(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2008-531638

(P2008-531638A)

(43)公表日　平成20年8月14日(2008.8.14)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 213/68	(2006.01)	C07D 213/68	CSP	4C055
A61K 31/444	(2006.01)	A61K 31/444		4C063
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 405/14		4C086
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04		4H039
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 111 頁）　最終頁に続く

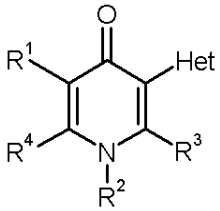
(21)出願番号　特願2007-557451 (P2007-557451)
(86)(22)出願日　平成18年3月2日 (2006.3.2)
(85)翻訳文提出日　平成19年11月2日 (2007.11.2)
(86)国際出願番号　PCT/EP2006/002160
(87)国際公開番号　WO2006/094799
(87)国際公開日　平成18年9月14日 (2006.9.14)
(31)優先権主張番号　05381011.5
(32)優先日　平成17年3月4日 (2005.3.4)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

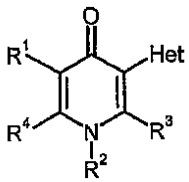
(71)出願人　397009934
グラクソ　グループ　リミテッド
ＧＬＡＸＯ　ＧＲＯＵＰ　ＬＩＭＩＴＥＤ
イギリス　ミドルセックス　ユービー６　０エヌエヌ　グリーンフォード　バークレー　アベニュー　グラクソ　ウェルカム　ハウス　（番地なし）
Ｇｌａｘｏ　Ｗｅｌｌｃｏｍｅ　Ｈｏｕｓｅ，Ｂｅｒｋｅｌｅｙ　Ａｖｅｎｕｅ　Ｇｒｅｅｎｆｏｒｄ，Ｍｉｄｄｌｅｓｅｘ　ＵＢ６　ＯＮＮ，Ｇｒｅａｔ　Ｂｒｉｔａｉｎ
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗マラリアピリジノン誘導体

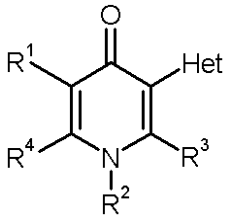
(57)【要約】
式Ｉ：




(I)

Ｉ
の４－ピリドン誘導体およびその医薬上許容される誘導体、それらの調製方法、それらの医薬処方、ならびにマラリアのごとき特定の寄生虫感染症の化学療法におけるそれらの使用が提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



Ｉ
［式中：
Ｈｅｔは、少なくとも１個の窒素原子を含む６員単環式芳香族複素環であり、ここで、Ｈｅｔの任意の炭素原子は１個または複数のＺ基で置換されており、Ｚはリスト：
ｉ）R^Xから選択される１個または複数の基で置換されていてもよい、フェニルまたはメチレンジオキシフェニル；
ｉｉ）フェニル基がR^Xから選択される１個または複数の基で置換されていてもよい、－ＯC_{1-6}アルキルフェニル；
ｉｉｉ）任意のアリール基がR^Xから選択される１個または複数の基で置換されていてもよい、C_{1-10}アルキル、－Ｏアリール、－C_{1-6}アルキルアリール、－C_{2-6}アルケニルアリールまたは－C_{2-6}アルキニルアリール；
から選択される１つの基であり；
R^Xは、ハロゲン、シアノ、－Ｎ$R^A$$R^B$、$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルコキシまたは$C_{1-6}$アルキルＳ（Ｏ）$_m$－であり；
ｍは０～２であり；
R^1はハロゲンまたは水素またはシアノであり；
R^2は、水素、ヒドロキシ、－Ｃ（Ｏ）R^Y、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、またはハロゲン、ヒドロキシ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）R^Yもしくは－Ｎ$R^A$$R^B$により置換されていてもよい$C_{1-6}$アルキルであり；
R^AおよびR^Bは独立して、水素またはC_{1-6}アルキルであり；
R^YはC_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキルであり；
R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］
の化合物から選択される少なくとも１つの化合物およびその医薬上許容される誘導体。
【請求項２】
Ｈｅｔがピリジンまたはピリミジンであり、該Ｈｅｔの任意の炭素原子が１個または複数のＺ基で置換されている、請求項１記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項３】
Ｈｅｔがピリジンであり、該Ｈｅｔの任意の炭素原子が１個または複数のＺ基で置換されている、請求項２記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項４】
Ｚが、R^Xから選択される１個または複数の基で置換されていてもよいフェニルである、請求項１または請求項２記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項５】
Ｚが、R^Xから選択される１個または複数の基で置換されていてもよい－Ｏベンジルである、請求項１または請求項２記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項６】
Ｚが、C_{1-10}アルキル、フェノキシ、C_{2-6}アルキルアリールまたはC_{2-6}アルキニルアリールであり、該任意のアリール基が、リスト：ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシから選択される１個または複数の基で置換されていてもよい、請求項１または請求項２記載の少なくとも１つの化合物。

【請求項７】
R^Xがハロゲン、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルコキシである、請求項１～６いずれか１項に記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項８】
R^1がハロゲンである、請求項１～７いずれか１項に記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項９】
R^2が水素である、請求項１～８いずれか１項に記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項１０】
リスト：
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－｛［４－フルオロベンジル］オキシ｝－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－｛［３，５－ジフルオロベンジル］オキシ｝－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－｛［４－フルオロベンジル］オキシ｝－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－｛［３，５－ジフルオロベンジル］オキシ｝－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛３－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－（４－クロロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－（３－クロロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－（２－クロロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジ

ン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－（４－フルオロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－（２－フルオロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛２，４－ビス［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛３，５－ビス［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－（４－ｎ－ブチルフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛３－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛３－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（４－クロロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（３－クロロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（２－クロロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（４－フルオロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（２－フルオロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン塩酸塩；
５－ブロモ－６’－（４－ｎ－ブチルフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン塩酸塩；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－｛［２，４－ジフルオロフェニル］エチニル｝－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－｛２－［２，４－ジフルオロフェニル］エチル｝－２，６－ジメチ

ル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（ｎ－ヘプチル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（ｎ－ヘプチル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン塩酸塩；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－（｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝）オキシ）－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
３－クロロ－２，６－ジメチル－５－（５－ノニル－２－ピリミジニル）－４（１Ｈ）－ピリジノン；
３－クロロ－２，６－ジメチル－５－｛２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－５－ピリミジニル｝－４（１Ｈ）－ピリジノン；
５’－クロロ－２’，６’－ジメチル－５－｛２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－２，３’－ビピリジン－４’（１’Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－３－（６－｛［３，４－メチレンジオキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－３－（６－｛［３，４－メチレンジオキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－［２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－［２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－ブチルオキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［３－クロロ，４－プロピルオキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－イソプロピルオキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［２，２，２－トリフルオロエトキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［ジフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
３－クロロ－２，６－ジメチル－５－（５－（２－（４－トリフルオロメチルフェニル））ピリミジニル）ピリジン－４（１Ｈ）－オン；
から選択される請求項１～９いずれか１項に記載の少なくとも１つの化合物およびその医薬上許容される誘導体。

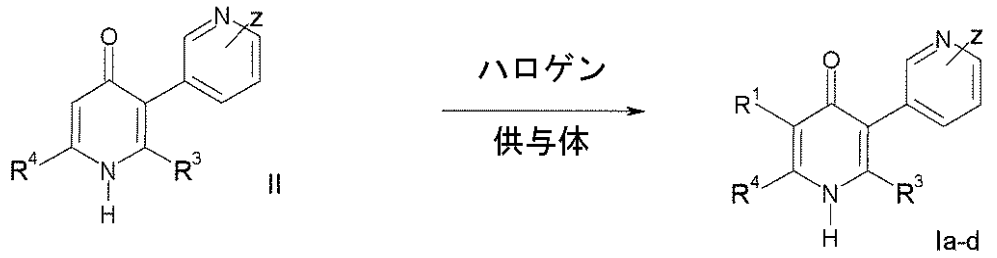
【請求項１１】
薬物療法用の請求項１～１０いずれか１項に記載の少なくとも１つの化合物。

【請求項１２】
マラリアの処置用医薬の製造における請求項１～１０いずれか１項に記載の少なくとも１つの化合物の使用。

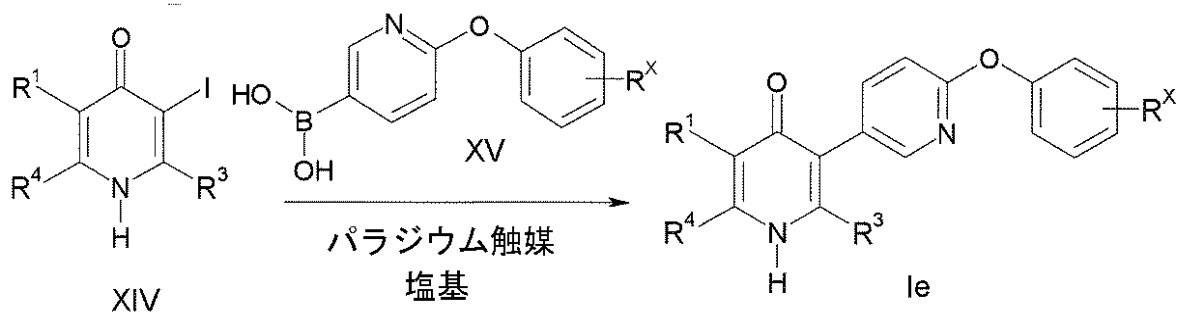
【請求項１３】
マラリアが熱帯熱マラリア原虫の感染により惹起される、請求項１２記載の使用。

【請求項１４】
マラリアを患っているヒトまたは動物対象の処置方法であって、該ヒトまたは動物対象へ有効量の請求項１～１０いずれか１項に記載の少なくとも１つの化合物を投与することを含む、方法。

【請求項１５】
マラリアが熱帯熱マラリア原虫の感染により惹起される、請求項１４記載の方法。
【請求項１６】
請求項１～１０いずれか１項に記載の少なくとも１つの化合物を１個または複数の医薬上許容される担体および／または賦形剤と混合して含む、医薬組成物。
【請求項１７】
請求項１に記載の式Ｉの化合物の調製方法であって：
（Ａ）式ＩＩ［ここで、R^3およびR^4はC_{1-6}アルキルであり、ＺはＯベンジルまたはフェニルであり、そのいずれかはR^Xで置換されていてもよく、該R^Xは、ハロゲン、シアノ、－NR^AR^B、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキルＳ（Ｏ）$_m$－である］の化合物をハロゲン供与体と反応させるか；
【化２】

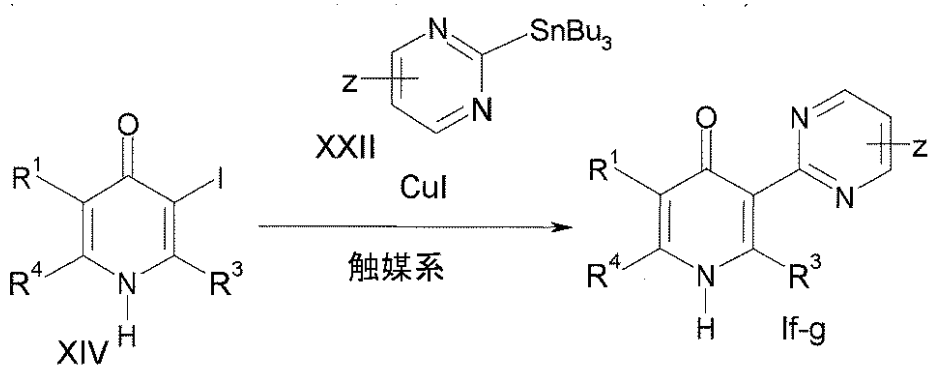


または
（Ｂ）パラジウム触媒および塩基の存在下、式ＸＩＶ［ここで、R^1はハロゲンであり、R^3およびR^4はC_{1-6}アルキルである］の化合物を式ＸＶ［ここで、R^Xはハロゲン、シアノ、－NR^AR^B、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキルＳ（Ｏ）$_m$－である］の化合物と反応させるか；
【化３】



または
（Ｃ）銅塩、パラジウム触媒およびリガンドの存在下、式ＸＩＶ［ここで、R^1はハロゲンであり、R^3およびR^4はC_{1-6}アルキルである］の化合物を式ＸＸＩＩ［ここで、ＺはＣ－$_{1-6}$アルキルであるか、またはＺはR^Xで置換されていてもよいフェニルであり、R^Xはハロゲン、シアノ、－NR^AR^B、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキルＳ（Ｏ）$_m$－である］の化合物と反応させる：

【化４】



ことを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、複素環化合物および化学療法におけるそれらの使用に関する。より具体的には、本発明は、特定の４－ピリドン誘導体、それらの調製方法、それらの医薬処方、ならびにマラリア、特に、熱帯熱マラリア原虫（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍｍ）による感染のごとき特定の寄生虫感染症の化学療法におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

寄生原虫感染は、ヒトにおけるマラリアならびに鳥類、魚類および哺乳類における様々なコクシジウム症を含む、医学的および獣医学的に重要な多種多様な疾患に関与する。疾患の多くは宿主の生命にかかわるものであり、畜産業において多大な経済的損失をもたらし、例えば、アイメリア（Ｅｉｍｅｒｉａ）、タイレリア（Ｔｈｅｉｌｅｒｉａ）、バベシア（Ｂａｂｅｓｉａ）、クリプトスポリジウム（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）、トキソプラズマ（Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ）（例えば、トキソプラズマ・ブルーセイ（Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ ｂｒｕｃｅｉ）、アフリカ睡眠病およびトキソプラズマ・クルーズ（Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ ｃｒｕｚｉ）、シャーガス病）およびプラスモジウム（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）（例えば、熱帯熱マラリア原虫）種、ならびにリーシュマニア（Ｌｅｉｓｈｍａｎｉａ）（例えば、ドノバン・リーシュマニア（Ｌｅｉｓｈｍａｎｉａ ｄｏｎｏｖａｎｉ））種のごとき鞭毛虫類が挙げられる。関心が高まっている別の寄生生物は、ＨＩＶに感染した宿主を含む免疫不全または免疫低下宿主において致死的肺炎を惹起し得ることが多い、ニューモシスチス・カリニ（Ｐｎｅｕｍｏｃｙｔｉｓ ｃａｒｉｎｉｉ）である。

【０００３】

マラリアは発展途上国世界の主要な疾患問題の一つである。ヒトにおける最も悪性のマラリア病原性の寄生虫は寄生虫熱帯熱マラリア原虫であり、これは、１年あたり何億ものマラリアの原因となり、毎年百万人を超える死をもたらすと考えられている。Ｂｒｅｍａｎ，Ｊ．Ｇ．，ｅｔ ａｌ．，（２００１）Ａｍ．Ｔｒｏｐ．Ｍｅｄ．Ｈｙｇ．６４，１－１１。マラリアの処置において直面する１つの問題は、有効な薬剤に対する耐性が寄生虫により増強されることである。故に、新規抗マラリア薬の開発が必要とされている。

【０００４】

３，５－ジハロ－２，６－ジアルキル－４－ピリジノール誘導体（４－ピリドンの互変異性体）の一群が抗コクシジウム活性を有するものとして米国特許第３，２０６，３５８号に記載されている。

【０００５】

欧州特許出願第１２３２３９号は、治療効果を高める割合での、前記４－ピリジノール誘導体と抗マラリア性ナフトキノンのごとき抗原虫ナフトキノンの組み合わせを開示して

いる。

【０００６】

ＰＣＴ特許出願番号ＷＯ　９１／１３８７３　Ａ１は、原虫、特に、マラリア原虫、熱帯熱マラリア原虫、およびアイメリア種、および寄生生物ニューモシスチス・カリニに対抗する活性を示す４－ピリドン誘導体の１つのクラスを開示している。ＷＯ　９１／１３８７３　Ａ１に包括的に開示されており、特定の置換パターンを有する本発明に記載の化合物が、ＷＯ　９１／１３８７３　Ａ１に具体的に開示されている化合物に勝る改善された特性を示すことが見出された。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

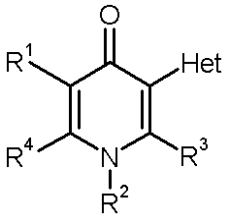
本発明は、特定の４－ピリドン誘導体、それらの調製方法、かかる化合物を含有する医薬組成物、およびマラリア、特に、熱帯熱マラリア原虫による感染のごとき特定の寄生虫感染症の化学療法におけるかかる化合物の使用に関する。

【０００８】

発明の詳細な説明

本発明は、式Ｉ：

【化１】



Ｉ

【０００９】

［式中：

Ｈｅｔは、少なくとも１個の窒素原子を含有する６員単環式芳香族複素環であり、ここで、Ｈｅｔの任意の炭素原子は１個または複数のＺ基で置換されており、Ｚはリスト：

ｉ）R^Xから選択される１個または複数の基で所望により置換されてもよい、フェニルまたはメチレンジオキシフェニル；

ｉｉ）フェニル基がR^Xから選択される１個または複数の基で所望により置換されてもよい、－OC_{1-6}アルキルフェニル；

ｉｉｉ）任意のアリール基がR^Xから選択される１個または複数の基で所望により置換されてもよい、C_{1-10}アルキル、－Ｏアリール、－C_{1-6}アルキルアリール、－C_{2-6}アルケニルアリールまたは－C_{2-6}アルキニルアリール：

から選択される１個の基であり；

【００１０】

R^Xは、ハロゲン、シアノ、－NR^AR^B、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキルＳ（Ｏ）$_m$－であり；

ｍは０～２であり；

R^1はハロゲンまたは水素またはシアノであり；

R^2は水素、ヒドロキシ、－Ｃ（Ｏ）R^Y、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、またはハロゲン、ヒドロキシ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）R^Yもしくは－NR^AR^Bで所望により置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；

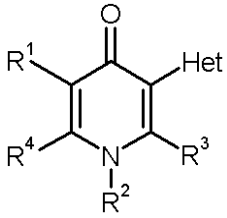
R^AおよびR^Bは独立して水素またはC_{1-6}アルキルであり；

R^YはC_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキルであり；

R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］

の化合物から選択される少なくとも１つの化合物およびその医薬上許容される誘導体を提供する。

【００１１】
別の一の実施態様において、本発明は式Ａ：
【化２】



Ａ

【００１２】
［式中：
Ｈｅｔは、所望により１個または複数のＺ基で置換されていてもよい、少なくとも１個の窒素原子を含有する６員単環式芳香族複素環であり、ここで、Ｚはリスト：
ｉ）R^Xから選択される１個または複数の基で所望により置換されてもよい、フェニル；
ｉｉ）R^Xから選択される１個または複数の基で所望により置換されてもよい、－OC_{1-6}アルキルフェニル；
ｉｉｉ）任意のアリール基がハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシのリストから選択される１個または複数の基で所望により置換されてもよい、C_{1-10}アルキル、－Ｏアリール、C_{2-6}アルキルアリール、C_{2-6}アルケニルアリールまたはC_{2-6}アルキニルアリール：
から選択される１個の基であり；
【００１３】
R^Xは、ハロゲン、シアノ、－NR^AR^B、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキルＳ（Ｏ）$_m$－であり；
ｍは０～２であり；
R^1はハロゲンまたは水素またはシアノであり；
R^2は水素、ヒドロキシ、－Ｃ（Ｏ）R^Y、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、またはハロゲン、ヒドロキシ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）R^Yもしくは－NR^AR^Bで所望により置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；
R^AおよびR^Bは独立して、水素またはC_{1-6}アルキルであり；
R^Yは、C_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキルであり；
R^3およびR^4は独立して、C_{1-6}アルキルである］
の化合物から選択される少なくとも１つの化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を提供する。
【００１４】
さらなる一の実施態様において、本発明は、５’－ブロモ－２’，６’－ジメチル－２，３’－ビピリジン－４’－（１’Ｈ）－オン以外の、上記定義の式Ａの化合物から選択される少なくとも１つの化合物を提供する。
【００１５】
さらなる一層の一の実施態様において、本発明は、式Ａ［ここで、Ｈｅｔは、１個または複数のＺ基で置換されている、少なくとも１個の窒素原子を含有する６員単環式芳香族複素環であり、Ｚ、R^X、ｍ、R^1、R^2、R^A、R^B、R^Y、R^3およびR^4は式Ａについて定義したとおりである］の化合物を提供する。
【００１６】
用語および定義
本明細書中、１つの基または１つの基の部分としての「アルキル」なる用語は、直鎖または分岐した、所望により置換されていてもよい、特定数の炭素原子を有する飽和炭化水素基を言い；かかる基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブ

チル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－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、ノニルおよびデシル等が挙げられる。本発明の一の態様において、アルキル部分はC_{1-4}アルキルである。本発明の別の態様において、アルキルは置換されていないか、または１、２または３つの置換基で置換されている。別記しない限り、任意のアルキル置換基はハロゲンおよびヒドロキシを含む。置換アルキルの典型的な例としては、ハロアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル等が挙げられる。

【００１７】

本明細書中、「アルコキシ」なる用語は、１～６個の炭素原子を含む、直鎖または分岐した、所望により置換されていてもよい－Ｏ－アルキル基を言い；かかる基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパ－２－オキシ、ブトキシ、ブタ－２－オキシ、メチルプロパ－２－オキシ、ペントキシまたはヘキソキシ等が挙げられる。本発明の一の態様において、アルコキシ部分はC_{1-4}アルコキシである。本発明の別の態様において、アルコキシは置換されていないか、または１、２もしくは３つの置換基で置換されている。任意の置換基はハロゲン、例えば、フッ素を含む。置換アルキルの典型的な例としては、ハロアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル等が挙げられる。

【００１８】

本明細書中、「アルケニル」なる用語は、直鎖および分岐鎖の不飽和炭化水素基の両方を言い、ここで、該炭化水素基は１個または複数の不飽和位置を有し、該不飽和は二重結合として存在する。アルケニル基の例としては、エテニル（－ＣＨ＝ＣＨ－）およびプロペニル（－CH_2－ＣＨ＝ＣＨ－）が挙げられる。

【００１９】

本明細書中、「アルキニル」なる用語は、直鎖および分岐鎖の飽和炭化水素基の両方を言い、ここで、該炭化水素基は１個または複数の不飽和位置を有し、該不飽和は三重結合として存在する。アルキニル基の例としては、エチニル（－Ｃ≡Ｃ－）、プロピニル、例えば、１－プロピニル（－Ｃ≡Ｃ－CH_2－）、およびブチニル、例えば、１－ブチニル（－Ｃ≡Ｃ－CH_2－CH_2－）が挙げられる。例えば、C_2－アルキニルはエチニルを言い、C_4－アルキニルはブチニルの全ての異性体を含む。

【００２０】

本明細書中、「アリール」なる用語は、１、２または３つの共役環または縮合環を含有し、少なくとも１つの環が共役π電子系を有する、所望により置換されていてもよい芳香族基を言う。本発明の一の態様において、アリール部分はC_{6-14}アリールである。本発明の別の態様において、アリール部分は非置換、一置換、二置換または三置換フェニルである。

【００２１】

本明細書中、「複素芳香族」は、少なくとも１つの特定のヘテロ原子を含有する、共役π電子系を有する、所望により置換されていてもよい芳香族基を言う。

【００２２】

本明細書中、「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ）、塩素（クロロ）、臭素（ブロモ）またはヨウ素（ヨード）基を言う。

【００２３】

別記しない限り、本明細書中に記載した本発明の全ての態様および実施態様は、式Ｉの化合物または式Ａの化合物に関する。

【００２４】

本発明の一の態様において、Ｈｅｔは、１個または２個の窒素原子を含有する６員単環式芳香族複素環であり、ここで、Ｈｅｔの任意の炭素原子は１個または複数のＺ基で置換されている。本発明の別の態様において、Ｈｅｔはピリジンまたはピリミジンであり、ここで、Ｈｅｔの任意の炭素原子は１個または複数のＺ基で置換されている。本発明のさらなる別の態様において、Ｈｅｔはピリジンであり、ここで、Ｈｅｔの任意の炭素原子は１

個または複数のＺ基で置換されている。さらなる一層の一の態様において、Ｈｅｔはピリミジンであり、ここで、Ｈｅｔの任意の炭素原子は１個または複数のＺ基で置換されている。

【００２５】

本発明の一の態様において、Ｈｅｔは１個のＺ基で置換されている。本発明の別の態様において、Ｈｅｔは１個のＺ基で置換されており、該Ｚは、ピリドン環に対するＨｅｔの連結ポイントに対してパラ位である。

【００２６】

本発明の一の態様において、Ｚはフェニルまたはメチレンジオキシフェニルであり、そのいずれかは、本明細書中定義したR^Xから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい。本発明の別の態様において、Ｚは、本明細書中定義したR^Xから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよいフェニルである。本発明のさらなる別の態様において、Ｚは、本明細書中定義したR^Xから選択される１個または２個の基で置換されているフェニルである。Ｚがフェニルであり、かつR^Xで一置換されている場合、本発明の一の態様では、R^XはＨｅｔおよびＺの間の結合に対してオルトまたはパラであり、本発明の別の態様では、R^Xはパラである。

【００２７】

本発明の一の態様において、Ｚは－ＯC_{1-6}アルキルフェニル、例えば、－Ｏベンジルであり、ここで、Ｚは、下記定義のR^Xから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい。本発明の別の態様において、Ｚは、下記定義のR^Xから選択される１個または２個の基で置換されていてもよい－Ｏベンジルである。Ｚが－Ｏベンジルであり、かつR^Xで一置換されている場合、本発明の一の態様では、R^XはＨｅｔおよびＺの間の結合に対してオルトまたはパラであり、本発明の別の態様では、R^Xはパラである。

【００２８】

本発明の一の態様において、ＺはC_{1-10}アルキル、－Ｏアリール、－C_{1-6}アルキルアリール、－C_{2-6}アルケニルアリールまたは－C_{2-6}アルキニルアリールであり、ここで、任意のアリール基は、リスト：ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい。本発明の別の態様において、ＺはC_{1-10}アルキル、－Ｏアリール、－C_{1-6}アルキルアリールまたは－C_{2-6}アルキニルアリールであり、ここで、任意のアリール基は、リスト：ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい。本発明のさらなる別の態様において、ＺはC_{1-10}アルキル、フェノキシ、－C_{2-6}アルキルアリールまたは－C_{2-6}アルキニルアリールであり、任意のアリール基は、リスト：ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい。本発明のさらなる一層の一の態様において、Ｚは：ａ）C_{1-10}アルキル、ここで、該アルキル基は本明細書中定義のとおり置換されている；またはｂ）C_{5-10}アルキル、ここで、該アルキル基は置換されていない；またはｃ）フェノキシ；またはｄ）－C_2アルキルアリール、ここで、任意のアリール基はリスト：ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい：である。本発明の一の態様において、Ｚの任意のアリール基に対する任意の置換基は、フッ素、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシを含む。Ｚが一置換されている場合、一の態様では、該置換は、ＨｅｔおよびＺの間の結合に対してメタまたはパラである。

【００２９】

本発明の一の態様において、R^Xはハロゲン、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルコキシである。本発明の別の態様において、R^Xは塩素、フッ素、非置換C_{1-6}アルキル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシである。本発明のさらなる別の態様において、R^Xは塩素、フッ素、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシである。さらなる一層の一の態様において、R^Xはフッ素またはトリフルオロメチルである。別の

態様において、R^Xはフッ素である。

【００３０】

本発明の一の態様において、R^1はハロゲンであり；さらなる一の態様において、R^1は塩素または臭素である。

【００３１】

本発明の一の態様において、R^2は水素またはヒドロキシであり；さらなる一の態様において、R^2は水素である。

【００３２】

本発明の一の態様において、R^3およびR^4はC_{1-4}アルキルであり、さらなる一の態様において、R^3およびR^4はメチルである。

【００３３】

別記しない限り、式Ｉもしくは式Ａまたはそれらの任意の下位式について、任意のある場合における任意の官能基またはそれらの置換基の意味は、任意の他の場合におけるその意味または任意の他の官能基もしくは置換基の意味と独立したものである。本発明が本明細書中上記した本発明の異なる態様に記載の基の全ての組み合わせを包含することが理解されるべきである。

【００３４】

一の態様において、本発明において有用な化合物は、リスト：

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－ブロモ－６’－｛［４－フルオロベンジル］オキシ｝－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－ブロモ－６’－｛［３，５－ジフルオロベンジル］オキシ｝－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－クロロ－６’－｛［４－フルオロベンジル］オキシ｝－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

【００３５】

５－クロロ－６’－｛［３，５－ジフルオロベンジル］オキシ｝－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３

，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛３－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－（４－クロロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－（３－クロロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－（２－クロロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－（４－フルオロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－（２－フルオロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛２，４－ビス［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛３，５－ビス［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－６’－（４－ｎ－ブチルフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛３－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

【００３６】

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛３－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（４－クロロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（３－クロロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（２－クロロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（４－フルオロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（２－フルオロフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン塩酸塩；
５－ブロモ－６’－（４－ｎ－ブチルフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン塩酸塩；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－｛［２，４－ジフルオロフェニル］エチニル｝－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

【００３７】

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－｛２－［２，４－ジフルオロフェニル］エチル｝－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（ｎ－ヘプチル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－（ｎ－ヘプチル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン塩酸塩；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－（｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝｝オキシ）－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
３－クロロ－２，６－ジメチル－５－（５－ノニル－２－ピリミジニル）－４（１Ｈ）－ピリジノン；
３－クロロ－２，６－ジメチル－５－｛２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－５－ピリミジニル｝－４（１Ｈ）－ピリジノン；
５’－クロロ－２’，６’－ジメチル－５－｛２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－２，３’－ビピリジン－４’（１’Ｈ）－オン；
５－ブロモ－２，６－ジメチル－３－（６－｛［３，４－メチレンジオキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－３－（６－｛［３，４－メチレンジオキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－［２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；

【００３８】

５－クロロ－６’－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－［２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－６’－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－ブチルオキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［３－クロロ，４－プロピルオキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－イソプロピルオキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［２，２，２－トリフルオロエトキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［ジフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン；
３－クロロ－２，６－ジメチル－５－（５－（２－（４－トリフルオロメチルフェニル））ピリミジニル）ピリジン－４（１Ｈ）－オン；

から選択される少なくとも１つの化合物およびそれらの医薬上許容される誘導体であってもよい。

【００３９】

本明細書中、「医薬上許容される誘導体」なる用語は、任意の医薬上許容される塩、溶媒和物、またはレシピエントへ投与された際に（直接的または間接的に）式Ｉもしくは式Ａの化合物をもたらし得る式Ｉもしくは式Ａの化合物のプロドラッグ、例えば、エステルまたはカルバメート、またはそれらの活性代謝物もしくは残留物を意味する。かかる誘導体は、過度の実験をすることなく、当業者に認識され得るものであるが、Ｂｕｒｇｅｒ’ｓ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｖｏｌ １：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅの教示を参照として挙げる。該文献は出典明示により、かかる誘導体を教示する範囲内で、本明細書の一部となる。本発明の一の態様において、医薬上許容される誘導体は塩、溶媒和物、エステルおよびカルバメートである。本発明の別の態様において、医薬上許容される誘導体は塩、溶媒和物およびエステルである。さらなる一の態様において、医薬上許容される誘導体は塩および溶媒和物である。

【００４０】

式Ｉまたは式Ａの化合物のエステルは、ヒト体内のインビボ条件下で加水分解性であってもよい。適当な医薬上許容されるインビボ加水分解性エステル基は、ヒト体内で容易に分解し、親酸またはその塩を残すものを含む。エステルは、対応するアルコールとの反応を含む当該分野においてよく知られている方法を用いて、式Ｉまたは式Ａの化合物のカルボン酸（－ＣＯＯＨ）基において形成されてもよい。或いは、エステルは、対応する酸との反応を含む当該分野においてよく知られている方法を用いて、式Ｉまたは式Ａの化合物のヒドロキシ基（ＯＨ）において形成されてもよい。例えば、エステルは$Ｃ_{1-6}$アルキルエステルであってもよく、ここで、該アルキルは本明細書定義のとおりであり、例えば、メチルエステル、エチルエステル等である。

【００４１】

式Ｉまたは式Ａに記載の化合物の医薬上許容される塩が調製され得ることが理解されよう。実際、本発明の特定の実施態様において、式Ｉまたは式Ａに記載の化合物の医薬上許容される塩は、各々の遊離塩基または遊離酸よりも好ましくあってもよく、というのも、かかる塩は分子へより大きな安定性または溶解性を付与し、それにより、投与形態への処方が容易になるからである。本発明の化合物は医薬上許容される塩として投与されてもよい。従って、本発明はさらに、式Ｉまたは式Ａに記載の化合物の医薬上許容される塩に関する。

【００４２】

本明細書中、「医薬上許容される塩」なる用語は、対象化合物の望ましい生物活性を保持し、最小限の望ましくない毒性効果を示す塩を言う。適当な塩に関する報文については、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，１９７７，６６，１－１９を参照のこと。「医薬上許容される塩」なる用語は、医薬上許容される酸付加塩および医薬上許容される塩基付加塩の両方を含む。これらの医薬上許容される塩は、化合物の最終的な単離および精製の間にインサイツで調製されてもよく、またはその遊離酸もしくは遊離塩基形態の精製された化合物を適当な塩基もしくは酸とそれぞれ別々に反応させることにより調製されてもよい。塩は、溶液から沈殿され、濾過により収集されてもよく、または溶媒の蒸発により回収されてもよい。

【００４３】

特定の実施態様において、式Ｉまたは式Ａに記載の化合物は酸性官能基を含んでもよく、それ故に、適当な塩基で処理することにより医薬上許容される塩基付加塩を形成することができる。医薬上許容される塩基付加塩は、所望により有機溶媒のごとき適当な溶媒中、式Ｉまたは式Ａの化合物を適当な無機または有機塩基（例えば、アンモニア、トリエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、コリン、アルギニン、リジンまたはヒスチジン）と反応させることにより形成されてもよく、得られた塩基付加塩は、通常

、例えば結晶化および濾過により単離される。医薬上許容される塩基塩は、アンモニウム塩、ならびに脂肪族アミン、芳香族アミン、脂肪族ジアミン、およびヒドロキシアルキルアミン、例えば、メチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、シクロヘキシルアミンおよびＮ－メチル－Ｄ－グルカミンを含む１級、２級および３級アミンの塩を含む有機塩基との塩を包含する。他の適当な医薬上許容される塩基塩は、医薬上許容される金属塩、例えば、医薬上許容されるアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムおよび亜鉛の水酸化物、炭酸塩および重炭酸塩；特に、式Ｉまたは式Ａの化合物中に存在し得る１個または複数のカルボン酸部分の医薬上許容される金属塩を含む。

【００４４】

特定の実施態様において、式Ｉまたは式Ａに記載の化合物は塩基性官能基を含み、それ故に、適当な酸で処理することにより医薬上許容される酸付加塩を形成することができる。医薬上許容される酸付加塩は、所望により有機溶媒のごとき適当な溶媒中、式Ｉまたは式Ａの化合物を適当な無機または有機酸（例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、リン酸、過塩素酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、アクリル酸、ギ酸、酢酸、ヒドロキシ酢酸、フェニル酢酸、酪酸、イソ酪酸、プロピオン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、マンデル酸、安息香酸、ｏ－アセトキシ安息香酸、クロロ安息香酸、メチル安息香酸、ジニトロ安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、メトキシ安息香酸、サリチル酸、グルタミン酸、ステアリン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ピルビン酸、パモン酸、マロン酸、ラウリン酸、グルタル酸、アスパラギン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸（例えば、２－ナフタレンスルホン酸）、ｐ－アミノベンゼンスルホン酸（すなわち、スルファニル酸）、ヘキサン酸、ヘプタン酸またはフタル酸）と反応させることにより形成されてもよく、得られた塩は、通常、例えば、結晶化および濾過により単離される。式Ｉまたは式Ａの化合物の医薬上許容される酸付加塩は、例えば、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素、コハク酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、サッカラート、プロピオン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩（例えば、２－ナフタレンスルホン酸塩）、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩またはヘキサン酸塩を含み得るか、またはそれらであり得る。一の実施態様において、式Ｉまたは式Ａの化合物の医薬上許容される酸付加塩は強酸の塩、例えば、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩またはリン酸塩を含み得るか、またはそれらであり得る。別の実施態様において、式Ｉまたは式Ａの化合物の塩酸塩が提供される。

【００４５】

本発明は、その範囲内に、式Ｉまたは式Ａの化合物の塩の全ての可能な化学量論的および非化学量論的形態を包含する。

【００４６】

本明細書中、「本発明の化合物（複数形）」なる用語は、式Ｉまたは式Ａに記載の化合物およびそれらの医薬上許容される誘導体の両方を意味する。「本発明の化合物（単数形）」および「化学物質」なる用語も本明細書中で用いられ、式Ｉまたは式Ａに記載の化合物およびその医薬上許容される誘導体の両方を言う。

【００４７】

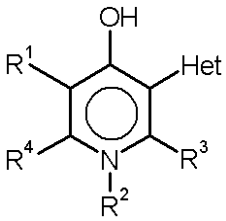
本発明の化合物は固体または液体として存在してもよく、その両方が本発明に含まれる。固体状態において、本発明の化合物は、非晶質または結晶形態のいずれかか、またはそれらの混合物として存在してもよい。本発明の化合物の医薬上許容される溶媒和物が形成

されてもよく、ここで、結晶化の間に、溶媒分子が結晶格子中に取り込まれることが理解されよう。溶媒和物は、非水性溶媒、例えば、エタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、酢酸、エタノールアミンおよび酢酸エチルを含んでもよく、またはそれらは、結晶格子中に取り込まれる溶媒として水を含んでもよい。通常、結晶格子中に取り込まれる溶媒が水である溶媒和物を「水和物」と言う。本発明は、かかる全ての溶媒和物を含む。

【００４８】

本発明の化合物は、異なる互変異性体として存在し得ることが理解されよう。特に、式Ｉまたは式Ａの化合物は以下：

【化３】



のように４－ピリジノール互変異性体として存在してもよい。

【００４９】

式Ｉまたは式Ａの化合物の全ての可能な互変異性体は、本発明の範囲内であることが熟慮される。本発明の一の態様において、４－ピリドン互変異性体の式Ｉまたは式Ａの化合物が提供される。

【００５０】

１個または複数のアルケニル基を含む本発明の化合物は、各二重結合についての幾何学に関してＥおよびＺ異性体の混合物として存在してもよいことがさらに理解されよう。混合物は、等量のＥおよびＺ異性体を含んでもよく、または混合物はＺまたはＥ異性体のいずれかを過剰に含んでいてもよい。或いは、本発明の化合物は、各々、各二重結合についての純粋なＥおよびＺ幾何異性体として存在してもよい。

【００５１】

多形体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよびそれらの混合物として存在する本発明の化合物は全て本発明の範囲内であると熟慮されることも理解されよう。

【００５２】

本発明の化合物は有利な特性を示し、該化合物は、より有効であってもよく、標的酵素についてより大きな選択性を示してもよく、より少ない副作用を有してもよく、より長い作用持続時間を有してもよく、好ましい経路によるバイオアベイラビリティがより大きくてもよく、または類似の既知化合物よりも望ましい他の特性を有していてもよい。

【００５３】

本発明の別の態様によれば、ヒトまたは獣医用薬物療法において用いるための式Ｉもしくは式Ａの化合物またはそれらの医薬上許容される誘導体が提供される。

【００５４】

本発明は、複素環化合物および化学療法におけるそれらの使用に関する。より具体的には、本発明は、特定の４－ピリドン誘導体、それらの調製方法、それらの医薬処方、ならびにマラリア、特に、熱帯熱マラリア原虫による感染のごとき特定の寄生虫感染症の化学療法におけるそれらの使用に関する。

【００５５】

本発明の化合物は、特定の寄生虫感染症、例えば、マラリア原虫、熱帯熱マラリア原虫、アイメリア、ニューモシスチス・カリニ、トリパノソーマ・クルーズ、トリパノソーマ・ブルーセイおよびドノバン・リーシュマニア種による寄生原虫感染の処置において有用であり得る。特に、本発明の化合物は、熱帯熱マラリア原虫による感染の処置のために有用であり得る。従って、本発明はかかる状態の処置方法に関する。

【００５６】

本発明の一の態様において、治療、例えば、寄生原虫感染、例えば、マラリア、例えば、熱帯熱マラリア原虫による感染の処置において用いるための、式Ｉもしくは式Ａの化合物またはそれらの医薬上許容される誘導体が提供される。

【００５７】

本発明の別の態様において、寄生原虫感染、例えば、マラリア、例えば、熱帯熱マラリア原虫による感染により惹起される状態の処置用医薬の製造における、式Ｉもしくは式Ａの化合物またはそれらの医薬上許容される誘導体の使用が提供される。

【００５８】

本発明の別の態様において、寄生原虫感染、例えば、マラリア、例えば、熱帯熱マラリア原虫による感染を患っているヒトまたは動物対象の処置方法であって、該ヒトまたは動物対象へ有効量の式Ｉもしくは式Ａの化合物またはそれらの医薬上許容される誘導体、或いは式Ｉもしくは式Ａの化合物またはそれらの医薬上許容される誘導体を含有する医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。

【００５９】

本発明の処置方法は、安全かつ有効量の式Ｉもしくは式Ａに従う化合物またはそれらの医薬上許容される誘導体をその必要のある患者へ投与することを含む。

【００６０】

本明細書中、「処置」は：（１）処置されるべき状態または処置されるべき状態の１個もしくは複数の生物学的徴候の改善または予防；（２）（ａ）処置されるべき状態に至るかまたは該状態に関与する生物学的カスケード中の１個または複数のポイント、または（ｂ）処置されるべき状態の１個または複数の生物学的徴候の阻害；或いは（３）処置されるべき状態に付随する１個または複数の徴候または効果の緩和：を意味する。当業者には、「予防」が絶対的な用語ではないことが理解されよう。医薬分野では、「予防」は、薬剤を予防的に投与して、状態もしくはその生物学的徴候の可能性もしくは重篤度を実質的に低下させるか、またはかかる状態もしくはその生物学的徴候の開始を遅延させることを言うことが理解される。

【００６１】

本明細書中、「安全かつ有効量」は、適切な医学的判断の範囲内の、処置されるべき状態において積極的な改善を有意に誘導するのに十分であるが、深刻な副作用を回避するだけ低い（妥当な利益／危険性の割合の）化合物の用量を意味する。安全かつ有効量の本発明の化合物は、選択した特定の化合物（例えば、化合物の効力、有効性および半減期に応じて）；選択した投与経路；処置すべき感染および／または状態の性質；処置すべき感染および／または状態の重篤度；処置すべき患者の年齢、大きさ、体重および精神状態；処置すべき患者の病歴；処置期間；併用治療の性質；所望の治療効果；および同様の因子に従って変化し得るが、当業者により慣用的に決定され得る。

【００６２】

本明細書中、「患者」はヒトまたは他の動物を言う。

【００６３】

本発明の化合物は、全身投与を含む任意の適当な投与経路により投与されてもよい。全身投与は、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与および吸入投与を含む。非経口投与は、腸内、経皮または吸入以外の投与経路を言い、典型的には、注射または注入による。非経口投与は、静脈内、筋内および皮下注射または注入を含む。吸入は、口または鼻腔から吸入されるかに関わらず、患者の肺への投与を言う。局所投与は、皮膚への適用ならびに眼球内、頬側（例えば、舌下）、直腸、膣内および経鼻投与を含む。

【００６４】

本発明の化合物は、一度だけ投与されるか、または多数の用量が特定期間において様々な時間間隔で投与される投与計画に従って投与されてもよい。例えば、用量は１日あたり１回、２回、３回または４回投与されてもよい。用量は、所望の治療効果が成し遂げられるまで、または所望の治療効果をいつまでも維持するように、投与されてもよい。用量は意図する処置の性質に応じて様々であり得、ここで、「処置」とは本明細書定義の通りで

あり、例えば、より高用量の化合物が、処置すべき状態の予防と比べれば、改善のために投与され得る。本発明の化合物に適する投与計画は、当業者により決定され得る、化合物の薬物動態特性、例えば、吸収、分布および半減期に依存する。加えて、投与計画が実施される期間を含む、本発明の化合物に適する投与計画は、化合物の投与経路、処置されるべき状態、処置されるべき状態の重篤度、処置されるべき患者の年齢および精神状態、処置されるべき患者の病歴、任意の併用治療の性質、所望の治療効果、ならびに当業者の知識および技能の範囲内の同様の因子に依存する。当業者であれば、個々の患者の応答が投与計画に合うようにその投与計画を調整する必要があること、或いは経時的に個々の患者の要求の変化に応じてその投与計画を調整する必要があることをさらに理解されよう。本発明の化合物が以下にさらに記載の１個または複数のさらなる有効な治療物質と組み合わせて投与されるならば、本発明の化合物の投与計画は、必要に応じて、１個または複数のさらなる有効な治療物質の性質および用量に従って変化してもよいことも理解されよう。

【００６５】

典型的な１日用量は、選択した特定の投与経路に応じて様々であってもよい。経口投与についての典型的な１日用量は、約０．０１～約２５ｍｇ／ｋｇの範囲であり、一の実施態様では、約０．１～約１４ｍｇ／ｋｇの範囲である。非経口投与についての典型的な１日用量は、約０．００１～約１０ｍｇ／ｋｇの範囲であり；一の実施態様では、約０．０１～約６ｍｇ／ｋｇの範囲である。

【００６６】

式Ｉもしくは式Ａの化合物を他の有効な治療物質と併用してもよい。故に、本発明は、さらなる一の態様において、さらなる有効な治療物質と共に式Ｉもしくは式Ａの化合物またはそれらの医薬上許容される誘導体を含有する組み合わせを提供する。式Ｉもしくは式Ａの化合物またはそれらの医薬上許容される誘導体を、同じ疾患状態に対して有効である第２の有効な治療物質と併用する場合、各化合物の用量は、各化合物が単独で用いられる場合のものと異なってもよい。適切な用量は当業者により容易に理解されよう。処置において用いるために必要とされる本発明の化合物の用量は、処置されるべき状態の性質ならびに患者の年齢および状態に応じて様々であり得、最終的には、担当医師または獣医の判断となり得る。

【００６７】

本発明の化合物は単独で用いられるか、または１個もしくは複数のさらなる有効な治療物質、例えば、他の抗寄生虫薬、例えば、抗マラリア薬と併用されてもよい。

【００６８】

かかる他の有効な治療物質は、抗マラリア薬、例えば、葉酸（例えば、クロロキン、メフロキン、プリマキン、ピリメタミン、キニーネ、アルテミシニン、ハロファントリン、ドキシサイクリン、アモジアキン、アトバクオン、タフェノキン）および葉酸拮抗薬（例えば、ダプソン、プログアニル、スルファドキシン、ピリメタミン、クロロシクログアニル（ｃｈｌｏｒｃｙｃｌｏｇｕａｎｉｌ）、シクログアニル）を含む。

【００６９】

有利には、上記の組み合わせは、医薬処方の形態としての使用のために提供されてもよく、それ故に、医薬上許容される担体および／または賦形剤と共に上記組み合わせを含有する医薬処方は本発明のさらなる一の態様を構成する。かかる組み合わせの個々の成分は、任意の都合のよい経路により、別個または複合した医薬処方として、連続的または同時に投与されてもよい。

【００７０】

投与が連続的である場合、本発明の化合物または１個もしくは複数のさらなる有効な治療物質（複数も可）のいずれかが初めに投与されてもよい。投与が同時である場合、その組み合わせは、同じまたは異なる医薬組成物のいずれかとして投与されてもよい。同一処方中で複合される場合、本発明の化合物および１個または複数のさらなる有効な治療物質（複数も可）は安定であり、互いに、および処方の他の成分に適合する必要がある。別個に処方される場合、本発明の化合物および１個または複数のさらなる有効な治療物質（複

数も可）は、任意の都合のよい処方にて、有利には、当該分野においてかかる化合物について知られているような様式にて、提供されてもよい。

【００７１】

組成物

必須ではないが、通常、本発明の化合物は患者に投与する前に医薬組成物に処方され得る。一の態様において、本発明は、本発明の化合物を含有する医薬組成物に関する。別の態様において、本発明は、本発明の化合物ならびに医薬上許容される担体および／または賦形剤を含有する医薬組成物に関する。担体および／または賦形剤は、処方の他の成分に適合し、そのレシピエントに有害ではないという意味で、「許容される」必要がある。

【００７２】

本発明の医薬組成物は、バルク形態で調製および包装されてもよく、そこで、安全かつ有効量の本発明の化合物は、抽出されて、散剤またはシロップなどを用いて患者に投与され得る。或いは、本発明の医薬組成物は、単位投与形態で調製および包装されてもよく、ここで、物理的に別個の各単位は安全かつ有効量の本発明の化合物を含有する。単位投与形態として調製される場合、本発明の医薬組成物は、典型的には、約０．１～１００ｍｇの本発明の化合物を含有し、別の態様では、０．１ｍｇ～約５０ｍｇの本発明の化合物を含有する。

【００７３】

本発明の医薬組成物は、典型的には、本発明の化合物を１つ含有する。しかし、特定の実施態様において、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を１つ以上含有する。例えば、特定の実施態様において、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を２つ含有する。加えて、本発明の医薬組成物は、所望により、１個または複数のさらなる有効な治療化合物を含有してもよい。本発明の医薬組成物は、典型的には、１つ以上の医薬上許容される賦形剤を含有する。しかし、特定の実施態様において、本発明の医薬組成物は、医薬上許容される賦形剤を１つ含有する。

【００７４】

本明細書中、「医薬上許容される」なる用語は、医薬用途に適することを意味する。

【００７５】

本発明の化合物および医薬上許容される賦形剤または賦形剤は、典型的には、所望の投与経路による患者への投与に適合した投与形態に処方され得る。例えば、投与形態は、（１）経口投与、例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット、ピル、トローチ、散剤、シロップ、エリキシル、懸濁液、溶液、エマルジョン、サシェおよびカシェ；（２）非経口投与、例えば、滅菌溶液、懸濁液および復元用散剤；（３）経皮投与、例えば、経皮パッチ；（４）直腸投与、例えば、坐剤；（５）吸入、例えば、エアロゾルおよび溶液；ならびに（６）局所投与、例えば、クリーム、軟膏、ローション、溶液、ペースト、スプレー、フォームおよびゲルに適合させたものを含む。

【００７６】

適当な医薬上許容される賦形剤は、選択した特定の投与形態に応じて様々であり得る。加えて、適当な医薬上許容される賦形剤は、組成物中で有し得る特定の機能のために、選択されてもよい。例えば、特定の医薬上許容される賦形剤は、均一な投与形態の生成を容易にする能力のために、選択されてもよい。特定の医薬上許容される賦形剤は、安定な投与形態の生成を容易にする能力のために、選択されてもよい。特定の医薬上許容される賦形剤は、患者に一旦投与された場合に、本発明の１個または複数の化合物の、ある器官または体内部位から別の器官または体内部位への輸送または運搬を容易にする能力のために、選択されてもよい。特定の医薬上許容される賦形剤は、患者コンプライアンスを高める能力のために、選択されてもよい。

【００７７】

適当な医薬上許容される賦形剤は、以下：結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味料、香料、風味マスキング剤、着色剤、固化防止剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、粘度増加剤、抗酸化剤

、防腐剤、安定化剤、界面活性剤および緩衝剤の型の賦形剤を含む。当業者には、処方中にどのくらい賦形剤が存在するか、または処方中に他のどんな成分が存在するかに応じて、特定の医薬上許容される賦形剤が１つ以上の機能または代替的機能を果たしてもよいことが理解されよう。

【００７８】

当業者は、本発明において用いるための適切な用量の適当な医薬上許容される賦形剤を選択できるだけの、当該分野における知識および技術を有する。加えて、医薬上許容される賦形剤を記載しており、適当な医薬上許容される賦形剤を選択するのに有用であり得る、当業者が入手可能な多数の供給源がある。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ），Ｔｈｅ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｄｄｉｔｉｖｅｓ（Ｇｏｗｅｒ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｌｉｍｉｔｅｄ）およびＴｈｅ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ（ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ）が挙げられる。

【００７９】

本発明の医薬組成物は、当業者に知られている技法および方法を用いて調製される。当該分野において一般的に使用される方法の幾つかは、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ）に記載されている。

【００８０】

一の態様において、本発明は、安全かつ有効量の本発明の化合物および担体を含有する固体または液体経口投与形態、例えば、液体、錠剤、ロゼンジまたはカプセル剤に関する。担体は、希釈剤またはフィラーの形態であってもよい。一般的に、適当な希釈剤およびフィラーは、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプンおよびアルファデンプン）、セルロースおよびその誘導体（例えば、微結晶セルロース）、硫酸カルシウム、および第二リン酸カルシウムを含む。一般的に、液体投与形態は、液体担体、例えば、エタノール、オリーブオイル、グリセリン、グルコース（シロップ）または水（例えば、香料、懸濁化剤または着色剤を添加した）中の化合物または塩の懸濁液または溶液からなる。組成物が錠剤またはロゼンジの形態である場合、固体処方の調製のために慣用的に用いられる任意の医薬担体が用いられてもよい。かかる担体の例としては、ステアリン酸マグネシウム、石こう、タルク、ゼラチン、アカシア、ステアリン酸、デンプン、ラクトースおよびスクロースが挙げられる。組成物がカプセル剤の形態である場合、例えば、前記担体または半固体、例えば、カプリン酸のモノジグリセリド、Ｇｅｌｕｃｉｒｅ（登録商標）およびＬａｂｒａｓｏｌ（登録商標）、またはハードカプセルシェル、例えば、ゼラチンを用いる、任意の慣用的なカプセル化が適切である。組成物がゼラチンのごときソフトシェルカプセルの形態である場合、分散液または懸濁液を調製するために慣用的に用いられる任意の医薬担体、例えば水性ガムまたは油などが熟慮されてもよく、ソフトカプセルシェル中も組み込まれてもよい。

【００８１】

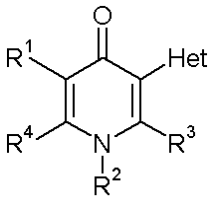
経口固体投与形態はさらに結合剤の形態の賦形剤を含有してもよい。適当な結合剤は、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプンおよびアルファデンプン）、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカント、グアーガム、ポビドンおよびセルロースならびにその誘導体（例えば、微結晶セルロース）を含む。経口固体投与形態はさらに崩壊剤の形態の賦形剤を含有してもよい。適当な崩壊剤は、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロース、アルギン酸およびナトリウムカルボキシメチルセルロースを含む。経口固体投与形態はさらに滑沢剤の形態の賦形剤を含有してもよい。適当な滑沢剤は、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびタルクを含む。

【００８２】
本発明により、式Ｉもしくは式Ａの少なくとも１つの化合物またはそれらの医薬上許容される誘導体を医薬上許容される担体および／または賦形剤と混合することを含む、医薬組成物の調製方法がさらに提供される。
【００８３】
経口投与用調製物は、活性化合物を制御／持続放出するように、適宜処方されてもよい。
【００８４】
本明細書に引用した、特許、特許出願を含め全ての文献は、出典明示によりその全てが本明細書の一部となる。
【００８５】
省略形
本発明の記載において、化学元素は元素周期表に従って同定される。本明細書中で用いる省略形および記号は、化学技術分野の当業者により一般的に使用されているかかる省略形および記号に従う。本明細書中、以下の省略形を用いる：
ＡＣＮ　アセトニトリル
ＡｃＯＥｔ　酢酸エチル
ａｐｐｒｏｘ．　約
ブライン　飽和水性塩化ナトリウム
$CDCl_3$　重水素化クロロホルム
ｃｐｍ　１分あたりのカウント（放射能の単位）
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＡＳＴ　三フッ化ジエチルアミノ硫黄
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
$DMSO-d_6$　重水素化ジメチルスルホキシド
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
CD_3OD　重水素化メタノール
ヒト血清ＡＢ　血液型ＡＢ型のヒトから得た血清
ＨＥＰＥＳ　４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－エタンスルホン酸
Ｈｅｘ　ヘキサン
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
不十分な献血　研究に用いた４５０ｍｌ未満の血液容量
ｍａｘ．　最大
ＭｅＯＨ　メタノール
$MgSO_4$　硫酸マグネシウム
タウロコール酸Ｎａ　タウロコール酸ナトリウム
$NaHCO_3$　重炭酸ナトリウム
Na_2SO_4　硫酸ナトリウム
ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＣＳ　Ｎ－クロロスクシンイミド
ＰＲＢＣ　寄生された赤血球細胞
ＲＢＣ　赤血球細胞
ｃａｔ．ｒｅｆ．　カタログ番号
ＴＥＡ　トリエチルアミン
ＴＣＣＡ　トリクロロイソシアヌル酸
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＮＭＲ　核磁気共鳴分光法
ＲＰＭＩ　Ｒｏｓｗｅｌｌ　Ｐａｒｋ　Ｍｅｍｏｒｉａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ培地
ＥＳ　ＭＳ　エレクトロスプレー質量分析法
【００８６】

化合物調製

式Ｉの化合物を合成するために用いた一般的手順を反応スキーム１～３１に示し、かつ、実施例において説明する。

【化４】



Ｉ

【００８７】

当業者には、式Ａの化合物が式Ｉの化合物について下記するものと類似の方法を用いて合成されてもよいことが理解されよう。

【００８８】

本明細書を通して、一般式はローマ数字Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ等で表される。式Ｉの化合物のサブセットは、Ｉａ、Ｉｂ、Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、ＩｆおよびＩｇとして表され；他の式のサブセットは類似の様式で表される。

【００８９】

式Ｉ［ここで、R^1はハロゲンであり、R^2は水素であり、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルであり、ＨｅｔはＺ基で置換されたピリジルであり、Ｚは、

Ｉａ：式Ｉについて上記定義したR^Xで所望により置換されていてもよい、OC_{1-6}フェニル；

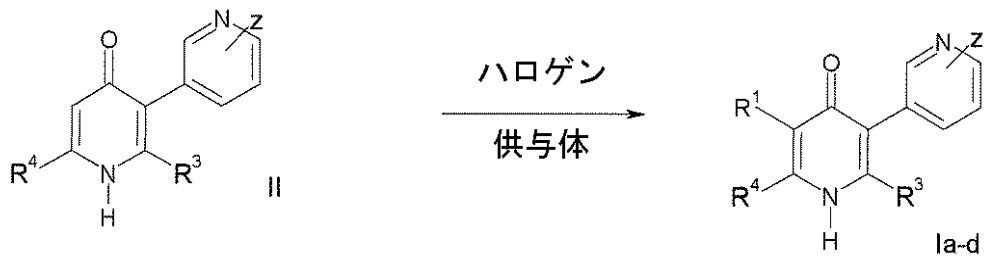
Ｉｂ：式Ｉについて上記定義したR^Xで所望により置換されていてもよい、フェニルまたはメチレンジオキシフェニル、；

Ｉｃ：アリールがリスト：ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい、アルキニルアリール；または

Ｉｄ：アリールがリスト：ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい、C_{1-10}アルキルまたはC_{1-6}アルキルアリール；

である］の化合物である式Ｉａ、Ｉｂ、ＩｃまたはＩｄの化合物は、スキーム１に従って、ジクロロメタンおよびメタノールの混合物のごとき適当な溶媒中、ＩＩを適切なハロゲン化剤、例えば、ハロスクシンイミド（ＮＢＳ，ＮＣＳ）、トリクロロイソシアヌル酸（ＴＣＣＡ）または臭素と反応させることにより、式ＩＩ［ここで、R^3、R^4およびＺは式Ｉａ、Ｉｂ、ＩｃまたはＩｄについて定義の通りである］の化合物から調製されてもよい。

【化５】



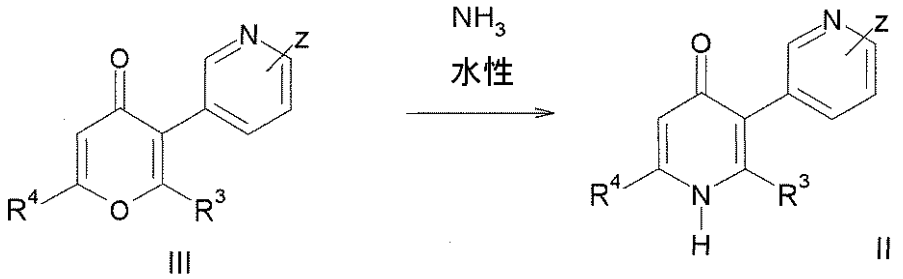
スキーム１

【００９０】

式ＩＩの化合物は、スキーム２に従って、エタノールまたはメタノールのごとき適当な溶媒中、ＩＩＩを水性アンモニアで処理し、所望により、マイクロ波放射の存在下、適宜

加圧下で加熱することにより、式ＩＩＩ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルであり、Ｚは式Ｉａ、Ｉｂ、ＩｃまたはＩｄについて定義の通りであり、R^Xは式Ｉについて上記定義の通りである］の化合物から調製されてもよい。一の態様において、反応は、１時間～８時間、スチール製リアクター中、高温で実施される。別の態様において、反応は、例えば、３０～９０分間、電子レンジ中、高温で実施される。

【化６】

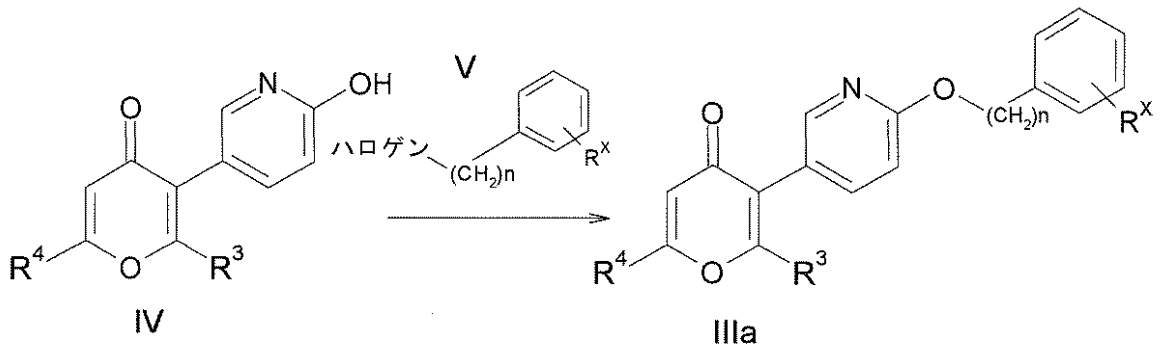


スキーム２

【００９１】

式ＩＩＩの化合物である式ＩＩＩａ［ここで、R^3およびR^4は式Ｉａ、Ｉｂ、ＩｃまたはＩｄについて上記定義の通りであり、ＺはR^Xで所望により置換されていてもよいOCH$_2$フェニルであり、R^Xは式Ｉについて上記定義の通りである］の化合物は、スキーム３に従って、市販されている（ＡＬＤＲＩＣＨ）式Ｖ［ここで、R^Xは式Ｉについて上記定義の通りである］のハロゲンC_{1-6}フェニル化合物で処理することにより、式ＩＶ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］の化合物から調製されてもよい。炭酸銀または炭酸セシウムのごとき適当な塩基の存在下、トルエンのごとき適当な溶媒中、高温で、例えば、７０℃～１１０℃で、式ＩＶの化合物をＶと反応させる。

【化７】

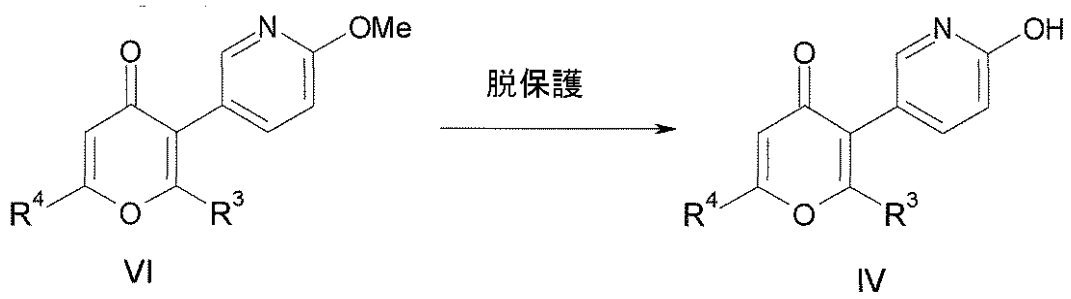


スキーム３

【００９２】

式ＩＶの化合物は、スキーム４に従って、標準的条件下、例えば、高温で、例えば、９０℃～１２０℃で、ＩＶを６Ｎ塩酸で処理することにより、式ＶＩ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］の化合物を脱保護することにより調製されてもよい。

【化８】

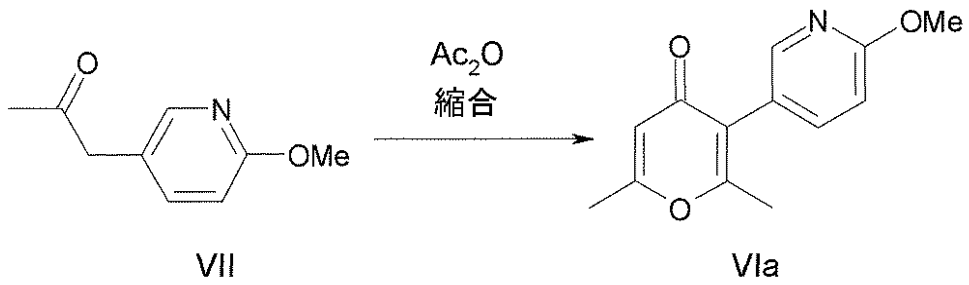


スキーム４

【００９３】

式ＶＩの化合物である式ＶＩａ［ここで、Ｒ^{3}およびＲ^{4}はメチルである］の化合物は、スキーム５に従って、ポリリン酸のごとき適切な酸性縮合剤の存在下、高温で、無水酢酸（Ａｃ$_{2}$Ｏ）を用いてＶＩＩを縮合させることにより、式ＶＩＩの化合物から調製されてもよい。式ＶＩの他の化合物は類似の様式で調製されてもよい。

【化９】



スキーム５

【００９４】

式ＶＩＩの化合物は、スキーム６に従って、還流酢酸中、ＶＩＩＩを鉄粉で処理することにより、式ＶＩＩＩの化合物から調製されてもよい。

【化１０】

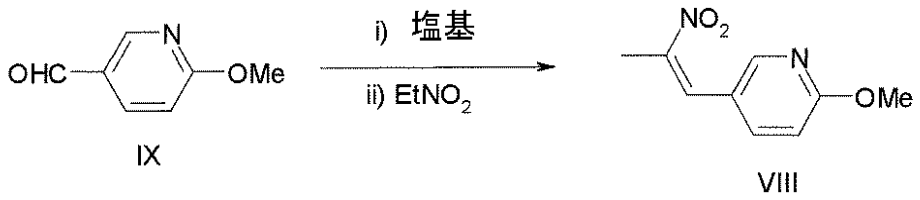


スキーム６

【００９５】

式ＶＩＩＩの化合物は、スキーム７に従って、トルエンのごとき適当な溶媒中、適当な温度で、例えば、９０℃～還流温度で、ＩＸを１級アルキルアミンのごとき塩基と反応させることにより、市販の（ＡＬＤＲＩＣＨ）５－ホルミル－２－メトキシピリジンである式ＩＸの化合物から調製されてもよく；塩基がアミンである場合、中間体イミンが形成されてもよい。続いて、高温で、酢酸中に中間体を単離することなく、混合物はニトロエタン（ＥｔＮＯ$_{2}$）で処理され得る。

【化１１】



IX　　VIII

スキーム７

【００９６】

或いは、式ＶＩＩの化合物は、スキーム８に従って、例えば、Ｎａｉｒ　Ｖ，Ｔｕｒｎｅｒ　Ｇ．Ａ．，Ｂｕｅｎｇｅｒ　Ｇ．Ｓ．，Ｃｈａｍｂｅｒｌａｉｎ　Ｓ．Ｄ．，（１９８８）Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．５３，３０５１に記載の文献の手順に従って、トルエンのごとき適当な溶媒中、パラジウム触媒および適当なリガンドの存在下、酢酸イソプロペニルおよびトリブチルスズメトキシドと共にＸを加熱し、一工程でＶＩＩを与えることにより、市販の（ＡＬＤＲＩＣＨ）５－ブロモ－２－メトキシピリジン化合物Ｘから調製されてもよい。一の態様において、触媒系は、トリ－ｏ－トリルホスフィンのごとき適当なリガンドの存在下の酢酸パラジウムである。

【化１２】



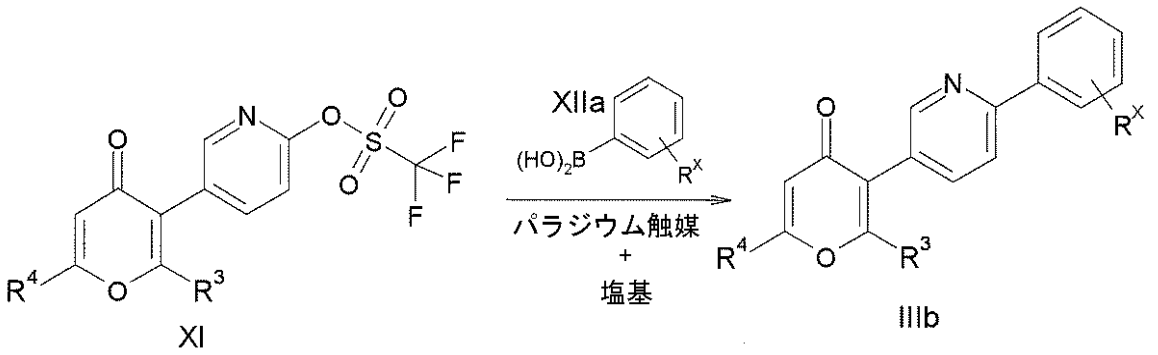
X　　VII

スキーム８

【００９７】

式ＩＩＩの化合物の化合物である式ＩＩＩｂ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルであり、Ｚはフェニルまたはメチレンジオキシフェニルであり、そのいずれかは式Ｉについて上記定義したR^Xで所望により置換されていてもよい］の化合物は、スキーム９に従って、式ＸＩ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］の化合物と、式ＸＩＩａ［ここで、R^Xは式Ｉについて上記定義の通りである］のボロン酸化合物との間の鈴木カップリング反応から調製されてもよい（スキーム中、Ｚは、R^Xで置換されたフェニルとして示される）。式ＸＩの化合物は、例えば、Ｍｏｕａｄｄｉｂ　Ａ．，Ｊｏｓｅｐｈ　Ｂ．，Ｈａｓｕａｏｎｉ　Ａ．，およびＭｅｒｏｕｒｓ　Ｊ．Ｙ．，（２０００）Ｓｙｎｔｈ．４，５４９に記載の文献の手順に従って、炭酸水素ナトリウムのごとき適当な塩基およびパラジウム触媒の存在下、トルエンおよびエタノールの混合物のごとき適切な溶媒中、ＸＩＩａと共に加熱されてもよい。一の態様において、パラジウム触媒は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）から選択される。

【化１３】

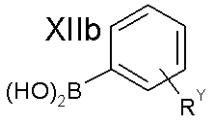


スキーム９

【００９８】

当業者には、スキーム９の鈴木反応が、式ＸＩの化合物および式ＸＩＩｂ［ここで、R^Yは、その後のR^Xへの官能基相互変換に適する置換基である］のボロン酸の間で実施されてもよいことが容易に理解されよう。

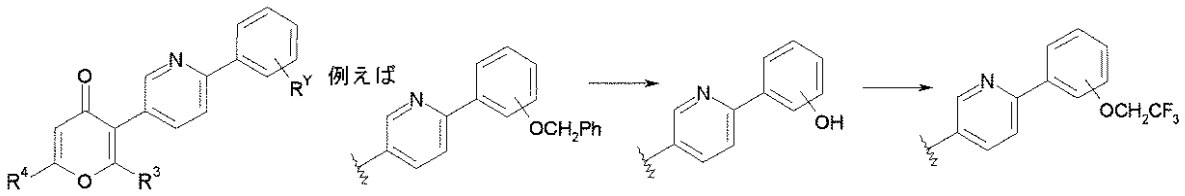
【化１４】



【００９９】

次いで、鈴木反応の生成物を、置換基R^Yの置換基R^Xへの変換に付し、他の式ＩＩＩｂの化合物を得てもよい。例えば、鈴木反応は、ＸＩおよびＸＩＩｂ［ここで、R^YはOCH_2Phである］の間で実施されてもよく、次いで、例えば、標準的条件下、例えば、活性炭上パラジウム触媒および塩酸の存在下で水素化し、続いて、例えば、炭酸セシウムの存在下、高温で、ICH_2CF_3を用いて、そのように形成されたヒドロキシ基をアルキル化することにより、R^YのCH_2Ph基を除去し、式ＩＩＩｂの化合物を得る。

【化１５】

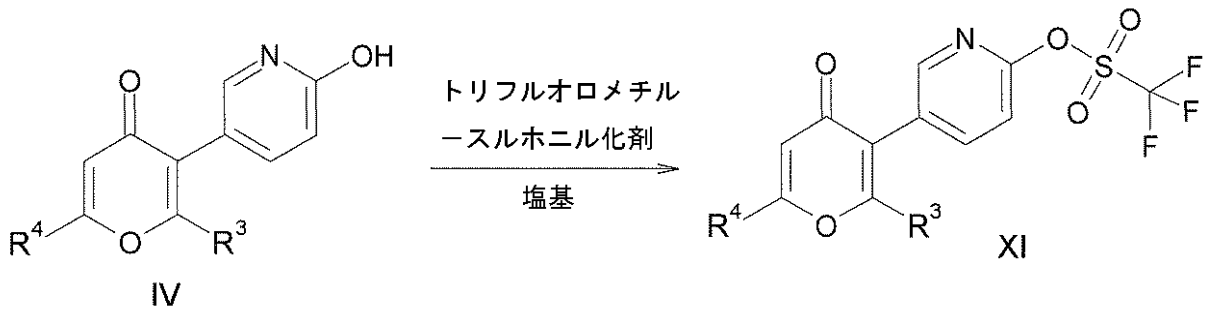


鈴木生成物

【０１００】

式ＸＩの化合物は、スキーム１０に従って、炭酸ナトリウムのごとき適当な塩基の存在下、ジメチルホルムアミドのごとき適当な溶媒中、ＩＶを弱いトリフルオロメタンスルホニル化剤で処理することにより、式ＩＶ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］の化合物から調製されてもよい。一の態様において、トリフルオロメタンスルホニル化剤はＮ－フェニル－トリフルオロメタンスルホンイミドである。

【化１６】

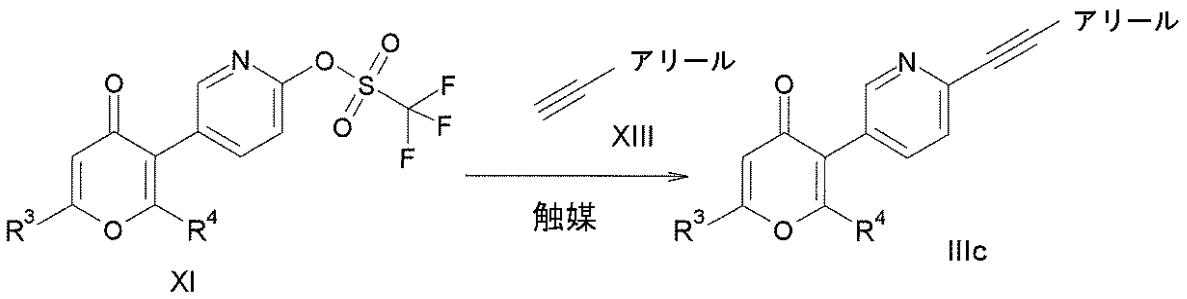


スキーム１０

【０１０１】

式ＩＩＩの化合物である式ＩＩＩｃ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルであり、Ｚはアルキニルアリールであり、該アリールはリスト：ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい］の化合物は、スキーム１１に従って、式ＸＩ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］の化合物と末端アルキン化合物ＸＩＩＩの間の薗頭カップリング反応から調製されてもよい。式ＸＩの化合物は、例えば、Ｔｉｌｌｅｙ Ｊ．Ｗ．およびＺａｗｏｉｓｋｉ Ｓ．，（１９９８）Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．５３，３８６に記載の文献の手順に従って、ヨウ化銅（Ｉ）および適当なパラジウム触媒の混合物のごとき触媒の存在下、ジメチルホルムアミドおよびトリエチルアミンの混合物のごとき適切な溶媒中、例えば、２０℃～還流以下および還流温度で、ＸＩＩＩと共に加熱されてもよい。一の態様において、パラジウム触媒はジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）である。

【化１７】

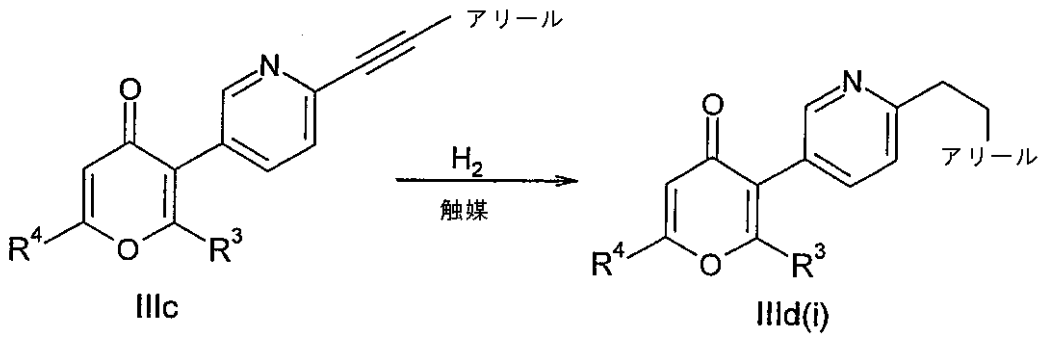


スキーム１１

【０１０２】

式ＩＩＩの化合物である式ＩＩＩｄ（ｉ）［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルであり、ＺはCH_2CH_2アリールであり、該アリールはリスト：ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい］の化合物は、スキーム１２に従って、パラジウム触媒のごとき適当な触媒の存在下、加圧下で、水素ガスを用いて、式ＩＩＩｃの化合物を水素化することにより調製されてもよい。適当な水素化触媒は、活性炭上パラジウムを含む。式ＩＩＩの化合物である他の式ＩＩＩｄ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルであり、ＺはC_{2-10}アルキルまたはC_{3-6}アルキルアリールであり、該アリールはリスト：ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい］の化合物は、対応する類似のアルキニル前駆化合物の水素化により、類似の様式で調製されてもよい。

【化１８】

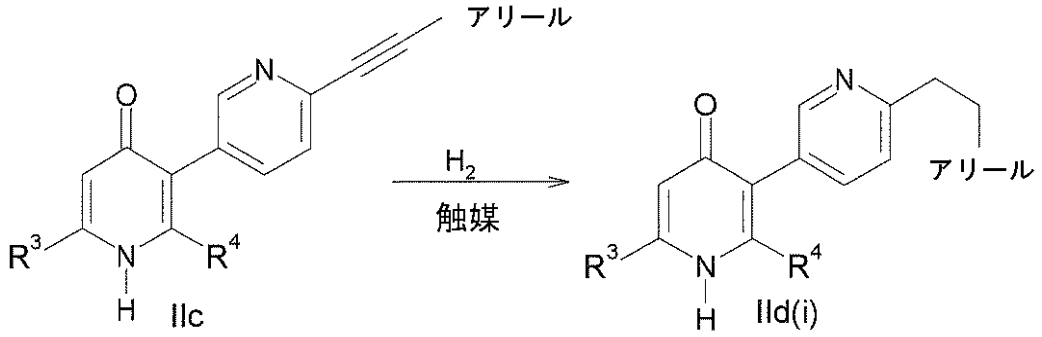


スキーム１２

【０１０３】

或いは、式ＩＩの化合物である式ＩＩｄ（ｉ）［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルであり、ＺはＣＨ$_2$ＣＨ$_2$アリールであり、該アリールはリスト：ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい］の化合物は、スキーム１３に従って、パラジウム触媒のごとき適当な触媒の存在下、加圧下、水素ガスを用いて、式ＩＩの化合物である式ＩＩｃ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルであり、Ｚはアルキニルアリールであり、該アリールはリスト：ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい］の化合物の水素化により、調製されてもよい。適当な水素化触媒は活性炭上パラジウムを含む。他の式ＩＩｄ［ここで、ＺはC_{2-10}アルキルまたはC_{3-6}アルキルアリールであり、該アリールはリスト：ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい］の化合物は、対応する類似の前駆化合物から類似の様式で調製されてもよい。

【化１９】



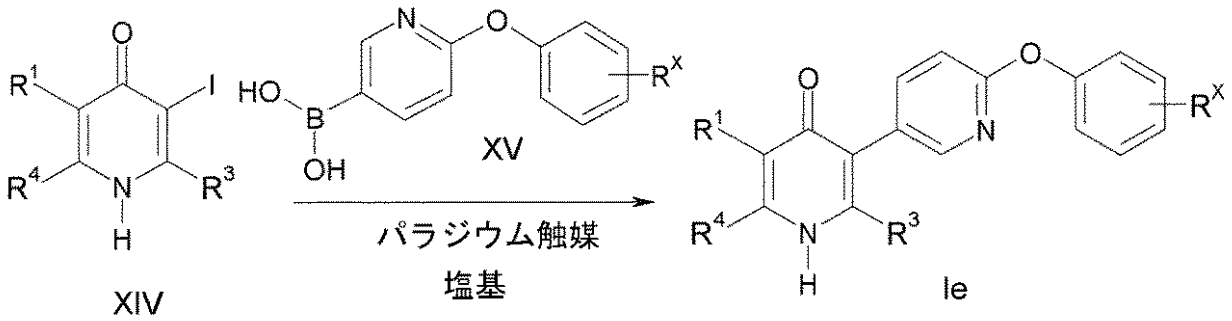
スキーム１３

【０１０４】

式Ｉの化合物である式Ｉｅ［ここで、R^1はハロゲンであり、R^2は水素であり、R^3およびR^4はC_{1-6}アルキルであり、ＨｅｔはＺ基で置換されたピリジルであり、該Ｚは式Ｉについて上記定義したR^Xで所望により置換されていてもよい－Ｏアリール（例えば、フェノキシ）である］の化合物は、スキーム１４に従って、式ＸＩＶ［ここで、R^1、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］の化合物と式ＸＶ［ここで、Ｚは－Ｏアリール（例えば、スキーム１４に示すようなフェノキシ）であり、R^Xは式Ｉについて上記定義の通りである］のボロン酸化合物の間の鈴木カップリング反応により調製されてもよい。例えば、Ｍｏｕａｄｄｉｂ Ａ．，Ｊｏｓｅｐｈ Ｂ．，Ｈａｓｕａｏｎｉ Ａ．，Ｍｅｒｏｕｒｓ Ｊ．Ｙ．，（２０００）Ｓｙｎｔｈ．４，５４９に記載の文献の方法が用いられ得る。反応は、適当な溶媒および適当な条件下で、例えば、酢酸パラジウムのごとき適当なパラジウム触媒および炭酸カリウムのごとき塩基の存在下、乾燥ジメ

チルホルムアミド中、マイクロ波放射下の１００℃～１６０℃の温度で実施される。他の式Ｉｅの化合物は、対応する類似の前駆化合物から類似の様式で調製されてもよい。

【化２０】

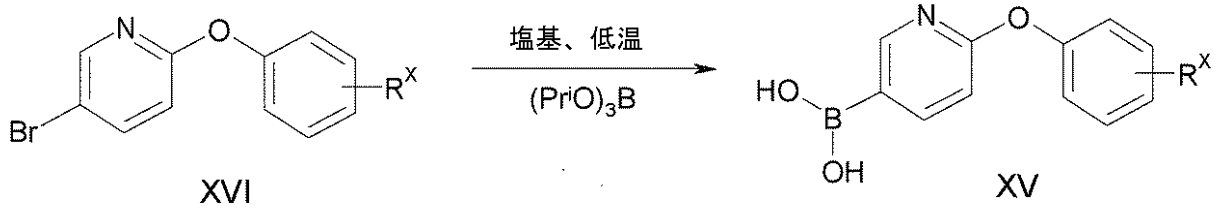


スキーム１４

【０１０５】

式ＸＶのボロン酸化合物は、スキーム１５に従って、式ＸＶＩ［ここで、R^Xは式Ｉについて上記定義の通りである］の化合物から得られてもよい。式ＸＶＩの化合物は、ＴＨＦのごとき適当な溶媒中、ホウ酸トリ－イソプロピルの存在下、－６０℃～－７８℃の温度で、ｎ－ＢｕＬｉのごとき有機金属化合物で処理されてもよい。

【化２１】

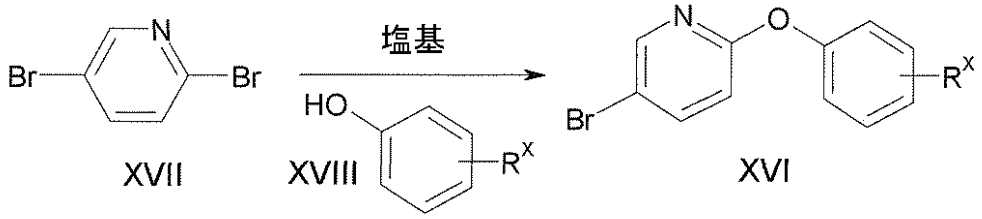


スキーム１５

【０１０６】

式ＸＶＩの化合物は、スキーム１６に従って、市販の（ＡＬＤＲＩＣＨ）２，５－ジブロモピリジン化合物ＸＶＩＩを式ＸＶＩＩＩ［ここで、R^Xは式Ｉについて上記定義の通りである］のフェノール化合物と反応させることにより調製されてもよい。反応は、水素化ナトリウムのごとき塩基の存在下、乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドのごとき適当な溶媒中、４０℃～８０℃のごとき適当な温度で実施される。

【化２２】

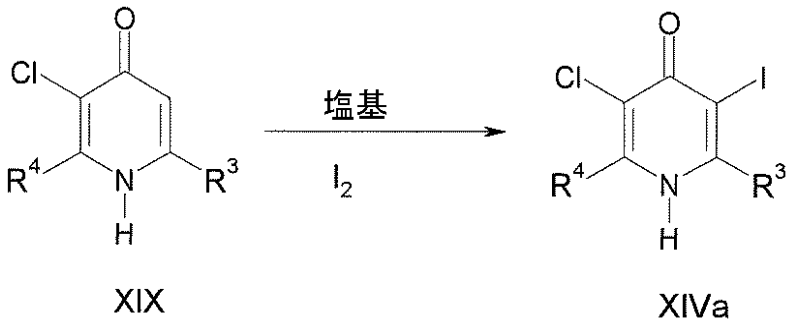


スキーム１６

【０１０７】

式ＸＩＶの化合物である式ＸＩＶａ［ここで、R^1はＣｌである］の化合物は、スキーム１に従って、水酸化ナトリウムのごとき適当な塩基の存在下、水のごとき適当な溶媒中、ＸＩＸをヨウ素と反応させることにより、式ＸＩＸ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］の化合物から調製されてもよい。式ＸＩＶの他の化合物は、対応する類似の前駆化合物から類似の様式で調製されてもよい。

【化２３】



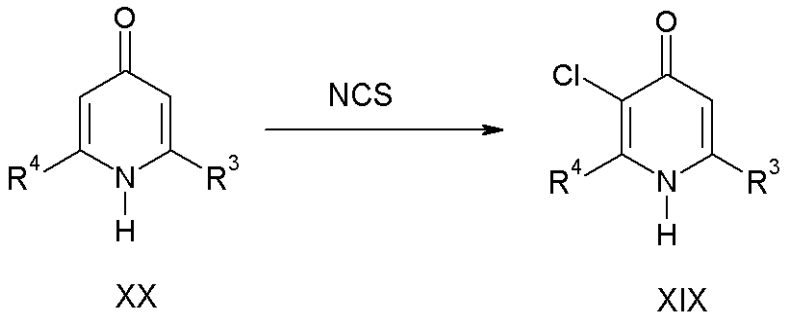
スキーム１７

【０１０８】

式ＸＩＸの化合物は、スキーム１８に従って、メタノールおよびジクロロメタンの混合物のごとき適当な溶媒中、ＸＸをＮ－クロロスクシンイミド（ＮＣＳ）で処理することにより、式ＸＸ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］の化合物から調製されてもよい。

【０１０９】

【化２４】

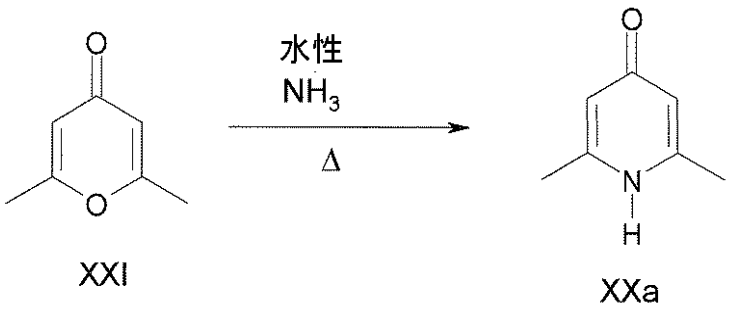


スキーム１８

【０１１０】

式ＸＸの化合物である式ＸＸａ［ここで、R^3およびR^4はメチルである］の化合物は、スキーム１９に従って、適当な溶媒中、適当な温度で、例えば、エタノール中、１２０℃～１４０℃で、ＸＸＩを水性アンモニアで処理することにより、市販の（ＡＬＤＲＩＣＨ）２，６－ジメチル－ピラン－４－オン化合物ＸＸＩから調製されてもよい。式ＸＸの他の化合物は、対応する類似の前駆化合物から類似の様式で調製されてもよい。

【化２５】



スキーム１９

【０１１１】

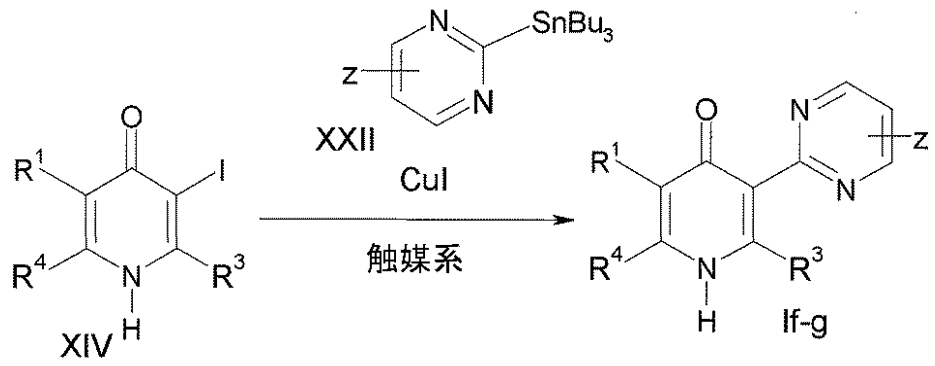
式Ｉの化合物である式ＩｆおよびＩｇ［ここで、R^1はハロゲンであり、R^2は水素であり、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルであり、ＨｅｔはＺ基で置換されているピリミジルであり、該Ｚは、

Ｉｆ：C_{1-10}アルキルであり；

Ｉｇ：R^Xで所望により置換されていてもよいフェニルであり、該R^Xはクロロ、フルオロ、シアノ、－ＮＲ^{A}Ｒ^B、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキルＳ（Ｏ）$_m$－であり；およびR^A、R^Bおよびｍは式Ｉについて上記定義の通りである］の化合物は、スキーム２０に従って、例えば、Ｒｏｔｈ　Ｇ．Ｐ．，Ｆａｒｉｎａ　Ｖ．，（１９９５），Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．３６（１３），２１９１－２１９４に記載の文献の方法に従って、Ｓｔｉｌｌｅ反応条件下、式ＸＩＶ［ここで、R^1、R^3およびR^4は式ＩｆまたはＩｇについて上記定義の通りである］の化合物と式ＸＸＩＩ［ここで、Ｚは式ＩｆまたはＩｇについて上記定義の通りである］のトリブチルスズ化合物の間の反応から調製されてもよい。一の態様において、反応は、ヨウ化銅（Ｉ）および適当な触媒系の存在下で実施される。一の態様において、触媒系は、Ｎ－メチルピロリジノン溶媒中のトリ（２－フリル）ホスフィンのごとき適当なリガンドの存在下のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）を含む。

【０１１２】

【化２６】

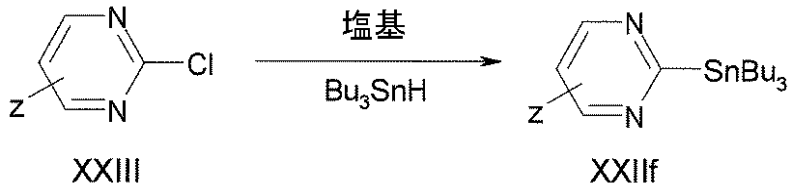


スキーム２０

【０１１３】

式ＸＸＩＩの化合物である式ＸＸＩＩｆ［ここで、ＺおよびＲ^{X}は式Ｉｆについて上記定義の通りである］のトリブチルスズ化合物は、スキーム２１に従って、ＸＸＩＩＩをリチウムジイソプロピルアミドのごとき適当な塩基で処理し、次いで、乾燥ＴＨＦのごとき適当な溶媒中、インサイツで形成した塩と水素化トリブチルスズを反応させることにより、式ＸＸＩＩＩの２－クロロピリミジン化合物から調製されてもよい。

【化２７】

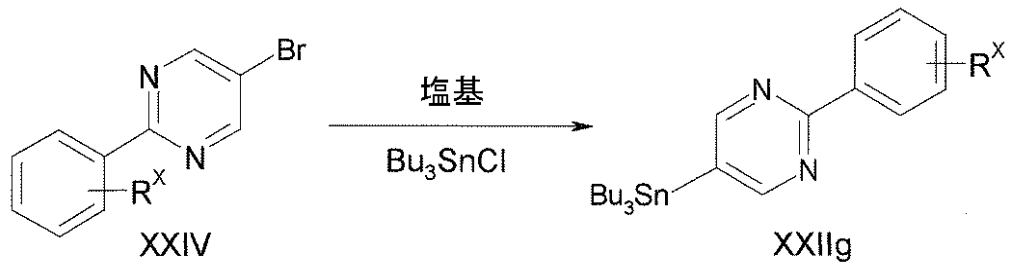


スキーム２１

【０１１４】

式ＸＸＩＩの化合物である式ＸＸＩＩｇ［ここで、Ｚは式Ｉｇについて上記定義の通りである］のトリブチルスズ化合物は、スキーム２２に従って、ＸＸＩＶをｎ－ＢｕＬｉのごとき適当な塩基で処理し、次いで、ＴＨＦのごとき適当な溶媒中、－６０℃～－７８℃のごとき適当な温度で、塩化トリブチルスズで処理することにより、式ＸＸＩＶ［ここで、Ｒ^{X}は式Ｉｇについて上記定義の通りである］の化合物から調製されてもよい。

【化２８】

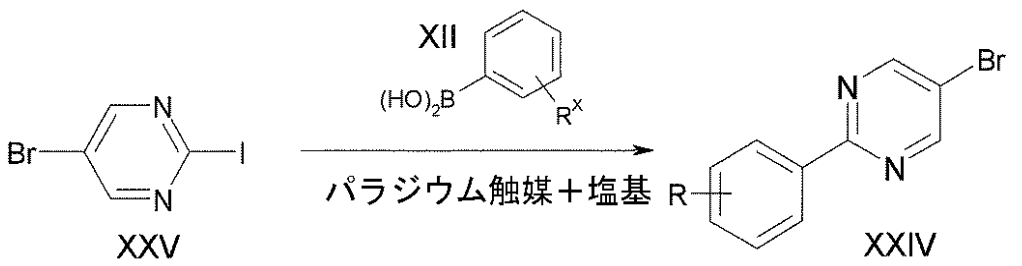


スキーム２２

【０１１５】

式ＸＸＩＶの化合物は、スキーム２３に従って、ＸＩＩのボロン酸化合物と市販の（ＡＬＤＲＩＣＨ）５－ブロモ－２－ヨード－ピリミジン化合物ＸＸＶの間の鈴木カップリング反応により、複数の化合物から調製されてもよい。式ＸＸＶの化合物は、炭酸ナトリウムのごとき適当な塩基およびジクロロ－ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）のごとき適当なパラジウム触媒の存在下、アセトニトリルのごとき適切な溶媒中、１００℃～１７０℃のごとき適当な温度で、ＸＩＩと共に加熱され、マイクロ波放射に曝露されてもよい。

【化２９】



スキーム２３

【０１１６】

式Ｉ［ここで、Ｒ^{1}はハロゲンであり、Ｒ^{2}は水素であり、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は独立してＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｈｅｔは、少なくとも１つの窒素原子を含有し、Ｚ基で所望により置換されていてもよい、ピリジルおよびピリミジル以外の６員単環式芳香族複素環であり、該Ｚは、

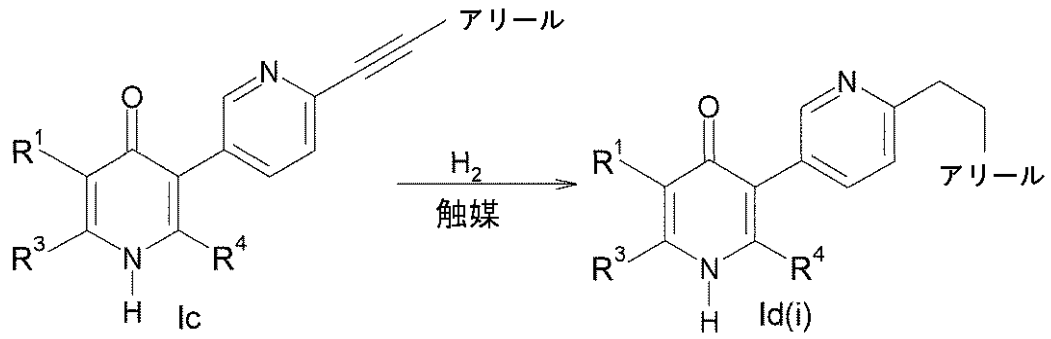
Ｉｆ：Ｃ$_{1-10}$アルキルであり；

Ｉｇ：Ｒ^{X}で所望により置換されていてもよいフェニルであり、該Ｒ^{X}はクロロ、フルオロ、シアノ、－ＮＲ^{A}Ｒ^{B}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシまたはＣ$_{1-6}$アルキルＳ（Ｏ）$_{m}$－であり；Ｒ^{A}、Ｒ^{B}およびｍは式Ｉについて上記定義の通りである］の化合物は、Ｂｕ$_{3}$Ｓｎ－Ｈｅｔ－Ｚである対応する類似の前駆化合物から類似の様式で調製されてもよい。

【０１１７】

或いは、式Ｉの化合物である式Ｉｄ（ｉ）［ここで、Ｒ^{1}はハロゲンであり、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は独立してＣ$_{1-6}$アルキルであり、ＺはＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$アリールであり、該アリールはリスト：ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい］の化合物は、スキーム２４に従って、パラジウム触媒のごとき適当な触媒の存在下、加圧下、水素ガスを用いて、式Ｉｃの化合物を水素化することにより調製されてもよい。適当な水素化触媒は活性炭上パラジウムを含む。他の式Ｉｄ［ここで、ＺはＣ$_{2-10}$アルキルまたはＣ$_{3-6}$アルキルアリールであり、該アリールはリスト：ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい］の化合物は、対応する類似の前駆化合物から類似の様式で調製されてもよい。

【化３０】

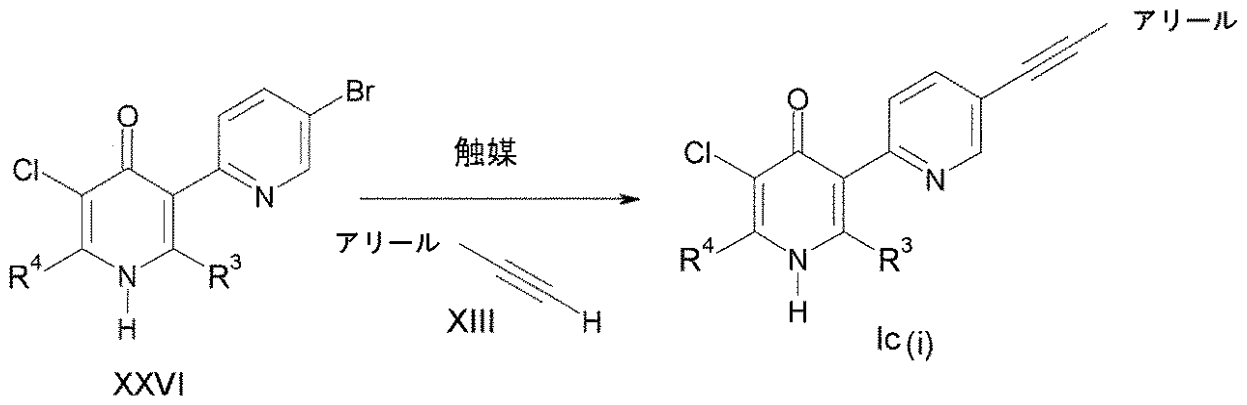


スキーム２４

【０１１８】

或いは、式Ｉｃの化合物である式Ｉｃ（ｉ）［ここで、R^1は塩素である］の化合物は、スキーム２５に従って、式ＸＸＶＩ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］の化合物と市販の式ＸＩＩＩのアリールエチニル化合物の間の薗頭カップリング反応から調製されてもよい。式ＸＸＶＩおよびＸＸＩＩＩの化合物は、例えば、Ｔｉｌｌｅｙ Ｊ．Ｗ．およびＺａｗｏｉｓｋｉ Ｓ．，（１９９８）Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．５３，３８６に記載の文献の手順に従って、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドおよびトリエチルアミンの混合物のごとき適当な溶媒中、２０℃～還流下および還流温度のごとき高温下で、ヨウ化銅（Ｉ）と適当なパラジウム触媒系、例えば、適当なパラジウム触媒およびリガンドとの混合物のごとき触媒混合物の存在下で反応されてもよい。一の態様において、触媒系は、リガンドとしてトリフェニルホスフィンの存在下のジクロロ－ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）を含む。

【化３１】

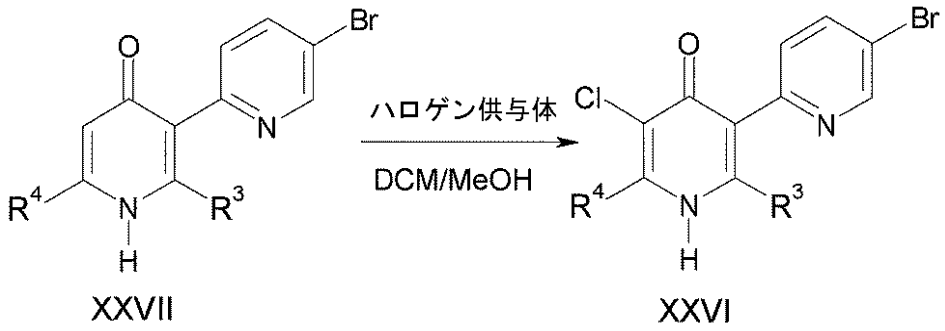


スキーム２５

【０１１９】

式ＸＸＶＩの化合物は、スキーム２６に従って、ジクロロメタンおよびメタノールの混合物のごとき適当な溶媒中、トリクロロイソシアヌル酸（ＴＣＣＡ）およびＮ－クロロスクシンイミド（ＮＣＳ）のごとき適当な塩素化試薬を用いる、ＸＸＶＩの塩素化反応により、式ＸＸＶＩ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］の化合物から調製されてもよい。

【化３２】

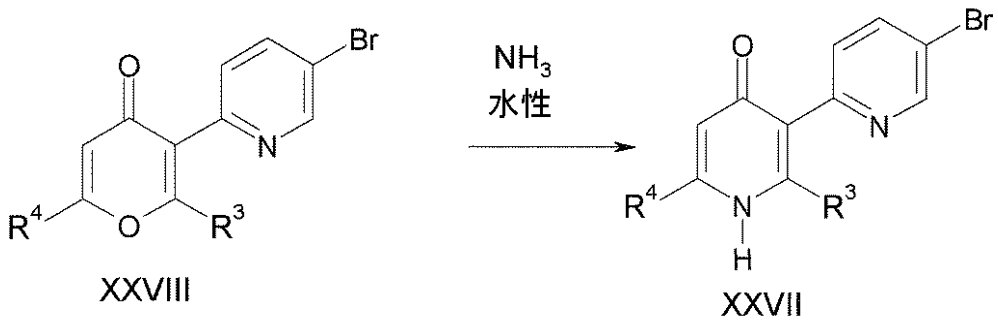


スキーム２６

【０１２０】

式ＸＸＶＩＩの化合物は、スキーム２７に従って、エタノールのごとき適当な溶媒中、減圧下、高温で、ＩＩＩを水性アンモニアで処理することにより、式ＸＸＶＩＩＩ［ここで、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は独立してＣ$_{1-6}$アルキルである］の化合物から調製されてもよい。一の態様において、反応は、スチール製リアクター中、高温で（約１２０℃～１４０℃）、１時間～８時間、実施される。

【化３３】

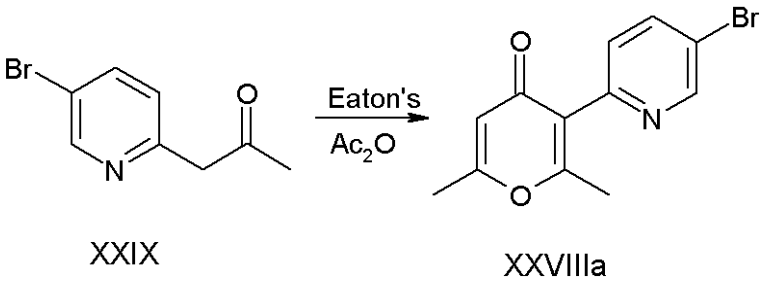


スキーム２７

【０１２１】

式ＸＸＶＩＩＩの化合物である式ＸＸＶＩＩＩａ［ここで、Ｒ^{3}およびＲ^{4}はメチルである］の化合物は、スキーム２８に従って、五酸化リン／メタンスルホン酸の混合物（Ｅａｔｏｎ試薬）のごとき適当な縮合剤の存在下、高温で、無水酢酸（Ａｃ$_{2}$Ｏ）を用いて化合物ＸＸＩＸを縮合させることにより、調製されてもよい。式ＸＸＶＩＩＩの他の化合物は類似の様式で調製されてもよい。

【化３４】

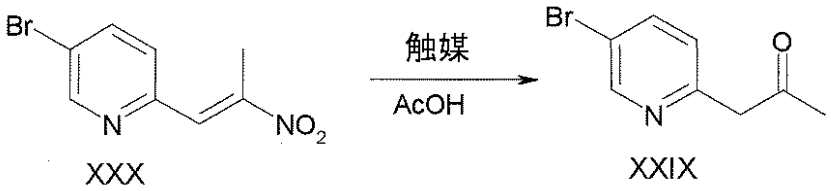


スキーム２８

【０１２２】

式ＸＸＩＸの化合物は、スキーム２９に従って、鉄粉のごとき触媒の存在下、９０℃～１４０℃のごとき高温で、ＸＸＸを酢酸で処理することにより、式ＸＸＸの化合物から調製されてもよい。

【化３５】



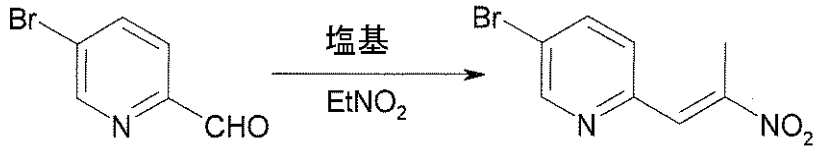
XXX　　XXIX

スキーム２９

【０１２３】

式ＸＸＸの化合物は、スキーム３０に従って、トルエンのごとき適当な溶媒中、高温で、ＸＸＸＩを１級アルキルアミンのごとき塩基と反応させることにより、式ＸＸＸＩの化合物から調製されてもよく；塩基がアミンの場合、中間体イミンが形成されてもよい。続いて、混合物は、８０℃～１２０℃のごとき高温下、酢酸中、いずれの中間体を単離することなく、ニトロエタンで処理され得る。

【化３６】



XXXI　　XXX

スキーム３０

【０１２４】

式ＸＸＸＩの化合物は、スキーム３１に従って、適当な塩基を用いてＸＸＸＩＩの適当な塩をインサイツで生成させ、例えば、ｎ－ＢｕＬｉを用いてリチウム塩を生成させ、次いで、トルエンのごとき適当な溶媒中、－６０℃～－７８℃のごとき温度下、ＤＭＦで処理することにより、市販の（ＡＬＤＲＩＣＨ）２，５－ジブロモピリジン化合物ＸＸＸＩＩから調製されてもよい。

【化３７】



XXXII　　XXXI

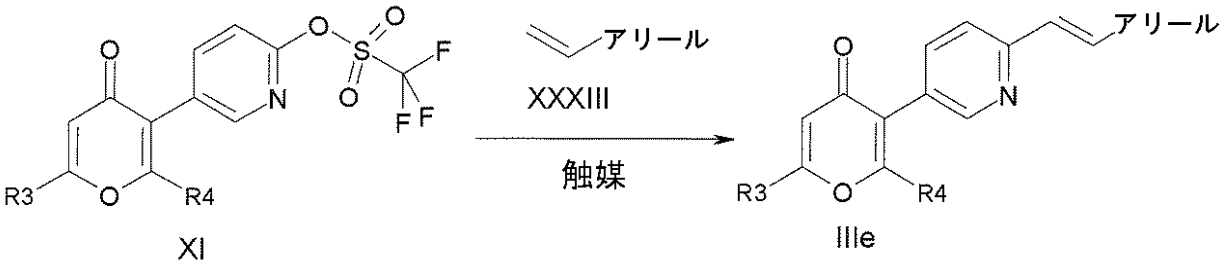
スキーム３１

【０１２５】

式ＩＩＩの化合物である式ＩＩＩｅ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルであり、ＺはC_{2-6}アルケニルアリールであり、該アリールは、リスト：ハロゲン、C_{1-4}アルキル、OC_{1-4}アルキルから選択される１個または複数の基で所望により置換されていてもよい］の化合物は、スキーム３２に従って、式ＸＩ［ここで、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルである］の化合物とアルケニルアリール化合物ＸＸＸＩＩＩとの間のＨｅｃｋカップリング反応から調製されてもよい。式ＸＩの化合物は、例えば、Ｃｒｉｓｐ Ｇ．Ｔ．，Ｐａｐａｄｏｐｏｕｌｏｓ Ｓ．，（１９８９）Ａｕｓｔｒａｌｉａｎ Ｊ．Ｃｈｅｍ．４２（２），２７９－２８５に記載の文献の手順に従って、アセトニトリルのごとき適当な溶媒中、トリエチルアミンのごとき塩基、酢酸パラジウムのごとき適当なパラジウム触媒、およびＴＯＴＰトリ（ｏ－トリルホスフィン）のごとき適当なリガンドの存在下、例えば、２０℃～還流下および還流温度で、ＸＸＸＩＩＩ

と共に加熱される。

【化３８】

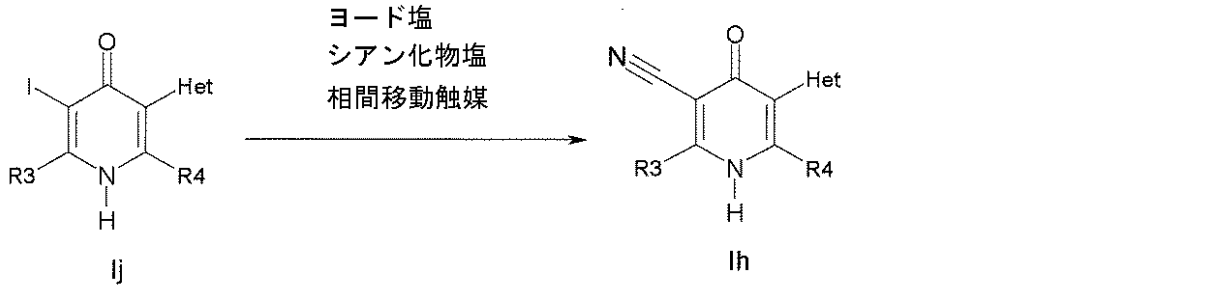


スキーム３２

【０１２６】

式Ｉの化合物である式Ｉｈ［ここで、R^1はシアノであり、R^2は水素であり、R^3およびR^4は独立してC_{1-6}アルキルであり、Ｈｅｔは、式Ｉについて上記定義の通りであり、かつＺで所望により置換されていてもよく、該Ｚはヨードアリール置換基を含まない］の化合物は、スキーム３３に従って、例えば、Ａｒｖｅｌａ Ｒ．Ｋ．，Ｌｅａｄｂｅａｔｅｒ Ｎ．Ｅ．，Ｔｏｒｅｎｉｕｓ Ｈ．Ｍ．，Ｔｙｅ Ｈ．，（２００３）Ｏｒｇ．Ｂｉｏｍ．Ｃｈｅｍ．１（７），１１１９に記載の文献の手順に従って、シアン化ナトリウムのごとき適当なシアン化物塩、およびテトラブチルアンモニウムブロミド（ＴＢＡＢ）のごとき相間移動触媒の存在下、例えば、マイクロ波放射を用いて、ヨウ化銅のごとき適当なヨード塩と共にＩｊを加熱することにより、式Ｉの化合物である式Ｉｊ［ここで、R^1はヨードであり、R^2、R^3、R^4およびＨｅｔは式Ｉｈについて上記定義の通りである］の化合物から調製されてもよい。

【化３９】

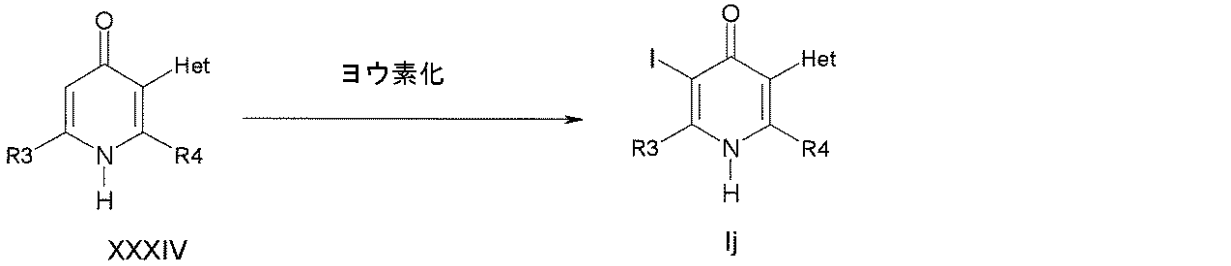


スキーム３３

【０１２７】

式Ｉｊの化合物は、スキーム３４に従って、酢酸（ＡｃＯＨ）のごとき適当な溶媒中、Ｎ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）のごとき適当なヨウ素化剤を用いて、ＸＸＸＩＶをヨウ素化することにより、式ＸＸＸＩＶの化合物から調製されてもよい。

【化４０】



スキーム３４

【０１２８】

或いは、式Ｉｊの化合物は、式Ｉｆ－ｇの化合物に類似の様式で調製されてもよい。

【０１２９】
式ＸＸＸＩＶの化合物は、上記の式ＩＩの化合物に類似の様式で調製されてもよい。
【０１３０】
当業者には、式Ｉ［ここで、R^1は水素である］の化合物の調製は、式Ｉ［ここで、R^1は上記定義のハロゲンである］の化合物の調製に類似の様式で実施されてもよいが、R^1にハロゲン基を導入するハロゲン化工程は省かれることが容易に理解されよう。
【０１３１】
式Ｉ［ここで、R^2はヒドロキシルである］の化合物は、酢酸またはジクロロメタン中メタークロロ過安息香酸（ｍＣＰＢＡ）の存在下、過酸化水素のごとき適当な酸化剤を用いて、式Ｉ［ここで、R^2は水素である］の化合物を酸化することにより調製されてもよい。或いは、式Ｉ［ここで、R^2はヒドロキシルである］の化合物は、ＰＣＴ特許出願番号ＷＯ　９１／１３８７３　Ａ１（１９頁，工程（Ａ）を参照のこと）に既に報告されたものと類似の手順に従って、調製されてもよい。
【０１３２】
式Ｉ［ここで、R^2は水素またはヒドロキシル以外である］の化合物は、ＰＣＴ特許出願番号ＷＯ　９１／１３８７３　Ａ１（１９頁，工程（Ａ）を参照のこと）に既に報告されたものと類似の手順に従って、調製されてもよい。
【０１３３】
当業者には、さらなる式Ｉの化合物が、上記に類似の方法を用いるか、本明細書で提供される実施例に記載の実験手順を参照することによってか、またはＰＣＴ特許出願番号ＷＯ　９１／１３８７３　Ａ１に既に報告されたものと類似の方法を用いることにより調製されてもよいことが容易に理解されよう。
【０１３４】
式Ｉの化合物の酸性塩は、標準的条件下、適当な溶媒中、化合物を酸で処理することにより調製されてもよい。例えば、式Ｉの化合物の塩酸塩を生成させるために、化合物は、メタノールもしくは水、またはそれらの混合物のごとき適当な溶媒中、過剰な塩酸で処理されてもよい。
【０１３５】
当業者には、式Ｉの化合物またはそれらの医薬上許容される誘導体の調製において、不要な副反応を防止するために、分子または適切な中間体中の１個または複数の感受性基を保護することが必須であるおよび／または所望されることが容易に理解されよう。本発明に従って用いるために適する保護基は当業者によく知られており、慣用的様式にて使用されてもよい。例えば、“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　ｏｒｇａｎｉｃｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　ａｎｄ　Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ（Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆ｓｏｎｓ　１９９１）または“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ　ｇｒｏｕｐｓ”Ｐ．Ｊ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ（Ｇｅｏｒｇ　Ｔｈｉｅｍｅ　Ｖｅｒｌａｇ　１９９４）を参照のこと。適当なアミノ保護基の例としては、アシル型保護基（例えば、ホルミル、トリフルオロアセチル、アセチル）、芳香族ウレタン型保護基（例えば、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）および置換Ｃｂｚ）、脂肪族ウレタン保護基（例えば、９－フルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、ｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、イソプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル）およびアルキルまたはアラルキル型保護基（例えば、ベンジル、トリチル、クロロトリチル）が挙げられる。適当な酸素保護基の例としては、例えば、アルキルシリル基、例えば、トリメチルシリルまたはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル；アルキルエーテル、例えば、テトラヒドロピラニルまたはｔｅｒｔ－ブチル；またはエステル、例えば、酢酸エチルが挙げられる。
【実施例】
【０１３６】
以下の実施例は本発明を説明するものである。これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではなく、むしろ、当業者が本発明の化合物、組成物および方法を調製、使用する際の手引きを提供するものである。本発明の特定の実施態様が記載されているが、当業者

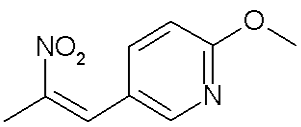
には、様々な改変および修飾が本発明の精神および範囲から逸脱することなくなされ得ることが理解されよう。

【０１３７】

実験セクション

中間体１

【化４１】



【０１３８】

２－メトキシ－５－［（２－ニトロプロパ－１－エン－１－イル］ピリジン

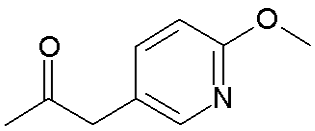
Ｄｅａｎ－Ｓｔａｒｋトラップ装着のフラスコ中、５－ホルミル－２－メトキシピリジン（ＡＬＤＲＩＣＨ，１４．５６ｇ）およびブチルアミン（２３．１ｍｌ）の乾燥トルエン（９０ｍｌ）中溶液を加熱還流し、水を除去した。２．５時間の加熱の後、混合物を濃縮乾燥し、残りを酢酸（４５ｍｌ）中に溶解した。その溶液へニトロエタン（１１．４ｍｌ）を加え、混合物を１００℃に加熱した。２．５時間の加熱の後、その混合物を室温に冷却し、強力攪拌しながら、４００ｍｌの氷／水混合物へ注いだ。その混合物を酢酸エチル（４００ｍｌ）で抽出し、有機相を水（２×３００ｍｌ）、１０％ＮａＨＣＯ$_3$（２×３００ｍｌ）、水（３００ｍｌ）およびブライン（３００ｍｌ）で連続して洗浄し、次いで、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥した。真空下で溶媒を除去することにより黄色粉末を得、これを、ヘキサン／酢酸エチル（ｖ／ｖ　２０：１および１０：１）混合物で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、１６．６５ｇの標記化合物を黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤＣｌ$_3$）：８．３０（ｍ，１Ｈ）；８．０２（ｂｓ，１ｈ）７．６８（ｄｄ，１Ｈ）；６．８３（ｄ，１Ｈ）；３．９９（ｓ，３Ｈ）；２．４７（ｓ，３Ｈ）。

【０１３９】

中間体２

【化４２】



【０１４０】

１－（６－メトキシピリジン－３－イル）アセトン

方法Ａ：

機械的攪拌装着の１Ｌ丸底フラスコ中に、鉄粉（５５ｇ）および酢酸（２２０ｍｌ）をセットした。この懸濁液へ中間体１（１６．６５ｇ）の酢酸（１２０ｍｌ）中溶液を滴下して加えた。窒素下で強力攪拌しながら混合物を加熱還流し、次いで、酢酸（８０ｍｌ）で希釈した。２時間の加熱の後、混合物を室温に冷却し、水（７５０ｍｌ）を加えた。混合物をジクロロメタン（３×３００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機相を水（４００ｍｌ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（４００ｍｌ）、水（４００ｍｌ）およびブライン（４００ｍｌ）で洗浄し、次いで、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥した。溶媒を乾燥除去することにより標記化合物（１２．４９ｇ）を薄茶色油状物として得、これをさらに精製することなく次工程に用いた。

【０１４１】

方法Ｂ

２Ｌジャケット付き容器中に、５－ブロモ－２－メトキシピリジン（ＡＬＤＲＩＣＨ，

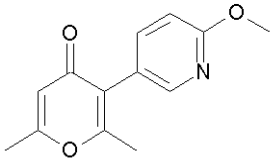
１６ｍｌ）および乾燥トルエン（６２５ｍｌ）をセットした。アルゴンを２０分間吹き込むことにより、得られた溶液から酸素を除去した。トリ－ｏ－トリルホスフィン（２．９９ｇ）、酢酸パラジウム（１．６５ｇ）、酢酸イソプロペニル（２０．３ｍｌ）およびトリブチルスズメトキシド（４９．６ｍｌ）をアルゴン雰囲気下で連続して加え、混合物を８０℃に加熱した。２．５時間後、混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮乾燥し、アセトニトリル（８００ｍｌ）で処理した。沈殿した固体を濾過により除去し、濾液をヘキサン（３×８００ｍｌ）で洗浄した。アセトニトリル溶液をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮乾燥した。残りを、ヘキサン／酢酸エチル混合物（ｖ／ｖ　９：１および２：１）で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、１３．７８ｇの標記化合物を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，$CDCl_3$）：７．９７（ｂｄ，１Ｈ）；７．４１（ｄｄ，１Ｈ）；６．７３（ｄ，１Ｈ）；３．９２（ｓ，３Ｈ）；３．６３（ｓ，２Ｈ）；２．１９（ｓ，３Ｈ）。

【０１４２】

中間体３

【化４３】



【０１４３】

３－（６－メトキシピリジン－３－イル）－２，６－ジメチル－４Ｈ－ピラン－４－オン

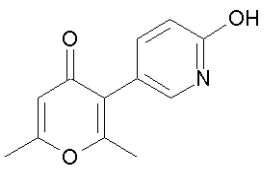
機械的攪拌装着の１Ｌ丸底フラスコ中に、ポリリン酸（１１７ｇ）および無水酢酸（５５ｍｌ）をセットし、濃厚な混合物を９５℃に加熱した。この混合物へ中間体２（１７．２６ｇ）の無水酢酸（７５ｍｌ）中溶液を滴下して加えた。暗色混合物を不活性雰囲気下９５℃で１．５時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水（７００ｍｌ）を慎重に加えた（発熱）。得られた懸濁液をフラスコから取り出し、固体ＮａＯＨを加えることにより０℃（氷／水浴）で中和し、ジクロロメタン（３×３００ｍｌ）で抽出した。有機相を１０％Na_2CO_3（５００ｍｌ）、水（５００ｍｌ）およびブライン（５００ｍｌ）で連続して洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮乾燥した。暗褐色油状物の残りを、ヘキサン／アセトン（ｖ／ｖ　５：１および４：１）混合物で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製し、１５ｇの標記化合物をオレンジ色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，$CDCl_3$）：８．０１（ｂｄ，１Ｈ）；７．５１（ｄｄ，１Ｈ）；６．８１（ｄ，１Ｈ）；６．１９（ｓ，１Ｈ）；３．９５（ｓ，３Ｈ）；２．２９（ｓ，３Ｈ）；２．２３（ｓ，３Ｈ）。

【０１４４】

中間体４

【化４４】



【０１４５】

３－（６－ヒドロキシピリジン－３－イル）－２，６－ジメチル－４Ｈ－ピラン－４－オン

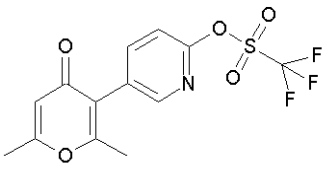
中間体３（１５ｇ）の６Ｎ塩酸（３３０ｍｌ）中溶液を１１０℃で４８時間加熱し、次いで、室温に冷却した。６ＮのＮａＯＨ（３００ｍｌ）を徐々に加えることにより、得られた溶液を０℃（氷／水浴）で慎重に中和した。水性溶液を、［メタノール（１Ｌ）、次いで、水（１Ｌ）を通過させることにより予め調製した］ＤＩＡＩＯＮ　ＨＰ２０（２５０－６００μ）樹脂カラムに通過させて、無機物を除去し、有機物をメタノールで溶離した。溶媒除去により茶色粉末を得、これをジクロロメタン／１０％メタノールの混合物中に溶解し、セライトパッドから濾過した。溶媒除去により１３．４ｇの標記化合物を薄茶色粉末として得、これをさらに精製することなく次工程に用いた。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：７．４７（ｄｄ，１Ｈ）；７．３７（ｄ，１Ｈ）；６．５９（ｄ，１Ｈ）；６．２４（ｓ，１Ｈ）；２．３４（ｓ，３Ｈ）；２．３０（ｓ，３Ｈ）。

【０１４６】

中間体５

【化４５】



【０１４７】

２，６－ジメチル－３－（６－トリフルオロメタンスルホニルオキシピリジン－３－イル）－４Ｈ－ピラン－４－オン

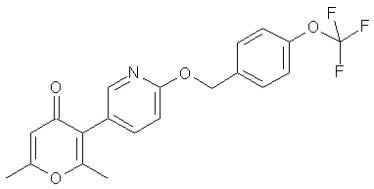
中間体４（４ｇ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１２０ｍｌ）中懸濁液へ粉末炭酸カリウム（７．６２ｇ）を加えた。室温で２分間攪拌した後、固体Ｎ－フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド（ＦＬＵＫＡ，６．５８ｇ）を少しずつ加えた。１時間攪拌した後、反応が不完全であったので、さらなるＮ－フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド（１５０ｍｇ、次いで、２００ｍｇ）および粉末炭酸カリウム（２５０ｍｇ）を加えた。１時間後、懸濁液を酢酸エチル（３００ｍｌ）で希釈し、塩化アンモニウム（３×２５０ｍｌ）で洗浄した。溶媒を真空下で乾燥除去し、残りをジエチルエーテル（２００ｍｌ）中に溶解した。エーテル溶液を１ＮのＮａＯＨ（４×２００ｍｌ）およびブライン（２００ｍｌ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮乾燥し、５ｇの標記化合物を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：８．２４（ｄ，１Ｈ）；７．８６（ｄｄ，１Ｈ）；７．２３（ｄ，１Ｈ）；６．２３（ｓ，１Ｈ）；２．３２（ｓ，３Ｈ）；２．２６（ｓ，３Ｈ）。

【０１４８】

中間体６

【化４６】



【０１４９】

２，６－ジメチル－５－（６－｛［４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル］オキシ｝ピリジン－３－イル）－４Ｈ－ピラン－４－オン

中間体４（０．３２６ｇ）の乾燥トルエン（１５ｍｌ）中溶液へ４－トリフルオロメトキシベンジルブロミド（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．６ｍｌ）および炭酸銀（０．３１ｇ）を連続して加えた。暗闇で混合物を３０時間６０℃で加熱し、次いで、室温に冷却した。残り

の固体を濾過により分け、固体を酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機相を１０％ＮａＨＣＯ$_3$（７５ｍｌ）および水（２×５０ｍｌ）で洗浄し、次いで、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥した。真空下での溶媒除去により油状物を得、これを、ヘキサン／酢酸エチル混合物（ｖ／ｖ　２：１および１：１）で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、０．４２３ｇの標記化合物を薄茶色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：８．０２（ｄ，１Ｈ）；７．６１－７．５８（ｍ，３Ｈ）；７．３８（ｂｄ，２Ｈ）；６．９３（ｄ，１Ｈ）；６．２１（ｓ，１Ｈ）；５．３９（ｓ，２Ｈ）；２．２７（ｓ，３Ｈ）；２．１８（ｓ，３Ｈ）。

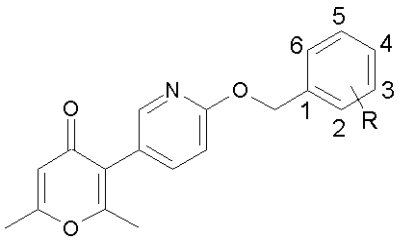
【０１５０】

表１に示すように、中間体７～１２は、中間体６について記載したものに類似の方法により調製した。

【０１５１】

表１

【化４７】



【０１５２】

【表１】

中間体	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
7	3-CF_3	4	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-5-(6-{[3-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):8.02(d,1H);7.74(s,1H);7.63(m,1H);7.55-7.45(m,3H);6.90(d,1H);6.20(s,1H);5.45(s,2H);2.29(s,3H);2.24(s,3H).
8	4-CF_3	4	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-5-(6-{[4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):8.00(d,1H);7.65-7.53(m,5H);6.89(d,1H);6.20(s,1H);5.46(s,2H);2.29(s,3H);2.24(s,3H).
9	2-CF_3	4	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-5-(6-{[2-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.01(d,1H);7.76-7.71(m,2H);7.65-7.58(m,2H);7.52-7.47(m,1H);6.96(d,1H);6.26(s,1H);5.58(s,2H);2.35(s,3H);2.26(s,3H).

【０１５３】

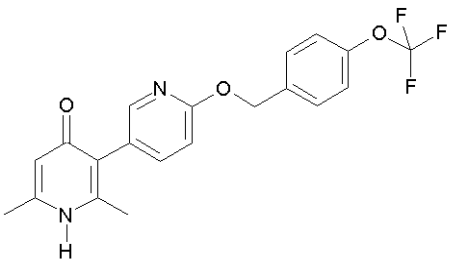
【表２】

10	3,5-ジCF_3	4	2,6-ジメチル-5-(6-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.07(bs,2H);8.00(d,1H);7.90(bs,1H);7.61(dd,1H);7.00(d,1H);6.26(s,1H);5.57(s,2H);2.35(s,3H);2.25(s,3H).
11	4-F	4	5-(6-{[4-フルオロベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)-2,6-ジメチル-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):8.01(d,1H);7.53(dd,1H);7.47-7.41(m,2H);7.10-7.02(m,2H);6.86(d,1H);6.20(s,1H);5.35(s,2H);2.29(s,3H);2.24(s,3H).
12	3,5-ジF	4	5-(6-{[3,5-ジフルオロベンジル]オキシ}ピリジン-3-イル)-2,6-ジメチル-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.00(d,1H);7.59(dd,1H);7.10-7.03(m,2H);6.97(d,1H);6.90-6.82(m,1H);6.26(s,1H);5.41(s,2H);2.35(s,3H);2.25(s,3H).

【０１５４】

中間体１３

【化４８】



【０１５５】

２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

中間体６（０．８５ｇ）のエタノール（３０ｍｌ）中溶液へ市販の３０％水性アンモニア（１１０ｍｌ）を攪拌しながら加えた。このようにして得られた懸濁液をスチール製リアクター中にセットし、１４０℃に加熱した（最大圧力　２×１０^{6}Ｐａ（２０Ｋｇ／ｃｍ^2））。８時間加熱した後、機械的攪拌しながら、リアクターを一晩室温に冷却しておいた。沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。真空下で乾燥した後、０．４９５ｇの標記化合物を薄茶色粉末として得た

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．１５（ｂｓ，１Ｈ）；７．９４（ｄｄ，１Ｈ）；７．５８（ｄ，２Ｈ）；７．５４（ｄｄ，１Ｈ）；７．３７（ｄ，２Ｈ）；６．８８（ｄ，１Ｈ）；５．９２（ｓ，１Ｈ）；５．３８（ｓ，２Ｈ）；２．１８（ｓ，３Ｈ）；２．０８（ｓ，３Ｈ）。

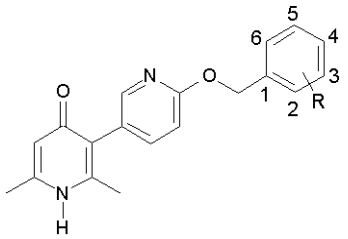
【０１５６】

中間体１４～１９は、中間体６を表２に示す中間体と置き換えて、中間体１３について記載したものに類似の方法により調製した。

【０１５７】

表２

【化４９】



【０１５８】

【表３】

中間体	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
14	3-CF_3	7	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[3-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):7.98(d,1H);7.76(bs,1H);7.74-7.70(m,1H);7.60-7.53(m,3H);6.95(d,1H);6.27(s,1H);5.47(s,2H);2.34(s,3H);2.18(s,3H).
15	4-CF_3	8	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.15(bs,1H);7.93(s,1H);7.75-7.63(m,4H);7.54(d,1H);6.93(s,1H);5.92(s,1H);5,47(d,2H);2.18(s,3H);2.08(s,3H).
16	2-CF_3	9	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[2-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.16(bs,1H);7.94(d,1H);7.80-7.69(m,3H);7.60-7.53(m,2H);6.90(d,1H);5.92(s,1H);5.51(s,2H);2.18(s,3H);2.09(s,3H).

【０１５９】

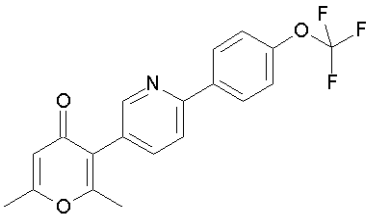
【表４】

17	3,5-ジCF_3	10	2,6-ジメチル-6'-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.17(bs,1H);8.18(s,2H);8.07(s,1H);7.95(d,1H);7.57(dd,1H);6.96(d,1H);5.92(s,1H);5.54(s,2H);2.18(s,3H);2.08(s,3H).
18	4-F	11	6'-{[4-フルオロベンジル]オキシ}-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):7.97(d,1H);7.55(dd,1H);7.50-7.46(m,2H);7.11-7.05(m,2H);6.90(d,1H);6.27(s,1H);5.35(s,2H);2.34(s,3H);2.19(s,3H).
19	3,5-ジF	12	6'-{[3,5-ジフルオロベンジル]オキシ}-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):7.96(d,1H);7.57(dd,1H);7.10-7.03(m,2H);6.95(d,1H);6.89-6.82(m,1H);6.27(s,1H);5.41(s,2H);2.34(s,3H);2.19(s,3H).

【０１６０】

中間体２０

【化５０】



【０１６１】

２，６－ジメチル－３－（６－｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３－ピリジニル）－４Ｈ－ピラン－４－オン

方法Ａ：

中間体５（２．２７ｇ）のトルエン（１２０ｍｌ）およびエタノール（６０ｍｌ）の混合物中溶液へ、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（ＩＩ）（ＬＡＮＣＡＳＴＥＲ，０．４５６ｇ）および４－トリフルオロメトキシフェニルボロン酸（ＦＲＯＮＴＩＥＲ，１．６ｇ）を連続して加え、アルゴンを５分間吹き込むことにより、得られた懸濁液から酸素を除去した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２３ｍｌ）を滴下して加え、混合物を９５℃で２．５時間加熱した。混合物を室温に冷却し、混合物を真空下で濃縮乾燥した。このように得られた油状物の残りをｔｅｒｔブチル－メチルエーテル（４００ｍｌ）中に溶解し、１ＮのＮａＯＨ（２×２５０ｍｌ）で洗浄した。残りの物質が有機相中で検出されなくなるまで、有機相を１ＮのＨＣｌ（７×１００ｍｌ）で洗浄した。６ＮのＮａＯＨ（８０ｍｌ）および２ＮのＮａＯＨ（１５０ｍｌ）を徐々に加えることにより、水相を慎重に塩基性化し、次いで、ｔｅｒｔブチル－メチルエーテル（２×３００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５００ｍｌ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮乾燥し、２ｇの標記化合物を黄色がかった粉末として得た。

【０１６２】

方法Ｂ：

中間体５（０．５ｇ）のトルエン（８ｍｌ）およびエタノール（４ｍｌ）の混合物中溶液へ、テトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．１６５ｇ）および４－トリフルオロメトキシフェニルボロン酸（ＦＲＯＮＴＩＥＲ，０．４４３ｇ）を連続して加え、５分間アルゴンを吹き込むことにより、得られた懸濁液から酸素を除去した。飽和$NaHCO_3$（４ｍｌ）を滴下して加え、混合物を１時間還流した。室温に冷却したら、水を加え、混合物を酢酸エチル（２×）、次いで、ジエチルエーテル（５×）で抽出した。有機相を$MgSO_4$で乾燥し、溶液を真空下で濃縮乾燥し、粗生成物（８１４ｍｇ）を得、これを、ヘキサン／酢酸エチル　ｖ／ｖ　１０：１混合物で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物を得た。^1H－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，$CDCl_3$）：８．５４（ｍ，１Ｈ）；８．０６－８．０１（ｍ，２Ｈ）；７．７９－７－７２（ｍ，２Ｈ）；７．３２（ｂｄ，２Ｈ）；６．２４（ｓ，１Ｈ）；２．３２（ｓ，３Ｈ）；２．２９（ｓ，３Ｈ）。

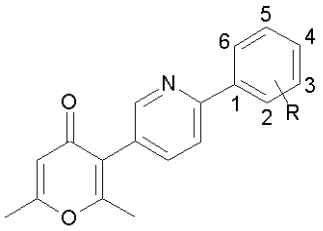
【０１６３】

表３に示すように、中間体２１～３３は、中間体２０について記載したものに類似の方法により調製した。

【０１６４】

表３

【化５１】



【表５】

中間体	R	方法	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
21	3-OCF_3	B	5	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(6-{3-[(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ｵｷｼ]ﾌｪﾆﾙ}-3-ﾋﾟﾘｼﾞﾆﾙ)-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):8.56(s,1H),7.95(bs,1H),7.92-7.91(m,2H),7.78-7.76(m,2H),7.29(bs,1H),6.24(s,1H),2.32(s,3H),2.29(s,3H)
22	2-OCF_3	B	5	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(6-{2-[(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ｵｷｼ]ﾌｪﾆﾙ}-3-ﾋﾟﾘｼﾞﾆﾙ)-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):8.59(bs,1H),7.89-7.86(m,1H),7.74-7.72(m,2H),7.46-7.37(m,3H),6.24(s,1H),2.32(s,3H),2.29(s,3H)
23	4-CF_3	B	5	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(6-{4-[ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ]ﾌｪﾆﾙ}-3-ﾋﾟﾘｼﾞﾆﾙ)-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):8.58(m,1H),8.13(bd,2H);7.84-7.72(m,4H),6.25(s,1H),2.32(s,3H),2.30(s,3H)

【０１６５】

【表６】

24	3-CF_3	A	5	2,6-ジメチル-3-(6-{3-[トリフルオロメチル]フェニル}-3-ピリジニル)-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):8.57(d,1H),8.30(s,1H),8.19(d,1H),7.85-7.75(m,2H),7.70-7.58(m,2H),6.24(s,1H),2.32(s,3H),2.29(s,3H)
25	2-CF_3	A	5	2,6-ジメチル-3-(6-{2-[トリフルオロメチル]フェニル}-3-ピリジニル)-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):8.49(bs,1H),7.77-7.47(m,6H),6.24(s,1H),2.31(s,3H),2.27(s,3H)
26	4-Cl	B	5	3-(6-{4-クロロフェニル}-3-ピリジニル)-2,6-ジメチル-4H-ピラン-4-オン	^{1}H NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):8.58(s,1H),7.74-7.34(m,6H),6.24(s,1H),2.32(s,3H),2.28(s,3H)
27	3-Cl	B	5	3-(6-{3-クロロフェニル}-3-ピリジニル)-2,6-ジメチル-4H-ピラン-4-オン	^{1}H NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):δ:8.55(bs,1H),8.03(bs,1H),7.90-7.86(m,1H),7.77-7.75(m,2H),7.42-7.39(m,2H),6.24(s,1H),2.32(s,3H),2.29(s,3H)

【０１６６】

【表７】

28	2-Cl	B	5	3-(6-{2-クロロフェニル}-3-ピリジニル)-2,6-ジメチル-4H-ピラン-4-オン	^{1}H NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):δ:8.58(s,1H),7.74-7.34(m,6H),6.24(s,1H),2.32(s,3H),2.23(s,3H)
29	4-F	A	5	3-(6-{4-フルオロフェニル}-3-ピリジニル)-2,6-ジメチル-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.48(d,1H),8.07-8.02(m,2H),7.91(d,1H),7.78(dd,1H),7.25-7.20(m,2H),6.30(s,1H),2.38(s,3H),2.30(s,3H)
30	2-F	A	5	3-(6-{2-フルオロフェニル}-3-ピリジニル)-2,6-ジメチル-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.53(d,1H),7.91-7.80(m,4H),7.35-7.21(m,2H),6.30(s,1H),2.38(s,3H),2.31(s,3H)

【０１６７】

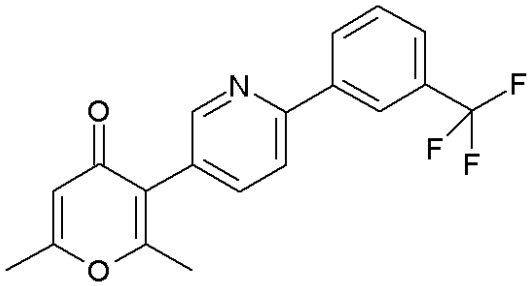
【表８】

31	2,4-ジ-CF_3	B	5	2,6-ジメチル-3-(6-{2,4-[ビスリフルオロメチル]フェニル}-3-ピリジニル)-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.54(d,1H),8.12(s,1H),8.08(d,1H),7.88(dd,1H),7.80(d,1H),7.67-7.61(m,1H),6.30(s,1H),2.39(s,3H),2.31(s,3H)
32	3,5-ジ-CF_3	B	5	2,6-ジメチル-3-(6-{3,5-[ビストリフルオロメチル]フェニル}-3-ピリジニル)-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.67(s,2H),8.61(d,1H),8.16(d,1H),8.05(s,1H),7.90(dd,1H),6.30(s,1H),2.39(s,3H),2.32(s,3H)
33	4-n-C_4H_9-	B	5	3-(6-{4-n-ブチルフェニル}-3-ピリジニル)-2,6-ジメチル-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):8.47(d,1H),7.87(d,2H),7.77-7.67(m,2H),7.27(d,2H),6.23(s,1H),2.68-2.63(m,2H),2.30(s,3H),2.27(s,3H),1.67-1.33(m,4H),0.92(t,3H)

【０１６８】

中間体２４

【化５２】



【０１６９】

２，６－ジメチル－３－（６－｛３－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３－ピリジニル）－４Ｈ－ピラン－４－オン

方法Ａ：

２５分間アルゴンを吹き込むことにより、中間体５（４５ｇ）および３－トリフルオロメチルフェニルボロン酸（ＦＲＯＮＴＩＥＲ，３０．５９ｇ）のトルエン（８００ｍｌ）およびエタノール（４００ｍｌ）の混合物中溶液から酸素を除去し、次いで、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（ＩＩ）（ＡＬＤＲＩＣＨ，４．５ｇ）を加え、脱酸素を２０分間続けた。飽和$NaHCO_3$溶液（３８０ｍｌ）を３０分間かけて滴下して加え、混合物を８５℃で２時間加熱した。温度を２５℃に設定し、混合物を一晩攪拌した。混合物をセライトパッドから濾過し、ケーキを１５０ｍｌのトルエン／エタノール　ｖ／ｖ　４／１混合物で洗浄した。有機相を真空下で濃縮し、得られた混合物を１ＮのＮａＯＨ（５００ｍｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１０００ｍｌ）間で分割した。水相をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（５００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機相を１ＮのＮａＯＨ（３×５００ｍｌ）、水（５００ｍｌ）および飽和ＮａＣｌ（５０

０ｍｌ）で連続して洗浄し、次いで、Na_2SO_4で一晩乾燥した。溶液をセライトパッドから濾過し、溶液を真空下で濃縮し、スラリーを得、これを真空下で濾過し、固体を得、これをｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（２×６０ｍｌ）で洗浄し、標記化合物の１回目の生成物２５．３ｇを得た。母液から、２回目の固体を分離し、これを真空下で濾過し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで洗浄し、標記化合物の２回目の生成物５．５５ｇを得た。

【０１７０】

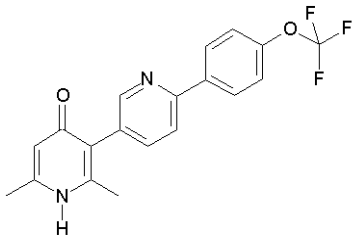
約ｐＨ＝１１になるまで、合わせた有機相を１０ＮのＮａＯＨおよび２ＮのＮａＯＨで塩基性化し、得られた懸濁液をｔｅｒｔ－ブチルメチル－エーテル（２５０＋１００ｍｌ）で２回抽出した。合わせた有機相を水（２５０ｍｌ）および飽和ＮａＣｌ（２５０ｍｌ）で洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥した。真空下で溶媒除去することにより固体を得、これをｎ－ヘプタンでトリチュレートし、標記化合物の３回目の生成物８．９３ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，$CDCl_3$）：８．５７（ｄ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，１Ｈ），７．８５－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．５８（ｍ，２Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）。

【０１７１】

中間体３４

【化５３】



【０１７２】

２，６－ジメチル－６’－｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

撹拌しながら、中間体２０（２．１１５ｇ）のエタノール（１３ｍｌ）中溶液へ市販の３０％水性アンモニア（４４ｍｌ）を加えた。このように得られた懸濁液をスチール製リアクター中にセットし、１４０℃に加熱した（最大圧力　2×10^6Ｐａ（２０Ｋｇ／ｃｍ^2））。８時間加熱した後、リアクターを一晩室温に冷却しておいた。沈殿を濾過し、酢酸エチルおよびジクロロメタンで連続して洗浄した。真空下で乾燥した後、１．３８ｇの標記化合物を薄茶色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．２４（ｂｓ，１Ｈ）；８．４８（ｍ，１Ｈ）；８．２３（ｍ，２Ｈ）；７．９９（ｄ，１Ｈ）；７．７３（ｄｄ，１Ｈ）；７．４８（ｍ，２Ｈ）；５．９７（ｓ，１Ｈ）；２．２１（ｓ，３Ｈ）；２．１４（ｓ，３Ｈ）．

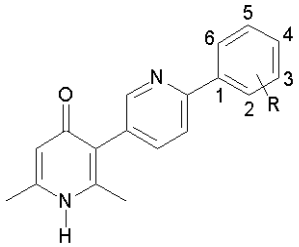
【０１７３】

中間体３５～４７は、中間体２０を表４に示す中間体で置き換えて、中間体３４について記載したものに類似の方法により調製した。

【０１７４】

表４

【化５４】



【０１７５】

【表９】

中間体	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
35	3-OCF_3	21	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{3-[(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ｵｷｼ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.26(bs,1H),8.49(s,1H),8.14(d,1H),8.08-8.03(m,2H),7.74(dd,1H),7.66-7.61(m,1H),7.42(d,1H),5.97(s,1H),2.21(s,3H),2.14(s,3H)
36	2-OCF_3	22	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{2-[(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ｵｷｼ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.26(s,1H),8.50(s,1H),7.86-7.45(m,6H),5.98(s,1H),2.21(s,3H),2.13(s,3H)
37	4-CF_3	23	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{4-[ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.27(bs,1H),8.52(bs,1H),8.32(d,2H),8.06(d,1H),7.85(d,2H),7.76(d,1H),5.98(s,1H),2.21(s,3H),2.15(s,3H)

【０１７６】

【表１０】

38	3-CF_3	24	2,6-ジメチル-6'-{3-[トリフルオロメチル]フェニル}-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.25(s,1H),8.51(d,1H),8.45(s,1H),8.41(d,1H),8.10(d,1H),7.81-7.71(m,3H),5.98(s,1H),2.21(s,3H),2.14(s,3H)
39	2-CF_3	25	2,6-ジメチル-6'-{2-[トリフルオロメチル]フェニル}-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.25(s,1H),8.43(d,1H),7.87-7.47(m,6H),5.98(s,1H),2.21(s,3H),2.13(s,3H)
40	4-Cl	26	6'-(4-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.24(s,1H),8.46(s,1H),8.13(d,2H),7.97(d,1H),7.71(dd,1H),7.54(d,2H),5.96(s,1H),2.21(s,3H),2.13(s,3H)
41	3-Cl	27	6'-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.25(s,1H),8.48(s,1H),8.15-8.01(m,3H),7.72(dd,1H),7.53-7.50(m,2H),5.97(s,1H),2.21(s,3H),2.14(s,3H)

【０１７７】

【表１１】

42	2-Cl	28	6'-(2-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.26(s,1H),8.48(s,1H),7.74-7.45(m,6H),5.98(s,1H),2.21(s,3H),2.15(s,3H)
43	4-F	29	6'-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.23(s,1H),8.44(d,1H),8.18-8.13(m,2H),7.94(d,1H),7.69(dd,1H),7.34-7.28(m,2H),5.96(s,1H),2.21(s,3H),2.13(s,3H)
44	2-F	30	6'-(2-フルオロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.20(s,1H),8.50(d,1H),7.97(dd,1H),7.79(dd,1H),7.72(dd,1H),7.52-7.44(m,1H),7.37-7.31(m,2H),5.98(s,1H),2.21(s,3H),2.14(s,3H)

【０１７８】

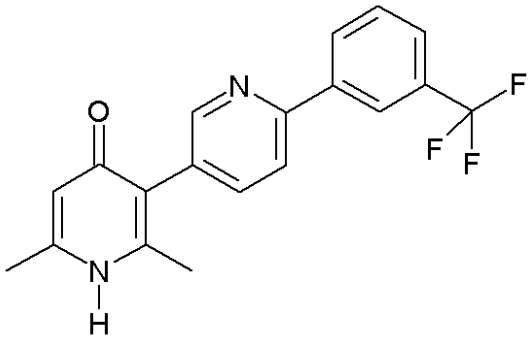
【表１２】

45	2,4-ジ-CF_3	31	2,6-ジメチル-6'-{2,4-ビス[トリフルオロメチル]フェニル}-3,3'-ヒピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.28(s,1H),8.48(d,1H),8.17(bs,2H),7.85(d,1H),7.78(dd,1H),7.57(d,1H),5.99(s,1H),2.22(s,3H),2.14(s,3H)
46	3,5-ジ-CF_3	32	2,6-ジメチル-6'-{3,5-ビス[トリフルオロメチル]フェニル}-3,3'-ヒピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.28(s,1H),8.77(s,2H),8.55(d,1H),8.30(d,1H),8.17(s,1H),7.81(dd,1H),5.98(s,1H),2.22(s,3H),2.15(s,3H)
47	4-n-C_4H_9-	33	6'-(4-n-ブチルフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.23(s,1H),8.42(d,1H),8.00(d,2H),7.90(d,1H),7.66(dd,1H),7.30(d,2H),5.96(s,1H),2.65-2.60(m,2H),2.21(s,3H),2.13(s,3H),1.62-1.54(m,2H),1.36-1.29(m,2H),0.91(t,3H)

【０１７９】

中間体３８

【化５５】



【０１８０】

２，６－ジメチル－６’－｛３－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

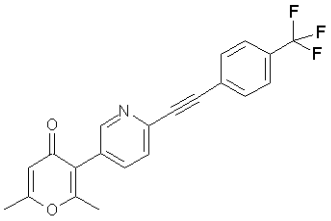
スチール製リアクター中、中間体２４（１３ｇ）のエタノール（６０ｍｌ）および３０％水性アンモニア（２００ｍｌ）の混合物中懸濁液を８時間１４０℃に加熱し、次いで、室温で一晩攪拌した。沈殿した固体を濾過し、真空下で乾燥し、洗液が無色になるまで、水および酢酸エチルで連続して洗浄した。１０．６５ｇの標記化合物をオフホワイト色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．２５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，１Ｈ），８．１０（ｄ，１Ｈ），７．８１－７．７１（ｍ，３Ｈ），５．９８（ｓ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ）。

【０１８１】

中間体４８

【化５６】



【０１８２】

２，６－ジメチル－３－（６－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチニル｝－３－ピリジニル）－４Ｈ－ピラン－４－オン

中間体５（０．２５ｇ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍｌ）およびトリエチルアミン（２ｍｌ）の混合物中溶液へ、ＣｕＩ（０．０５１４ｇ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（０．０５０ｇ）およびPPh_3（０．１１１ｇ）を連続して加えた。アルゴンを吹き込むことにより混合物から酸素を除去し、４－エチニル－α，α，α－トリフルオロトルエン（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．２３ｍｌ）を加え、次いで、１時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、１ＮのNH_4Clで抽出した。有機相を濃縮乾燥し、ジエチルエーテル中に溶解した。有機相中に生成物が検出されなくなるまで、エーテル溶液を１ＮのＨＣｌで抽出した。２ＮのＮａＯＨを加えることにより酸性水性溶液を塩基性化し、ｔｅｒｔ－ブチル－メチル－エチルで抽出した。溶媒除去により０．１４ｇの標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，CD_3OD）：８．４７（ｓ，１Ｈ）；７．７９（ｍ，６Ｈ）；６．３０（ｓ，１Ｈ）；２．３７（ｓ，３Ｈ）；２．２９（ｓ，３Ｈ）。

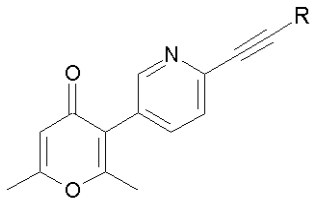
【０１８３】

表５に示すように、中間体４９～５１は、中間体４８について記載したものに類似の方法により調製した。

【０１８４】

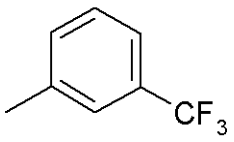
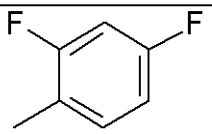
表５

【化５７】



【０１８５】

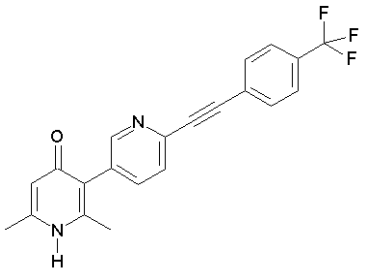
【表１３】

中間体	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
49		5	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(6-{[3-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]ｴﾁﾆﾙ}-3-ﾋﾟﾘｼﾞﾆﾙ)-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.48(m,1H);7.92-7.73(m,3H);7.67-7.52(m,3H);6.30(s,1H);2.37(s,3H);2.29(s,3H)
50		5	3-(6-{[2,4-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ]ｴﾁﾆﾙ}-3-ﾋﾟﾘｼﾞﾆﾙ)-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.46(bs,1H);7.82-7.64(m,3H);7.16-7.02(m,2H);6.30(s,1H);2.37(s,3H);2.29(s,3H)
51	n-C_5H_{11}-	5	3-(6-{1-ﾍﾌﾟﾁﾆﾙ}-3-ﾋﾟﾘｼﾞﾆﾙ)-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):8.39(m,1H);7.58(dd,1H);7.42(d,1H);6.20(s,1H);2.44(t,2H);2.29(s,3H);2.22(m,3H);1.64(m,2H);1.47-1.34(m,4H);0.91(m,3H)

【０１８６】

中間体５２

【化５８】



【０１８７】

２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

中間体４８（０．０７ｇ）のＭｅＯＨ（１ｍｌ）中溶液へ市販の３０％水性アンモニア（３ｍｌ）を加え、マイクロ波放射の下、懸濁液を１４５℃に１時間加熱した。冷却し、沈殿した固体を濾過し、アセトニトリルで洗浄した。０．０３５ｇの標記化合物を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：８．４５（ｍ，１Ｈ）；７．７５（ｍ，６Ｈ）；６．３０（ｓ，１Ｈ）；２．３６（ｓ，３Ｈ）；２．２３（ｓ，３Ｈ）。

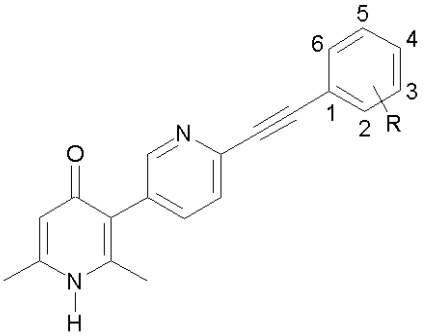
【０１８８】

表６に示すように、中間体５３は、中間体４８を中間体５０で置き換えて、中間体５２について記載したものと類似の方法により調製した。

【０１８９】

表６

【化５９】



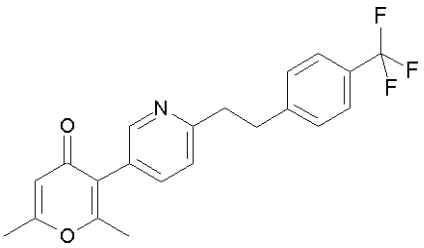
【表１４】

中間体	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
53	2,4-ｼﾞF	50	6'-{[2,4-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ]ｴﾁﾆﾙ}-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.44(m,1H);7.79-7.65(m,3H);7.12-7.05(m,2H);6.30(s,1H);2.36(s,3H);2.23(s,3H)

【０１９０】

中間体５４

【化６０】



【０１９１】

２，６－ジメチル－３－（６－｛２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－３－ピリジニル）－４Ｈ－ピラン－４－オン

５分間アルゴンを吹き込むことにより、中間体４８（０．２ｇ）の酢酸エチル／メタノール　ｖ／ｖ　３：１（２０ｍｌ）の混合物中溶液から酸素を除去し、次いで、活性炭（０．０５０ｇ）上の１０％ｗ／ｗパラジウムおよび１ＨのＨＣｌ（０．５４１ｍｌ）を加えた。混合物を３０ｐｓｉで４時間水素化した。濾過により触媒を除去し、溶媒を真空下で蒸発乾燥させ、０．１６８ｇの標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤＣｌ$_3$）：８．４１（ｍ，１Ｈ）；７．７０－７．６４（ｍ，１Ｈ）；７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ）；７．３３（ｄ，２Ｈ）；７．１７（ｄ，１Ｈ）；６．２１（ｍ，２Ｈ）；３．１４（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｓ，３Ｈ）；２．２３（ｓ，３Ｈ）。

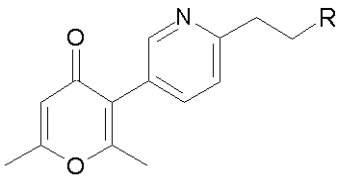
【０１９２】

中間体５５および５６は、中間体４８を表７に示す中間体で置き換えて、中間体５４について記載したものに類似の方法により調製した。

【０１９３】

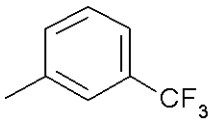
表７

【化６１】



【０１９４】

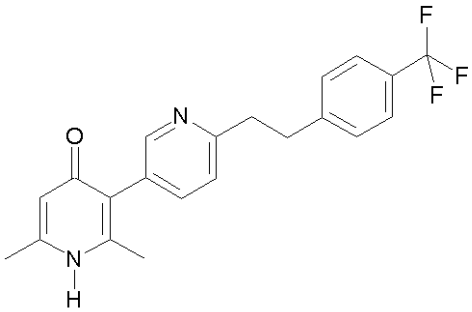
【表１５】

中間体	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
55		49	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(6-{2-[3-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]ｴﾁﾙ}-3-ﾋﾟﾘｼﾞﾆﾙ)-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.35(m,1H);7.67.7.54(m,3H);7.46(m,2H);7.31(d,1H);6.27(bs,1H);3,14(s,4H);2.36(s,3H);2.23(s,3H)
56	n-C_5H_{11}	51	3-(6-{n-ﾍﾌﾟﾁﾙ}-3-ﾋﾟﾘｼﾞﾆﾙ)-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):8.27(d,1H);7.51(dd,3H);7.19(d,2H);6.19(s,1H);2.76(m,2H);2.27(s,3H);2.19(s,3H);1.69(m,2H);1.36-1.21(m,8H);0.84(m,3H)

【０１９５】

中間体５７

【化６２】



【０１９６】

２，６－ジメチル－６’－｛２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

中間体５４（０．１６４ｇ）のＭｅＯＨ（１ｍｌ）中溶液へ市販の３０％水性アンモニア（３ｍｌ）を加え、マイクロ波放射の下、懸濁液を１４５℃で４５分間加熱した。冷却し、沈殿した固体を濾過し、アセトニトリルで洗浄した。０．０９２ｇの標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．１８（ｂｓ，１Ｈ）；８．２８（ｍ，１Ｈ）；７．６３（ｄ，２Ｈ）；７．５１－７．４６（ｍ，３Ｈ）；７．２５（ｄ，１Ｈ）；５．９３（ｓ，１Ｈ）；３．０８（ｍ，４Ｈ）；２．１９（ｓ，３Ｈ）；２．０６（ｓ，３Ｈ）。

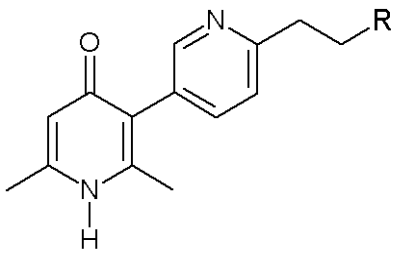
【０１９７】

中間体５８および５９は、中間体５４を表８に示す中間体で置き換えて、中間体５７について記載したものに類似の方法により調製した。

【０１９８】

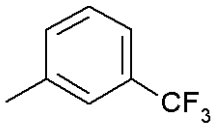
表８

【化６３】



【０１９９】

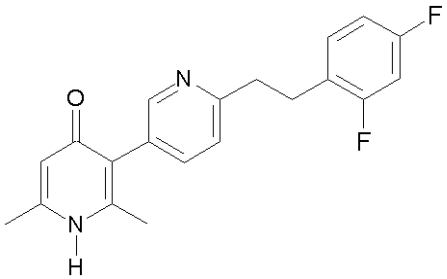
【表１６】

中間体	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
58		55	2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{2-[3-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]ｴﾁﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.32(d,1H);7.59(dd,1H);7.47(m,4H);7.30(d,1H);6.28(s,1H);3,14(s,4H);2.35(s,3H);2.16(s,3H)
59	n-C_5H_{11}	56	6'-(n-ﾍﾌﾟﾁﾙ)-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.27(d,1H);7.62(dd,1H);7.35(d,1H);6.28(s,1H);2.82(m,2H);2.34(s,3H);2.18(s,3H);1.74(m,2H);1.34(m,8H),0.90(m,3H)

【０２００】

中間体６０

【化６４】



【０２０１】

２，６－ジメチル－６’－｛２－［２，４－ジフルオロフェニル］エチル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

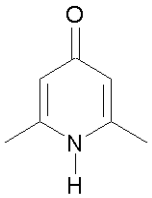
５分間アルゴンを吹き込むことにより、中間体５３（０．０７６ｇ）の酢酸エチル／メタノール　ｖ／ｖ　３：１（１２ｍｌ）の混合物中溶液から酸素を除去し、次いで、活性炭（０．０１５ｇ）上１０％ｗ／ｗパラジウムを加えた。混合物を３０ｐｓｉで２時間水

素化した。濾過により触媒を除去し、溶媒を真空下で蒸発乾燥させ、０．０６５ｇの標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：８．３０（ｍ，１Ｈ）；７．５９（ｄｄ，１Ｈ）；７．２９－７．２１（ｍ，２Ｈ）；６．８７（ｍ，２Ｈ）；６．２８（ｓ，１Ｈ）；３．０７（ｍ，４Ｈ）；２．３５（ｓ，３Ｈ）；２．１７（ｓ，３Ｈ）。

【０２０２】

中間体６１

【化６５】



【０２０３】

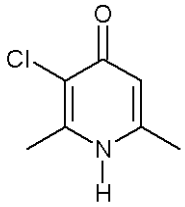
２，６－ジメチル－４（１Ｈ）－ピリジノン

２，６－ジメチル－ピラン－４－オン（ＡＬＤＲＩＣＨ，７．４４ｇ）のエタノール（４０ｍｌ）中溶液へ市販の３０％水性アンモニア（１４０ｍｌ）を加えた。スチール製リアクター中、混合物を１４０℃で８時間加熱し、次いで、室温に一晩冷却しておいた。混合物を濾過し、エタノールを真空下で除去した。形成した沈殿を濾過により単離し、標記化合物の１回目の生成物１．９ｇを得た。濾液を濃縮乾燥し、標記化合物の２回目の生成物５．２ｇを得、これはさらに精製しなかった。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：６．１５（ｓ，２Ｈ）；２．３０（ｓ，６Ｈ）。

【０２０４】

中間体６２

【化６６】



【０２０５】

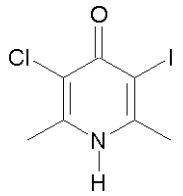
３－クロロ－２，６－ジメチル－４（１Ｈ）－ピリジノン

不活性雰囲気下、室温で一晩、中間体６１（１０ｇ）およびＮ－クロロスクシンイミド（１４．３ｇ）の、溶媒としてメタノール（１００ｍｌ）およびジクロロメタン（２５０ｍｌ）の混合物中の懸濁液を攪拌した。残りの沈殿を濾過し、濾液を濃縮乾燥し、得られた残りをアセトニトリルでトリチュレートした。沈殿を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、次いで、真空下で乾燥し、８．６ｇの標記化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：６．２７（ｓ，１Ｈ）；２．４５（ｓ，３Ｈ）；２．３１（ｓ，３Ｈ）。

【０２０６】

中間体６３

【化６７】



【０２０７】

３－クロロ－５－ヨード－２，６－ジメチルピリジン－４（１Ｈ）－オン

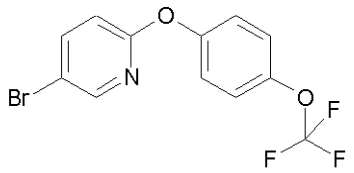
水酸化ナトリウム（２．２ｇ）の水（３４０ｍｌ）中溶液へ中間体６２（８．５７ｇ）を少しずつ加えた。得られた溶液へヨウ素（１３．８ｇ）を加え、混合物を室温で１時間攪拌した。沈殿を濾過し、水およびアセトニトリル（２×１００ｍｌ）で洗浄し、１１．５ｇの標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：２．５９（ｓ，３Ｈ）；２．４５（ｓ，３Ｈ）。

【０２０８】

中間体６４

【化６８】



【０２０９】

５－ブロモ－２－（｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝｝オキシ）ピリジン

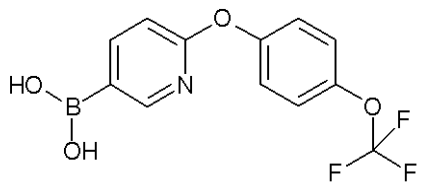
４－トリフルオロメトキシフェノール（４．４ｍｌ）および水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液，１．３５ｇ）の乾燥ＤＭＦ（３ｍｌ）中混合物へ、２，５－ジブロモピリジンの乾燥ＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液を加え、混合物を６０℃で８時間加熱した。冷却し、酢酸エチルを加え、混合物を１ＮのＮＨ$_{4}$Ｃｌで洗浄した。有機相を乾燥し（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＡｃＯＥｔ／ヘキサン１：１０）により精製し、１．０８ｇの標記化合物を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：８．２１（ｄ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，１Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），７．１４（ｄ，２Ｈ），６．８７（ｄ，１Ｈ）。

【０２１０】

中間体６５

【化６９】



【０２１１】

［６－（｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝｝オキシ）－３－ピリジニル］ボロン酸

－７８℃にて、中間体６４（０．６０ｇ）およびホウ酸トリイソプロピル（０．５４ｍ

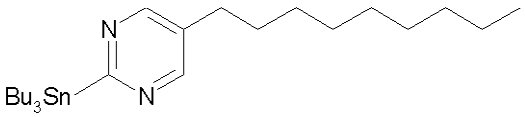
ｌ）の乾燥ＴＨＦ（６ｍｌ）中溶液を１．６Ｍのｎ－ＢｕＬｉ（１．２４ｍＬ）に加えた。反応物を室温に温めておき、８時間攪拌し、次いで、２ＮのＨＣｌを加えることによりｐＨ＝２までクエンチした。１時間攪拌した後、水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥し（Na_2SO_4）、減圧下で蒸発し、粗生成物をペンタンで洗浄し、０．３３０ｇの標記化合物を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，CD_3OD）：８．４５（ｄ，１Ｈ），８．１６（ｄｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，２Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），７．０３（ｄ，１Ｈ）。

【０２１２】

中間体６６

【化７０】



【０２１３】

５－ノニル－２－（トリブチルスタンナニル）ピリミジン

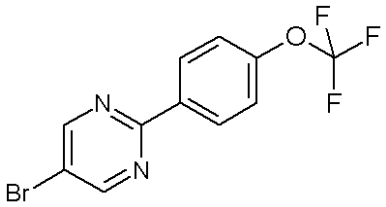
強力攪拌しながら、０℃にて、トリ－ｎ－ブチルスタンナン（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．４０ｍｌ）をリチウムジイソプロピルアミド（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．７５ｍｌ）の乾燥ＴＨＦ（３ｍｌ）中溶液へ滴下して加えた。２０分間攪拌した後、アルゴン雰囲気下、－７８℃で、２－クロロ－５－ノニルピリミジン（ＡＬＦＡ，０．２００ｇ）のＴＨＦ（３ｍｌ）中溶液を滴下して加えた。－７８℃で１時間後、冷却槽をはずし、反応混合物を０℃に温めた。混合物を３時間０℃で攪拌し、次いで、飽和NH_4Cl（１０ｍｌ）でクエンチし、希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥し、真空下で濃縮し、ヘキサンで溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、０．５ｇの標記化合物を黄色油状物として得た。得られた物質は少量の５－ノニル－ピリミジンを含有していたが、さらに精製することなく次工程に用いた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，$CDCl_3$）：８．５２（ｓ，２Ｈ），２．５２（ｔ，２Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，８Ｈ），１．３９－１．２６（ｍ，１８Ｈ），１．１９－１．１４（ｍ，６Ｈ），０．８７（ｔ，１２Ｈ）。

【０２１４】

中間体６７

【化７１】



【０２１５】

５－ブロモ－２－［４－（トリフルオロメチル｝オキシ）フェニル］ピリミジン

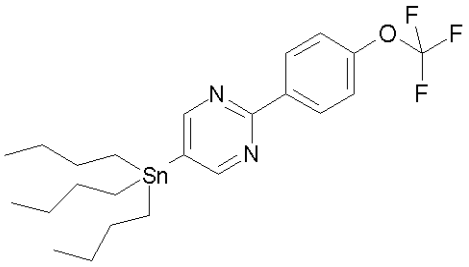
アルゴン雰囲気下、乾燥トルエン（２．８ｍｌ）中の５－ブロモ－２－ヨードピリミジン（０．３２０ｇ）、４－（トリフルオロメチル｝オキシ）フェニルボロン酸（ＦＲＯＮＴＩＥＲ　ＳＣＩＥＮ．，０．２３１ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．０２６ｇ）および炭酸ナトリウム（１．６ｍｌ，H_2O中２Ｍ）を２４時間還流した。室温に冷却した後、H_2O（５ｍｌ）を反応混合物に加えた。相を分け、水相をCH_2Cl_2（３×１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、真空下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ－ヘキサン１：２０で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、０．２４８ｇの所望の生成物を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤＣｌ$_3$）：８．８４（ｓ，２　Ｈ），８．４６（ｄ，２　Ｈ），７．３２（ｄ，２　Ｈ）。

【０２１６】

中間体６８

【化７２】



【０２１７】

５－（トリブチルスタンニル）－２－［４－（トリフルオロメチル｝オキシ）フェニル］ピリミジン

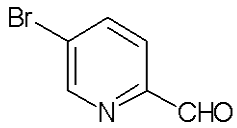
強力攪拌しながら、－７８℃で、２．０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．０８ｍｌ）を中間体６７（０．０４０ｇ）のＴＨＦ（１．３０ｍｌ）中溶液へ滴下して加えた。１時間攪拌した後、アルゴン雰囲気下、－７８℃で、塩化トリブチルスズ（０．０４４ｍｌ）を滴下して加えた。－７８℃で１時間１５分後、反応を１ＮのＮＨ$_4$Ｃｌ（２ｍｌ）でクエンチし、希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出し、ブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、真空下で濃縮し、１：４０のＥｔＯＡｃ－ヘキサンを溶離剤として用いるクロマトグラフィーカラムにより精製し、０．０１４ｇの所望の生成物を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤＣｌ$_3$）：８．７７（ｓ，２　Ｈ），８．４８（ｄ，２　Ｈ），７．３４（ｄ，２　Ｈ），１．６５－１．４９（ｍ，６　Ｈ），１．４１－１．３０（ｍ，７　Ｈ），１．２０－１．１３（ｍ，５　Ｈ），０．９０（ｔ，９　Ｈ）。

【０２１８】

中間体６９

【化７３】



【０２１９】

５－ブロモ－２－ホルミル－ピリジン

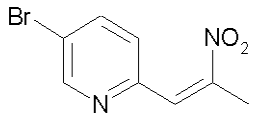
－７８℃で、２，５－ジブロモピリジン（１ｇ）のトルエン（５０ｍＬ）中溶液へ２．５Ｍのｎ－ＢｕＬｉ（２ｍＬ）を徐々に加えた。反応混合物を２時間攪拌し、次いで、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）を加えた。溶液を－７８℃で１時間攪拌し、次いで、－１０℃に温めた。飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（１０ｍＬ）を加え、混合物を室温に温めておいた。２相を分け、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を濃縮乾燥し、０．４３２ｇの標記化合物を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤＣｌ$_3$）：１０．０４（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｄ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ）。

【０２２０】

中間体７０

【化７４】



【０２２１】

５－ブロモ－２－［２－ニトロ－１－プロペン－１－イル］ピリジン

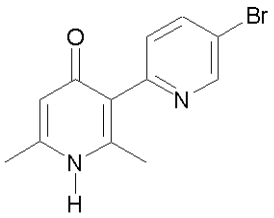
Ｄｅａｎ－Ｓｔａｒｋトラップ中で形成した水を除去しながら、中間体６９（０．５ｇ）およびブチルアミン（０．４２ｍＬ）のトルエン（３ｍＬ）中溶液を２時間加熱した。トルエンを蒸発させ、酢酸（ＡｃＯＨ）（２ｍＬ）およびニトロエタンを連続して残りへ加えた。溶液を１００℃で２時間加熱し、次いで、室温に冷却した。水を加え、相を分けた。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を５％ＮａＨＣＯ$_3$溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、０．３６５ｇの標記化合物を茶色がかった固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤＣｌ$_3$）：８．７７（ｄ，１Ｈ），７．９１－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，１Ｈ），２．７４（ｂｓ，３Ｈ）。

【０２２２】

中間体７１～７３

【化７５】



【０２２３】

５－ブロモ－２’，６’－ジメチル－２，３’－ビピリジン－４’（１’Ｈ）－オン

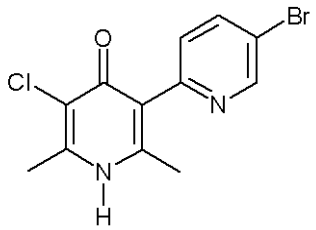
鉄粉（５．２ｇ）のＡｃＯＨ（２８ｍｌ）中懸濁液へ、中間体７０（２．２ｇ）のＡｃＯＨ（１８ｍＬ）中溶液を滴下して加えた。混合物を１２０℃で２時間加熱し、水で希釈し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した、有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮乾燥し、１．６ｇの中間体７１を暗色固体として得、これはさらに精製しなかった。中間体７１をＡｃ$_2$Ｏ（４ｍＬ）中に溶解し、Ｅａｔｏｎ試薬（７ｍＬ）およびＡｃ$_2$Ｏ（３．６ｍＬ）の溶液中に滴下した。混合物を５０℃で１時間加熱した。水およびジエチルエーテル（Ｅｔ$_2$Ｏ）を加え、有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、減圧下で蒸発し、中間体７２を得、これはさらに精製しなかった。粗中間体７２をエタノール（２５ｍｌ）中に溶解し、市販の３０％水性アンモニア（７５ｍｌ）を加えた。スチール製リアクター中、混合物を１４０℃で８時間加熱し、次いで、室温に一晩冷却しておいた。溶媒を減圧下で蒸発し、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＣＨ$_3$ＯＨ，１０：１）により精製し、０．３ｇの標記化合物を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．２２（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．９７（ｓ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ）。

【０２２４】

中間体７４

【化７６】



【０２２５】

５－ブロモ－５’－クロロ－２’，６’－ジメチル－２，３’－ビピリジン－４’（１’Ｈ）－オン

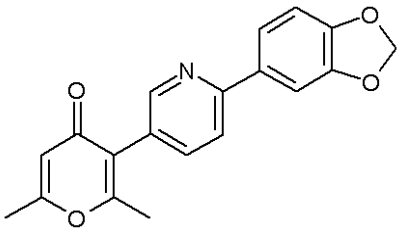
ピリドン中間体７３（０．１００ｇ）のジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　４：１（５ｍｌ）の混合物中溶液へトリクロロイソシアヌル酸（０．０３０ｇ）を少しずつ加えた。３時間攪拌した後、溶媒を蒸発乾燥させ、残りをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（溶離剤　ジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　１０：１）により精製し、０．０５６ｇの標記化合物を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１１．７１（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ）。

【０２２６】

中間体７５

【化７７】



【０２２７】

２，６－ジメチル－３－（６－｛４－［３，４－メチレンジオキシ］フェニル｝－３－ピリジニル）－４Ｈ－ピラン－４－オン

中間体５（０．３５ｇ）のトルエン（８ｍｌ）およびエタノール（４ｍｌ）の混合物中溶液へ、テトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．１１５ｇ）および３，４－メチレンジオキシフェニル－ボロン酸（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．２４９ｇ）を連続して加え、得られた懸濁液をアルゴン雰囲気下で攪拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（４ｍｌ）を滴下して加え、混合物を１時間３０分還流した（約８０℃）。室温に冷却し、水を加え、有機相を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を酢酸エチル（５０ｍｌ）中に溶解し、溶液を１ＮのＨＣｌ（３×１５ｍｌ）で抽出した。２ＮのＮａＯＨを加えることにより水相を強塩基性化し、次いで、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（２×１５ｍｌ）および酢酸エチル（２０ｍｌ）で再抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾燥した。０．２９９ｇの標記化合物を黄色粉末として得、これをさらに精製することなく次工程に用いた。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：８．４３（ｄｄ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，１Ｈ），７．５４（ｄ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，１Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），６．０２（ｓ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）；［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　３２２．１６（Ｍ＋１$^{+}$），３２０．２２（Ｍ－１$^{+}$）

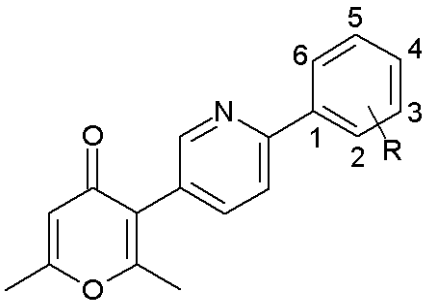
【０２２８】

表３ａに示すように、中間体７６～８３は、中間体２０について記載した方法Ｂに類似の方法か、または中間体７５に付いて記載したものと類似の方法のいずれかによって調製した。

【０２２９】

表３ａ

【化７８】



【０２３０】

【表１７】

中間体	R	方法	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
76	2-Cl, 4-CF_3	B, 中間体20として	5	3-(6-[2-ｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-3-ﾋﾟﾘｼﾞﾆﾙ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H NMR(δ, ppm, $CDCl_3$):8.60(s, 1H), 7.81-7.77(m, 4H), 7.63(d, 1H), 6.25(s, 1H), 2.33(s, 3H), 2.31(s, 3H).
77	2-F, 5-CF_3	B, 中間体20として	5	3-(6-[2-ﾌﾙｵﾛ-5-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-3-ﾋﾟﾘｼﾞﾆﾙ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H NMR(δ, ppm, $CDCl_3$):8.61(dd, 1H), 8.39(dd, 1H), 7.92-7.88(m, 1H), 7.77-7.74(m, 1H), 7.68-7.63(m, 1H), 7.32(s, 1H), 7.29(s, 1H), 6.24(s, 1H), 2.32(s, 3H), 2.30(s, 3H).
78	2-Cl, 5-CF_3	中間体75として	5	3-(6-[2-ｸﾛﾛ-5-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-3-ﾋﾟﾘｼﾞﾆﾙ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-4H-ﾋﾟﾗﾝ-4-ｵﾝ	^{1}H NMR(δ, ppm, $CDCl_3$):8.61(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.78(s, 2H), 7.60(s, 2H), 6.25(s, 1H), 2.33(s, 3H), 2.31(s, 3H).

【０２３１】

【表１８】

79	2-F, 4-CF_3	B, 中間体20として	5	3-(6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル-2,6-ジメチル-4H-ピラン-4-オン	^{1}H NMR (δ, ppm, $CDCl_3$): 8.61 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
80	4-O-^{n}Bu	中間体75として	5	2,6-ジメチル-3-(6-{[4-ブチルオキシ]フェニル}-3-ピリジニル)-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR (δ, ppm, CD_3OD): 8.43 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.04 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)
81	3-Cl, 4-O-^{n}Pr	中間体75として	5	2,6-ジメチル-3-(6-{[3-クロロ, 4-プロピルオキシ]フェニル}-3-ピリジニル)-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR (δ, ppm, CD_3OD): 8.40 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.08 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.10 (t, 3H)

【０２３２】

【表１９】

82	4-O-Pr^i	中間体75として	5	2,6-ジメチル-3-(6-{[4-イソプロピルオキシ]フェニル}-3-ピリジニル)-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR (δ, ppm, CD_3OD): 8.42 (bs, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)
83	4-O-CH_2Ph	B, 中間体20として	5	2,6-ジメチル-3-(6-{4-[ベンジルオキシ]フェニル}-3-ピリジニル)-4H-ピラン-4-オン	^{1}H-NMR (δ, ppm, CD_3OD): 8.43-8.42 (m, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.67-7.54 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)

【０２３３】

注意：

－粗中間体８１、８２および８３は、ｔｅｒｔ－ブチル－メチルエーテルの代わりに酢酸エチルで再抽出した。

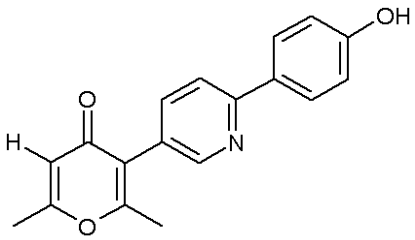
【０２３４】

－粗中間体７５、７８および８０は、酢酸エチルの代わりにｔｅｒｔ－ブチル－メチルエーテルで抽出した。

【０２３５】

中間体８４

【化７９】



【０２３６】

２，６－ジメチル－３－（６－｛４－ヒドロキシフェニル｝－３－ピリジニル）－４Ｈ－ピラン－４－オン

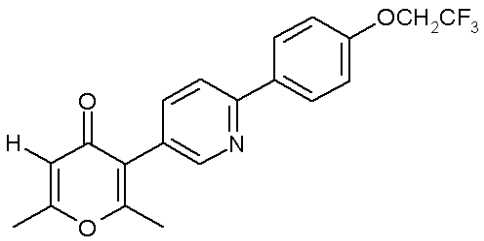
中間体８３（０．８１０ｇ）の酢酸エチル／エタノール　ｖ／ｖ　３．５：１（４５ｍｌ）の混合物中溶液を５分間窒素で脱気し、次いで、活性炭（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．１２４ｇ）上１０％ｗ／ｗパラジウムおよび１ＮのＨＣｌ（１．０ｍｌ）を加えた。混合物を４５ｐｓｉで２４時間水素化し、次いで、さらなる量の触媒（０．０６０ｇ）を加えた。水素化を４５ｐｓｉで２１時間続けた。濾過により触媒を除去し、溶媒を真空下で濃縮し、黄色固体を得た。粗生成物を、１：１００～１：１９のＭｅＯＨ－CH_2Cl_2で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、０．４５４ｇの所望の生成物を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，CD_3OD））δ　ｐｐｍ；８．４０（ｄｄ，１Ｈ），７．８５－７．８０（ｍ，３Ｈ），７．７２（ｄｄ，１Ｈ），６．９０（ｄ，２Ｈ），６．２９（ｄ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　２９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３７】

中間体８５

【化８０】



【０２３８】

２，６－ジメチル－３－（６－｛４－［２，２，２－トリフルオロエチルオキシ］フェニル｝－３－ピリジニル）－４Ｈ－ピラン－４－オン

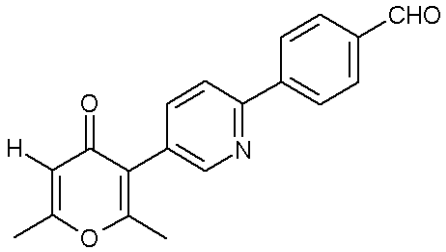
２分間アルゴンを吹き込むことにより、中間体８４（０．１００ｇ）、２－ヨード－１，１，１－トリフルオロエタン（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．０７ｍｌ）、炭酸セシウム（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．２２２ｇ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中混合物から酸素を除去した。密封管中、混合物を５０℃で１７時間加熱し、次いで、２－ヨード－１，１，１－トリフルオロエタン（０．０５ｍｌ）を加え、混合物を５０℃で６時間以上加熱した。室温に冷却した後、水（４ｍｌ）を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相をNH_4Cl（３×１５ｍｌ）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、真空下で濃縮し、

１：１０～１：１のＥｔＯＡｃ－CH_2Cl_2で溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、０．０６７ｇの所望の生成物を黄色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ；８．４６（ｄｄ，１Ｈ），８．００（ｄ，２　Ｈ），７．８９（ｄｄ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，１Ｈ），７．１５（ｄ，２Ｈ），６．３０（ｄ，１Ｈ），４．６１（ｑ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　３７６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３９】

中間体８６

【化８１】



【０２４０】

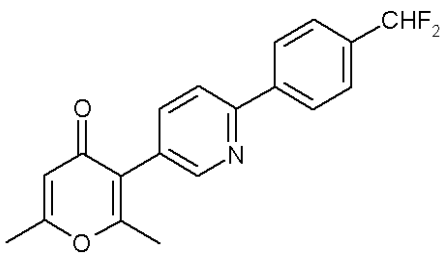
２，６－ジメチル－３－（６－｛４－ホルミルフェニル｝－３－ピリジニル）－４Ｈ－ピラン－４－オン

中間体５（１．０ｇ）および４－（ヒドロキシメチル）ベンゼンボロン酸（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．６５３ｇ）のトルエン（２４ｍｌ）およびエタノール（１２ｍｌ）の混合物中溶液へ、テトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．３３１ｇ）および飽和ＮａＨCO_3（１２ｍｌ）を加え、５分間アルゴンを吹き込むことにより、得られた混合物から酸素を除去した。次いで、混合物を８０～８５℃で４時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を分け、水相を１ＮのＨＣｌで中和し、ジクロロメタンで抽出した。真空下で、元々の有機相からトルエンを除去し、油状物の残りを酢酸エチル中に溶解し、１ＮのＨＣｌ（３×２０ｍｌ）で抽出した。この酸性の水相を２ＮのＮａＯＨで慎重に塩基性化し、次いで、酢酸エチル（３×４０ｍｌ）で抽出した。両有機相を別々にブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、真空下で濃縮乾燥した。合わせた混合物を、１：５～４：１のＥｔＯＡｃ－CH_2Cl_2で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体の０．６４１ｇの２，６－ジメチル－３－（６－｛４－［ヒドロキシメチル］フェニル｝－３－ピリジニル）－４Ｈ－ピラン－４－オンと共に、０．１３６ｇの標記生成物を黄色固体として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，$CDCl_3$）：１０．０９（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，１Ｈ），８．２０（ｄ，２Ｈ），８．０１（ｄ，２Ｈ），７．８８（ｄｄ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，１Ｈ），６．２５（ｓ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）。

【０２４１】

中間体８７

【化８２】



【０２４２】

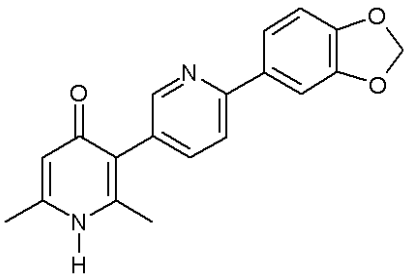
２，６－ジメチル－３－（６－｛４－［ジフルオロメチル］フェニル｝－３－ピリジニル）－４Ｈ－ピラン－４－オン

０℃、窒素下で、粉末化した中間体８６（０．１００ｇ）ヘニートの三フッ化ジエチルアミノ硫黄（ＤＡＳＴ，ＡＬＤＲＩＣＨ，２．０ｍｌ）を慎重に滴下して加え、混合物を室温に到達させておいた。２５時間後、混合物を０℃に冷却し、H_2Oを慎重に加えた。得られた混合物をジクロロメタン（３×１５ｍｌ）で希釈し、有機相を$NaHCO_3$１０％（１×１５ｍｌ）およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、真空下で濃縮し、粗生成物を茶色油状物として得、これを、CH_2Cl_2ないし１：１００のＭｅＯＨ：CH_2Cl_2で溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、０．１０４ｇの標記生成物を茶色固体として得た。

^1H ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ；８．５８（ｄｄ，１Ｈ），８．１１（ｄ，２Ｈ），７．８４（ｄｄ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，１Ｈ），７．６３（ｄ，２Ｈ），６．７２（ｔ，１Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．［ＥＳ ＭＳ］ ｍ／ｚ ３２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

中間体８８

【化８３】



【０２４３】

２，６－ジメチル－６’－｛［３，４－メチレンジオキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

１０ｍｌのマイクロ波管中に、中間体７５（０．２６ｇ）、メタノール（１ｍｌ）および３０％水性アンモニア（４ｍｌ）を連続して加えた。このように得られた懸濁液を窒素で脱気し、次いで、電子レンジにて１４０℃に４５分間加熱した（圧力限界＝１．６×１０６Ｐａ（１６ｂａｒ）），非常に高い吸収）。室温に冷却し、得られた沈殿を真空下で濾過し、乾燥し、ジエチルエーテル／ヘキサン ｖ／ｖ １：１の混合物で洗浄し、０．１４３ｇの標記化合物を茶色粉末として得た。

^1H－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，CD_3OD）：８．４１（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），６．０２（ｓ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）；［ＥＳ ＭＳ］ ｍ／ｚ ３２１．１６（Ｍ＋１$^+$），３１９．１５（Ｍ－１$^+$）

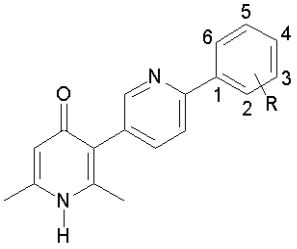
【０２４４】

中間体８９～９７は、表４ａに示す中間体から出発して、中間体８８について記載したものと類似の方法により調製した。

【０２４５】

表４ａ

【化８４】



【０２４６】
【表２０】

中間体	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
89	2-Cl, 4-CF_3	76	6'-[2-ｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ.	^{1}H NMR(δ, ppm, DMSO-d_6):11.28(s,1H),8.53(s,1H),8.01(s,1H),7.86-7.77(m,4H),5.99(s,1H),2.22(s,3H),2.15(s,3H).
90	2-F, 5-CF_3	77	6'-[2-ﾌﾙｵﾛ-5-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H NMR(δ?ppm , DMSO-d_6):11.27(s,1H),8.56(s,1H),8.35(dd,1H),7.91-7.77(m,3H),7.62(t,1H),5.98(s,1H),2.21(s,3H),2.15(s,3H).
91	2-Cl, 5-CF_3	78	6'-[2-ｸﾛﾛ-5-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H NMR(δ, ppm, DMSO-d_6):11.27(s,1H),8.53(t,1H),7.96(s,1H),7.84-7.78(m,4H),5.99(s,1H),2.22(s,3H),2.15(s,3H).

【０２４７】

【表２１】

92	2-F, 4-CF_3	79	6'-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2, 6-ジメチル-3, 3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H NMR(δ, ppm, DMSO-d_6): 11.24(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.20(t, 1H), 7.86-7.72(m, 4H), 5.98(s, 1H), 2.22(s, 3H), 2.15(s, 3H).
93	4-O-^{n}Bu	80	2, 6-ジメチル-6'-{[4-ブチルyloキシ]フェニル}-3, 3'-ビピリジン-4(1H)-オン-	^{1}H-NMR(δ, ppm, CD_3OD): 8.41(dd, 1H), 7.92(d, 2H), 7.85(dd, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.03(dd, 2H), 6.30(s, 1H), 4.05(t, 2H), 2.36(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.84-1.74(m, 2H)1.59-1.47(m, 2H), 1.00(t, 3H)
94	3-Cl, 4-O-^{n}Pr	81	2, 6-ジメチル-6'-{[3-クロロ, 4-プロピルオキシ]フェニル}-3, 3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ, ppm, CD_3OD): 8.42(bs, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.75(m, 1H), 7.16(m, 1H), 6.30(s, 1H), 4.08(t, 2H), 2.36(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.87(m, 2H), 1.10(t, 3H)

【０２４８】

【表２２】

95	4-O-Pr^i	82	2,6-ジメチル-6'-{[4-イソプロピルオキシ]フェニル}-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.28(bs,1H),8.38(bs,1H),8.01(d,2H),7.85(d,1H),7.60(d,1H),7.00(d,2H),5.95(s,1H),4.65(m,1H),2.21(s,3H),2.13(s,3H),1.30(s,3H),1.28(s,3H)
96	4-O-CH_2CF_3	85	2,6-ジメチル-6'-{4-[2,2,2-トリフルオロエトキシ]フェニル}-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD+$CDCl_3$):8.44(dd,1H),7.98(d,2H),7.89-7.86(m,1H),7.75(dd,1H),7.14(dd,2H),6.30(s,1H),4.64-4.56(m,2H),2.36(s,3H),2.24(s,3H);[ES MS] m/z 375[M+H]$^+$
97	4-O-CHF_2	87	2,6-ジメチル-6'-{4-[ジフルオロメチル]フェニル}-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.51(dd,1H),8.13(d,2H),7.98(dd,1H),7.80(dd,1H),7.68(d,2H),6.84(t,1H),6.31(s,1H),2.37(s,3H),2.25(s,3H);[ES MS] m/z 327[M+H]$^+$

【０２４９】

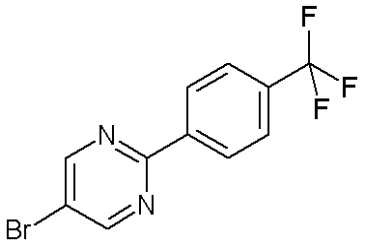
注意：

化合物８９～９２は、溶媒としてエタノール（１ｍｌ）および３０％水性アンモニア（３ｍｌ）の混合物を用いて、電子レンジにて１４０℃で６０分間加熱することにより、中間体８８について上記したものと類似の実験手順により調製した。沈殿した固体をジエチルエーテルで洗浄した。

【０２５０】

中間体９８

【化８５】



【０２５１】

５－ブロモ－２－（４－トリフルオロメチルフェニル）ピリミジン

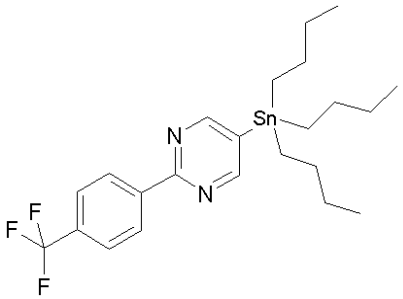
マイクロ波条件下、アルゴン飽和アセトニトリル（２．１ｍｌ）中の５－ブロモ－２－ヨードピリミジン（２５０ｍｇ）、４－トリフルオロメチルフェニルボロン酸（１６７ｍｇ）、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（２２ｍｇ）およびNa_2CO_3（２．１ｍｌ，H_2O中１Ｍ）を加熱した（１５０℃，１０分間）。ＨＰＬＣにより変換をモニターし、かつ分析した。粗反応混合物を濃縮乾燥し、次いで、CH_2Cl

$_2$で希釈し、水（３×１０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、真空下で濃縮し、溶離剤として１：１０のCH_2Cl_2－ヘキサンを用いるクロマトグラフィーカラムにより精製し、１６０ｍｇの所望の生成物を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣｌＣＤ$_3$）δ　ｐｐｍ；８．８８（ｓ，２　Ｈ），８．５４（ｄ，２　Ｈ），７．７５（ｄ，２　Ｈ）。

【０２５２】

中間体９９

【化８６】



【０２５３】

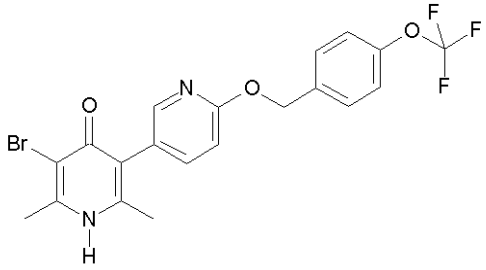
２－（４－トリフルオロメチルフェニル）－５－（トリブチルスタンニル）ピリミジン

強力攪拌しながら、－７８℃で、２．０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．１８ｍｌ）を５－ブロモ－２－（４－トリフルオロメチルフェニル）ピリミジン（６０ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍｌ）中溶液へ滴下して加えた。１時間攪拌した後、アルゴン雰囲気下、－７８℃で、塩化トリブチルスズ（９７μｌ）を滴下して加えた。－７８℃で１時間３０分後、反応を１ＮのNH_4Cl（５ｍｌ）でクエンチし、希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、真空下で濃縮し、溶離剤として１：８のCH_2Cl_2－ヘキサンを用いるクロマトグラフィーカラムにより精製し、７５ｍｇの所望の生成物を無色油状物として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣｌＣＤ$_3$）δ　ｐｐｍ；８．８１（ｓ，２　Ｈ），８．５６（ｄ，２　Ｈ），７．７４（ｄ，２　Ｈ），１．７０－１．５２（ｍ，６　Ｈ），１．４２－１．２５（ｍ，８　Ｈ），０．９５－０．８８（ｍ，９　Ｈ）。

【０２５４】

実施例１

【化８７】



【０２５５】

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル］オキシ｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

中間体２７（０．２１１ｇ）のジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　２：１（３０ｍｌ）の混合物中溶液へＮ－ブロモスクシンイミド（０．１０６ｇ）を少しずつ加えた。不活性雰囲気下、混合物を室温で１時間攪拌した。真空下で溶媒を除去することにより、粗白色粉末を得、これをアセトニトリル（２０ｍｌ）でトリチュレートし、濾過した。得られた固体をアセトニトリルで洗浄し、次いで、真空下で乾燥し、０．２１７ｇの標記化合物を白色粉末として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．１５（ｂｓ，１Ｈ）；７．９７（

ｂｄ，１Ｈ）；７．６２－７．５５（ｍ，３Ｈ）；７．３７（ｄ，２Ｈ）；６．９０（ｄ，１Ｈ）；５．３９（ｓ，２Ｈ）；２．４１（ｓ，３Ｈ）；２．１（ｓ，３Ｈ）；［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　４７０（ＭＨ$^{+}$）

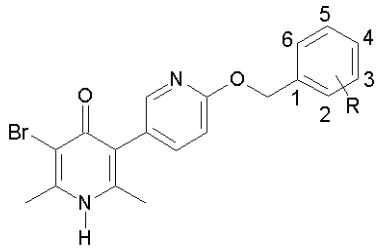
【０２５６】

実施例２～７は、中間体２７を表９に示す中間体に置き換えて、実施例１について記載したものに類似の方法により調製した。

【０２５７】

表９

【化８８】



【０２５８】

【表２３】

実施例	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
2	3-CF_3	28	5-ﾌﾞﾛﾓ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[3-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,$CDCl_3$):7.93(d,1H);7.70(s,1H);7.60(m,1H);7.57-7.43(m,3H);6.83(d,1H);5.38(s,2H);2.40(s,3H);2.08(s,3H). [ES MS]　m/z 454(MH^+),452(MH^-)
3	4-CF_3	29	5-ﾌﾞﾛﾓ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.68(bs,1H);7.96(bs,1H);7.76-7.65(m,4H);7.58(d,1H);6.94(d,1H);5.47(s,2H);2.41(s,3H);2.10(s,3H). [ES MS]　m/z 454(MH^+),452(MH^-)
4	2-CF_3	30	5-ﾌﾞﾛﾓ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[2-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.68(bs,1H);7.96(bs,1H);7.80-7.71(m,3H);7.60-7.55(m,2H);6.92(d,1H);5.52(s,2H);2.42(s,3H);2.11(s,3H). [ES MS]　m/z 454(MH^+),452(MH^-)

【０２５９】

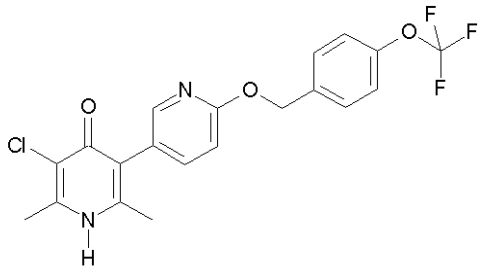
【表２４】

5	3,5-ｼﾞCF_3	31	5-ﾌﾞﾛﾓ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[3,5-ﾋﾞｽ(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.70(bs,1H);8.18(s,2H);8.07(s,1H);7.98(d,1H);7.59(d,1H);6.98(d,1H);5.55(s,2H);2.41(s,3H);2.10(s,3H). [ES MS] m/z 522(MH^+)
6	4-F	32	5-ﾌﾞﾛﾓ-6'-{[4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.68(bs,1H);7.97(s,1H);7.57-7.49(m,3H);7.23-7.17(m,2H);6.87(d,1H);5.34(s,2H);2.41(s,3H);2.10(s,3H). [ES MS] m/z 404(MH^+),402(MH^-)
7	3,5-ｼﾞF	33	5-ﾌﾞﾛﾓ-6'-{[3,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.69(bs,1H);7.96(d,1H);7.58(d,1H);7.19-7.14(m,3H);6.95(d,1H);5.39(s,2H);2.41(s,3H);2.10(s,3H). [ES MS] m/z 422(MH^+)

【０２６０】

実施例８

【化８９】



【０２６１】

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－{［４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル］オキシ}－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

不活性雰囲気下、中間体２７（０．２７６ｇ）のジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　２：１の混合物（２４ｍｌ）中冷却溶液（０～４℃，氷／水浴）へ、トリクロロイソシアヌル酸（ＡＬＤＲＩＣＨ，６７ｍｇ）を少しずつ加えた。不活性雰囲気下、混合物を低温で１．５時間攪拌し、次いで、ジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　２：１の混合物（３０ｍｌ）で希釈し、沈殿したシアヌル酸を濾過した。濾液を真空下で濃縮乾燥し、残った固体を水性０．５ＮのＮａＯＨ（３０ｍｌ）およびメタノール（１０ｍｌ）の混合物中に懸濁させた。１時間攪拌した後、水（２０ｍｌ）を加えることにより混合物を希釈し、残りの沈殿を濾過し、水（３×１０ｍｌ）、メタノール／水　ｖ／ｖ　１：１混合物（２×１０ｍｌ）およびアセトニトリル（３×１０ｍｌ）で連続して洗浄し、真空下で乾燥した後、０．１９３ｇの標記化合物を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．６５（ｂｓ，１Ｈ）；７．９８（ｂｄ，１Ｈ）；７．６１－７．５５（ｍ，３Ｈ）；７．３８（ｄ，２Ｈ）；６．９１（ｄ

，１Ｈ）；５．３９（ｓ，２Ｈ）；２．３７（ｓ，３Ｈ）；２．１１（ｓ，３Ｈ）；［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　４２５（ＭＨ$^+$）

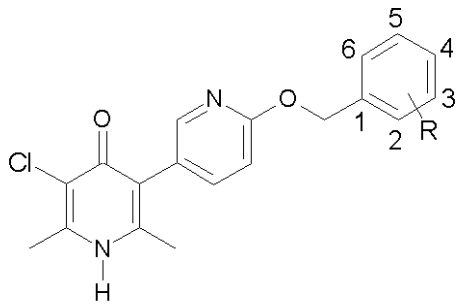
【０２６２】

実施例９～１４は、中間体２７を表１０に示す中間体で置き換えて、実施例８について記載したものに類似の方法により調製した。

【０２６３】

表１０

【化９０】



【０２６４】

【表２５】

実施例	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
9	3-CF_3	28	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[3-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.64(bs,1H);7.96(d,1H);7.82(s,1H);7.77(m,1H);7.70-7.55(m,3H);6.93(d,1H);5.46(s,2H);2.36(s,3H);2.09(s,3H). [ES MS]　m/z 407(MH$^+$)
10	4-CF_3	29	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.65(bs,1H);7.96(s,1H);7.76-7.66(m,4H);7.58(d,1H);6.93(d,1H);5.47(s,2H);2.37(s,3H);2.11(s,3H). [ES MS]　m/z 409(MH$^+$)
11	2-CF_3	30	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[2-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾍﾞﾝｼﾞﾙ]ｵｷｼ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.64(bs,1H);7.96(s,1H);7.80-7.72(m,3H);7.60-7.54(m,2H);6.93(d,1H);5.52(s,2H);2.37(s,3H);2.11(s,3H).[ES MS]　m/z 409(MH$^+$)

【０２６５】

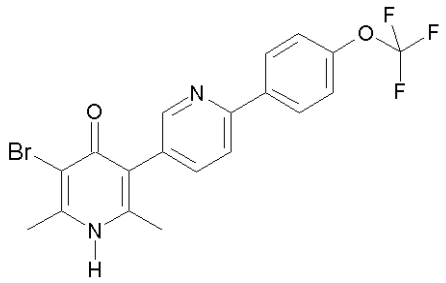
【表２６】

12	3,5-ジCF_3	31	5-クロロ-2,6-ジメチル-6'-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.66(bs,1H);8.18(s,2H);8.07(s,1H);7.98(d,1H);7.59(d,1H);6.98(d,1H);5.55(s,2H);2.37(s,3H);2.10(s,3H). [ES MS] m/z 477(MH^+),475(MH^-)
13	4-F	32	5-クロロ-6'-{[4-フルオロベンジル]オキシ}-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.65(bs,1H);7.97(s,1H);7.57-7.50(m,3H);7.23-7.17(m,2H);6.89(d,1H);5.34(s,2H);2.37(s,3H);2.11(s,3H). [ES MS] m/z 359(MH^+)
14	3,5-ジF	33	5-クロロ-6'-{[3,5-ジフルオロベンジル]オキシ}-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.63(bs,1H);7.96(s,1H);7.58(d,1H);7.21-7.14(m,3H);6.94(d,1H);5.38(s,2H);2.37(s,3H);2.10(s,3H). [ES MS] m/z 377(MH^+),375(MH^-)

【０２６６】

実施例１５

【化９１】



【０２６７】

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

室温で、中間体３４（０．０６４ｇ）のジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　１：１の混合物（２ｍｌ）中溶液へＮ－ブロモスクシンイミド（０．０２６ｇ）を少しずつ加えた。懸濁液を室温で３０分間攪拌し、次いで、真空下で濃縮乾燥した。このように得られた残りを酢酸エチルでトリチュレートし、濾過した。固体を酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥した。０．０６２ｇの標記化合物を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．７－１１．６（ｂｓ，１Ｈ）；８．４９（ｍ，１Ｈ）；８．２７－８．２２（ｍ，２Ｈ）；８．０３（ｄ，１Ｈ）；７．７５（ｄｄ，１Ｈ）；７．４８（ｍ，２Ｈ）；２．４４（ｓ，３Ｈ）；２．１５（ｓ，３Ｈ）；［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　４３９（ＭＨ＋）

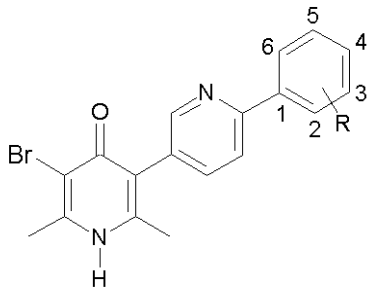
【０２６８】

実施例１６～２６は、中間体３４を表１１に示す中間体で置き換えて、実施例１５について記載したものに類似の方法により調製した。

【０２６９】

表１１

【化９２】



【０２７０】

【表２７】

実施例	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
16	4-CF_3	37	5-ﾌﾞﾛﾓ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{4-[ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.79(s,1H),8.54(s,1H),8.34(d,2H),8.10(d,1H),7.85(d,2H),7.79(d,1H),2.44(s,3H),2.16(s,3H);[ES MS] m/z 423(MH+)
17	3-CF_3	38	5-ﾌﾞﾛﾓ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{3-[ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.75(s,1H),8.53(d,1H),8.46(s,1H),8.42(d,1H),8.14(d,1H),7.82-7.72(m,3H),2.44(s,3H),2.16(s,3H);[ES MS] m/z 421(MH-)
18	2-CF_3	39	5-ﾌﾞﾛﾓ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{2-[ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.78(s,1H),8.46(d,1H),7.88-7.50(m,6H),2.44(s,3H),2.15(s,3H); [ES MS] m/z 423(MH+)

【０２７１】

【表２８】

19	4-Cl	40	5-ブロモ-6'-(4-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):8.48(s,1H),8.15(d,2H),8.01(d,1H),7.74(dd,1H),7.55(d,2H),2.44(s,3H),2.15(s,3H);[ES MS] m/z 389(MH+)
20	3-Cl	41	5-ブロモ-6'-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.77(s,1H),8.50(d,1H),8.18-8.04(m,3H),7.75(dd,1H),7.56-7.50(m,2H),2.44(s,3H),2.15(s,3H);[ES MS] m/z 387(MH+)
21	2-Cl	42	5-ブロモ-6'-(2-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.78(s,1H),8.50(s,1H),7.77-7.69(m,2H),7.66-7.57(m,2H),7.48-7.45(m,2H),2.44(s,3H),2.16(s,3H);[ES MS] m/z 389(MH+)

【０２７２】

【表２９】

22	4-F	43	5-ブロモ-6'-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.76(s,1H),8.47(m,1H),8.17(m,2H),7.97(d,1H),7.72(dd,1H),7.35-7.29(m,2H),2.44(s,3H),2.15(s,3H);[ES MS] m/z 371(MH-)
23	2-F	44	5-ブロモ-6'-(2-フルオロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.77(s,1H),8.52(d,1H),7.98(td,1H),7.82(dd,1H),7.75(dd,1H),7.53-7.45(m,1H),7.38-7.31(m,2H),2.44(s,3H),2.16(s,3H);[ES MS] m/z 373(MH+)
24	2,4-ジ-CF_3	45	5-ブロモ-2,6-ジメチル-6'-{2,4-ビス[トリフルオロメチル]フェニル}-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.80(s,1H),8.50(d,1H),8.19(bs,2H),7.86(d,1H),7.81(dd,1H),7.60(d,1H),2.45(s,3H),2.15(s,3H);[ES MS] m/z 489(MH-)

【０２７３】

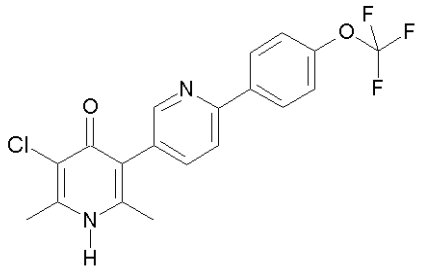
【表３０】

25	3,5-ｼﾞ-CF_3	46	5-ﾌﾞﾛﾓ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{3,5-ﾋﾞｽ[ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.66(s,2H),8.59(d,1H),8.13(d,1H),8.03(bs,1H),7.86(dd,1H),2.57(s,3H),2.26(s,3H);[ES MS] m/z 489(MH-)
26	n-C_4H_9-	46	5-ﾌﾞﾛﾓ-6'-(4-n-ﾌﾞﾁﾙﾌｪﾆﾙ)-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.75(bs,1H),8.45(d,1H),8.02(d,2H),7.93(d,1H),7.69(d,1H),7.31(d,2H),2.66(m,2H);2.44(s,3H),2.15(s,3H);1.64-1.27(m,4H);0.91(t,3H);[ES MS] m/z 411(MH+)

【０２７４】

実施例２７

【化９３】



【０２７５】

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

室温で、中間体３４（１．３９ｇ）のジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　２：１の混合物（１２０ｍｌ）中冷却溶液（０～４℃，氷／水浴）へトリクロロイソシアヌル酸（０．３６５ｇ）を少しずつ加え、攪拌を１時間続けた。混合物を濾過し、沈殿をジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　２：１混合物で洗浄した。濾液を濃縮乾燥し、このように得られた固体を水性０．５ＮのＮａＯＨ（６０ｍｌ）中に懸濁し、ここへメタノール（２０ｍｌ）を加えた。攪拌しながら水（１４０ｍｌ）を加え、形成した沈殿を濾過により単離した。固体を水（３×２０ｍｌ）およびアセトニトリル（３×２０ｍｌ）で連続して洗浄した。真空下で乾燥した後、１．１ｇの標記化合物を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．７－１１．６（ｂｓ，１Ｈ）；８．５０（ｍ，１Ｈ）；８．２４（ｍ，２Ｈ）；８．０２（ｄ，１Ｈ）；７．７５（ｍ，１Ｈ）；７．４８（ｍ，２Ｈ）；２．３９（ｓ，３Ｈ）；２．１５（ｓ，３Ｈ）；［ＥＳ ＭＳ］　ｍ／ｚ　３９３（ＭＨ＋）

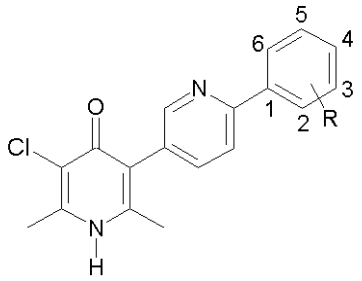
【０２７６】

実施例２８～３７は、中間体３４を表１２に示す中間体で置き換えて、実施例２７について記載したものに類似の方法により調製した。

【０２７７】

表１２

【化９４】



【０２７８】

【表３１】

実施例	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
28	3-OCF_3	35	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{3-[(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ｵｷｼ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):8.51(s,1H),8.17-8.07(m,3H),7.75(dd,1H),7.67-7.61(m,1H),7.43(d,1H),2.39(s,3H),2.16(s,3H);[ES MS] m/z 393(MH-)
29	2-OCF_3	36	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{2-[(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ｵｷｼ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):8.47(s,1H),7.88-7.85(m,1H),7.69-7.49(m,5H),2.22(s,3H),2.00(s,3H);[ES MS] m/z 395(MH+)
30	4-CF_3	37	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{4-[ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.85(bs,1H);8.54(m,1H),8.33(d,2H),8.09(d,1H),7.86(d,2H);7.78(m,1H);2.39(s,3H),2.15(s,3H);[ES MS] m/z 379(MH+)

【０２７９】

【表３２】

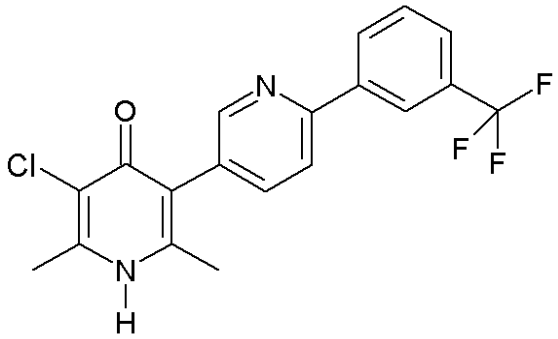
31	3-CF_3	38	5-クロロ-2,6-ジメチル-6'-{3-[トリフルオロメチル]フェニル}-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.77(bs,1H);8.53(m,1H),8.46-8.41(m,2H),8.14(d,1H),7.82-7.72(m,3H);2.40(s,3H),2.16(s,3H);[ES MS] m/z 377(MH-)
32	2-CF_3	39	5-クロロ-2,6-ジメチル-6'-{2-[トリフルオロメチル]フェニル}-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.8(bs,1H);8.45(m,1H),7.87-7.50(m,6H);2.39(s,3H),2.15(s,3H);[ES MS] m/z 379(MH+)
33	4-Cl	40	5-クロロ-6'-(4-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):8.46(s,1H),8.13(d,2H),7.95(d,1H),7.70(dd,1H),7.53(d,2H),2.32(s,3H),2.08(s,3H);[ES MS] m/z 343(MH-)
34	3-Cl	41	5-クロロ-6'-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):11.74(s,1H),8.46(s,1H),8.13(s,1H),8.06-8.00(m,2H),7.71(dd,1H),7.51-7.44(m,2H),2.36(s,3H),2.12(s,3H);[ES MS] m/z 345(MH+)

【０２８０】

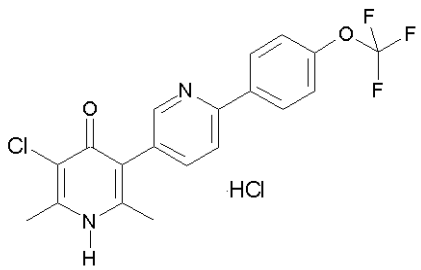
【表３３】

35	2-Cl	42	5-クロロ-6'-(2-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):8.44(s,1H),7.68-7.55(m,4H),7.45-7.41(m,2H),2.21(s,3H),2.00(s,3H);[ES MS] m/z 343(MH-)
36	4-F	43	5-クロロ-6'-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):12-10(bs,1H);8.45(d,1H),8.15(m,2H);7.95(d,1H);7.70(dd,1H);7.31(m,2H);2.36(s,3H),2.12(s,3H);[ES MS] m/z 327(MH-)
37	2-F	44	5-クロロ-6'-(2-フルオロフェニル)-2,6-ジメチル-3,3'-ビピリジン-4(1H)-オン	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):12-11(bs,1H);8.52(m,1H),7.98(m,1H);7.77(m,2H);7.47(m,1H);7.34(m,2H);2.37(s,3H),2.13(s,3H);[ES MS] m/z 329(MH+)

【０２８１】
実施例３１
【化９５】



【０２８２】
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛３－［トリフルオロメチル］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン
０℃で、中間体３８（１９．８７ｇ）のジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　２／１混合物１２００ｍｌ中溶液へ、粉末化したトリクロロイソシアヌル酸（ＡＬＤＲＩＣＨ，５．４８ｇ）を約４０分間かけて少しずつ加えた。１時間後、混合物をジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　２／１混合物２００ｍｌで希釈し、それを２５℃に温めておいた。沈殿した固体を真空下で濾過し、ジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　２／１　５０ｍｌで２回洗浄した。
【０２８３】
このように得られた溶液を真空下で濃縮し、得られたスラリーを０．５ＮのＮａＯＨ（２００ｍｌ）で処理し、次いで、強力攪拌しながら水（６００ｍｌ）で希釈した。懸濁液を３０分間攪拌し、次いで、真空下で濾過した。このように得られた固体を水（２×１５０ｍｌ）、メタノール／水　ｖ／ｖ　２／１（８０ｍｌ）混合物およびアセトニトリル（８０＋２０ｍｌ）２回で連続して洗浄し、次いで、真空オーブン中で乾燥し、１５．２ｇの標記化合物をオフホワイト色粉末として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１１．７７（ｂｓ，１Ｈ）；８．５３（ｍ，１Ｈ），８．４６－８．４１（ｍ，２Ｈ），８．１４（ｄ，１Ｈ），７．８２－７．７２（ｍ，３Ｈ）；２．４０（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）；［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　３７７（ＭＨ－）。
【０２８４】
実施例３８
【化９６】



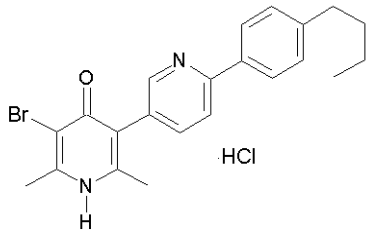
【０２８５】
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン塩酸塩
実施例２７（０．３ｇ）のメタノール（１５ｍｌ）中懸濁液へ２ＮのＨＣｌ（１．５ｍｌ）を加えた。このように得られた溶液を２０分間攪拌し、次いで、濃縮乾燥し、標記化合物を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１２．２３（ｂｓ，１Ｈ）；８．６（ｍ，１Ｈ）；８．２４（ｍ，２Ｈ）；８．１３（ｄ，１Ｈ）；７．９５（ｍ，１Ｈ）；７．５５（ｍ，２Ｈ）；２．４４（ｓ，３Ｈ）；２．２１（ｓ，３Ｈ）
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：８．９（ｍ，１Ｈ）；８．６０（ｄｄ，２Ｈ）；８．４５（ｄ，１Ｈ）；８．１５（ｍ，２Ｈ）；７．６２（ｍ，２Ｈ）；２．６５（ｓ，３Ｈ）；２．４４（ｓ，３Ｈ）。

【０２８６】

実施例３９

【化９７】



【０２８７】

５－ブロモ－６’－（４－ｎ－ブチルフェニル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン塩酸塩

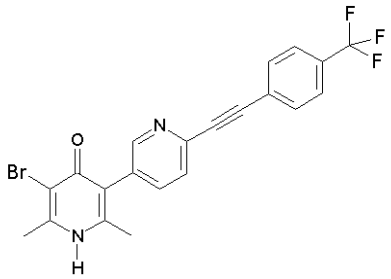
実施例２６（０．０３８ｇ）のメタノール（１ｍｌ）中懸濁液へ１ＮのＨＣｌ（０．２７６ｍｌ）を加えた。このように得られた溶液を２０分間攪拌し、次いで、濃縮乾燥し、標記化合物を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１２．１５（ｂｓ，１Ｈ）；８．６１（ｄ，１Ｈ）；８．２０（ｄ，１Ｈ）；８．１３（ｂｓ，１Ｈ）；８．０２（ｄ，２Ｈ）；７．４２（ｄ，２Ｈ）；２．６７（ｍ，２Ｈ）；２．４７（ｓ，３Ｈ）；２．２２（ｓ，３Ｈ）；１．６０（ｍ，２Ｈ）；１．３３（ｍ，２Ｈ）；０．９１（ｔ，３Ｈ）。

【０２８８】

実施例４０

【化９８】



【０２８９】

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

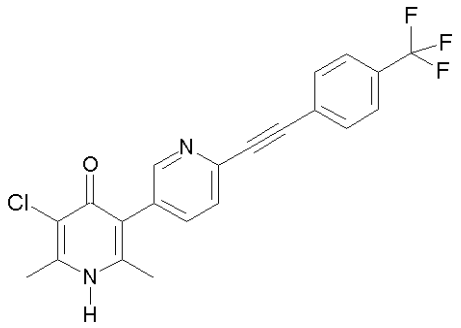
室温で、中間体５２（０．０１２ｇ）のジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　５：１混合物（６ｍｌ）中溶液へＮ－ブロモスクシンイミド（０．００６４ｇ）を少しずつ加えた。懸濁液を室温で３０分間攪拌し、次いで、真空下で濃縮乾燥した。このように得られた残りをアセトニトリルでトリチュレートし、濾過した。固体をアセトニトリルで洗浄し、真空下で乾燥した。０．０１０ｇの標記化合物を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：８．４７（ｍ，１Ｈ）；７．７７（ｍ，６Ｈ）；２．５６（ｓ，３Ｈ）；２．２３（ｓ，３Ｈ）；
［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　４４７（ＭＨ＋）

【０２９０】

実施例４１

【化９９】



【０２９１】

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチニル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

室温で、中間体５２（０．０２７ｇ）のジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　５：１混合物（６ｍｌ）中溶液へトリクロロイソシアヌル酸（０．００６８ｇ）を少しずつ加えた。懸濁液を室温で３０分間攪拌し、次いで、真空下で濃縮乾燥した。このように得られた残りを、ジクロロメタン／５％メタノール混合物で溶離する分取用ＴＬＣクロマトグラフィーにより精製し、０．０１５ｇの標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，CD_3OD）：８．４７（ｍ，１Ｈ）；７．７７（ｍ，６Ｈ）；２．５１（ｓ，３Ｈ）；２．２３（ｓ，３Ｈ）；

［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　４０１（ＭＨ＋）

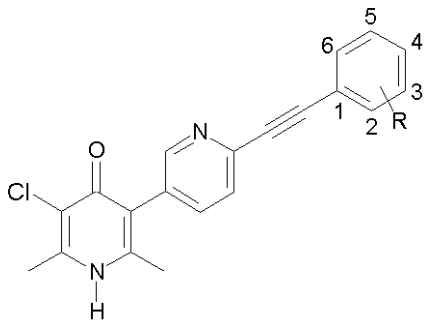
【０２９２】

実施例４２は、中間体５２を表１３に示す中間体５３で置き換えて、実施例４１について記載したものと類似の方法により調製した。

【０２９３】

表１３

【化１００】



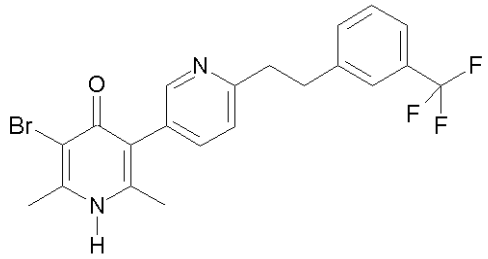
【表３４】

実施例	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
42	2,4-ｼﾞF	53	5-ｸﾛﾛ-6'-{[2,4-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ]ｴﾁﾆﾙ}-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.45(m,1H);7.80-7.68(m,3H);7.10(m,2H);2.51(s,3H);2.23(m,3H) [ES MS] m/z 371(MH^+)

【０２９４】

実施例４３

【化１０１】



【０２９５】

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

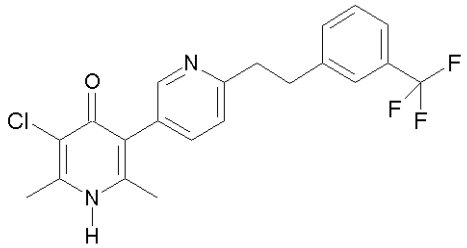
中間体５８（０．０２０ｇ）のジクロロメタン（５ｍｌ）およびメタノール（２ｍｌ）の混合物中溶液へ、Ｎ－ブロモスクシンイミドを少しずつ加えた。３０分間攪拌した後、溶媒を真空下で除去し、得られた固体をアセトニトリルでトリチュレートし、０．０１２ｇの標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：８．３３（ｍ，１Ｈ）；７．６１（ｄｄ，１Ｈ）；７．４７（ｍ，４Ｈ）；７．３０（ｄ，１Ｈ）；３．１４（ｓ，４Ｈ）；２．５５（ｓ，３Ｈ）；２．１７（ｓ，３Ｈ）；［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　４５２（ＭＨ＋）

【０２９６】

実施例４４

【化１０２】



【０２９７】

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－｛２－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

中間体５８（０．０３８ｇ）のジクロロメタン／メタノール　ｖ／ｖ　２：１混合物（６ｍｌ）中溶液へトリクロロイソシアヌル酸を少しずつ加えた。室温で３０分間攪拌した後、溶媒を真空下で除去し、残りを、ジクロロメタン／１０％メタノール混合物で溶離する分取用ＴＬＣクロマトグラフィーにより精製し、０．０２５ｇの標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：８．３３（ｍ，１Ｈ）；７．６０（ｄｄ，１Ｈ）；７．４７（ｍ，４Ｈ）；７．３０（ｄ，１Ｈ）；３．１４（ｓ，４Ｈ）；２．５０（ｓ，３Ｈ）；２．１７（ｓ，３Ｈ）

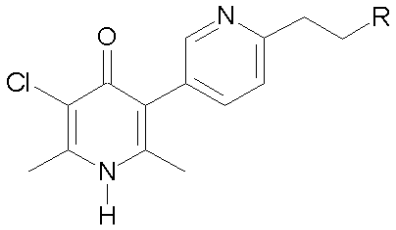
［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　４０７（ＭＨ＋）

【０２９８】

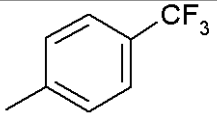
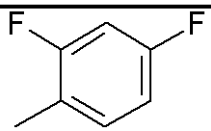
実施例４５～４７は、中間体４８を表１４に示す中間体で置き換えて、実施例４４について記載したものに類似の方法により調製した

表１４

【化１０３】



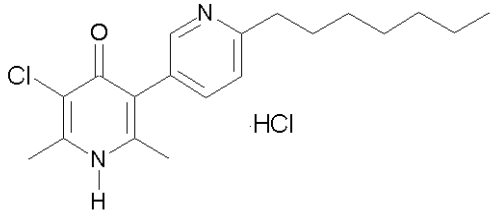
【表３５】

実施例	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
45		57	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{2-[4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]ｴﾁﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.34(m,1H);7.60(dd,1H);7.47(m,2H);7.30(d,1H);3.14(m,4H);2.50(s,3H);2.17(m,3H) [ES MS] m/z 405(MH^-)
46		60	5-ｸﾛﾛ-6'-{2-[2,4-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ]ｴﾁﾙ}-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.32(d,1H);7.61(dd,1H);7.30-7.17(m,2H);6.86(m,2H);3.08(m,4H);2.51(s,3H);2.18(m,3H) [ES MS] m/z 375(MH^+)
47	$n\text{-}C_5H_{11}$	56	5-ｸﾛﾛ-6'-(n-ﾍﾌﾟﾁﾙ)-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,CD_3OD):8.28(d,1H);7.64(dd,1H);7.37(d,1H);2.81(m,2H);2.50(s,3H);2.19(s,3H);1.74(m,2H);1.34(m,8H),0.90(m,3H) [ES MS] m/z 331(MH^-)

【０２９９】

実施例４８

【化１０４】



【０３００】

５－クロロ－６’－（ｎ－ヘプチル）－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン塩酸塩

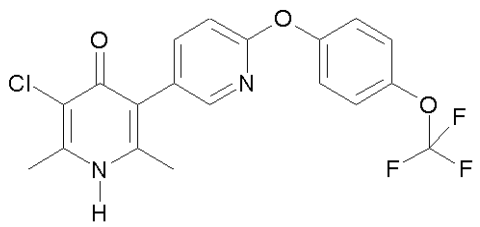
実施例３８について記載したものと同じ実験手順に従って、実施例４７（０．０４４ｇ）のメタノール（３ｍｌ）中溶液へ２ＮのＨＣｌ（１ｍｌ）を加えた。混合物を２０分間攪拌し、次いで、濾過し、濃縮乾燥し、０．０３０ｇの標記化合物を泡沫体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，CD_3OD）：８．７８（ｍ，１Ｈ）；８．５０（ｍ，２Ｈ）；８．０８（ｂｄ，１Ｈ）；３．１２（ｍ，２Ｈ）；２．６４（ｓ，３Ｈ）；２．３８

（ｓ，３Ｈ）；１．８７（ｍ，２Ｈ）；１．４９－１．２８（ｍ，８Ｈ）；０．９１（ｍ，３Ｈ）；［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　３３１（ＭＨ$^-$）

【０３０１】

実施例４９

【化１０５】



【０３０２】

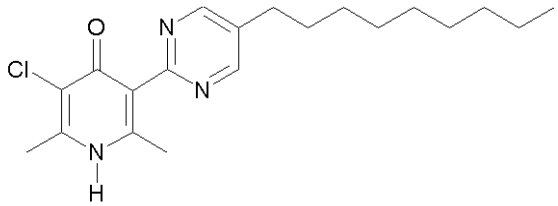
５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－（｛４－［（トリフルオロメチル）オキシ］フェニル｝）オキシ）－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）－オン

マイクロ波照射の下、中間体６３（０．１００ｇ）、炭酸カリウム（０．２９０ｇ）、酢酸パラジウム（０．００８ｇ）および中間体６５（０．２１１ｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中混合物を１４０℃で３０分間加熱した。反応混合物をセライトパッドから濾過し、減圧下で蒸発し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（溶離剤CH_2Cl_2／CH_3OH，１０：１）により精製した。０．０８７ｇの標記生成物を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．６９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，２Ｈ），７．３０（ｄ，２Ｈ），７．１０（ｄ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ）；［ＥＳ　ＭＳ］ｍ／ｚ　４１１（ＭＨ$^+$）

【０３０３】

実施例５０

【化１０６】

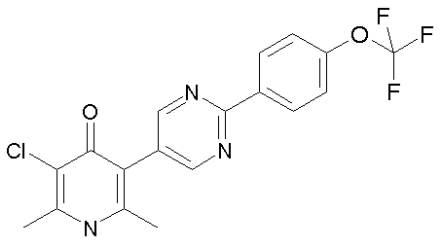


【０３０４】

３－クロロ－２，６－ジメチル－５－（５－ノニル－２－ピリミジニル）－４（１Ｈ）－ピリジノン

中間体６３（０．０７９ｇ）、中間体６６（０．０３２ｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．００５２ｇ）、トリ－２－フリルホスフィン（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．００５３ｇ）およびヨウ化銅（Ｉ）（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．００２２ｇ）のＮ－メチル－２－ピロリジノン（１．１ｍｌ）中溶液を窒素で脱気した。混合物を８０℃で３時間加熱し、次いで、室温に冷却し、飽和フッ化カリウム（６ｍｌ）で処理し、２０分間攪拌した。酢酸エチルを用いて混合物をセライトパッドに通過させ、有機相をNH_4Cl（３×２０ｍｌ）、水（２×１０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、真空下で濃縮し、茶色油状物を得た。ジエチルエーテルを加えることにより、０．０２６３ｇの標記化合物をピンク色固体の粗生成物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，CD_3OD）：δ　８．７５（ｓ，２Ｈ）；２．７２（ｔ，２Ｈ）；２．５１（ｓ，３Ｈ）；２．１２（ｓ，３Ｈ）；１．７０（ｍ，２Ｈ）；１．４５－１．２５（ｍ，１２Ｈ）；０．９２－０．８７（ｍ，３Ｈ）；［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　３６２．２０（ＭＨ＋），３６０．１８（ＭＨ－）。

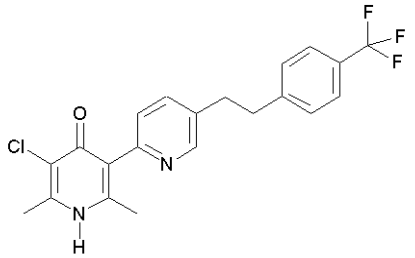
【０３０５】
実施例５１
【化１０７】



【０３０６】
３－クロロ－２，６－ジメチル－５－｛２－［４－（トリフルオロメチル｝オキシ）フェニル］－５－ピリミジニル｝－４（１Ｈ）－ピリジノン

Ｎ－メチル－２－ピロリジノン（１．５０ｍｌ）、中間体６８（０．１１３ｇ）、中間体６３（０．０４３２ｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．００７ｇ）、トリ－２－フリルホスフィン（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．００７１ｇ）およびヨウ化銅（Ｉ）（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．００３ｇ）の溶液を窒素で脱気した。混合物を８０℃で１５時間加熱し、次いで、室温に冷却した。飽和フッ化カリウム（８ｍｌ）を加え、混合物を２０分間攪拌した。混合物をセライトパッドに通過させ、酢酸エチルで洗浄した。有機相をNH_4Cl（２×１５ｍｌ）、水（１×２０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、真空下で濃縮し、茶色油状物を得た。粗生成物を分取用ＨＰＬＣにより精製し、８．６ｍｇの標記化合物を灰色粉末として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，CD_3OD）：８．７７（ｓ，２　Ｈ），８．５６（ｄ，２　Ｈ），７．４１（ｄ，２　Ｈ），２．５２（ｓ，３　Ｈ），２．３０（ｓ，３　Ｈ）．［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　３９６．１１（MH^+），３９４．０６（MH^-）。

【０３０７】
実施例５２
【化１０８】



【０３０８】
５’－クロロ－２’，６’－ジメチル－５－｛２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－２，３’－ビピリジン－４’（１’Ｈ）－オン

中間体７４（０．５０ｇ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０１２ｇ）、４－エチニル－α，α，α－トリフルオロトルエン（ＡＬＤＲＩＣＨ，０．０４ｍｌ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（０．００８ｇ）およびトリフェニルホスフィン（０．００１９ｇ）の乾燥ＤＭＦ（２ｍｌ）中溶液へトリエチルアミン（０．８ｍＬ）を加えた。混合物を１１０℃で３時間加熱した後、それを酢酸エチルで希釈し、１ＮのNH_4Clで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤CH_2Cl_2／CH_3OH，１０：１）により精製し、０．０１８ｇの中間体１３を得、これをＭｅＯＨ（３ｍＬ）中に溶解し、活性炭（１０ｍｇ）上の１０％ｗ／ｗパラジウムを加えた。混合物を３０ｐｓｉの水素下で２時間振盪した。触媒をセライトパッドから濾過し、溶媒を蒸発乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤CH_2Cl_2／CH_3OH，１０：１）により精製し、０．０１０ｇの標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（δ，ｐｐｍ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：８．３４（ｄ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，１Ｈ），７．５５（ｄ，２Ｈ），７．３９－７．３５（ｍ，３Ｈ），３．０７－３．０４（ｍ，４Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ）；［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　４０７．００（ＭＨ＋）；。

【０３０９】

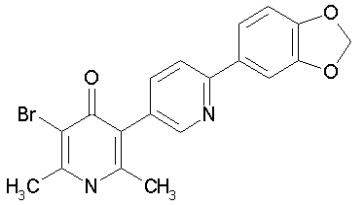
表１１ａに示すように、実施例５３は、実施例１５について記載したものと類似の方法により調製した。

【０３１０】

表１１ａ

実施例５３

【化１０９】



【０３１１】

【表３６】

実施例	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
53	88	5-ﾌﾞﾛﾓ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(6-{[3,4-ﾒﾁﾚﾝｼﾞｵｷｼ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H NMR(δ,ppm,DMSO):11.74(s,1H),8.40(s,1H),7.90(d,1H),7.68-7.64(m,3H),7.03(d,1H),6.08(s,2H),2.43(s,3H),2.14(s,3H),[ES MS] m/z 399.00(MH+);

【０３１２】

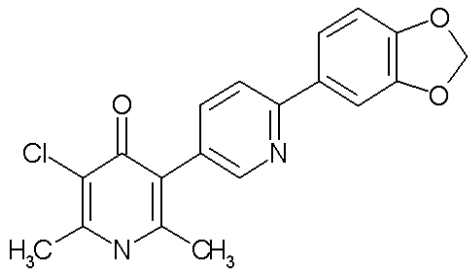
実施例５４～６３は、中間体３４を表１２ａおよび１２ｂに示す中間体で置き換えて、実施例２７について記載したものに類似の方法により調製した。

【０３１３】

表１２ａ

実施例５４

【化１１０】



【０３１４】

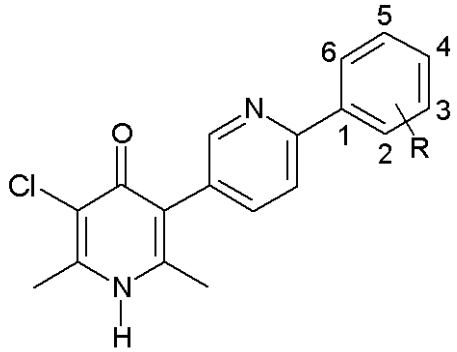
【表３７】

実施例	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
54	88	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(6-{[3,4-ﾒﾁﾚﾝｼﾞｵｷｼ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):8.39(dd,1H),7.87(d,2H),7.66-7.62(m,3H),7.02(d,2H),6.08(s,2H),2.33(s,3H),2.10(s,3H);[ES MS] m/z 355.11(M+1$^+$),353.10(M−1$^+$)

【０３１５】

表１２ｂ

【化１１１】



【０３１６】

【表３８】

実施例	R	出発中間体	化合物名	物理ﾃﾞｰﾀ
55	2-Cl,4-CF_3	89	5-ｸﾛﾛ-6'-[2-ｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):8.54(s,1H),8.01(s,2H),7.85-7.77(m,4H),2.36(s,3H),2.13(s,3H),[ES MS] m/z 411.00(M+1$^+$)
56	2-F,5-CF_3	90	5-ｸﾛﾛ-6'-[2-ﾌﾙｵﾛ-5-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):8.57(s,1H),8.35(dd,1H),7.87-7.78(m,4H),7.62(t,1H),2.37(s,3H),2.14(s,3H),[ES MS]:395.10(M-1$^+$)
57	2-Cl,5-CF_3	91	5-ｸﾛﾛ-6'-[2-ｸﾛﾛ-5-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H NMR(δ,ppm,DMSO-d_6):8.54(s,1H),7.97(s,1H),7.84-7.80(m,4H),2.37(s,3H),2.14(s,3H)[ES MS]:411.00;

【０３１７】
【表３９】

58	2-F, 4-CF_3	92	5-ｸﾛﾛ-6'-[2-ﾌﾙｵﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H NMR(δ, ppm, DMSO):11.79(s,1H), 8.58(s,1H), 8.21(t,1H), 7.91-7.80(m,3H), 7.73(d,1H), 2.40(s,3H), 2.17(s,3H), [ES MS]:395.10
59	4-O-^{n}Bu	93	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[4-ﾌﾞﾁﾙｵｷｼ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ, ppm, DMSO-d_6): 8.40(d,1H), 8.05(d,2H), 7.88(d,1H), 7.63(dd,1H), 7.03(d,2H), 4.03(t,2H), 2.36(s,3H), 2.12(s,3H), 1.77-1.67(m,2H), 1.51-1.39(m,2H), 0.94(t,3H); [ES MS] m/z 383.14(M+1$^+$), 381.13(M−1$^+$)
60	3-Cl, 4-O-^{n}Pr	94	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[3-ｸﾛﾛ, 4-ﾌﾟﾛﾋﾟﾙｵｷｼ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ, ppm, DMSO-d_6): 8.42(bs,1H), 8.17(s,1H), 8.00(m,2H), 7.66(m,1H), 7.24(d,1H), 4.09(t,2H), 2.34(s,3H), 2.10(s,3H), 1.77(m,2H), 1.02(t,3H); [ES MS] m/z 403(MH+)

【０３１８】

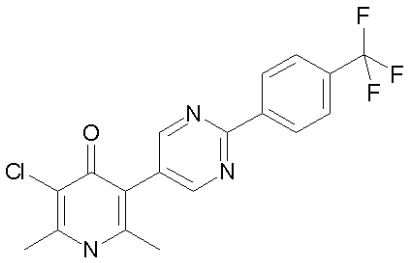
【表４０】

61	4-O-Pr^{i}	95	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{[4-ｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙｵｷｼ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d$_6$):8.39(bs,1H),8.00(d,2H),7.84(d,1H),7.65(d,1H),7.00(d,2H),4.69(m,1H),2.34(s,3H),2.10(s,3H),1.30(s,3H),1.28(s,3H);[ES MS] m/z 369(MH+)
62	4-O-CH_2CF_3	96	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{4-[2,2,2-ﾄﾘﾌﾙｵﾛｴﾄｷｼ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ-	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d$_6$):8.44(dd,1H),7.97(d,2H),7.85(dd,1H),7.75(dd,1H),7.13(d,2H),4.58(q,2H),2.51(s,3H),2.24(s,3H);[ES MS] m/z 409[M+1]$^{+}$
63	4-CHF_2	97	5-ｸﾛﾛ-2,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-6'-{4-[ｼﾞﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ]ﾌｪﾆﾙ}-3,3'-ﾋﾞﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4(1H)-ｵﾝ	^{1}H-NMR(δ,ppm,DMSO-d$_6$):11.74(bs,1H),8.52(m,1H),8.26(d,2H),8.06(d,1H),7.77(dd,1H),7.70(d,2H),7.10(t,1H),2.40(s,3H),2.17(s,3H);[ES MS] m/z 361[M+H]$^{+}$

【０３１９】

実施例６４

【化１１２】



【０３２０】

３－クロロ－２，６－ジメチル－５－（５－（２－（４－トリフルオロメチルフェニル））ピリミジニル）ピリジン－４（１Ｈ）－オン

Ｎ－メチル－２－ピロリジノン（０．９２ｍｌ）、２－（４－トリフルオロメチルフェニル）－５－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（６８ｍｇ）、３－クロロ－５－ヨード－２，６－ジメチルピリジン－４（１Ｈ）－オン（２７ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（ＡＬＤＲＩＣＨ，４．３ｍｇ）、トリ－２－フリルホスフィン（ＡＬＤＲＩＣＨ，４．４ｍｇ）およびヨウ化銅（Ｉ）（ＡＬＤＲＩＣＨ，１．８ｍｇ）の溶液を窒素で脱気した。混合物を８０℃で２１時間加熱し、次いで、室温に冷却し、飽和フッ化カリウム（５ｍｌ）で処理し、２０分間攪拌した。酢酸エチルを用いて混合物をセライトパッドに通過させ、有機相をNH_4Cl（３×１０ｍｌ）、水（２×１０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、真空下で濃縮し、茶色油状物を得た。粗生成物を分取用ＨＰＬＣにより精製し、６．７ｍｇを白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ^{6}）δ　ｐｐｍ；８．８５（ｓ，２　Ｈ），

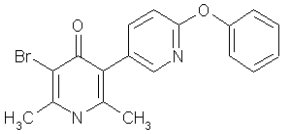
８．６２（ｄ，２　Ｈ），７．９１（ｄ，２　Ｈ），２．４０（ｓ，３　Ｈ），２．２２（ｓ，３　Ｈ）．［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ　３８０．０９（Ｍ＋１$^{+}$），３７８．０８（Ｍ－１$^{+}$）

【０３２１】

実施例６５

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－（フェニル｝オキシ）－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）オン［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ＝３７１，３７３（ＭＨ＋）

【化１１３】

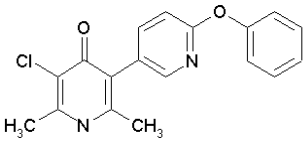


【０３２２】

実施例６６

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－（フェニル｝オキシ）－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）オン［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ＝３２５（ＭＨ－）

【化１１４】

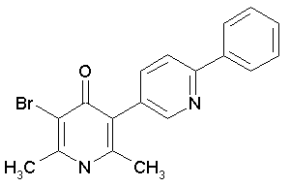


【０３２３】

実施例６７

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－フェニル－３，３’－ビピリジン４（１Ｈ）オン［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ＝３５５，３５７（ＭＨ＋）

【化１１５】

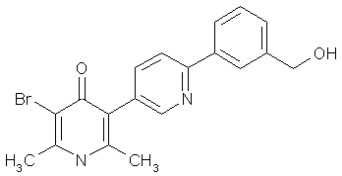


【０３２４】

実施例６８

５－ブロモ－６’－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）オン［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ＝３８３，３８５（ＭＨ－）

【化１１６】

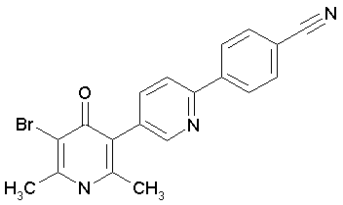


【０３２５】

実施例６９

５－ブロモ－６’－［４－（シアノ）フェニル］－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）オン［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ＝３８０，３８２（ＭＨ＋）

【化１１７】

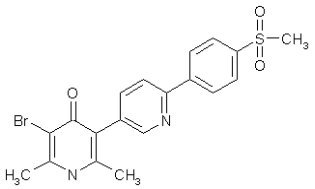


【０３２６】

実施例７０

５－ブロモ－２，６－ジメチル－６’－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）オン［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ＝４３１，４３３（ＭＨ－）

【化１１８】

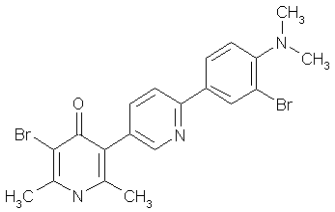


【０３２７】

実施例７１

５－ブロモ－６’－［３－ブロモ－４－（ジメチルアミノ）フェニル］－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）オン［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ＝４７６，４７８，４８０（ＭＨ＋）

【化１１９】

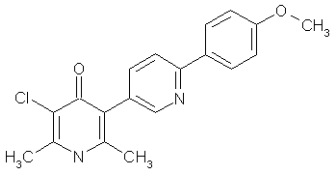


【０３２８】

実施例７２

５－クロロ－２，６－ジメチル－６’－［４－（メチル｝オキシ）フェニル］－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）オン［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ＝３４１（ＭＨ＋）

【化１２０】

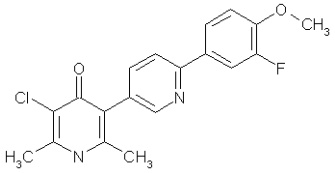


【０３２９】

実施例７３

５－クロロ－６’－［３－フルオロ－４－（メチル｝オキシ）フェニル］－２，６－ジメチル－３，３’－ビピリジン－４（１Ｈ）オン［ＥＳ　ＭＳ］　ｍ／ｚ＝３５９（ＭＨ＋）

【化１２１】



【０３３０】
生物学的アッセイ
本発明の化合物を幾つかの生物学的アッセイの１つにおいて試験し、特定の薬理効果を有するために必要とされる化合物の濃度を測定してもよい。
【０３３１】
熱帯熱マラリア原虫に対するインビトロ抗マラリア活性
ＩＣ$_{50}$アッセイ／［^{3}Ｈ］－ヒポキサンチンアッセイ
Ｉ．材料
寄生虫
熱帯熱マラリア原虫系統
【０３３２】
培養培地
培養培地は、２５ｍＭのＨＥＰＥＳ、重炭酸ナトリウムおよびグルタミン（ＧＩＢＣＯ（登録商標）カタログ番号：５２４００）と共にＲＰＭＩ１６４０を含み、１０％プールヒト血清ＡＢ（Ｉｒｖｉｎｅ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，カタログ番号：５００９）およびＨＴサプリメント（０．１５ｍＭヒポキサンチンおよび２４μＭチミジン）（ＧＩＢＣＯ（登録商標）カタログ番号：４１０６５）を補足した。ヒト血清を３０分間５６℃で非働化（ｄｅｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ）し、アリコートに分け、使用時までこの培養培地中で凍結貯蔵した。
【０３３３】
通常、この培養培地（「完全培地」）は使用直前に新しく調製し、予め３７℃に温めた。
【０３３４】
赤血球細胞
赤血球細胞Ｏ＋ストック懸濁液は、Ｓｐａｎｉｓｈ　Ｒｅｄ　Ｃｒｏｓｓにより提供された不十分な献血からの全血バッグ（サンプリング後２５日未満）から調製した。この「全血」をアリコートに分け、４℃で貯蔵した。
【０３３５】
アッセイ用赤血球細胞を調製するために、全血を遠心分離し、血清不含ＲＰＭＩで３回洗浄した。白血球細胞を含有する上相を除去した。洗浄した赤血球細胞を完全培地中の５０％懸濁液として保持した。調製した細胞を４℃で貯蔵し、調製から最大４日までの任意の時間においてアッセイで使用した。
【０３３６】
ＩＩ．化合物
化合物調製
アッセイ当日に、試験化合物を１００％ＤＭＳＯ中に２ｍｇ／ｍｌで溶解した。必要に応じて、穏やかな加熱（混合物を３７℃未満で加熱した）および超音波処理（超音波処理浴）により、完全な溶解を成し遂げた。
【０３３７】
試験化合物を寄生虫へ加える前に、完全培地について前記したものと同様に調製したがヒポキサンチン不含の培養培地で溶液をさらに希釈することにより、化合物溶液中のＤＭＳＯのパーセントを下げた。寄生虫の発達において検出可能な所望されない効果を生じないように、アッセイプレート中のＤＭＳＯの最終濃度は０．２％を超えてはならなかった。ＩＣ$_{50}$測定のために、１０シリアルの２倍希釈液を、一定量のＤＭＳＯの存在下の完全培地中で調製した。１００％ＤＭＳＯ中ストック溶液の不溶性またはこれらの溶液をアッセイ培地中に希釈した場合の沈殿という任意の明かな徴候を記録した。
【０３３８】
ＩＩＩ．熱帯熱マラリア原虫培養（寄生虫）
熱帯熱マラリア原虫系統を、出典Ｔｒａｇｅｒ　ａｎｄ　Ｊｅｎｓｅｎ（１，２）の方法を用いる連続培養にて、５％のヘマトクリットで完全培地中に維持した。

【０３３９】
光学顕微鏡法により寄生された赤血球のパーセンテージをカウントすることにより、寄生虫血を算出した。毎日、各培養フラスコから薄層塗抹標本を作製し、メタノールで固定し、緩衝用水ｐＨ７．２中１０％のＧｉｅｍｓａ（Ｍｅｒｃｋ，カタログ番号：１．０９２０４）で１０分間染色した。１００×油浸対物レンズ装着の光学顕微鏡（Ｎｉｋｏｎ，Ｅｃｌｉｐｓｅ　Ｅ２００）を用いて、ガラススライドを観察およびカウントした。
【０３４０】
培養液を５％のヘマトクリットで維持し、培地を毎日交換し、寄生虫血が約５％に到達した場合には希釈した。寄生虫集団は非同期性であり、安定な割合（約７０％）の早期栄養体（輪状体）から構成され、寄生虫の初期数を１日に３～３．５倍にする一定の成長速度を示した。
【０３４１】
成長は、低酸素雰囲気（５％CO_2，５％O_2，９５％N_2）下、３７℃でインキュベートした培養フラスコ（カントネック，Ｃｏｒｎｉｎｇ）中で成し遂げられた。
【０３４２】
ＩＶ．IC_{50}アッセイ
［^{3}Ｈ］ヒポキサンチン取り込みアッセイは、出典Ｄｅｓｊａｒｄｉｎｓ　ｅｔ　ａｌ（３）の方法を用いて実施した。該アッセイは９６ウェルフラットボトムマイクロプレート中で実施した。
【０３４３】
１．試験化合物の連続希釈液（５０μｌの５×溶液／ウェル）を二つ組でセットした。本発明の化合物をこのアッセイにて試験した。クロロキンおよびアトバクオンを各アッセイのための対照化合物として用いた。
【０３４４】
２．接種材料は、完全培地について前記したものと同様に調製したがヒポキサンチン不含の培養培地中の２．５％のヘマトクリットおよび０．５％の寄生虫血の寄生された赤血球細胞（ＰＲＢＣ）の懸濁液として調製した。
【０３４５】
３．［^{3}Ｈ］－ヒポキサンチン（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，カタログ番号：ＴＲＫ７４）を１μＣｉ／ｍｌ（０．２５μＣｉ／ウェルに対応する）の濃度で接種材料懸濁液へ即座に加えた。得られた懸濁液の２００μｌを各ウェル（下記の対照ウェルＨ１２以外）へ分配し、１ウェルあたり２％のヘマトクリットおよび０．５％の寄生虫血の２５０μｌの最終容量とした。
【０３４６】
４．各プレート中、２つのカラムを対照ウェル用として確保した：
【０３４７】
・カラム１１：正対照ウェル：ＰＲＢＣおよび０．２％ＤＭＳＯ－（ｉ）寄生虫成長におけるＤＭＳＯ溶媒（０．２％の最終濃度）の効果の測定および（ｉｉ）試験化合物で処理した培養との比較。
【０３４８】
・カラム１２（ウェルＡ１２－Ｈ１２を含む）：
Ａ１２－Ｄ１２－バックグラウンド値ウェル：非感染ＲＢＣ－寄生虫なしＲＢＣから読み取るバックグラウンドを得るためのブランク対照。
【０３４９】
Ｅ１２－Ｇ１２－溶媒効果ウェル：ＤＭＳＯなしＰＲＢＣ－これらのウェルをカラム１１ウェルと比較することによるＰＲＢＣに対するＤＭＳＯ溶媒の効果の測定。
【０３５０】
Ｈ１２－非－放射性ウェル：ＰＲＢＣおよび冷ヒポキサンチン－（ｉ）薄層塗抹標本を作製し、顕微鏡法によりインキュベーション後の寄生虫血値を測定すること、および（ｉｉ）アッセイの間、寄生虫が適切に成長していることを確認すること（［^{3}Ｈ］－ヒポキ

サンチンの代わりに非－トリチウム化ヒポキサンチンを用いることを除き、２００μｌの接種材料懸濁液を上記の通り調製し、次いで、このウェルへ加え、最終容量２５０μｌとした）。

【０３５１】

５．低酸素雰囲気下、プレートを３７℃で４８時間インキュベートした。アッセイの終わりに、寄生虫の発達の視覚対照のために、非－放射性試料（ウェルＨ１２）を用いて薄層標本を作製した。プレートを一晩－８０℃で凍結することにより取り込みを終了した。

【０３５２】

６．寄生虫の核酸中への［^{3}Ｈ］－ヒポキサンチンの取り込みレベルを測定することにより、成長を定量化した。プレートを解凍した後、半自動セルハーベスター（Ｈａｒｖｅｓｔｅｒ９６，ＴＯＭＴＥＣ）を用いて、ガラスファイバーフィルター（Ｗａｌｌａｃ，カタログ番号：１４５０－４２１）上にウェルの中身を捕集した。そのフィルターを乾燥し、Ｍｅｌｔ－ｏｎシンチレーター（Ｍｅｌｔｉｌｅｘ（登録商標）Ａ，ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒカタログ番号：１４５０－４４１）で処理した。β－カウンター（ＷａｌｌａｃＭｉｃｒｏｂｅｔａ，ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を用いて放射能の取り込みを測定した。

【０３５３】

アッセイを少なくとも独立して３回繰り返した。

【０３５４】

Ｖ．データ分析

絶対値からバックグラウンド値を差し引くことにより、各ウェルの値を補正した。バックグラウンドは、非感染対照ウェルのｃｐｍ単位の平均値として各プレートについて算出した。

【０３５５】

特定の試験化合物の各濃度について、二つ組試料の平均（中間）値を算出した。

【０３５６】

次いで、各試験化合物の各濃度について、ＤＭＳＯで希釈して同じウェル容量としたが試験化合物不含でＰＲＢＣ含有の対照ウェルから得られた値と比較することにより、阻害のパーセントを算出した。ここで用いた対照ウェルは上記のカラム１１のウェルである（カラム１１のウェル全ての平均値をとる）。

【０３５７】

ＥｘｃｅｌおよびＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　３．０ソフトウェアを用いてデータ分析を行った。結果は、異なる日に実施した少なくとも３つの独立した実験の平均±標準偏差として示した。

【０３５８】

ＶＩ．参考文献

１．Ｔｒａｇｅｒ Ｗ，Ｊｅｎｓｅｎ ＪＢ．Ｈｕｍａｎ ｍａｌａｒｉａ ｐａｒａｓｉｔｅｓ ｉｎ ｃｏｎｔｉｎｕｏｕｓ ｃｕｌｔｕｒｅ．Ｓｃｉｅｎｃｅ．１９７６ Ａｕｇ ２０；１９３（４２５４）：６７３－５．

２．Ｔｒａｇｅｒ Ｗ．Ｃｕｌｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ ｍａｌａｒｉａ ｐａｒａｓｉｔｅｓ．Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１９９４；４５：７－２６．

３．Ｄｅｓｊａｒｄｉｎｓ ＲＥ，Ｃａｎｆｉｅｌｄ ＣＪ，Ｈａｙｎｅｓ ＪＤ，Ｃｈｕｌａｙ ＪＤ．Ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ ａｎｔｉｍａｌａｒｉａｌ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ｂｙ ａ ｓｅｍｉａｕｔｏｍａｔｅｄ ｍｉｃｒｏｄｉｌｕｔｉｏｎ ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ．Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ １９７９ Ｄｅｃ；１６（６）：７１０－８．

【０３５９】

化合物溶解度測定

Ⅰ．材料

化合物

９５％以上のＬＣ－ＭＳ純度を有する３ｍｇの固体化合物が必要だった。この量を３つの異なるガラスバイアル（各１．８ｍｌ容量）へ分割し、各々１ｍｇの化合物をセットした。

【０３６０】

溶媒およびバッファー

ＨＰＬＣグレードの有機溶媒を用いた。超純水（Ｍｉｌｌｉ－Ｑグレード）を用いた。超純水を用いてバッファーを調製し、０．４５μ　ｃａｍｅｏフィルターを用いて濾過した。このアッセイにおいて用いた各溶媒の組成を以下に記載する（パートＩＩＩ）。

【０３６１】

ＩＩ．手順

１．全溶解度測定のための手順：

ａ）デジタルピペット（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ｐｒｏ）を用いて、１００μｌの溶媒を各バイアルへ加えた。

ｂ）その後、混合物を１分間ボルテックスし、５分間の超音波処理に付した。

ｃ）各バイアルの最終容量が１ｍｌに達するまで工程ａ）およびｂ）を繰り返した。

ｄ）顕微鏡を用いて各バイアル中の試料を調べた。

ｅ）各試料中の化合物の溶解度を、全試料が溶解した後の最終濃度より大きく、および最終溶媒添加前の濃度より小さく、算出した。

ｆ）化合物の溶解度を３つのバイアル試料の平均値として算出した。

【０３６２】

２．平衡溶解度の測定（所望の溶媒中の化学安定性は問題ではないと想定する）

化合物が完全に溶解した、前記のように調製した３つのバイアル試料の各々につき、以下の手順を続けて実施した：

ａ）少量（約０．１ｍｇ）のさらなる固体化合物をバイアルへ加え、非溶解固体の形態の過剰な化合物を混合物中に維持した。

ｂ）試料を２４時間磁気攪拌した。所望により、さらなる固体化合物（０．１ｍｇ）を加え、その過剰量を維持しておき、次いで、試料を再度攪拌した。

ｃ）次いで、試料を濾過し（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｍｉｌｅｘ　フィルターナイロン０．２ｕｍ）、３つのアリコートを作成し（３つのバイアルの各々から１つ）、ＬＣ－ＭＳにより分析した。

ｄ）ｐＨ－メーター（ＷＴＷ　ｐＨ３３０ｉおよびｐＨ－電極　Ｓｅｎｔｉｘ４１）を用いて、各試料中の最終溶液のｐＨを測定した。

【０３６３】

３．定量分析のためのＬＣ－ＭＳアッセイ

濾過した全アリコートをＬＣ－ＭＳにより分析した。Ｗａｔｅｒｓ　ＺＭＤ－２０００ＭＳ分光計と連結したＨＰ１１００　ＨＰＬＣ装置と、Ｌｕｎａ　５μＣ１８（２）カラム　４．６×１５０ｍｍを用いて、分析を行った。上記のように調製した最終的な試料の濃度を、研究中の化合物のＤＭＳＯ（Ａｌｄｒｉｃｈ　カタログ番号：２７６８５－５）ストック溶液中２ｍＭ溶液の連続希釈から得られた参照検量線の濃度から算出した。

【０３６４】

データ分析

ＭａｓｓＬｙｎｘ３．４ソフトウェアを用いて全ＬＣ－ＭＳデータの分析を行った。Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌを用いて統計およびグラフ分析を行った。試料からのピーク面積および検量線からのピーク面積を用いて、各化合物についての濃度（ｕＭ）および溶解度（ｕｇ／ｍｌ）を算出した

【０３６５】

ＩＩＩ．これらのアッセイにおいて用いた溶媒の組成

Ａ）ＦａＳＳＩＦは絶食状態の腸液を刺激する溶媒である（ＦａＳＳＩＦ：Ｆａｓｔｅｄ　Ｓｔａｔｅ　Ｓｉｍｕｌａｔｅｄ　Ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ　Ｆｌｕｉｄ）。その組成を下記表に示す。

【０３６６】
ＦａＳＳＩＦおよびＦａＳＳＩＦ中で用いるｐＨ６．８バッファーの組成
【表４１】

FaSSIFの組成		
	濃度	100mlあたりの量
ﾀｳﾛｺｰﾙ酸Na	5mM	269mg
ﾚｼﾁﾝ	1.5mM	114mg
pH6.8ﾊﾞｯﾌｧｰ	適量	適量100ml
pH6.8ﾊﾞｯﾌｧｰの組成		
	濃度	1Lあたりの量
KH_2PO_4	0.029M	3.947g
KCl	0.22M	16.401g
NaOH	適量 pH6.8	
水	N/A	適量 1L

【０３６７】
ＦａＳＳＩＦ調製手順
ｐＨ６．８バッファー溶液１Ｌの調製
１．ａ．　リン酸カリウム３．９４７ｇおよび塩化カリウム１６．４０１ｇを約９００ｍｌの水中に溶解した。
１．ｂ．　磁気攪拌の下、０．１Ｎの水酸化ナトリウム（Ｓｃｈａｒｌａｕ　ＳＯ　０４４１０１０Ｃ）を徐々に加えることにより、ｐＨを６．８に調整した。
１．ｃ．　水を用いて混合物を１０００ｍｌ容量に希釈した。
【０３６８】
１００ｍｌのＦａＳＳＩＦの調製
２．ａ．　タウロコール酸Ｎａ（Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｔ－４００９）２６９ｍｇを約８０ｍｌのｐＨ６．８バッファー中に溶解した。
２．ｂ．　レシチン（Ｓｉｇｍａ　Ｐ－７３１８）１１４ｍｇをこのタウロコール酸Ｎａ／バッファー溶液中に溶解した（これは窒素充填したグローブバッグを用いて実施した）。
２．ｃ．　さらなるｐＨ６．８バッファーを用いて、得られた混合物を１００ｍｌ容量に希釈した。
２．ｄ．　最終的な溶液を、窒素または代替的な不活性ガスの層で覆った。ボトルをパラフィルムで密封し、４℃で貯蔵した。
【０３６９】
Ｂ）ＦｅＳＳＩＦは、摂食状態の腸液を刺激する溶媒である（ＦｅＳＳＩＦ：Ｆｅｄ Ｓｔａｔｅ Ｓｉｍｕｌａｔｅｄ Ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ Ｆｌｕｉｄ）。その組成を下記表に示す。
【０３７０】
ＦｅＳＳＩＦおよびＦｅＳＳＩＦ中で用いるｐＨ５．０バッファーの組成

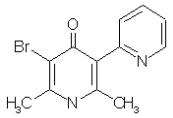
【表４２】

FeSSIFの組成		
	濃度	100mlあたりの量
ﾀｳﾛｺｰﾙ酸Na	15mM	806.5mg
ﾚｼﾁﾝ	3.8mM	288mg
pH5.0ﾊﾞｯﾌｧｰ	適量	適量 100ml
pH5.0ﾊﾞｯﾌｧｰの組成		
	濃度	1Lあたりの量
氷酢酸	0.137M	8.250ml
KCl	0.20M	15.2g
NaOH	適量 pH5.0	
水	N/A	適量 1L

【０３７１】
参考文献：Ｇａｌｉａ，Ｎｉｃｏｌａｉｄｅｓ，Ｈｏｒｔｅｒ，Ｌｏｂｅｎｂｅｒｇ，Ｒｅｐｐａｓ，ａｎｄ Ｄｒｅｓｓｍａｎ －Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｖｏｌ．１５，Ｎｏ．５，１９９８
【０３７２】
ＦｅＳＳＩＦ調製手順
ｐＨ５バッファー溶液１Ｌの調製
１．ａ．　塩化カリウム１５．２ｇおよび氷酢酸８．２５ｍｌを約９００ｍｌの水中に溶解した。
１．ｂ．　磁気攪拌の下、０．１ＮのＮａＯＨ（Ｓｃｈａｒｌａｕ　ＳＯ　０４４１０１０Ｃ）を徐々に加えることにより、ｐＨ５に調整した。
１．ｃ　水を用いて混合物を１０００ｍｌ容量に希釈した。
【０３７３】
１００ｍｌのＦｅＳＳＩＦの調製
２．ａ．　タウロコール酸Ｎａ（Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｔ－４００９）８０６．５ｍｇをｐＨ５バッファー８０ｍｌ中に溶解した。
２．ｂ．　レシチン（Ｓｉｇｍａ　Ｐ－７３１８）２８８ｍｇをこのタウロコール酸Ｎａ／バッファー溶液中に溶解した（窒素充填したグローブバッグを用いて実施した）。
２．ｃ．　ｐＨ５バッファーを用いて得られた溶液を１００ｍｌ容量に希釈した。
２．ｄ．　最終的な溶液を、窒素または代替的な不活性ガスの層で覆った。ボトルをパラフィルムで密封し、４℃で貯蔵した。
【０３７４】
Ｃ）ｐＨ７．４における溶解度をリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）（Ｆｌｕｋａ　カタログ番号：７９３８３）中で測定した。
【０３７５】
Ｄ）ｐＨ１．０における溶解度を０．１ＮのＨＣｌ溶液（Ｓｃｈａｒｌａｕ　ＡＬ０７４４０１０Ｃ）中で測定した。
【０３７６】
Ｅ）ｐＨ４．５における溶解度をクエン酸ナトリウム０．５Ｍ溶液（Ａｌｄｒｉｃｈ　２５，１２７－５）中で測定した。
【０３７７】
比較化合物
４つの化合物を比較化合物として用いる。化合物Ｗ、Ｘ、ＹおよびＺをＷＯ　９１／１３８７３　Ａ１に記載の通りに調製した：
【０３７８】
化合物Ｗ：ＷＯ　９１／１３８７３　Ａ１の実施例８７：５’－ブロモ－２’，６’－

ジメチル－２，３’－ビピリジン－４’－（１’Ｈ）－オン；

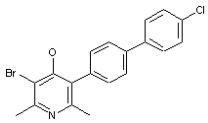
【化１２２】



【０３７９】

化合物Ｘ：ＷＯ　９１／１３８７３　Ａ１の実施例７：３－（４’－クロロ－４－ｂｉフェニル）－２，６－ジメチルピリジン－４（１Ｈ）－オン；

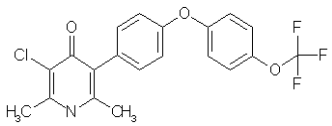
【化１２３】



【０３８０】

化合物Ｙ：ＷＯ　９１／１３８７３　Ａ１の実施例１５：３－クロロ－５－（４－（４－トリフルオロメトキシフェノキシ）フェニル）－２，６－ジメチルピリジン－４（１Ｈ）－オン；

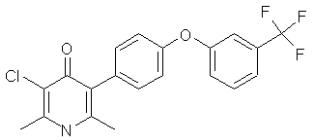
【化１２４】



【０３８１】

化合物Ｚ：ＷＯ　９１／１３８７３　Ａ１の実施例４２ａ：３－クロロ－２，６－ジメチル－５－（４－｛［３－（トリフルオロメチル）フェニル］オキシ｝フェニル）－４（１Ｈ）ピリジノン；

【化１２５】



【０３８２】

インビトロ活性アッセイおよび溶解度測定アッセイの結果

インビトロアッセイ

上記した本発明の全実施例（実施例１～７３）は２２５ｎｇ／ｍｌ未満のＩＣ$_{50}$値を有することが見出された。

【０３８３】

上記した実施例１～４１、４３～６４および７１は１２５ｎｇ／ｍｌ未満のＩＣ$_{50}$値を有することが見出された。

【０３８４】

実施例４２、６５～７０、７２および７３は他の式Ｉの化合物を調製するための中間体として有用である。

【０３８５】

比較化合物Ｘ、ＹおよびＺは１２５ｎｇ／ｍｌ未満のＩＣ$_{50}$値を有することが見出された。比較化合物Ｗは５００ｎｇ／ｍｌのＩＣ$_{50}$値を有することが見出された。

【０３８６】

溶解度測定アッセイ

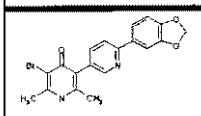
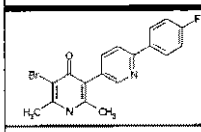
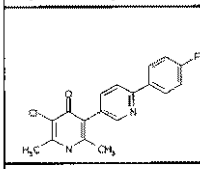
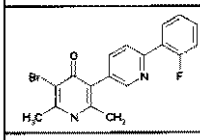
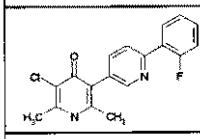
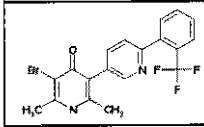
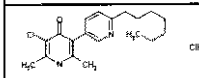
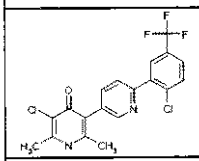
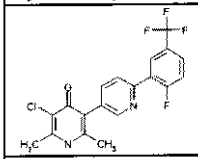
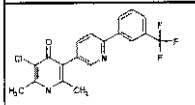
上記した溶解度アッセイにおいて試験した本発明の化合物についての溶解度データを下記表に示す。比較化合物Ｘ、ＹおよびＺについての比較溶解度データも下記表に示す。比

較化合物Ｗについての溶解度は測定しなかった。

【０３８７】

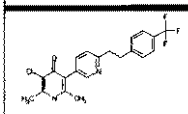
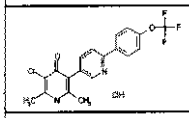
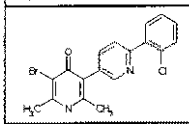
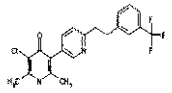
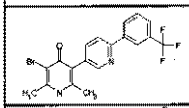
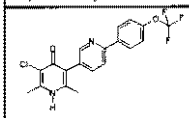
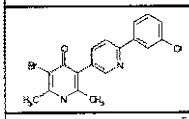
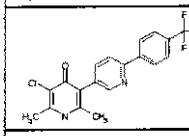
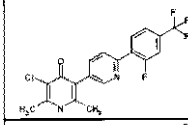
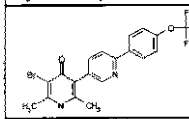
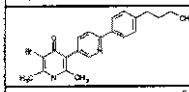
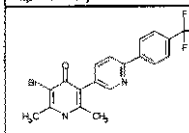
溶解度表

【表４３】

構造式	実施例	pH1(HCl)における溶解度 μg/ml	pH4.5（クエン酸Na)における溶解度 μg/ml	pH7.4(PBS)における溶解度 μg/ml	FaSSIF中の溶解度 μg/ml	FeSSIF中の溶解度 μg/ml
	53	*****	***	**	***	NT
	22	*****	**	**	**	NT
	36	*****	**	**	**	NT
	23	*****	***	**	**	NT
	37	*****	****	****	****	NT
	18	*****	****	****	****	NT
	48	*****	*****	**	****	NT
	57	*****	*	*	***	****
	56	*****	*	*	**	****
	31	*****	**	*	**	NT

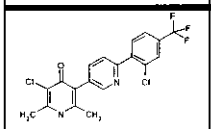
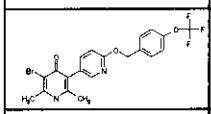
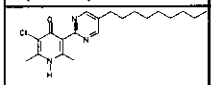
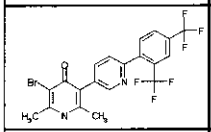
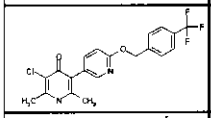
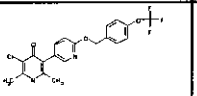
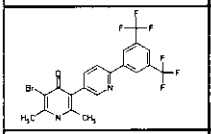
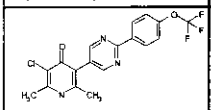
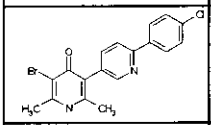
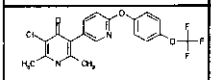
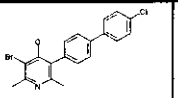
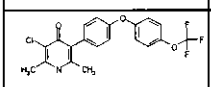
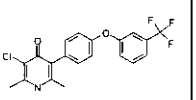
【０３８８】

【表４４】

構造式	実施例	pH1(HCl)における溶解度 μg/ml	pH4.5（クエン酸Na)における溶解度 μg/ml	pH7.4(PBS)における溶解度 μg/ml	FaSSIF中の溶解度 μg/ml	FeSSIF中の溶解度 μg/ml
	45	*****	****	***	****	NT
	38	*****	*	*	**	***
	21	*****	***	**	***	NT
	44	*****	****	**	****	NT
	17	*****	*	*	**	NT
	27	*****	*	*	**	**
	20	*****	*	*	*	NT
	30	****	*	*	**	NT
	58	****	*	*	*	**
	15	****	**	**	**	NT
	26	****	*	*	****	NT
	16	****	*	*	*	NT

【０３８９】

【表４５】

構造式	実施例	pH1(HCl)における溶解度 μg/ml	pH4.5（クエン酸Na)における溶解度 μg/ml	pH7.4(PBS)における溶解度 μg/ml	FaSSIF中の溶解度 μg/ml	FeSSIF中の溶解度 μg/ml
	55	****	*	*	*	*
	1	***	*	*	**	**
	50	***	*	*	*	**
	24	***	*	*	*	NT
	10	***	*	*	*	NT
	8	**	*	*	**	NT
	25	**	*	*	*	NT
	51	**	*	*	**	***
	19	****	**	**	**	***
	49	***	*	*	*	*
	比較X	*	*	*	***	***
	比較Y	*	*	*	*	**
	比較Z	*	*	*	*	**

【０３９０】

表の要点

ＮＴ＝試験せず

【０３９１】
Ｓ＝μｇ／ｍｌ単位の溶解度
Ｓ＜１　　＊
１＜Ｓ＜５　　＊＊
５＜Ｓ＜１０　　＊＊＊
１０＜Ｓ＜５０　　＊＊＊＊
Ｓ≧５０　　＊＊＊＊＊
【０３９２】
表に示した本発明の化合物は、先行技術の化合物Ｘ、ＹおよびＺと比較して、少なくともｐＨ１において増大した溶解度を示す。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/002160

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/04 A61K31/444 A61P33/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91/13873 A (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 19 September 1991 (1991-09-19) cited in the application page 1, lines 1-5; claim 1; examples 86,87; table 1	1-17
A	BRADBURY, ROBERT H. ET AL: "New nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. 3. Synthesis, biological properties, and structure-activity relationships of 2-alkyl-4-(biphenylylmethoxy)pyridine derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 36(9), 1245-54 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1993, XP002387827 compound 6	1

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 January 2007	26/01/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Seelmann, Ingo

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/002160

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 499 416 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 19 August 1992 (1992-08-19) 1.a. compound B in example 1 and compound D in example 3b; claim 9c)	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/002160

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-17

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/002160

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3 (part), 4, 7-17 (part)

subject-matter relating to compounds with Z=i)

---

2. claims: 1-3 (part), 5, 7-17 (part)

subject-matter relating to compounds with Z=ii)

---

3. claims: 1-3 (part), 6-17 (part)

subject-matter relating to compounds with Z=alkyl (part of iii))

---

4. claims: 1-3 (part), 6-17 (part)

subject-matter relating to compounds with Z=O-aryl (part of iii))

---

5. claims: 1-3 (part), 6-17 (part)

subject-matter relating to compounds with Z=alkylaryl, alkenylaryl or alkynylaryl (part of iii))

---

6. claims: 1-3 (part), 8-17 (part)

subject-matter relating to compounds without Z (Z=absent)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/002160

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9113873 A	19-09-1991	AP 271 A	24-06-1993
		AU 7454891 A	10-10-1991
		CA 2078147 A1	13-09-1991
		CS 9100635 A2	17-12-1991
		EP 0447164 A1	18-09-1991
		FI 924071 A	11-09-1992
		HU 68035 A2	29-05-1995
		IE 910790 A1	25-09-1991
		IL 97501 A	15-03-1995
		JP 5504961 T	29-07-1993
		NZ 237377 A	26-10-1993
		OA 9684 A	15-05-1993
		PT 97002 A	29-11-1991
		ZA 9101791 A	25-11-1992
EP 0499416 A	19-08-1992	AU 640302 B2	19-08-1993
		AU 1041192 A	13-08-1992
		CA 2060945 A1	12-08-1992
		CS 9200362 A3	12-08-1992
		FI 920563 A	12-08-1992
		HU 60263 A2	28-08-1992
		IE 920131 A1	12-08-1992
		JP 5140107 A	08-06-1993
		MX 9200560 A1	01-08-1992
		NO 920266 A	12-08-1992
		US 5236936 A	17-08-1993
		ZA 9200394 A	28-10-1992
		ZW 1392 A1	07-09-1992

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*33/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	33/06		
Ｃ０７Ｂ	*61/00*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｂ	61/00	３００	

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

(74)代理人 100084146
弁理士 山崎 宏
(74)代理人 100116311
弁理士 元山 忠行
(74)代理人 100122301
弁理士 冨田 憲史
(72)発明者 ホセ・マリア・フィアンドル・ロマン
スペイン、エー２８７６０マドリッド、トレス・カントス、カリェ・ドクトル・セベロ・オチョア、パルケ・テクノロヒコ・デ・マドリッド、グラクソスミスクライン
(72)発明者 ホセ・マリア・ブエノ・カルデロン
スペイン、エー２８７６０マドリッド、トレス・カントス、カリェ・ドクトル・セベロ・オチョア、パルケ・テクノロヒコ・デ・マドリッド、グラクソスミスクライン
(72)発明者 アラセリ・マッリョ・ルビオ
スペイン、エー２８７６０マドリッド、トレス・カントス、カリェ・ドクトル・セベロ・オチョア、パルケ・テクノロヒコ・デ・マドリッド、グラクソスミスクライン

Ｆターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA03 BA06 BA08 BA13 BA42 BA48 BA52 BB02
BB04 BB07 BB08 CA02 CA03 CA06 CA16 CA27 CA39 CB02
CB08 DA01 DA42 EA01 FA03 FA09
4C063 AA01 AA03 BB01 CC31 CC81 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 BC42 GA02 GA07 GA08 MA02
MA05 NA14 ZB38
4H039 CA42 CD20 CD90 CL25