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液に(78mg, 0. 40mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(96mg, 0. 50mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンを加え、室温にて1晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(205mg, 0. 33mmol, 99%)を白色固体として得た。

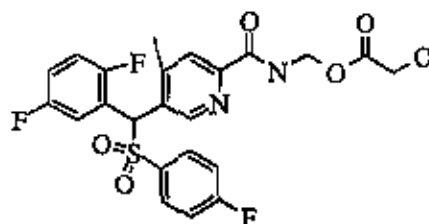
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 23(3H, s), 3. 79(3H, s), 4. 56(2H, s), 5. 56(2H, d, J=7. 5Hz), 5. 96(1H, s), 6. 86(2H, d, J=8. 8Hz), 6. 91-6. 98(1H, m), 7. 01-7. 07(1H, m), 7. 14(2H, t, J=8. 8Hz), 7. 28(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 70(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 74-7. 79(1H, m), 7. 98(1H, s), 9. 00(1H, t, J=7. 5Hz), 9. 17(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3386, 1751, 1691, 1589, 1511, 1492, 1236, 1145, 1105, 1081, 817, 723, 590, 524.

[0500] 実施例109: ヒドロキシ酢酸[[5-[(2, 5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メチル

159
159

[0501] [化135]



[0502] (4-メトキシベンジルオキシ)酢酸[[[5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メチル(150mg, 0.24mmol)のジクロロメタン-水(1:1, 10ml)混合溶液に2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノ(65mg, 0.29mmol)を加え、室温にて1晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン:メタノール=50:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、ジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(26mg, 0.05mmol, 21%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.24(3H, s), 4.19(2H, s), 5.60(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.96(1H, s), 6.91-6.98(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.15(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.74-7.78(1H, m), 7.99(1H, s), 9.02(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 9.18(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3386, 1747, 1687, 1589, 1515, 1492, 1236, 1145, 1081, 590, 526.

mp: 84°C.

MS m/z : 509($\text{M}^+ + \text{H}$).

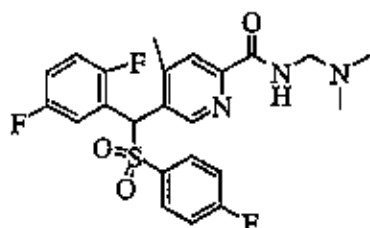
Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 54.33; H, 3.77; F, 11.21; N, 5.51; S, 6.31.

Found: C, 54.61; H, 3.93; F, 11.32; N, 5.59; S, 6.33.

[0503] 実施例110: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(ジメチルアミノ)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

160
160

[0504] [化136]



[0505] 実施例15で得られた5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(150mg, 0.33mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、0℃にてホルムアルデヒド溶液(37%, 54 μ l)、ジメチルアミン塩酸塩(136mg, 1.67mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン:メタノール=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣物をジエチルエーテル、ジクロロメタンにて洗浄、乾燥し、標記化合物(99mg, 0.21mmol, 63%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.22(3H, s), 2.38(6H, s), 4.33(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 5.97(1H, s), 6.91-6.98(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.15(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.75-7.81(1H, m), 7.98(1H, s), 8.43(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 9.16(1H, s).

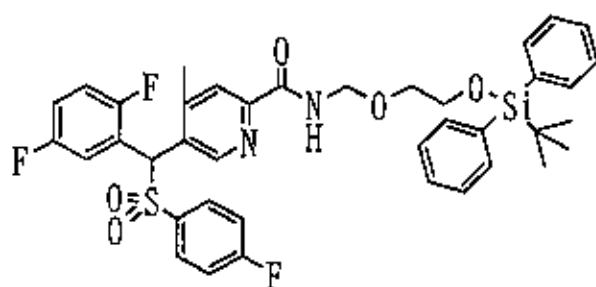
IR(ATR) cm^{-1} : 3340, 1670, 1592, 1521, 1494, 1238, 1145, 1039, 838, 817, 711, 657, 590, 530.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. 0.75 H_2O : C, 56.26; H, 4.82; F, 11.61; N, 8.56; S, 6.53.

Found: C, 55.97; H, 4.56; F, 12.44; N, 8.46; S, 6.51.

[0506] 実施例111: N-[[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ]メチル]-5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0507] [化137]



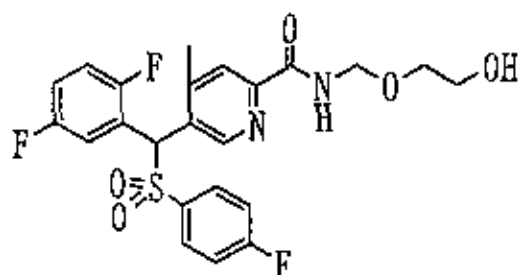
[0508] 実施例85で得られた5-[(2, 5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(113mg, 0.251mmol)、及び2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エタノール(136mg, 0.453mmol)とp-トルエンスルホン酸・一水和物(10mg)のベンゼン(5ml)溶液を60℃加熱下に3時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、25%酢酸エチル/ヘキサンの溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(93mg, 0.127mmol, 51%)をアモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (9H, s), 2.21 (3H, s), 3.65–3.85 (4H, m), 4.95–5.05 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.90–7.08 (4H, m), 7.30–7.43 (6H, m), 7.60–7.80 (7H, m), 7.98 (1H, s), 8.65–7.02 (1H, m), 9.14 (1H, s).

MS m/z : 733 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0509] 実施例112: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0510] [化138]



[0511] N-[[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ]メチル]-5-[(2,5-ジフルオロフェニル){(4-フルオロフェニル)スルホニル}メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(56mg, 0.076mmol)、酢酸(5 μ l, 0.091mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム(1M テトラヒドロフラン溶液)(91 μ l, 0.091mmol)を加え、室温にて6時間攪拌した。さらに反応液に酢酸(5 μ l, 0.091mmol)、フッ化テトラブチルアンモニウム(1M テトラヒドロフラン溶液)(91 μ l, 0.091mmol)を加え、室温にて16時間攪拌した。さらに反応液に酢酸(5 μ l, 0.091mmol)、フッ化テトラブチルアンモニウム(1M テトラヒドロフラン溶液)(91 μ l, 0.091mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、70%酢酸エチル/ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にエーテルを加え、固体を析出させた後、エーテルを留去し、標記化合物(35mg, 0.071mmol, 93%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.22(3H, s), 3.68-3.80(4H, m), 4.95-5.05(2H, m), 5.96(1H, s), 6.90-7.08(2H, m), 7.10-7.18(2H, m), 7.60-7.80(3H, m), 7.99(1H, s), 8.75(1H, br t, $J=7.0\text{Hz}$), 9.18(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3347, 1668, 1589, 1513, 1494, 1309, 1282, 1230, 1147.

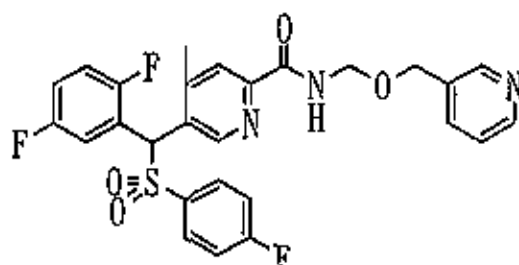
mp: 175-177 $^{\circ}\text{C}$

MS m/z : 495($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $C_{23}H_{21}F_3N_3O_2S$: C, 55.87; H, 4.28; F, 11.53; N, 5.67; S, 6.48. Found: C, 55.63; H, 4.27; F, 11.40; N, 5.54; S, 6.43.

[0512] 実施例113: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチル-N-[(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0513] [化139]



[0514] 実施例85で得られた5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(155mg, 0.344mmol)、3-ピリジンメタノール(40 μ l, 0.413mmol)、p-トルエンスルホン酸・一水和物(98mg, 0.516mmol)のベンゼン溶液を水を留去しながら2時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、70%酢酸エチル/ヘキサンで溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にエーテルを加え、析出した固体をろ取り、標記化合物(46mg, 0.085mmol, 25%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.25(3H, s), 4.66(2H, s), 5.00–5.10(2H, m), 5.97(1H, s), 6.90–7.08(2H, m), 7.10–7.18(2H, m), 7.25–7.33(1H, m), 7.67–7.80(4H, m), 8.01(1H, s), 8.50–8.55(1H, m), 8.60(1H, br s), 8.74(1H, br t, $J=7.1\text{Hz}$), 9.18(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 1675, 1590, 1523, 1492, 1309, 1295, 1236, 1147.

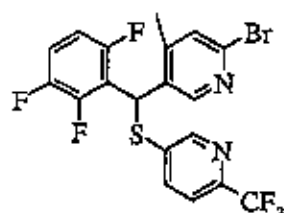
mp: 121–123°C

MS m/z : 541(M^+).

Anal. calcd for $C_{27}H_{22}F_3N_3OS$: C, 59.88; H, 4.09; F, 10.52; N, 7.79; S, 5.92. Found: C, 59.80; H, 4.07; F, 10.73; N, 7.70; S, 6.13.

[0515] 実施例114: 2-ブロモ-4-メチル-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[0516] [化140]



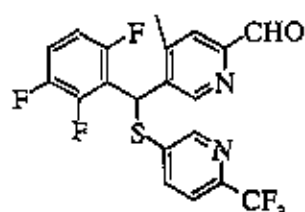
[0517] ジチオ炭酸 オ-エチル S-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] (3.09 g, 11.6 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、窒素雰囲気下、60℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えジクロロメタンにて洗浄した後、水層を1規定塩酸にて酸性とし、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、0℃にて参考例4で得られた2-ブロモ-5-[クロロ(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン (3.94 g, 11.2 mmol)、次いで、炭酸カリウム (1.71 g, 12.4 mmol) を加え、室温にて16時間攪拌した。反応混合物に0℃にて酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=9:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (4.76 g, 9.65 mmol, 86%) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.24 (3H, s), 5.87 (1H, s), 6.81–6.90 (1H, m), 7.08–7.18 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.85 (1H, s).
MS m/z : 493, 495 ($M^+ + H$).

[0518] 実施例115: 4-メチル-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ](

165
1652, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルバルデヒド

[0519] [化141]



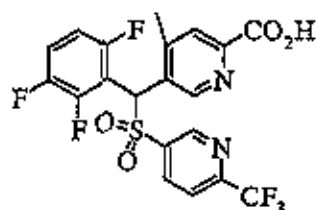
[0520] 2-ブromo-4-メチル-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ](2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン(4.76g, 9.65mmol)のトルエン(100ml)溶液にアルゴン雰囲気下、 -78°C にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.58M, 6.72ml, 10.6mmol)を加えた。反応混合物を -40°C にて30分間攪拌した後、再び -78°C まで冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(0.897ml, 11.6mmol)を加えた。滴下終了後、反応混合物を 0°C まで昇温し、同温にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物にジクロロメタン及び水を加え、分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=5:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(2.52g, 5.70mmol, 59%)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.35(3H, s), 5.99(1H, s), 6.83-6.91(1H, m), 7.10-7.20(1H, m), 7.58(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 7.79(1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 8.60(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.29(1H, s), 10.06(1H, s).

MS m/z : 443($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0521] 実施例116: 4-メチル-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル](2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボン酸

[0522] [化142]

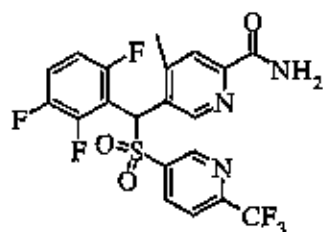
166
166

- [0523] 4-メチル-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルバルデヒド(2.52g, 5.70mmol)のギ酸(60ml)溶液に0℃にて31%過酸化水素水(6ml)を加えた。室温にて5時間攪拌した後、反応混合物に水、次いでジクロロメタンを加えた。分液操作後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(2.19g, 4.47mmol, 78%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.26(3H, s), 5.93(1H, s), 6.85-6.93(1H, m), 7.23-7.33(1H, m), 7.86(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.07(1H, s), 8.26(1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 8.99(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.50(1H, s).
MS m/z : 491 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

- [0524] 実施例117: 4-メチル-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

- [0525] [化143]



- [0526] 4-メチル-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボン酸(392mg, 0.800mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、窒素雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロジノホスホニウム(624mg

, 1. 20mmol)、ベンゾトリアゾール-1-オール(162mg, 1. 20mmol)、塩化アンモニウム(85. 6mg, 1. 60mmol)、及びN-エチルジイソプロピルアミン(0. 557ml, 3. 20mmol)を加えた。同温にて2時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルに溶解し、1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(229mg, 0. 468mmol, 58%)を白色固体として得た。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(66 mg, 0. 135mmol, 17%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 21(3H, s), 5. 61(1H, br s), 5. 96(1H, s), 6. 85-6. 93(1H, m), 7. 21-7. 31(1H, m), 7. 84(1H, d, $J=8. 3\text{Hz}$), 7. 85(1H, br s), 8. 04(1H, s), 8. 24(1H, dd, $J=8. 3, 2. 2\text{Hz}$), 8. 99(1H, d, $J=2. 2\text{Hz}$), 9. 39(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3462, 3159, 1701, 1595, 1495, 1329, 1192, 1163, 1140, 1107, 1078, 1018, 989.

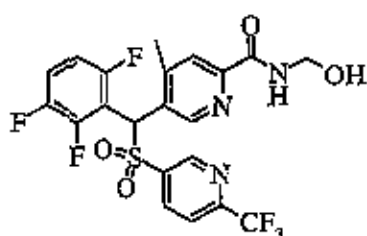
mp: 237-238°C.

MS m/z : 490 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 49. 08; H, 2. 68; F, 23. 29; N, 8. 59; S, 6. 55. Found: C, 48. 99; H, 2. 70; F, 23. 14; N, 8. 60; S, 6. 70.

[0527] 実施例118; N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル](2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0528] [化144]



[0529] 4-メチル-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド(147mg, 0.300mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル(0.8ml)溶液に、室温にてホルムアルデヒド水溶液(37%, 0.200ml)、及び、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.200ml)を加え16時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(113mg, 0.218mmol, 73%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.22(3H, s), 3.10(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.02(2H, dd, $J=7.8, 6.4\text{Hz}$), 5.95(1H, s), 6.84-6.93(1H, m), 7.21-7.31(1H, m), 7.84(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.02(1H, s), 8.24(1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 8.86(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 8.99(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.39(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3249, 1655, 1541, 1496, 1333, 1186, 1161, 1105, 1078, 1043.

mp: 181-182°C.

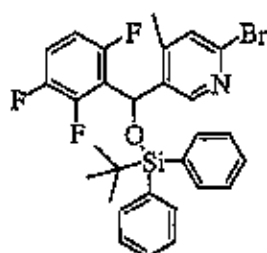
MS m/z : 520($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 48.56; H, 2.91; F, 21.95; N, 8.09; S, 6.17. Found: C, 48.48; H, 2.84; F, 21.67; N, 8.18; S, 6.39.

[0530] 参考例12: 2-ブromo-5-[[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン

169
161

[0531] [化145]



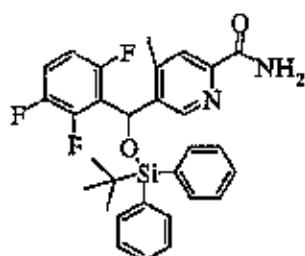
[0532] 参考例3で得られた(6-ブromo-4-メチルピリジン-3-イル)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メタノール(51.3g, 154mmol)、及びtert-ブチルクロロ(ジフェニル)シラン(43.0ml, 162mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(350ml)溶液に、室温にてイミダゾール(22.1g, 324mmol)を加え室温にて8日間攪拌した。反応混合物に水及び酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=20:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(75.6g, 133mmol, 86%)を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (9H, s), 1.85 (3H, s), 6.11 (1H, s), 6.58–6.65 (1H, m), 6.91–7.01 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.20–7.54 (10H, m), 9.12 (1H, s).

MS m/z : 570, 572 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0533] 参考例13: 5-[[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0534] [化146]



[0535] 2-ブromo-5-[[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ](2,3,6-トリフル

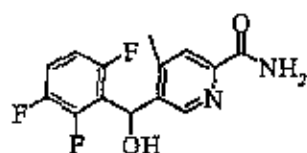
オロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(75.6g, 133mmol)のトルエン(1200ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78℃にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.60M, 99.4ml, 159mmol)を加えた。反応混合物を-50℃にて30分間攪拌した後、再び-78℃まで冷却し、二酸化炭素を吹き込んだ。同温にて30分間攪拌した後、反応混合物を0℃まで昇温し、水、次いで1規定塩酸を加えて減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(1000ml)に溶解し、-5℃にてクロロ炭酸イソブチル(25.3ml, 195mmol)、次いで、トリエチルアミン(36.2ml, 260mmol)を加えた。同温にて30分間攪拌した後、7規定アンモニアメタノール溶液(100ml, 700mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル及び水を加えた。分液操作後、有機層を1規定塩酸、飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(50.0g, 93.5mmol, 70%)を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.09(9H, s), 1.96(3H, s), 5.56(1H, br s), 6.23(1H, s), 6.58-6.65(1H, m), 6.92-7.01(1H, m), 7.20-7.54(10H, m), 7.85(1H, s), 7.88(1H, br s), 9.33(1H, s).

MS m/z : 535($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0536] 参考例14:5-[ヒドロキシ(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0537] [化147]



[0538] 5-[[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(50.0g, 93.5mmol)のテトラヒド

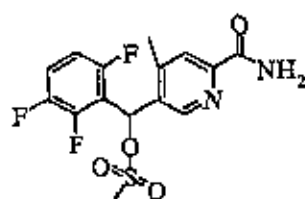
ロフラン (500ml) 溶液に、0℃にて1規定フッ化テトラブチルアンモニウムテトラヒドロフラン溶液 (100ml, 100mmol) を加えた。室温にて2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル及び水を加えた。分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒、次いでジエチルエーテルにて洗浄後、減圧下にて乾燥し、標記化合物 (20.8g, 70.2mmol, 75%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 2.22 (3H, s), 6.35 (1H, s), 6.93–7.02 (1H, m), 7.24–7.34 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.99 (1H, s).

MS m/z : 297 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0539] 参考例15:メタンスルホン酸[6-カルバモイル-4-メチルピリジン-3-イル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル

[0540] [化148]



[0541] 5-[ヒドロキシ(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド (7.11g, 24.0mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (150ml) 溶液に、窒素雰囲気下、0℃にて塩化メタンスルホン (3.72ml, 48.0mmol)、次いでトリエチルアミン (13.4ml, 96.0mmol) を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物に0℃にて水及び酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を1規定塩酸、飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=49:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (4.71g, 12.6mmol, 52%) を淡褐色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 3.04 (3H, s), 5.65 (1H, br s), 6.91–6.98 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.21–7.30 (1H, m), 7.84 (1

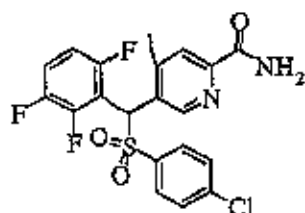
172
172

H, br s), 8.02(1H, s), 8.88(1H, s).

MS m/z : 375 ($M^+ + H$).

[0542] 実施例119: 5-[[(4-クロロフェニル)スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0543] [化149]



[0544] 参考例15で得たメタンスルホン酸[6-カルバモイル-4-メチルピリジン-3-イル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル(187mg, 0.500mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に窒素雰囲気下、0℃にて4-クロロベンゼンチオール(72.2mg, 0.500mmol)、次いで炭酸カリウム(82.9mg, 0.600mmol)を加え、室温にて3日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(5ml)に溶解し、0℃にて3-クロロ過安息香酸(318mg, 1.20mmol)を加えた。室温にて4時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン:メタノール=99:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(190mg, 0.418mmol, 84%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.15(3H, s), 5.62(1H, br s), 5.90(1H, s), 6.83-6.91(1H, m), 7.16-7.26(1H, m), 7.45-7.50(2H, m), 7.65-7.70(2H, m), 7.87(1H, br s), 7.99(1H, s), 9.42(1H, s).

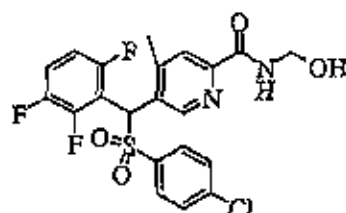
IR(ATR) cm^{-1} : 3396, 3168, 1687, 1496, 1419, 1311, 1238, 1146, 1082.

123
173

MS m/z : 455 ($M^+ + H$).

[0545] 実施例120: 5-[[[(4-クロロフェニル)スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド]

[0546] [化150]



[0547] 5-[[[(4-クロロフェニル)スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(190mg, 0.418mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル(4ml)溶液に、室温にてホルムアルデヒド水溶液(37%, 94.2 μ l)、及び、1規定水酸化ナトリウム水溶液(21.0 μ l)を加え17時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、有機層に1規定塩酸を加え1時間攪拌した。分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(113mg, 0.233mmol, 56%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.16(3H, s), 3.06(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.01(2H, dd, $J=7.8, 6.6\text{Hz}$), 5.90(1H, s), 6.83-6.91(1H, m), 7.16-7.26(1H, m), 7.45-7.50(2H, m), 7.65-7.70(2H, m), 7.97(1H, s), 8.88(1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 9.42(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3251, 1657, 1537, 1493, 1335, 1232, 1149, 1088, 1047.

mp: 177-178°C.

MS m/z : 485 ($M^+ + H$).

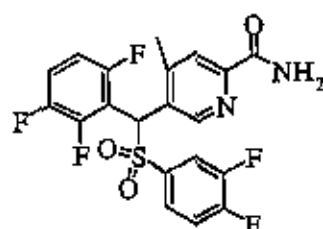
Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 52.02; H, 3.33; Cl, 7.31; F, 11.

174
174

75;N, 5.78;S, 6.61. Found: C, 52.06;H, 3.31;Cl, 7.23;F, 11.46;N, 5.78;S, 6.69.

[0548] 実施例121: 5-[[[(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0549] [化151]



[0550] 参考例15で得たメタンスルホン酸[6-カルバモイル-4-メチルピリジン-3-イル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル(262mg, 0.700mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(7ml)溶液に窒素雰囲気下、0℃にて3,4-ジフルオロベンゼンチオール(80.6μl, 0.700mmol)、次いで炭酸カリウム(116mg, 0.840mmol)を加え、室温にて3日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(7ml)に溶解し、0℃にて3-クロロ過安息香酸(446mg, 1.68mmol)を加えた。室温にて5時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン:メタノール=99:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を2-プロパノールにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(213mg, 0.467mmol, 67%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.18(3H, s), 5.59(1H, br s), 5.90(1H, s), 6.84–6.92(1H, m), 7.18–7.35(2H, m), 7.49–7.56(1H, m), 7.58–7.65(1H, m), 7.87(1H, br s), 8.01(1H, s), 9.42(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3396, 3165, 1691, 1597, 1498, 1417, 1333, 1279, 1238, 1142.

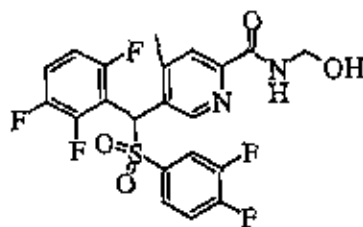
mp: 200–201℃.

MS m/z : 457 ($M^+ + H$).

Anal. Calcd for $C_{20}H_{13}F_5N_2O_3S$: C, 52.63; H, 2.87; F, 20.81; N, 6.14; S, 7.03. Found: C, 52.58; H, 2.77; F, 20.94; N, 6.18; S, 7.14.

[0551] 実施例122: 5-[[(3, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-N-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0552] [化152]



[0553] 5-[[(3, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド (160mg, 0.350mmol) のエチレングリコールジメチルエーテル (3ml) 溶液に、室温にてホルムアルデヒド水溶液 (37%, 78.9 μ l)、及び、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (17.5 μ l) を加え 18 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、有機層に 1 規定塩酸を加え 1 時間攪拌した。分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (100mg, 0.206mmol, 59%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 3.15 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 5.01 (2H, dd, $J=7.6, 6.8\text{Hz}$), 5.90 (1H, s), 6.84~6.92 (1H, m), 7.19~7.35 (2H, m), 7.50~7.56 (1H, m), 7.58~7.64 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.87 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 9.42 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3394, 3332, 1647, 1522, 1496, 1417, 1335, 1284, 1213, 1141, 1055.

mp: 119~120°C.

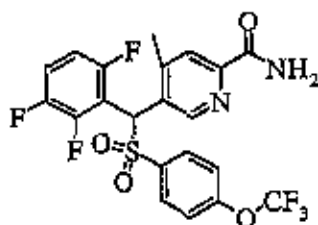
176

MS m/z : 487 ($M^+ + H$).

Anal. Calcd for $C_{21}H_{15}F_5N_2O_4S$: C, 51.85; H, 3.11; F, 19.53; N, 5.76; S, 6.59. Found: C, 51.64; H, 3.01; F, 19.45; N, 5.81; S, 6.74.

[0554] 実施例123: 4-メチル-5-[[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0555] [化153]



[0556] 参考例15で得たメタンスルホン酸[6-カルバモイル-4-メチルピリジン-3-イル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル(262mg, 0.700mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(7ml)溶液に窒素雰囲気下、0℃にて4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンチオール(136mg, 0.700mmol)、次いで炭酸カリウム(116mg, 0.840mmol)を加え、室温にて3日間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(7ml)に溶解し、0℃にて3-クロロ過安息香酸(446mg, 1.68mmol)を加えた。室温にて3時間撹拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン:メタノール=99:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(244mg, 0.484mmol, 69%)を白色固体として得た。

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.15(3H, s), 5.62(1H, br s), 5.90(1H, s), 6.83-6.91(1H, m), 7.16-7.26(1H, m), 7.45-7.50(2H, m), 7.66-7.71(2H, m), 7.88(1H, br s), 7.99(1H, s), 9.42(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3438, 3161, 1703, 1597, 1493, 1419, 1323, 1255, 1217

, 1151.

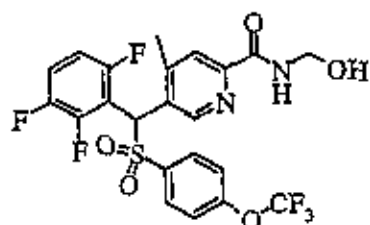
mp: 219–220°C.

MS m/z : 505 ($M^+ + H$).

Anal. Calcd for $C_{21}H_{14}F_8N_2O_4S$: C, 50.00; H, 2.80; F, 22.60; N, 5.55; S, 6.36. Found: C, 49.65; H, 2.74; F, 22.49; N, 5.52; S, 6.43.

[0557] 実施例124: N-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-[[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0558] [化154]



[0559] 4-メチル-5-[[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド(177mg, 0.350mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル(3ml)溶液に、室温にてホルムアルデヒド水溶液(37%, 78.9 μ l)、及び、1規定水酸化ナトリウム水溶液(17.5 μ l)を加え2日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、有機層に1規定塩酸を加え1時間攪拌した。分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(59.4mg, 0.111mmol, 32%)を白色固体として得た。

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.15(3H, s), 3.09(1H, t, $J=7.6$ Hz), 5.01(2H, dd, $J=7.6, 6.6$ Hz), 5.89(1H, s), 6.82–6.90(1H, m), 7.16–7.36(3H, m), 7.77–7.83(2H, m), 7.98(1H, s), 8.88(1H, t, $J=6.6$ Hz), 9.43(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3236, 1657, 1541, 1495, 1252, 1227, 1151, 1043.

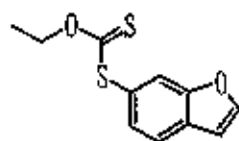
mp: 140–141°C.

MS m/z : 535 ($M^+ + H$).

Anal. Calcd for $C_{22}H_{16}F_6N_2O_5S$: C, 49.44; H, 3.02; F, 21.33; N, 5.24; S, 6.00. Found: C, 49.44; H, 2.94; F, 21.42; N, 5.29; S, 6.15.

[0560] 参考例16: ジチオ炭酸S-(ベンゾフラン-6-イル)O-エチル

[0561] [化155]



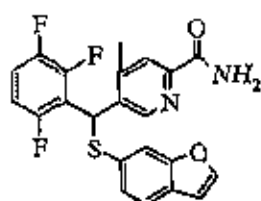
[0562] ベンゾフラン-6-イルアミン(574mg, 4.31mmol)のメタノール(2ml)溶液に、0°Cにて1規定塩酸(10ml)、次いで重硝酸ナトリウム(362mg, 5.17mmol)の水(2ml)溶液を滴下した後、同温にて1時間攪拌した。反応混合物を65°Cに加温したO-エチルジチオ炭酸カリウム(1.38g, 8.62mmol)の水(2ml)溶液に加えた。同温にて2時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、水を加え生成物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=50:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(351mg, 1.47mmol, 34%)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.62(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.80–6.84(1H, m), 7.35–7.40(1H, m), 7.64(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.68–7.69(1H, m), 7.71(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

MS m/z : 239 ($M^+ + H$).

[0563] 実施例125: 5-[(1-ベンゾフラン-6-イルチオ)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0564] [化156]

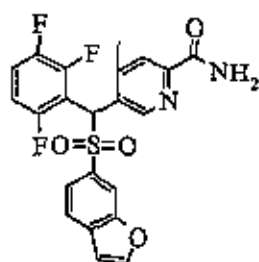


- [0565] 参考例16で得たジチオ炭酸S-(ベンゾフラン-6-イル)O-エチル(145mg, 0.604mmol)をエタノール(3ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え60℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水、および1規定水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加えた後、ジクロロメタンで洗浄した。水層を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。アルゴン雰囲気下、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)を加え、0℃で、参考例15で得られたメタンスルホン酸[6-カルバモイル-4-メチルピリジン-3-イル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル(271mg, 0.725mmol)、ついで炭酸カリウム(100mg, 0.725mmol)を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却後、酢酸エチル、および水を順次加えた。有機層を分離後、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物(226mg, 0.528mmol, 87%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.26(3H, s), 5.48-5.54(1H, m), 5.88(1H, s), 6.74(1H, m), 6.76-6.83(1H, m), 7.06(1H, ddd, $J=18.1, 9.0, 4.9\text{Hz}$), 7.26-7.28(1H, m), 7.49(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.54(1H, s), 7.63(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 7.94(1H, s), 9.14(1H, s).
MS m/z : 429($\text{M}^+ + \text{H}$).

- [0566] 実施例126:5-[(1-ベンゾフラン-6-イルスルホニル)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

- [0567] [化157]

180
180

[0568] 5-[(1-ベンゾフラン-6-イルチオ)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(93.0mg, 0.217mmol)の酢酸エチル(5ml)およびメタノール(5ml)溶液に30%過酸化水素水(2.5ml)、および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(10mg, 0.00809mmol)を加え、室温で9時間攪拌した。反応混合物に七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(10mg, 0.00809mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。さらに、反応混合物に30%過酸化水素水(1.0ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、有機溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:3溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチルより再結晶し標記化合物(35.8mg, 0.0778mmol, 36%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.08(3H, s), 5.55(1H, s), 5.98(1H, s), 6.80-6.87(1H, m), 6.89(1H, dd, $J=2.2, 1.0\text{Hz}$), 7.19(1H, ddd, $J=18.0, 9.3, 4.9\text{Hz}$), 7.60(1H, dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.86-7.90(1H, br s), 7.94(2H, m), 9.48(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3456, 3153, 1699, 1597, 1493, 1427, 1313, 1242, 1182, 1149, 1124, 1051, 989, 887, 829, 771, 727, 708, 633, 586, 563, 501, 420.

mp: 237-240°C.

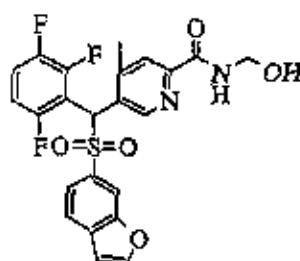
MS m/z : 461($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 57.39; H, 3.28; F, 12.38; N, 6.08;

S, 6. 96. Found: C, 57. 25; H, 3. 25; F, 12. 37; N, 5. 91; S, 6. 97.

[0569] 実施例127:5-「(1-ベンゾフラン-6-イルスルホニル)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル」-N-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0570] [化158]



[0571] 5-「(1-ベンゾフラン-6-イルスルホニル)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル」-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(210mg, 0.457mmol)の1,2-ジメトキシエタン溶液(5ml)にホルムアルデヒド水溶液(37%, 0.111ml)、および1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.023ml)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物にホルムアルデヒド水溶液(37%, 0.111ml)、および1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.023ml)を追加し、室温にて5時間攪拌した。さらにホルムアルデヒド水溶液(37%, 0.111ml)を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:3溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を2-プロパノールより再結晶し標記化合物(138mg, 0.273mmol, 60%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.09(3H, s), 3.04(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.01(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.98(1H, s), 6.80-6.87(1H, m), 6.89(1H, d, $J=2.2, 0.7\text{Hz}$), 7.19(1H, ddd, $J=17.8, 9.0, 4.9\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.93(2H, m), 8.85-8.91(1H, m), 9.48(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 3394, 1670, 1601, 1516, 1496, 1423, 1321, 1302, 1230, 1186, 1144, 1126, 1054, 1036, 822, 729, 714, 633, 586, 552, 532, 4

102

96.

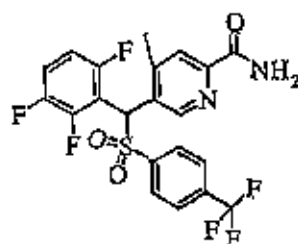
mp: 185–186°C (dec.).

MS m/z : 491 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $C_{23}H_{17}F_3N_2O_5S \cdot 0.25C_3H_8O$: C, 56.43; H, 3.79; F, 11.28; N, 5.54; S, 6.34. Found: C, 56.38; H, 3.76; F, 11.51; N, 5.49; S, 6.43.

[0572] 実施例128: 4-メチル-5-[[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0573] [化159]



[0574] 参考例15で得られたメタンスルホン酸[6-(アミノカルボニル)-4-メチルピリジン-3-イル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル(262mg, 0.700mmol)、及び4-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール(129mg, 0.700mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、窒素雰囲気下、0°Cにて炭酸カリウム(116mg, 0.840mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(10ml)に溶解し、0°Cにて3-クロロ過安息香酸(465mg, 1.75mmol)を加えた。室温にて14時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン:メタノール=99:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(260mg, 0.532mmol, 76%)を白色固体として得た。

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.14(3H, s), 5.58(1H, br s), 5.93(1H

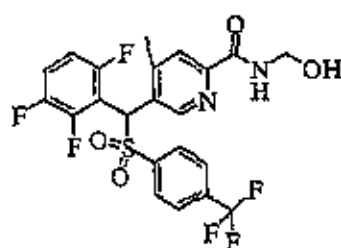
182
103

, s), 6.83–6.91 (1H, m), 7.17–7.26 (1H, m), 7.75–7.81 (2H, m), 7.84–7.94 (3H, m), 8.00 (1H, s), 9.43 (1H, s).

MS m/z : 489 ($M^+ + H$).

[0575] 実施例129: N-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-[[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0576] [化160]



[0577] 4-メチル-5-[[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド (171mg, 0.350mmol) のエチレングリコールジメチルエーテル (5ml) 溶液に、室温にてホルムアルデヒド水溶液 (37%, 78.9 μ l)、及び、水酸化ナトリウム水溶液 (17.5 μ l) を加え15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、有機層に1規定塩酸を加え1時間攪拌した。分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を2-プロパノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (139mg, 0.268mmol, 77%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 3.03–3.08 (1H, m), 4.98–5.05 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.83–6.91 (1H, m), 7.18–7.26 (1H, m), 7.77 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.83–8.91 (1H, m), 9.43 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3479, 3381, 1682, 1520, 1491, 1402, 1321, 1255, 1186

, 1171, 1147, 1128, 1055, 1016.

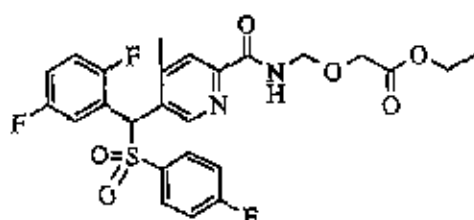
mp: 190–192°C.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{16}F_8N_2O_4S$: C, 50.97; H, 3.11; F, 21.99; N, 5.40; S, 6.19. Found: C, 50.95; H, 3.06; F, 22.24; N, 5.47; S, 6.31.

MS m/z : 519 ($M^+ + H$).

[0578] 実施例130: [[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メトキシ]酢酸エチル

[0579] [化161]



[0580] 実施例85で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド (421mg, 0.935mmol)、ヒドロキシ酢酸エチル (106 μ l, 1.12mmol)、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (18mg, 0.094mmol) のベンゼン (10ml) 溶液を30分間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残液をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、35%酢酸エチル/ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (175mg, 0.326mmol, 35%) を白色固体として得た。

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.22 (3H, s), 4.15–4.25 (4H, m), 5.08 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 5.96 (1H, s), 6.90–7.20 (4H, m), 7.67–7.82 (3H, m), 7.98 (1H, s), 8.76 (1H, br t, $J=7.2$ Hz), 9.18 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1752, 1683, 1590, 1513, 1494, 1286, 1236, 1203, 1149

184
12T

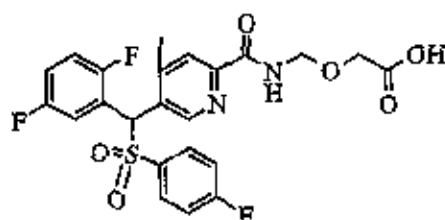
, 1093.

MS (m/z): 537 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $C_{25}H_{23}F_3N_2O_6S$: C, 55.97; H, 4.32; F, 10.62; N, 5.22; S, 5.98. Found: C, 55.93; H, 4.24; F, 10.33; N, 5.28; S, 6.06.

[0581] 実施例131: [[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メキシ]酢酸

[0582] [化162]



[0583] [[[[5-[(2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メキシ]酢酸エチル (167mg, 0.311mmol) のテトラヒドロフラン (6ml) および水 (3ml) の混合溶液に水酸化リチウム・一水和物 (16mg, 0.373mmol) を加え、室温にて20時間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (0.5ml)、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン (=1:10) の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル-ヘキサン混合溶液を加えた後、ろ取し、白色粉末状の標記化合物 (38mg, 0.075mmol, 24%) を得た。

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.24 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.98-5.05 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.90-7.20 (4H, m), 7.67-7.80 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.85-8.95 (1H, m), 9.19 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1762, 1682, 1589, 1521, 1492, 1321, 1292, 1236, 1147.

MS (m/z): 509 ($M^+ + H$).

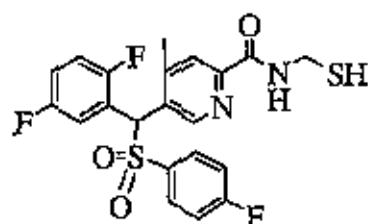
Anal. calcd for $C_{23}H_{19}F_3N_3O_6S \cdot 0.75H_2O$: C, 52.92; H, 3.96; F, 10.9

2;N, 5. 37;S, 6. 14.

Found: C, 53. 20;H, 3. 90;F, 10. 69;N, 5. 19;S, 6. 03

[0584] 実施例132: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(メルカプトメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0585] [化163]



[0586] 実施例85で得られた5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド (170mg, 0. 377mmol) およびローソン試薬 (76mg, 0. 377mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を30分間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、30%酢酸エチル／ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮し、固体を得た。得られた固体をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (71mg, 0. 152mmol, 40%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2. 21 (3H, s), 2. 49 (1H, t, $J=8. 8\text{Hz}$), 4. 55-4. 65 (2H, m), 5. 95 (1H, s), 6. 90-7. 20 (4H, m), 7. 67-7. 80 (3H, m), 7. 96 (1H, s), 8. 45-8. 55 (1H, m), 9. 16 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1673, 1589, 1508, 1492, 1315, 1286, 1238, 1211, 1147

mp: 190-193°C

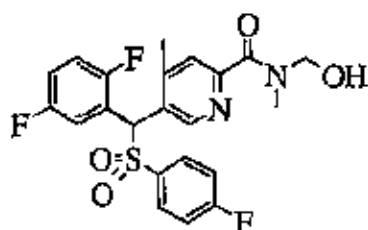
EI-MS (m/z): 466 (M^+).

Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 54. 07; H, 3. 67; F, 12. 22; N, 6. 01; S, 13. 75. Found: C, 54. 05; H, 3. 64; F, 12. 13; N, 6. 07; S, 13. 78.

[0587] 実施例133: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル]-N-(ヒドロキシメチル)-N, 4-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

148/187

[0588] [化164]



[0589] 実施例12で得られた5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(405mg, 0.961mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(130mg, 0.961mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(277mg, 1.44mmol)、トリエチルアミン(158 μ l, 1.44mmol)、無水硫酸ナトリウムのテトラヒドロフラン(5ml)溶液にメチルアミン(2M テトラヒドロフラン溶液:1.4ml)と37%ホルマリン水溶液(467mg, 5.76mmol)を室温にて90分間攪拌した溶液を加えた。反応液を室温にて90分間攪拌した後、シリカゲルを用いたろ過に付し、酢酸エチルにて溶出後、溶出液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=1:2)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、固体(73mg)を得た。得られた固体をヘキサン:酢酸エチル(=1:2)にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(39mg, 0.084mmol, 8.7%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.27(3H, s), 3.25(3H, s), 4.70-4.84(2H, m), 5.67(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 5.95(1H, s), 6.90-7.19(4H, m), 7.69-7.78(4H, m), 9.12(1H, s).

IR(ATR) cm^{-1} : 1635, 1589, 1490, 1326, 1295, 1230, 1149, 1039.

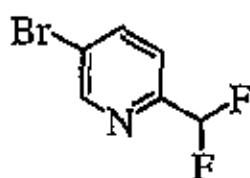
mp: 184-186 $^{\circ}\text{C}$

MS m/z : 465($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 56.89; H, 4.12; F, 12.27; N, 6.03; S, 6.90. Found: C, 56.83; H, 4.03; F, 12.18; N, 5.90; S, 6.90.

[0590] 参考例17: 5-ブromo-2-(ジフルオロメチル)ピリジン

[0591] [化165]

187
188

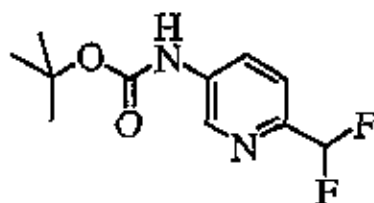
[0592] 5-ブロモピリジン-2-カルバルデヒド(372mg, 2.00mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、窒素雰囲気下、0℃にて三フッ化ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄(0.553ml, 3.00mmol)を加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌した後、飽和重曹水を加えた。さらに、水及びジクロロメタンを加えて有機層を取り、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=49:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(301mg, 1.45mmol, 72%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.61(1H, t, $J=55.2\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.98(1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 8.72(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

MS m/z : 208, 210($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0593] 参考例18: 6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

[0594] [化166]



[0595] 5-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ピリジン(250mg, 1.20mmol)のジエチルエーテル(10ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、-78℃にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.60M, 0.825ml, 1.32mmol)を加えた。同温にて30分間攪拌した後、二酸化炭素を導入した。反応温度を0℃まで昇温した後、反応混合物に水、次いで、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加えて分液操作を行った。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液(15ml)にて2回抽出した後、得られた水層をあわせて1規定塩酸にて酸性とし、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、褐色固体(148mg)を得た。得られた固体(

188
189

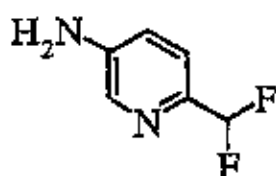
145mg)を2-メチル-2-プロパノール(4ml)及びトルエン(4ml)の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン(0.233ml, 1.68mmol)、次いで、ジフェニルリン酸アジド(0.269ml, 1.26mmol)を加えた。反応混合物を18時間加熱還流した後、室温まで冷却し減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=9:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(82.4mg, 0.337mmol, 29%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 6.66 (1H, t, $J=55.6\text{Hz}$), 6.62 (1H, br s), 7.58 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.09–8.16 (1H, m), 8.46 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$).

MS m/z : 245 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0596] 参考例19: 6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-アミン

[0597] [化167]



[0598] [6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(1.11g, 4.54mmol)のジクロロメタン(8ml)溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸(8ml)を加えた。反応混合物を同温にて5時間攪拌した後、減圧濃縮し、得られた残渣にジクロロメタン及び飽和重曹水を加えた。有機層を取り、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(540mg, 3.75mmol, 82%)を淡緑色油状物質として得た。

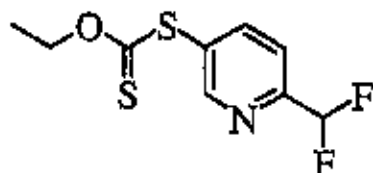
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (2H, br s), 6.56 (1H, t, $J=55.9\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=8.5, 2.7\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

MS m/z : 145 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0599] 参考例20: ジチオ炭酸S-[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]O-エチル

189
190

[0600] [化168]

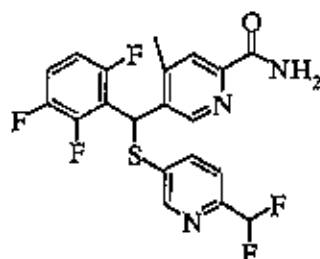


[0601] 6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(305mg, 2.12mmol)をメタノール(4ml)に溶解し、-5℃にて1規定塩酸(4ml)を加え、次いで亜硝酸ナトリウム(222mg, 3.17mmol)の水(2ml)溶液を滴下した後、同温にて30分間攪拌した。得られた反応混合物をジチオ炭酸O-エチルカリウム(678mg, 4.23mmol)の水(4ml)溶液に60℃にて滴下した後、反応温度を80℃まで昇温し30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル及び水を加えて有機層を分取した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=19:1)にて精製し、標記化合物(156mg, 0.626mmol, 30%)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.37(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.64(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.67(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.98(1H, dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$), 8.71(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

[0602] 実施例134:5-[「[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ」(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0603] [化169]



[0604] ジチオ炭酸S-[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]O-エチル(206mg, 0.826mmol)のエタノール(3ml)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え、60℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタンと水を

140
11

加えて分液操作を行った。得られた水層を1規定塩酸にて酸性とし、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

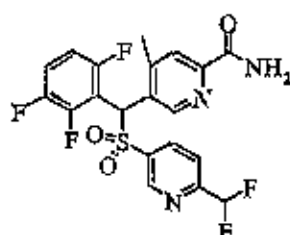
参考例14で得た5-[ヒドロキシ(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(355mg, 1.20mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(6ml)溶液に、窒素雰囲気下、室温にて塩化メタンスルホン(0.186ml, 2.40mmol)、次いでトリエチルアミン(0.502ml, 3.60mmol)を加え1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液操作を行った。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(12ml)に溶解し、先に得たチオール並びに炭酸カリウム(199mg, 1.44mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(133mg, 0.303mmol, 37%)を淡褐色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.31(3H, s), 5.55(1H, br s), 5.93(1H, s), 6.59(1H, t, $J=55.4\text{Hz}$), 6.81-6.88(1H, m), 7.07-7.17(1H, m), 7.54(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.77(1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 7.81(1H, br s), 8.00(1H, s), 8.55(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.08(1H, s).

MS m/z : 440 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0605] 実施例135: 5-[[[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホン(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0606] [化170]

194
192

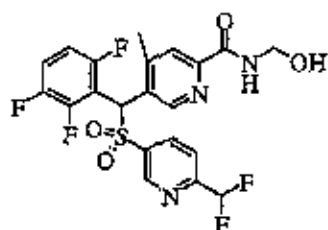
[0607] 5-[[[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(132mg, 0.300mmol)を酢酸エチル(3ml)に溶解し、メタノール(2ml)、31%過酸化水素水(3ml)、及び七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(37.1mg, 0.030mmol)を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水、次いで飽和重曹水を加えて分液操作を行った。得られた有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=100:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(118mg, 0.250mmol, 83%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.20(3H, s), 5.56(1H, br s), 5.94(1H, s), 6.68(1H, t, $J=54.9\text{Hz}$), 6.84-6.91(1H, m), 7.20-7.27(1H, m), 7.79(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.85(1H, br s), 8.03(1H, s), 8.19(1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 8.93(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.40(1H, s).

MS m/z : 472($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0608] 実施例136:5-[[[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[0609] [化171]



142
143

[0610] 5-[[[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド (90.0mg, 0.191 mmol) のエチレングリコールジメチルエーテル (2ml) 溶液に、室温にてホルムアルデヒド水溶液 (37%, 43.0 μ l, 0.573 mmol)、及び、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.5 μ l) を加え1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、有機層に1規定塩酸 (5ml) を加え1時間攪拌した。分液操作後、有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:3溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣を2-プロパノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (77.0mg, 0.154 mmol, 80%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 3.05 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.98-5.05 (2H, m), 5.94 (1H, s), 6.68 (1H, t, $J=54.9\text{Hz}$), 6.84-6.92 (1H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.19 (1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 8.86 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 8.92 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.40 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3442, 3383, 1676, 1523, 1491, 1338, 1153, 1084, 1055, 1036, 1014.

mp: 181-183°C.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 50.30; H, 3.22; F, 18.94; N, 8.38; S, 6.39. Found: C, 50.07; H, 3.35; F, 19.03; N, 8.40; S, 6.50.

MS m/z : 502 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0611] (試験例1) β アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する物質を同定するための細胞を用いたスクリーニング系

化合物の β アミロイド蛋白生成阻害活性は、ヒトグリオーマ細胞 (H4細胞) にヒト野生型 β アミロイド蛋白前駆体蛋白遺伝子である APP751 遺伝子を導入した E35 細胞を用いて、培養液中に分泌される β アミロイド蛋白 ($\text{A}\beta$) の量をサンドイッチ型の酵素結合免疫吸着 (ELISA) 法で定量することにより測定した。

- 193
104
- [0612] すなわち、96穴プレートに播種したE35細胞を、非働化した10%牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地を培地として用い、5%の二酸化炭素で平衡に保たれた37℃のインキュベーター内で培養した。播種から24時間後にDMSO溶液に溶解した被検化合物を添加した。被検化合物のDMSO溶液は、培養液中のDMSO濃度が0.05%となるように、終濃度の2000倍の濃度に調製した。さらに24時間培養後、培養上清を回収し、これをA β に対するモノクローナル抗体25-1を固相化した96穴ELISA用プレートに加え、4℃で16-20時間インキュベーションした。プレートをリン酸緩衝液(pH7.4)で洗浄した後、ビオチン標識した、A β に対するモノクローナル抗体MA32-40を加え、4℃で2時間静置した。プレートを再度リン酸緩衝液で洗浄した後、アルカリフォスファターゼを結合したストレプトアビジンを加え、ビオチンにストレプトアビジンを結合させた後、リン酸緩衝液でプレートを洗浄した。ここにブルーフォス(Blue Phos:KPL社)を添加し、適当な時間インキュベートした後、酸にて反応を停止し、各ウェルの吸光度を測定した。別途作成した検量線から培養上清に含まれるA β 量を求め、化合物非添加の対照細胞と比較してA β の産生が50%阻害される濃度(EC₅₀値)を算出した。なお、ELISAで使用した25-1抗体及びMA32-40抗体は、それぞれA β 25-35及びA β 1-8を抗原として定法に従って作製・選出した、それぞれの抗原を特異的に認識するハイブリドーマ細胞クローン株由来のマウスモノクローナル抗体である。
- [0613] 細胞毒性発現濃度は以下の試験によって求めた。H4細胞を96穴ウェルプレート上でセミコンフルエントになるまで培養し、ここに被検化合物を添加してさらに培養を続けた。72時間後にアラマープルー(Alamar Blue; バイオソース(BIOSOURCE)社)を用いて発色させ、色素濃度を測定することにより生細胞数を求めた。生細胞数が化合物を添加していない対照細胞の80%以下となる濃度を細胞毒性発現濃度とした。EC₅₀に対して細胞毒性発現濃度が乖離している化合物を β アミロイド蛋白の産生を阻害する活性がある化合物と判定した。
- [0614] 本発明の化合物(1)を上記アッセイ方法により評価した結果を表1に示す。EC₅₀が5nM以下の場合++++、5~50nMの場合+++、50~500nMの場合++、500nM~5 μ Mの場合+と表記した。

10/5/106

実施例番号	Inhibitory Activity for Production of A β (EC ₅₀)
4	++++
5	++
9	++++
13	++++
14	++
15	++++
16	++++
17	++++
18	++
19	+
21	+++
22	+
24	+++
28A	+
28B	+
30	++++
32	+++
36A	+++
36B	+
38	+++
39	++++
43	+++
47	+++
55	++
59	+++
63	++++
67	++++
71	+++
73	++++
74	++++
75	++++
76	+
77	+
78	+++
79	++
83	++++
84	++++
85	++++
94	++++
101	++++
105	++++
106	++++
117	++++
118	++++
120	++++
123	++++
124	+++
reference compound LY	+++

[0617] (試験例2) in vivoにおける β アミロイド蛋白生成阻害作用および免疫抑制作用評価

196
197

(実験方法)

化合物(1)の一例として、実施例22、実施例85、実施例101、実施例106、実施例118に記載された化合物(それぞれ、上記式(1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)及び(1-5)で示される化合物。以下、それぞれ化合物(1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)及び(1-5)と記す。)または対照化合物LYを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、雄性SDラット(約5週齢)に単回経口投与した。溶媒対照群には0.5%メチルセルロース水溶液のみを投与した。投与3時間後に脳を摘出し、大脳を採取した。大脳を42%ギ酸水溶液でホモジナイズし、100,000×gで60分間遠心した。得られた上清を1M Trisで中和し、これらサンプル中のA β 濃度を試験例1に記載したサンドイッチELISA法を用いて測定した。また、化合物(1-1)～(1-5)又は対照化合物LYを7日間経口反復投与した雄性SDラットの病理組織学的及び血清学的な検査を行うことにより、これらの化合物の免疫抑制作用を評価した。

(結果)

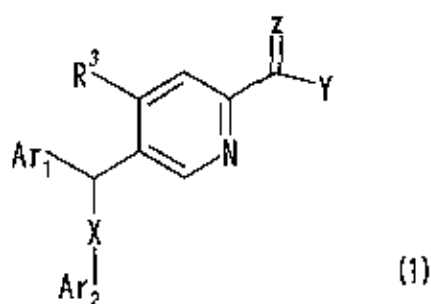
化合物(1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)及び(1-5)について、統計学的に有意な脳内A β 量の低下を示す用量と免疫抑制作用を示す用量との間に十分な乖離が認められた。一方、対照化合物LYについては、薬効用量と毒性を示す用量との間に十分な差は認められなかった。

197
198

請求の範囲

[1] 一般式(1)

[化1]



[式中、 Ar_1 は置換基を有するフェニル基を示し；

Ar_2 は置換基を有することもあるフェニル基又は置換基を有することもある複素環基を示し；

Xは-S-、-SO-、又は-SO₂-を示し；

Yは水素原子、-NR¹R²(式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、又は水酸基を示し、R²は水素原子、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルカノイル基、置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基、置換基を有することもある低級アルコキシ基、置換基を有することもあるアミノ基、ホスホノ基、置換基を有することもあるフェニル基、又は置換基を有することもある芳香族複素環基を示し、あるいは、R¹とR²はこれらが結合する窒素原子と一緒になって飽和複素環基を形成し、さらに当該飽和複素環基が置換基を有していてもよいことを示す。)、又は-OR^{1'}(式中、R^{1'}は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し；

Zは酸素原子又は硫黄原子を示し；

R³は水素原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す。]で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

[2] Ar_1 が2, 5-ジフルオロフェニル基又は2, 3, 6-トリフルオロフェニル基である、請求項1に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

[3] Ar_2 が置換基を有することもあるフェニル基である、請求項1又は2に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

- 108/199
- [4] 置換基を有することもあるフェニル基がフェニル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、又は3,5-ジフルオロフェニル基である、請求項3に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [5] Ar_2 が置換基を有することもある複素環基である、請求項1又は2に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [6] 置換基を有することもある複素環基が5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル基、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル基、又はベンゾフラン-6-イル基である、請求項5に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [7] Yが $-NR^1R^2$ (式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、又は水酸基を示し、 R^2 は水素原子、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルカノイル基、置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基、置換基を有することもある低級アルコキシ基、置換基を有することもあるアミノ基、ホスホノ基、置換基を有することもあるフェニル基、又は置換基を有することもある芳香族複素環基を示し、あるいは、 R^1 と R^2 はこれらが結合する窒素原子と一緒に形成され、さらに置換基を有することもある4〜7員の飽和複素環基であることを示す。)である、請求項1〜6のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。
- [8] R^1 が水素原子である、請求項7に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [9] R^1 がメチル基である、請求項7に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [10] R^2 が水素原子、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル基、アセトキシメチル基、メチルチオプロピル基、メチルスルフィニルプロピル基、メチルスルホニルプロピル基、メチルカルボニルアミノエチル基、メトキシカルボニルアミノエチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基、2-クロロエチル基、ヒドロキシアセトキシメチル基、ジメチルアミノメチル基、カルボキ

175
200

- シメキシメチル基、エトキシカルボニルメキシメチル基、メルカプトメチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基、(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル基、アセチル基、又はメトキシ基である、請求項7~9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [11] R^2 が水素原子、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、ジメチルアミノメチル基、又はメトキシ基である、請求項7~9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [12] R^1 と R^2 がこれらが結合する窒素原子と一緒に形成する飽和複素環であり、当該飽和複素環はさらに置換基を有することもある、請求項7に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [13] 置換基を有することもある4~7員の飽和複素環基が4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、3-オキソピペラジン-1-イル基、又はモルホリン-4-イル基である、請求項12に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [14] Yが $-OR^{1'}$ (式中、 $R^{1'}$ は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)である、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [15] $R^{1'}$ がメチル基である、請求項14に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [16] Zが酸素原子である請求項1~15のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [17] R^3 がメチル基である、請求項1~16のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [18] Ar_1 が2, 5-ジフルオロフェニル基であり、 Ar_2 が4-フルオロフェニル基であり、Xが $-SO-$ であり、Yがジメチルアミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基である、請求項1に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [19] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルフィニル]メチル]-N, N, 4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [20] Ar_1 が2, 5-ジフルオロフェニル基又は2, 3, 6-トリフルオロフェニル基であり、 Ar_2

200
201

- がフェニル基、4-フルオロフェニル基、又は6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル基であり、Xが $-\text{SO}_2-$ であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基またはアミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基である、請求項1に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [21] Ar_1 が2, 5-ジフルオロフェニル基であり、 Ar_2 が4-フルオロフェニル基であり、Xが $-\text{SO}_2-$ であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基である、請求項20に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [22] 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [23] Ar_1 が2, 3, 6-トリフルオロフェニル基であり、 Ar_2 が4-フルオロフェニル基であり、Xが $-\text{SO}_2-$ であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基である、請求項20に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [24] 5-[[(4-フルオロフェニル)スルホニル] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]-N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [25] Ar_1 が2, 3, 6-トリフルオロフェニル基であり、 Ar_2 がフェニル基であり、Xが $-\text{SO}_2-$ であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基である、請求項20に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [26] N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-[(フェニルスルホニル) (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [27] Ar_1 が2, 3, 6-トリフルオロフェニル基であり、 Ar_2 が6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル基であり、Xが $-\text{SO}_2-$ であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 R^3 がメチル基である、請求項20に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。
- [28] N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル] (2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボ

201
232

キサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。

- [29] 請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。
- [30] β アミロイド蛋白の産生及び／又は分泌異常に起因する疾患の予防又は治療薬である、請求項29に記載の医薬。
- [31] β アミロイド蛋白の産生及び／又は分泌異常に起因する疾患がアルツハイマー病又はダウン症である、請求項30に記載の医薬。
- [32] 請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物及び製薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。
- [33] 請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物の、医薬製造のための使用。
- [34] 医薬が β アミロイド蛋白の産生及び／又は分泌異常に起因する疾患の予防又は治療薬である、請求項33に記載の使用。
- [35] β アミロイド蛋白の産生及び／又は分泌異常に起因する疾患がアルツハイマー病又はダウン症である、請求項34に記載の使用。
- [36] 請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効量投与することを特徴とする β アミロイド蛋白の産生及び／又は分泌異常に起因する疾患の処置方法。
- [37] β アミロイド蛋白の産生及び／又は分泌異常に起因する疾患がアルツハイマー病又はダウン症である、請求項36に記載の処置方法。

DESCRIPCIÓN

DERIVADO DE PIRIDILMETILSULFONA

Campo técnico

5

[0001]

La presente invención se relaciona con un compuesto novedoso que tiene un efecto para inhibir la producción/secreción de una proteína β -amiloide, y un agente terapéutico para varias enfermedades originadas por producción/secreción anormal de la proteína β -amiloide, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down y otras enfermedades asociadas con deposición amiloide.

Antecedente de la Técnica

15 [0002]

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza patológicamente por la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares, degeneración neuronal y pérdida del equilibrio. La enfermedad de Alzheimer origina síntomas de demencia en los que se pierde progresivamente la memoria, reconocimiento, pensamiento, juicio y similares, hasta finalmente llegar a la muerte. En el presente no se ha conocido un método efectivo para la prevención y tratamiento de esta enfermedad.

[0003]

25 Una proteína que juega un papel importante en la constitución de placas seniles depositadas en el cerebro es la proteína β -amiloide (proteína β -amiloide, A β), que consiste de 39 a 43 aminoácidos. La proteína β -amiloide tiene

citotoxicidad, lo que se piensa origina la enfermedad de Alzheimer (Documento no Patente 1). La proteína β -amiloide que se secreta a partir de las células es un polipéptido que en su mayor parte consiste de 40 a 42 aminoácidos, y en particular, la proteína β -amiloide que consiste de 42 aminoácidos se conoce por ser depositada en el cerebro en una etapa temprana con mayor agregabilidad, y que tiene citotoxicidad fuerte (Documento no Patente 2). Aunque la proteína β -amiloide se produce por todas partes en el cuerpo, la función original de esta no se ha clarificado.

10 [0004]

La proteína β -amiloide se produce por el procesamiento de una proteína precursora amiloide (APP), que es una proteína de transmembrana. Entre los pacientes que sufren de enfermedad de Alzheimer familiar, hay casos donde se reconoce mutación en el gen APP. Adicionalmente, se sabe que en las células transfectadas con este gen APP mutado, la cantidad de producción/secreción de proteína β -amiloide sería efectiva para la prevención o tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

[0005]

20 Con respecto al proceso para el clivaje de APP una proteína β -amiloide, una proteasa aspártica tal como BACE (una enzima que cliva el APP en el sitio β) (Documento no Patente 3) o Asp1 (Documento no Patente 4) se reporta como la β -secretasa asociada con el clivaje del terminal N de la proteína β -amiloide. Mientras tanto, con respecto a la γ -secretasa que es responsable para el clivaje del terminal C, se sugiere totalmente que la Presenilina constituye una parte de esta (Documento no Patente 5). Ha habido un reporte sobre los inhibidores de

25

204
205

estas β -secretasas o γ -secretasas (Documento no Patente 6), y muchas de estas son compuestos peptídicos.

[0006]

5 Smith et al. describe un compuesto en el documento de Patente 1, que tiene un esqueleto sulfonamida, y regula la producción de proteína β -amiloide. Belanger et al. también describe un compuesto en el Documento de Patente 2, que tiene un esqueleto de bicicloalquilsulfonamida, e inhibe la γ -secretasa. Adicionalmente, los Documentos de Patente 3, 4 y 5 describen compuestos que
10 tienen una actividad para inhibir la producción de proteína β -amiloide. Los Documentos de Patente 6, 7 y 8 también describen compuestos de diarilsulfona que inhiben la γ -secretasa. En adición, los Documentos de Patente 9 y 10 también describen compuestos que inhiben la producción de proteína β -amiloide. Mientras tanto, el Documento de Patente 11 describe un derivado de tionaftaleno que inhibe
15 la agregación de proteínas amiloide

[Documento de Patente 1] Publicación Internacional 00/50391

[Documento de Patente 2] Publicación Internacional 01/70677

[Documento de Patente 3] Publicación Internacional 02/40451

20 [Documento de Patente 4] Publicación Internacional 02/40508

[Documento de Patente 5] Publicación Internacional 02/47671

[Documento de Patente 6] Publicación Internacional 02/081433

[Documento de Patente 7] Publicación Internacional 02/081435

[Documento de Patente 8] Publicación Internacional 03/018543

25 [Documento de Patente 9] Publicación Internacional 03/055850

[Documento de Patente 10] Publicación Internacional No. WO 05/000798

[Documento de Patente 11] Solicitud de Patente Japonesa expuesta No. 9-95444

[Documento no Patente 1] Science, Vol. 259, p. 514 (1993)

[Documento no Patente 2] Journal of Biological Chemistry, Vol. 270, p. 7013 (1995)

[Documento no Patente 3] Science, Vol. 286, p. 735 (1999)

5 [Documento no Patente 4] Molecular and Cellular Neuroscience, Vol. 16, p. 609 (2000)

[Documento no Patente 5] Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 44, p. 2039 (2001)

Descripción de la Invención

10 **Problemas a ser Resueltos por la Invención**

[0007]

Es un objeto de la invención suministrar un compuesto que tiene un potente efecto inhibitor en la producción/secreción de una proteína β -amiloide, y por eso es efectiva para la prevención y/o tratamiento de varias enfermedades basadas en

15 producción/secreción anormal de la proteína β -amiloide.

Medios para Solucionar los Problemas

20 [0008]

Los inventores de la presente invención conducen exámenes extensos, y como un resultado, encuentran que los compuestos de piridilmetiltio, compuestos de piridilmetilsulfin y compuestos de piridilmetilsulfona, todos representados por la siguiente fórmula general(1), inhiben la producción/secreción de una proteína β -amiloide al inhibir fuertemente la γ -secretasa, y por lo tanto son útiles como

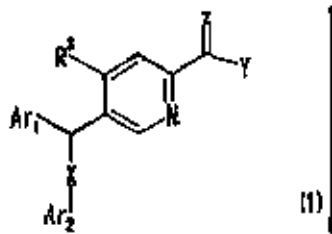
25 agentes terapéuticos para varias enfermedades originadas por producción/secreción anormal de proteína β -amiloide, así completar la presente

20/6
20/7

invención. Así, la presente invención suministra un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):

[0009]

5



[0010]

en donde AR^1 representa un grupo fenilo sustituido;

10

AR_2 representa un grupo fenilo que se puede sustituir, o un grupo heterocíclico que se puede sustituir;

X representa -S-, -SO- o -SO₂;

15

Y representa un átomo de hidrógeno, -NR¹R² (en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo hidroxilo; y

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que se puede sustituir, un grupo alcanoilo inferior, un grupo alcoxicarbonilo que se puede sustituir, un grupo alcoxi inferior que se puede sustituir, un grupo amino que se puede sustituir, un grupo fosfono, un grupo fenilo que se puede sustituir, o un grupo heterocíclico aromático que se puede sustituir; o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, forman un grupo heterocíclico saturado, con el grupo heterocíclico saturado que representa uno que se puede sustituir), o -

20

25

2078

OR¹, (en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo inferior que se puede sustituir);

Z representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y

5

R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un átomo de halógeno;

o una sal de estos, o un solvato del compuesto o la sal.

10

[0011]

Adicionalmente, la presente invención suministra un medicamento que contiene el compuesto representado por la fórmula general (1), una sal de este, o un solvato del compuesto o la sal como un ingrediente activo.

15

[0012]

La presente invención también suministra una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula general (1), una sal de este, o un solvato del compuesto o la sal, y un portador farmacéuticamente *acceptable*.

20

[0013]

Adicionalmente, la presente invención suministra el uso del compuesto representado por la fórmula general (1), una sal de este, o un solvato del compuesto o la sal, para la fabricación de un medicamento

25

[0014]

Más aún, la presente invención suministra un método para tratar una enfermedad originada por producción/secreción anormal de proteína β -amiloide, el método incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto representado por la fórmula general (1), una sal de este, o un solvato del compuesto o la sal.

5

Efectos de la Invención

[0015]

La presente invención puede suministrar un medio para prevenir y/o tratar farmacéuticamente varias enfermedades, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, síndrome Down u otras enfermedades asociadas con deposición amiloide.

10

Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

15 [0016]

De aquí en adelante, el compuesto representado por la fórmula (1) se describirá.

[0017]

20 Ar_1 representa un grupo fenilo sustituido.

[0018]

25

Aquí, el grupo fenilo anteriormente mencionado tiene, como sustituyentes, 1 a 3 átomos o grupos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, y un grupo alquilo inferior que se puede sustituir con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo. El número de los sustituyentes es preferiblemente 2 o 3. En el caso en donde una pluralidad de sustituyentes se utilizan como

sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser átomos o grupos idénticos, o parte de los sustituyentes pueden ser átomos y/o grupos diferentes, o todos los sustituyentes pueden ser átomos y/o grupos diferentes.

5 [0019]

Si hay dos sustituyentes, las posiciones de sustitución son preferiblemente la posición 2 y la posición 5; mientras si hay tres sustituyentes, las posiciones de sustitución son preferiblemente la posición 2, posición 3 y posición 6.

10 [0020]

Luego, el átomo y sustituyente que se sustituyen en el grupo fenilo representado por Ar_1 se describirá adelante.

[0021]

15 El término "átomo de halógeno" significa un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Entre estos, se prefieren un átomo de cloro y un átomo de flúor, y particularmente se prefiere un átomo de flúor.

[0022]

20 El término "grupo alquilo inferior que se puede sustituir con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo" significa un grupo alquilo inferior no sustituido, así como también un grupo alquilo inferior sustituido con el átomo de halógeno descrito anteriormente o un grupo hidroxilo.

25 [0023]

El término "grupo alquilo inferior" significa un grupo alquilo de cadena recta y ramificada o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Por lo tanto, ejemplos

específicos del grupo alquilo inferior incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo n-hexilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclopropiletilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, y similares.

[0024]

Para el grupo alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, el número de sustitución con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo no está limitado mientras la sustitución se puede llevar a cabo, pero el número es preferiblemente 1 a 3. Adicionalmente, en el caso en donde una pluralidad de átomos o grupos se utilizan como sustituyentes, átomos o grupos idénticos se pueden utilizar para las sustituciones, o átomos o grupos diferentes se pueden utilizar para las sustituciones, pero es preferible que se utilicen átomos idénticos para las sustituciones. Por lo tanto, el grupo alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo incluye un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluometilo, un grupo 2-difluometilo, un grupo 2-trifluometilo, un grupo 1-fluometilo, un grupo 1-difluometilo, un grupo 1,2-difluometilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxietilo, y similares.

[0025]

Así, ejemplos específicos de Ar_1 incluyen un grupo 2-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 2,5-diclorofenilo, un grupo 2,6-

diclorofenilo, un grupo 2,3,6-triclorofenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,4-difluorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo, un grupo 3,5-difluorofenilo, un grupo 2,3,5-trifluorofenilo, un grupo 2,3,6-trifluorofenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2,5-dimetilfenilo, un grupo 3-cloro-2-metilfenilo, un grupo 3-fluoro-2-metilfenilo, un grupo 5-cloro-2-metilfenilo, un grupo 5-fluoro-2-metilfenilo, un grupo 2-cloro-5-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-3-metilfenilo, un grupo 2-cloro-5-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-5-metilfenilo, un grupo 2-clorometilfenilo, un grupo 3-clorometilfenilo, un grupo 2-diclorometilfenilo, un grupo 3-diclorometilfenilo, un grupo 2-triclorometilfenilo, un grupo 3-triclorometilfenilo, un grupo 2-fluorometilfenilo, un grupo 3-fluorometilfenilo, un grupo 4-fluorometilfenilo, un grupo 2-difluorometilfenilo, un grupo 3-difluorometilfenilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 2-cloro-5-clorometilfenilo, un grupo 2-cloro-5-diclorometilfenilo, un grupo 2-cloro-5-triclorometilfenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorometilfenilo, un grupo 2-cloro-5-difluorometilfenilo, un grupo 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, un grupo 5-cloro-2-clorometilfenilo, un grupo 5-cloro-2-fluorometilfenilo, un grupo 5-cloro-2-difluorometilfenilo, un grupo 5-cloro-2-trifluorometilfenilo, un grupo 2-fluoro-5-clorometilfenilo, un grupo 2-fluoro-5-fluorometilfenilo, un grupo 2-fluoro-5-difluorometilfenilo, un grupo 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo, un grupo 5-fluoro-2-clorometilfenilo, un grupo 5-fluoro-2-fluorometilfenilo, un grupo 5-fluoro-2-difluorometilfenilo, un grupo 5-fluoro-2-trifluorometilfenilo, un grupo 2-metil-5-clorometilfenilo, un grupo 2-metil-5-fluorometilfenilo, un grupo 2-metil-5-difluorometilfenilo, un grupo 2-metil-5-trifluorometilfenilo, un grupo 2-clorometil-5-metilfenilo, un grupo 2-fluorometil-5-metilfenilo, un grupo 2-difluorometil-5-metilfenilo, un grupo 2-trifluorometil-5-metilfenilo, un grupo 5-cloro-2-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, un grupo 5-cloro-2-hidroximetilfenilo, un grupo 5-fluoro-2-hidroximetilfenilo, un grupo

2-cloro-5-hidroximetilfenilo, un grupo 2-fluoro-5-hidroximetilfenilo, un grupo 2,3-difluoro-5-hidroximetilfenilo, un grupo 2, 6-difluoro-5-hidroximetilfenilo, y similares. Entre estos, se prefieren un grupo 2,5-difluorofenilo y un grupo 2,3,6-trifluorofenilo.

5 [0026]

Luego, Ar_2 se describirá en lo siguiente.

[0027]

10 Ar_2 representa un grupo fenilo que se puede sustituir, o un grupo heterocíclico que se puede sustituir.

[0028]

Aquí, el término "grupo fenilo que se puede sustituir" significa un grupo fenilo no sustituido, así como también un grupo fenilo que se sustituye con un
15 sustituyente, o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior que se puede sustituir con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior que se puede sustituir, y un
átomo de halógeno. En el caso en donde hay un sustituyente, la posición de
sustitución es preferiblemente la posición 4, mientras que en el caso en donde hay
20 dos sustituyentes, se prefieren las sustituciones en la posición 3 y posición 4 o sustituciones en la posición 3 y posición 5.

[0029]

El grupo alquilo inferior que se puede sustituir con un átomo de halógeno,
25 que es un sustituyente para el grupo fenilo anteriormente mencionado, significa el mismo grupo como el grupo alquilo inferior que se puede sustituir con un átomo de halógeno descrito anteriormente como un sustituyente para el Ar_1 .

[0030]

Para el grupo alcoxi inferior que se puede sustituir, el cual se utiliza como un sustituyente para el grupo fenilo anteriormente mencionado, el término "grupo alcoxi inferior" significa un grupo alcoxi que tiene el grupo alquilo inferior descrito anteriormente como un constituyente, y estos grupos alcoxi inferiores pueden ser sustituidos adicionalmente con un átomo de halógeno. Así, el grupo alcoxi inferior que se puede sustituir puede incluir un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-
butoxi, un grupo pentoxi, un grupo hexilo, un grupo ciclopropiloxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, y similares. Entre estos, se prefieren un grupo metoxi y un grupo trifluorometoxi.

[0031]

El átomo de halógeno como un sustituyente para el grupo fenilo anteriormente mencionado se puede ejemplificar por los mismos como los átomos de halógeno descritos como sustituyentes para el Ar₁, y se prefieren un átomo de cloro y un átomo de flúor, con un átomo de flúor siendo particularmente preferido.

[0032]

El grupo heterocíclico como en el grupo heterocíclico que se puede sustituir significa un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico, y específicamente significa un grupo piridin-2-ilo, un grupo piridin-3-ilo, un grupo tiofen-2-ilo, un grupo benzofuran-6-ilo, un grupo dihidrobenzofuran-6-ilo, un grupo pirimidin-5-ilo, o similares. Estos grupos heterocíclicos se pueden sustituir con un grupo o átomo, o dos grupos o átomos idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior que se puede sustituir con un átomo de halógeno, un

grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior que se puede sustituir, y un átomo de halógeno, como se describe en el caso en donde Ar_2 es un grupo fenilo que se puede sustituir. Esto es, si una pluralidad de grupos o átomos están presentes como sustituyentes, estos grupos o átomos pueden ser idénticos, o pueden ser
5 diferentes uno del otro.

[0033]

Cuando Ar_2 es un grupo piridin-2-ilo sustituido, un grupo piridin-3-ilo sustituido o grupo pirimidin-5-ilo, los grupos preferiblemente tienen un sustituyente en una posición para en el enlace con el átomo de azufre. Esto es, cuando Ar_2 es un grupo piridin-2-ilo sustituido, es preferible que la sustitución con un grupo o un átomo ocurra en la posición 5, mientras que cuando Ar_2 es un grupo piridin-3-ilo sustituido, es preferible que la sustitución con un grupo o un átomo ocurra en la posición 6. Cuando Ar_2 es un grupo pirimidin-5-ilo sustituido, es preferible que la
10 sustitución con un grupo o un átomo ocurra en la posición 2.
15

[0034]

Por lo tanto, ejemplos específicos de Ar_2 incluyen un grupo fenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2-etilfenilo, un
20 grupo 3-etilfenilo, un grupo 4-etilfenilo, un grupo 4-propilfenilo, un grupo 4-isopropilfenilo, un grupo 4-ciclopropilfenilo, un grupo 4-butilfenilo, un grupo 4-terc-butilfenilo, un grupo 4-ciclobutilfenilo, un grupo 4-ciclopentilfenilo, un grupo 4-ciclohexilfenilo, un grupo 2,3-dimetilfenilo, un grupo 2,4-dimetilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 3,5-dimetilfenilo, un grupo 2-metil-4-etilfenilo, un grupo 3-
25 metil-4-etilfenilo, un grupo 3-etil-4-metilfenilo, un grupo 4-clorometilfenilo, un grupo 4-diclorometilfenilo, un grupo 4-triclorometilfenilo, un grupo 2-fluorometilfenilo, un grupo 2-difluorometilfenilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 3-

fluorometilfenilo, un grupo 3-difluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un
 grupo 4-fluorometilfenilo, un grupo 4-difluorometilfenilo, un grupo 4-
 trifluorometilfenilo, un grupo 4-triclorometil-3-metilfenilo, un grupo 4-trifluorometil-3-
 metilfenilo, un grupo 5-triclorometil-3-metilfenilo, un grupo 5-trifluorometil-3-
 5 metilfenilo, un grupo 2-hidroxifenilo, un grupo 3-hidroxifenilo, un grupo 4-
 hidroxifenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 4-
 metoxifenilo, un grupo 2-etoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 4-etoxifenilo,
 un grupo 4-(trifluorometoxi)fenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un
 grupo 4-clorofenilo, un grupo 2,3-diclorofenilo, un grupo 2,4-diclorofenilo, un grupo
 10 3,4-diclorofenilo, un grupo 3,5-diclorofenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-
 fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,4-
 difluorofenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 3,5-difluorofenilo, un grupo 4-
 cloro-3-metilfenilo, un grupo 4-fluoro-3-metilfenilo, un grupo 3-cloro-4-metilfenilo,
 un grupo 3-fluoro-4-metilfenilo, un grupo 3-fluoro-4-fluorometilfenilo, un grupo 3-
 15 fluoro-4-difluorometilfenilo, un grupo 5-cloro-3-metilfenilo, un grupo 5-fluoro-3-
 metilfenilo, un grupo 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, un grupo 3-fluoro-5-
 trifluorometilfenilo, un grupo 3-fluoro-4-metoxifenilo, un grupo 3-cloro-4-
 metoxifenilo, un grupo 3-fluoro-4-etoxifenilo, un grupo 3-cloro-4-etoxifenilo, un
 grupo 4-fluoro-3-metoxifenilo, un grupo 4-cloro-3-metoxifenilo, un grupo 4-fluoro-3-
 20 etoxifenilo, un grupo 4-cloro-3-etoxifenilo, un grupo piridin-2-ilo, un grupo 3-
 metilpiridin-2-ilo, un grupo 4-metilpiridin-2-ilo, un grupo 5-metilpiridin-2-ilo, un
 grupo 6-metilpiridin-2-ilo, un grupo 5-(clorometil)piridin-2-ilo, un grupo 5-
 (diclorometil)piridin-2-ilo, un grupo 5-(triclorometil)piridin-2-ilo, un grupo 5-
 (fluorometil)piridin-2-ilo, un grupo 5-(difluorometil)piridin-2-ilo, un grupo 5-
 25 (trifluorometil)piridin-2-ilo, un grupo 5-hidroxipiridin-2-ilo, un grupo 5-metoxipiridin-
 2-ilo, un grupo 5-etoxipiridin-2-ilo, un grupo 3-cloropiridin-2-ilo, un grupo 3-
 fluoropiridin-2-ilo, un grupo 4-cloropiridin-2-ilo, un grupo 4-fluoropiridin-2-ilo, un

grupo 5-cloropiridin-2-ilo, un grupo 5-fluoropiridin-2-ilo, un grupo 6-cloropiridin-2-
 ilo, un grupo 6-fluoropiridin-2-ilo, un grupo 5-cloro-3-metilpiridin-2-ilo, un grupo 5-
 fluoro-3-metilpiridin-2-ilo, un grupo 5-cloro-4-metilpiridin-2-ilo, un grupo 5-fluoro-4-
 metilpiridin-2-ilo, un grupo 5-cloro-6-metilpiridin-2-ilo, un grupo 5-fluoro-6-
 5 metilpiridin-2-ilo, un grupo 5-trifluorometil-4-metilpiridin-2-ilo, un grupo piridin-3-ilo,
 un grupo 2-metilpiridin-3-ilo, un grupo 4-metilpiridin-3-ilo, un grupo 5-metilpiridin-3-
 ilo, un grupo 6-metilpiridin-3-ilo, un grupo 6-(clorometil)piridin-3-ilo, un grupo 6-
 (diclorometil)piridin-3-ilo, un grupo 6-(triclorometil)piridin-3-ilo, un grupo 2-
 (fluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 2-(difluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 2-
 10 (trifluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 4-(fluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 4-
 (difluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 4-(trifluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 5-
 (fluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 5-(difluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 5-
 (trifluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 6-(fluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 6-
 (difluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 6-
 15 metoxipiridin-3-ilo, un grupo 2-cloropiridin-3-ilo, un grupo 2-fluoropiridin-3-ilo, un
 grupo 4-cloropiridin-3-ilo, un grupo 4-fluoropiridin-3-ilo, un grupo 5-cloropiridin-3-
 ilo, un grupo 5-fluoropiridin-3-ilo, un grupo 6-cloropiridin-3-ilo, un grupo 6-
 fluoropiridin-3-ilo, un grupo 6-cloro-4-metilpiridin-3-ilo, un grupo 6-fluoro-4-
 metilpiridin-3-ilo, un grupo 6-cloro-5-metilpiridin-3-ilo, un grupo 6-fluoro-5-
 20 metilpiridin-3-ilo, un grupo 5-metil-6-trifluorometilpiridin-3-ilo, un grupo tiofen-2-ilo,
 un grupo 3-metiltiofen-2-ilo, un grupo 4-metiltiofen-2-ilo, un grupo 5-metiltiofen-2-
 ilo, un grupo 5-triclorometiltiofen-2-ilo, un grupo 5-trifluorometiltiofen-2-ilo, un grupo
 5-hidroxitiofen-2-ilo, un grupo 5-clorotiofen-2-ilo, un grupo 5-fluorotiofen-2-ilo, un
 grupo benzofuran-6-ilo, un grupo 3-metilbenzofuran-6-ilo, un grupo 5-
 25 metilbenzofuran-6-ilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, un grupo 3-metil-2,3-
 dihidrobenzofuran-6-ilo, un grupo 5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, un grupo
 pirimidin-5-ilo, un grupo 2-metilpirimidin-5-ilo, un grupo 2-cloropirimidin-5-ilo, un

grupo 2-fluoropirimidin-5-ilo, un grupo 2-triclorometilpirimidin-5-ilo, un grupo 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, y similares.

Entre estos, se prefieren un grupo fenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-triclorometilfenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 4-metoxifenilo, grupo un 4-(trifluorometoxi)fenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 3,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-metilfenilo, un grupo 4-fluoro-3-metilfenilo, un grupo 5-cloropiridin-2-ilo, un grupo 5-fluoropiridin-2-ilo, un grupo 5-metilpiridin-2-ilo, un grupo 5-(fluorometil)piridin-2-ilo, un grupo 5-(difluorometil)piridin-2-ilo, un grupo 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, un grupo 6-cloropiridin-3-ilo, un grupo 6-fluoropiridin-3-ilo, un grupo 6-metilpiridin-3-ilo, un grupo 6-(fluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 6-(difluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilo, un grupo 5-clorotiofen-2-ilo, un grupo 5-fluorotiofen-2-ilo, un grupo benzofuran- 6-ilo, un grupo 2,3 -dihidrobenzofuran- 6-ilo, y similares, y se prefieren más un grupo fenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 4-(trifluorometoxi) fenilo, un grupo 3, 4-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-metilfenilo, un grupo 4-fluoro-3-metilfenilo, un grupo 3,5-difluorofenilo, un grupo 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, un grupo 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, y un grupo benzofuran-6-ilo.

[0035]

X representa -S-, -SO- o -SO₂-. El compuesto que es un compuesto representado por la fórmula (1), y en el que X es -SO- o -SO₂-, puede exhibir un efecto deseado, particularmente situaciones in vivo.

[0036]

Y representa un átomo de hidrógeno, $-NR^1R^2$, o $-OR^1$.

[0037]

Cuando Y es $-NR^1R^2$, R^1 y R^2 se puede ejemplificar específicamente por los
5 grupos descritos en el siguiente, pero no se limita particularmente mientras el grupo se puede metabolizar en el cuerpo para generar $-NH_2$ como Y.

[0038]

R^1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo
10 hidroxilo. Como se describió anteriormente, el grupo alquilo inferior significa un grupo alquilo de cadena recta y ramificada o cíclica que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se prefieren un grupo metilo y un grupo etilo. Es particularmente preferido para R^1 , un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

15 [0039]

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que se puede
sustituir, un grupo alcanilo inferior, un grupo alcóxicarbonilo que se puede
sustituir, un grupo alcoxi inferior que se puede sustituir, un grupo amino que se
puede sustituir, un grupo fosfona, un grupo fenilo que se puede sustituir, o un
20 grupo heterocíclico aromático que se puede sustituir.

[0040]

El término "grupo alquilo inferior que se puede sustituir" en el caso en
donde R^2 es un grupo alquilo inferior que se puede sustituir, significa un grupo
25 alquilo inferior no sustituido, así como también un grupo alquilo inferior que tiene,
como sustituyentes, 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de un grupo alcanilo inferior, a carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo inferior, un grupo

hidroxilo, un grupo alcoxi inferior que se puede sustituir, un grupo mercapto, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo amino que se puede sustituir, un átomo de halógeno, un grupo fenilo que se puede sustituir, y un grupo heterocíclico aromático que se puede sustituir. Cuando una pluralidad de grupos están presentes como sustituyentes, los grupos pueden ser idénticos, parte de los grupos pueden ser idénticos, o todos los grupos pueden ser diferentes.

[0041]

10 Aquí, el grupo alquilo inferior as in el grupo alquilo inferior que se puede sustituir, incluye los mismos grupos como aquellos descritos anteriormente, pero se prefieren un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo terc-butilo, con un grupo metilo o siendo más preferida un grupo etilo.

15 [0042]

Luego, se describirán los sustituyentes para el grupo alquilo inferior en el caso en donde R^2 es un grupo alquilo inferior que se puede sustituir.

[0043]

20 El término "grupo alcanilo inferior" significa un grupo alcanilo de cadena recta y ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y ejemplos de estos incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo valerilo, un grupo hexanoilo y similares.

25 [0044]

El término "grupo alcoxicarbonilo inferior" significa un grupo alcoxicarbonilo inferior que tiene el grupo alquilo inferior descrito anteriormente como un

constituyente, y significa un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo o similares.

[0045]

5 El grupo alcoxi inferior como en el grupo alcoxi inferior que se puede sustituir significa el mismo grupo como el grupo alcoxi inferior descrito anteriormente como un sustituyente para Ar_1 , y ejemplos de estos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo pentoxi, un grupo ciclopropiloxi, un grupo
10 ciclopentiloxi, un grupo ciclopropilmetiloxi, y similares. Entre estos, se prefieren un grupo metoxi y un grupo etoxi. Estos grupos alcoxi inferiores se pueden sustituir adicionalmente con un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo hidroxilo, o un grupo heterocíclico tal como un grupo piridilo. Por lo tanto, el grupo alcoxi inferior preferido que se puede sustituir incluye un grupo metoxi, un
15 grupo etoxi, un grupo carboximetoxi, un grupo metoxycarbonilmetoxi, un grupo etoxycarbonilmetoxi, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo piridin-3-ilmetoxi y similares, mientras que un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo carboximetoxi, un grupo etoxycarbonilmetoxi, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo piridin-3-ilmetoxi y similares se pueden mencionar como grupos más preferidos.

20

[0046]

El término "grupo alquiltio inferior" significa a grupo alquiltio inferior que tiene el grupo alquilo inferior descrito anteriormente como un constituyente, y ejemplos de estos incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un
25 grupo terc-butiltio, un grupo ciclopropiltio, y similares.

[0047]

El término "grupo alquilsulfinilo inferior" significa un grupo alquilsulfinilo inferior que tiene el grupo alquilo inferior descrito anteriormente como un constituyente, y ejemplos de estos incluyen un grupo metilsulfinilo, un grupo etilsulfinilo, un grupo propilsulfinilo, un grupo terc-butilsulfinilo, un grupo ciclopropilsulfinilo, y similares.

[0048]

El término "grupo alquilsulfonilo inferior" significa un grupo alquilsulfonilo inferior que tiene el grupo alquilo inferior descrito anteriormente como un constituyente, y ejemplos de estos incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo terc-butilsulfonilo, un grupo ciclopropilsulfonilo, y similares.

[0049]

El término "grupo amino que se puede sustituir" significa un grupo amino que no sustituido, así como también un grupo amino sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo alcanilo inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior, y un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, y ejemplos de estos incluyen un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo acetilamino, un grupo propionilamino, un grupo butirilamino, un grupo metoxycarbonilamino, un grupo etoxycarbonilamino, un grupo terc-butoxycarbonilamino, y similares. Entre estos, se prefiere un grupo dimetilamino.

[0050]

El átomo de halógeno significa, como se describió anteriormente, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

[0051]

El término "grupo fenilo que se puede sustituir" significa un grupo fenilo no sustituido, así como también un grupo fenilo sustituido con uno a tres grupos
5 hidroxilo o grupos alcoxi inferiores. No hay límite en la posición de sustitución para los sustituyentes. Adicionalmente, cuando el grupo fenilo tiene una pluralidad de sustituyentes, el grupo fenilo se puede sustituir con sustituyentes idénticos, o parte de los sustituyentes pueden ser idénticos, o todos los sustituyentes pueden ser grupos diferentes. Así, ejemplos específicos de el grupo fenilo que se puede
10 sustituir incluye un grupo fenilo, un grupo 3-hidroxifenilo, un grupo 3,4-dihidroxifenilo, un grupo 3-hidroxilo-4-metoxifenilo, un grupo 3,5-dihidroxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3,4-dimetoxifenilo, un grupo 3,4, 5-trimetoxifenilo, y similares.

15 [0052]

El término "grupo heterocíclico aromático que se puede sustituir " significa un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno que se puede sustituir con el grupo alquilo inferior descrito anteriormente, y significa un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirazolilo, un
20 grupo imidazolilo o un grupo triazolilo, cada uno es no sustituido, así como también un grupo metilpiridilo, un grupo metilpiridazinilo, un grupo metilpirimidinilo, un grupo metilpirazinilo o similares.

[0053]

25 Más aún, en el caso en donde R^2 es un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo anteriormente mencionado se puede sustituir adicionalmente con un sustituyente que se puede hidrolizar en el cuerpo para

generar el grupo hidroxilo anteriormente mencionado. El tipo de los sustituyentes no es particularmente limitado, y se pueden utilizar aquellos sustituyentes que son generalmente conocidos por tener tal propiedad. Por ejemplo, se puede mencionar un sustituyente que resulta en un enlace éster o similares, tal como un grupo carbonilo sustituido o fosfono. El grupo carbonilo sustituido se puede ejemplificar específicamente por un grupo alcanoilo, un grupo benzoilo, un grupo carbonilo heterocíclico aromático o similares. Estos grupos pueden ser sustituidos adicionalmente con un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo carboxi o similares. Por lo tanto, el sustituyente para el grupo alquilo inferior que se puede sustituir puede incluir un grupo acetoxi, un grupo propioniloxi, un grupo butiriloxi, un grupo hidroxiacetoxi, un grupo aminoacetoxi, un grupo oxaliloxi, un grupo carboxiacetoxi, un grupo carboxipropioniloxi, un grupo carboxibutiriloxi, un grupo benzoiloxi, un grupo carboxibenzoiloxi, un grupo piridilcarboniloxi, un grupo carboxipiridilcarboniloxi, un grupo fosfonoxi, y similares.

[0054]

Así, ejemplos del grupo alquilo inferior que se pueden sustituir en cuanto a R^2 incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo n-hexilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo acetilmetilo, un grupo 1-acetiletilo, un grupo 2-acetiletilo, un grupo 3-acetilpropilo, un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 3-carboxipropilo, un grupo 2-carboxipropilo, un grupo metoxycarbonilmetilo, un grupo etoxycarbonilmetilo, un grupo propoxycarbonilmetilo, un grupo butoxycarbonilmetilo, un grupo terc-butoxycarbonilmetilo, un grupo 2-metoxycarboniletilo, un grupo 2-etoxycarboniletilo, un grupo 2-propoxycarboniletilo, un grupo 2-butoxycarboniletilo,

276
22

un grupo 2-terc-butoxicarboniletilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo,
 un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 1,2-dihidroxietilo, un grupo 1-hidroximetil-2-
 hidroxietilo, un grupo 1-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-
 hidroxipropil-hidroximetiletilo, un grupo 1-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un
 5 grupo 3-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxiciclopropilo, un grupo 2-hidroxiciclobutilo,
 un grupo 4-hidroxiciclohexilo, un grupo acetoximetilo, un grupo propioniloximetilo,
 un grupo butiriloximetilo, un grupo hidroxiacetoximetilo, un grupo
 aminoacetoximetilo, un grupo oxaliloxi, un grupo carboxilacetoximetilo, un grupo
 10 carboxipropioniloximetilo, un grupo benzoiloximetilo, un grupo
 carboxipiridilcarboniloximetilo, un grupo fosfonoximetilo, un grupo metoximetilo, un
 grupo etoximetilo, un grupo carboximetoximetilo, un grupo
 metoxicarbonilmetoximetilo, un grupo etoxicarbonilmetoximetilo, un grupo 2-
 hidroxietoximetilo, un grupo (piridin-3-ilmetoxi)metilo, un grupo metoxietilo, un
 15 grupo etoxietilo, un grupo metoxipropilo, un grupo metoxiisopropilo, un grupo
 metoxibutilo, un grupo mercaptometilo, un grupo metiltiometilo, un grupo
 etiltiometilo, un grupo 2-metiltioetilo, un grupo 2-etiltioetilo, un grupo 3-
 metiltiopropilo, un grupo 2-metiltiopropilo, un grupo 3-etiltiopropilo, un grupo
 metilsulfinilmetilo, un grupo etilsulfinilmetilo, un grupo 2-metilsulfiniletilo, un grupo
 20 2-etilsulfiniletilo, un grupo 3-metilsulfinilpropilo, un grupo 3-etilsulfinilpropilo, un
 grupo metilsulfonilmetilo, un grupo etilsulfonilmetilo, un grupo 2-metilsulfoniletilo,
 un grupo 2-etilsulfoniletilo, un grupo 3-metilsulfonilpropilo, un grupo 2-
 metilsulfonilpropilo, un grupo 3-etilsulfonilpropilo, un grupo aminometilo, un grupo
 25 dimetilaminometilo, un grupo acetilaminometilo, un grupo propionilaminometilo, un
 grupo butirilaminometilo, un grupo 2-aminoetilo, un grupo 2-acetilaminoetilo, un
 grupo 2-propionilaminoetilo, un grupo 2-butilaminoetilo, un grupo 1-
 acetilaminoetilo, un grupo 1-propionilaminoetilo, un grupo 1-butilaminoetilo, un

grupo metoxycarbonilaminometilo, un grupo etoxycarbonilaminometilo, un grupo terc-butoxycarbonilaminometilo, un grupo 2-metoxycarbonilaminoetilo, un grupo 2-etoxycarbonilaminoetilo, un grupo 2-terc-butoxycarbonilaminoetilo, un grupo clorometilo, un grupo fluorometilo, un grupo 2-clometilo, un grupo 2-fluometilo, un grupo fenilmetilo, un grupo 3-hidroxifenilmetilo, un grupo 3,4-dihidroxifenilmetilo, un grupo 3-hidroxi-4-metoxifenilmetilo, un grupo 3,5-dihidroxifenilmetilo, un grupo 3-metoxifenilmetilo, un grupo 3,4-dimetoxifenilmetilo, un grupo 3,4,5-trimetoxifenilmetilo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 4-piridilmetilo, un grupo 3-metil-4-piridilmetilo, un grupo 2-piridazinilmetilo, un grupo 2-pirimidinilmetilo, un grupo 4-pirimidinilmetilo, un grupo 2-pirazinilmetilo, un grupo 1H-imidazol-2-il-metilo, un grupo 1H-pirazol-5-il-metilo, un grupo 1H-triazol-5-il-metilo, y similares.

[0055]

El término "grupo alcanilo inferior" como en el caso en donde R^2 es un grupo alcanilo inferior, significa un grupo alcanilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y ejemplos de estos incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo valerilo, un grupo hexanoilo, y similares.

[0056]

El término "grupo alcóxicarbonilo inferior que se puede sustituir" como en el caso en donde R^2 es un grupo alcóxicarbonilo inferior que se puede sustituir, significa que el grupo alcoxi inferior descrito anteriormente se puede sustituir con un grupo hidroxilo o un grupo heterocíclico aromático. y ejemplos de estos incluyen un grupo carboxilo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo 2-hidroxietoxycarbonilo, un grupo piridiloxycarbonilo, y similares.

[0057]

El término "grupo alcoxi inferior que se puede sustituir" como en el caso en donde R^2 es un grupo alcoxi inferior que se puede sustituir, significa el grupo
5 alcoxi inferior descrito anteriormente que se puede sustituir con un grupo hidroxilo o un grupo heterocíclico aromático, y ejemplos de estos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo 2-piridilmetoxi, y similares.

[0058]

10 El término "grupo amino que se puede sustituir" como en el caso en donde R^2 es un grupo amino que se puede sustituir, significa un grupo amino no sustituido, así como también un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo etilamino, un grupo 2-hidroxietilamino, un grupo 2-piridilamino, un grupo acetilamino, y similares. Adicionalmente, el grupo amino que se puede sustituir
15 *puede ser un grupo heterocíclico alifático sustituido que contiene*, como un constituyente, el átomo de nitrógeno que constituye el grupo amino anteriormente mencionado, y ejemplos de estos incluyen un grupo morfolin-4-ilo, un grupo piperidino, un grupo piperazino, un grupo 4-metilpiperazino, y similares.

20 [0059]

El término "grupo fenilo que se puede sustituir" como en el caso en donde R^2 es un grupo fenilo que se puede sustituir, significa un grupo fenilo no sustituido, así como también un grupo fenilo que se puede sustituir con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxi-
25 alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo metilaminocarbonilo, y un grupo dimetilaminocarbonilo. Se prefiere que estos sustituyentes están presentes en la posición para con respecto al enlace entre el

grupo fenilo anteriormente mencionado y el grupo amino. Así, ejemplos de el grupo fenilo que se puede sustituir incluye un grupo fenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 4-hidroximetilfenilo, un grupo 4-hidroxifenilo, un grupo 4-aminocarbonilfenilo, un grupo 4-metilaminocarbonilfenilo, un grupo 4-dimetilaminocarbonilfenilo, y similares.

[0060]

El grupo heterocíclico aromático como en el caso en donde R^2 es un grupo heterocíclico, que puede incluir un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5- o 6- miembros, por ejemplo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-pirimidinilo, un grupo 2-piridazinilo, un grupo 1H-imidazol-2-ilo, un grupo 1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1H-triazol-5-ilo, y similares.

[0061]

Entre estos, en cuanto a R^2 , un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclopropilo, un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 2-(etoxicarbonil)etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 4-hidroxiciclohexilo, un grupo 2-hidroxí-1-hidroximetiletilo, un grupo acetoximetilo, un grupo metiltiopropilo, un grupo metilsulfinilpropilo, un grupo metilsulfonilpropilo, un grupo metilcarbonilaminoetilo, un grupo metoxycarbonilaminoetilo, un grupo terc-butoxycarbonilaminoetilo, un grupo 2-clometilo, un grupo hidroxiacetoximetilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo carboximetoximetilo, un grupo metoxycarbonilmetoximetilo, un grupo etoxicarbonilmetoximetilo, un grupo 2-hidroxietoximetilo, un grupo (piridin-3-ilmetoxi)metilo, un grupo mercaptometilo, un grupo acetilo, y un grupo metoxi se pueden incluir como grupos preferidos; y un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, a ciclopropilo, un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo, un

228
229

grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo acetoximetilo, un grupo metilsulfonilpropilo, un grupo metilsulfonilpropilo, un grupo metoxycarbonilaminoetilo, un grupo hidroxiacetoximetilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo carboximetoximetilo, un grupo etoxycarbonilmetoximetilo, un grupo 2-hidroxietoximetilo, un grupo (piridin-3-ilmetoxi)metilo, un grupo mercaptometilo, un grupo acetilo, y un grupo metoxi se pueden incluir como grupos más preferidos. Aún como grupos más preferidos se pueden incluir, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo dimetilaminometilo, y un grupo metoxi.

[0062]

Como el sustituyente representado por $-NR^1R^2$, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo (hidroximetil)amino, un grupo N-metil-N-(hidroximetil)amino, un grupo (2-hidroxietil)amino, y un grupo N-metil-N-(2-hidroxietil)amino se pueden incluir en los grupos preferidos.

[0063]

Adicionalmente, R^1 y R^2 pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que estos grupos están unidos, forman un grupo heterocíclico saturado. El grupo heterocíclico saturado en este caso significa un grupo heterocíclico de 4- a 7-miembros saturado que puede tener, como un constituyente, 1 a 3 átomos diferentes o idénticos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en adición al átomo de nitrógeno anteriormente mencionado. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo thiazolidinilo, un grupo isothiazolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo

27
23

isooxazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo hexahidropirimidinilo, un grupo tetrahidropiridazinilo, un grupo homopiperazinilo, un grupo homopiperidinilo, un grupo homomorfolinilo, y similares.

5

[0064]

Entre estos, son más preferidos un grupo azetidínilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo hexahidropiridazinilo, un grupo hexahidropirimidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo y un grupo homopiperazinilo se prefieren, y un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo y un grupo tiomorfolinilo.

10

[0065]

15

Estos grupos heterocíclicos de 4- 7- miembros saturados pueden ser sustituidos con uno, o dos a tres grupos idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxi-alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo amino y un átomo de halógeno. Mientras la sustitución se puede lograr, estos sustituyentes pueden ser sustituidos en el mismo átomo, o se pueden sustituir en átomos diferentes. El grupo alquilo inferior y el átomo de halógeno que se pueden utilizar para la sustitución del grupo heterocíclico saturado anteriormente mencionado se puede ejemplificar por los mismos como aquellos descritos anteriormente.

20

25

[0066]

Cuando el grupo heterocíclico de 4- 7- miembros saturado es un grupo tiomorfolinilo, es preferible que uno o dos grupos oxo se sustituyan en el átomo de azufre.

5 [0067]

Así, en el caso en donde R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4- a 7- miembros saturado que se puede sustituir, ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo azetidín-1-ilo, un grupo 3-metilazetidín-1-ilo, un grupo 2,2-dimetilazetidín-1-ilo, un grupo 3,3-dimetilazetidín-1-ilo, un grupo 3-hidroxi-azetidín-1-ilo, un grupo 2-oxoazetidín-1-ilo, un grupo 3-oxoazetidín-1-ilo, un grupo 3-fluoroazetidín-1-ilo, un grupo 3,3-difluoroazetidín-1-ilo, un grupo pirrolidín-1-ilo, un grupo 2,2-dimetilpirrolidín-1-ilo, un grupo 3,3-dimetilpirrolidín-1-ilo, un grupo 2-hidroxipirrolidín-1-ilo, un grupo 3-hidroxipirrolidín-1-ilo, un grupo 3,4-dihidroxi-
10 metilpirrolidín-1-ilo, un grupo 2-oxopirrolidín-1-ilo, un grupo 3-oxopirrolidín-1-ilo, un grupo 2,5-dioxopirrolidín-1-ilo, un grupo 3-aminopirrolidín-1-ilo, un grupo pirazolidín-1-ilo, un grupo 2-metilpirazolidín-1-ilo, un grupo 2-hidroxipirazolidín-1-ilo, un grupo 3-oxopirazolidín-1-ilo, un grupo 3,5-dioxopirazolidín-1-ilo, un grupo imidazolidín-1-ilo, un grupo 3-metilimidazolidín-1-ilo, un grupo 2-oxoimidazolidín-1-ilo, un grupo 4-oxoimidazolidín-1-ilo, un grupo 3-metil-2-oxoimidazolidín-1-ilo, un grupo 3-metil-4-oxoimidazolidín-1-ilo, un grupo 2,2-dimetilimidazolidín-1-ilo, un grupo piperidín-1-ilo, un grupo 4-metilpiperidín-1-ilo, un grupo 2,2-dimetilpiperidín-1-ilo, un grupo 3,3-dimetilpiperidín-1-ilo, un grupo 4,4-dimetilpiperidín-1-ilo, un grupo 4-hidroxi-
15 metilpiperidín-1-ilo, un grupo 4-hidroxipiperidín-1-ilo, un grupo 2-oxopiperidín-1-ilo, un grupo 3-oxopiperidín-1-ilo, un grupo 4-oxopiperidín-1-ilo, un grupo 4-aminopiperidín-1-ilo, un grupo 4-fluoropiperidín-1-ilo, un grupo 4-cloropiperidín-1-ilo, un grupo 3,3-difluoropiperidín-1-ilo, un grupo 4,4-

20

25

difluoropiperidín-1-ilo, un grupo 3,3-dicloropiperidín-1-ilo, un grupo 4,4-
 dicloropiperidín-1-ilo, un grupo piperazin-1-ilo, un grupo 4-metilpiperazin-1-ilo, un
 grupo 4-etilpiperazin-1-ilo, un grupo 4-isopropilpiperazin-1-ilo, un grupo 2-
 ciclopropilpiperazin-1-ilo, un grupo 3-ciclopropilpiperazin-1-ilo, un grupo 4-
 5 ciclopropilpiperazin-1-ilo, un grupo 4-ciclobutilpiperazin-1-ilo, un grupo 2,2-
 dimetilpiperazin-1-ilo, un grupo 3,3-dimetilpiperazin-1-ilo, un grupo 2,6-
 dimetilpiperazin-1-ilo, un grupo 2-ciclopropil-4-metilpiperazin-1-ilo, un grupo 3-
 ciclopropil-4-metilpiperazin-1-ilo, un grupo 3,4,5-trimetilpiperazin-1-ilo, un grupo
 2,2,4-trimetilpiperazin-1-ilo, un grupo 3,3,4-trimetilpiperazin-1-ilo, un grupo 4-
 10 hidroximetilpiperazin-1-ilo, un grupo 4-hidroxipiperazin-1-ilo, un grupo 2-
 oxopiperazin-1-ilo, un grupo 3-oxopiperazin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-metilpiperazin-
 1-ilo, un grupo 3-oxo-4-metilpiperazin-1-ilo, un grupo 2,3-dioxopiperazin-1-ilo, un
 grupo 3,5-dioxopiperazin-1-ilo, un grupo 2,6-dioxopiperazin-1-ilo, un grupo 2,3-
 dioxo-4-metilpiperazin-1-ilo, un grupo 3,5-dioxo-4-metilpiperazin-1-ilo, un grupo
 15 3,3,4-trimetil-5-oxopiperazin-1-ilo, un grupo 2,2,4-trimetil-3-oxopiperazin-1-ilo, un
 grupo hexahidropiridazin-1-ilo, un grupo 2-metilhexahidropiridazin-1-ilo, un grupo
 3,3-dimetilhexahidropiridazin-1-ilo, un grupo 4,4-dimetilhexahidropiridazin-1-ilo, un
 grupo 6-hidroxihexahidropiridazin-1-ilo, un grupo 3-oxohexahidropiridazin-1-ilo, un
 grupo 6-oxohexahidropiridazin-1-ilo, un grupo hexahidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-
 20 metilhexahidropirimidin-1-ilo, un grupo 3-metilhexahidropirimidin-1-ilo, un grupo
 2,2-dimetilhexahidropirimidin-1-ilo, un grupo 4,4-dimetilhexahidropirimidin-1-ilo, un
 grupo 5,5-dimetilhexahidropirimidin-1-ilo, un grupo 6,6-dimetilhexahidropirimidin-1-
 ilo, un grupo 2-oxohexahidropirimidin-1-ilo, un grupo 4-oxohexahidropirimidin-1-ilo,
 un grupo 5-oxohexahidropirimidin-1-ilo, un grupo 6-oxohexahidropirimidin-1-ilo, un
 25 grupo morfolin-4-ilo, un grupo 2,2-dimetilmorfolin-4-ilo, un grupo 3, 3-
 dimetilmorfolin-4-ilo, un grupo tiomorfolin-4-ilo, un grupo 2,2-dimetiltiomorfolin-4-ilo,
 un grupo 3,3-dimetiltiomorfolin-4-ilo, un grupo 2-oxotiomorfolin-4-ilo, un grupo 1,1-

dioxotiomorfolin-4-ilo, un grupo homopiperazin-1-ilo, un grupo 2-metilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 4-metilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 4-ciclopropilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 2,2-dimetilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 3,3-dimetilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 5,5-dimetilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 6,6-dimetilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 7,7-dimetilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 3,4,5-trimetilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 2-oxohomopiperazin-1-ilo, un grupo 3-oxohomopiperazin-1-ilo, un grupo 5-oxohomopiperazin-1-ilo, un grupo 6-oxohomopiperazin-1-ilo, un grupo 7-oxohomopiperazin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-metilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 3-oxo-4-metilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 5-oxo-4-metilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 6-oxo-4-metilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 7-oxo-4-metilhomopiperazin-1-ilo, un grupo 2,3-dioxohomopiperazin-1-ilo, un grupo 2,3-dioxo-4-metilhomopiperazin-1-ilo, y similares. Entre estos, se prefieren un grupo 4-hidroxipiperidin-1-ilo, un grupo 3-oxopiperazin-1-ilo, y un grupo morfolin-1-ilo.

[0068]

Cuando Y es $-OR^{1'}$, $R^{1'}$, representa un grupo alquilo inferior que se puede sustituir con un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo. El grupo alquilo inferior significa, como se describió anteriormente, un grupo alquilo de cadena recta y ramificada o cíclica que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Este se puede sustituir con uno o dos grupos hidroxilo. La posición de sustitución del grupo hidroxilo no se limita particularmente mientras la sustitución se puede alcanzar. Por lo tanto, ejemplos de $R^{1'}$, pueden incluir un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, y similares. Entre estos, se prefieren un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo.

[0069]

Z representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

[0070]

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un átomo de halógeno. El grupo alquilo inferior significa, como se describió anteriormente, un grupo cíclico de cadena recta, ramificada o cíclica que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El átomo de halógeno también representa los mismos grupos como aquellos descritos anteriormente. Entre estos, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un átomo de cloro se prefieren.

[0071]

La combinación de los sustituyentes respectivos en la fórmula general (1) no se limita particularmente, pero una combinación de ejemplo de sustituyentes preferida incluye un grupo 2,5-difluoro fenilo para Ar_1 ; un grupo 4-fluorofenilo para Ar_2 ; -SO- para X; un grupo dimetilamino para Y; un átomo de oxígeno para Z; y un grupo metilo para R^3 .

[0072]

Más aún, otra combinación de ejemplo de sustituyentes preferida incluye un grupo 2,5-difluorofenilo o un grupo 2,3,6-trifluorofenilo para Ar_1 ; un grupo fenilo, un grupo 4-fluorofenilo o un grupo 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo para Ar_2 ; -SO₂- para X; un grupo (hidroximetil)amino o un grupo amino para Y; un átomo de oxígeno para Z; y un grupo metilo para R^3 .

[0073]

Tales combinaciones de ejemplo de sustituyentes preferidos, por ejemplo, una combinación de un grupo 2,5-difluorofenilo para Ar_1 , un grupo 4-fluorofenilo