

明 細 書

発明の名称： 含窒素複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤として有用な含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩等に関する。

背景技術

- [0002] ケモカインは、強力な走化活性を持つ約70～120のアミノ酸から構成される小さな炎症性サイトカインの一連のファミリーであり、単球、マクロファージ、T細胞、好酸球、好塩基球、好中球等の種々の細胞を炎症サイトへ誘導するために広範な細胞により放出される走化性サイトカインである。ケモカインファミリーは、元々、アミノ酸配列中の4つの保存されたシステイン残基によって定義され、即ち、N末端側の最初のシステイン対(2残基)の配置に基づいてCXC-ケモカインファミリー及びCC-ケモカインファミリーの2つのサブファミリーに分類された。CXCL1、Mig、CX3CL1、IL-8、Gro- α 、NAP-2、IP-10等を含むCXC-ケモカインファミリーでは、これらの2つのシステイン残基がシステインとは異なるアミノ酸残基の一つによって隔てられており、一方、RANTES(CCL5)、MCP-1(CCL2)、MCP-2(CCL8)、MCP-3(CCL7)、MCP-4(CCL13)、MIP-1 α (CCL3)、MIP-1 β (CCL4)、Eotaxin(CCL11)、Eotaxin-2(CCL24)、Eotaxin-3(CCL26)、PARC(CCL18)、TARC(CCL17)、MDC(CCL22)、LARC(CCL20)、ELC(CCL19)、SLC(CCL21)、I-309(CCL1)、TECK(CCL25)、CTACK(CCL27)、MEC(CCL28)等を含むCC-ケモカインファミリーでは、これらの2つのシステイン残基は隣接している。その後、本来4つあるべきシステイン残基のうちN末端側から2及び4番目にあたる2つのシステイン残基しか有しないCケモカインファミリー、N末端側の最初の2つのシステイン残基の間にシステインとは異なるアミノ酸残基が3つ存在する配列を有するCX3Cケモカインファミリーが見出されている。
- [0003] CC-ケモカインファミリーが結合するケモカイン受容体として、10種類の受容体が報告されている。即ち、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-3、RANTES等が結合す

るCCR1(別名、CKR1又はCC-CKR-1)、MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4等が結合するCCR2A(別名、CKR2A又はCC-CKR-2A)及びCCR2B(別名、CKR2B又はCC-CKR-2B)、Eotaxin、Eotaxin-2、RANTES、MCP-2、MCP-3等が結合するCCR3(別名、CKR-3又はCC-CKR-3)、TARC、MDC等が結合するCCR4(別名、CKR4又はCC-CKR-4)、MIP-1 α 、RANTES、MIP-1 β 等が結合するCCR5(別名、CKR-5又はCC-CKR-5)、LARC等が結合するCCR6(別名、GPCY4)、ELC、SLC等が結合するCCR7(別名、EBI-1)、I-309等が結合するCCR8、TECK等が結合するCCR9(別名、GPR9-6)、並びに、CTACK、MEC等が結合するCCR10が知られている[ネイチャー・レビューズ・イムノロジー(Nature Reviews Immunology)、2002年、第2巻、106頁]。

[0004] ケモカイン受容体は受容体の種類によってその発現細胞が異なっている。例えば、CCR1は単球、T細胞、肥満細胞、好酸球、好塩基球等、CCR2は樹状細胞、B細胞、好塩基球、好酸球、血管内皮細胞、線維芽細胞、血小板、T細胞等の多様な細胞に発現している。一方で、好酸球、好塩基球に発現するCCR3、T細胞に発現するCCR9といったように一部の細胞に局限して発現している受容体もある。

[0005] ケモカイン受容体は様々な疾患に関与していることが報告されていることから、ケモカイン受容体活性を調節する薬剤は様々な疾患の治療薬になることが期待されている[エキスパート・オピニオン・オン・インベスティゲーショナル・ドラッグス(Expert Opinion on Investigational Drugs)、2010年、第19巻、345頁]。これまでに複数のケモカイン受容体活性調節剤が治療薬として用いられている。例えば、HIVがCD4+T細胞に感染する際、HIVはCCR5を介して細胞内に進入することが明らかになっており、このことから、CCR5拮抗剤がHIV感染治療薬として使われている。また非ホジキンリンパ腫や多発性骨髄腫患者における自己幹細胞移植時の幹細胞動員のための薬剤として、CXC-ケモカインファミリーの受容体であるCXCR4の拮抗薬がG-CSFとの併用で承認されている。その他、CCR3の拮抗剤、CCR9の拮抗剤、CCR4に対する抗体等が臨床試験に進められている[エキスパート・オピニオン・オン・インベスティゲーショナル・ドラッグス(Expert Opinion on Investigational Drugs)、20

10年、第19巻、345頁]。

[0006] ケモカイン受容体が関与する疾患として、喘息、鼻炎、皮膚炎、アレルギー疾患等の炎症性疾患、免疫調節性の障害及び疾患、関節リウマチ、エリテマトーデス、全身性強皮症、シェーグレン症候群、セリアック病等の自己免疫疾患等が知られている[カレント・オピニオン・イン・イムノロジー(Current Opinion in Immunology)、2001年、第13巻、670頁]。これらの疾患の発症にはCCR1、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXC-ケモカインファミリーの受容体であるCXCR3、CXCR4等のケモカイン受容体が関与することが報告されている。中でも、CCR4、CCR8、CCR9、CCR10等が関与する疾患として、皮膚疾患等が知られている[ジャーナル・オブ・インベスティゲイティブ・ダーマトロジー(Journal of Investigative Dermatology)、2009年、第129巻、2552頁]。

[0007] ケモカイン受容体が関与する皮膚疾患としては、尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、バラ色粧糠疹、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、単純疱疹、エリテマトーデス、ケロイド、疥癬、全身性強皮症、抗がん剤による副作用としての皮膚炎等が知られている。これらの皮膚疾患では、様々なケモカインが皮膚に高発現している。例えば、乾癬では、MCP-1、RANTES、TARC、MDC、CTACK、CXCL1、Gro- α 、IL-8、Mig、IP-10、CX3CL1等のケモカインの発現が皮膚炎部位で上昇しており、CCR4、CCR6、CCR10、CXC-ケモカインファミリーの受容体であるCXCR1、CXCR2、CXCR3等を介してT細胞や好中球が皮膚に浸潤すること(非特許文献1)、アトピー性皮膚炎ではI-309、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、Eotaxin、MCP-4、PARC、LARC、MDC、Eotaxin-3、CTACK等のケモカインの発現が皮膚炎部位で上昇しており、CCR1、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR8、CCR10、CX3Cケモカインファミリーの受容体であるCX3CR1等を介して、T細胞、単球、好酸球が皮膚に浸潤すること(非特許文献2)等が知られている。また、抗CTACK抗体が各種皮膚炎モデルで皮

膚炎を抑制すること等が報告されている(例えば、非特許文献3、4、5、6等)。ケモカイン受容体が関与する皮膚疾患等に対するケモカイン受容体活性を調節する薬剤として、ピラゾロピリミジン誘導体が知られている(特許文献3)。

[0008] CCR10はC-Cケモカインファミリーに属するケモカイン受容体であり[ゲノミクス(Genomics)、1994年、第23巻、609頁]、主にCutaneous lymphocyte-associated antigen(CLA)陽性の皮膚指向性T細胞、皮膚血管内皮細胞、皮膚線維芽細胞、皮膚ケラチノサイト等、皮膚に局在する細胞に発現している。CCR10を受容体とするケモカインとして、Cutaneous T-cell attracting chemokine(CTACK：別名CCL27)及びMucosae-associated epithelial chemokine(MEC：別名CCL28)の2種類が知られている。CCR10とそのリガンドは、上皮細胞の免疫に関与していると言われている[プロテイン・アンド・セル(Protein & Cell)、2012年、第3巻、571頁]。

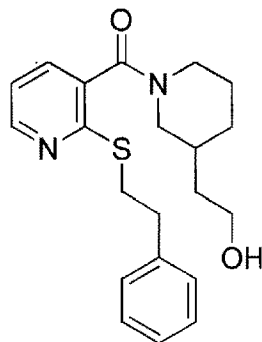
[0009] 近年、アトピー性皮膚炎におけるCCR10の関与が報告されている。CTACKは、皮膚のケラチノサイトに選択的に発現しており、皮膚指向性のCCR10陽性細胞はCTACKに対して選択的に遊走する。アトピー性皮膚炎患者では病変部皮膚のCTACK発現が亢進しており、アトピー性皮膚炎患者の血中CTACK濃度は皮膚炎の重症度に正の相関性を示す(非特許文献7)。また、アトピー性皮膚炎患者の病変部皮膚ではCCR10陽性T細胞の局在が認められ、アトピー性皮膚炎患者の末梢血CD4陽性T細胞におけるCCR10 mRNA発現量は健康成人に比べて高値である(非特許文献8)。更に、アトピー性皮膚炎患者の皮膚病変部ではIL-22が高発現しており、皮膚のフィラグリン産生を抑制して皮膚バリアの破壊に関与しているが、このIL-22を高産生するTh22細胞にCCR10が選択的に発現している(非特許文献9及び10)。

[0010] 皮膚炎におけるCTACK及びCCR10の役割は、マウス皮膚炎モデルを用いて研究されている。ケラチノサイト選択的CTACK高発現マウスに、2型ヘルパーT細胞の関与する慢性接触性皮膚炎を発症させると、CCR10陽性T細胞の皮膚組織への浸潤及び皮膚の腫脹が、野生型マウスに比べて有意に増加する(非特許文

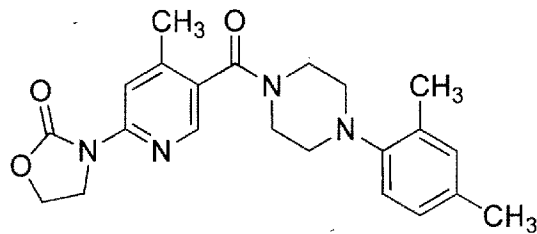
献11)。

一方、含窒素複素環化合物のうち、ピリジン化合物としては、例えば3位に脂肪族複素環カルボニルを有する化合物として、下記式(A)及び(B)で示される化合物(特許文献1、2)等が知られている。

[0011] [化1]



(A)



(B)

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：国際公開第08/012532号パンフレット

特許文献2：国際公開第10/050461号パンフレット

特許文献3：国際公開第13/031931号パンフレット

非特許文献

[0013] 非特許文献1：「クリニカル・ダーマトロジー(Clinical Dermatology)」、2008年、第26巻、539頁

非特許文献2：「ジャーナル・オブ・アラジー・アンド・クリニカル・イムノロジー(Journal of Allergy and Clinical Immunology)」、2006年、第118巻、178頁

非特許文献3：「ネイチャー・メディシン(Nature Medicine)」、2002年、第8巻、157-165頁

非特許文献4：「インターナショナル・イムノロジー(International Immunology)」、2006年、第18巻、1233-1242頁

非特許文献5：「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・イムノロジー(European

Journal of Immunology)」、2008年、第38巻、647-657頁

非特許文献6：「イクスペリメンタル・ダーマトロジー(Experimental Dermatology)」、2007年、第17巻、30-34頁

非特許文献7：「ジャーナル・オブ・アラジー・アンド・クリニカル・イムノロジー(Journal of Allergy and Clinical Immunology)」、2004年、第113巻、334頁

非特許文献8：「ジャーナル・オブ・インベスティゲート・ダーマトロジー(Journal of Investigative Dermatology)」、2005年、第125巻、1149頁

非特許文献9：「ネイチャー・イムノロジー(Nature Immunology)」、2009年、第10巻、857頁

非特許文献10：「ネイチャー・イムノロジー(Nature Immunology)」、2009年、第10巻、864頁

非特許文献11：「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・イムノロジー(European Journal of Immunology)」、2008年、第38巻、647頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明の目的は、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤として有用な含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩等を提供することにある。

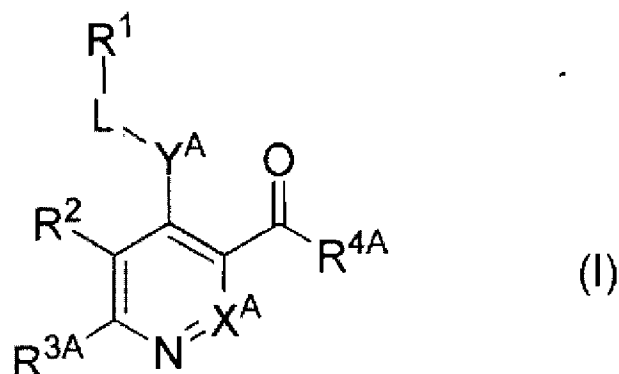
課題を解決するための手段

[0015] 本発明は、以下の(1)～(36)に関する。

(1)一般式(I)

[0016]

[化2]

[0017] (式中、 X^A はCH又は窒素原子を表し、

R^1 は、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、又は置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、

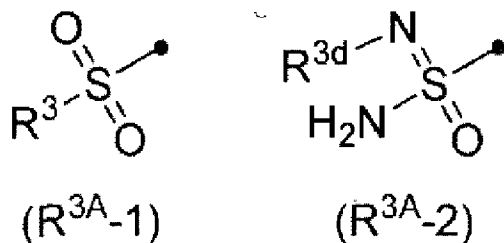
L は、結合又はアルキレンを表し、

Y^A は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-NR^{1a}-$ (式中、 R^{1a} は、低級アルキルを表す)、又は結合を表し(ただし、 Y^A と L は同時に結合とならない)、

R^2 は、水素原子、シアノ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、又は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、

R^{3A} は、下記式(R^{3A-1})又は(R^{3A-2})

[0018] [化3]



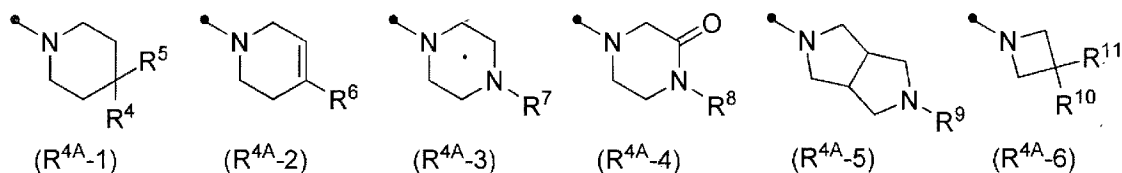
[0019] {式中、 R^3 は、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、又は $-NR^{3a}R^{3b}$ [式中、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香

族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基又は $-C(=O)R^{3c}$ (式中、 R^{3c} は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいシクロアルキルアミノ、又は置換基を有していてもよいシクロアルキルを表す)を表すか、又は R^{3a} と R^{3b} が隣接する窒素原子と一緒に becoming 置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する]を表し、

R^{3d} は、水素原子、低級アルカノイル、アロイル、又は低級アルキルカルバモイルを表す}を表し、

R^{4A} は、下記式(R^{4A-1})、(R^{4A-2})、(R^{4A-3})、(R^{4A-4})、(R^{4A-5})又は(R^{4A-6})

[0020] [化4]



[0021] [式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ同一又は異なって水素原子、ヒドロキシ、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、又は $-C(=O)R^{4c}$ (式中、 R^{4c} は、アミノ、置換基を有していてもよいアルキル又は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表す)を表すか、又は R^4 と R^5 が隣接する炭素原子と一緒に becoming 置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を形成し、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、置換基を有していてもよいアリールを表し、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ同一又は異なって水素原子、ヒドロキシ、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、又は $-C(=O)R^{4c}$ (式中、 R^{4c} は、アミノ、置換基を有していてもよいアルキル又は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表す)を表すか、又は R^{10} と R^{11} が隣接する炭素原子と一緒に becoming 置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を形成する]を表す)で表される含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(2) X^A が、CHである(1)記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容され

る塩。

(3) Lが、結合である(1)又は(2)記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(4) Y^aが、-NH-又は-O-である(1)～(3)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0022] (5) R¹が、置換基を有していてもよいアリールである(1)～(4)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(6) R¹が、置換基を有していてもよいフェニルである(1)～(4)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

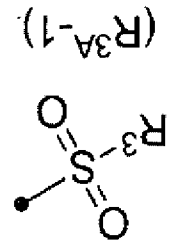
(7) R²が、水素原子、ハロゲン又は置換基を有していてもよい低級アルキルである(1)～(6)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(8) R²が、水素原子である(1)～(6)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(9) R²が、ハロゲンである(1)～(6)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(10) R²が、置換基を有していてもよい低級アルキルである(1)～(6)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(11) R^{3A}が、下記式(R^{3A}-1)



[0023] [化5]

[0024] (式中、R³は前記と同義である)である(1)～(10)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(12) R³が、-NR^{3a}R^{3b}(式中、R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ前記と同義である)である(1)記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

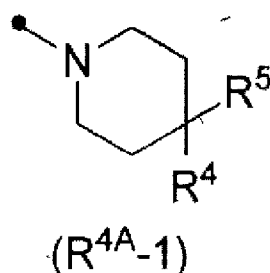
(13) R^{3a} 及び R^{3b} が、それぞれ同一又は異なって水素原子、又は置換基を有していてもよい芳香族複素環基である(12)記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(14) R^{3a} 及び R^{3b} が、水素原子である(12)記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(15) R^{3a} が水素原子であり、 R^{3b} が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である(12)記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(16) R^{4A} が、下記式(R^{4A-1})

[0025] [化6]



[0026] (式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ前記と同義である)である(1)～(15)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(17) R^4 及び R^5 が、それぞれ同一又は異なって水素原子、又は置換基を有していてもよいアリールである(16)記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(18) R^4 及び R^5 が、それぞれ同一又は異なって水素原子、又は置換基を有していてもよいフェニルである(16)記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(19) R^4 が水素原子であり、 R^5 が置換基を有していてもよいフェニルである(16)記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0027] (20) (1)～(19)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(21) (1)～(19)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、CCR10受容体拮抗剤。

(22) (1)～(19)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び／又は治療剤。

(23) 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色粧糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(22)記載の皮膚疾患の予防及び／又は治療剤。

(24) 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(22)記載の皮膚疾患の予防及び／又は治療剤。

[0028] (25) (1)～(19)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、CCR10受容体を阻害する方法。

(26) (1)～(19)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む皮膚疾患の予防及び／又は治療の方法。

(27) 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色粧糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(26)記載の方法。

(28) 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(26)記載の方法。

[0029] (29) CCR10受容体を阻害するために使用するための、(1)～(19)のいずれかに

記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(30) 皮膚疾患の予防及び／又は治療に使用するための、(1)～(19)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(31) 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色粧糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(30)記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

(32) 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(30)記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0030] (33) CCR10受容体拮抗剤の製造のための、(1)～(19)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

(34) 皮膚疾患の予防及び／又は治療剤の製造のための、(1)～(19)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

(35) 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色粧糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(34)記載の使用。

(36) 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である(34)記載の使用。

発明の効果

[0031] 本発明の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩は、例えば皮膚疾患等の予防及び／又は治療剤として有用である。

本発明により、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤として有用な含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩等が提供される。

発明を実施するための形態

[0032] 以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)の各基の定義において、

低級アルキル、並びに低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級アルカノイル及び低級アルキルカルバモイルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖又は分岐状の炭素数1～10のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等があげられる。

[0033] アルキレンは、例えば前記低級アルキルの例示であげた基から水素原子を1つ除いた基等があげられる。

シクロアルキル、及びシクロアルキルアミノのシクロアルキル部分としては、例えば炭素数3～12のシクロアルキルがあげられ、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。また、該シクロアルキルは、フェニル又は4～6員のシクロアルキルが縮合した二環又は三環性のシクロアルキルを含んでいてもよく、該フェニルが縮環した二環又は三環性のシクロアルキルとしては、例えば2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル等があげられ、該4～6員のシクロアルキルが縮合した二環又は三環性のシクロアルキルとしては、例えばオクタヒドロ-1H-インデニル、デカヒドロナフタレニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビスシクロ[3.2.1]オクタニル等があげられる。

[0034] アリール、及びアロイルのアリール部分としては、例えば炭素数6～14のアリールがあげられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、アズレニル、アントリル等があげられる。また、該アリールは、5～8員のシクロアルキルが縮環したフェニルを含んでいてもよく、該5～8員のシクロアルキルが縮環したフェニルとしては、例えば炭素数9～12の、シクロアルキル縮環フェニルがあげられ、より具体的には、例えば2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル等があげられる。

[0035] 脂肪族複素環基、及び隣接する炭素原子と一緒に形成される脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む3～7員の単環性脂肪族複素環基、3～8員の環が縮合した二環又は三環性で窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基等があげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、アゼパニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、オキサゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオキサゾリジニル、チオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリジニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾジオキサソリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ-2H-クロマニル、ジヒドロ-1H-クロマニル、ジヒドロ-2H-チオクロマニル、ジヒドロ-1H-チオクロマニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、ジヒドロイソベンゾフラニル、7-オキサビジクロ[2.2.1]ヘプタニル等があげられる。

[0036] 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員又は6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環又は三環性で窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子か

ら選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル等があげられる。

[0037] 隣接する窒素原子と一緒に形成される含窒素複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員又は6員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい)、3～8員の環が縮合した二環又は三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい)等があげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジノ、アゼパニル、ピロリル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ペペラジニル、ホモペペラジニル、オキサゾリジニル、2H-オキサゾリル、チオキサゾリジニル、2H-チオキサゾリル、モルホリノ、チオモルホリニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、インドリル、イソインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾイミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロインダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル、ジヒドロイソベンゾフラニル等があげられる。

[0038] ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、及び置換基を有していてもよい低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一又は異なって、例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、シアノ、カルボキシ、置換基を有していてもよいカルバモイル(該置換カルバモイルにおける置換基としては、例えば置換基数1~2のヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル等があげられる)、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基(該置換芳香族複素環基における置換基としては、例えば置換基数1~3の C_{1-10} アルキル等があげられる)、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルチオ、 $-NR^X R^Y$ (式中、 R^X 及び R^Y は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、芳香族複素環基、 C_{7-16} アラルキル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル等を表す)、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、脂肪族複素環カルボニル等からなる群から選ばれる置換基があげられる。

[0039] 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいフェニル、及び置換基を有していてもよい芳香族複素環基における置換基としては、同一又は異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、置換基を有していてもよい C_{1-10} アルキル(該置換 C_{1-10} アルキルにおける置換基としては、例えば置換基数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルコキシ等があげられる)、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシ(該置換 C_{1-10} アルコキシにおける置換基としては、例えば置換基数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルコキシ等があげられる)、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルチオ、 $-NR^{Xa} R^{Ya}$ (式中、 R^{Xa} 及

び R^{Ya} は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、芳香族複素環基、 C_{7-16} アラルキル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル等を表す)、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-10} アルキルカルバモイル、 C_{1-10} アルキルスルホニル等からなる群から選ばれる置換基があげられる。また、置換基を有していてもよいアリールが置換基を有していてもよいシクロアルキル縮環フェニルである場合における置換基には、前記に加え、オキソも含む。

[0040] 置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルアミノ、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される置換基を有していてもよい含窒素複素環基、及び隣接する炭素原子と一緒に形成される置換基を有していてもよい脂肪族複素環基における置換基としては、同一又は異なって、例えば置換数1~3の、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルチオ、 $-NR^{Xb}R^{Yb}$ (式中、 R^{Xb} 及び R^{Yb} は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、芳香族複素環基、 C_{7-16} アラルキル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル等を表す)、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-10} アルキルカルバモイル等からなる群から選ばれる置換基があげられる。

[0041] ここで示した C_{1-10} アルキル並びに C_{1-10} アルコキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{1-10} アルキルチオ、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-10} アルキルカルバモイル及び C_{1-10} アルキルスルホニル

の C_{1-10} アルキル部分としては、例えば前記低級アルキルの例示であげた基が例示される。ジ C_{1-10} アルキルカルバモイルにおける2つの C_{1-10} アルキル部分は同一でも異なってもよい。

[0042] C_{3-8} シクロアルキル及び C_{3-8} シクロアルコキシのシクロアルキル部分としては、例えば前記シクロアルキルの例示であげた基が例示される。

C_{6-14} アリール並びに C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-15} アロイル、 C_{7-15} アロイルオキシ及び C_{6-14} アリールオキシカルボニルのアリール部分としては、例えば前記アリのールの例示であげた基が例示される。

[0043] C_{7-16} アラルキル並びに C_{7-16} アラルキルオキシ及び C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルのアラルキル部分としては、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、フェニルオクチル、フェニルノニル、フェニルデシル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピル、ナフチルブチル、ナフチルペンチル、ナフチルヘキシル、アントリルメチル、アントリルエチル等が例示される。

[0044] 脂肪族複素環基及び脂肪族複素環カルボニルの脂肪族複素環基部分としては、例えば前記脂肪族複素環基の例示であげた基が例示される。

芳香族複素環基及びハロゲン、それぞれ前記芳香族複素環基及び前記ハロゲンの例示であげた基が例示される。

化合物(I)の各基において、

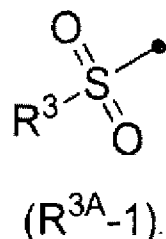
R^1 としては、例えば置換基を有してもよいフェニルが好ましく、該置換基を有してもよいフェニルの置換基としては、例えば C_{1-10} アルキル又はハロゲンが好ましく、その数は1又は2が好ましい。

[0045] Y^A としては、例えば-NH-が好ましい。

R^2 としては、例えば水素原子、ハロゲン、又は置換基を有してもよい C_{1-10} アルキルが好ましく、より好ましくは、ハロゲン又は C_{1-10} アルキルが選択される。

R^3 が、下記式(R^{3A-3})である場合には、

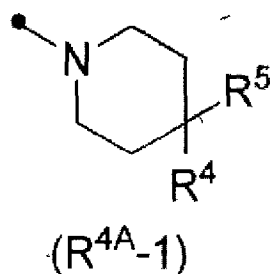
[0046] [化7]



[0047] R³としては、例えば-NR^{3a}R^{3b}（式中、R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ前記と同義である）が好ましく、さらに好ましくは、R^{3a}が水素原子であり、R^{3b}が芳香族複素環基である場合が選択される。また、R^{3a}及びR^{3b}が水素原子である場合もさらに好ましい。

R^{4A}が、下記式(R^{4A}-1)である場合には、

[0048] [化8]



[0049] R⁴としては、例えば水素原子又はC₁₋₁₀アルコキシが好ましく、さらに好ましくは、R⁴が水素原子である場合が選択され、R⁵としては、例えば置換基を有していてもよいフェニルが好ましく、該置換基を有していてもよいフェニルの置換基としては、例えばハロゲンが好ましく、その数は0又は1が好ましい。また、R⁴及びR⁵が隣接する炭素原子と一緒になってジヒドロベンゾフラン環を形成する場合も好ましい。

[0050] 化合物(I)としては、上記で示した好ましい置換基が一つ以上それぞれ組み合わされた化合物が好ましい。さらに、「課題を解決するための手段」においてあげた(2)～(19)に記載の化合物(I)を、上記で示した好ましい置換基で限定した化合物が好ましい。「課題を解決するための手段」においてあげた(2)～(19)に記載の化合物(I)を、上記で示した好ましい置換基の二つ以上をそれぞれの組み合わせられた置換基で限定した化合物も、より好ましい。

[0051] 化合物(I)の薬学的に許容される塩は、例えば薬学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。化合物(I)の薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンサルホン酸塩等の有機酸塩等があげられ、薬学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等の塩があげられ、薬学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩があげられるがこれらに限定されるものではない。

[0052] また、化合物(I)の薬学的に許容される塩には四級アンモニウム塩が包含される。該四級アンモニウム塩とは、化合物中の窒素原子が、Rx (Rxとしては、低級アルキル又はフェニルが置換した低級アルキル等があげられる。ここでそれぞれの低級アルキルは前記と同義である)により四級化されたものを表す。

さらに、化合物(I)の薬学的に許容される塩には、N-オキシド体も含まれる。N-オキシド体とは化合物中の窒素原子が、酸化されたものを表す。化合物(I)のN-オキシド体は、N-オキシドではない化合物(I)を用いて、任意の酸化方法で、例えばm-クロロ過安息香酸、空気酸化、肝臓抽出物等の酸化試薬を用いて得ることができる。

[0053] 本発明における皮膚疾患とは、病変が皮膚に現れる疾患のことを指す。具体例としては、尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色皰糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性

角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カボジー水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬、線状皮膚炎等があげられるが、本発明における皮膚疾患はこれらに限定されるものではない。

[0054] 本発明における治療は、適用される疾患もしくは状態、あるいはこのような疾患もしくは状態の一つ又はそれ以上の症状の進行を逆転し、緩和し、阻害することを指す。さらには、疾患の寛解前、もしくは症状が軽微のとき、その進行を阻害するために適用する場合も含む。皮膚疾患では、定期的・慢性的に増悪・寛解を繰り返すことがあるが、本発明の治療剤及び／又は予防剤は寛解期間の延長ならびに増悪の予防を行うためにも用いられる。予防剤は疾患の発症の予防を行うためにも用いられる。

[0055] 本明細書中で用いられる増悪は、疾患の症状が悪化することを指す。

本明細書中で用いられる寛解は、疾患の症状が一時的もしくは永続的に、軽減又は消失することを指す。さらに寛解時とは寛解している状態を示し、寛解期間とは、寛解している状態が継続する期間を意味する。

本発明には化合物(I)のプロドラッグ体も包含される。化合物(I)のプロドラッグ体とは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、化合物(I)に変換される化合物である。プロドラッグ体としては多くの種類が知られ、公知の文献(例えば医薬品の開発、廣川書店、1990年、第7巻、163頁)に基づいて適当なプロドラッグ体を選択し、公知の方法を用いて合成することが可能である。例えば、化合物(I)のプロドラッグ体としては、化合物(I)がアミノを有する場合、そのアミノがアシル化、アルキル化又はリン酸化された化合物、化合物(I)がヒドロキシを有する場合、そのヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化又はホウ酸化された化合物、化合物(I)がカルボキシを有する場合、そのカルボキシがエステル化又はアミド化された化合物等が例示される。また、化合物(I)のプロドラッグ体は、水和物、非水和物及び溶媒和物のいずれであってもよく、化合物(I)と同様に薬学的に許容される酸又は塩基と塩を形成していてもよい。

[0056] 本明細書中で用いられる好ましい化合物は、薬理的な活性に留まらず、物理的な安定性、生理的条件下での安定性、生体に対する安全性等、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤等の医薬品に要求される多様な評価項目のうち1つもしくはそれ以上の項目について望ましい性質を有する化合物である。

本発明の化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は、生物に対して好ましくない作用を示す場合もある。このような場合にも、適切な投与量、投与方法を用いて、好ましくない作用を低減しつつ、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤、ならびに医薬品としての有用性を発揮することができる。

[0057] 本発明の化合物(I)の中には、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体、互変異性体等が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの混合物を包含し、その混合比についても任意の比率でよい。

本発明の化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は、水又は各種溶媒との付加物として存在することもあるが、本発明はこれら付加物も包含する。

[0058] 化合物(I)中の各原子の一部又はすべては、それぞれ対応する同位体原子で置き換わっていてもよく、本発明は、これら同位体原子で置き換わった化合物も包含する。例えば、化合物(I)中の水素原子の一部又はすべては、原子量2の水素原子(重水素原子)であってもよい。同位体原子の中で例えば ^3H (トリチウム)又は ^{14}C のような放射性同位体原子が組み込まれた化合物は、化合物の組織分布調査や、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤のスクリーニングに有用である。

[0059] 例えば、化合物(I)中の各原子の一部又はすべてが、それぞれ対応する同位体原子で置き換わった化合物は、市販のビルディングブロックを用いて、以下に示す各製造法と同様な方法で製造することができる。また、化合物(I)中の水素原子の一部又はすべてが重水素原子で置き換わった化合物は、例えば、1) 過酸化重水素を用い、塩基性条件下にカルボン酸等を重水素化する方法(US3849458)、2) イリジウム錯体を触媒として用い、重水を重水素源として用いてアルコール、カルボン酸等を重水素化する方法[J. Am. Chem. Soc. ,

Vol. 124, No. 10, 2092(2002)], 3) パラジウムカーボンに触媒として用い、重水素源として重水素ガスのみを用いて脂肪酸を重水素化する方法[LIPIDS, Vol. 9, No. 11, 913(1974)], 4) 白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウム等の金属に触媒として用い、重水又は重水及び重水素ガスを重水素源として用いてアクリル酸、アクリル酸メチル、メタクリル酸、メタクリル酸メチル等を重水素化する方法(JPH5-19536、JPS61-277648、及びJPS61-275241)、5) パラジウム、ニッケル、銅又は亜クロム酸銅等の触媒を用い、重水を重水素源として用いて、アクリル酸、メタクリル酸メチル等を重水素化する方法(JPS63-198638)等を用いて合成することもできる。

[0060] 本明細書中で使用される同位体原子とは、通常天然に見出される原子価又は質量数と異なる原子価又は質量数を有する原子を指す。本発明の化合物における同位体原子の例として、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等があげられる。

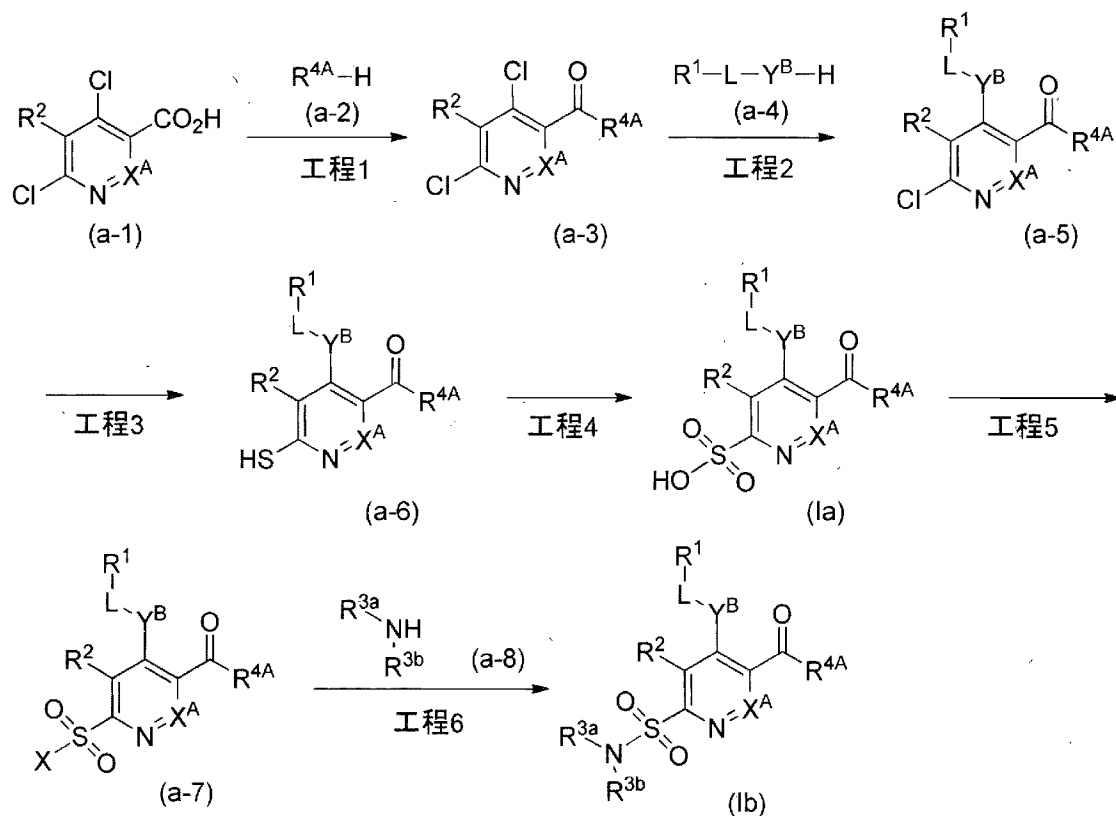
次に化合物(I)の製造法について説明する。

[0061] なお、以下に示す製造法において、定義した基が該製造法の条件下で変化するか、又は該製造法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入、及び除去方法[例えば、プロテクティブ・グループズ・イン・オーガニック・シンセシス第3版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T. W. Greene)著、John Wiley & Sons Inc. (1999年)等に記載の方法]等を用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

製造法1

化合物(I)のうち、 Y^{A} が、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{NH}-\text{NR}^{1\text{a}}-$ (式中、 $\text{R}^{1\text{a}}$ は前記と同義である)であり、 $\text{R}^{3\text{A}}$ が前記式($\text{R}^{3\text{A}}-1$)であり、 R^3 がヒドロキシである化合物(Ia)、及び R^3 が $-\text{NR}^{3\text{a}}\text{R}^{3\text{b}}$ (式中、 $\text{R}^{3\text{a}}$ 及び $\text{R}^{3\text{b}}$ はそれぞれ同一又は異なって前記と同義である)である化合物(Ib)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0062] [化9]



[0063] [式中、 R^1 、 L 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4A} 、及び X^A はそれぞれ前記と同義であり、 Y^B は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-NR^{1a}-$ （式中、 R^{1a} は前記と同義である）を表し、 X はフッ素原子、塩素原子又は臭素原子を表す]

工程1

化合物(a-3)は、化合物(a-1)及び0.5～5当量の化合物(a-2)を、溶媒中、1～5当量の縮合剤の存在下、必要により1～5当量の添加剤の存在下、 $-20^\circ C$ と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0064] 縮合剤としては、例えば1,3-ジシクロヘキサンカルボジイミド(DCC)、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(EDC)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)- N,N,N',N' -テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸塩(HBTU)、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- N,N,N',N' -テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸塩(HATU)等があげられる。

[0065] 添加剤としては、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(HOBt)、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,2-ジメトキシエタン(DME)、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジン、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0066] 化合物(a-1)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p. 1、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

化合物(a-2)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p. 351、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

工程2

化合物(a-5)は、化合物(a-3)及び1当量～大過剰量の化合物(a-4)を、溶媒中、1当量～大過剰量の塩基の存在下、-78℃と150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0067] 塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ヘキサメチルジシラザンリチウム、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、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、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)等があげられる。

[0068] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、ヘキサン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

また、化合物(a-5)は、化合物(a-3)及び1～5当量の化合物(a-4)を、溶媒中、0.001～1当量のパラジウム触媒、必要により0.002～2当量の添加剤、及び必要により0.1～10当量の塩基の存在下、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することもできる。

[0069] パラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリド(PEPPSI™)等があげられる。

[0070] 添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル等があげられる。

塩基としては、例えば、炭酸カリウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、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、ピリジン、DBU等があげられる。

[0071] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

化合物(a-4)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2005年)、実験化学講座、第5版、14巻、p.1、丸善株式会社(2005年)、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.401 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

工程3

化合物(a-6)は、化合物(a-5)を、1当量～大過剰量の硫化ナトリウム又は1

当量～大過剰量の硫化水素ナトリウムで、溶媒中、 -20°C と 150°C の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

[0072] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

また、化合物(a-6)は、(i)化合物(a-5)を、1～10当量の3-メルカプトプロピオン酸メチルの存在下、溶媒中、0.001～1当量のパラジウム触媒、必要により0.002～2当量の添加剤、及び必要により0.1～10当量の塩基の存在下、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間処理し、(ii)得られた化合物を、溶媒中、0.1～10当量の塩基の存在下、 -78°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で5分間～72時間処理することにより製造することもできる。

[0073] (i)で用いるパラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物、PEPPSI™等があげられる。

(i)で用いる添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル等があげられる。

[0074] (i)で用いる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、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、ピリジン、DBU等があげられる。

(i)で用いる溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0075] (ii)で用いる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、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、ピリジン、DBU等があげられる。

(ii)で用いる溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程4

化合物(Ia)は、化合物(a-6)を、溶媒中、2当量～大過剰量の酸化剤及び必要により0.1～10当量の添加剤で、0℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

[0076] 酸化剤としては、例えばメタクロロ過安息香酸(m-CPBA)、過酸化ベンゾイル、過酢酸、過酸化水素水、過ヨウ素酸ナトリウム、硝酸カリウム、過マンガ酸カリウム、塩化スルフリル、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド/N-クロロスクシンイミド、次亜塩素酸ナトリウム/塩酸等があげられる。

添加剤としては、例えば塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0077] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程5

化合物(a-7)は、化合物(Ia)を、溶媒中又は無溶媒で、1当量～大過剰量のハロゲン化剤、及び必要により0.1～10当量の添加剤で、-20℃と150℃の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

[0078] ハロゲン化剤としては、例えば(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド、モ

ルホリノ硫黄トリフルオリド、1,1,2,2-テトラフルオロエチル-N,N-ジメチルアミン等のフッ素化剤、例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン、塩化スルフリル等の塩素化剤、例えば臭化チオニル、オキシ臭化リン等の臭素化剤等があげられる。

添加剤としては、例えばDMF、ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[0079] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程6

化合物(Ib)は、化合物(a-7)及び1当量～大過剰量の化合物(a-8)を、溶媒中又は無溶媒で、必要により1当量～大過剰量の塩基の存在下、 -20°C と 150°C の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0080] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、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、ピリジン、DBU、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)等があげられる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

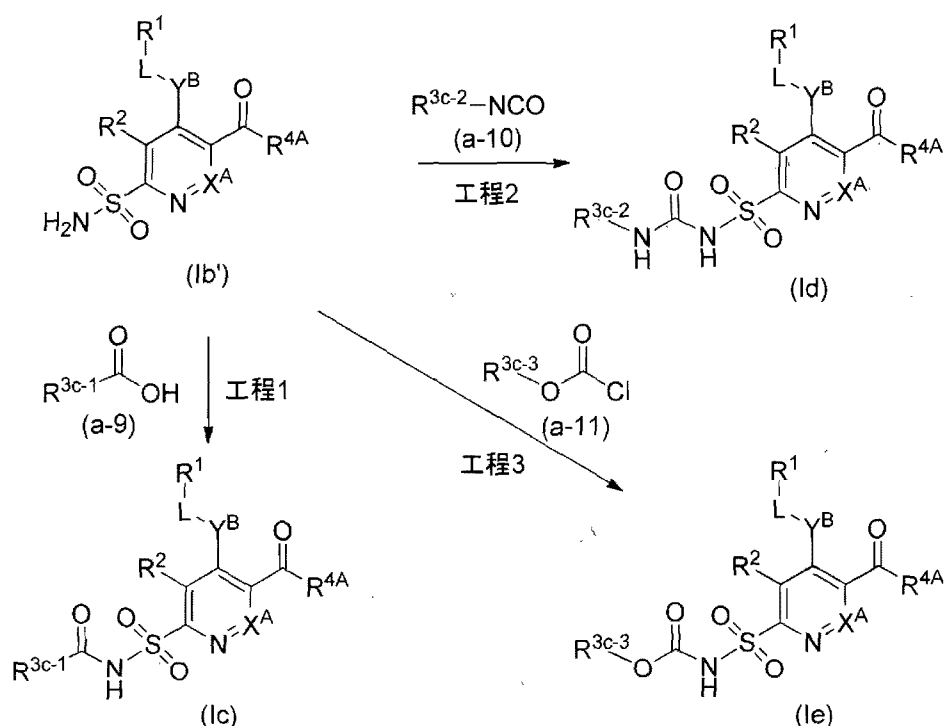
[0081] 化合物(a-8)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p. 351、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法2

化合物(Ib)のうち、 R^{3a} が水素原子であり、 R^{3b} が $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{3c}$ (式中、 R^{3c} は前記と同義である)である化合物の中で、 R^{3c} が置換基を有していてもよい低級アル

キル又は置換基を有していてもよいシクロアルキルである化合物(Ic)、 R^{3c} が置換基を有していてもよい低級アルキルアミノ又は置換基を有していてもよいシクロアルキルアミノである化合物(Id)、及び R^{3c} が置換基を有していてもよい低級アルコキシである化合物(Ie)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0082] [化10]



[0083] (式中、 R^1 、 L 、 R^2 、 R^{4A} 、 X^A 及び Y^B はそれぞれ前記と同義であり、 R^{3c-1} は R^{3c} の定義のうちの置換基を有していてもよい低級アルキル又は置換基を有していてもよいシクロアルキルを表し、 R^{3c-2} は R^{3c} の定義のうちの置換基を有していてもよい低級アルキルアミノにおける置換基を有していてもよい低級アルキル部分又は R^{3c} の定義のうちの置換基を有していてもよいシクロアルキルアミノにおける置換基を有していてもよいシクロアルキル部分を表し、 R^{3c-3} は R^{3c} の定義のうちの置換基を有していてもよい低級アルコキシにおける置換基を有していてもよい低級アルキル部分を表す)

工程1

化合物(Ic)は、(i)化合物(a-9)を、溶媒中又は無溶媒で、0.1~10当量の縮

合剤の存在下、必要により1～5当量の添加剤の存在下、 -20°C と 150°C の間の温度で、5分間～72時間処理し、次いで、(ii)1～10当量の化合物(Ib')を、溶媒中又は無溶媒で、必要により1～10当量の塩基の存在下、 -20°C と 150°C の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0084] (i)で用いる縮合剤としては、例えばDCC、EDC、CDI、ヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム、HBTU、HATU等があげられる。

(i)で用いる添加剤としては、例えばHOBt、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

(i)で用いる溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0085] (ii)で用いる塩基としては、例えば炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、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、ピリジン、DBU、DMAP等があげられる。

(ii)で用いる溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0086] 化合物(Ib')は、製造法1の工程6と同様の方法により得られる。

化合物(a-9)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

工程2

化合物(Id)は、化合物(Ib')及び1～10当量の化合物(a-10)を、溶媒中又は無溶媒で、1～10当量の塩基の存在下、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0087] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、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、ピリジン、DBU、DMAP等があげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0088] 化合物(a-10)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.484、丸善株式会社(2005年)]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

工程3

化合物(Ie)は、化合物(Ib')及び1~10当量の化合物(a-11)を、溶媒中又は無溶媒で、1~10当量の塩基の存在下、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0089] 塩基としては、例えば酢酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、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、ピリジン、DBU、DMAP等があげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

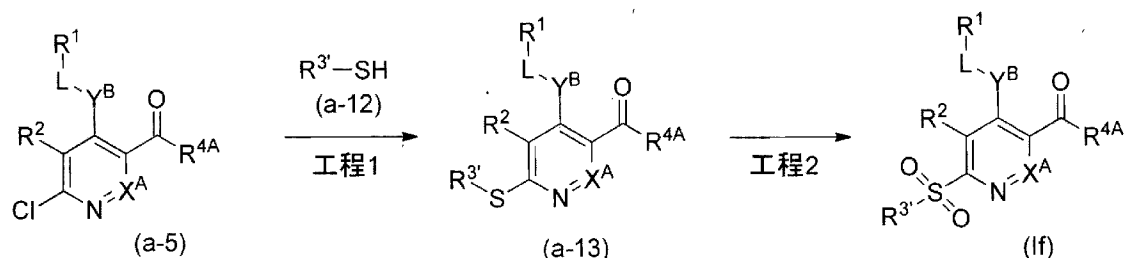
[0090] 化合物(a-11)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Vol.23, p.13 (1943); Coll. Vol.3, p.167 (1955)]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法3

化合物(I)のうち、Y^Aが、-NH-、-O-、-S-又は-NH-NR^{1a}- (式中、R^{1a}は前記と同義である)であり、R^{3A}が前記式(R^{3A}-1)であり、R³が置換基を有していてもよ

い低級アルキル又は置換基を有していてもよいアリールである化合物(If)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0091] [化11]



[0092] (式中、 R^1 、 L 、 R^2 、 R^{4A} 、 X^A 及び Y^B はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{3'}$ は R^3 の定義のうちの置換基を有していてもよい低級アルキル又は置換基を有していてもよいアリールを表す)

工程1

化合物(a-13)は、化合物(a-5)及び1~10当量の化合物(a-12)を、溶媒中、 -20°C と 150°C の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0093] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

化合物(a-12)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, p.401 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

工程2

化合物(If)は、化合物(a-13)を、溶媒中、2~10当量の酸化剤で、 -20°C と 150°C との間の温度で、5分間~72時間処理することにより製造することができる。

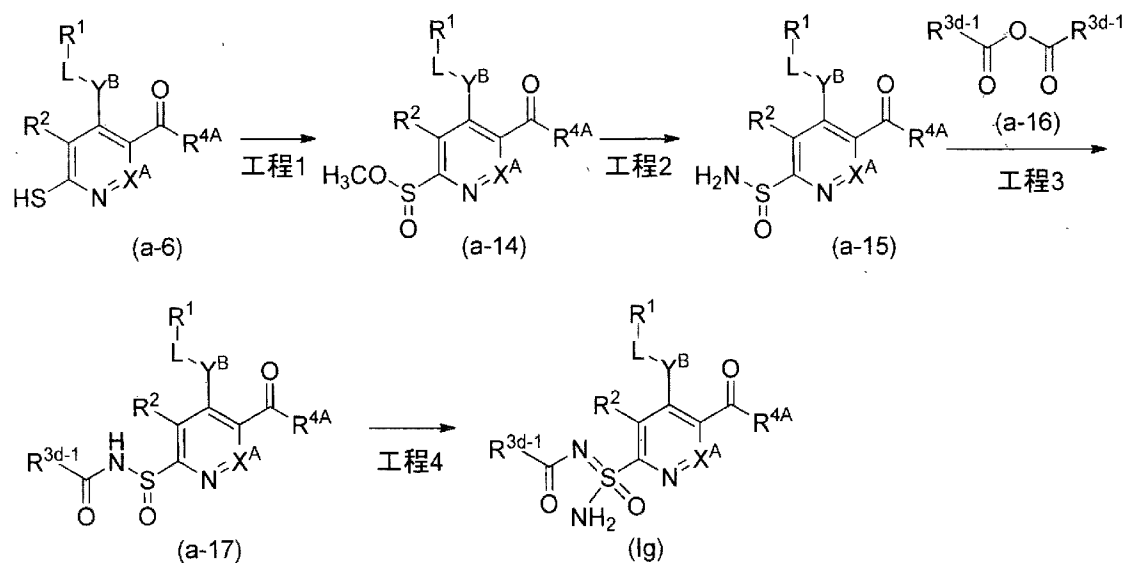
[0094] 酸化剤としては、例えばメタクロロ過安息香酸、過酸化ベンゾイル、過酢酸、過酸化水素水、過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム等があげられる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン、水等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

製造法4

化合物(I)のうち、Y^Aが、-NH-、-O-、-S-又は-NH-NR^{1a}-（式中、R^{1a}は前記と同義である）であり、R^{3A}が前記式(R^{3A}-2)であり、R^{3d}が低級アルカノイル又はアロイルである化合物(Ig)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0095] [化12]



[0096] (式中、R¹、L、R²、R^{4A}、X^A及びY^Bはそれぞれ前記と同義であり、R^{3d-1}はR^{3d}の定義のうちの低級アルカノイル又はアロイルにおける低級アルキル部分又はアリール部分を表す)

工程1

化合物(a-14)は、化合物(a-6)を、溶媒中又は無溶媒で、2~10当量のN-ブロモスクシンイミド及び1当量~大過剰量のメタノール存在下、-20℃と150℃の間の温度で、5分間~72時間処理することにより製造することができる。

[0097] 溶媒としては、例えばメタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエー

ル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程2

化合物(a-15)は、化合物(a-14)を、溶媒中、1～10当量のアミン試薬で、-78℃と150℃の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

[0098] アミン試薬としては、例えばリチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、アンモニア、リチウムアミド、カリウムアミド等があげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、ヘキサン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程3

化合物(a-17)は、化合物(a-15)及び1当量～大過剰量の化合物(a-16)を、溶媒中、1～10当量の塩基の存在下、-78℃と150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0099] 塩基としては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウム tert-ブトキシド等があげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、ヘキサン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0100] 化合物(a-16)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.107、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

工程4

化合物(Ig)は、化合物(a-17)を、溶媒中、1～10当量の塩素化剤及び1～10当量のアミン試薬の存在下、-78℃と150℃の間の温度で、5分間～72時間処理

することにより製造することができる。

[0101] 塩素化剤としては、例えばN-クロロスクシンイミド、次亜塩素酸 tert-ブチル、1-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール、塩素等があげられる。

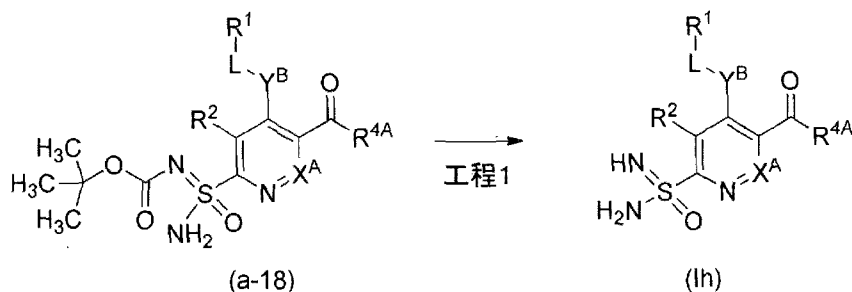
アミン試薬としては、例えばヘキサメチルジシラザン、アンモニアがあげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

製造法5

化合物(I)のうち、Y^Aが、-NH-、-O-、-S-又は-NH-NR^{1a}-（式中、R^{1a}は前記と同義である）であり、R^{3A}が前記式(R^{3A}-2)であり、R^{3d}が水素原子である化合物(Ih)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0102] [化13]



[0103] (式中、R¹、L、R²、R^{4A}、X^A及びY^Bはそれぞれ前記と同義である)

工程1

化合物(Ih)は、化合物(a-18)を、溶媒中又は無溶媒で、1当量～大過剰量の酸で、-78℃と150℃の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素等があげられる。

[0104] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロ

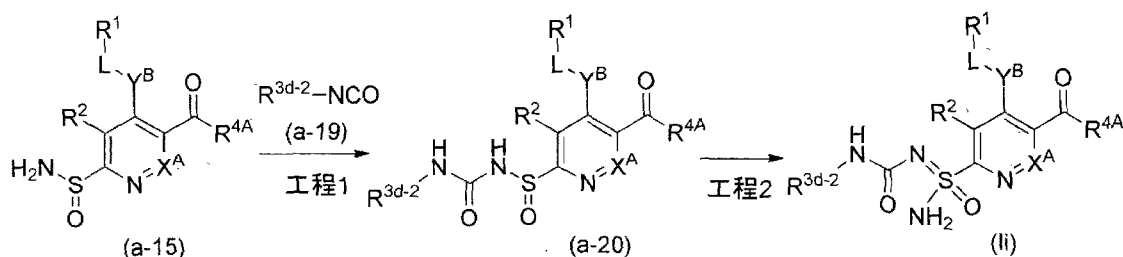
ホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

化合物(a-18)は、化合物(a-16)の代わりに二炭酸ジtert-ブチルを用い、製造法4の工程3と同様の方法により得られる。

製造法6

化合物(I)のうち、Y^Aが、-NH-、-O-、-S-又は-NH-NR^{1a}-（式中、R^{1a}は前記と同義である）であり、R^{3A}が前記式(R^{3A}-2)であり、R^{3d}が低級アルキルカルバモイルである化合物(Ii)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0105] [化14]



[0106] (式中、R¹、L、R²、R^{4A}、X^A及びY^Bはそれぞれ前記と同義であり、R^{3d-2}はR^{3d}の定義のうちの低級アルキルカルバモイルにおける低級アルキル部分を表す)

工程1

化合物(a-20)は、化合物(a-15)及び1当量～大過剰量の化合物(a-19)を、溶媒中、1～10当量の塩基の存在下、-78℃と150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0107] 塩基としては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウム tert-ブトキシド等があげられる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、ヘキサン等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0108] 化合物(a-19)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.484、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに

準じた方法により得ることができる。

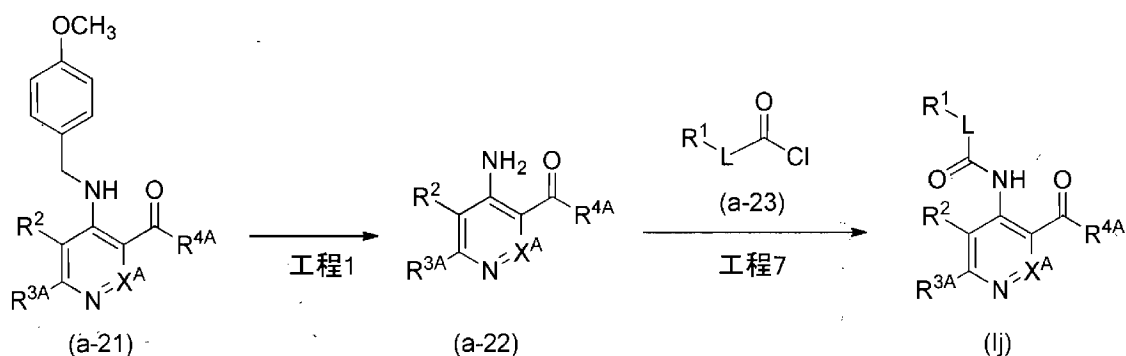
工程2

化合物(Ii)は、化合物(a-20)を用い、製造法4の工程4と同様の方法により製造することができる。

製造法7

化合物(I)のうち、Y^Aが-NH-C(=O)-である化合物(Ij)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0109] [化15]



[0110] (式中、R¹、L、R²、R^{3A}、R^{4A}及びX^Aはそれぞれ前記と同義である)

工程1

化合物(a-22)は、化合物(a-21)を、溶媒中又は無溶媒で、1当量～大過剰量の酸で、-78℃と150℃の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素等があげられる。

[0111] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

化合物(a-21)は、製造法1～6に記載の方法に従い、得ることができる。

工程2

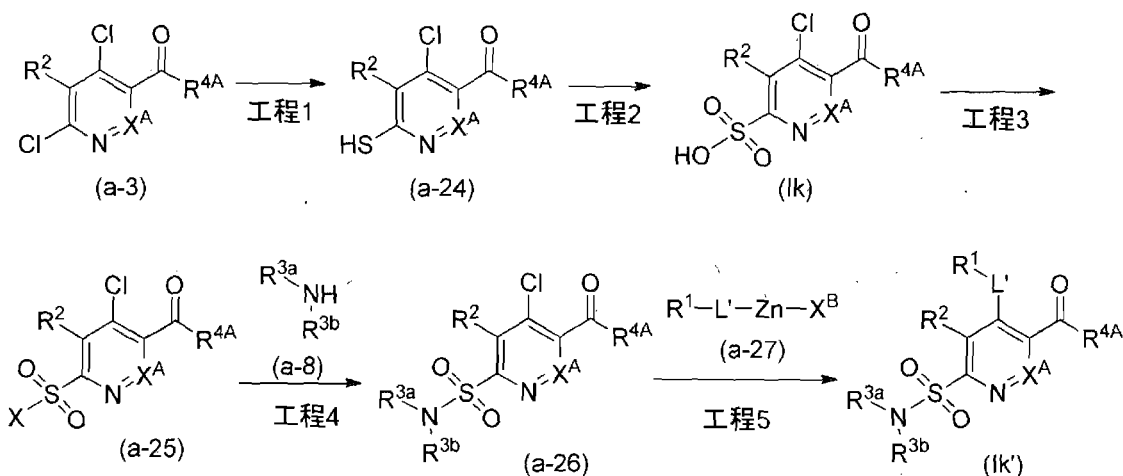
化合物(Ij)は、化合物(a-22)及び化合物(a-23)を用い、製造法2の工程3と同様の方法により製造することができる。

[0112] 化合物(a-23)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p. 98、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法8

化合物(I)のうち、Y^Aが結合であり、Lがアルキレンであり、R^{3A}が前記式(R^{3A}-1)であり、R³がヒドロキシである化合物(Ik)、及びR³が-NR^{3a}R^{3b}(式中、R^{3a}及びR^{3b}はそれぞれ同一又は異なって前記と同義である)である化合物(Ik')は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0113] [化16]



[0114] (式中、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R^{4A}、X^A及びXはそれぞれ前記と同義であり、L'はアルキレンを表し、X^Bは塩素原子又は臭素原子を表す)

工程1

化合物(a-24)は、(i)化合物(a-3)を、1~10当量の3-メルカプトプロピオン酸メチルの存在下、溶媒中、0.001~1当量のパラジウム触媒、必要により0.002~2当量の添加剤、及び必要により0.1~10当量の塩基の存在下、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間処理し、(ii)得られた化合物を、溶媒中、0.1~10当量の塩基の存在下、-78℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で5分間~72時間処理することにより製造することもできる。

[0115] (i)で用いるパラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物、PEPPSI™等があげられる。

(i)で用いる添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル等があげられる。

[0116] (i)で用いる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、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、ピリジン、DBU等があげられる。

(i)で用いる溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

[0117] (ii)で用いる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、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、ピリジン、DBU等があげられる。

(ii)で用いる溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

工程2

化合物(Ik)は、化合物(a-24)を用い、製造法1の工程4と同様の方法により製造することができる。

工程3

化合物(a-25)は、化合物(Ik)を用い、製造法1の工程5と同様の方法により製造することができる。

工程4

化合物(a-26)は、化合物(a-25)及び化合物(a-8)を用い、製造法1の工程6と同様の方法により製造することができる。

工程5

化合物(Ik')は、化合物(a-26)及び1～5当量の化合物(a-27)を、溶媒中、0.001～1当量のパラジウム触媒、及び必要により0.002～2当量の添加剤の存在下、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0118] パラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物、PEPPSI™等があげられる。

添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル等があげられる。

[0119] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独で又は混合して用いられる。

化合物(a-27)は、市販品又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.78、丸善株式会社(2005年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0120] また、化合物(I)のうち、Y^Aが結合であり、Lがアルキレンであり、R^{3A}が前記式(R^{3A}-1)であり、R³が置換基を有していてもよい低級アルキル又は置換基を有していてもよいアリールである化合物については、化合物(a-3)を用いて、製

造法3の工程1、製造法3の工程2、及び製造法8の工程5に準じた方法により製造することができる。化合物(I)のうち、Y^Aが結合であり、Lがアルキレンであり、R^{3A}が前記式(R^{3A}-2)であり、R^{3d}が低級アルカノイル又はアロイルである化合物については、製造法8の工程1、製造法4、及び製造法8の工程5に準じた方法により製造することができる。化合物(I)のうち、Y^Aが結合であり、Lがアルキレンであり、R^{3A}が前記式(R^{3A}-2)であり、R^{3d}が水素原子である化合物については、製造法8の工程1、製造法4の工程1、製造法4の工程2、製造法5の工程1、及び製造法8の工程5に準じた方法により製造することができる。化合物(I)のうち、Y^Aが結合であり、Lがアルキレンであり、R^{3A}が前記式(R^{3A}-2)であり、R^{3d}が低級アルキルカルバモイルである化合物については、製造法8の工程1、製造法4の工程1、製造法4の工程2、製造法6の工程1、製造法6の工程2、及び製造法8の工程5に準じた方法により製造することができる。

[0121] 化合物(I)及び上記製造法における各中間体におけるR¹、R²、R^{3A}、R^{4A}等に含まれる官能基の変換は、公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ 第2版(Comprehensive Organic Transformations 2nd edition)、R. C. ラロック(Larock)著、Vch Verlagsgesellschaft MbH(1999年)等に記載の方法]で又はそれらに準じて行うこともできる。

[0122] 上記各製造法における中間体、及び目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

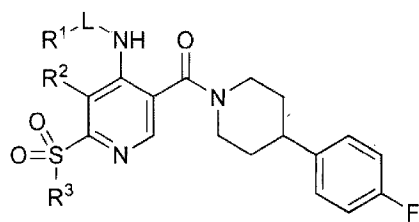
化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)を適当な溶媒に溶解又は懸濁し、酸又は塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

[0123] 本発明の化合物(I)の具体例を第1表～第27表に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

[0124]

[表1]

第1表

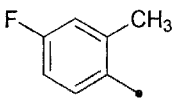
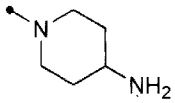
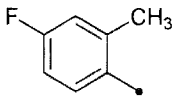
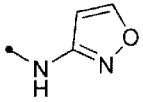
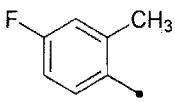
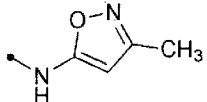
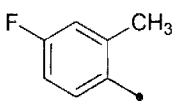
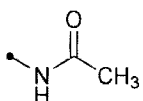
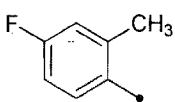
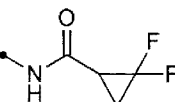
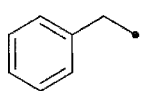
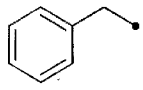
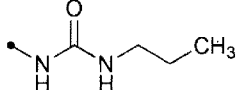
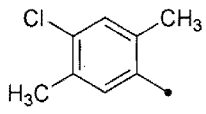
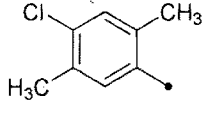
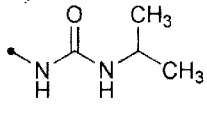
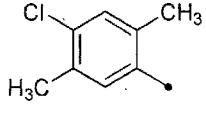
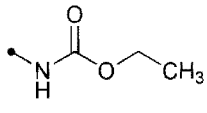
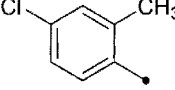


化合物番号	-L-R ¹	-R ²	-R ³
1		H	OH
2		H	NH ₂
3		H	NH ₂
4		H	NH ₂
5		H	
6		H	
7		H	
8		H	
9		H	

[0125]

[表2]

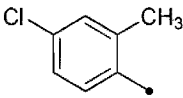
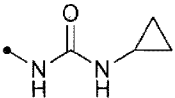
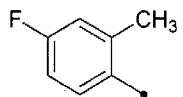
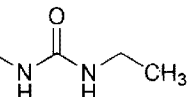
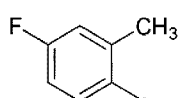
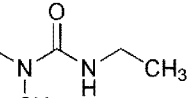
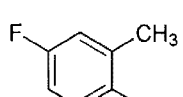
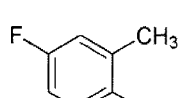
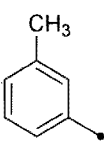
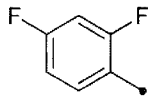
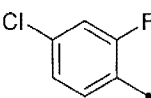
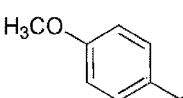
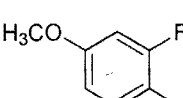
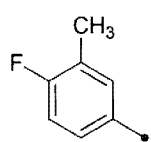
第2表 (第1表の続き)

化合物番号	-L-R ¹	-R ²	-R ³
10		H	
11		H	
12		H	
13		H	
14		H	
15		H	NH ₂
16		H	
17		H	NH ₂
18		H	
19		H	
20		H	NH ₂

[0126]

[表3]

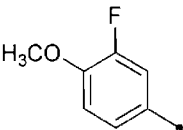
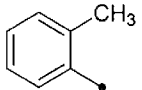
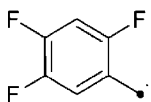
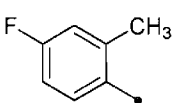
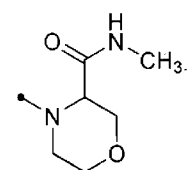
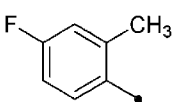
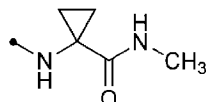
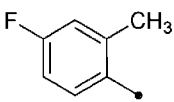
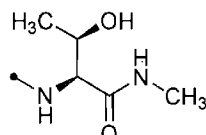
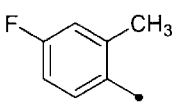
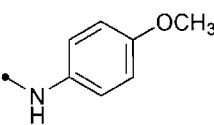
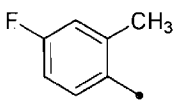
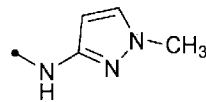
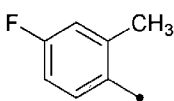
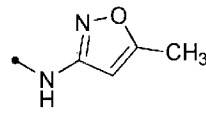
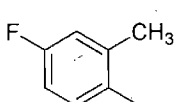
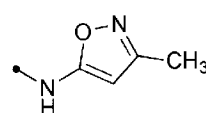
第3表 (第1表の続き)

化合物番号	-L-R ¹	-R ²	-R ³
21		H	
22		H	
23		H	
24		Cl	OH
25		Cl	NH ₂
26		Cl	NH ₂
27		Cl	NH ₂
28		Cl	NH ₂
29		Cl	NH ₂
30		Cl	NH ₂
31		Cl	NH ₂

[0127]

[表4]

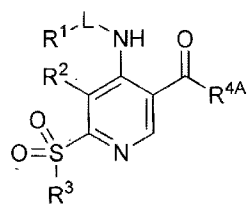
第4表 (第1表の続き)

化合物番号	-L-R ¹	-R ²	-R ³
32		Cl	NH ₂
33		Cl	NH ₂
34		Cl	NH ₂
35		Cl	
36		Cl	
37		Cl	
38		Cl	
39		Cl	
40		Cl	
41		Cl	

[0128]

[表5]

第5表

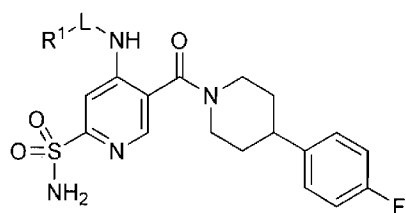


化合物番号	-L-R ¹	-R ²	-R ³	-R ^{4A}
42		Cl		
43		Cl		
44		Cl	NH ₂	
45		Cl	NH ₂	
46		H	NH ₂	
47		H		
48		H	NH ₂	
49		H	NH ₂	

[0129]

[表6]

第6表

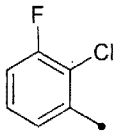
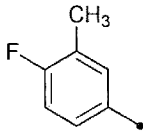
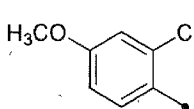
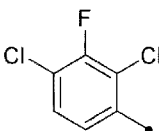
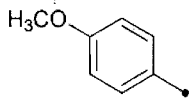
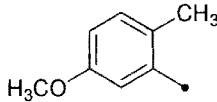
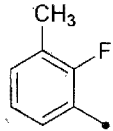
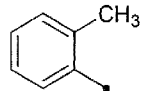
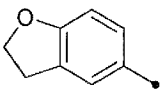
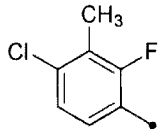
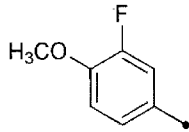
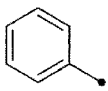
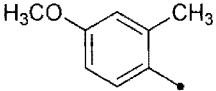
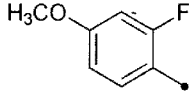
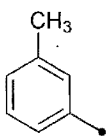
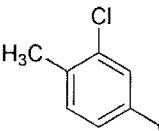
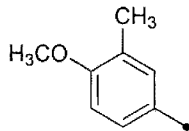
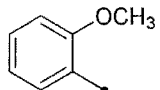
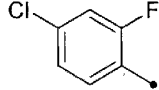
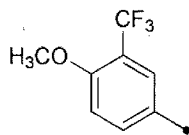
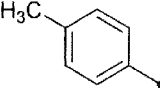
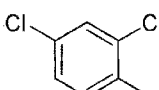
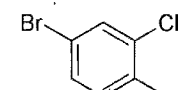
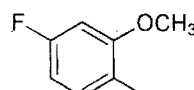
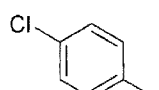
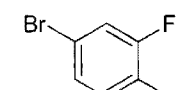
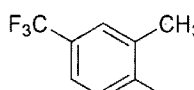


化合物 番号	-L-R ¹	化合物 番号	-L-R ¹	化合物 番号	-L-R ¹
50		58		66	
51		59		67	
52		60		68	
53		61		69	
54		62		70	
55		63		71	
56		64		72	
57		65		73	

[0130]

[表7]

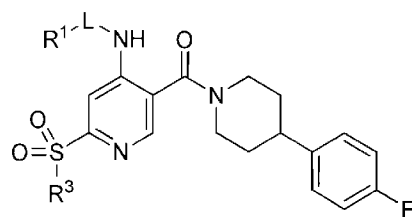
第7表 (第6表の続き)

化合物 番号	-L-R ¹	化合物 番号	-L-R ¹	化合物 番号	-L-R ¹
74		83		92	
75		84		93	
76		85		94	
77		86		95	
78		87		96	
79		88		97	
80		89		98	
81		90		99	
82		91		100	

[0131]

[表8]

第8表

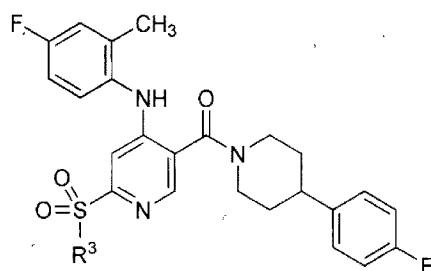


化合物 番号	-L-R ¹	-R ³	化合物 番号	-L-R ¹	-R ³
101		NH ₂	109		NH ₂
102		NH ₂	110		NH ₂
103		NH ₂	111		
104		NH ₂	112		
105		NH ₂	113		
106		NH ₂	114		
107		NH ₂	115		
108		NH ₂	116		

[0132]

[表9]

第9表



化合物 番号	-R ³	化合物 番号	-R ³	化合物 番号	-R ³
117		124		131	
118		125		132	
119		126		133	
120		127		134	
121		128		135	
122		129		136	
123		130		137	

[0133]

[表10]

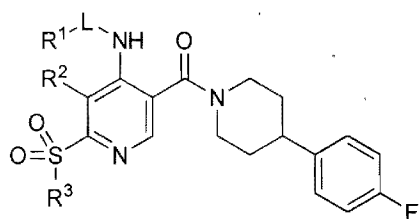
第10表 (第9表の続き)

化合物 番号	-R ³	化合物 番号	-R ³	化合物 番号	-R ³
138		146		154	
139		147		155	
140		148		156	
141		149		157	
142		150		158	
143		151		159	
144		152		160	
145		153			

[0134]

[表11]

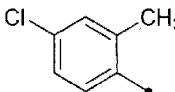
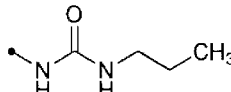
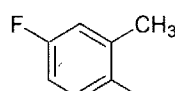
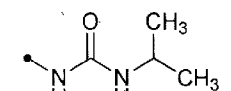
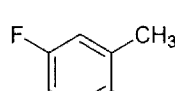
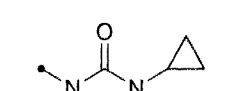
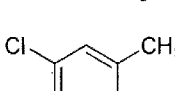
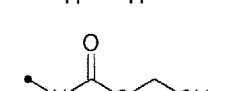
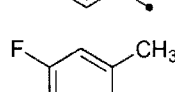
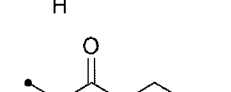
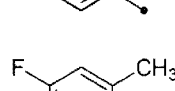
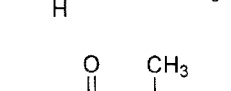
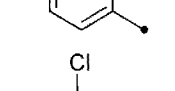
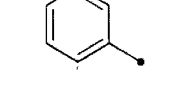
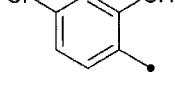
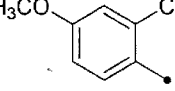
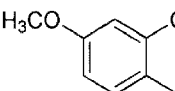
第11表



化合物番号	-L-R ¹	-R ²	-R ³
161		H	
162		H	
163		H	
164		H	
165		H	
166		H	
167		H	
168		H	
169		H	

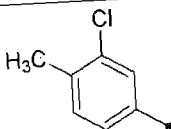
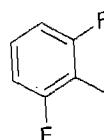
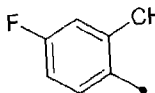
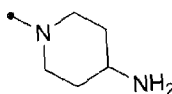
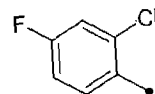
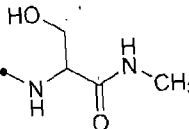
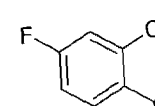
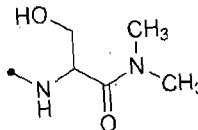
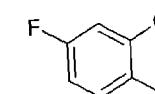
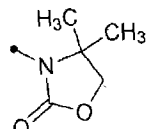
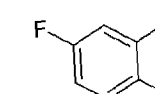
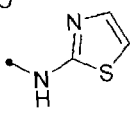
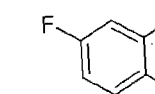
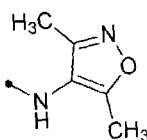
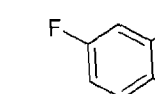
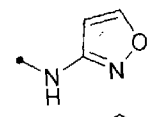
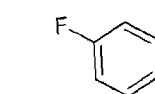
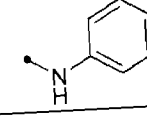
[0135]

[表12]

第12表 (第11表の続き)			
化合物番号	-L-R ¹	-R ²	-R ³
170		H	
171		H	
172		H	
173		H	
174		H	
175		H	
176		Cl	NH ₂
177		Cl	NH ₂
178		Cl	NH ₂
179		Cl	NH ₂
180		Cl	NH ₂

[0136]

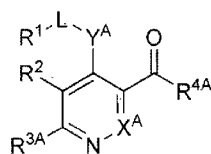
[表13]

第13表 (第11表の続き)			
化合物番号	-L-R ¹	-R ²	-R ³
181		Cl	NH ₂
182		Cl	NH ₂
183		Cl	NH ₂
184		Cl	
185		Cl	
186		Cl	
187		Cl	
188		Cl	
189		Cl	
190		Cl	
191		Cl	

[0137]

[表14]

第14表



化合物 番号	$-Y^A-L-R^1$	$-R^2$	$-R^{3A}$	$-R^{4A}$	X^A
192		Cl			CH
193		Cl			CH
194		Cl			CH
195		Cl			CH
196		CH ₃			CH
197		CH ₃			CH
198		Cl			CH
199		Cl			CH
200		Cl			CH

[0138]

[表15]

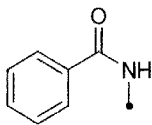
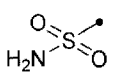
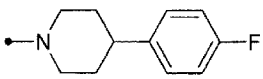
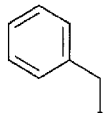
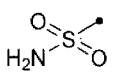
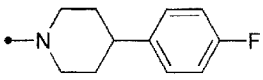
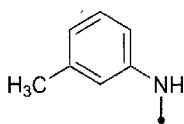
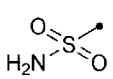
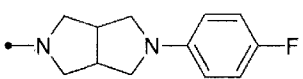
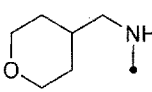
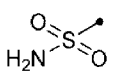
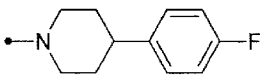
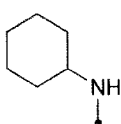
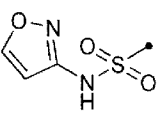
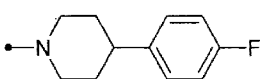
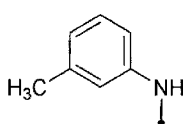
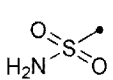
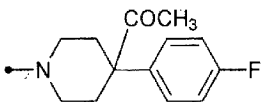
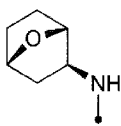
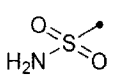
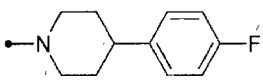
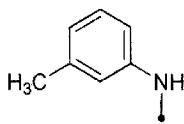
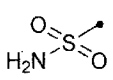
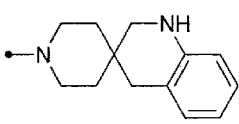
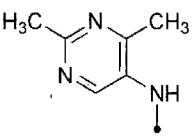
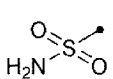
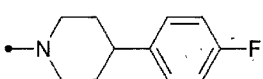
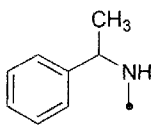
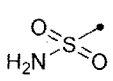
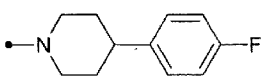
第15表 (第14表の続き)

化合物 番号	-Y ^A -L-R ¹	-R ²	-R ^{3A}	-R ^{4A}	X ^A
201		Cl			CH
202		Cl			CH
203		Cl			CH
204		Cl			CH
205		Cl			CH
206		Cl			CH
207		CH3			CH
208		Cl			CH
209		Cl			CH
210		Cl			CH

[0139]

[表16]

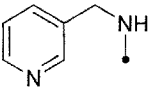
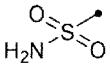
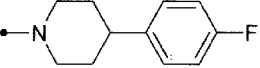
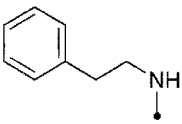
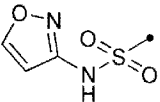
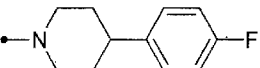
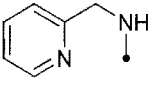
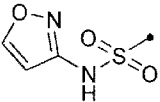
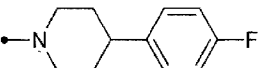
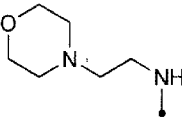
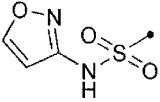
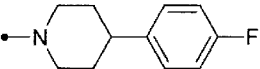
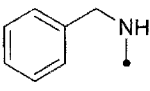
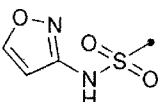
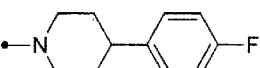
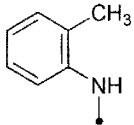
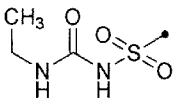
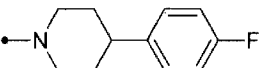
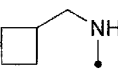
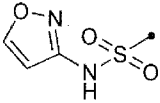
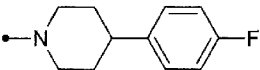
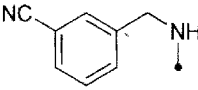
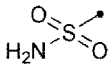
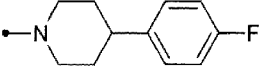
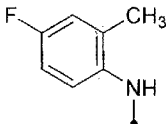
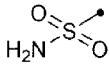
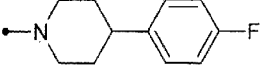
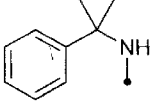
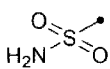
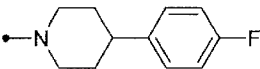
第16表 (第14表の続き)

化合物 番号	$-Y^A-L-R^1$	$-R^2$	$-R^{3A}$	$-R^{4A}$	X^A
211		Cl			CH
212		Cl			CH
213		Cl			CH
214		CH ₃			CH
215		CH ₃			CH
216		Cl			CH
217		Cl			CH
218		Cl			CH
219		Cl			CH
220		CH ₃			CH

[0140]

[表17]

第17表 (第14表の続き)

化合物 番号	-Y ^A -L-R ¹	-R ²	-R ^{3A}	-R ^{4A}	X ^A
221		CH ₃			CH
222		CH ₃			CH
223		CH ₃			CH
224		CH ₃			CH
225		F			CH
226		CH ₃			CH
227		CH ₃			CH
228		CH ₃			CH
229		H			N
230		Cl			CH

[0141]

[表18]

第18表 (第14表の続き)

化合物 番号	-Y ^A -L-R ¹	-R ²	-R ^{3A}	-R ^{4A}	X ^A
231		Cl			CH
232		CH ₃			CH
233		CH ₃			CH
234		CH ₃			CH
235		CH ₃			CH
236		Cl			CH
237		Cl			CH
238		Cl			CH
239		CH ₃			CH
240		Cl			N

[0142]

[表19]

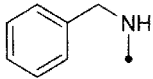
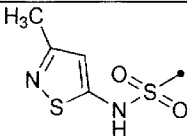
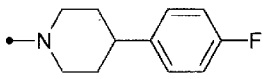
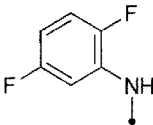
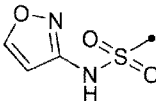
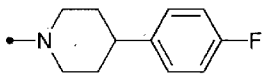
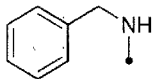
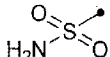
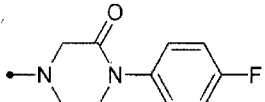
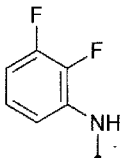
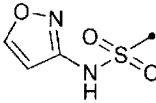
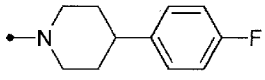
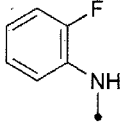
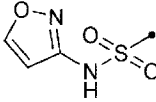
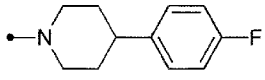
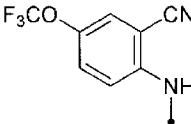
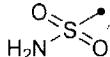
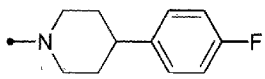
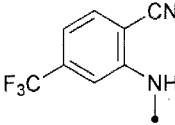
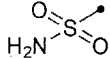
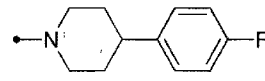
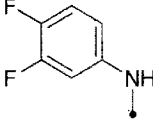
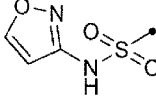
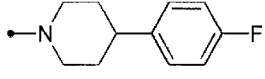
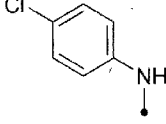
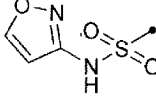
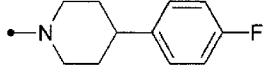
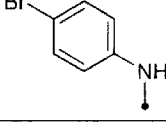
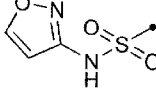
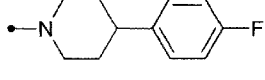
第19表 (第14表の続き)

化合物 番号	-Y ^A -L-R ¹	-R ²	-R ^{3A}	-R ^{4A}	X ^A
241		CH ₃			CH
242		Cl			CH
243		Cl			CH
244		CH ₃			CH
245		CH ₃			CH
246		CH ₃			CH
247		CH ₃			CH
248		CH ₃			CH
249		CH ₃			CH
250		CH ₃			CH

[0143]

[表20]

第20表 (第14表の続き)

化合物 番号	-Y ^A -L-R ¹	-R ²	-R ^{3A}	-R ^{4A}	X ^A
251		CH ₃			CH
252		CH ₃			CH
253		CH ₃			CH
254		CH ₃			CH
255		CH ₃			CH
256		Cl			CH
257		Cl			CH
258		CH ₃			CH
259		CH ₃			CH
260		CH ₃			CH

[0144]

[表21]

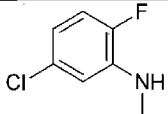
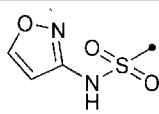
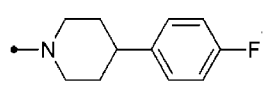
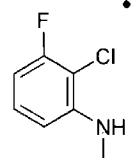
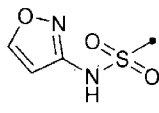
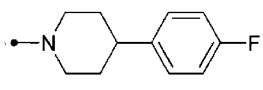
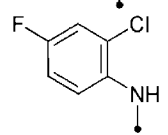
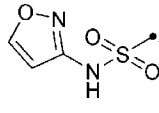
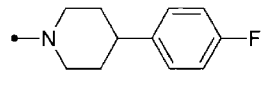
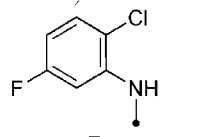
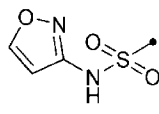
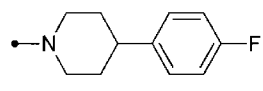
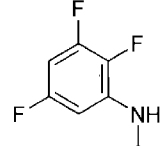
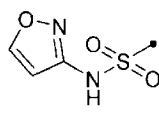
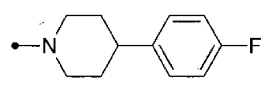
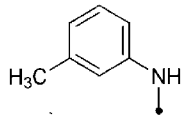
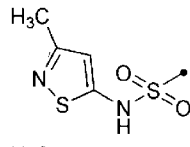
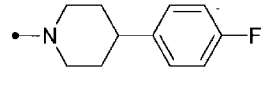
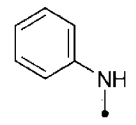
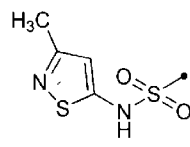
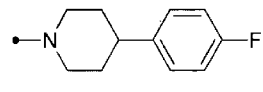
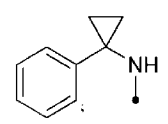
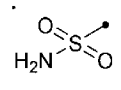
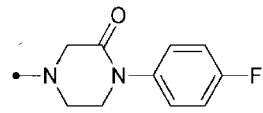
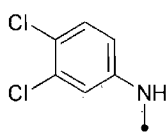
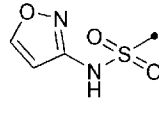
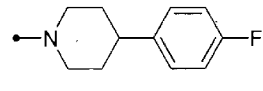
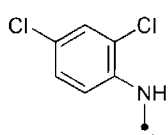
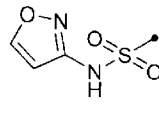
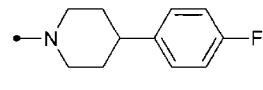
第21表 (第14表の続き)

化合物 番号	-Y ^A -L-R ¹	-R ²	-R ^{3A}	-R ^{4A}	X ^A
261		CH ₃			CH
262		CH ₃			CH
263		CH ₃			CH
264		CH ₃			CH
265		CH ₃			CH
266		CH ₃			CH
267		CH ₃			CH
268		CH ₃			CH
269		CH ₃			CH
270		CH ₃			CH

[0145]

[表22]

第22表 (第14表の続き)

化合物 番号	-Y ^A -L-R ¹	-R ²	-R ^{3A}	-R ^{4A}	X ^A
271		CH ₃			CH
272		CH ₃			CH
273		CH ₃			CH
274		CH ₃			CH
275		CH ₃			CH
276		CH ₃			CH
277		CH ₃			CH
278		Cl			CH
279		CH ₃			CH
280		CH ₃			CH

[0146]

[表23]

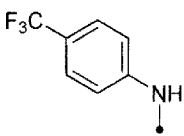
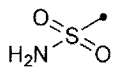
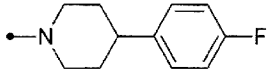
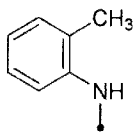
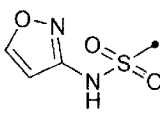
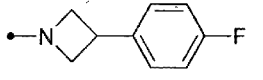
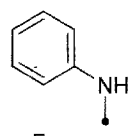
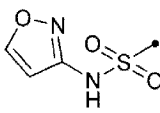
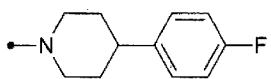
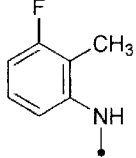
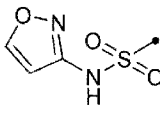
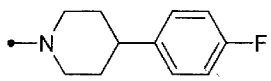
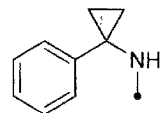
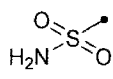
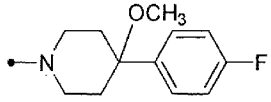
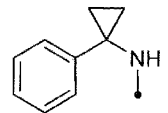
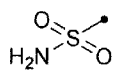
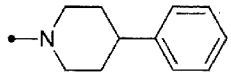
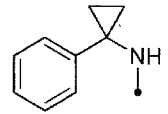
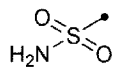
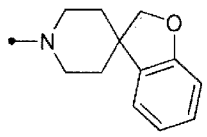
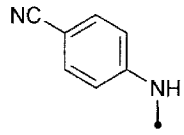
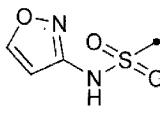
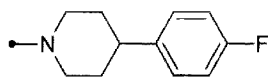
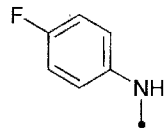
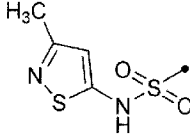
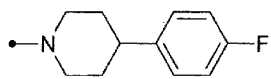
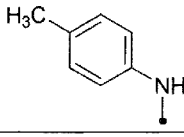
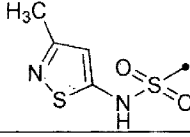
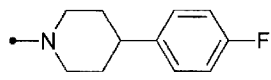
第23表 (第14表の続き)

化合物 番号	-Y ^A -L-R ¹	-R ²	-R ^{3A}	-R ^{4A}	X ^A
281		CH ₃			CH
282		Cl			CH
283		Cl			CH
284		CH ₃			CH
285		CH ₃			CH
286		CH ₃			CH
287		CH ₂ CH ₃			CH
288		Cl			CH
289		CH ₃			CH
290		Cl			CH

[0147]

[表24]

第24表 (第14表の続き)

化合物 番号	-Y ^A -L-R ¹	-R ²	-R ^{3A}	-R ^{4A}	X ^A
291		Cl			CH
292		CH ₃			CH
293		CH ₂ CH ₃			CH
294		CH ₂ CH ₃			CH
295		Cl			CH
296		Cl			CH
297		Cl			CH
298		CH ₃			CH
299		CH ₃			CH
300		CH ₃			CH

[0148]

[表25]

第25表 (第14表の続き)

化合物 番号	-Y ^A -L-R ¹	-R ²	-R ^{3A}	-R ^{4A}	X ^A
301		CH ₃			CH
302		Cl			CH
303		Cl			CH
304		CH ₃			CH
305		CH ₃			CH
306		Cl			CH
307		Cl			CH
308		Cl			CH
309		Cl			CH
310		Cl			CH

[0149]

[表26]

第26表 (第14表の続き)

化合物 番号	-Y ^A -L-R ¹	-R ²	-R ^{3A}	-R ^{4A}	X ^A
311		Cl			CH
312		Cl			CH
313		Cl			CH
314		Cl			CH
315		CH3			CH
316		CH3			CH
317		Cl			CH
318		Cl			CH
319		Cl			CH
320		Cl			CH

[0150]

[表27]

第27表 (第14表の続き)

化合物 番号	-Y ^A -L-R ¹	-R ²	-R ^{3A}	-R ^{4A}	X ^A
321		Cl			CH
322		Cl			CH
323		Cl			CH
324		Cl			CH
325		Cl			CH
326		Cl			CH
327		Cl			CH
328		Cl			CH
329		Cl			CH
330		Cl			CH
331		CH ₃			CH

[0151] 次に、代表的な化合物の薬理作用について試験例により具体的に説明する

。

[試験例1] CCR10拮抗作用

(1) ヒトCCR10の誘導発現プラスミドの造成

CCR10誘導発現プラスミドは、公知の方法[アナリティカル・バイオケミストリー (Analytical Biochemistry)、2006年、第400巻、163頁]に準じて作製した。ヒトCCR10をコードするDNAはPCRで取得した。鋳型として、ヒト染色体DNA(100 ng ; クロンテック社製)を、ヒトCCR10 cDNA特異的プライマーとして、配列番号1及び2に記載した配列を有する合成DNAを用い、酵素として、Pyrobest DNA Polymerase(宝酒造社製)を用いて、PCRによりヒトCCR10をコードするDNAを取得した。PCRを行う際の緩衝液としては、使用する酵素に添付された緩衝液を脱イオン水にて10倍に希釈して用いた。PCRは、サーマルサイクラーDNA Engine(エムジェイ リサーチ社製)を用い、90℃で2分間の処理後、94℃で30秒間、アニール温度58℃で30秒間、72℃で1分間からなる反応を35サイクル行った。

[0152] 増幅されたPCR断片をHindIIIとNotIで切断後、アガロースゲル電気泳動法によりヒトCCR10 DNA断片を回収した。該断片を、誘導発現ベクターの対応する制限酵素サイト(HindIII-NotI)間へ組み込むことにより、ヒトCCR10の誘導発現プラスミドを構築した。

プラスミドの配列に特異的なプライマー(配列番号3及び4に示した配列を有する合成DNA)を用いて、ヒトCCR10 DNA部分の配列を決定した。塩基配列の決定には、DNAシーケンサー377(パーキン・エルマー社製)と反応キット(ABI Prism(登録商標) BigDye(登録商標) Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit : アプライド・バイオシステムズ社製)を使用した。ヒトCCR10 DNAの配列は、GenBankの登録配列(NM_016602)と一致した。

[0153] (2) カルシウムアッセイ用ヒトCCR10発現細胞の造成

ヒトCCR10からのシグナルをカルシウムアッセイで検出するための細胞を造成した。公知の方法[アナリティカル・バイオケミストリー (Analy Biochem)、2006年、第400巻、163頁]に準じて、KJMG8細胞(Namalwa細胞由来の細胞

株)を宿主とするヒトCCR10の誘導発現細胞を造成した。KJMG8細胞に、上記にて作製したヒトCCR10の誘導発現プラスミド及びGα16発現プラスミドをエレクトロポレーション法[サイトテクノロジー(Cytotechnology)、1990年、第3巻、133頁]にて共導入することにより、ヒトCCR10からのシグナルをカルシウムアッセイで検出できるようにした(以下、hCCR10G16細胞と呼ぶ)。Gα16発現プラスミドは、発現ベクターpAMoh(WO 03/087366)にヒトGα16 DNAを組み込むことにより作製した。ヒトCCR10の発現誘導は、hCCR10G16細胞を10 nmol/L β-estradiol(シグマ社製)存在下で24時間培養することにより行った。

[0154] (3)ヒトCCR10のカルシウムアッセイ

上記の方法にてヒトCCR10の発現を誘導した細胞をRPMI1640培地(インビトロジェン社製)にて懸濁し、 2×10^6 個/mLの細胞密度に調整した。これをFluo-3カルシウムアッセイキット(モレキュラーデバイス社製)の添付プロトコールに準じて調製したローディング緩衝液と等容量混和し、37℃で数十分間インキュベートした。これを384ウェルクリアボトムプレート(コーニング社製)に40 μL/ウェル分注した。このプレートに、試験化合物のジメチルスルホキシド(DMSO)溶液をRPMI1640培地で37倍希釈したものを5 μL/ウェル添加し、37℃で30分間インキュベートした。1 w/v% ウシ血清アルブミン(シグマ社製)を含むRPMI1640培地で希釈した300 nmol/Lのヒト組み換えCTACK(アールアンドディー システムズ社製)を5 μL/ウェル添加し、添加後約5分間の細胞内カルシウムイオン濃度の変動をスクリーニング装置(FDSS;浜松ホトニクス社製)にて測定した。この5分間に測定された最大蛍光強度と最小蛍光強度の差を算出し、測定値(最大蛍光強度－最小蛍光強度)とした。

[0155] 試験化合物のカルシウムイオン濃度上昇阻害率は、下式にしたがって算出した。

[0156] [数1]

$$\text{カルシウムイオン濃度上昇阻害率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{試験化合物添加群} - \text{ブランク}}{\text{コントロール} - \text{ブランク}} \right) \times 100$$

[0157] 試験化合物添加群：試験化合物を添加した群の細胞内カルシウムイオン濃度の変動を測定した平均測定値

コントロール：試験化合物の溶液の代わりに、DMSOをRPMI1640培地で37倍希釈したものを添加した後、1 w/v%ウシ血清アルブミンを含むRPMI1640培地で希釈した300 nmol/L CTACKを添加して、細胞内カルシウムイオン濃度の変動を測定した群の平均測定値

ブランク：試験化合物の溶液の代わりに、DMSOをRPMI1640培地で37倍希釈したものを添加した後、CTACKを含む培地の代わりに、1 w/v%ウシ血清アルブミンを含むRPMI1640培地を添加して、細胞内カルシウムイオン濃度の変動を測定した群の平均測定値

3ないし10倍公比で5濃度以上の試験化合物にて処理した際のカルシウムイオン濃度上昇阻害率から濃度-反応曲線を作成し、 IC_{50} 値を算出した。

[0158] 化合物1～53、55～96、98～100、102～107、109～182、184～331は、1000 nmol/L以下の濃度においてカルシウムイオン濃度上昇を50%以上阻害した。化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は、CCR10拮抗作用を有し、CCR10が関与する疾患の予防及び／又は治療剤として有用であると考えられた。

従って、化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は、CCR10が関与する疾患、例えば、皮膚疾患[例えば尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色粧糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジー水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬、線状皮膚炎等]等の予防及び／又は治療剤として有用であると考えられた。

[0159] [試験例2] マウスジニトロフルオロベンゼン誘発耳介浮腫反応に対する抑制作用

BALB/cマウス(雌性、日本チャールス・リバー社供給)を5週齢で購入し、検

疫・馴化の後、体重増加が順調、かつ外見上に異常が認められない個体を用い、7週齢で試験を開始した。動物は室温19～25℃、湿度30～70%、一日12時間照明(午前7時～午後7時)の飼育室にて、プラスチックゲージに3匹ずつ収容し、市販の固形飼料と水を自由に摂取させて飼育した。

[0160] 試験の2日前に腹部の剃毛を行ったBALB/cマウスの剃毛部に、ジニトロフルオロベンゼン(ナカライテスク社製)のアセトン(和光純薬工業社製)溶液{濃度0.5%[重量(w)/体積(v)%]}を100 μL塗布することにより感作を行った。感作後5日目にジニトロフルオロベンゼン-アセトン溶液[濃度0.2%(w/v%)]を耳介の表裏にそれぞれ10 μLずつ、計20 μLを塗布することにより反応を惹起した。濃度0.1%、もしくは1%(w/v%)になるようアセトンに溶解した試験化合物を反応惹起の1時間前と3時間後において耳介の表裏にそれぞれ10 μLずつ計20 μLを塗布投与した。塗布後、塗布部位をドライヤーで風乾させた。

[0161] 試験化合物を塗布投与した群を試験化合物投与群、試験化合物の代わりに溶媒であるアセトン塗布投与した群を溶媒投与群とした。また、感作及び反応惹起を行わず、試験化合物の代わりにアセトン塗布投与した群を正常群とした。反応を惹起する直前と惹起24時間後に、ダイアルシックネスゲージ(尾崎製作所社製G-1A)を用いて耳介の厚さを測定し、その差を耳介浮腫とした。耳介浮腫の抑制率(%)は下記の式に従って計算した。結果を第28表に示す。

[0162] [数2]

$$\text{耳介浮腫抑制率 (\%)} = \frac{\text{溶媒投与群の値} - \text{試験化合物投与群の値}}{\text{溶媒投与群の値} - \text{正常群の値}} \times 100$$

[0163]

[表28]

第 28 表

化合物番号	試験化合物濃度 (%)	耳介浮腫抑制率 (%)
11	1	32
21	0.1	26
22	1	47
25	1	47
176	1	42
232	1	39
233	1	24
241	1	27
259	1	38
291	1	35

[0164] 化合物11、21、22、25、176、232、233、241、259及び291は耳介浮腫反応に対する抑制作用を示し、化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は接触性皮膚炎又はアトピー性皮膚炎の予防及び／又は治療剤として有用と考えられた。

本発明で用いられる化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物又は人に使用されるものである。

[0165] 本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)又はその薬学的に許容される塩を単独で、又は任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬学的に許容される一種又はそれ以上の担体(例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤等)と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0166] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口又は、例えば静脈内、外用等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤、軟膏剤等があげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤等は、乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、

ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤等を用いて製造できる。

[0167] 静脈内投与に適当な、例えば注射剤等は、塩溶液、ブドウ糖溶液又は塩水とブドウ糖溶液の混合液等の希釈剤又は溶剤等を用いて製造できる。

外用剤に適当な、例えば軟膏剤は、ワセリン等の基材にステアリルアルコール等の添加剤を用いて製造できる。

本発明で用いられる化合物(I)又はその薬学的に許容される塩の投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常経口の場合、成人一人あたり、0.01~1000 mg、好ましくは0.05~100 mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与、外用等の場合、成人一人あたり0.001~1000 mg、好ましくは0.01~100 mgを1日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量及び投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

[0168] 以下、本発明を実施例及び参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例及び参考例に限定されることはない。

なお、実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(¹H NMR)は、270 MHz、300 MHz又は400 MHzで測定されたものであり、化合物及び測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。また、合成した各化合物の命名には、必要によりChemBioDraw Ultra version 11.0.1を用いた。

実施例 1

[0169] 4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸(化合物1)

(工程1) 4,6-ジクロロニコチン酸(19.4 g, 101 mmol)をDMF(300 mL)に溶解し、HATU(50.0 g, 131 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(53 mL, 0.30 mol)及び4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(26.2 g, 121 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加

え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製後、2-プロパノール及び酢酸エチルの混合溶媒(1:1)でリスラリーし、(4,6-ジクロロピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(25.5 g, 71%)を得た。

ESIMS m/z : 353(M + H)⁺

(工程2) 4-フルオロ-2-メチルアニリン(5.2 mL, 45 mmol)をTHF(40 mL)に溶解し、1.0 mol/Lリチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液(45 mL, 45 mmol)を-78℃で滴下した後、-78℃で1時間攪拌した。反応混合物に工程1で得られる(4,6-ジクロロピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(4.00 g, 11.3 mmol)を加え、-78℃で30分間攪拌した後、0℃で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、[6-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(6.00 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 442(M + H)⁺

[0170] (工程3) 工程2で得られる[6-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.00 g, 2.26 mmol)をDMF(9 mL)に溶解し、硫化水素ナトリウム・n水和物(906 mg, 11.3 mmol)を加え、120℃で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製後、酢酸エチルでリスラリーし、[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(845 m

g, 85%)を得た。

ESIMS m/z : 440(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(50.0 mg, 0.114 mmol)をアセトニトリル(2 mL)に溶解し、30%過酸化水素水溶液(1.0 mL, 9.8 mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、化合物1(54.7 mg, 99%)を得た。

ESIMS m/z : 488(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.58-1.83 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.74-2.93 (m, 3H), 3.65-3.83 (m, 1H), 4.44-4.65 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.08-7.26 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 4H), 8.29 (s, 1H), 9.73 (s, 1H).

実施例 2

[0171] 4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物2)

化合物1(55.6 mg, 0.114 mmol)をアセトニトリル(1 mL)に溶解し、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.20 mL, 1.1 mmol)及びオキシ塩化リン(0.11 mL, 1.1 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物をアセトニトリル(1 mL)に溶解し、氷冷下、25%アンモニア水溶液(0.78 mL, 11 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液中に滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、化合物2(28.6 mg, 52%)を得た。

ESIMS m/z : 487(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.65-1.77 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.03-3.23 (m, 2H), 4.23-4.75 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.94-7.05 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 4

H), 8.08 (s, 1H), 8.31 (s, 1H).

実施例 3

[0172] 4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物3)

(工程1) 実施例1の工程1で得られる(4,6-ジクロロピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(800 mg, 2.27 mmol)、及び1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン(459 mg, 3.40 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.00 g, 98%)を得た。

ESIMS m/z: 452(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.00 g, 2.22 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 450(M + H)⁺

[0173] (工程3) 工程2で得られた[4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸(1.00 g, 2工程収率91%)を得た。

ESIMS m/z: 498(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸(200 mg, 0.400 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物3(28.9 mg, 14%)を得た。

ESIMS m/z : 497($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.50–1.90 (m, 4H), 2.70–2.95 (m, 2H), 3.15–3.35 (m, 1H), 3.45–3.80 (m, 1H), 4.50–4.75 (m, 1H), 5.00 (s, 4H), 7.05–7.50 (m, 10H), 8.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H).

実施例 4

[0174] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(キノリン-6-イルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物4)

(工程1) 実施例1の工程1で得られる(4,6-ジクロロピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(800 mg, 2.26 mmol)、及びキノリン-6-アミン(490 mg, 3.40 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(キノリン-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(800 mg, 80%)を得た。

ESIMS m/z : 461($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(キノリン-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.18 g, 2.56 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-4-(キノリン-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 459($M + H$)⁺

[0175] (工程3) 工程2で得られた[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-4-(キノリン-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(キノリン-6-イルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(900 mg, 2工程収率69%)を得た。

ESIMS m/z : 507($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(キノリン-6-イルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(450 mg, 0.890 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物4(21.7 mg, 5%)を得た。

ESIMS m/z : 506($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.50–1.85 (m, 4H)

), 2.65–2.95 (m, 2H), 3.15–3.35 (m, 1H), 3.55–3.85 (m, 1H), 4.45–4.80 (m, 1H), 7.05–7.85 (m, 10H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.81–8.86 (m, 1H), 9.10 (s, 1H).

実施例 5

[0176] N-シクロプロピル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド (化合物5)

実施例1の工程3で得られる[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(100 mg, 0.228 mmol)をアセトニトリル(1.14 mL)に溶解し、氷冷下、硝酸カリウム(46 mg, 0.455 mmol)及び塩化スルフリル(0.037 mL, 0.455 mmol)を加え、1時間撹拌した。反応混合物にシクロプロピルアミン(0.08 mL, 1.138 mmol)を加え、0℃にて1時間撹拌した。反応混合液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0-92/8)で精製し、化合物5(40 mg, 33%)を得た。

ESIMS m/z : 527($M + H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.56–0.72 (m, 4H), 1.67–1.76 (m, 2H), 1.98–2.03 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.30–2.37 (m, 1H), 2.81–2.89 (m, 1H), 3.12–3.18 (m, 2H), 4.50–4.54 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 6.95–7.05 (m, 4H), 7.15–7.26 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

実施例 6

[0177] 2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-N-メチルアセトアミド (化合物6)

(工程1) 実施例1の工程3で得られる[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(200 mg, 0.455 mmol)、及び2-アミノ酢酸メチル塩酸塩(286 mg, 2.28 mmol)を用い、実施例5と同様にして、2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェ

ニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}酢酸メチル(化合物113)(52 mg, 20%)を得た。

ESIMS m/z : 559(M + H)⁺

(工程2) 化合物113(150 mg, 0.269 mmol)をメタノール(3.0 mL)に溶解し、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(1.00 mL, 4.00 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0-90/10)で精製し、2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}酢酸(化合物118)(35 mg, 24%)を得た。

ESIMS m/z : 545(M + H)⁺

[0178] (工程3) 化合物118(26 mg, 0.048 mmol)をジクロロメタン(2.0 mL)に溶解し、HOBt(43.9 mg, 0.286 mmol)、2.0 mol/L メチルアミン/THF溶液(0.239 mL, 0.477 mmol)及びEDC(54.9 mg, 0.286 mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=90/10)で精製し、化合物6(24 mg, 90%)を得た。

ESIMS m/z : 558(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.60-1.75 (m, 4H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82-2.90 (m, 1H), 3.01-3.25 (m, 1H), 3.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.20-4.75 (m, 1H), 6.12 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.71-6.77 (m, 1H), 6.94-7.06 (m, 4H), 7.15-7.22 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

実施例 7

[0179] N-{1-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}ピロリジン-3-イル}アセトアミド(化合物7)

化合物1(300 mg, 0.615 mmol)及びN-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(0.362 mL, 3.08 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物7(32 mg, 8.7%)を得た。

ESIMS m/z : 598(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.62–1.76 (m, 2H), 1.91–2.05 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 2.09–2.18 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.81–2.90 (m, 1H), 3.04–3.24 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 8.8, 16.4 Hz, 1H), 3.49–3.58 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 4.8, 10.6 Hz, 1H), 4.47–4.55 (m, 2H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.94–7.05 (m, 4H), 7.15–7.23 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

実施例 8

[0180] 4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物8)

化合物1(96.4 mg, 0.198 mmol)及び3-アミノ-1-メチルピロリジン-2-オン(226 mg, 1.98 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物8(65.8 mg, 57 %)を得た。

ESIMS m/z : 584(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.24–1.29 (m, 1H), 1.63–1.79 (m, 2H), 1.95–2.03 (m, 2H), 2.05–2.18 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.58–2.70 (m, 1H), 2.79–2.90 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.03–3.20 (m, 2H), 3.27–3.34 (m, 2H), 4.08–4.17 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.94–7.06 (m, 4H), 7.15–7.29 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

実施例 9

[0181] [4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物9)

(工程1) 化合物1(300 mg, 0.615 mmol)及びピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(573 mg, 3.08 mmol)を用い、実施例2と同様にして、4-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボ

ニル]ピリジン-2-イルスルホニル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(30 mg, 7.4%)を得た。

ESIMS m/z : 656(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(30 mg, 0.046 mmol)をジクロロメタン(2.0 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.035 mL, 0.457 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=90/10)で精製し、化合物9(7.0 mg, 28%)を得た。

ESIMS m/z : 556(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.63–1.78 (m, 2H), 1.95–2.07 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.80–2.90 (m, 1H), 2.95 (dd, J= 4.8, 4.8 Hz, 4H), 3.07–3.18 (m, 1H), 3.31 (dd, J= 4.8, 4.8 Hz, 4H), 4.25–4.73 (m, 1H), 6.95–7.05 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.16–7.27 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

実施例 10

[0182] [6-(4-アミノピペリジン-1-イルスルホニル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物10)

(工程1) 化合物1(135 mg, 0.277 mmol)及びピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル(554 mg, 2.77 mmol)を用い、実施例2と同様にして、1-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル(178.6 mg, 96 %)を得た。

ESIMS m/z : 670(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる1-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル(175 mg, 0.261 mmol)を用い、

実施例9の工程2と同様にして、化合物10(112.6 mg, 76 %)を得た。

ESIMS m/z : 570($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.55–1.90 (m, 8H), 2.16 (s, 3H), 2.55–2.65 (m, 2H), 2.68–2.92 (m, 4H), 3.48–3.58 (m, 4H), 4.50–4.70 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.08–7.19 (m, 3H), 7.20–7.43 (m, 4H), 8.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

実施例 11

[0183] 4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物11)

化合物1(300 mg, 0.615 mmol)をアセトニトリル(5 mL)に溶解し、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.32 mL, 1.8 mmol)及びオキシ塩化リン(0.17 mL, 1.8 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をアセトニトリル(3 mL)に溶解し、氷冷下、イソオキサゾール-3-アミン(0.45 mL, 6.2 mmol)及びピリジン(0.99 mL, 12 mmol)のアセトニトリル(3 mL)溶液に滴下し、室温で24時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、化合物11(57.6 mg, 17%)を得た。

ESIMS m/z : 554($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.46–1.74 (m, 4H), 1.92–2.03 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.76–2.89 (m, 1H), 3.00–3.21 (m, 1H), 4.25–4.70 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.90–7.19 (m, 8H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H).

実施例 12

[0184] 4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物12)

化合物1(100 mg, 0.205 mmol)及び3-メチルイソオキサゾール-5-アミン(291 mg, 2.96 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物12(18.8 mg, 17%)

を得た。

ESIMS m/z : 568(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.20–1.36 (m, 1H), 1.56–1.76 (m, 2H), 1.92–2.03 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.76–2.89 (m, 1H), 3.00–3.21 (m, 1H), 4.25–4.70 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.90–7.06 (m, 4H), 7.11–7.21 (m, 4H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

実施例 13

[0185] N-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホニル}アセトアミド(化合物13)

酢酸(0.071 mL, 1.23 mmol)をDMF(2.5 mL)に溶解し、CDI(200 mg, 1.23 mmol)を添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物に化合物2(120 mg, 0.247 mmol)及びDBU(0.22 mL, 1.48 mmol)を加え、70℃で18時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0-95/5)で精製し、化合物13(76 mg, 58%)を得た。

ESIMS m/z : 529(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.67–1.76 (m, 2H), 2.00–2.04 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.81–2.89 (m, 1H), 3.10–3.20 (m, 2H), 4.46–4.60 (m, 2H), 6.97–7.06 (m, 4H), 7.17–7.25 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

実施例 14

[0186] 2,2-ジフルオロ-N-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホニル}シクロプロパンカルボキサミド(化合物14)

化合物2(120 mg, 0.247 mmol)及び2,2-ジフルオロプロパンカルボン酸(151 mg, 1.233 mmol)を用い、実施例13と同様にして、化合物14(37 mg, 26%)を得た。

ESIMS m/z : 591(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.62–1.77 (m, 3H), 1.99–2.10 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.65–2.72 (m, 1H), 2.81–2.89 (m, 1H)

, 3.10-3.20 (m, 2H), 4.45-4.53 (m, 2H), 6.97-7.06 (m, 4H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

実施例 15

[0187] 4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物15)

(工程1) US2012/0108566に記載の方法で得られる4-(ベンジルアミノ)-6-クロロニコチン酸(3.55 g, 13.5 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、[4-(ベンジルアミノ)-6-クロロピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(5.66 g, 99%)を得た。

ESIMS m/z : 424(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[4-(ベンジルアミノ)-6-クロロピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(0.5 g, 1.18 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(ベンジルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(0.3 g, 60%)を得た。

ESIMS m/z : 422(M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られる[4-(ベンジルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(0.3 g, 0.71 mmol)、及び25%アンモニア水(0.436 g, 6.41 mmol)を用い、実施例5と同様にして、化合物15(0.17 g, 51%)を得た。

ESIMS m/z : 469(M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.57-1.70 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 2H), 4.26-4.53 (m, 4H), 5.11 (br s, 2H), 6.70 (br t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 6H), 8.22 (s, 1H).

実施例 16

[0188] 4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(プロピルカルバモイル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物16)

化合物15(55 mg, 0.12 mmol)をアセトン(1 mL)に溶解し、炭酸カリウム(32

mg, 0.24 mmol)及びイソシアン酸n-プロピル(15 mg, 0.18 mmol)を加え、還流下2時間撹拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0-95/5)で精製し、化合物16(22 mg, 34%)を得た。

ESIMS m/z : 554(M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.49 (td, J = 14.5, 7.5 Hz, 2H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 1H), 3.06-3.19 (m, 4H), 4.27-4.50 (m, 4H), 5.11 (br s, 2H), 6.73 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.80 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 6H), 8.24 (s, 1H).

実施例 17

[0189] 4-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物17)

(工程1) 4,6-ジクロロニコチン酸メチル(3.0 g, 14.6 mmol)をエタノール(30 mL)に溶解し、2,5-ジメチルアニリン(2.65 g, 21.8 mmol)及び12 mol/L塩酸(0.485 mL, 5.82 mmol)を加え、還流下24時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0~99/1)で精製し、6-クロロ-4-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ニコチン酸メチル(4.23 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 291(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる6-クロロ-4-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ニコチン酸メチル(4.23 g, 14.6 mmol)をエタノール(22 mL)に溶解し、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(22 mL, 87 mmol)を加え、還流下1時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、氷冷下、4 mol/L塩酸(45 mL)を加えた。析出した固体を濾取し、水で洗浄し、6-クロロ-4-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ニ

コチン酸(1.97 g, 49%)を得た。

ESIMS m/z : 277(M + H)⁺

[0190] (工程3) 工程2で得られる6-クロロ-4-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ニコチン酸(1.97 g, 7.12 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、[6-クロロ-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(2.93 g, 94%)を得た。

ESIMS m/z : 438(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる[6-クロロ-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(2.9 g, 6.62 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(2.77 g, 96%)を得た。

ESIMS m/z : 436(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる[4-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(2.7 g, 6.20 mmol)、及び25%アンモニア水(3.80 g, 55.8 mmol)を用い、実施例5と同様にして、化合物17(1.25 g, 39%)を得た。

ESIMS m/z : 517(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.63-1.77 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.97-3.20 (m, 2H), 4.26-4.53 (m, 2H), 5.58 (br s, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

実施例 18

[0191] 4-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソプロピルカルバモイル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物18)

化合物17(80 mg, 0.16 mmol)及びイソシアン酸イソプロピル(16 mg, 0.19 mmol)を用い、実施例16と同様にして、化合物18(33 mg, 35%)を得た。

ESIMS m/z : 602($M + H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.63–1.76 (m, 2H), 1.97–2.01 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.79–2.88 (m, 1H), 3.07–3.17 (m, 2H), 3.85–3.93 (m, 1H), 4.41–4.53 (m, 2H), 6.52 (br t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.98–7.04 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.11–7.21 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

実施例 19

[0192] 4-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニルカルバミン酸エチル(化合物19)

化合物17(120 mg, 0.23 mmol)をアセトニトリル(1 mL)及びジクロロメタン(1 mL)の混合溶媒に溶解し、クロロギ酸エチル(0.33 mL, 0.3 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.1 mL, 0.56 mmol)を加え、室温下で20時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0-95/5)で精製し、化合物19(40 mg, 29%)を得た。

ESIMS m/z : 589($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.64–1.74 (m, 2H), 1.97–2.04 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.80–2.86 (m, 1H), 3.05–3.16 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.40–4.60 (m, 2H), 6.98–7.04 (m, 2H), 7.14–7.19 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H).

実施例 20

[0193] 4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物20)

(工程1) 4,6-ジクロロニコチン酸メチル(5.0 g, 24.3 mmol)及び4-クロロ-2-メチルアニリン(5.15 g, 36.4 mmol)を用い、実施例17の工程1と同様にして、6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸メチル(4.37 g, 58%)を得た。

ESIMS m/z : 311($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸メチル(4.37 g, 14.0 mmol)を用い、実施例17の工程2と同様にして、6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸(4.2 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 297($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られる6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸(4.17 g, 14.0 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、[6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(4.70 g, 73%)を得た。

ESIMS m/z : 458($M + H$)⁺

[0194] (工程4) 工程3で得られる[6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(4.70 g, 10.25 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(3.63 g, 78%)を得た。

ESIMS m/z : 456($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られる[4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.82 g, 3.99 mmol)、及び25%アンモニア水(2.45 g, 35.9 mmol)を用い、実施例5と同様にして、化合物20(0.756 g, 38%)を得た。

ESIMS m/z : 503($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.66–1.77 (m, 2H), 1.98–2.02 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.81–2.88 (m, 1H), 3.03–3.21 (m, 2H), 4.34–4.68 (m, 2H), 5.09 (br s, 2H), 6.99–7.03 (m, 2H), 7.16–7.23 (m, 4H), 7.31 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.33 (s, 1H).

実施例 21

[0195] 4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-N-(シクロプロピルカルバモイル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンア

ミド(化合物21)

化合物20(100 mg, 0.20 mmol)及びイソシアン酸シクロプロピル(20 mg, 0.24 mmol)を用い、実施例16と同様にして、化合物21(48 mg, 41%)を得た。

ESIMS m/z : 586(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.49–0.54 (m, 2H), 0.75–0.77 (m, 2H), 1.65–1.77 (m, 2H), 1.98–2.03 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.60–2.65 (m, 1H), 2.80–2.89 (m, 1H), 3.06–3.18 (m, 2H), 4.34–4.58 (m, 2H), 6.67–6.85 (m, 1H), 6.99–7.04 (m, 2H), 7.16–7.23 (m, 5H), 7.31–7.32 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

実施例 22

[0196] N-(エチルカルバモイル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物22)

化合物2(1.3 g, 2.67 mmol)及びイソシアン酸エチル(0.275 mL, 3.47 mmol)を用い、実施例16と同様にして、化合物22(0.86 g, 58%)を得た。

ESIMS m/z : 558(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.65–1.76 (m, 2H), 1.97–2.07 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.80–2.88 (m, 1H), 3.13–3.29 (m, 4H), 4.38–4.63 (m, 2H), 6.62–6.69 (m, 1H), 6.92–7.04 (m, 4H), 7.16–7.24 (m, 4H), 8.17 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

実施例 23

[0197] N-(エチルカルバモイル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物23)

化合物2(56.0 mg, 0.115 mmol)をアセトン(0.92 mL)に溶解し、イソシアン酸エチル(0.011 mL, 0.138 mmol)及び炭酸カリウム(20.7mg, 0.150 mmol)を加え、120℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、p-トルエンスルホン酸メチル(0.026 mL, 0.173 mmol)を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物に水及び飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタ

ン/酢酸エチル= 1/1)で精製し、化合物23(18.5 mg, 28 %)を得た。

ESIMS m/z : 572(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23–1.31 (m, 2H), 1.65–1.78 (m, 2H), 1.97–2.05 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.80–2.91 (m, 1H), 3.04–3.32 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 6.95–7.08 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.15–7.23 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H).

実施例 24

[0198] 3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸(化合物24)

(工程1) 文献(Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49, p.441)に記載の方法で得られる4,5,6-トリクロロニコチン酸(964 mg, 4.26 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸(1.18 g, 88%)を得た。

ESIMS m/z : 315(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる5,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸(990 mg, 3.14 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.35 g, 90%)を得た。

ESIMS m/z : 476(M + H)⁺

[0199] (工程3) 工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(8.89 g, 18.7 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(7.44 g, 84%)を得た。

ESIMS m/z : 474(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる[5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イ

ル]メタノン(9.90 g, 20.9 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、化合物24(7.78 g, 71%)を得た。

ESIMS m/z : 522($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.35–1.55 (m, 2H), 1.60–1.70 (m, 2H), 1.84–2.04 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.63–3.03 (m, 3H), 3.89–4.09 (m, 1H), 6.94–7.16 (m, 5H), 7.21–7.35 (m, 3H), 7.92 (s, 1H).

実施例 25

[0200] 3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物25)

化合物24(3.00 g, 5.75 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物25(2.24 g, 75%)を得た。

ESIMS m/z : 521($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.39–1.57 (m, 2H), 1.76–1.83 (m, 2H), 2.02–2.24 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.60–2.99 (m, 2H), 3.57–3.64 (m, 1H), 4.23–4.32 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.85–6.92 (m, 1H), 6.97–7.06 (m, 4H), 7.11 (dd, $J = 4.9, 8.8$ Hz, 2H), 8.00 (s, 1H).

実施例 26

[0201] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(m -トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物26)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(700 mg, 3.09 mmol)及び m -トルイジン(0.507 mL, 4.64 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(m -トリルアミノ)ニコチン酸(820 mg, 89%)を得た。

ESIMS m/z : 297($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる5,6-ジクロロ-4-(m -トリルアミノ)ニコチン酸(800 mg, 2.69 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(m -トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.10 g, 89%)を得た。

ESIMS m/z : 458($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.25 g, 2.73 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-6-メルカプト-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.00 g, 80%)を得た。

ESIMS m/z : 456($M + H$)⁺

[0202] (工程4) 工程3で得られる[5-クロロ-6-メルカプト-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(950 mg, 2.08 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(900 mg, 86%)を得た。

ESIMS m/z : 504($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られる3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(800 mg, 1.59 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物26(250 mg, 31%)を得た。

ESIMS m/z : 503($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 1.60–1.95 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.61–2.73 (m, 1H), 2.94–3.10 (m, 1H), 3.45–3.58 (m, 2H), 3.93–4.15 (m, 1H), 6.93–7.09 (m, 6H), 7.14–7.33 (m, 4H), 8.18 (s, 1H).

実施例 27

[0203] 3-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物27)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(500 mg, 2.21 mmol)及び2,4-ジフルオロアニリン(371 mg, 2.87 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 319($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)

ニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.00 g, 2工程収率67%)を得た。

ESIMS m/z : 480(M + H)⁺

[0204] (工程3) 工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(900 mg, 1.87 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 478(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた[5-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸(630 mg, 2工程収率64%)を得た。

ESIMS m/z : 526(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる3-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸(840 mg, 1.60 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物27(92.1 mg, 11%)を得た。

ESIMS m/z : 525(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O, δ): 1.30-1.80 (m, 4H), 1.90-2.20 (m, 1H), 2.60-3.10 (m, 2H), 3.45-3.71 (m, 1H), 3.90-4.20 (m, 1H), 7.05-7.45 (m, 7H), 8.17 (s, 1H).

実施例 28

[0205] 3-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物28)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(500 mg, 2.21 mmol)及び4-クロロ-2-

フルオロアニリン(482 mg, 3.31 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 335(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(900 mg, 2工程収率82%)を得た。

ESIMS m/z : 496(M + H)⁺

[0206] (工程3) 工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(900 mg, 1.87 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 494(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた[5-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 542(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られた3-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、化合物28(50.1 mg, 3工程収率5%)を得た。

ESIMS m/z : 541($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.30–1.80 (m, 4H), 1.85–2.18 (m, 1H), 2.65–3.10 (m, 2H), 3.45–3.70 (m, 1H), 3.90–4.25 (m, 1H), 7.00–7.80 (m, 9H), 8.20 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

実施例 29

[0207] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物29)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(500 mg, 2.21 mmol)及び4-メトキシアニリン(354 mg, 2.87 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 313($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(870 mg, 2工程収率80%)を得た。

ESIMS m/z : 474($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(870 mg, 1.76 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-6-メルカプト-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 472($M + H$)⁺

[0208] (工程4) 工程3で得られた[5-クロロ-6-メルカプト-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-5-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた

。

ESIMS m/z : 520(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られた3-クロロ-5-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、化合物29(36.8 mg, 3工程収率4%)を得た。

。

ESIMS m/z : 519(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.35-1.95 (m, 4H), 2.55-3.10 (m, 3H), 3.55-3.70 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.88-4.20 (m, 1H), 6.85-7.45 (m, 8H), 7.59 (s, 1H).

実施例 30

[0209] 3-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物30)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(500 mg, 2.21 mmol)及び2-フルオロ-4-メトキシアニリン(467 mg, 3.31 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 331(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(700 mg, 2工程収率64%)を得た。

ESIMS m/z : 492(M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(700 mg, 1.42 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精

製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 490($M + H$)⁺

[0210] (工程4) 工程3で得られた[5-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 538($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られた3-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、化合物30(89.9 mg, 3工程収率12%)を得た。

ESIMS m/z : 537($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.30-1.75 (m, 4H), 1.85-2.10 (m, 1H), 2.58-3.10 (m, 2H), 3.35-3.60 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.90-4.20 (m, 1H), 6.70-7.40 (m, 9H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H)

.

実施例 31

[0211] 3-クロロ-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物31)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(500 mg, 2.21 mmol)及び4-フルオロ-3-メチルアニリン(414 mg, 3.31 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 315($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フ

ルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(700 mg, 2工程収率67%)を得た。

ESIMS m/z : 476(M + H)⁺

[0212] (工程3) 工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(700 mg, 1.47 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 474(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた[5-クロロ-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 522(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られた3-クロロ-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、化合物31(106 mg, 3工程収率14%)を得た。

ESIMS m/z : 521(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.30-1.75 (m, 4H), 1.78-2.00 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.58-3.05 (m, 2H), 3.39-3.57 (m, 1H), 3.90-4.12 (m, 1H), 6.88-7.40 (m, 7H), 7.60 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

実施例 32

[0213] 3-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物32)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(500 mg, 2.21 mmol)及び3-フルオロ-4-メトキシアニリン(467 mg, 3.31 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にし、5,6-ジクロロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 331(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にし、[5,6-ジクロロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(940 mg, 2工程収率86%)を得た。

ESIMS m/z : 492(M + H)⁺

[0214] (工程3) 工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(940 mg, 1.91 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にし、[5-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 490(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた[5-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にし、3-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 538(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られた3-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にし、化合物32(81.1 mg, 3工程

収率8%)を得た。

ESIMS m/z : 537(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.35–1.80 (m, 4H), 1.80–2.10 (m, 1H), 2.55–3.10 (m, 2H), 3.48–3.70 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.95–4.30 (m, 1H), 6.80–7.40 (m, 7H), 7.60 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.60 (s, 1H).

実施例 33

[0215] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物33)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(500 mg, 2.21 mmol)及び*o*-トルイジン(355 mg, 3.31 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 297(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(900 mg, 2工程収率88%)を得た。

ESIMS m/z : 458(M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(900 mg, 1.96 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-6-メルカプト-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 456(M + H)⁺

[0216] (工程4) 工程3で得られた[5-クロロ-6-メルカプト-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の

粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 504(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られた3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、化合物33(31.0 mg, 3工程収率3%)を得た。

ESIMS m/z : 503(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O, δ): 1.30-1.75 (m, 4H), 1.75-1.95 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.55-2.93 (m, 3H), 3.80-4.10 (m, 1H), 7.00-7.45 (m, 8H), 8.09 (s, 1H).

実施例 34

[0217] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物34)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(500 mg, 2.21 mmol)及び2,4,5-トリフルオロアニリン(487 mg, 3.31 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 337(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(900 mg, 2工程収率82%)を得た。

ESIMS m/z : 498(M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(900 mg, 1.81 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-6-メルカプト-4-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 496(M + H)⁺

[0218] (工程4) 工程3で得られた[5-クロロ-6-メルカプト-4-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 544(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られた3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、化合物34(40.0 mg, 3工程収率4%)を得た。

ESIMS m/z : 543(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O, δ): 1.30-1.85 (m, 4H), 1.95-2.25 (m, 1H), 2.60-3.15 (m, 2H), 3.40-3.75 (m, 1H), 4.05-4.25 (m, 1H), 7.05-7.80 (m, 6H), 8.24 (s, 1H).

実施例 35

[0219] 4-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}-N-メチルモルホリン-3-カルボキサミド(化合物35)

(工程1) 化合物24(193 mg, 0.370 mmol)及びモルホリン-3-カルボン酸メチル(1343 mg, 9.25 mmol)を用い、実施例2と同様にして、4-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}モルホリン-3-カルボン酸メチル(150.4 mg, 63%)を得た。

ESIMS m/z : 649(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}モルホリン-3-カルボン酸メチル(146 mg, 0.225 mmol)を用い、実施例6の工程2と同様にして、4-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェ

ニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}モルホリン-3-カルボン酸(51 mg, 36%)を得た。

ESIMS m/z : 635(M + H)⁺

[0220] (工程3) 工程2で得られる4-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}モルホリン-3-カルボン酸(50 mg, 0.079 mmol)を用い、実施例6の工程3と同様にして、化合物35(43.2 mg, 85%)を得た。

ESIMS m/z : 648(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.25-1.70 (m, 4H), 1.71-1.90 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.55-2.73 (m, 1H), 2.73-3.05 (m, 5H), 3.38-3.99 (m, 5H), 4.10-4.62 (m, 2H), 4.69-4.91 (m, 1H), 6.70-7.18 (m, 6H), 7.18-7.40 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.60-8.92 (m, 1H).

実施例 36

[0221] 1-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド(化合物36)

(工程1) 化合物24(97 mg, 0.185 mmol)及び1-アミノシクロプロパンカルボン酸エチル塩酸塩(306 mg, 1.85 mmol)を用い、実施例2と同様にして、1-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}シクロプロパンカルボン酸エチル(71 mg, 61%)を得た。

ESIMS m/z : 633(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる1-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}シクロプロパンカルボン酸エチル(68 mg, 0.107 mmol)を用い、実施例6の工程2と同様にして、1-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}シクロプロパンカルボン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 605(M + H)⁺

[0222] (工程3) 工程2で得られた1-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}シクロプロパンカルボン酸の粗生成物を用い、実施例6の工程3と同様にして、化合物36(50.7 mg, 2工程収率70%)を得た。

ESIMS m/z : 618(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.19-1.31 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.75-1.87 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 1H), 2.78-3.00 (m, 4H), 3.48-3.64 (m, 1H), 4.21-4.35 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.87-7.08 (m, 4H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 8.02 (s, 1H).

実施例 37

[0223] (2S, 3R)-2-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-3-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド(化合物37)

(工程1) 化合物24(193 mg, 0.370 mmol)及び(2S, 3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸メチル塩酸塩(1699 mg, 9.25 mmol)を用い、実施例2と同様にして、(2S, 3R)-2-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-3-ヒドロキシブタン酸メチル(189.4 mg, 80 %)を得た。

ESIMS m/z : 637(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる(2S, 3R)-2-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-3-ヒドロキシブタン酸メチル(189 mg, 0.297 mmol)を用い、実施例6の工程2と同様にして、(2S, 3R)-2-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-3-ヒドロキシブタン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 623(M + H)⁺

[0224] (工程3) 工程2で得られた(2S, 3R)-2-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-3-ヒドロキシブタン酸の粗生成物を用い、実施例6の工程3と同様にして、化合物37(97.6 mg, 2工程収率52%)を得た。

ESIMS m/z : 636(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.32-1.52 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.59-2.70 (m, 1H), 2.76-3.20 (m, 5H), 3.48-3.62 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.17-4.32 (m, 1H), 4.48-4.60 (m, 1H), 5.97-6.04 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 6.96-7.14 (m, 6H), 7.76-7.88 (m, 1H), 8.02 (s, 1H).

実施例 38

[0225] 3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物38)

化合物24(80.0 mg, 0.153 mmol)及び4-メトキシアニリン(365 mg, 2.96 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物38(52.7 mg, 57%)を得た。

ESIMS m/z : 627(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.38-1.44 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 2.03-2.26 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.59-2.70 (m, 1H), 2.79-2.98 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.20-4.32 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.78-6.92 (m, 3H), 6.96-7.05 (m, 4H), 7.07-7.13 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H), 8.07 (s, 1H).

実施例 39

[0226] 3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物39)

化合物24(80.0 mg, 0.153 mmol)及び1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(431 mg 4.44 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物39(43.5 mg, 49%)を得た。

ESIMS m/z : 601($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.35–1.55 (m, 2H), 1.73–1.82 (m, 2H), 2.03–2.26 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.55–2.70 (m, 1H), 2.75–2.94 (m, 1H), 3.53–3.63 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.20–4.32 (m, 1H), 6.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.83–6.90 (m, 1H), 6.95–7.04 (m, 4H), 7.10 (dd, $J = 4.9, 8.8$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).

実施例 40

[0227] 3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物40)

化合物24(100 mg, 0.205 mmol)及び5-メチルイソオキサゾール-3-アミン(545 mg 5.55 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物40 (62.0 mg, 56%)を得た。

ESIMS m/z : 602($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.38–1.57 (m, 2H), 1.75–1.82 (m, 2H), 2.03–2.26 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.58–2.68 (m, 1H), 2.81–2.90 (m, 1H), 3.53–3.63 (m, 1H), 4.20–4.32 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.84–6.93 (m, 1H), 6.96–7.04 (m, 5H), 7.07–7.13 (m, 2H), 8.04 (s, 1H).

実施例 41

[0228] 3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物41)

化合物24(100 mg, 0.205 mmol)及び3-メチルイソオキサゾール-5-アミン(545 mg, 5.55 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物41(41.5 mg, 37%)を得た。

ESIMS m/z : 602($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.35–1.55 (m, 2H), 1.70–1.80 (m, 2H), 2.03–2.26 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.55–2.70 (m, 1H), 2.75–2.94 (m, 1H), 3.53–3.63 (m, 1H), 4.20–4.32 (m, 1

H), 5.66 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.82–6.91 (m, 1H), 6.95–7.04 (m, 5H), 7.07–7.14 (m, 2H), 7.98 (s, 1H).

実施例 42

[0229] N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物42)

化合物24(100 mg, 0.205 mmol)及び5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-アミン(778 mg 5.55 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物42(71.2 mg, 60%)を得た。

ESIMS m/z: 644(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.29(s, 9H), 1.35–1.55 (m, 2H), 1.73–1.82 (m, 2H), 2.03–2.26 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.55–2.70 (m, 1H), 2.75–2.94 (m, 1H), 3.53–3.63 (m, 1H), 4.20–4.32 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.84–6.92 (m, 1H), 6.97–7.04 (m, 4H), 7.07–7.13 (m, 2H), 8.06 (s, 1H).

実施例 43

[0230] 3-クロロ-N-(エチルカルバモイル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物43)

化合物25(41.1 mg, 0.0790 mmol)及びイソシアン酸エチル(0.0069 mL, 0.087 mmol)を用い、実施例16と同様にして、化合物43(30.0 mg, 64%)を得た。

ESIMS m/z: 592(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.39–1.51 (m, 1H), 1.56–1.71 (m, 3H), 1.82–2.01 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.59–2.91 (m, 2H), 2.99–3.08 (m, 2H), 3.48–3.59 (m, 1H), 3.89–4.04 (m, 1H), 6.47–6.54 (m, 1H), 6.96–7.20 (m, 5H), 7.21–7.36 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).

実施例 44

[0231] 4-(ベンジルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物44)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(500 mg, 2.21 mmol)をアセトニトリル(20 mL)に溶解し、ベンジルアミン(237 mg, 2.21 mmol)及びトリエチルアミン(0.90 mL, 4.4 mmol)を加え、80°Cで6時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、4-(ベンジルアミノ)-5,6-ジクロロニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 297(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた4-(ベンジルアミノ)-5,6-ジクロロニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、[4-(ベンジルアミノ)-5,6-ジクロロピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(520 mg, 2工程収率51%)を得た。

ESIMS m/z : 458(M + H)⁺

[0232] (工程3) 工程2で得られる[4-(ベンジルアミノ)-5,6-ジクロロピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(520 mg, 1.13 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(ベンジルアミノ)-5-クロロ-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 456(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた[4-(ベンジルアミノ)-5-クロロ-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸(140 mg, 2工程収率13%)を得た。

ESIMS m/z : 504(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる4-(ベンジルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸(490 mg, 0.97 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物44(7.8 mg, 2%)を得た。

ESIMS m/z : 503(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O, δ): 1.45-1.70 (

m, 2H), 1.70–1.95 (m, 2H), 2.35–2.60 (m, 1H), 2.70–3.40 (m, 2H), 3.90–4.20 (m, 1H), 4.48–4.70 (m, 3H), 7.00–7.55 (m, 9H), 8.06 (s, 1H).

実施例 45

[0233] 3-クロロ-4-(シクロヘキシルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物45)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(500 mg, 2.21 mmol)及びシクロヘキシルアミン(350 mg, 3.53 mmol)を用い、実施例44の工程1と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(シクロヘキシルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 289(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-(シクロヘキシルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(シクロヘキシルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 450(M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られた[5,6-ジクロロ-4-(シクロヘキシルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-4-(シクロヘキシルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 448(M + H)⁺

[0234] (工程4) 工程3で得られた[5-クロロ-4-(シクロヘキシルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-4-(シクロヘキシルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 496(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られた3-クロロ-4-(シクロヘキシルアミノ)-5-[4-(4-フル

オロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、化合物45(77.7 mg, 5工程収率4%)を得た。

ESIMS m/z : 495(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O, δ): 1.05-2.15 (m, 14H), 2.75-3.05 (m, 2H), 3.05-3.75 (m, 3H), 4.59-4.81 (m, 1H), 7.10-7.50 (m, 4H), 7.90-8.20 (m, 1H).

実施例 46

[0235] 4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物46)
(工程1) 実施例20の工程2で得られる6-クロロ-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸(0.75 g, 2.52 mmol)、及び3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩(0.684 g, 3.03 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、[6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル](3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン(1.18 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 468(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル](3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン(1.08 g, 2.31 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル](3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン(1.10 g, 93%)を得た。

ESIMS m/z : 466(M + H)⁺

[0236] (工程3) 工程2で得られる[4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル](3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン(0.2 g, 0.43 mmol)をアセトニトリル(2.15 mL)に溶解し、氷冷下、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド(0.32 g, 1.72 mmol)、水(0.019 mL, 1.07 mmol)及びN-クロロスクシンイミド(0.17 g, 1.29 mmol)を加え、30分間攪拌した。反応混合物に25%アンモニア水(0.146 g 2.15 mmol)を

添加し、0℃にて30分間撹拌した。反応混合液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0-92/8)で精製し、化合物46(0.2 g, 91%)を得た。

ESIMS m/z : 513(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.85-2.00 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 3.46-3.63 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.09 (br s, 2H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.19-7.35 (m, 9H), 8.25 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

実施例 47

[0237] 4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-N-シクロプロピルカルバモイル-5-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物47)

化合物46(80 mg, 0.16 mmol)及びイソシアン酸シクロプロピル(16 mg, 0.19 mmol)を用い、実施例16と同様にして、化合物47(27 mg, 29%)を得た。

ESIMS m/z : 596(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.48-0.52 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.81 (br s, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 9H), 8.34 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

実施例 48

[0238] 3-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物176)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(400 mg, 1.77 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル](4,5,6-トリクロロピリジン-3-イル)メタノン(650 mg, 95%)を得た。

ESIMS m/z : 387(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル](4,5,6-トリクロロピリジン-3-イル)メタノン(400 mg, 1.03 mmol)、及び3-クロロアニリン(0.14 mL, 1.3 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェ

ニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(250 mg, 51%)を得た。

ESIMS m/z : 478(M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(250 mg, 0.522 mmol)をDMF(2.61 mL)に溶解し、硫化水素ナトリウム・n水和物(146 mg, 1.83 mmol)を加え、80℃で2時間攪拌した。残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0-95/5)で精製し、[5-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(259 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 476(M + H)⁺

[0239] (工程4) 工程3で得られる[5-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(259 mg, 0.544 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸(196 mg, 69%)を得た。

ESIMS m/z : 524(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる3-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸(196 mg, 0.374 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物176(20.0 mg, 10%)を得た。

ESIMS m/z : 523(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.48-1.58 (m, 3H), 1.75-1.87 (m, 2H), 2.66 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.99-7.07 (m, 3H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H).

実施例 49

[0240] 3-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物177)

(工程1) 実施例48の工程1で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル](4,5,6-トリクロロピリジン-3-イル)メタノン(900 mg, 2.32 mmol)、及び4-クロロ-2-メチルアニリン(427 mg, 3.02 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.25 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 492(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[5,6-ジクロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(500 mg, 1.01 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(350 mg, 70%)を得た。

ESIMS m/z : 490(M + H)⁺

[0241] (工程3) 工程2で得られる[5-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(250 mg, 0.510 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 538(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた3-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、化合物177(25.9 mg, 2工程収率12%)を得た。

ESIMS m/z : 537(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.30-1.75 (m, 4H), 1.80-2.10 (m, 1H), 2.09-2.30 (s, 3H), 2.60-2.95 (m, 2H), 3.40-3.70

(s, 1H), 3.80-4.15 (s, 1H), 7.00-7.40 (m, 7H), 8.10 (s, 1H).

実施例 50

[0242] 3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N'-ベンゾイルピリジン-2-スルホンイミダミド(化合物194)

(工程1) 実施例24の工程3で得られる[5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(258 mg, 0.544 mmol)をメタノール(7.8 mL)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(203 mg, 1.143 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルフィン酸メチルの粗生成物を得て、精製することなく次の工程に用いた。

ESIMS m/z: 520(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルフィン酸メチルの粗生成物をTHF(5.4 mL)に溶解し、-78℃でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0 mol/L, THF溶液, 2.42 mL, 2.42 mmol)を滴下した。氷冷下、20分間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温にて15分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/5)で精製し、3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルフィンアミド(168 mg, 2工程収率62%)を得た。

ESIMS m/z: 505(M + H)⁺

[0243] (工程3) 工程2で得られる3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルフィ

ンアミド(168 mg, 0.344 mmol)をTHF(3.3 mL)に溶解し、 -78°C にてn-ブチルリチウム(1.64 mol/L, ヘキサン溶液, 0.428 mL, 0.701 mmol)及び安息香酸無水物(79 mg, 0.351 mmol)を加え、15分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/2)で精製し、N-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルフィニル}ベンズアミド(100 mg, 49%)を得た。

ESIMS m/z : 609(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られるN-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルフィニル}ベンズアミド(87.0 mg, 0.143 mmol)をアセトニトリル(1.4 mL)に溶解し、N-クロロスクシンイミド(22.9 mg, 0.171 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、ヘキサメチルジシラザン(0.060 mL, 0.286 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール= 20/1)で精製後、アセトニトリルでリスラリーし、3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N'-ベンゾイルピリジン-2-スルホンイミダミド(50.6 mg, 57%)を得た。

ESIMS m/z : 624(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.36-1.52 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.91-2.25 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 3H), 2.75-3.04 (m, 1H), 3.54-3.72 (m, 1H), 4.18-4.38 (m, 1H), 6.57-6.72 (m, 3H), 6.83-6.90 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.43 (t, J= 7.7 Hz, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.21 (s, 1H).

実施例 51

[0244] 3-クロロ-5-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-4-(4-フルオロ

-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物195)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸エチル(2.0 g, 7.86 mmol)及び4-フルオロ2-メチルアニリン(1.48 g, 11.8 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様に、5,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸エチル(1.64 g, 61%)を得た。

ESIMS m/z : 343($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる5,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸エチル(1.00 g, 2.91 mmol)をDMF(8 mL)に溶解させ、硫化水素ナトリウム・n水和物(0.467 g, 5.83 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトニコチン酸エチル(900 mg, 91%)を得た。

ESIMS m/z : 341($M + H$)⁺

[0245] (工程3) 工程2で得られる5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトニコチン酸エチル(0.60 g, 1.76 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、30%過酸化水素水溶液(8.99 mL, 88 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に12 mol/L 塩酸(0.44 mL, 5.28 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=1/4)で精製し、3-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(500 mg, 73%)を得た。

ESIMS m/z : 389($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる3-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(500 mg, 1.29 mmol)を用い、実施例2と同様に、5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸エチル(280 mg, 56%)を得た。

ESIMS m/z : 388(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸エチル(250 mg, 0.645 mmol)をTHF(4 mL)に溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(2.58 mL, 2.58 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(220 mg, 95%)を得た。

ESIMS m/z : 360(M + H)⁺

[0246] (工程6) 工程5で得られる5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(25 mg, 0.069 mmol)及び4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(31 mg, 0.139 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして化合物195(30 mg, 82%)を得た。

ESIMS m/z : 528(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.00-2.15 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.98-3.07 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 6.94-7.01 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.38-7.62 (m, 6H), 8.20 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H).

実施例 52

[0247] 4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物196)

(工程1) 文献(Journal of Heterocyclic Chemistry, 1999, 36, p.953)に記載の方法で得られる4,6-ジクロロ-5-メチルニコチン酸(1.00 g, 4.85 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.60 g, 90%)を得た。

ESIMS m/z : 367(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(236 mg, 0.643 mmol)、及び4-

クロロ-2-メチルアニリン(227 mg, 1.61 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(273 mg, 90%)を得た。

ESIMS m/z : 472(M + H)⁺

[0248] (工程3) 工程2で得られる[6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(270 mg, 0.572 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(164 mg, 61%)を得た。

ESIMS m/z : 470(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる[4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(163 mg, 0.347 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(167mg, 93%)を得た。

ESIMS m/z : 518(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(164 mg, 0.317 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物196(25.1 mg, 15%)を得た。

ESIMS m/z : 517(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.34-1.62 (m, 2H), 1.69-1.99 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.52-2.83 (m, 2H), 2.93-3.27 (m, 1H), 3.66-3.96 (m, 1H), 4.56-4.78 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 6.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

実施例 53

[0249] 4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カル

ボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物197)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(236 mg, 0.643 mmol)、及び3-クロロアニリン(205 mg, 1.61 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(223 mg, 76%)を得た。

ESIMS m/z : 458(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(220 mg, 0.480 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(182 mg, 83%)を得た。

ESIMS m/z : 456(M + H)⁺

[0250] (工程3) 工程2で得られる[4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(180 mg, 0.395 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(174 mg, 87%)を得た。

ESIMS m/z : 504(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(164 mg, 0.317 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物197(9.2 mg, 5.4%)を得た。

ESIMS m/z : 503(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.35-1.69 (m, 2H), 1.69-1.96 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.48-2.66 (m, 1H), 2.66-2.82 (m, 1H), 3.08-3.30 (m, 1H), 3.68-3.90 (m, 1H), 4.51-4.72 (m, 1H), 5.53-5.76 (m, 2H), 6.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.93-7.10

(m, 5H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H).

実施例 54

[0251] 3-クロロ-N'-(エチルカルバモイル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物198)

(工程1) 実施例50の工程2で得られる3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルフィンアミド(102 mg, 0.202 mmol)、及びイソシアン酸エチル(0.017 mL, 0.212 mmol)を用いて、実施例50の工程3と同様にして、3-クロロ-N-(エチルカルバモイル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルフィンアミド(33.4 mg, 29%)を得た。

ESIMS m/z: 576(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる3-クロロ-N-(エチルカルバモイル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルフィンアミド(31.0 mg, 0.054 mmol)を用いて、実施例50の工程4と同様にして、化合物198(12.6 mg, 40%)を得た。

ESIMS m/z: 591(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.92-2.26 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.74-3.02 (m, 1H), 3.11-3.32 (m, 2H), 3.56-3.73 (m, 1H), 4.19-4.37 (m, 1H), 5.20 (br s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.74 (br s, 2H), 6.89 (dt, J = 2.7, 8.2 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 4H), 7.11 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H).

実施例 55

[0252] 3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンイミダミド(化合物200)

(工程1) 実施例50の工程2で得られる3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン

-2-スルフィンアミド(126 mg, 0.250 mmol)、及び二炭酸ジ-tert-ブチル(57.2 mg, 0.262 mmol)を用いて、実施例50の工程3と同様にして、tert-ブチル 3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルフィニルカルバマート(96.0 mg, 64%)を得た。

ESIMS m/z : 605(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られるtert-ブチル 3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルフィニルカルバマート(93.0 mg, 0.154 mmol)を用いて、実施例50の工程4と同様にして、3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N'-tert-ブトキシカルボニルピリジン-2-スルホンイミダミド(22.5 mg, 24%)を得た。

ESIMS m/z : 620(M + H)⁺

[0253] (工程3) 工程2で得られる3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N'-tert-ブトキシカルボニルピリジン-2-スルホンイミダミド(20.0 mg, 0.032 mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.248 mL, 3.23 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール= 10/1)で精製し、化合物200 (16.6 mg, 99%)を得た。

ESIMS m/z : 520(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.37-1.54 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.64 (tt, J= 3.6, 12.2 Hz, 1H), 2.78-3.04 (m, 1H), 3.53-3.70 (m, 1H), 4.21-4.36 (m, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.89 (td, J = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 6.96-7.05 (m, 4H), 7.07-7.14 (m, 2H), 8.03 (s, 1H).

実施例 56

[0254] [5-クロロ-6-(エチルスルホニル)-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物204)

(工程1) 実施例33の工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(148 mg, 0.323 mmol)をDMF(1.5 mL)に溶解し、ナトリウムエタンチオレート(102 mg, 0.969 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル= 2/1)で精製し、[5-クロロ-6-(エチルチオ)-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(100 mg, 64%)を得た。

ESIMS m/z : 484(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[5-クロロ-6-(エチルチオ)-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(47 mg, 0.097 mmol)をジクロロメタン(1.0 mL)に溶解し、氷冷下、*m*-クロロ過安息香酸(36.9 mg, 0.214 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル= 2/1)で精製し、化合物204(26.1 mg, 52%)を得た。

ESIMS m/z : 516(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.36–1.46 (m, 2H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.69–1.83 (m, 2H), 1.88–2.12 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (tt, J = 3.6, 0.5 Hz, 1H), 2.76–3.01 (m, 1H), 3.52–3.76 (m, 3H), 4.16–4.27 (m, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.95–7.05 (m, 3H), 7.05–7.12 (m, 2H), 7.20 (dt, J = 9.7, 3.9 Hz, 2H), 7.27–7.32 (m, 1H), 8.10 (s, 1H).

実施例 57

[0255] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(*m*-トリルチオ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物210)

(工程1) 60%水素化ナトリウム(203 mg, 5.08 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、氷冷下、2-プロパノール(0.19 mL, 2.4 mmol)及び4,5,6-トリクロロニコチン酸(500 mg, 2.21 mmol)のTHF(2 mL)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応

混合物に1 mol/L塩酸(5.5 mL, 5.5 mmol)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、5,6-ジクロロ-4-イソプロポキシニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 250(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-イソプロポキシニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、(5,6-ジクロロ-4-イソプロポキシピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(780 mg, 2工程収率86%)を得た。

ESIMS m/z : 411(M + H)⁺

[0256] (工程3) 工程2で得られる(5,6-ジクロロ-4-イソプロポキシピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(760 mg, 1.85 mmol)をDMF(9.0 mL)に溶解し、硫化水素ナトリウム・n水和物(518 mg, 6.47 mmol)を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、(5-クロロ-4-イソプロポキシ-6-メルカプトピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(626 mg, 83%)を得た。

ESIMS m/z : 409(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる(5-クロロ-4-イソプロポキシ-6-メルカプトピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(149 mg, 0.364 mmol)を用い、実施例46の工程3と同様にして、3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-イソプロポキシピリジン-2-スルホンアミド(138 mg, 83%)を得た。

ESIMS m/z : 456(M + H)⁺

[0257] (工程5) 工程4で得られる3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-イソプロポキシピリジン-2-スルホンアミド(143 mg, 0.314

mmol)をトルエン(6.3 mL)に溶解し、塩化アルミニウム(209 mg, 1.57 mmol)を加え、70°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=6/1)で精製し、3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-ヒドロキシピリジン-2-スルホンアミド(121 mg, 93%)を得た。

ESIMS m/z : 414(M + H)⁺

(工程6) 工程5で得られる3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-ヒドロキシピリジン-2-スルホンアミド(217 mg, 0.524 mmol)をアセトニトリル(2.6 mL)に溶解し、オキシ塩化リン(0.22 mL, 2.4 mmol)を加え、還流下、7.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応混合物を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(208 mg, 92%)を得た。

ESIMS m/z : 432(M + H)⁺

[0258] (工程7) 工程6で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(25.9 mg, 0.060 mmol)、及び3-メチルベンゼンチオール(0.011 mL, 0.096 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、化合物210(29.8 mg, 96%)を得た。

ESIMS m/z : 520(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.42-1.98 (m, 5H), 2.30-2.38 (m, 3H), 2.43-3.19 (m, 2H), 3.36-3.45 (m, 1H), 4.55-4.83 (m, 1H), 5.26-5.30 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.05-7.25 (m, 6H), 8.30-8.35 (s, 1H).

実施例 58

[0259] N-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-スルファモイルピリジン-4-イル}ベンズアミド(化合物211)

(工程1) 実施例48の工程1で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-

イル](4,5,6-トリクロロピリジン-3-イル)メタノン(123 mg, 0.317 mmol)、及び(4-メトキシフェニル)メタンアミン(0.053 mL, 0.41 mmol)を用い、実施例44の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 488(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた[5,6-ジクロロ-4-(4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物をジクロロメタン(2.0 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.50 mL, 6.5 mmol)を加え、室温で11時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/0-1/1)で精製し、(4-アミノ-5,6-ジクロロピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(90.3 mg, 2工程収率77%)を得た。

ESIMS m/z : 368(M + H)⁺

[0260] (工程3) 工程2で得られる(4-アミノ-5,6-ジクロロピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(77.0 mg, 0.209 mmol)をジクロロメタン(3.0 mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(0.61 mL, 4.4 mmol)、塩化ベンゾイル(1.3 mL, 1.3 mmol)及びDMAP(25.6 mg, 0.208 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水及び飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/0-1/1)で精製し、N-ベンゾイル-N-{2,3-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-4-イル}ベンズアミド(117 mg, 97%)を得た。

ESIMS m/z : 576(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られるN-ベンゾイル-N-{2,3-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-4-イル}ベンズアミド(117 mg, 0.202 mmol)を用い、実施例57の工程3と同様にして、N-ベンゾイル-N-{3-ク

クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-メルカプトピ
リジン-4-イル}ベンズアミド(49.3 mg, 42%)を得た。

ESIMS m/z : 574(M + H)⁺

[0261] (工程5) 工程4で得られるN-ベンゾイル-N-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェ
ニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-メルカプトピリジン-4-イル}ベンズアミ
ド(49.3 mg, 0.086 mmol)をメタノール(3.0 mL)に溶解し、炭酸カリウム(11.
9 mg, 0.086 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した後、還流下、22.5時間攪
拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽
出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/0-1/1)
で精製し、N-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニ
ル]-2-メルカプトピリジン-4-イル}ベンズアミド(27.6 mg, 68%)を得た。

ESIMS m/z : 470(M + H)⁺

(工程6) 工程5で得られるN-{3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジ
ン-1-カルボニル]-2-メルカプトピリジン-4-イル}ベンズアミド(117 mg, 0.2
02 mmol)を用い、実施例46の工程3と同様にして、化合物211(2.9 mg, 16%)を
得た。

ESIMS m/z : 517(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.58-1.78 (m, 2H),
1.96-2.06 (m, 2H), 2.81 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.29-3.45 (m, 1H), 3.94
(d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.53-4.81 (m, 1H), 6.37 (br s, 2H), 7.02 (t, J
= 8.4 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.52-7.62 (m, 3H), 8.
03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

実施例 59

[0262] 4-ベンジル-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]
ピリジン-2-スルホンアミド (化合物212)

実施例57の工程6で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペ
リジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(20.0 mg, 0.0460 mmol)、
及び[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-

クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリド(PEPPSI™, 9.4 mg, 0.014 mmol)をTHF(1.0 mL)に溶解し、0.5 mol/Lベンジル亜鉛ブロミド/THF溶液(0.28 mL, 0.14 mmol)を加え、室温で12時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/0-0/1)及び分取HPLC(Waters社製XBridge™)(アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液)で精製し、化合物212(3.0 mg, 13%)を得た。

ESIMS m/z : 488(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.53-1.74 (m, 2H), 1.77-2.07 (m, 2H), 2.46-2.64 (m, 2H), 2.69-3.27 (m, 2H), 4.08-4.48 (m, 1H), 4.50-4.64 (m, 1H), 4.69-4.93 (m, 1H), 5.26 (br s, 2H), 6.94-7.01 (m, 3H), 7.08-7.21 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 2H), 8.24-8.28 (m, 1H).

実施例 60

[0263] 3-クロロ-5-[5-(4-フルオロフェニル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル]-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物213)(工程1) ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(300 mg, 1.41 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解し、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(0.20 mL, 1.84 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(35 mg, 0.057 mmol)、tert-ブトキシナトリウム(217 mg, 2.26 mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(26 mg, 0.028 mmol)を加え、85°Cで12時間撹拌した。反応混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=3/2)で精製し、5-(4-フルオロフェニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(140 mg, 32%)を得た。

ESIMS m/z : 307(M + H)⁺.

[0264] (工程2) 工程1で得られる5-(4-フルオロフェニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]

]ピロール-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(130 mg, 0.424 mmol)を酢酸エチル(1 mL)に溶解し、4 mol/L塩酸/酢酸エチル溶液(0.530 mL, 2.12 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することで、2-(4-フルオロフェニル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール塩酸塩(100 mg, 97%)を得た。

ESIMS m/z : 207(M + H)⁺

(工程3) 4,5,6-トリクロロニコチン酸エチル(1.50 g, 5.89 mmol)及びm-トリルイジン(0.695 g, 6.48 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(m-トリルアミノ)ニコチン酸エチル(1.00 g, 52%)を得た。

ESIMS m/z : 325(M + H)⁺.

(工程4) 工程3で得られる5,6-ジクロロ-4-(m-トリルアミノ)ニコチン酸エチル(0.95 g, 2.92 mmol)を用い、実施例51の工程2と同様にして、5-クロロ-6-メルカプト-4-(m-トリルアミノ)ニコチン酸エチル(0.9 g, 95%)を得た。

ESIMS m/z : 323(M + H)⁺

[0265] (工程5) 工程4で得られる5-クロロ-6-メルカプト-4-(m-トリルアミノ)ニコチン酸エチル(0.8 g, 2.48 mmol)を用い、実施例51の工程3と同様にして、3-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-4-(m-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 371(M + H)⁺

(工程6) 工程5で得られた3-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-4-(m-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、5-クロロ-6-スルファモイル-4-(m-トリルアミノ)ニコチン酸エチル(370 mg, 2工程収率40%)を得た。

ESIMS m/z : 370(M + H)⁺

(工程7) 工程6で得られる5-クロロ-6-スルファモイル-4-(m-トリルアミノ)ニコチン酸エチル(350 mg, 0.946 mmol)を用い、実施例51の工程5と同様にして、5-クロロ-6-スルファモイル-4-(m-トリルアミノ)ニコチン酸(320 mg, 99%)を得た。

ESIMS m/z : 342(M + H)⁺

(工程8) 工程2で得られる2-(4-フルオロフェニル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール塩酸塩(27 mg, 0.110 mmol)、及び工程7で得られる5-クロロ-6-スルファモイル-4-(*m*-トリルアミノ)ニコチン酸(25 mg, 0.073 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、化合物213 (33 mg, 85%)を得た。

ESIMS m/z : 530($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.22 (s, 3H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H), 3.44-3.51 (m, 2H), 6.46-6.52 (m, 2H), 6.77-6.93 (m, 3H), 7.02 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.62 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.70 (s, 1H).

実施例 61

[0266] 3-クロロ-5-[2',4'-ジヒドロ-1'-H-スピロ[ピペリジン-4,3'-キノリン]-1-イルカルボニル]-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物218) (工程1) 2',4'-ジヒドロ-1'-H-スピロ[ピペリジン-4,3'-キノリン]-1-カルボン酸tert-ブチル(200 mg, 0.661 mmol)をTHF (3 mL)に溶解し、ベンジルオキシカルボニルクロリド(0.208 mL, 1.45 mmol)及び炭酸カリウム(274 mg, 1.98 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、1'-H-スピロ[ピペリジン-4,3'-キノリン]-1,1' (2'H,4'H)-ジカルボン酸1'-ベンジル 1-tert-ブチルの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 437($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られた1'-H-スピロ[ピペリジン-4,3'-キノリン]-1,1' (2'H,4'H)-ジカルボン酸1'-ベンジル 1-tert-ブチルの粗生成物を用い、実施例60の工程2と同様にして、2',4'-ジヒドロ-1'-H-スピロ[ピペリジン-4,3'-キノリン]-1'-カルボン酸ベンジル(100 mg, 2工程収率45%)を得た。

ESIMS m/z : 337($M + H$)⁺

[0267] (工程3) 工程2で得られる2',4'-ジヒドロ-1'-H-スピロ[ピペリジン-4,3'-キノリン]-1'-カルボン酸ベンジル(74 mg, 0.219 mmol)、及び実施例60の工程7で

得られる5-クロロ-6-スルファモイル-4-(*m*-トリルアミノ)ニコチン酸(50 mg, 0.146 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、1-[5-クロロ-6-スルファモイル-4-(*m*-トリルアミノ)ニコチノイル]-2',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4,3'-キノリン]-1'-カルボン酸ベンジル(70 mg, 73%)を得た。

ESIMS m/z : 660($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる1-[5-クロロ-6-スルファモイル-4-(*m*-トリルアミノ)ニコチノイル]-2',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4,3'-キノリン]-1'-カルボン酸ベンジル(50 mg, 0.076 mmol)をメタノール(4 mL)に溶解し、ThalesNano社H-Cube(登録商標)フロー式水素化反応装置を通過させた。カートリッジは10% Pd/C Cat Cart 30を使用し、full H₂ modeで、温度を30℃、流速を1 mL/minと設定した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣を分取HPLC(Waters社製 XBridge™)(アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液)で精製し、化合物218(11 mg, 28%)を得た。

ESIMS m/z : 526($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.23-1.34 (m, 7H), 2.38 (s, 3H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 5.75 (br s, 2H), 6.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).

実施例 62

[0268] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(1-フェニルエチルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物220)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(450 mg, 1.23 mmol)、及び1-フェニルエタン-1-アミン(595 mg, 4.91 mmol)を用い、実施例44の工程1と同様にして、[6-クロロ-5-メチル-4-(1-フェニルエチルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(460 mg, 83%)を得た。

ESIMS m/z : 452($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-5-メチル-4-(1-フェニルエチルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(340 mg, 0.750 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-5-メチル-4-(1-フェニルエチルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノン(310 mg, 92%)を得た。

ESIMS m/z : 450(M + H)⁺

[0269] (工程3) 工程2で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-5-メチル-4-(1-フェニルエチルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノン(150 mg, 0.330 mmol)、及び3 mol/L塩酸(0.6 mL, 2.0 mmol)をアセトニトリル(3.0 mL)に溶解し、氷冷下5%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(2.00 g, 1.35 mmol)を滴下し、0℃で15分間攪拌した。反応混合物に飽和アンモニア水溶液(1.0 mL)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取HPLC(Waters社製 XBridge™)(アセトニトリル/50 mmol/L炭酸アンモニウム水溶液)で精製し、化合物220(30.2 mg, 18%)を得た。

ESIMS m/z : 497(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.43 (d, J = 13 Hz, 3 H), 1.44–1.50 (m, 4H), 2.10–2.47 (m, 1H), 2.48–2.51 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.52–2.80 (m, 1H), 4.80–4.98 (m, 1H), 5.60–5.78 (m, 1H), 6.99–7.08 (m, 4H), 7.26–7.34 (m, 8H), 7.96 (s, 1H).

実施例 63

[0270] 4-(ベンジルアミノ)-3-フルオロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物225)

(工程1) ベンジルアミン(0.542 mL, 4.96 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、2.0 mol/Lリチウムジイソプロピルアミド/THF溶液(45 mL, 45 mmol)を-78℃で滴下した後、-78℃で30分間攪拌した。反応混合物に4-クロロ-5,6-ジフルオロニコチン酸(600 mg, 3.10 mmol)を加え、-78℃で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、4-(ベンジルアミノ)-5,6-ジフルオロニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 265($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られた4-(ベンジルアミノ)-5,6-ジフルオロニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、[4-(ベンジルアミノ)-5,6-ジフルオロピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(480 mg, 2工程収率36%)を得た。

ESIMS m/z : 426($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られる[4-(ベンジルアミノ)-5,6-ジフルオロピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(480 mg, 1.13 mmol)を用い、実施例57の工程3と同様にして、[4-(ベンジルアミノ)-5-フルオロ-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(370 mg, 75%)を得た。

ESIMS m/z : 440($M + H$)⁺

[0271] (工程4) 工程3で得られる[4-(ベンジルアミノ)-5-フルオロ-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(150 mg, 0.341 mmol)をアセトニトリル(3.41 mL)に溶解し、-25℃にて、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド(253 mg, 1.365 mmol)、水(0.015 mL, 0.853 mmol)及びN-クロロスクシンイミド(137 mg, 1.024 mmol)を加え、-10℃になるまで昇温させながら20分間攪拌した。反応混合物に3-アミノイソキサゾール(0.504 mL, 6.83 mmol)を加え、0℃になるまで昇温させながら10分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール= 9/1)で精製し、化合物225(120 mg, 64%)を得た。

ESIMS m/z : 554($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.41–1.57 (m, 3H), 1.67–1.83 (m, 1H), 2.54–2.70 (m, 3H), 4.45–4.58 (m, 4H), 6.28 (s,

1H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.37 (m, 9H), 7.85 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H).

実施例 64

[0272] 5-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリダジン-3-スルホンアミド(化合物229)

(工程1) 4,6-ジクロロピリダジン-3-カルボン酸メチル(100 mg, 0.483 mmol)をTHF (3 mL)に溶解し、0℃で15分間撹拌した。反応混合物に4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.362 mL, 1.449 mmol)を加え、0℃で1時間撹拌した。反応混合物に1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、4,6-ジクロロピリダジン-3-カルボン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 193(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた4,6-ジクロロピリダジン-3-カルボン酸の粗生成物、及び4-フルオロ-2-メチルアニリンを用い、実施例1の工程2と同様にして、6-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリダジン-3-カルボン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 282(M + H)⁺

[0273] (工程3) 工程2で得られた6-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリダジン-3-カルボン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、[6-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリダジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(42 mg, 3工程収率20%)を得た。

ESIMS m/z: 443(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる[6-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリダジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(80 mg, 0.181 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリダジン-3-イル][4-(4-フルオロ

フェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(68 mg, 85%)を得た。

ESIMS m/z : 441(M + H)⁺

[0274] (工程5) 工程4で得られる[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリダジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(30 mg, 0.068 mmol)をアセトニトリル(1 mL)に溶解し、-25℃でベンジルトリメチルアンモニウムクロリド(51 mg, 0.272 mmol)、水(0.005 mL, 0.278 mmol)及びN-クロロスクシンイミド(27 mg, 0.204 mmol)を加え、-5℃になるまで昇温させながら30分間攪拌した。反応混合物に25%アンモニア水溶液(0.295 mL, 3.41 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール= 9/1)及び分取HPLC(Waters社製XBridge™)(アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液)で精製し、化合物229(10 mg, 30%)を得た。

ESIMS m/z : 488(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 1.80-1.90 (m, 4H), 1.97-2.03 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.90-3.07 (m, 2H), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.99-7.10 (m, 4H), 7.17 (dd, J= 8.8, 2.9 Hz, 2H), 7.28 (dd, J= 8.8, 5.4 Hz, 4H).

実施例 65

[0275] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(チオフェン-2-イルメチルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物231)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(450 mg, 1.23 mmol)、及びチオフェン-2-イルメタンアミン(595 mg, 4.91 mmol)を用い、実施例44の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(チオフェン-2-イルメチルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(387 mg, 81%)を得た。

ESIMS m/z : 464(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[5,6-ジクロロ-4-(チオフエン-2-イルメチルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(378 mg, 0.810 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-6-メルカプト-4-(チオフエン-2-イルメチルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(182 mg, 48%)を得た。

ESIMS m/z : 462(M + H)⁺

[0276] (工程3) 工程2で得られる[5-クロロ-6-メルカプト-4-(チオフエン-2-イルメチルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(100 mg, 0.220 mmol)を用い、実施例46の工程3と同様にして、化合物231(17.6 mg, 16%)を得た。

ESIMS m/z : 509(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.20-1.90 (m, 4H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.50-2.90 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 1H), 4.50-5.00 (m, 3H), 6.50-7.70 (m, 10H), 8.03-8.30 (m, 1H).

実施例 66

[0277] 4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物232)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(150 mg, 0.408 mmol)、及び5-クロロ-2-メチルアニリン(156 mg, 1.10 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(192 mg, 99%)を得た。

ESIMS m/z : 472(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(191 mg, 0.404 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-

(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(182 mg, 96%)を得た。

ESIMS m/z : 470(M + H)⁺

[0278] (工程3) 工程2で得られる[4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(4.36 g, 9.28 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(4.29g, 89%)を得た。

ESIMS m/z : 518(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(3.48 g, 6.49 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物232(2.66 g, 70%)を得た。

ESIMS m/z : 584(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.18-1.77 (m, 4H), 1.93-2.11 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.84-3.09 (m, 1H), 3.51-3.66 (m, 1H), 4.00-4.15 (m, 1H), 6.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.92-7.03 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.19-7.34 (m, 3H), 7.80 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 11.80 (br s, 1H).

実施例 67

[0279] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(3-フルオロフェニルアミノ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物233)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(150 mg, 0.408 mmol)、及び3-フルオロアニリン(0.106 mL, 1.10 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(3-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(182 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 442(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(3-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(182 mg, 0.412 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][4-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル]メタノン(169 mg, 94%)を得た。

ESIMS m/z : 440(M + H)⁺

[0280] (工程3) 工程2で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][4-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル]メタノン(168 mg, 0.382 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(3-フルオロフェニルアミノ)-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(156 mg, 84%)を得た。

ESIMS m/z : 488(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(3-フルオロフェニルアミノ)-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(168 mg, 0.345 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物233(46.6 mg, 24 %)を得た。

ESIMS m/z : 554(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.22-1.80 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.59-2.81 (m, 2H), 2.84-3.17 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 1H), 4.06-4.43 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.60-6.81 (m, 3H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.26 (dd, J = 15.0, 7.7 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 11.87 (s, 1H).

実施例 68

[0281] 4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物235)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(300 mg, 0.817 mmol)

ol)、及び2-フルオロ-4-メチルアニリン(0.249 mL, 2.21 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(330mg, 89%)を得た。

ESIMS m/z : 456(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(330mg, 0.724 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(300 mg, 91%)を得た。

ESIMS m/z : 454(M + H)⁺

[0282] (工程3) 工程2で得られる[4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(163mg, 0.347mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 502(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例11と同様にして、化合物235(153 mg, 2工程収率41%)を得た。

ESIMS m/z : 568(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.14-1.71 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.62-2.76 (m, 1H), 2.83-2.99 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.94-4.15 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.85-7.34 (m, 8H), 7.96 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H).

実施例 69

[0283] 4-(2-エチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カル

ボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物239)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(250 mg, 0.681 mmol)、及び2-エチルアニリン(223 mg, 1.84 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(2-エチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(278 mg, 90%)を得た。

ESIMS m/z: 452(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(2-エチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(278 mg, 0.615 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(2-エチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(236 mg, 85%)を得た。

ESIMS m/z: 450(M + H)⁺

[0284] (工程3) 工程2で得られる[4-(2-エチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(236 mg, 0.525 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(2-エチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(235 mg, 90%)を得た。

ESIMS m/z: 498(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(2-エチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(235 mg, 0.472 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物239(78.9 mg, 30%)を得た。

ESIMS m/z: 564(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.05-1.48 (m, 5H), 1.48-1.75 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.80-3.10 (m, 1H), 3.47-3.63 (m, 1H), 4.08-4.40 (m, 1H), 6

.18 (s, 1H), 6.48-6.73 (m, 1H), 6.93-7.35 (m, 8H), 8.07 (s, 1H), 8.11-8.37 (m, 1H).

実施例 70

[0285] 4-クロロ-5-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリダジン-3-スルホンアミド(化合物240)

(工程1) 実施例64の工程3で得られる[6-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリダジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(100 mg, 0.226 mmol)をDMF(2 mL)に溶解し、氷冷下、N-クロロスクシンイミド(32 mg, 0.237 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取HPLC(Waters社製 XBridge™)(アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液)で精製し、[5,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリダジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(45 mg, 42%)を得た。

ESIMS m/z: 477(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[5,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリダジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(40 mg, 0.084 mmol)を用い、実施例51の工程2と同様にして、[5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリダジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 475(M + H)⁺

[0286] (工程3) 工程2で得られた[5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリダジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例64の工程5と同様にして、化合物240(4 mg, 2工程収率9%)を得た。

ESIMS m/z: 522(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 1.67-1.86 (m, 3H),

1.95–2.13 (m, 1H), 2.25–2.39 (m, 4H), 2.69–2.88 (m, 1H), 2.91–3.08 (m, 1H), 3.77–3.91 (m, 1H), 4.02–4.20 (m, 1H), 6.91–7.17 (m, 6H), 7.18–7.32 (m, 3H).

実施例 71

[0287] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物241)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(250 mg, 0.681 mmol)、及びo-トリルイジン(182 mg, 1.70 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-5-メチル-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(289 mg, 97%)を得た。

ESIMS m/z: 438(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-5-メチル-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(285 mg, 0.651 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-5-メチル-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノン(243 mg, 86%)を得た。

ESIMS m/z: 436(M + H)⁺

[0288] (工程3) 工程2で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-5-メチル-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノン(239 mg, 0.549 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(213 mg, 80%)を得た。

ESIMS m/z: 484(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(102 mg, 0.210 mmol)、及び3-メチルイソチアゾール-5-アミン塩酸塩を用い、実施例11と同様

にして、化合物241(47.1 mg, 39%)を得た。

ESIMS m/z : 580($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.13–1.51 (m, 2H), 1.51–1.71 (m, 2H), 2.00–2.31 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.60–2.71 (m, 1H), 2.78–3.06 (m, 1H), 3.47–3.63 (m, 1H), 3.99–4.27 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.60–6.77 (m, 1H), 6.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.02–7.42 (m, 7H), 8.03 (s, 1H).

実施例 72

[0289] 4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物244)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(300 mg, 0.817 mmol)、及び3-クロロアニリン(231 mg, 2.21 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(408 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 458($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(374 mg, 0.817 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(292 mg, 78%)を得た。

ESIMS m/z : 456($M + H$)⁺

[0290] (工程3) 工程2で得られる[4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(292 mg, 0.640 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(262 mg, 81%)を得た。

ESIMS m/z : 504(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(154 mg, 0.306 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物244(70.5 mg, 41%)を得た。

ESIMS m/z : 570(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.20–1.36 (m, 1H), 1.70–1.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.64–2.76 (m, 2H), 3.07–3.19 (m, 1H), 3.43–3.82 (m, 2H), 4.62–4.77 (m, 1H), 6.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.93–7.10 (m, 6H), 7.21 (dd, J = 7.8, 15.6 Hz, 2H), 8.23 (s, 2H).

実施例 73

[0291] 4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物250)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(2.00 g, 5.45 mmol)、及びベンジルアミン(5.84 g, 54.5 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[4-(ベンジルアミノ)-6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(2.23 g, 94%)を得た。

ESIMS m/z : 438(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[4-(ベンジルアミノ)-6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(2.20 g, 5.02 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(ベンジルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(2.20 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 436(M + H)⁺

[0292] (工程3) 工程2で得られる[4-(ベンジルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.13 g,

2.59 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(870 mg, 70%)を得た。

ESIMS m/z : 484(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(125 mg, 0.257 mmol)を用い、実施例39と同様にして、化合物250(80.4 mg, 56%)を得た。

ESIMS m/z : 563(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.33-1.44 (m, 1H), 1.44-1.64 (m, 1H), 1.64-1.85 (m, 2H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.58-2.86 (m, 1H), 2.90-3.21 (m, 1H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.32-4.77 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 6.55-6.93 (m, 1H), 6.96-7.12 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.79-8.05 (m, 1H), 10.50 (s, 1H).

実施例 74

[0293] 4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物251)

実施例73の工程3で得られる4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(125 mg, 0.257 mmol)を用い、実施例71の工程4と同様にして、化合物251(78.3 mg, 52%)を得た。

ESIMS m/z : 580(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.36-1.60 (m, 2H), 1.68-1.88 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.53-2.89 (m, 2H), 2.94-3.17 (m, 1H), 4.28-4.74 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 6.17-6.63 (m, 1H), 6.97-7.11 (m, 3H), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.25-7.41 (m, 3H), 7.69-7.90 (m, 1H).

実施例 75

[0294] 4-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-

1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物252)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(300 mg, 0.817 mmol)、及び2,5-ジフルオロアニリン(0.12 mL, 1.3 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(331 mg, 88%)を得た。

ESIMS m/z : 460($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(359 mg, 0.781 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(311 mg, 87%)を得た。

ESIMS m/z : 458($M + H$)⁺

[0295] (工程3) 工程2で得られる[4-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(318 mg, 0.695 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(191 mg, 54%)を得た。

ESIMS m/z : 504($M - H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(191 mg, 0.378 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物252(165 mg, 76%)を得た。

ESIMS m/z : 572($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.34-1.73 (m, 4H), 1.93-2.31 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.86-3.09 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.07-4.24 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.82

-6.94 (m, 2H), 7.10 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.21-7.30 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 11.86 (br s, 1H).

実施例 76

[0296] 4-(2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物254)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(300 mg, 0.817 mmol)、及び2,3-ジフルオロアニリン(0.221 mL, 2.21 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(332 mg, 88%)を得た。

ESIMS m/z : 460($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(332 mg, 0.722 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(320 mg, 97%)を得た。

ESIMS m/z : 458($M + H$)⁺

[0297] (工程3) 工程2で得られる[4-(2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(320 mg, 0.699 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(352 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 506($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(2,3-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(176 mg, 0.348 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物254(72.0 mg, 37%

)を得た。

ESIMS m/z : 572($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.28–1.77 (m, 4H), 1.94–2.16 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.63–2.76 (m, 1H), 2.81–3.07 (m, 1H), 3.45–3.56 (m, 1H), 3.98–4.20 (m, 1H), 6.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.79–6.91 (m, 1H), 7.01–7.17 (m, 4H), 7.17–7.38 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

実施例 77

[0298] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(2-フルオロフェニルアミノ)-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド (化合物255)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(300 mg, 0.817 mmol)、及び2-フルオロアニリン(0.213 mL, 2.21 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(2-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(361 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 442($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(2-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(372 mg, 0.842 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][4-(2-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル]メタノン(347 mg, 94%)を得た。

ESIMS m/z : 440($M + H$)⁺

[0299] (工程3) 工程2で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][4-(2-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル]メタノン(347 mg, 0.789 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(2-フルオロフェニルアミノ)-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(385 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z: 488(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる5-[4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-1-カルボニル]-4-(2-フルオロフェニル)-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(199 mg, 0.408 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物255(120 mg, 54%)を得た。

ESIMS m/z: 554(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.27-1.73 (m, 4H), 1.84-2.10 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.60-2.74 (m, 1H), 2.77-3.04 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.92-4.17 (m, 1H), 6.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.99-7.17 (m, 5H), 7.17-7.37 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 11.82 (s, 1H).

実施例 78

[0300] 3-クロロ-4-[2-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-[4-(フルオロフェニル)ピリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物256)

(工程1) 実施例57の工程6で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(847 mg, 1.96 mmol)をDMF(15 mL)に溶解し、4-メトキシベンジルクロリド(0.800 mL, 5.88 mmol)及び炭酸カリウム(1.36 g, 9.80 mmol)を加え、60℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温に戻した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=80/20-50/50)で精製し、3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(1.18 g, 90%)を得た。

ESIMS m/z: 672(M + H)⁺

[0301] (工程2) 工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(74.2 mg, 0.110 mmol)、2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニト

リル(33.4 mg, 0.165 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(25.5 mg, 0.044 mmol)及び炭酸セシウム(53.9 mg, 0.165 mmol)をトルエン(2.0 mL)に懸濁し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(20.2 mg, 0.022 mmol)を加え、80℃で8時間撹拌した。反応混合物を室温に戻した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=80/20-40/60)で精製し、3-クロロ-4-[2-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(71.9 mg, 78%)を得た。

ESIMS m/z : 838(M + H)⁺

[0302] (工程3) 工程2で得られる3-クロロ-4-[2-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(70.2 mg, 0.084 mmol)、及びアニソール(0.055 mL, 0.502 mmol)をトリフルオロ酢酸(2.0 mL)に溶解し、60℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温に戻した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=50/50-20/80)で精製し、化合物256(43.4 mg, 87%)を得た。

ESIMS m/z : 598(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.41-1.61 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 1H), 2.66-2.77 (m, 1H), 3.06-3.22 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 1H), 4.27-4.43 (m, 1H), 5.44 (br s, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.43 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H).

実施例 79

[0303] 3-クロロ-4-[2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物257)

(工程1) 実施例78の工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(57.6 mg, 0.086 mmol)、及び2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(23.9 mg, 0.128 mmol)を用い、実施例78の工程2と同様にし、3-クロロ-4-[2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(58.7 mg, 83%)を得た。

ESIMS m/z : 822(M + H)⁺

[0304] (工程2) 工程1で得られる3-クロロ-4-[2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(55.9 mg, 0.068 mmol)を用い、実施例78の工程3と同様にし、化合物257(33.2 mg, 84%)を得た。

ESIMS m/z : 582(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.42-1.60 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.27-2.51 (m, 1H), 2.64-2.78 (m, 1H), 3.05-3.21 (m, 1H), 3.63-3.76 (m, 1H), 4.35-4.49 (m, 1H), 5.54 (br s, 2H), 6.94-7.03 (m, 2H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H).

実施例 80

[0305] 4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物258)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(300 mg, 0.817 mmol)、及び3,4-ジフルオロアニリン(0.122 mL, 1.23 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にし、[6-クロロ-4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-メチ

ルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(377 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 460(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(377 mg, 0.820 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(335 mg, 89%)を得た。

ESIMS m/z : 458(M + H)⁺

[0306] (工程3) 工程2で得られる[4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(335 mg, 0.732 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(279 mg, 75%)を得た。

ESIMS m/z : 506(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(273 mg, 0.540 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物258(177 mg, 57%)を得た。

ESIMS m/z : 572(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.31-1.76 (m, 4H), 2.00-2.19 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.60-2.78 (m, 1H), 2.82-3.14 (m, 1H), 3.43-3.62 (m, 1H), 4.06-4.40 (m, 1H), 6.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.68-6.76 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16-7.39 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.65-8.71 (m, 1H), 11.85 (s, 1H).

実施例 81

[0307] 4-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(

化合物259)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(300 mg, 0.817 mmol)、及び4-クロロアニリン(156 mg, 1.23 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(4-クロロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(356 mg, 95%)を得た。

ESIMS m/z : 458(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(4-クロロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(356 mg, 0.777 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-クロロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(348 mg, 98%)を得た。

ESIMS m/z : 456(M + H)⁺

[0308] (工程3) 工程2で得られる[4-(4-クロロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(348 mg, 0.763 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(282 mg, 73%)を得た。

ESIMS m/z : 504(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(274 mg, 0.577 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物259(177 mg, 57%)を得た。

ESIMS m/z : 570(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.24-1.75 (m, 4H), 1.93-2.15 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.60-2.78 (m, 1H), 2.85-3.13 (m, 1H), 3.41-3.54 (m, 1H), 3.99-4.43 (m, 1H), 6.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15-7.35 (m, 4H),

8.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.66-8.72 (m, 1H), 11.85 (s, 1H).

実施例 82

[0309] 4-(4-ブロモフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物260)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(3.00 g, 8.17 mmol)、及び4-ブromoアニリン(1.69 g, 9.81 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[4-(4-ブロモフェニルアミノ)-6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(4.03 g, 98%)を得た。

ESIMS m/z: 502(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[4-(4-ブロモフェニルアミノ)-6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(4.03 g, 8.01 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-ブロモフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 500(M + H)⁺

[0310] (工程3) 工程2で得られた[4-(4-ブロモフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(4-ブロモフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(3.97 g, 2工程収率77%)を得た。

ESIMS m/z: 548(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(4-ブロモフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(159 mg, 0.280 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物260(115 mg, 67%)を得

た。

ESIMS m/z : 614($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.22–1.77 (m, 4H), 1.93–2.16 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.59–2.79 (m, 1H), 2.81–3.14 (m, 1H), 3.41–3.55 (m, 1H), 3.94–4.46 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.00–7.19 (m, 3H), 7.19–7.35 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

実施例 83

[0311] 4-(ベンジルアミノ)-3-メチル-5-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物261)

(工程1) 文献(Journal of Heterocyclic Chemistry, 1999, 36, p.953)に記載の方法で得られる4,6-ジクロロ-5-メチルニコチン酸エチル(200 mg, 0.854 mmol)、及びベンジルアミン(0.14 mL, 1.3 mmol)を用い、実施例44の工程1と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-6-クロロ-5-メチルニコチン酸エチル(251 mg, 96%)を得た。

ESIMS m/z : 305($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-(ベンジルアミノ)-6-クロロ-5-メチルニコチン酸エチル(251 mg, 0.824 mmol)を用い、実施例57の工程3と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルニコチン酸エチル(192 mg, 77%)を得た。

ESIMS m/z : 303($M + H$)⁺

[0312] (工程3) 工程2で得られる4-(ベンジルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルニコチン酸エチル(192 mg, 0.635 mmol)を用い、実施例46の工程3と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-5-メチル-6-スルファモイルニコチン酸エチル(112 mg, 51%)を得た。

ESIMS m/z : 350($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(ベンジルアミノ)-5-メチル-6-スルファモイルニコチン酸エチル(110 mg, 0.315 mmol)を用い、実施例51の工程5と同様にして

、4-(ベンジルアミノ)-5-メチル-6-スルファモイルニコチン酸(105 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 322(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる4-(ベンジルアミノ)-5-メチル-6-スルファモイルニコチン酸(45.7 mg, 0.142 mmol)、及び2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン](32.3 mg, 0.171 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、化合物261(41.7 mg, 60%)を得た。

ESIMS m/z : 493(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.52–1.93 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.86–3.45 (m, 7H), 4.19–4.55 (m, 3H), 4.58–4.62 (br m, 2H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95–7.05 (m, 1H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24–7.28 (m, 2H), 7.34–7.48 (m, 3H), 8.07 (s, 1H).

実施例 84

[0313] 4-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物263)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.00 g, 2.72 mmol)、及び3,4-ジメチルアニリン(495 mg, 4.08 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.13 g, 92%)を得た。

ESIMS m/z : 452(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.13 g, 2.50 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.11 g, 99%)を得た。

ESIMS m/z : 450($M + H$)⁺

[0314] (工程3) 工程2で得られる[4-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.11 g, 2.47 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(500 mg, 42%)を得た。

ESIMS m/z : 498($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(200 mg, 0.40 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物263(70.7 mg, 31%)を得た。

ESIMS m/z : 564($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.10-1.70 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 7H), 2.50 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 1H), 4.00-4.30 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.45-6.63 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.90-7.40 (m, 5H), 7.90 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 11.80 (s, 1H).

実施例 85

[0315] 4-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物264)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.00 g, 2.72 mmol)、及び2-フルオロ-3-メチルアニリン(511 mg, 4.08 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.08 g, 87%)を得た。

ESIMS m/z : 456($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ

)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.08 g, 2.37 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.18 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 454(M + H)⁺

[0316] (工程3) 工程2で得られる[4-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.18 g, 2.60 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(550 mg, 42%)を得た。

ESIMS m/z : 502(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(200 mg, 0.40 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物264(75.1 mg, 33%)を得た。

ESIMS m/z : 568(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.10-1.70 (m, 4H), 2.00-2.30 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.80-3.10 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.90-4.20 (m, 1H), 6.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.90-7.15 (m, 4H), 7.22 (br s, 2H), 7.97 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 11.8 (br s, 1H).

実施例 86

[0317] 4-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物265)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(432 mg, 1.14 mmol)、及び3-クロロ-2-フルオロアニリン(215 mg, 1.48 mmol)を用い、実施例1

の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(543 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 476(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(543 mg, 1.13 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 474(M + H)⁺

[0318] (工程3) 工程2で得られた[4-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(422 mg, 2工程収率71%)を得た。

ESIMS m/z : 522(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(422 mg, 0.803 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物265(80.2 mg, 17%)を得た。

ESIMS m/z : 588(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.15–1.76 (m, 4H), 1.85–2.15 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.60–2.74 (m, 1H), 2.80–3.10 (m, 1H), 3.40–3.60 (m, 1H), 4.00–4.28 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.80–7.50 (m, 7H), 8.10–8.35 (m, 2H), 8.55 (br s, 1H), 11.85 (br s, 1H).

実施例 87

[0319] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(3-フルオロフェニルアミノ)-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリジン-2-スルホ

ンアミド(化合物267)

実施例67の工程3で得られる5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(3-フルオロフェニルアミノ)-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(357 mg, 0.732 mmol)を用い、実施例71の工程4と同様にして、化合物267(38 mg, 8.9%)を得た。

ESIMS m/z : 584($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.25-1.82 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.11-2.31 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.61-2.78 (m, 1H), 2.84-3.12 (m, 1H), 3.40-3.59 (m, 1H), 4.12-4.49 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.48-6.57 (m, 2H), 6.58-6.68 (m, 1H), 6.95-7.34 (m, 6H), 8.19 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

実施例 88

[0320] 4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物268)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.00 g, 2.72 mmol)、及び2-フルオロ-5-メトキシアニリン(575 mg, 4.08 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.35 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 472($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.35 g, 2.87 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.10 g, 82%)を得た。

ESIMS m/z : 470($M + H$)⁺

[0321] (工程3) 工程2で得られる[4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.10 g, 2.34 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(500 mg, 41%)を得た。

ESIMS m/z : 518($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(250 mg, 0.480 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物268(118 mg, 42%)を得た。

ESIMS m/z : 584($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, D₂O, δ): 1.10-1.70 (m, 4H), 1.90-2.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.05-4.30 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.30-6.70 (m, 2H), 7.00-7.40 (m, 5H), 8.13 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H).

実施例 89

[0322] 4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物269)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.50 g, 4.09 mmol)、及び4-フルオロ-3-メトキシアニリン(865 mg, 6.13 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.35 mg, 70%)を得た。

ESIMS m/z : 472($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニルアミ

ノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.35 g, 2.85 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 470($M + H$)⁺

[0323] (工程3) 工程2で得られた[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 518($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られた4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例11と同様にして、化合物269(61 mg, 3工程収率22%)を得た。

ESIMS m/z : 584($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O, δ): 1.20-1.80 (m, 4H), 1.88-2.28 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.60-3.19 (m, 2H), 3.40-3.68 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.87-4.39 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 6.65-6.80 (m, 1H), 7.04-7.34 (m, 5H), 8.13 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 11.81 (br s, 1H).

実施例 90

[0324] 4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物270)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.00 g, 2.72 mmol)

l)、及び4-クロロ-2-フルオロアニリン(594 mg, 4.08 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(920 mg, 71%)を得た。

ESIMS m/z : 476(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.28 g, 2.70 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 474(M + H)⁺

[0325] (工程3) 工程2で得られた[4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(500 mg, 2工程収率35%)を得た。

ESIMS m/z : 522(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(250 mg, 0.480 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物270(53.9 mg, 19%)を得た。

ESIMS m/z : 588(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, D₂O, δ): 1.20-1.80 (m, 4H), 1.90-2.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.80-3.10 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 1H), 4.00-4.30 (m, 1H), 6.27 (m, 1H) 6.80-7.60 (m, 7H), 8.12 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H).

実施例 91

[0326] 4-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリ

ジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物271)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.00 g, 2.72 mmol)、及び5-クロロ-2-フルオロアニリン(594 mg, 4.08 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(890 mg, 69%)を得た。

ESIMS m/z : 476(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(920 mg, 1.93 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 474(M + H)⁺

[0327] (工程3) 工程2で得られた[4-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(500 mg, 2工程収率50%)を得た。

ESIMS m/z : 522(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(5-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(250 mg, 0.480 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物271(95.4 mg, 34%)を得た。

ESIMS m/z : 588(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.20-1.80 (m, 4H), 2.00-2.30 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.90-3.15 (m,

1H), 3.40-3.60 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.70-7.40 (m, 7H), 8.37 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H).

実施例 92

[0328] 4-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物272)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.50 g, 4.09 mmol)、及び2-クロロ-3-フルオロアニリン(892 mg, 6.13 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.24 g, 64%)を得た。

ESIMS m/z: 476(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.24 mg, 2.59 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 474(M + H)⁺

[0329] (工程3) 工程2で得られた[4-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 522(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた4-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-

フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例11と同様にして、化合物272(89.9 mg, 3工程収率32%)を得た。

ESIMS m/z : 588(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.05–1.80 (m, 4H), 2.10–2.45 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.65–2.80 (m, 1H), 2.90–3.20 (m, 1H), 3.49–3.65 (m, 1H), 4.15–4.35 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.50–6.75 (m, 1H), 7.01–7.45 (m, 6H), 7.85–8.12 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 11.86 (br s, 1H).

実施例 93

[0330] 4-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物273)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.00 g, 2.72 mmol)、及び2-クロロ-4-フルオロアニリン(594 mg, 4.08 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(930 mg, 72%)を得た。

ESIMS m/z : 476(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.05 g, 2.20 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 474(M + H)⁺

[0331] (工程3) 工程2で得られた[4-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イ

ル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(900 mg, 2工程収率78%)を得た。

ESIMS m/z : 522(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(250 mg, 0.480 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物273(67.8 mg, 24%)を得た。

ESIMS m/z : 588(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.15-1.79 (m, 4H), 2.05-2.40 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.82-3.10 (m, 1H), 3.45-3.63 (m, 1H), 4.05-4.25 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.06-7.24 (m, 7H), 7.40-7.58 (m, 1H), 7.78-8.00 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H).

実施例 94

[0332] 4-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物274)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.00 g, 2.72 mmol)、及び2-クロロ-5-フルオロアニリン(594 mg, 4.08 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(910 mg, 70%)を得た。

ESIMS m/z : 476(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(643 mg, 1.35 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][

4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 474(M + H)⁺

[0333] (工程3) 工程2で得られた[4-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(600 mg, 2工程収率80%)を得た。

ESIMS m/z : 522(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(250 mg, 0.480 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物274(53.7 mg, 19%)を得た。

ESIMS m/z : 588(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.10-1.80 (m, 4H), 2.20-2.45 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.62-2.82 (m, 1H), 2.90-3.15 (m, 1H), 3.48-3.68 (m, 1H), 4.18-4.42 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.50-6.75 (m, 1H), 6.80-7.00 (m, 1H), 7.00-7.38 (m, 5H), 7.45-7.65 (m, 1H), 7.75-8.05 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H).

実施例 95

[0334] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチル-4-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物275)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.20 g, 3.27 mmol)、及び2,3,5-トリフルオロアニリン(721 mg, 4.90 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-5-メチル-4-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(663 mg, 42%)を得た。

ESIMS m/z : 478(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-5-メチル-4-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(663 mg, 1.39 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-5-メチル-4-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノン(610 mg, 92%)を得た。

ESIMS m/z : 476(M + H)⁺

[0335] (工程3) 工程2で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-5-メチル-4-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノン(610 mg, 1.28 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(300 mg, 45%)を得た。

ESIMS m/z : 524(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(250 mg, 0.480 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物275(81.8 mg, 30%)を得た。

ESIMS m/z : 590(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O, δ): 1.00-1.80 (m, 4H), 2.10-2.30(m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.80-3.20 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.50-6.80 (m, 1H), 7.00-7.40 (m, 5H), 8.32 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H).

実施例 96

[0336] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-4-(フェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物277)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(300 mg, 0.817 mmol)、及びアニリン(0.112 mL, 1.23 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様に

して、[6-クロロ-5-メチル-4-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(290 mg, 84%)を得た。

ESIMS m/z : 424(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-5-メチル-4-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(290 mg, 0.684 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-5-メチル-4-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノン(262 mg, 91%)を得た。

ESIMS m/z : 422(M + H)⁺

[0337] (工程3) 工程2で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-5-メチル-4-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノン(260 mg, 0.617 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(フェニルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(250 mg, 86%)を得た。

ESIMS m/z : 470(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(フェニルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(250 mg, 0.532 mmol)を用い、実施例71の工程4と同様にして、化合物277(102 mg, 34%)を得た。

ESIMS m/z : 566(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.22-1.76 (m, 4H), 1.80-2.03 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.57-2.76 (m, 1H), 2.78-3.11 (m, 1H), 3.48-3.68 (m, 1H), 3.86-4.42 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.93-7.35 (m, 7H), 8.17 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 12.09 (br s, 1H).

実施例 97

[0338] 4-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物281)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(1.20 g, 3.27 mmol)及び、2,5-ジクロロアニリン(688 mg, 4.25 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(874 mg, 54%)を得た。

ESIMS m/z : 492(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(874 mg, 1.77 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 490(M + H)⁺

[0339] (工程3) 工程2で得られた[4-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 538(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた4-(2,5-ジクロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例11と同様にして、化合物281(59.5 mg, 3工程収率12%)を得た。

ESIMS m/z : 604(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.10-1.80 (m, 4H), 2.10-2.45 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.70-2.83 (m, 1H), 2.98-3.19 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 1H), 4.15-4.40 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.70-7.45 (m

, 6H), 7.46–7.60 (m, 1H), 7.80–8.10 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 11.89 (br s, 1H).

実施例 98

[0340] 4-(ベンジルアミノ)-5-[3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物284)

(工程1) 文献(Journal of Heterocyclic Chemistry, 1999, 36, p.953)に記載の方法で得られる4,6-ジクロロ-5-メチルニコチン酸(1.00 g, 4.85 mmol)を用い、実施例44の工程1と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-6-クロロ-5-メチルニコチン酸(433 mg, 32%)を得た。

ESIMS m/z: 277(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-(ベンジルアミノ)-6-クロロ-5-メチルニコチン酸(433 mg, 1.55 mmol)、及び3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン塩酸塩(441 mg, 2.34 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、[4-(ベンジルアミノ)-6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル][3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル]メタノン(220 mg, 35%)を得た。

ESIMS m/z: 410(M + H)⁺

[0341] (工程3) 工程2で得られる[4-(ベンジルアミノ)-6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル][3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル]メタノン(85.6 mg, 1.07 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(ベンジルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 408(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた[4-(ベンジルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(ベンジルアミノ)-5-[3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(208 mg, 2工程収率85%)を得た。

ESIMS m/z: 456(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる4-(ベンジルアミノ)-5-[3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(180 mg, 0.390 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物284(54.8 mg, 31%)を得た。

ESIMS m/z : 455(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.53 (s, 3H), 3.30-3.53 (m, 3H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.50-4.73 (m, 2H), 6.95-7.48 (m, 12H), 8.05 (s, 1H).

実施例 99

[0342] 4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物285)

(工程1) 文献(Journal of Heterocyclic Chemistry, 1999, 36, p.953)に記載の方法で得られる4,6-ジクロロ-5-メチルニコチン酸(480 mg, 2.34 mmol)、及び3-クロロアニリン(300 mg, 2.34 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、6-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-メチルニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 297(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた6-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-メチルニコチン酸の粗生成物を用い、実施例98の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル]メタノン(302 mg, 2工程収率30%)を得た。

ESIMS m/z : 430(M + H)⁺

[0343] (工程3) 工程2で得られる[6-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル]メタノン(302 mg, 0.700 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 428(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた[4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メ

チルピリジン-3-イル][3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(226 mg, 2工程収率68%)を得た。

ESIMS m/z : 476(M + H)⁺

[0344] (工程5) 工程4で得られる4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(200 mg, 0.420 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物285(70.4 mg, 35%)を得た。

ESIMS m/z : 475(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 2.46 (s, 3H), 3.50–3.70 (m, 1H), 3.78–3.94 (m, 1H), 4.00–4.18 (m, 2H), 4.42 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.75–6.89 (m, 1H), 6.90–7.00 (m, 1H), 7.00–7.08 (m, 1H), 7.15–7.60 (m, 7H), 8.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

実施例 100

[0345] 3-エチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物287)

(工程1) 文献(日本農芸化学会誌, 1974, 48, p.507)に記載の方法で得られるジエチル 2-エチル-3-オキソペンタンジオエート(10.7 g, 44.2 mmol)を用い、文献(Journal of Heterocyclic Chemistry, 1999, 36, p.953)に記載の方法と同様にして、4,6-ジクロロ-5-エチルニコチン酸(5.50 g, 54%)を得た。

ESIMS m/z : 220(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる4,6-ジクロロ-5-エチルニコチン酸(5.5 g, 23.7 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、(4,6-ジクロロ-5-エチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(10.0 g, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 381(M + H)⁺

[0346] (工程3) 工程2で得られる(4,6-ジクロロ-5-エチルピリジン-3-イル)[4-(4-フ

ルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(432 mg, 1.14 mmol)、及びo-トリルジン(159 mg, 1.48 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-5-エチル-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 452(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた[6-クロロ-5-エチル-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-エチル-6-メルカプト-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 450(M + H)⁺

[0347] (工程5) 工程4で得られた[5-エチル-6-メルカプト-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-エチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(400 mg, 3工程収率71%)を得た。

ESIMS m/z: 498(M + H)⁺

(工程6) 工程5で得られる3-エチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(400 mg, 0.803 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物287(191 mg, 42%)を得た。

ESIMS m/z: 564(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.21 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 1.30-1.70 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.60-2.90 (m, 2H), 3.11-3.28 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.80-4.08 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.75-7.00 (m, 1H), 7.00-7.80 (m, 9H), 7.97 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H).

実施例 101

[0348] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(p-トリルオキシ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物289)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(3.00 g, 8.17 mmol)を1,4-ジオキサン(41 mL)に溶解し、3-メルカプトプロピオン酸メチル(1.1 mL, 9.8 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(374 mg, 0.408 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(473 mg, 0.817 mmol)及び炭酸セシウム(5.32 g, 16.3 mmol)を加え、還流下6.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、3-(4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-イルチオ)プロピオン酸メチルの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 451(M + H)⁺

[0349] (工程2) 工程1で得られた3-(4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-イルチオ)プロピオン酸メチルの粗生成物をTHF(30 mL)に溶解し、氷冷下、カリウム *tert*-ブトキシド(917 mg, 8.17 mmol)を加え、氷冷下、15分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=1/0-10/1)で精製し、(4-クロロ-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(2.71 g, 2工程収率91%)を得た。

ESIMS m/z : 365(M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られる(4-クロロ-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(2.23 g, 6.11 mmol)を用い、実施例46の工程3と同様にして、4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(633 mg, 25%)を得た。

ESIMS m/z : 412(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(326 mg, 0.791 mmol)を用い、実施例78の工程1と同様にして、4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(299 mg, 58%)を得た。

ESIMS m/z : 652(M + H)⁺

[0350] (工程5) 工程4で得られる4-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(22.9 mg, 0.0350 mmol)をDMA(0.70 mL)に溶解し、p-クレゾール(19.0 mg, 0.176 mmol)及び炭酸セシウム(34.3 mg, 0.105 mmol)を加え、80°Cで8時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取HPLC(Waters社製 XBridge™)(アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液)で精製し、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-3-メチル-4-(p-トリルオキシ)ピリジン-2-スルホンアミド(14.0 mg, 55%)を得た。

ESIMS m/z : 724(M + H)⁺

(工程6) 工程5で得られる5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-3-メチル-4-(p-トリルオキシ)ピリジン-2-スルホンアミド(17.9 mg, 0.025 mmol)を用い、実施例78の工程3と同様にして、化合物289(8.6 mg, 72%)を得た。

ESIMS m/z : 484(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.24–1.53 (m, 2H), 1.65–1.88 (m, 2H), 2.29–2.31 (m, 3H), 2.40 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.52–2.56 (m, 3H), 2.62–2.80 (m, 1H), 2.98–3.17 (m, 1H), 3.52 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.53–4.70 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.76 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.96–7.07 (m, 3H), 7.09–7.15 (m, 3H), 8.34–8.39 (m, 1H).

実施例 102

[0351] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-[4-(トリ

フルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物291)

(工程1) 実施例78の工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(114 mg, 0.169 mmol)、及び4-(トリフルオロメチル)アニリン(41.0 mg, 0.254 mmol)を用い、実施例78の工程2と同様にして、3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-2-スルホンアミド(112 mg, 83%)を得た。

ESIMS m/z : 797(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-2-スルホンアミド(112 mg, 0.140 mmol)を用い、実施例78の工程3と同様にして、化合物291(59.4 mg, 76%)を得た。

ESIMS m/z : 557(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.28-1.52 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.92-3.07 (m, 1H), 3.48-3.63 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H).

実施例 103

[0352] 5-[3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチル-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物292)

(工程1) 文献(Journal of Heterocyclic Chemistry, 1999, 36, p.953)に記載の方法で得られる4,6-ジクロロ-5-メチルニコチン酸(2.00 g, 9.66 mmol)、及びo-トリルイジン(1.55 g, 14.5 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、6-クロロ-5-メチル-4-(o-トリルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 277(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた6-クロロ-5-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸の粗生成物をTHF(30 mL)に溶解し、氷冷下、ジアゾメタン(4.5 mol/L ジエチルエーテル溶液, 20 mL, 90 mmol)を加え、氷冷下、2時間攪拌した。反応混合物に酢酸(3 mL)を加え、溶媒を減圧下留去し、6-クロロ-5-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸メチルの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 291($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られた6-クロロ-5-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸メチルの粗生成物を用い、実施例1の工程3と同様にして、6-メルカプト-5-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸メチルの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 289($M + H$)⁺

[0353] (工程4) 工程3で得られた6-メルカプト-5-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸メチルの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、5-(メトキシカルボニル)-3-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(1.80 g, 4 工程収率55%)を得た。

ESIMS m/z : 337($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られる5-(メトキシカルボニル)-3-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(520 mg, 1.55 mmol)を用い、実施例11と同様にして、6-(*N*-イソキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸メチル(500 mg, 80%)を得た。

ESIMS m/z : 403($M + H$)⁺

(工程6) 工程5で得られる6-(*N*-イソキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸メチル(1.00 g, 2.48 mmol)を用い、実施例51の工程5と同様にして、6-(*N*-イソキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸(126 mg, 13%)を得た。

ESIMS m/z : 389($M + H$)⁺

(工程7) 工程6で得られる6-(*N*-イソキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メ

チル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸(100 mg, 0.27 mmol)を用い、実施例98の工程2と同様にして、化合物292(33.3 mg, 25%)を得た。

ESIMS m/z : 552($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 2.29 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.70-3.90 (m, 2H), 4.00-4.27 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 1H), 7.00-7.18 (m, 4H), 7.20-7.40 (m, 3H), 8.20-8.35 (m, 2H).

実施例 104

[0354] 3-エチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-4-(フェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物293)

(工程1) 実施例100の工程2で得られる(4,6-ジクロロ-5-エチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(800 mg, 2.10 mmol)、及びアニリン(293 mg, 3.15 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-5-エチル-4-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(761 mg, 83%)を得た。

ESIMS m/z : 438($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-5-エチル-4-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(761 mg, 1.53 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-エチル-6-メルカプト-4-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 436($M + H$)⁺

[0355] (工程3) 工程2で得られた[5-エチル-6-メルカプト-4-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-エチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(フェニルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 484($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られた3-エチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(フェニルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例11と同様にして、化合物293(23.3 mg, 3工程収率6%)を得た。

ESIMS m/z : 550($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , D₂O, δ): 0.80-2.10 (m, 8H), 2.50-2.80 (m, 1H), 2.90-3.80 (m, 4H), 3.90-4.30 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.90-7.50 (m, 9H), 8.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

実施例 105

[0356] 3-エチル-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物294)

(工程1) 実施例100の工程2で得られる(4,6-ジクロロ-5-エチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(800 mg, 2.10 mmol)、及び3-フルオロ-2-メチルアニリン(394 mg, 3.15 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-5-エチル-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(750 mg, 83%)を得た。

ESIMS m/z : 470($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-5-エチル-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(750 mg, 1.60 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-エチル-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 468($M + H$)⁺

[0357] (工程3) 工程2で得られた[5-エチル-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-エチル-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジ

ン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 516(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた3-エチル-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例11と同様にして、化合物294(28.2 mg, 3工程収率6%)を得た。

ESIMS m/z : 582(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 1.10–2.30 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.55–3.30 (m, 4H), 3.55–3.70 (m, 1H), 4.05–4.30 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.70–6.85 (m, 1H), 6.97–7.10 (m, 3H), 7.11–7.30 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.31 (s, 1H).

実施例 106

[0358] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物295)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸エチル(0.400 g, 1.57 mmol)及び1-フェニルシクロプロパンアミン(0.291 mL, 2.36 mmol)を用い、実施例44の工程1と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)ニコチン酸エチル(0.438 mg, 79%)を得た。

ESIMS m/z : 351(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる5,6-ジクロロ-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)ニコチン酸エチル(0.438 g, 1.25 mmol)を用い、実施例51の工程2と同様にして、5-クロロ-6-メルカプト-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)ニコチン酸エチル(370 mg, 85%)を得た。

ESIMS m/z : 349(M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られる5-クロロ-6-メルカプト-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)ニコチン酸エチル(0.370 g, 1.06 mmol)を用い、実施例51の工程3と同様にして、3-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-4-(1-フェニルシクロプロ

ロピルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(285 mg, 68%)を得た。

ESIMS m/z : 397(M + H)⁺

[0359] (工程4) 工程3で得られる3-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(280 mg, 0.706 mmol)を用い、実施例2と同様にして、5-クロロ-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸エチル(226 mg, 81%)を得た。

ESIMS m/z : 396(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られる5-クロロ-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸エチル(225 mg, 0.568 mmol)を用い、実施例51の工程5と同様にして、5-クロロ-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(210 mg, 定量的)を得た。

ESIMS m/z : 368(M + H)⁺

(工程6) 工程5で得られる5-クロロ-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(53.0 mg, 0.144 mmol)、及びW02003/053361に記載の方法で得られる4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン塩酸塩(49.6 mg, 0.202 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、化合物295(38.6 mg, 48 %)を得た。

ESIMS m/z : 559(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.93-1.15 (m, 1H), 1.34-1.60 (m, 3H), 1.60-1.76 (m, 3H), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.21-2.55 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 4.16-4.46 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.02 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.28-7.42 (m, 2H), 7.90 (s, 1H).

実施例 107

[0360] 3-クロロ-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)-5-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物296)

実施例106の工程5で得られる5-クロロ-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(53.0 mg, 0.144 mmol)、及び4-フェニルピペリジン(32.5 mg, 0.202 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、化合

物296(15.1 mg, 21%)を得た。

ESIMS m/z : 511(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.94–1.12 (m, 1H), 1.18–1.35 (m, 1H), 1.35–1.47 (m, 1H), 1.47–1.65 (m, 3H), 1.65–1.85 (m, 3H), 1.99–2.15 (m, 1H), 2.37–2.51 (m, 1H), 2.92–3.08 (m, 1H), 4.45–4.61 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.06–7.15 (m, 4H), 7.17–7.24 (m, 2H), 7.27–7.31 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H).

実施例 108

[0361] 3-クロロ-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)-5-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物297)

実施例106の工程5で得られる5-クロロ-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(53.0 mg, 0.144 mmol)、及び2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン](38.2 mg, 0.202 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、化合物297(27.4 mg, 35%)を得た。

ESIMS m/z : 539(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.85–1.08 (m, 1H), 1.30–1.96 (m, 9H), 2.67–3.00 (m, 1H), 3.94–4.17 (m, 2H), 4.32–4.59 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09–7.19 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H).

実施例 109

[0362] 4-(4-シアノフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物298)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(300 mg, 0.817 mmol)、及び4-アミノベンゾニトリル(193 mg, 1.63 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、4-{2-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(232 mg, 63%)を

得た。

ESIMS m/z : 449(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-{2-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(179 mg, 0.399 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、4-{5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-メルカプト-3-メチルピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(150 mg, 84%)を得た。

ESIMS m/z : 447(M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られる4-{5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-メルカプト-3-メチルピリジン-4-イルアミノ}ベンゾニトリル(150 mg, 0.336 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(4-シアノフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(130 mg, 78%)を得た。

ESIMS m/z : 495(M + H)⁺

[0363] (工程4) 工程3で得られる4-(4-シアノフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(84 mg, 0.170 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物298(86.1 mg, 90%)を得た。

ESIMS m/z : 561(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.89-1.12 (m, 1H), 1.31-1.80 (m, 3H), 2.17-2.37 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.60-2.82 (m, 2H), 2.84-3.15 (m, 1H), 4.19-4.53 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.83-7.03 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.38 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.11-8.22 (m, 1H), 8.22-8.37 (m, 1H), 8.63-8.83 (m, 1H).

実施例 110

[0364] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-フルオロフェニルアミノ)-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物299)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(400 mg, 1.09 mmol)、及び4-フルオロアニリン(181 mg, 1.63 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(4-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(420 mg, 87%)を得た。

ESIMS m/z : 442(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(4-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(420 mg, 0.950 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][4-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 440(M + H)⁺

[0365] (工程3) 工程2で得られた[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][4-(4-フルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-フルオロフェニルアミノ)-3-メチルピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 488(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-フルオロフェニルアミノ)-3-メチルピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例71の工程4と同様にして、化合物299(46.9 mg, 3工程収率14%)を得た。

ESIMS m/z : 584(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O, δ): 1.20-1.80 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 1H), 4.00-4.20 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 6.80-6.90 (m,

2H), 7.00–7.40 (m, 6H), 8.10 (s, 1H).

実施例 111

[0366] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-4-(p-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物300)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(400 mg, 1.09 mmol)、及びp-トルイジン(174 mg, 1.62 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-5-メチル-4-(p-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(440 mg, 91%)を得た。

ESIMS m/z: 438(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-5-メチル-4-(p-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(440 mg, 1.00 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-5-メチル-4-(p-トリルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 436(M + H)⁺

[0367] (工程3) 工程2で得られた[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-5-メチル-4-(p-トリルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(p-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z: 484(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(p-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例71の工程4と同様にして、化合物300(39.7 mg, 3工程収率10%)を得た。

ESIMS m/z: 580(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O, δ): 1.10–1.80 (m

, 4H), 2.10–2.30 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.50–2.70 (m, 1H), 2.90–3.10 (m, 1H), 3.30–3.50 (m, 1H), 3.90–4.30 (m, 1H), 6.15 (s, 1H) 6.70–6.80 (m, 2H), 7.00–7.30 (m, 6H), 8.10 (s, 1H)

実施例 112

[0368] 4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物301)

実施例80の工程3で得られる4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(240 mg, 0.48 mmol)を用い、実施例71の工程4と同様にして、化合物301(57.0 mg, 20%)を得た。

ESIMS m/z : 602(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O, δ): 1.25–1.85 (m, 4H), 1.92–2.00 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.62–2.80 (m, 1H), 2.80–3.21 (m, 1H), 3.42–3.59 (m, 1H), 3.95–4.36 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.70–6.82 (m, 1H), 6.90–7.04 (m, 1H), 7.04–7.49 (m, 5H), 8.50 (s, 1H).

実施例 113

[0369] 3-クロロ-4-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物302)

(工程1) 実施例78の工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(90.0 mg, 0.134 mmol)、及び4-クロロアニリン(25.6 mg, 0.201 mmol)を用い、実施例78の工程2と同様にして、3-クロロ-4-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミドの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 763(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた3-クロロ-4-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミドの粗生成物を用い、実施例78の工程3と同様にし、化合物302(41.8 mg, 2工程収率60%)を得た。

ESIMS m/z : 523(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.26-1.36 (m, 1H), 1.41-1.55 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 3H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.97-7.04 (m, 3H), 7.05-7.12 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H).

実施例 114

[0370] 4-(5-アセチル-2-メチルフェニルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物303)

(工程1) 実施例78の工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(60.0 mg, 0.089 mmol)、及び1-(3-アミノ-4-メチルフェニル)エタノン(20.0 mg, 0.134 mmol)を用い、実施例78の工程2と同様にし、4-(5-アセチル-2-メチルフェニルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(59.1 mg, 84%)を得た。

ESIMS m/z : 785(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる4-(5-アセチル-2-メチルフェニルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(59.1 mg, 0.075 mmol)を用い、実施例78の工程3と同様にし、化合物303(28.5 mg, 70%)を得た。

ESIMS m/z : 545(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.25-1.31 (m, 1H), 1.36-1.58 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.88-2.10 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.98 (br s, 1H), 3.68 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 5.9, 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

7.59 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H).

実施例 115

[0371] 5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物304)

(工程1) 実施例103の工程4で得られる5-(メトキシカルボニル)-3-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(0.220 g, 0.650 mmol)を用い、実施例2と同様にして、5-メチル-6-スルファモイル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸メチルの粗生成物を得て、精製することなく次の工程に用いた。

ESIMS m/z : 336(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた5-メチル-6-スルファモイル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸メチルの粗生成物を用い、実施例51の工程5と同様にして、5-メチル-6-スルファモイル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸(0.133 g, 2工程収率 63%)を得た。

ESIMS m/z : 322(M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られる5-メチル-6-スルファモイル-4-(*o*-トリルアミノ)ニコチン酸(44.0 mg, 0.137 mmol)、及びW02003/053361に記載の方法で得られる4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン塩酸塩(44.0 mg, 0.178 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、化合物304(38.0 mg, 54 %)を得た。

ESIMS m/z : 513(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.40–1.94 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.39–2.64 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.04–3.22 (m, 1H), 3.22–3.30 (m, 1H), 3.75–3.94 (m, 1H), 6.78–6.92 (m, 1H), 6.96–7.12 (m, 2H), 7.12–7.26 (m, 3H), 7.29–7.44 (m, 4H), 7.50–7.69 (m, 1H), 8.08 (s, 1H).

実施例 116

[0372] 3-メチル-5-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物305)

実施例115の工程2で得られる5-クロロ-6-スルファモイル-4-(*o*-トリルアミ

ノ)ニコチン酸(44.0 mg, 0.137 mmol)を用い、実施例83の工程5と同様にして、化合物305(42.7 mg, 63%)を得た。

ESIMS m/z : 493(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.43–1.87 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.78–3.15 (m, 1H), 3.36–3.47 (m, 2H), 3.79–3.95 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 25.4, 9.1 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82–6.94 (m, 2H), 7.05–7.14 (m, 2H), 7.14–7.29 (m, 3H), 7.38 (s, 2H), 7.56–7.73 (m, 1H), 8.12 (s, 1H).

実施例 117

[0373] 3-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物306)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(2.00 g, 8.83 mmol)、及び3-クロロアニリン(1.70 g, 12.0 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 317(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を用い、実施例103の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)ニコチン酸メチルの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 331(M + H)⁺

(工程3) 工程2で得られた5,6-ジクロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)ニコチン酸メチルの粗生成物を用い、実施例1の工程3と同様にして、5-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-メルカプトニコチン酸メチルの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 329(M + H)⁺

[0374] (工程4) 工程3で得られた5-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-メルカプトニコチン酸メチルの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-スル

ホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 377(M + H)⁺

(工程5) 工程4で得られた3-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にし、5-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸メチルの粗生成物を得て、精製することなく次の工程に用いた。

ESIMS m/z : 376(M + H)⁺

(工程6) 工程5で得られた5-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸メチルの粗生成物を用い、実施例51の工程5と同様にし、5-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(0.105 g, 6工程収率12%)を得た。

ESIMS m/z : 362(M + H)⁺

[0375] (工程7) 工程6で得られる5-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(52.0 mg, 0.144 mmol)、及びW02003/053361に記載の方法で得られる4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン塩酸塩(45.9 mg, 0.187 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にし、化合物306(32.6 mg, 41%)を得た。

ESIMS m/z : 553(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.64–1.85 (m, 2H), 1.90–2.04 (m, 2H), 2.23–2.71 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.31–3.51 (m, 2H), 3.98–4.09 (m, 1H), 5.57–5.67 (m, 2H), 7.00–7.11 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.17–7.23 (m, 1H), 7.25–7.34 (m, 3H), 8.12 (s, 1H).

実施例 118

[0376] 3-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物307)

実施例117の工程6で得られる5-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(52.0 mg, 0.144 mmol)を用い、実施例83の工程5と同様にし、化合物307(16.1 mg, 21%)を得た。

ESIMS m/z : 533(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.46–1.91 (m, 4H),

2.08–2.53 (m, 1H), 3.02–3.19 (m, 1H), 3.48–3.61 (m, 1H), 3.87–4.23 (m, 1H), 4.29–4.41 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.02–7.15 (m, 4H), 7.15–7.21 (m, 1H), 7.22–7.28 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H).

実施例 119

[0377] 3-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物308)

実施例117の工程6で得られる5-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(110 mg, 0.310 mmol)、及び4-フェニルピペリジン(58.9 mg, 0.370 mmol)を用い、実施例1の工程1と同様にして、化合物308(43.0 mg, 28%)を得た。

ESIMS m/z : 505($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 1.45–2.20 (m, 5H), 2.60–2.80 (m, 1H), 3.00–3.20 (m, 1H), 3.50–3.70 (m, 1H), 4.00–4.30 (m, 1H), 6.95–7.12 (m, 1H), 7.13–7.40 (m, 8H), 8.28 (s, 1H).

実施例 120

[0378] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物309)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(2.50 g, 11.0 mmol)、及び5-クロロ-2-メチルアニリン(2.37 g, 16.6 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 331($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を用い、実施例103の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸メチルの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 345($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られた5,6-ジクロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミ

ノ)ニコチン酸メチルの粗生成物を用い、実施例1の工程3と同様にして、5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトニコチン酸メチルの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 343($M + H$)⁺

[0379] (工程4) 工程3で得られた5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトニコチン酸メチルの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 391($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られた3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸メチル(1.00 g, 5工程収率35%)を得た。

ESIMS m/z : 390($M + H$)⁺

(工程6) 工程5で得られる5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸メチル(1.00 g, 2.56 mmol)を用い、実施例51の工程5と同様にして、5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(220 mg, 23%)を得た。

ESIMS m/z : 376($M + H$)⁺

[0380] (工程7) 工程6で得られる5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(90 mg, 0.240 mmol)を用い、実施例119と同様にして、化合物309(29.2 mg, 23%)を得た。

ESIMS m/z : 519($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 1.40-2.00 (m, 4H), 2.01-2.30 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.60-2.85 (m, 1H), 3.00-3.30 (m, 1H), 3.60-3.85 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 1H), 7.10-7.45 (m, 8H), 8.12 (s, 1H).

実施例 121

[0381] 3-クロロ-4-(4-エチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物310)

(工程1) 実施例48の工程1で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル](4,5,6-トリクロロピリジン-3-イル)メタノン(400 mg, 1.03 mmol)、及び4-エチルアニリン(186 mg, 1.53 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にし、[5,6-ジクロロ-4-(4-エチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(387 mg, 79%)を得た。

ESIMS m/z : 472(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[5,6-ジクロロ-4-(4-エチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(387 mg, 0.820 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にし、[5-クロロ-4-(4-エチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 470(M + H)⁺

[0382] (工程3) 工程2で得られた[5-クロロ-4-(4-エチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にし、3-クロロ-4-(4-エチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 518(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた3-クロロ-4-(4-エチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸(196 mg, 0.374 mmol)の粗生成物を用い、実施例2と同様にし、化合物310(5.8 mg, 3工程収率3%)を得た。

ESIMS m/z : 517(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.05-1.20 (m, 3H), 1.31-1.91 (m, 5H), 2.56-2.73 (m, 3H), 2.75-3.05 (m, 1H), 3.75-4.20 (m, 2H), 6.96-7.31 (m, 8H), 7.60 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.65 (br s

, 1H).

実施例 122

[0383] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物311)

(工程1) 実施例48の工程1で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル](4,5,6-トリクロロピリジン-3-イル)メタノン(400 mg, 1.03 mmol)、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリン(276 mg, 1.54 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、{5,6-ジクロロ-4-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-3-イル}[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(400 mg, 74%)を得た。

ESIMS m/z : 526(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる{5,6-ジクロロ-4-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-3-イル}[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(400 mg, 0.762 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、{5-クロロ-6-メルカプト-4-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-3-イル}[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 524(M + H)⁺

[0384] (工程3) 工程2で得られた{5-クロロ-6-メルカプト-4-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-3-イル}[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 572(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジ

ン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、化合物311(10.0 mg, 3工程収率4%)を得た。

ESIMS m/z : 571(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, D₂O, δ): 1.40–2.10 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 2.60–2.78 (m, 1H), 2.80–3.10 (m, 1H), 3.50–3.70 (m, 1H), 4.00–4.20 (m, 1H), 6.90–7.10 (m, 2H), 7.15–7.30 (m, 2H), 7.48–7.65 (m, 3H), 8.13 (s, 1H).

実施例 123

[0385] 3-クロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物312) (工程1) 実施例48の工程1で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル](4,5,6-トリクロロピリジン-3-イル)メタノン(400 mg, 1.03 mmol)、及び4-(ジフルオロメトキシ)アニリン(245 mg, 1.54 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、{5,6-ジクロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ]ピリジン-3-イル}[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(415 mg, 79%)を得た。

ESIMS m/z : 510(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる{5,6-ジクロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ]ピリジン-3-イル}[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(415 mg, 0.840 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、{5-クロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ]-6-メルカプトピリジン-3-イル}[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 508(M + H)⁺

[0386] (工程3) 工程2で得られた{5-クロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ]-6-メルカプトピリジン-3-イル}[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製する

ことなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 556($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られた3-クロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、化合物312(62.0 mg, 3工程収率21%)を得た。

ESIMS m/z : 555($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.35–1.98 (m, 5H), 2.60–2.80 (m, 1H), 2.83–3.25 (m, 1H), 3.45–3.55 (m, 1H), 3.89–4.23 (m, 1H), 7.05–7.40 (m, 9H), 7.50–7.70 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H).

実施例 124

[0387] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物313)

実施例120の工程6で得られる5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(58.0 mg, 0.154 mmol)を用い、実施例106の工程6と同様にして、化合物313(42.3 mg, 48%)を得た。

ESIMS m/z : 567($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.64–1.85 (m, 2H), 1.96–2.04 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.45–2.82 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.43–3.58 (m, 2H), 3.97–4.09 (m, 1H), 5.46–5.64 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.11–7.24 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H).

実施例 125

[0388] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物314)

実施例120の工程6で得られる5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(90 mg, 0.24 mmol)を用い、実施例98の工程2と同様にして、化合物314(4.9 mg, 4%)を得た。

ESIMS m/z : 509(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.29 (s, 3H), 3.70–3.80 (m, 1H), 3.85–4.00 (m, 2H), 4.10–4.20 (m, 1H), 4.40–4.60 (m, 1H), 7.00–7.20 (m, 2H), 7.20–7.32 (m, 3H), 7.33–7.43 (m, 2H), 8.22 (s, 1H).

実施例 126

[0389] 4-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物315)

実施例75の工程3で得られる4-(2,5-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(240 mg, 0.470 mmol)を用い、実施例71の工程4と同様にして、化合物315(19.7 mg, 7%)を得た。

ESIMS m/z : 602(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 1.30–1.70 (m, 4H), 2.10–2.35 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.50–2.70 (m, 1H), 2.90–3.10 (m, 1H), 3.40–3.60 (m, 1H), 4.10–4.30 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.60–6.80 (m, 2H), 6.80–6.90 (m, 2H), 7.00–7.20 (m, 3H), 8.07 (s, 1H).

.

実施例 127

[0390] 4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物316)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(400 mg, 1.09 mmol)、及び2,4-ジフルオロアニリン(169 mg, 1.31 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(385 mg, 77%)を得た。

ESIMS m/z : 460(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(385 mg, 0.840 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 458(M + H)⁺

[0391] (工程3) 工程2で得られた[4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(180 mg, 2工程収率53%)を得た。

ESIMS m/z : 506(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(180 mg, 0.360 mmol)を用い、実施例71の工程4と同様にして、化合物316(19.3 mg, 9%)を得た。

ESIMS m/z : 602(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 0.40-0.80 (m, 4H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.86-7.09 (m, 4H), 7.10-7.12 (m, 3H), 7.96 (s, 1H).

実施例 128

[0392] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(o-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物317)

(工程1) 実施例48の工程1で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル](4,5,6-トリクロロピリジン-3-イル)メタノン(400 mg, 1.03 mmol)、及びo-トリルイジン(165 mg, 1.54 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、

[5,6-ジクロロ-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(430 mg, 91%)を得た。

ESIMS m/z : 458($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[5,6-ジクロロ-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン (430 mg, 0.940 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-6-メルカプト-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(360 mg, 84%)を得た。

ESIMS m/z : 456($M + H$)⁺

(工程3) 工程2で得られる[5-クロロ-6-メルカプト-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(360 mg, 0.790 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 504($M + H$)⁺

[0393] (工程4) 工程3で得られた3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例39と同様にして、化合物317(40.3 mg, 2工程収率11%)を得た。

ESIMS m/z : 583($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.20-2.00 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.50-2.70 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.00-4.20 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 9H), 8.05 (s, 1H).

実施例 129

[0394] 3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(2-メチル-4-ニトロフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物318)

(工程1) 実施例78の工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-*N,N*-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(150 mg, 0.225 mmol)、及び2-メチル-4-ニトロアニリン(34.2

mg, 0.225 mmol)を用い、実施例78の工程2と同様にして、3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-(2-メチル-4-ニトロフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(64.0 mg, 36%)を得た。

ESIMS m/z : 788(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-(2-メチル-4-ニトロフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(64.0 mg, 0.081 mmol)を用い、実施例78の工程3と同様にして、化合物318(14.7 mg, 33%)を得た。

ESIMS m/z : 548(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 1.30-1.69 (m, 2H), 1.70-1.95 (m, 2H), 1.95-2.40 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.65-2.85 (m, 1H), 3.05-3.25 (m, 1H), 3.65-3.85 (m, 1H), 4.10-4.35 (m, 1H), 6.90-7.10 (m, 2H), 7.11-7.30 (m, 3H), 8.00-8.10 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

実施例 130

[0395] 4-(3-ブロモフェニルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物319)

(工程1) 実施例48の工程1で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル](4,5,6-トリクロロピリジン-3-イル)メタノン(400 mg, 1.03 mmol)、及び3-ブromoアニリン(265 mg, 1.54 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[4-(3-ブロモフェニルアミノ)-5,6-ジクロロピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(430 mg, 80%)を得た。

ESIMS m/z : 522(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[4-(3-ブロモフェニルアミノ)-5,6-ジクロロピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(430 mg, 0.820 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(3-ブロモフェニルアミノ)-5-クロロ-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を得て、精製することなく次の反応に

用いた。

ESIMS m/z : 520(M + H)⁺

[0396] (工程3) 工程2で得られた[4-(3-ブロモフェニルアミノ)-5-クロロ-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノンの粗生成物を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(3-ブロモフェニルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 568(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られた4-(3-ブロモフェニルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、化合物319(23.3 mg, 3工程収率9%)を得た。

ESIMS m/z : 567(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.40–1.72 (m, 4H), 1.85–2.10 (m, 1H), 2.60–2.80 (m, 1H), 2.91–3.12 (m, 1H), 3.41–3.69 (m, 1H), 4.01–4.23 (m, 1H), 6.95–7.35 (m, 8H), 7.65 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H).

実施例 131

[0397] 3-クロロ-4-(2-シアノ-4,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物320)

(工程1) 実施例78の工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(150 mg, 0.225 mmol)、及び2-アミノ-4,5-ジメチルベンゾニトリル(32.9 mg, 0.225 mmol)を用い、実施例78の工程2と同様にして、3-クロロ-4-(2-シアノ-4,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(71.0 mg, 40%)を得た。

ESIMS m/z : 782(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる3-クロロ-4-(2-シアノ-4,5-ジメチルフェニルアミ

ノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(71.0 mg, 0.091 mmol)を用い、実施例78の工程3と同様にして、化合物320(2.4 mg, 5%)を得た。

ESIMS m/z : 542(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 1.30–1.59 (m, 3H), 1.60–1.80 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10–2.35 (m, 1H), 2.50–2.70 (m, 1H), 3.40–3.60 (m, 1H), 3.90–4.10 (m, 1H), 6.80–6.95 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.05–7.20 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

実施例 132

[0398] 3-クロロ-4-(2-シアノ-5-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物321)

(工程1) 実施例78の工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(150 mg, 0.225 mmol)、及び2-アミノ-4-メトキシベンゾニトリル(32.9 mg, 0.225 mmol)を用い、実施例78の工程2と同様にして、3-クロロ-4-(2-シアノ-5-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(72.0 mg, 61%)を得た。

ESIMS m/z : 784(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる3-クロロ-4-(2-シアノ-5-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(72.0 mg, 0.092 mmol)を用い、実施例78の工程3と同様にして、化合物321(12.5 mg, 25%)を得た。

ESIMS m/z : 544(M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.20–2.40 (m, 5H), 2.50–2.80 (m, 1H), 3.00–3.20 (m, 1H), 3.40–3.60 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.20–4.40 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.70–6.80 (m, 1H), 6.90–7.02 (m, 2H), 7.05–7.15 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.50–7.60 (m, 1H), 8.37 (s, 1H).

実施例 133

[0399] 3-クロロ-4-(2-シアノ-5-ニトロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物322)

(工程1) 実施例78の工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(150 mg, 0.225 mmol)、及び2-アミノ-4-ニトロベンゾニトリル(37.0 mg, 0.225 mmol)を用い、実施例78の工程2と同様にして、3-クロロ-4-(2-シアノ-5-ニトロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(65.0 mg, 36%)を得た。

ESIMS m/z : 799(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる3-クロロ-4-(2-シアノ-5-ニトロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(65.0 mg, 0.081 mmol)を用い、実施例78の工程3と同様にして、化合物322(6.0 mg, 13%)を得た。

ESIMS m/z : 559(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 1.40-2.40 (m, 5H), 2.70-2.90 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 1H), 6.95-7.12 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 2H), 7.95-8.24 (m, 3H), 8.40 (s, 1H).

実施例 134

[0400] 3-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-(2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物323)

実施例120の工程6で得られる5-クロロ-4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-スルファモイルニコチン酸(58.0 mg, 0.154 mmol)を用い、実施例83の工程5と同様にして、化合物323(20.0 mg, 24%)を得た。

ESIMS m/z : 547(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.66-1.91 (m, 4H), 2.19-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.10-3.29 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.89-4.20 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.83 (

d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.07–7.14 (m, 1H), 7.14–7.32 (m, 3H), 8.08 (s, 1H).

実施例 135

[0401] 3-クロロ-4-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物324)

(工程1) 実施例78の工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(100 mg, 0.149 mmol)、及び2-クロロ-5-メトキシアニリン塩酸塩(43.3 mg, 0.223 mmol)を用い、実施例78の工程2と同様にして、3-クロロ-4-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(59.0 mg, 50%)を得た。

ESIMS m/z : 793(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる3-クロロ-4-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(59.0 mg, 0.074 mmol)を用い、実施例78の工程3と同様にして、化合物324(35.9 mg, 87%)を得た。

ESIMS m/z : 553(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.22–1.35 (m, 2H), 1.38–1.49 (m, 1H), 1.71–1.81 (m, 2H), 2.56–2.64 (m, 1H), 2.99 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.28 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.92–7.13 (m, 5H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H).

実施例 136

[0402] 3-クロロ-4-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物325)

(工程1) 実施例78の工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(100 mg, 0.149 mmol)、及び2-クロロ-5-フルオロアニリン(32.

5 mg, 0.223 mmol)を用い、実施例78の工程2と同様にして、3-クロロ-4-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(80.8 mg, 70%)を得た。

ESIMS m/z : 781(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる3-クロロ-4-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(80.8 mg, 0.103 mmol)を用い、実施例78の工程3と同様にして、化合物325(48.0 mg, 86%)を得た。

ESIMS m/z : 541(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.23-1.35 (m, 2H), 1.40-1.54 (m, 1H), 1.81 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.81-6.90 (m, 2H), 6.97-7.11 (m, 5H), 7.43 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H).

実施例 137

[0403] 3-クロロ-4-(2,5-ジメチルピリジン-3-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物326)

(工程1) 実施例78の工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(80.0 mg, 0.119 mmol)、及び2,5-ジメチルピリジン-3-アミン(14.5 mg, 0.119 mmol)を用い、実施例78の工程2と同様にして、3-クロロ-4-(2,5-ジメチルピリジン-3-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(54.3 mg, 60%)を得た。

ESIMS m/z : 758(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる3-クロロ-4-(2,5-ジメチルピリジン-3-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(54.3 mg, 0.072 mmol)を用い、実施

例78の工程3と同様にして、化合物326(30.0 mg, 81%)を得た。

ESIMS m/z : 518(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.30–1.48 (m, 2H), 1.70–1.83 (m, 2H), 1.95–2.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.54–2.65 (m, 1H), 2.76–2.97 (m, 1H), 3.44–3.59 (m, 1H), 4.18–4.32 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.99 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.22–7.33 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

実施例 138

[0404] 3-クロロ-4-(2,6-ジクロロピリジン-3-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物327)

(工程1) 実施例78の工程1で得られる3,4-ジクロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(80.0 mg, 0.119 mmol)、及び2,6-ジクロロピリジン-3-アミン(19.4 mg, 0.119 mmol)を用い、実施例78の工程2と同様にして、3-クロロ-4-(2,6-ジクロロピリジン-3-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(40.6 mg, 43%)を得た。

ESIMS m/z : 798(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる3-クロロ-4-(2,6-ジクロロピリジン-3-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(40.6 mg, 0.051 mmol)を用い、実施例78の工程3と同様にして、化合物327(24.0 mg, 85%)を得た。

ESIMS m/z : 558(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.33–1.53 (m, 2H), 1.75–1.91 (m, 2H), 2.25–2.51 (m, 1H), 2.61–2.73 (m, 1H), 3.02–3.16 (m, 1H), 3.49–3.62 (m, 1H), 4.30–4.42 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.96–7.05 (m, 3H), 7.08–7.16 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H).

実施例 139

[0405] 3-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル

ル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物328)

(工程1) 4,5,6-トリクロロニコチン酸(500 mg, 2.21 mmol)及び2-フルオロ-4-メチルアニリン(415 mg, 3.32 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、5,6-ジクロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 315($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られた5,6-ジクロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)ニコチン酸の粗生成物を用い、実施例1の工程1と同様にして、[5,6-ジクロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(850 mg, 2工程収率87%)を得た。

ESIMS m/z : 476($M + H$)⁺

[0406] (工程3) 工程2で得られる[5,6-ジクロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(850 mg, 1.79 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[5-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(710 mg, 84%)を得た。

ESIMS m/z : 474($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる[5-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプトピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(710 mg, 1.50 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、3-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を得て、精製することなく次の反応に用いた。

ESIMS m/z : 522($M + H$)⁺

(工程5) 工程4で得られた3-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホン酸の粗生成物を用い、実施例2と同様にして、化合物328(73.6 mg, 2工程収率

25%)を得た。

ESIMS m/z : 521($M + H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.20–1.80 (m, 4H), 1.80–2.10 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.60–2.75 (m, 1H), 2.80–3.00 (m, 1H), 3.35–3.62 (m, 1H), 3.85–4.20 (m, 1H), 6.90–7.00 (m, 1H), 7.00–7.20 (m, 4H), 7.20–7.55 (m, 2H), 7.60 (br s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H).

実施例 140

[0407] 4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物266)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(300 mg, 0.817 mmol)、及び4-フルオロ-2-メチルアニリン(261 mg, 2.04 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(355 mg, 95%)を得た。

ESIMS m/z : 456($M + H$)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(555 mg, 1.22 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(430 mg, 78%)を得た。

ESIMS m/z : 454($M + H$)⁺

[0408] (工程3) 工程2で得られる[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-メルカプト-5-メチルピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(102 mg, 0.225 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(113 mg, 定量的)を得た。

。

ESIMS m/z : 502(M + H)⁺

(工程4) 工程3で得られる4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホン酸(400 mg, 0.798 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物266(190 mg, 40%)を得た。

ESIMS m/z : 598(M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.21–1.75 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.61–2.75 (m, 1H), 2.76–3.03 (m, 1H), 3.46–3.59 (m, 2H), 3.98–4.24 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.75–6.87 (m, 1H), 6.87–6.98 (m, 1H), 6.99–7.06 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14–7.44 (m, 3H), 7.95 (s, 1H).

実施例 141

[0409] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物276)

(工程1) 実施例52の工程1で得られる(4,6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-イル)[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(750 mg, 2.04 mmol)、及び*m*-トルイジン(591 mg, 5.51 mmol)を用い、実施例1の工程2と同様にして、[6-クロロ-5-メチル-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(795 mg, 89%)を得た。

ESIMS m/z : 438(M + H)⁺

(工程2) 工程1で得られる[6-クロロ-5-メチル-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(795 mg, 1.82 mmol)を用い、実施例1の工程3と同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メルカプト-5-メチル-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノン(762 mg, 96%)を得た。

ESIMS m/z : 436(M + H)⁺

[0410] (工程3) 工程2で得られる[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル][6-メ

ルカプト-5-メチル-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル]メタノン(745 mg, 1.71 mmol)を用い、実施例1の工程4と同様にして、5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(653 mg, 79%)を得た。

ESIMS m/z : 484($M + H$)⁺

(工程4) 工程3で得られる5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(318 mg, 0.658 mmol)を用い、実施例11と同様にして、化合物276(124 mg, 33%)を得た。

ESIMS m/z : 580($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.27–1.71 (m, 4H), 1.81–2.03 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.56–2.73 (m, 2H), 2.81–3.07 (m, 1H), 3.92–4.35 (m, 1H), 6.62–6.72 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.76–6.86 (m, 1H), 7.04–7.17 (m, 4H), 7.17–7.36 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.81–12.38 (m, 1H).

実施例 142

[0411] 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物331)

実施例71の工程3で得られた5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホン酸(63.0 mg, 0.125 mmol)を用い、実施例2と同様にして、化合物331(47.6 mg, 79%)を得た。

ESIMS m/z : 483($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.37–1.65 (m, 2H), 1.68–1.99 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.48–2.81 (m, 2H), 2.95–3.27 (m, 1H), 3.68–4.00 (m, 1H), 4.47–4.80 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 6.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.74–6.85 (m, 1H), 6.91–7.07 (m, 5H), 7.10 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.22–7.26 (m, 1H), 8.16 (s, 1H).

実施例 143

[0412] 以下の化合物は、実施例2に準じて合成した。

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物50); ESIMS m/z : 503(M

+ H)⁺

4-(2,4-ジクロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物51); ESIMS m/z: 537(M + H)⁺

4-(2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物52); ESIMS m/z: 521(M + H)⁺

4-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物53); ESIMS m/z: 483(M + H)⁺

4-(2,6-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物54); ESIMS m/z: 483(M + H)⁺

4-(2,4-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物55); ESIMS m/z: 483(M + H)⁺

4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物56); ESIMS m/z: 487(M + H)⁺

4-(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物57); ESIMS m/z: 503(M + H)⁺

4-(2-クロロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物58); ESIMS m/z: 503(M + H)⁺

4-(4-クロロ-3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物59); ESIMS m/z: 521(M + H)⁺

4-(3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物60); ESIMS m/z: 487(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物61); ESIMS m/z : 537(M + H)⁺

4-(5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物62); ESIMS m/z : 487(M + H)⁺

4-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物63); ESIMS m/z : 507(M + H)⁺

4-(3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物64); ESIMS m/z : 487(M + H)⁺

4-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物65); ESIMS m/z : 483(M + H)⁺

4-(4-クロロ-2,3-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物66); ESIMS m/z : 517(M + H)⁺

4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物67); ESIMS m/z : 521(M + H)⁺

[0413] 4-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物68); ESIMS m/z : 487(M + H)⁺

4-(5-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物69); ESIMS m/z : 519(M + H)⁺

4-(2-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物70); ESIMS m/z : 507

(M + H)⁺

4-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物71); ESIMS m/z:

541(M + H)⁺

4-(2-フルオロ-6-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物72); ESIMS m/z: 487

(M + H)⁺

4-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物73); ESIMS m/z: 491(M + H)⁺

4-(2-クロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物74); ESIMS m/z: 507

(M + H)⁺

4-(2,4-ジクロロ-3-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物75); ESIMS m/z:

541(M + H)⁺

4-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物76); ESIMS m/z: 487

(M + H)⁺

4-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物77); ESIMS

m/z: 521(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物78); ESIMS m/z: 499

(M + H)⁺

4-(3-クロロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物79); ESIMS m/z: 503(M

+ H)⁺

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物80); ESIMS m/z : 507 (M + H)⁺

4-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物81); ESIMS m/z : 523(M + H)⁺

4-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物82); ESIMS m/z : 489(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物83); ESIMS m/z : 487 (M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物84); ESIMS m/z : 485(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物85); ESIMS m/z : 469(M + H)⁺

[0414] 4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物86); ESIMS m/z : 503(M + H)⁺

4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物87); ESIMS m/z : 503(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物88); ESIMS m/z : 499(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物89); ESIMS m/z : 553(M + H)⁺

4-(4-ブromo-2-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物90); ESIMS m/z : 567(M

+ H)⁺

4-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物91); ESIMS m/z: 551 (M + H)⁺

4-(2-クロロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物92); ESIMS m/z: 519 (M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(5-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物93); ESIMS m/z: 499 (M + H)⁺

4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物94); ESIMS m/z: 497 (M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(フェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物95); ESIMS m/z: 455 (M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(m-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物96); ESIMS m/z: 469 (M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(2-メトキシフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物97); ESIMS m/z: 485 (M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(p-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物98); ESIMS m/z: 469 (M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物99); ESIMS m/z: 503 (M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物100); ESIMS m/z: 537 (M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-[2-(トリフルオロ

メチル)フェニルアミノ]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物101); ESIMS m/z : 523(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(2-フルオロフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物102); ESIMS m/z : 473(M + H)⁺
4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物103); ESIMS m/z : 489(M + H)⁺

[0415] 4-(5-クロロ-4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物104); ESIMS m/z : 533(M + H)⁺

4-(5-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物105); ESIMS m/z : 519(M + H)⁺

4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ]-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物106); ESIMS m/z : 521(M + H)⁺

4-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物107); ESIMS m/z : 483(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-イソプロピルフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物108); ESIMS m/z : 497(M + H)⁺

4-(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物109); ESIMS m/z : 503(M + H)⁺

4-(3,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物110); ESIMS m/z : 483(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリ

ジン-1-カルボニル]-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物111); ESIMS m/z : 501(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(2-メトキシエチル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物112); ESIMS m/z : 545(M + H)⁺

2,2'-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニルアザネジイル}二酢酸ジエチル(化合物114); ESIMS m/z : 659(M + H)⁺

2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}アセトアミド(化合物115); ESIMS m/z : 544(M + H)⁺

1-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}ピロリジン-2-カルボン酸メチル(化合物116); ESIMS m/z : 599(M + H)⁺

[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物119); ESIMS m/z : 541(M + H)⁺

[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物121); ESIMS m/z : 555(M + H)⁺

[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6-(モルホリノスルホニル)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物122); ESIMS m/z : 557(M + H)⁺

[0416] 1-{4-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}ピペラジン-1-イル}エタノン(化合物124); ESIMS m/z : 598(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N,N-ジメチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物125);

ESIMS m/z : 515($M + H$)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(2-オキソプロピル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物131); ESIMS m/z : 543($M + H$)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物134); ESIMS m/z : 593($M + H$)⁺

N-(シアノメチル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物135); ESIMS m/z : 526($M + H$)⁺

N-{1-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}ピペリジン-4-イル}アセトアミド(化合物136); ESIMS m/z : 612($M + H$)⁺

1-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物138); ESIMS m/z : 598($M + H$)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(2-オキソピロリジン-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物142); ESIMS m/z : 570($M + H$)⁺

3-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}オキサゾリジン-2-オン(化合物143); ESIMS m/z : 557($M + H$)⁺

1-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}イミダゾリジン-2-オン(化合物144); ESIMS m/z : 556($M + H$)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物145); ESIMS m/z : 565($M + H$)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物146); ESIMS m/z : 564(M + H)⁺

[0417] N-(5-ブromoピリミジン-2-イル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物147); ESIMS m/z : 643(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物148); ESIMS m/z : 570(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物149); ESIMS m/z : 567(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物150); ESIMS m/z : 611(M + H)⁺

N-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物151); ESIMS m/z : 582(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物152); ESIMS m/z : 595(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物153); ESIMS m/z : 567(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(チアゾール-4-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物154); ESIMS m/z : 570(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリ

ジン-1-カルボニル]-N-(チアゾール-5-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物155); ESIMS m/z : 570(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物156); ESIMS m/z : 565(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物157); ESIMS m/z : 568(M + H)⁺

N-(3,4-ジメチルイソキサゾール-5-イル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物158); ESIMS m/z : 582(M + H)⁺

[0418] N-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物159); ESIMS m/z : 610(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-4-(4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物234); ESIMS m/z : 580(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物245); ESIMS m/z : 552(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチル-4-(2,4,5-トリフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物246); ESIMS m/z : 590(M + H)⁺

4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物247); ESIMS m/z : 578(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリジン

-2-スルホンアミド(化合物266); ESIMS m/z : 598(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物276); ESIMS m/z : 580(M + H)⁺

4-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物279); ESIMS m/z : 604(M + H)⁺

4-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物280); ESIMS m/z : 604(M + H)⁺

実施例 144

[0419] 以下の化合物は、実施例6の工程1に準じて合成した。

1-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド(化合物117); ESIMS m/z : 598(M + H)⁺

1-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物123); ESIMS m/z : 584(M + H)⁺

2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物126); ESIMS m/z : 572(M + H)⁺

N-シクロプロピル-2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}アセトアミド(化合物127); ESIMS m/z : 584(M + H)⁺

N-エチル-2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}アセトアミド(化合物128); ESIMS m/z : 572(M + H)⁺

2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピ

ペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(化合物129); ESIMS m/z : 588(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物130); ESIMS m/z : 614(M + H)⁺

2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド}-N-メチルアセトアミド(化合物132); ESIMS m/z : 572(M + H)⁺

2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド(化合物137); ESIMS m/z : 588(M + H)⁺

2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-N-メチルプロパンアミド(化合物139); ESIMS m/z : 572(M + H)⁺

2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-N,2-ジメチルプロパンアミド(化合物140); ESIMS m/z : 586(M + H)⁺

(2S,4R)-1-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}-4-ヒドロキシ-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド(化合物141); ESIMS m/z : 614(M + H)⁺

[0420] 4-(シクロヘキシルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物207); ESIMS m/z : 475(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物214); ESIMS m/z : 491(M + H)⁺

4-(シクロヘキシルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化

合物215); ESIMS m/z : 542(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物221); ESIMS m/z : 484(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチル-4-(フェネチルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物222); ESIMS m/z : 564(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物223); ESIMS m/z : 551(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチル-4-(2-モルホリノエチルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物224); ESIMS m/z : 573(M + H)⁺

4-(シクロブチルメチルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物227); ESIMS m/z : 528(M + H)⁺

4-(3-シアノベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物228); ESIMS m/z : 508(M + H)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物230); ESIMS m/z : 529(M + H)⁺

3-クロロ-4-(3-フルオロフェノキシ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物238); ESIMS m/z : 508(M + H)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物243); ESIMS m/z : 543(M + H)⁺

4-(5-クロロ-2-メチルピリジン-3-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物248); ESIMS m/z : 585(M + H)⁺

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソキサゾール-3-イル)-3-メチル-4-(*m*-トリルオキシ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物249); ESIMS m/z : 551(M + H)⁺

4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物253); ESIMS m/z : 498(M + H)⁺

実施例 145

[0421] 以下の化合物は、実施例6の工程2に準じて合成した。

1-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}ピロリジン-2-カルボン酸(化合物120); ESIMS m/z : 585(M + H)⁺

2-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-3-ヒドロキシプロピオン酸(化合物133); ESIMS m/z : 575(M + H)⁺

実施例 146

[0422] 以下の化合物は、実施例13に準じて合成した。

N-{4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}シクロプロパンカルボキサミド(化合物160); ESIMS m/z : 555(M + H)⁺

実施例 147

[0423] 以下の化合物は、実施例16に準じて合成した。

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物161); ESIMS m/z : 574(M + H)⁺

4-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジ

ン-1-カルボニル]-N-(プロピルカルバモイル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物162); ESIMS m/z : 588(M + H)⁺

4-(ベンジルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物163); ESIMS m/z : 540(M + H)⁺

4-(2,4-ジクロロ-5-メチルフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物164); ESIMS m/z : 608(M + H)⁺

4-(2,4-ジクロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(プロピルカルバモイル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物165); ESIMS m/z : 622(M + H)⁺

4-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物166); ESIMS m/z : 588(M + H)⁺

4-(4-クロロ-2,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(プロピルカルバモイル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物167); ESIMS m/z : 602(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(プロピルカルバモイル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物168); ESIMS m/z : 572(M + H)⁺

4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-N-(エチルカルバモイル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物169); ESIMS m/z : 574(M + H)⁺

4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(プロピルカルバモイル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物170); ESIMS m/z : 588(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソプロピルカルバモイル)ピリジン-2-スルホンア

ミド(化合物171); ESIMS m/z : 572(M + H)⁺

N-(シクロプロピルカルバモイル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物172); ESIMS m/z : 570(M + H)⁺

N-(エチルカルバモイル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物226); ESIMS m/z : 554(M + H)⁺

実施例 148

[0424] 以下の化合物は、実施例19に準じて合成した。

4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニルカルバミン酸エチル(化合物173); ESIMS m/z : 575(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニルカルバミン酸エチル(化合物174); ESIMS m/z : 559(M + H)⁺

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニルカルバミン酸イソプロピル(化合物175); ESIMS m/z : 573(M + H)⁺

実施例 149

[0425] 以下の化合物は、実施例25に準じて合成した。

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物178); ESIMS m/z : 533(M + H)⁺

3-クロロ-4-(2-クロロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物179); ESIMS m/z : 553(M + H)⁺

3-クロロ-4-(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物180); ESIMS

m/z : 537(M + H)⁺

3-クロロ-4-(3-クロロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物181); ESIMS

m/z : 537(M + H)⁺

3-クロロ-4-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物182); ESIMS m/z : 525(M + H)⁺

3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物183); ESIMS m/z : 453 (M + H)⁺

[6-(4-アミノピペリジン-1-イルスルホニル)-5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物184); ESIMS m/z : 604(M + H)⁺

3-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イルスルホニル}-4,4-ジメチルオキサゾリジン-2-オン(化合物187); ESIMS m/z : 619(M + H)⁺

3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物188); ESIMS m/z : 604(M + H)⁺

[0426] 3-クロロ-N-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物189); ESIMS m/z : 616(M + H)⁺

3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物190); ESIMS m/z : 588(M + H)⁺

3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-フェニルピリジン-2-スルホンアミド(化合物191); ESIMS m/z : 597(M + H)⁺

[6-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イルスルホニル)-5-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物192); ESIMS m/z : 622(M + H)⁺

3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-メトキシピリジン-2-スルホンアミド(化合物193); ESIMS m/z : 551(M + H)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物242); ESIMS m/z : 543(M + H)⁺

3-クロロ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-5-[3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物283); ESIMS m/z : 495(M + H)⁺

5-[3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボニル]-3-メチル-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物286); ESIMS m/z : 455(M + H)⁺

実施例 150

[0427] 以下の化合物は、実施例35に準じて合成した。

2-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド(化合物185); ESIMS m/z : 622(M + H)⁺

2-{3-クロロ-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド}-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロパンアミド(化合物186); ESIMS m/z : 636(M + H)⁺

実施例 151

[0428] 以下の化合物は、実施例46に準じて合成した。

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物48); ESIMS m/z : 469(M + H)⁺

4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-5-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物49); ESIMS m/z : 485(M + H)⁺

3-クロロ-4-(2,4-ジメチルピリミジン-5-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物219); ESIMS m/z : 519(M + H)⁺

実施例 152

[0429] 以下の化合物は、実施例51に準じて合成した。

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボニル]-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物278); ESIMS m/z : 544(M + H)⁺

実施例 153

[0430] 以下の化合物は、実施例56に準じて合成した。

[5-クロロ-6-(フェニルスルホニル)-4-(*o*-トリルアミノ)ピリジン-3-イル][4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物205); ESIMS m/z : 564(M + H)⁺

実施例 154

[0431] 以下の化合物は、実施例57に準じて合成した。

4-((1R,2S,4S)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物217); ESIMS m/z : 509(M + H)⁺

4-((1R,2S,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物236); ESIMS m/z : 507(M + H)⁺

3-クロロ-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物237); ESIMS m/z : 529(M + H)⁺

実施例 155

[0432] 以下の化合物は、実施例60の工程8に準じて合成した。

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル]

ル]-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物199); ESIMS m/z : 519($M + H$)⁺

1-[5-クロロ-6-スルファモイル-4-(*m*-トリルアミノ)ニコチノイル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル(化合物201); ESIMS m/z : 543($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニル]-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物202); ESIMS m/z : 501($M + H$)⁺

1-[5-クロロ-6-スルファモイル-4-(*m*-トリルアミノ)ニコチノイル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド(化合物203); ESIMS m/z : 528($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物206); ESIMS m/z : 520($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物208); ESIMS m/z : 533($M + H$)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボニル]-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物209); ESIMS m/z : 518($M + H$)⁺

5-[4-アセチル-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-3-クロロ-4-(*m*-トリルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物216); ESIMS m/z : 545($M + H$)⁺

実施例 156

[0433] 以下の化合物は、実施例78に準じて合成した。

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-(2-メチル-2-フェニルヒドラジニル)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物282); ESIMS m/z : 518($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(2,5-ジシアノフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物288); ESIMS m/z : 539($M + H$)⁺

3-クロロ-4-(5-クロロ-2-シアノフェニルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物290); ESIMS m/z : 548(M + H)⁺

3-クロロ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-4-[2-メチル-4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ]ピリジン-2-スルホンアミド(化合物329); ESIMS m/z : 581(M + H)⁺

実施例 157

[0434] 以下の化合物は、実施例83に準じて合成した。

4-(ベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-3-メチルピリジン-2-スルホンアミド(化合物262); ESIMS m/z : 513(M + H)⁺

3-クロロ-5-[3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボニル]-4-(1-フェニルシクロプロピルアミノ)ピリジン-2-スルホンアミド(化合物330); ESIMS m/z : 501(M + H)⁺

産業上の利用可能性

[0435] 本発明の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩は、例えば皮膚疾患等の予防及び／又は治療剤として有用である。

本発明により、皮膚疾患の予防及び／又は治療剤として有用な含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩等が提供される。

配列表フリーテキスト

[0436] 配列番号1－人工配列の説明：合成DNA

配列番号2－人工配列の説明：合成DNA

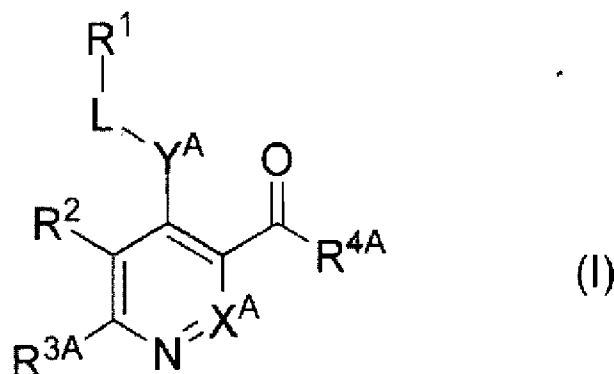
配列番号3－人工配列の説明：合成DNA

配列番号4－人工配列の説明：合成DNA

請求の範囲

[請求項1] 一般式(I)

[化17]

(式中、X^AはCH又は窒素原子を表し、

R¹は、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、又は置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、

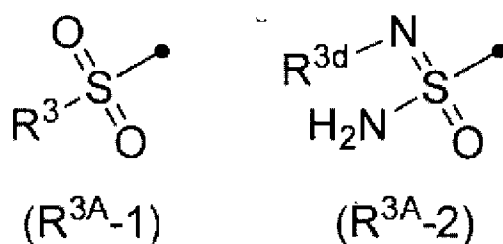
Lは、結合又はアルキレンを表し、

Y^Aは、-NH-、-O-、-NH-C(=O)-、-S-、-NH-NR^{1a}- (式中、R^{1a}は、低級アルキルを表す)、又は結合を表し(ただし、Y^AとLは同時に結合とならない)、

R²は、水素原子、シアノ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、又は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、

R^{3A}は、下記式(R^{3A}-1)又は(R^{3A}-2)

[化18]



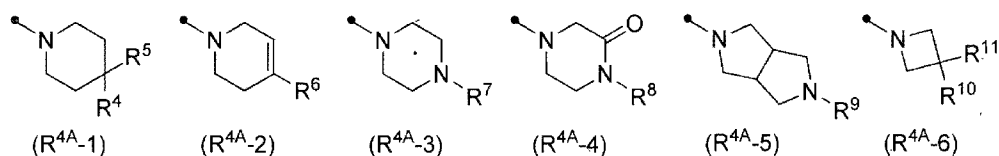
{式中、R³は、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、又は-NR^{3a}R^{3b} [式中、R^{3a}及びR³

^bは、それぞれ同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基又は $-C(=O)R^{3c}$ （式中、 R^{3c} は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルアミノ、置換基を有していてもよいシクロアルキルアミノ、又は置換基を有していてもよいシクロアルキルを表す）を表すか、又は R^{3a} と R^{3b} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する]を表し、

R^{3d} は、水素原子、低級アルカノイル、アロイル、又は低級アルキルカルバモイルを表す}を表し、

R^{4A} は、下記式(R^{4A-1})、(R^{4A-2})、(R^{4A-3})、(R^{4A-4})、(R^{4A-5})又は(R^{4A-6})

[化19]

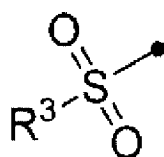


[式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ同一又は異なって水素原子、ヒドロキシ、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、又は $-C(=O)R^{4c}$ （式中、 R^{4c} は、アミノ、置換基を有していてもよいアルキル又は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表す）を表すか、又は R^4 と R^5 が隣接する炭素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を形成し、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、置換基を有していてもよいアリールを表し、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ同一又は異なって水素原子、ヒドロキシ、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していても

よい低級アルコキシ、又は $-C(=O)R^{4c}$ (式中、 R^{4c} は、アミノ、置換基を有していてもよいアルキル又は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表す)を表すか、又は R^{10} と R^{11} が隣接する炭素原子と一緒になって置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を形成する]を表す)で表される含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [請求項2] X^A が、CHである請求項1記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項3] Lが、結合である請求項1又は2記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項4] Y^A が、 $-NH-$ 又は $-O-$ である請求項1～3のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項5] R^1 が、置換基を有していてもよいアリールである請求項1～4のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項6] R^2 が、水素原子、ハロゲン又は置換基を有していてもよい低級アルキルである請求項1～5のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項7] R^2 が、水素原子である請求項1～5のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項8] R^2 が、ハロゲンである請求項1～5のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項9] R^2 が、置換基を有していてもよい低級アルキルである請求項1～5のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項10] R^{3A} が、下記式(R^{3A-1})

[化20]



(R^{3A-1}).

(式中、 R^3 は前記と同義である)である請求項1～9のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項11] R^3 が、 $-NR^{3a}R^{3b}$ (式中、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ前記と同義である)である請求項10記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

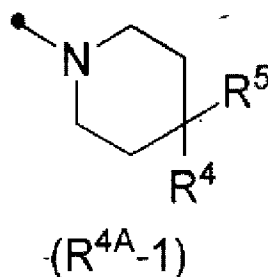
[請求項12] R^{3a} 及び R^{3b} が、それぞれ同一又は異なって水素原子、又は置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項11記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項13] R^{3a} 及び R^{3b} が、水素原子である請求項11記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項14] R^{3a} が水素原子であり、 R^{3b} が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項11記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項15] R^{4A} が、下記式(R^{4A-1})

[化21]



(式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ前記と同義である)である請求項1～14のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項16] R^4 及び R^5 が、それぞれ同一又は異なって水素原子、又は置換基を有していてもよいアリールである請求項15記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項17] 請求項1～16のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

- [請求項18] 請求項1～16のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、CCR10拮抗剤。
- [請求項19] 請求項1～16のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する皮膚疾患の予防及び／又は治療剤。
- [請求項20] 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色皰糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項19記載の皮膚疾患の予防及び／又は治療剤。
- [請求項21] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項19記載の皮膚疾患の予防及び／又は治療剤。
- [請求項22] 請求項1～16のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、CCR10受容体を阻害する方法。
- [請求項23] 請求項1～16のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む皮膚疾患の予防及び／又は治療の方法。
- [請求項24] 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色皰糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様

皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項23記載の方法。

[請求項25] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項23記載の方法。

[請求項26] CCR10受容体を阻害するために使用するための、請求項1～16のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項27] 皮膚疾患の予防及び／又は治療に使用するための、請求項1～16のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項28] 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色皰糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項27記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項29] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項27記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項30] CCR10受容体拮抗剤の製造のための、請求項1～16のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項31] 皮膚疾患の予防及び／又は治療剤の製造のための、請求項1～16のいずれかに記載の含窒素複素環化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項32] 皮膚疾患が尋常性座瘡、薬疹、接触性皮膚炎、毒蛾皮膚炎、花粉症皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、カンジダ皮膚炎、脂漏性皮

膚炎、湿疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、バラ色秕糠疹、酒さ、扁平苔癬、毛孔性苔癬(毛孔性角化症)、光線過敏症、日光皮膚炎、汗疹、単純疱疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、丹毒、伝染性紅斑、エリテマトーデス、ケロイド、ヘイリーヘイリー病、疥癬及び線状皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項31記載の使用。

[請求項33] 皮膚疾患が接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる皮膚疾患である請求項31記載の使用。