

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4719745号
(P4719745)

(45) 発行日 平成23年7月6日 (2011.7.6)

(24) 登録日 平成23年4月8日 (2011.4.8)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 213/38 (2006.01)

C O 7 D 213/38

C O 7 D 213/53 (2006.01)

C O 7 D 213/53 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 491/08 (2006.01)

C O 7 D 491/08

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14

請求項の数 1 (全 134 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-523826 (P2007-523826)
 (86) (22) 出願日 平成17年7月27日 (2005.7.27)
 (65) 公表番号 特表2008-508307 (P2008-508307A)
 (43) 公表日 平成20年3月21日 (2008.3.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/026868
 (87) 国際公開番号 W02006/015159
 (87) 国際公開日 平成18年2月9日 (2006.2.9)
 審査請求日 平成19年3月23日 (2007.3.23)
 (31) 優先権主張番号 60/592,177
 (32) 優先日 平成16年7月29日 (2004.7.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390023526
 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907、ローウエイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100140523
 弁理士 渡邊 千尋
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カリウムチャンネル阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(±) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル -
 エタノール、

(±) - 3 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルプタ
 ン - 1 - オール、

(±) - 2 - [(2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ] - 2 - フェニル - 1 , 1 -
 ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 2 - フェニル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエ
 タノール、

(±) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエ
 タノール、

(±) - tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 , 2 - ジピリジン
 - 3 - イルエチル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート、

2 - [(1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 5 - イ
 ル] - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 2 - (1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジ
 ン - 3 - イルエタノール、

(±) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - チオモルホリン - 4 - イ
 ルエタノール、

10

20

(±) - 2 - (ジエチルアミノ) - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 2 - (7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプト - 7 - イル) - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 2 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - [2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル]エタノール、

(±) - 2 - (2 - イソプロピルピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(2R) - 2 - シクロプロピル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール、

(±) - 2 - [シクロブチル(エチル)アミノ] - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 2 - [エチル(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ] - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 1, 2 - ジフェニル - 1 - ピリジン - 2 - エタノール、

2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - フェニル - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 2 - フェニル - 2 - (フェニルスルホニル) - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 2 - (1, 3 - ジメチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール、

(±) - 1, 2 - ジフェニル - 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イルエタノール、

(±) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン、

(±) - 3 - [2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]ベンゾニトリル、

(±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 3 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン、

(±) - 1 - tert - ブチル - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]イミダゾリジン - 2 - オン、

(±) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン、

(±) - 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 1, 2 - トリピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 1, 1, 2 - トリピリジン - 3 - イル - 2 - (1 - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)エタノール、

(±) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - (2 - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)エチル]ベンゾニトリル、

(±) - 3 - [2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)エチル]ベンゾニトリル、

(±) - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)(ジピリジン - 3 - イル)メタノール、

10

20

30

40

50

- (±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン、
- (±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピラジン - 2 (1 H) - オン、
- (±) - 2 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリダジン - 3 (2 H) - オン、
- (R) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、
- (S) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、
- (±) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ベンゾニトリル、
- (±) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール、
- (±) - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール、
- 2 - [(2 r) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
- (±) - 2 - (3 - プロモフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール、
- (±) - 2 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
- (±) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール、
- 2 - [(3 R , 4 R) - 3 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
- (±) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピペリジン - 3 - オール、
- 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
- (±) - 2 - (シクロブチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
- (±) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - アミノ] エタノール、
- 2 - (ベンジルオキシ) - N - [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] アセトアミド、
- N - [(1 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 3 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
- N - [(1 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 4 - フェニルブタンアミド、
- ベンジル [(1 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] カルバマート、
- N - [(1 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
- (±) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - (1 H - ピロール - 1 - イル) エタノール、
- (±) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 1 - モルホリン - 4 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル、
- (±) - 3 , 3 ' - (1 - フルオロ - 2 - フェニル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタン

- 1, 1 - ジイル) ジピリジン、
 (±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジピリジン
 - 3 - イルエチル] アゼチジン - 3 - オール、
 (±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジピリジン
 - 3 - イルエチル] アゼチジン - 3 - イルフェニルカルバマート、
(±) - 2 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェ
 ニル) - 1 - (1 - オキシドピリジン - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール
 、
 (±) - 4 - [1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 -
 イルエチル] モルホリン、
 (±) - N - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 2 - ピリジン - 3 - イ
 ルエチル] - 2 - メトキシアセトアミド、
 (±) - 4 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 2 - ピリジン - 3 - イ
 ルエチル] モルホリン、
 (±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル
] ピロリジン - 2 - オン、
 (±) - 4 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル
] モルホリン、
 (±) - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (2,
 2, 2 - トリフルオロエチル) アミン、
 (±) - 4 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエ
 チル] モルホリン、
 (±) - 4 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) モル
 ホリン、
 (±) - 3, 3' - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタ
 ン - 1, 1 - ジイル] ジピリジン、
 (±) - 4 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 2 - ピリジ
 ン - 3 - イルエチル] モルホリン、
 (±) - 4 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]
 モルホリン、
 (±) - 4 - [1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエ
 チル] モルホリン、
 (±) - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (3,
 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミン、
 (±) - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (2,
 2, 2 - トリフルオロエチル) アミン、
 (±) - [1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル
] (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミン、
 (±) - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル
] (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミン、
 (±) - 3, 3' - [2 - (1, 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) - 2 -
 (4 - フルオロフェニル) エタン - 1, 1 - ジイル] ジピリジン、
 (±) - 4 - [1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - フェニル - 2 - ピリジ
 ン - 2 - イルエチル] モルホリン、
 (±) - 4 - [1 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イ
 ルエチル] モルホリン、
 (±) - 6 - (1 - モルホリン - 4 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピ
 リジン - 2 - アミン、
 (±) - - メチル - 6 - (1 - モルホリン - 4 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イ
 ルエチル) ピリジン - 2 - アミン、

10

20

30

40

50

(±) - メチル [6 - (1 - モルホリン - 4 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 - イル] カルバマート、

(±) - [1 - (3 - プロモフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] { [1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] メチル } アミン、

(±) - メチル 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] プロリナート、

(±) - 3 - { 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } ベンゾニトリル、

(±) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - N , N - ジメチルプロリンアミド、

(±) - 1 - [1 - (3 - プロモフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 4 - メチルピペラジン - 2 , 3 - ジオン、

(±) - 3 - [1 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン、

(±) - 3 - [1 - (2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル、

(±) - ベンジル (1 , 2 , 2 - トリピリジン - 3 - イルエチル) カルバマート、

(±) - n - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 2 - フェニルシクロプロパンカルボキサミド、

(±) - 3 - (1 - { [(1 - フェニル - 1 h - ピラゾール - 4 - イル) メチル] アミノ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } ベンゾニトリル、

(R) - 3 - (1 - モルホリン - 4 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル、

(S) - 3 - (1 - モルホリン - 4 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル、

(±) - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 2 - (2 , 2 - トリフルオロエトキシ) エチル] ピリジン、

(±) - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン、

(±) - 3 - [2 - (シクロペンチルオキシ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン、

(±) - 1 - [1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン、

(±) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

(R) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

(S) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

(±) - 2 - [1 - (1 - ピラゾール - 1 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン、

(±) - 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン、

(±) - 2 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン、

(±) - 1 - (1 , 2 , 2 - トリピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

(±) - 2 - [2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - (1 - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル] ピリジン、

(±) - 3 - [2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

10

20

30

40

50

- ル - 1 - イル) エチル] ベンゾニトリル、
 (±) - 1 - [1 (2 H) - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン、
 (±) - 1 - フェニル - 1 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - (1 - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エタノール、
 (±) - 1 - フェニル - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イル - 2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エタノール、
 (±) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾニトリル、
 (±) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、
 (±) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、
 (±) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル) ピラジン - 2 (1 H) - オン、
 (±) - 2 - (6 - プロモピリジン - 3 - イル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エタノール、
 (±) - 3 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン、
 (±) - 3 - [2 - (6 - プロモピリジン - 3 - イル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 3 - イル - 2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - [1 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - (1 - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - [1 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イル - 2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン、
 (±) - 3 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - オキソ - 1 , 3 - オキサジナン - 3 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル、
 (S) - { 1 - [1 - (3 - プロモフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピペリジン - 4 - イル } エタンチオアート、
 (±) - 3 - [1 - (2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - [1 - (2 - オキソモルホリン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシモルホリン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル、
 (±) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - N , N - ビス (1 - { 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] プロリル } ピロリジン - 2 - イル) プロリンアミド、
 (±) - 3 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン、
 (±) - tert - ブチル - 2 - { [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } エチルカルバマート、
 (±) - 3 - [1 - (2 - オキソ - 1 , 3 - オキサジナン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル、
 (±) - N - (2 - { [1 - (3 - プロモフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル

エチル]アミノ}エチル)メタンスルホンアミド、

(±) - 3 - (1 - モルホリン - 4 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル)フェノール、

(±) - 3 - [1 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン、

(±) - N - (2 - { [1 - (3 - プロモフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]アミノ}エチル) - n' - フェニル尿素、

(±) - N - (tert - ブチル) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]プロリンアミド、

(±) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 10
- ピペリジニルプロリンアミド、

(±) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]
- N - シクロヘキシルプロリンアミド、

(±) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]
- N - フェニルプロリンアミド、

(±) - メチル 1 - [1 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン
- 3 - イルエチル]プロリナート、

(±) - 3 - (1 - { [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル]アミノ
ノ} - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル)ベンゾニトリル、

(±) - メチル 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イ
ルエチル]プロリナート、 20

(±) - メチル 1 - [1 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン
- 3 - イルエチル]プロリナート、

(±) - N - {1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエ
チル]ピペリジン - 4 - イル - N - メチルメタンスルホンアミド、

(±) - 3 - [1 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 -
イルエチル]ベンゾニトリル、

(±) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]
ピペリジン - 4 - イルフェニルカルバマート、

(±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル 30
] - N - メチルプロリンアミド、

(±) - N - エチル - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3
- イルエチル]プロリンアミド、

(±) - N - {1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエ
チル]ピペリジン - 4 - イル} - N - メチルシクロプロパンスルホンアミド、

(±) - 3 - [1 - (1 , 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジ
ピリジン - 3 - イルエチル]ベンゾニトリル、

(±) - 3 - [1 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 2
 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチルベンゾニトリル、

(±) - メチル 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチ
ル)プロリナート 40

(±) - N - ブチル - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 -
イルエチル]プロリンアミド、

(±) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]
- N - イソブチルプロリンアミド、

(±) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]
- N - シクロブチルプロリンアミド、

(±) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]
- N - シクロペンチルプロリンアミド、

(±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル 50

-] - N - ピリジン - 2 - イルプロリンアミド、
 (±) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]
 - N - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] プロリンアミド、
 (±) - N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル)
 - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] プロリンアミド、
 (±) - 4 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]
 モルホリン - 2 - オン、
 (±) - N - { 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエ
 チル] ピペリジン - 4 - イル } - N - シクロプロピルメタンスルホンアミド、
 (±) - N - { 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエ
 チル] ピペリジン - 4 - イル } - N - エチルメタンスルホンアミド、
 (±) - N - { 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエ
 チル] ピペリジン - 4 - イル } - N - エチルシクロプロパンスルホンアミド、
 (±) - N - { 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエ
 チル] ピペリジン - 4 - イル } - N - メチルエタンスルホンアミド、
 (±) - メチル 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 2 -
 ピリジン - 3 - イルエチル] プロリナート
 (±) - 2 - { 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル
 エチル] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - ベンズイミダゾール、
 (±) - メチル 1 - [1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジ
 ン - 3 - イルエチル] プロリナート
 (±) - 3 - { 1 - [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 -
 イル] - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } ベンゾニトリル、
 (±) - N - (tert - ブチル) - 1 - [1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] プロリンアミド、
 (±) - 2 - { 1 - [1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン
 - 3 - イルエチル] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - ベンズイミダゾール、
 (±) - tert - ブチル 3 - { [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジ
 ン - 3 - イルエチル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボキシラート、
 (±) - { 1 - [2 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジピリジン - 3 -
 イルエチル] ピロリジン - 2 - イル } メタノール、
 (±) - 3 - (1 - { [(4 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) メチル] ア
 ミノ } - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - (1 - { [(2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] ア
 ミノ } - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - { 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - [(ピリジン - 2 - イルメチル)
 アミノ] エチル } ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - (1 - { [3 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンジル] アミノ } - 2 , 2
 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - { 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - [(キノリン - 3 - イルメチル)
 アミノ] エチル } ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - (1 - { [4 - (メチルチオ) ベンジル] アミノ } - 2 , 2 - ジピリジン
 - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - { 1 - [(2 , 2 - ジメチルペント - 4 - エン - 1 - イル) アミノ] - 2
 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - { 1 - [(4 - プロポキシベンジル) アミノ] - 2 , 2 - ジピリジン - 3
 - イルエチル } ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - { 1 - [(ビフェニル - 4 - イルエチル) アミノ] - 2 , 2 - ジピリジン
 - 3 - イルエチル } ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - { 1 - [(1 - ベンゾチエン - 2 - イルメチル) アミノ] - 2 , 2 - ジピ

10

20

30

40

50

リジン - 3 - イルエチル}ベンゾニトリル、

(±) - 3 - (2, 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - {[3 - (トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}エチル)ベンゾニトリル、

(±) - 3 - {1 - [(4 - シアノベンジル)アミノ] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル}ベンゾニトリル、

(±) - 3 - {1 - [2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 1 - イル] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル}ベンゾニトリル、

(±) - 6 - {1 - [2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 1 - イル] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル}ピリジン - 2 - アミン、

10

(±) - 2 - メトキシ - 6 - {1 - [2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 1 - イル] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル}ピリジン、

(±) - 3 - {2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 1 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル}ピリジン、

(±) - 3 - {1 - [2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 1 - イル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル}ベンゾニトリル、

(±) - 3 - {1 - [2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 1 - イル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル}ベンゾニトリル、

20

(±) - 3 - [1 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]ベンゾニトリル、

(±) - 4 - [2 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル]ベンゾニトリル、

(±) - 4 - {2, 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]エチル}ベンゾニトリル、

(±) - 4 - {1 - [(2 - フルオロエチル)アミノ] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル}ベンゾニトリル、

30

(±) - 4 - {1 - [(2, 2 - ジフルオロエチル)アミノ] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル}ベンゾニトリル、

(±) - N - {1 - [4 - (メチルチオ)フェニル] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル} - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミン、

(±) - N - {1 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル} - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミン、

(±) - 6 - {2, 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]エチル}ピリジン - 2 - アミン、

(±) - N - {1 - [2 - (メチルチオ)フェニル] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル} - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミン、

40

(±) - N - {1 - [2 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル} - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミン、

(±) - N - {1 - [3 - (メチルチオ)フェニル] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル} - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミン、

(±) - N - {1 - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル} - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミン、

(±) - 1 - (2, 3' - ビピリジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエタンアミン、

(±) - 1 - (2, 3' - ビピリジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)エタンアミン、

50

(±) - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン、

(±) - 3 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン、

ベンジル (±) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチルカルバマート、

(±) - 4 - [1 - (2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル、

(±) - ネオペンチル 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチルカルバマート、

(±) - N - { 1 - [2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル] - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } - n - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミン、

(±) - 4 - { 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] エチル } ピリミジン - 2 - アミン、

(±) - 6 - { 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 2 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] エチル } ピリジン - 2 - アミン、

(±) - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 1 - { 2 - [メチル (ピリジン - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル } - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 3 , 3 ' , 3 ' ' - [2 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) エタン - 1 , 1 , 2 - トリイル] トリピリジン、

(±) - 3 - [2 - ピリジン - 2 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イル - 2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾニトリル、

(±) - 2 - [2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) エチル] ピリジン、

(±) - 4 - { 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル } モルホリン、

(±) - 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリミジン - 2 - アミン及び

(±) - 6 - [1 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 - アミン

からなる群から選択される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、広範に、カリウムチャンネル阻害剤として有用である化合物に関する。このクラスの化合物は、心不整脈などを治療及び予防するための K v 1 . 5 アンタゴニストとして有用であり得る。

【0002】

心房性細動 (A F) は、臨床業務において最も一般的な持続的心不整脈であり、集団の加齢とともに有病率が増加する傾向がある。A F が致命的であることは稀であるが、心機能を損い、うっ血性心不全、血栓塞栓症又は心室性細動の発症などの合併症をもたらし得る。

【0003】

現在入手可能な抗不整脈薬が、心室性及び心房性 / 上心室性不整脈の治療のために開発されている。悪性の心室性不整脈は、直ちに命に危険を及ぼすので、緊急の治療が必要である。心室性不整脈のための薬物治療には、クラス I a (例えば、プロカインアミド、キニジン)、クラス I c (例えば、フレカイニド (f l e c a i n i d e)、プロパフェノン) 及びクラス I I I (アミオダロン) 剤が含まれ、これらは、催不整脈の著しいリスク

10

20

30

40

50

を呈する。これらのクラスⅠ及びⅢⅢ薬物は、ＡＦを洞律動へ変換し、ＡＦの再発を予防することが示されているが（Mounsey, JP, DiMarco, JP, Circulation, 102:2665-2670）、致死的な心室性不整脈を引き起こす許容できないリスクを呈するため、死亡率を増加させ得る（Pratt, CM, Moye, LA, Am J. Cardiol, 65:20B-29B, 1990; Waldo et al, Lancet, 348:7-12, 1996; Torp-Pedersen et al, Expert Opin. Invest. Drugs, 9:2695-2704, 2000）。これらの観察は、心房性不整脈を治療するための、より安全且つより効果的な薬物を開発に対する明瞭で、未だ満たされていない医学的要求があることを示している。クラスⅢⅢ抗不整脈薬は、心臓の伝導又は収縮機能を著しく低下させることなく、ＡＰＤの選択的な延長を引き起こす。心房性細動での臨床的使用について承認されている唯一の選択的クラスⅢⅢ薬は、ドフェチリドであり、 I_{Kr} （ヒトでは、心房と心室の両方に見られる I_K の迅速に活性化される成分）を遮断することによって、その抗不整脈効果を媒介する（Mounsey, JP, DiMarco, JP, Circulation, 102:2665-2670）。 I_{Kr} 遮断薬は、伝導そのものに影響を与えずに、心房と心室の両方で、ＡＰＤ及び不応状態を増加するので、理論的には、ＡＦのような不整脈を治療するための有用な薬剤となり得る可能性を秘めている（Torp-Pedersen, et al, Expert Opin. Invest. Drugs, 9:2695-2704, 2000）。しかしながら、これらの薬剤は、遅い心拍数で不整脈を亢進するリスクが増大する大きな傾向を有している。

【0004】

超迅速な遅延した整流 K^+ 電流（ I_{Kur} ）は、ヒトの心房に特異的に観察され、心室では観察されない。ヒト心房での I_{Kur} の分子的相关物は、 $Kv1.5$ と表記されるカリウムチャンネルである。 I_{Kur} は、ヒト心房での再分極に著しく寄与していると考えられている。その結果、 $Kv1.5$ を遮断する化合物である I_{Kur} の特異的遮断薬は、脱分極後の不整脈の発生及び現行のクラスⅢⅢ薬物を用いた治療中に観察される後天的ＱＴ延長症候群の原因となる心室の再分極の遅延を引き起こさずに、ヒト心房での再分極を遅延させることを通じて不応状態を延長することによって、他の化合物の欠点を克服する。これらの特性を示す $Kv1.5$ 遮断薬が記載されている（Peukert et al, J. Med. Chem., 46:486-498, 2003; Knobloch et al, Naunyn-Schmedieberg's Arch. Pharmacol. 366:482-287, 2002; Merck & Co., Inc. WO0224655, 2002）。

【0005】

本発明に記載されている化合物は、 $Kv1.5$ アンタゴニストの新規構造的クラスに相当する。

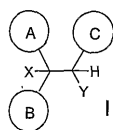
【発明の開示】

【0006】

本発明は、 $Kv1.5$ カリウムチャンネルを拮抗する式Ⅰの化合物に関する。

【0007】

【化5】



【0008】

本発明の化合物は、心不整脈などの治療及び予防において有用である。式Ⅰの化合物及び薬学的担体を含む薬学的製剤も、本発明の範囲に属する。

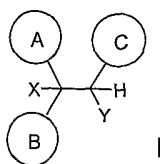
【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 0 9 】

本発明は、式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む。

【 0 0 1 0 】

【 化 6 】



10

(式中、

A は、

1) アリール環、

2) ヘテロアリール環 (ヘテロアリール環への結合点は炭素原子であり、ヘテロアリール環は、

a) N、O 又は S からなる群から選択される 1、2、3 又は 4 個の複素原子環原子を有する 5 員の不飽和単環式環、

b) N、O 又は S からなる群から選択される 1、2、3 又は 4 個の複素原子環原子を有する 6 員の不飽和単環式環、及び

c) N、O 又は S からなる群から選択される 1、2、3 又は 4 個の複素原子環原子を有する 8 員、9 員又は 10 員の不飽和二環式環、
からなる群から選択され；

20

3) $C_1 - C_{10}$ アルキル (任意の安定な原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、

4) $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル環 (任意の安定な環原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、並びに

5) N、O 及び S からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の複素原子環原子を有する 4 ないし 6 員の飽和複素環式環、
からなる群から選択され、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及び飽和複素環式環は、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、任意の安定な S 又は N ヘテロアリール又は複素環式環原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており；

30

B は、ヘテロアリール環であり、ヘテロアリール環への結合点は、炭素原子であり、並びに、

ヘテロアリール環は、

a) N、O 又は S からなる群から選択される 1、2、3 又は 4 個の複素原子環原子を有する不飽和 5 員単環式環、

b) N、O 又は S からなる群から選択される 1、2、3 又は 4 個の複素原子環原子を有する不飽和 6 員単環式環、及び

40

c) N、O 又は S からなる群から選択される 1、2、3 又は 4 個の複素原子環原子を有する 8 員、9 員又は 10 員の不飽和二環式環、
からなる群から選択され；

前記ヘテロアリール環は、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、任意の安定な S 又は N ヘテロアリール環原子は、置換されていないか、又はオキソで置換されており；

C は、

1) アリール環 (任意の安定なアリール環原子は、独立に、置換されていないか、又は

50

R^4 から選択される基で置換されている。)、

2) ヘテロアリール環 (ヘテロアリール環への結合点は炭素原子であり、ヘテロアリール環は、

a) N、O 又は S からなる群から選択される 1、2、3 又は 4 個の複素原子環原子を有する不飽和 5 員単環式環、

a) N、O 又は S からなる群から選択される 1、2、3 又は 4 個の複素原子環原子を有する不飽和 6 員単環式環、及び

c) N、O 又は S からなる群から選択される 1、2、3 又は 4 個の複素原子環原子を有する 8 員、9 員又は 10 員の不飽和二環式環、

からなる群から選択される。)、

10

3) $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル環 (任意の安定な環原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、

4) N、O 及び S からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の複素原子環原子を有する 4 ないし 6 員の飽和複素環式環 (任意の安定な環原子は、独立に、非置換であるか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、

5) $C_1 - C_{10}$ アルキル (任意の安定な原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、

6) $C(O)R^5$ 、

7) $C(O)OR^5$ 、及び

8) $C(O)N(R^5)_2$ (2つの R^5 基は、環を形成するために連結されることがで

20

きる。)、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及び飽和複素環式環は、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、任意の安定な S 又は N ヘテロアリール又は複素環式環原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており、

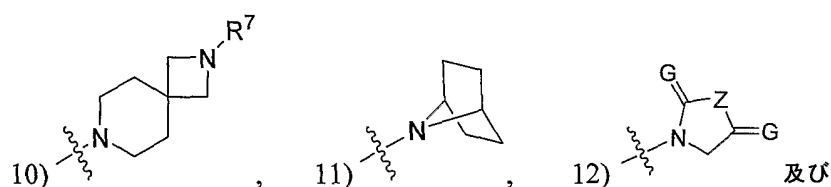
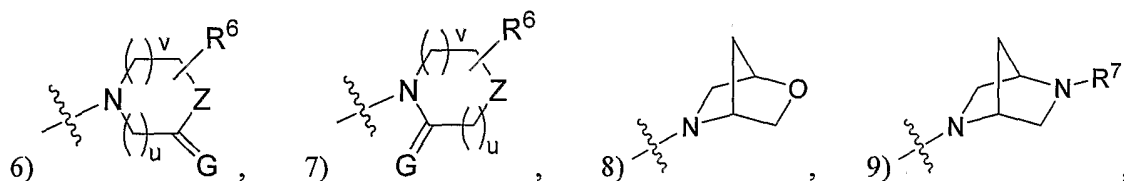
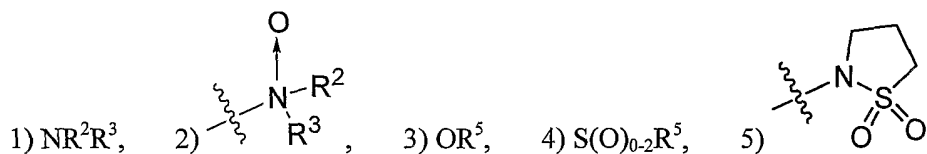
X は、H、 OR^5 、 NR^5R^5 、F、CN、 $S(O)_{0-2}R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 及び $C(O)N(R^5)_2$ からなる群から選択され、

Y は、

30

【0011】

【化 7】



13) 含窒素ヘテロアリール環（ヘテロアリール環への結合点は、窒素原子であり、並びに、ヘテロアリール環は、

a) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する5員の不飽和単環式環、

b) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する6員の不飽和単環式環、及び

c) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する8員、9員又は10員の不飽和二環式環、
からなる群から選択され；

前記含窒素ヘテロアリール環は、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、任意の安定なS又はNヘテロアリール又は複素環式環原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており；

Gは、これが出現するごとに、 H_2 及びOからなる群から独立に選択され；

Zは、 $\text{C}(\text{R}^6)_2$ 、 NR^5 、 $\text{NC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{NC}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NC}(\text{O})_{1-2}\text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)$
 $= \text{C}(\text{R}^6)-$ 及びOからなる群から選択され；

R^a は、これが出現するそれぞれの事例において、

1) 水素、

2) $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、

3) ハロゲン、

4) アリール、

5) 複素環、

6) $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、及び

7) OR^5

からなる群から独立に選択され、

前記アルキル、アリール、複素環及びシクロアルキルは、非置換であるか、又は R^6 から選択される少なくとも1つの置換基で必要に応じて置換されており；

R^2 及び R^3 は、独立に、

1) 水素、

10

20

30

40

50

- 2) $(CR^a_2)_n OR^5$ 、
- 3) $(CR^a_2)_n N(R^5)_2$ 、
- 4) $(CR^a_2)_n C(O)R^5$ 、
- 5) $(CR^a_2)_n C(O)OR^5$ 、
- 6) $(CR^a_2)_n R^5$ 、
- 7) $(CR^a_2)_n C(O)_m R^5$ 、
- 8) $(CR^a_2)_n S(O)_m N(R^5)_2$ 、
- 9) $C(O)R^5$ 、
- 10) $C(O)OR^5$ 、
- 11) $C(O)N(R^5)_2$ 、
- 12) $S(O)_m R^5$ 、
- 13) $S(O)_m N(R^5)_2$ 、
- 14) $(CR^a_2)_n N(R^5)(CR^a_2)_n C(O)N(R^5)_2$ 、
- 15) $(CR^a_2)_n C(O)N(R^5)_2$ 、
- 16) $(CR^a_2)_n N(R^5)(CR^a_2)_n C(O)O(R^5)$ 、及び
- 17) $(CR^a_2)_n N(R^5)S(O)_m R^5$

10

からなる群から選択され：

R^4 は、これが出現するそれぞれの事例において、独立に、

- 1) 水素、
- 2) ハロゲン、
- 3) NO_2 、
- 4) CN 、
- 5) $CR^4 = C(R^5)_2$ 、
- 6) $C-CR^5$ 、
- 7) $(CR^a_2)_n OR^5$ 、
- 8) $(CR^a_2)_n N(R^5)_2$ 、
- 9) $(CR^a_2)_n C(O)R^5$ 、
- 10) $(CR^a_2)_n C(O)OR^5$ 、
- 11) $(CR^a_2)_n R^5$ 、
- 12) $(CR^a_2)_n C(O)_m R^5$ 、
- 13) $(CR^a_2)_n S(O)_m N(R^5)_2$ 、
- 14) $OS(O)_m R^5$ 、
- 15) $N(R^5)C(O)R^5$ 、
- 16) $N(R^5)S(O)_m R^5$ 、
- 17) $(CR^a_2)_n N(R^6)R^5$ 、
- 18) $(CR^a_2)_n N(R^5)(CR^a_2)_n C(O)N(R^5)_2$ 、
- 19) $(CR^a_2)_n N(R^5)(CR^a_2)_n C(O)O(R^5)$ 、
- 20) $N(R^5)(CR^a_2)_n R^5$ 、
- 21) $N(R^5)(CR^a_2)_n N(R^5)_2$ 、及び
- 22) $(CR^a_2)_n C(O)N(R^5)_2$

20

30

からなる群から選択され；

R^5 は、これが出現するそれぞれの事例において、独立に、

- 1) 水素、
- 2) 置換されていない若しくは置換された $C_1 - C_6$ アルキル、
- 3) 置換されていない若しくは置換された $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、
- 4) 置換されていない若しくは置換されたアリール、
- 5) 置換されていない若しくは置換された複素環、
- 6) CF_3 、
- 7) 置換されていない若しくは置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、及び
- 8) 置換されていない若しくは置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、

50

又は、 R^5 が、 R^5 で二置換された窒素原子に結合されている場合には、各 R^5 は、 C_1 - C_6 アルキルから独立に選択され、且つ窒素原子は、各 R^5 と一緒に環を形成し；
 R^6 は、これが出現するそれぞれの事例において、独立に、

- 1) 水素、
- 2) 置換されていない又は置換された C_1 - C_6 アルキル、
- 3) ハロゲン、
- 4) OR^5 、
- 5) CF_3 、
- 6) 置換されていない又は置換されたアリール、
- 7) 置換されていない又は置換された C_3 - C_{10} シクロアルキル、
- 8) 置換されていない又は置換された複素環、
- 9) $S(O)_m N(R^5)_2$ 、
- 10) $C(O)OR^5$ 、
- 11) $C(O)R^5$ 、
- 12) CN 、
- 13) $C(O)N(R^5)_2$ 、
- 14) $N(R^5)C(O)R^5$ 、
- 15) $N(R^5)C(O)OR^5$ 、
- 16) $N(R^5)C(O)N(R^5)_2$ 、
- 17) $OC(O)N(R^5)_2$ 、
- 18) $S(O)_m R^5$ 、
- 19) $OS(O)_m R^5$ 、
- 20) NO_2 、
- 21) $N(R^5)_2$ ；
- 22) $SC(O)R^5$ 、
- 23) $N(R^5)S(O)_m R^5$ 、

10

20

からなる群から選択され、

R^7 は、独立に、

- 1) $S(O)_m N(R^5)_2$ 、
- 2) $C(O)OR^5$ 、
- 3) $C(O)R^5$ 、
- 4) $C(O)N(R^5)_2$ 、及び
- 5) $S(O)_m R^5$ 、

30

からなる群から選択され；

m は、独立に、0、1又は2であり；

n は、独立に、0、1、2、3、4、5又は6であり；

u は、0、1又は2であり；

v は、0、1又は2である。）

本発明の実施形態は、

B が、ヘテロアリール環であり、ヘテロアリール環への結合点は、炭素原子であり、並びにヘテロアリール環は、ピリジン及びピリミジンからなる群から選択され、ヘテロアリール環は、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、 N ヘテロアリール環原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており；

40

X が、水素、 OH 、 OCH_3 及び F からなる群から選択される、化合物又は薬学的に許容されるその塩である。

【0012】

本発明の好ましい実施形態は、

A が、

- 1) フェニル環、

50

2) ピリジル環であり、ピリジル環の結合点は、炭素原子であり、並びに

3) $C_1 - C_{10}$ アルキル (任意の安定な原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、
からなる群から選択され；

フェニル環及びピリジル環が、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、Nピリジル環原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており；並びに

Cが、

1) アリール環 (任意の安定なアリール環原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、

10

2) ヘテロアリール環 (ヘテロアリール環への結合点は炭素原子であり、ヘテロアリール環は、

a) N、O又はSからなる群から選択される1、2又は3個の複素原子環原子を有する5員の不飽和単環式環、

b) 1又は2個のN原子を有する6員の不飽和単環式環、及び

c) N、O又はSからなる群から選択される1又は2個の複素原子環原子を有する8員、9員又は10員の不飽和二環式環、
からなる群から選択され；

任意の安定な原子は、独立に、非置換であるか、又は R^4 から選択される基で置換されており、

20

3) シクロプロピル環 (任意の安定な環原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、

4) N及びOからなる群から選択される1又は2個の複素原子環原子を有する4ないし6員の飽和複素環式環 (任意の安定な環原子は、独立に、非置換であるか、又は R^4 から選択される基で置換されており)、並びに

5) $C_1 - C_6$ アルキル (任意の安定な原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、

からなる群から選択される、化合物又は薬学的に許容されるその塩である。

【0013】

30

本発明のより好ましい実施形態は、

Bが、ピリジル環であり、ピリジル環への結合点は、炭素原子であり、並びにピリジル環は、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、N原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており；

Xが、水素、OH、 OCH_3 及びFからなる群から選択され；

Aが、

1) フェニル環、

2) ピリジル環 (ピリジル環への結合点は、炭素原子である。)、並びに

3) $-C(CH_3)_3$ 、

40

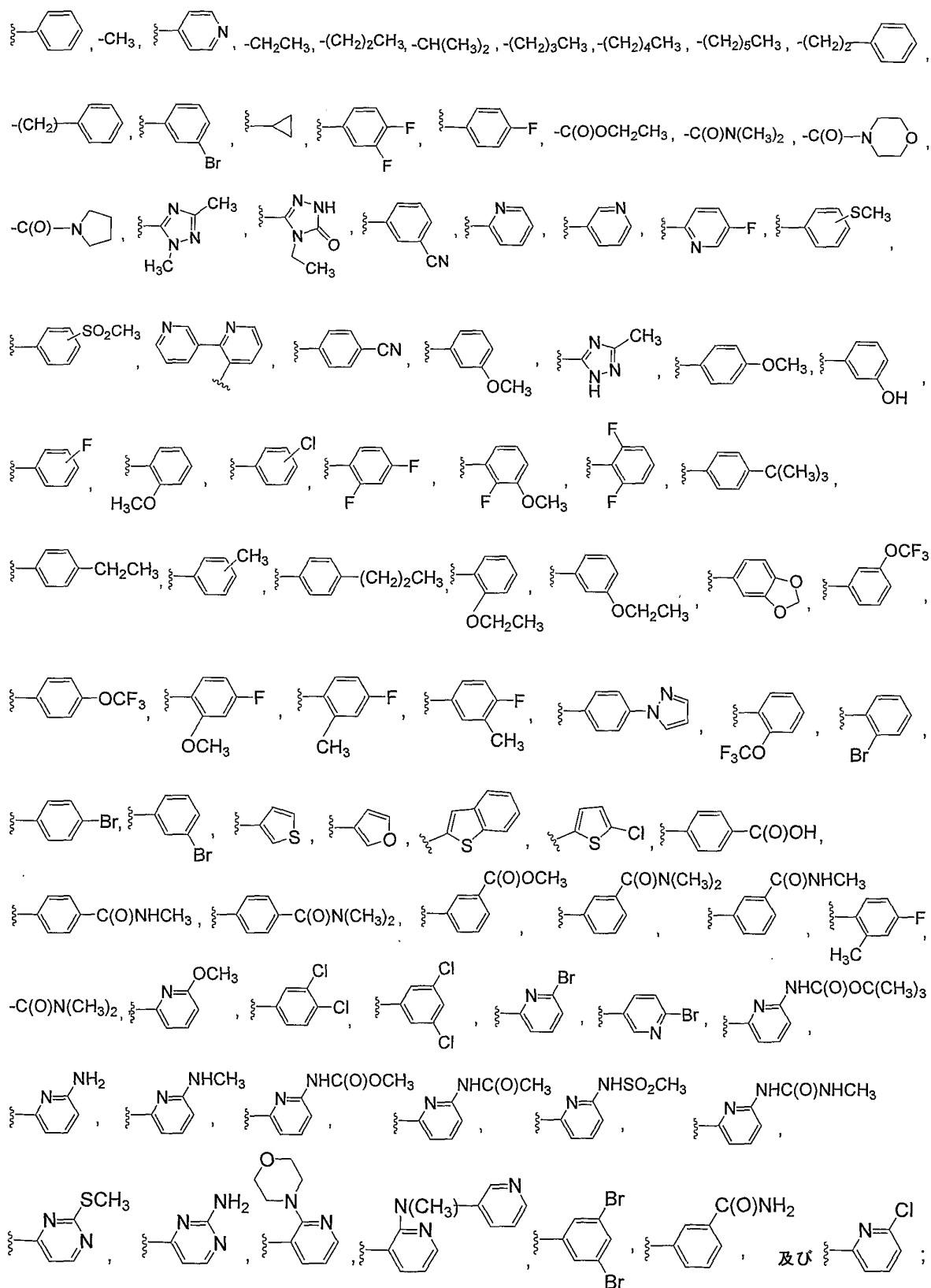
からなる群から選択され、

フェニル環及びピリジル環が、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、Nピリジル環原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており；

Cが、

【0014】

【化 8】



10

20

30

40

からなる群から選択され、

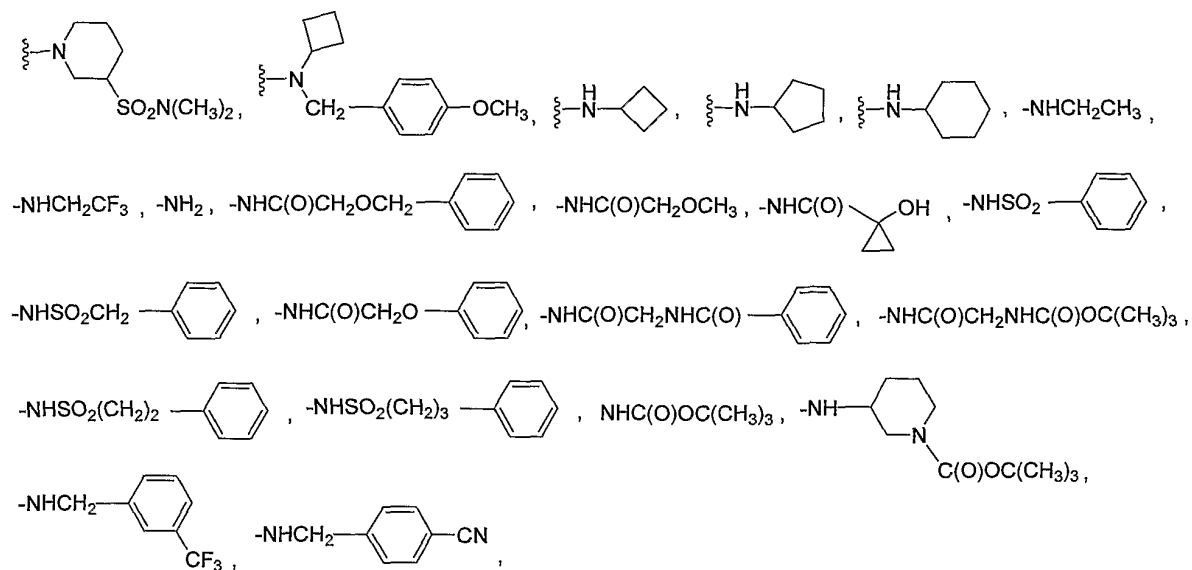
Y は、

【 0 0 1 5 】

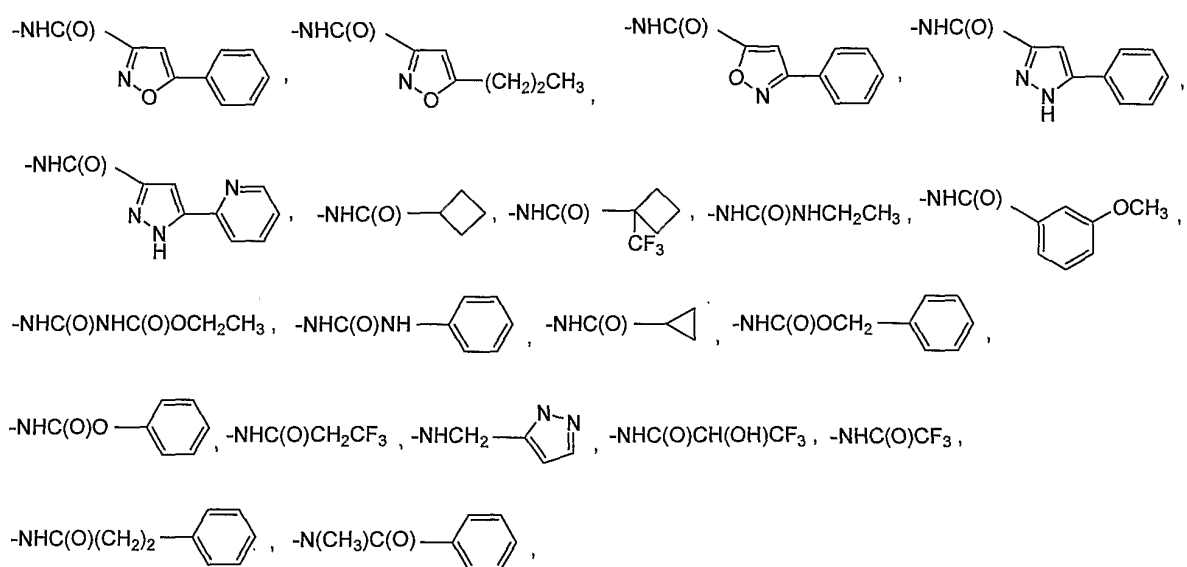
[illegible]

20

30

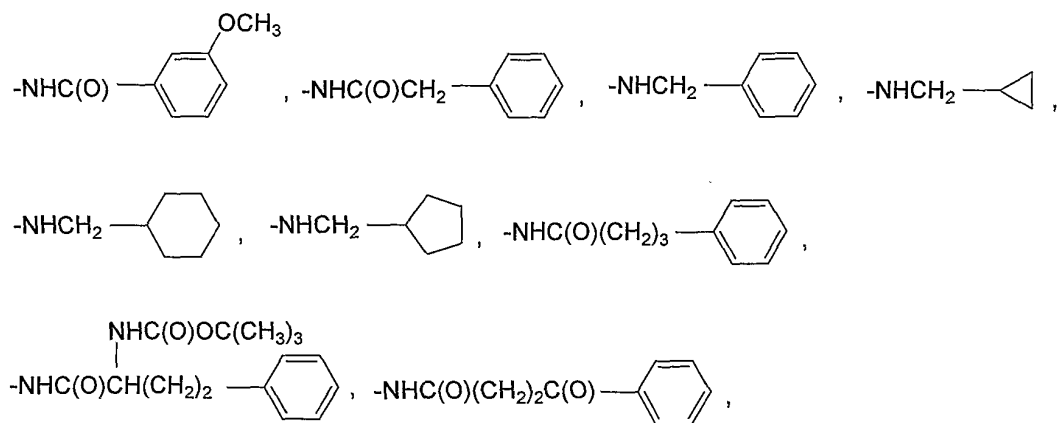


10

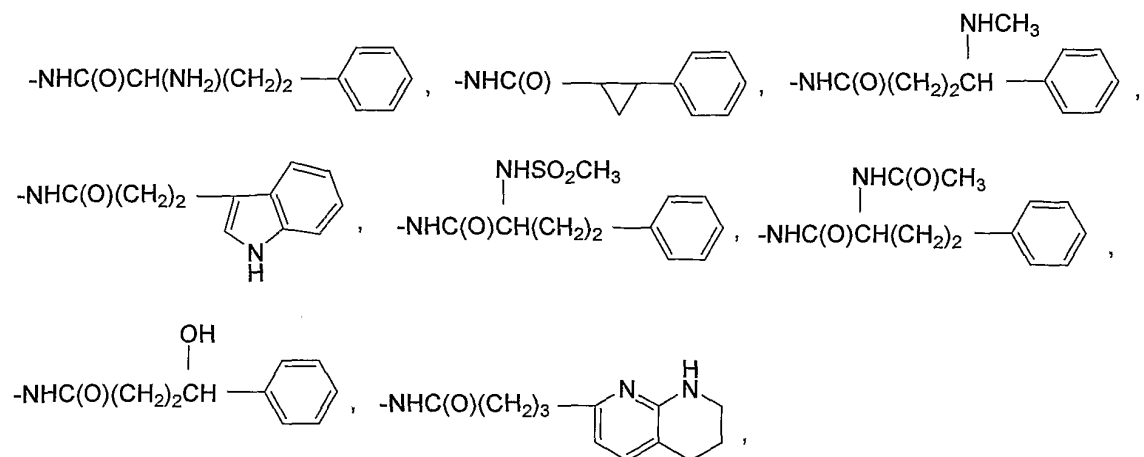


20

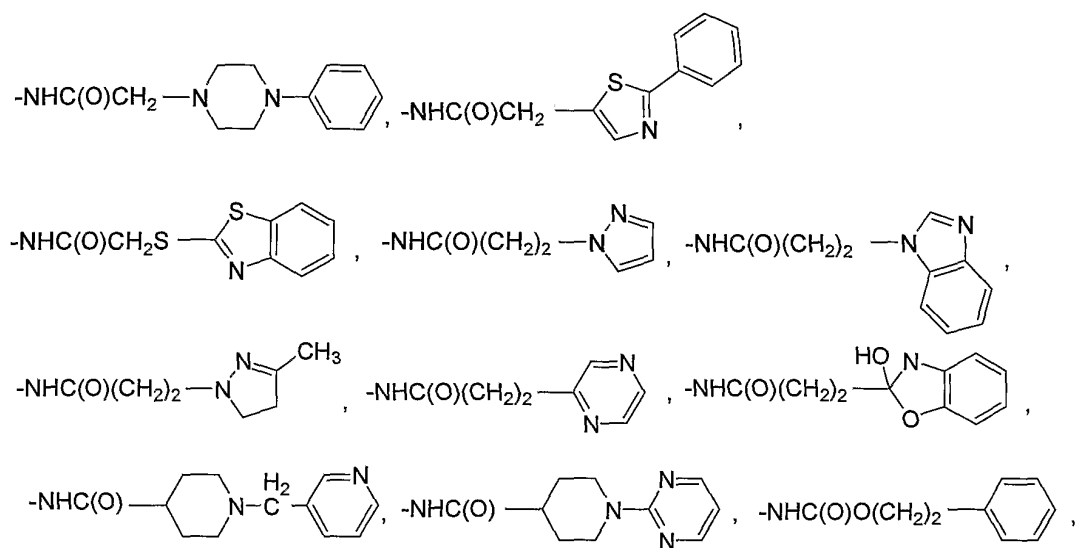
30



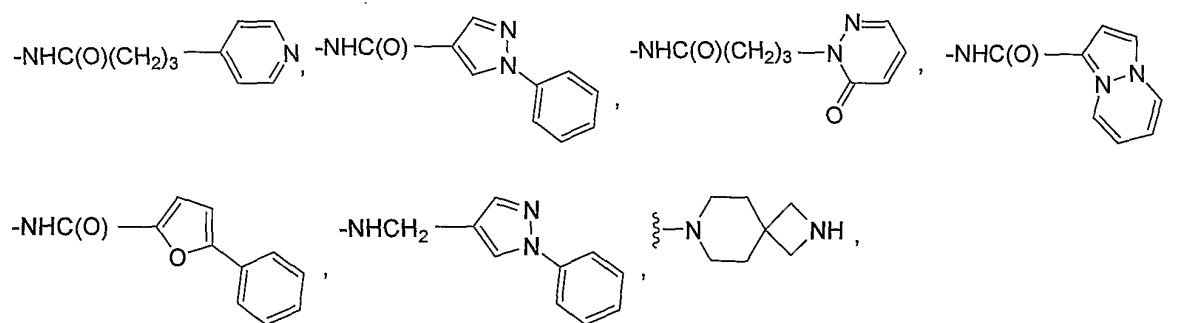
40



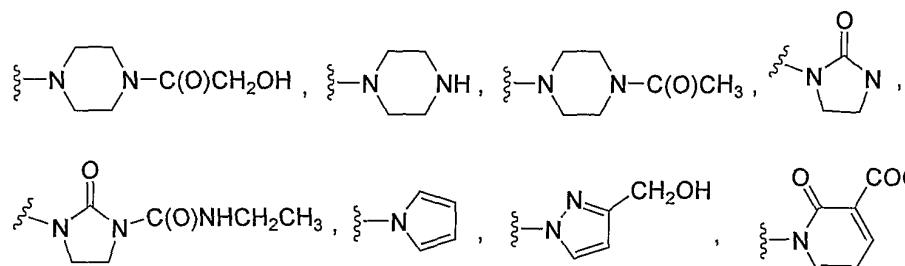
10



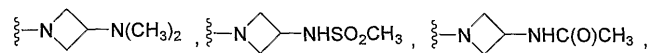
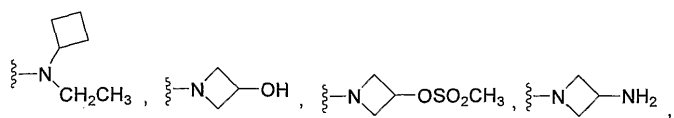
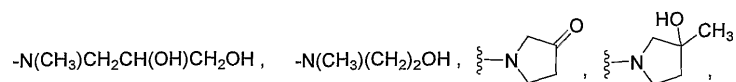
20



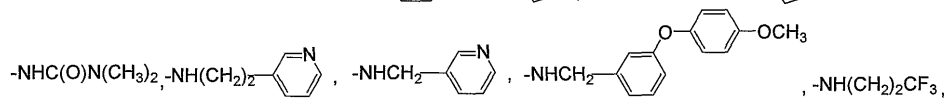
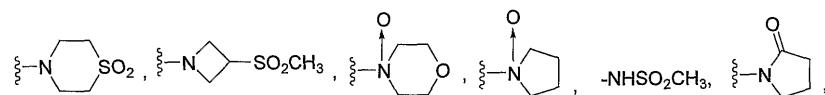
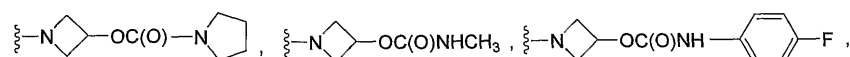
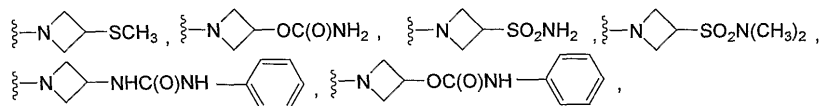
30



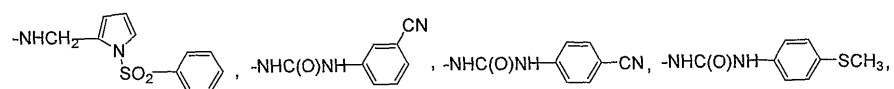
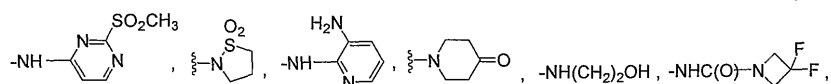
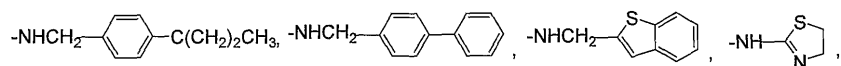
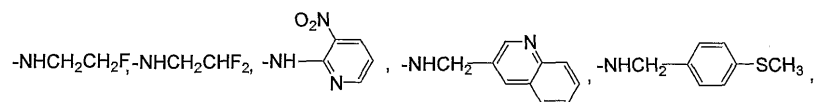
40



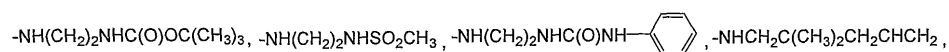
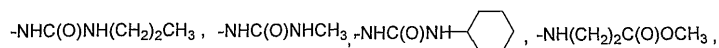
10

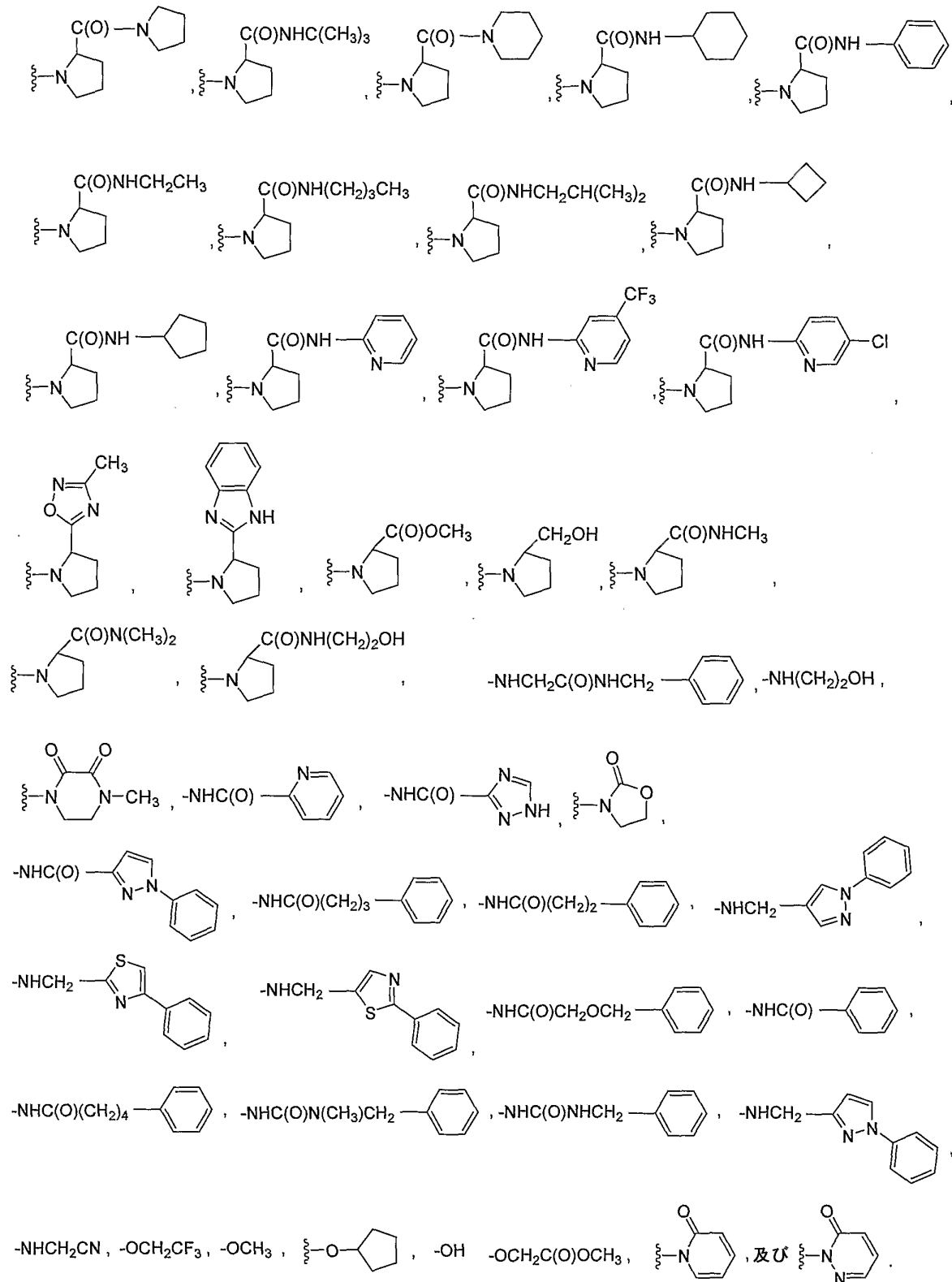


20



30





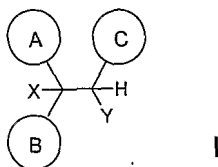
からなる群から選択される、化合物又は薬学的に許容されるその塩である。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の実施形態は、式 I の化合物を含む。

【 0 0 1 7 】

【化 10】



(式中、

Aは、

1) アリール環、

2) ヘテロアリール環 (ヘテロアリール環への結合点は炭素原子であり、ヘテロアリール環は、

a) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する5員の不飽和単環式環、

b) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する6員の飽和単環式環、及び

c) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する8員、9員又は10員の飽和二環式環、
からなる群から選択され；

3) $C_1 - C_{10}$ アルキル (任意の安定な原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、

4) $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル環 (任意の安定な環原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、並びに

5) N、O及びSからなる群から選択される1、2又は3個の複素原子環原子を有する4ないし6員の飽和複素環式環、
からなる群から選択され、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及び飽和複素環式環は、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、任意の安定なS又はNヘテロアリール又は複素環式環原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており；

Bは、ヘテロアリール環であり、ヘテロアリール環への結合点は、炭素原子であり、並びに、

ヘテロアリール環は、

a) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する不飽和5員単環式環、

b) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する飽和6員単環式環、及び

c) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する8員、9員又は10員の飽和二環式環、
からなる群から選択され；

前記ヘテロアリール環は、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、任意の安定なS又はNヘテロアリール環原子は、置換されていないか、又はオキソで置換されており；

Cは、

1) アリール環 (任意の安定なアリール環原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、

2) ヘテロアリール環 (ヘテロアリール環への結合点は炭素原子であり、ヘテロアリール環は、

10

20

30

40

50

a) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する不飽和5員単環式環、

a) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する不飽和6員単環式環、及び

c) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する8員、9員又は10員の不飽和二環式環、

からなる群から選択される。)、

3) $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル環(任意の安定な環原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、

4) N、O及びSからなる群から選択される1、2又は3個の複素原子環原子を有する4ないし6員の飽和複素環式環(任意の安定な環原子は、独立に、非置換であるか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、

5) $C_1 - C_{10}$ アルキル(任意の安定な原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。)、

6) $C(O)R^5$ 、

7) $C(O)OR^5$ 、及び

8) $C(O)N(R^5)_2$ (2つの R^5 基は、環を形成するために連結されることができ。)、

からなる群から選択され、

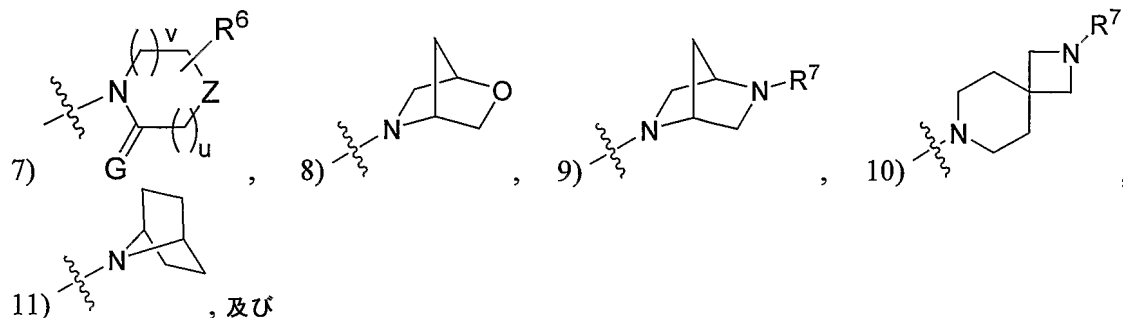
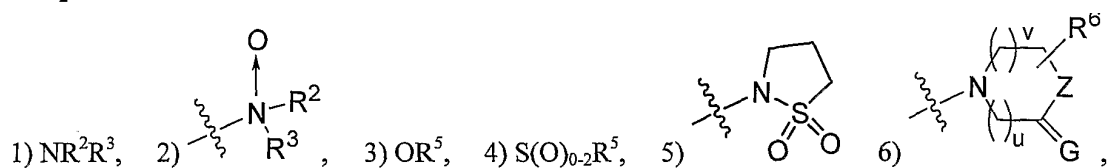
前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及び飽和複素環式環は、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、任意の安定なS又はNヘテロアリール又は複素環式環原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており、

Xは、H、 OR^5 、 NR^5R^5 、F、CN、 $S(O)_{0-2}R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 及び $C(O)N(R^5)_2$ からなる群から選択され、

Yは、

【0018】

【化11】



12) 含窒素ヘテロアリール環(ヘテロアリール環への結合点は、窒素原子であり、並びに、ヘテロアリール環は、

a) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する5員の不飽和単環式環、

b) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する6員の不飽和単環式環、及び

c) N、O又はSからなる群から選択される1、2、3又は4個の複素原子環原子を有する8員、9員又は10員の不飽和二環式環、
からなる群から選択され；

前記含窒素ヘテロアリール環は、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、任意の安定なS又はNヘテロアリール又は複素環式環原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており；

Gは、 H_2 及びOからなる群から独立に選択され；

Zは、 $C(R^6)_2$ 、 NR^5 、 $NC(O)R^5$ 、 $NC(O)OR^5$ 、 $NC(O)N(R^5)_2$ 、 $NC(O)_{1-2}R^5$ 、 $S(O)_{0-2}$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-C(R^5)$ 10
) = $C(R^6)-$ 及びOからなる群から選択され；

R^a は、これが出現するそれぞれの事例において、

- 1) 水素、
- 2) $C_1 - C_6$ アルキル、
- 3) ハロゲン、
- 4) アリール、
- 5) 複素環、
- 6) $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、及び
- 7) OR^5

からなる群から独立に選択され、

20

前記アルキル、アリール、複素環及びシクロアルキルは、非置換であるか、又は R^6 から選択される少なくとも1つの置換基で必要に応じて置換されており；

R^2 及び R^3 は、独立に、

- 1) 水素、
- 2) $(CR^a_2)_n OR^5$ 、
- 3) $(CR^a_2)_n N(R^5)_2$ 、
- 4) $(CR^a_2)_n C(O)R^5$ 、
- 5) $(CR^a_2)_n C(O)OR^5$ 、
- 6) $(CR^a_2)_n R^5$ 、
- 7) $(CR^a_2)_n C(O)_m R^5$ 、
- 8) $(CR^a_2)_n S(O)_m N(R^5)_2$ 、
- 9) $C(O)R^5$ 、
- 10) $C(O)OR^5$ 、
- 11) $C(O)N(R^5)_2$ 、
- 12) $S(O)_m R^5$ 、
- 13) $S(O)_m N(R^5)_2$ 、
- 14) $(CR^a_2)_n N(R^5)(CR^a_2)_n C(O)N(R^5)_2$ 、
- 15) $(CR^a_2)_n C(O)N(R^5)_2$ 、

30

からなる群から選択され；

R^4 は、これが出現するそれぞれの事例において、独立に、

40

- 1) 水素、
- 2) ハロゲン、
- 3) NO_2 、
- 4) CN 、
- 5) $CR^4 = C(R^5)_2$ 、
- 6) $C - CR^5$ 、
- 7) $(CR^a_2)_n OR^5$ 、
- 8) $(CR^a_2)_n N(R^5)_2$ 、
- 9) $(CR^a_2)_n C(O)R^5$ 、
- 10) $(CR^a_2)_n C(O)OR^5$ 、

50

- 11) $(CR^a_2)_n R^5$ 、
- 12) $(CR^a_2)_n C(O)_m R^5$ 、
- 13) $(CR^a_2)_n S(O)_m N(R^5)_2$ 、
- 14) $OS(O)_m R^5$ 、
- 15) $N(R^5)C(O)R^5$ 、
- 16) $N(R^5)S(O)_m R^5$ 、
- 17) $(CR^a_2)_n N(R^6)R^5$ 、
- 18) $(CR^a_2)_n N(R^5)(CR^a_2)_n C(O)N(R^5)_2$ 、
- 19) $(CR^a_2)_n N(R^5)(CR^a_2)_n C(O)O(R^5)$ 、
- 20) $N(R^5)(CR^a_2)_n R^5$ 、
- 21) $N(R^5)(CR^a_2)_n N(R^5)_2$ 、及び
- 22) $(CR^a_2)_n C(O)N(R^5)_2$

10

からなる群から選択され；

R^5 は、これが出現するそれぞれの事例において、独立に、

- 1) 水素、
- 2) 置換されていない若しくは置換された $C_1 - C_6$ アルキル、
- 3) 置換されていない若しくは置換された $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、
- 4) 置換されていない若しくは置換されたアリール、
- 5) 置換されていない若しくは置換された複素環、
- 6) CF_3 、
- 7) 置換されていない若しくは置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、及び
- 8) 置換されていない若しくは置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、

20

又は、 R^5 が、 R^5 で二置換された窒素原子に結合されている場合には、各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキルから独立に選択され、且つ窒素原子は、各 R^5 と一緒に環を形成し；

R^6 は、これが出現するそれぞれの事例において、独立に、

- 1) 水素、
- 2) 置換されていない又は置換された $C_1 - C_6$ アルキル、
- 3) ハロゲン、
- 4) OR^5 、
- 5) CF_3 、
- 6) 置換されていない又は置換されたアリール、
- 7) 置換されていない又は置換された $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、
- 8) 置換されていない又は置換された複素環、

30

- 9) $S(O)_m N(R^5)_2$ 、
- 10) $C(O)OR^5$ 、
- 11) $C(O)R^5$ 、
- 12) CN 、
- 13) $C(O)N(R^5)_2$ 、
- 14) $N(R^5)C(O)R^5$ 、
- 15) $N(R^5)C(O)OR^5$ 、
- 16) $N(R^5)C(O)N(R^5)_2$ 、
- 17) $OC(O)N(R^5)_2$ 、
- 18) $S(O)_m R^5$ 、
- 19) $OS(O)_m R^5$ 、
- 20) NO_2 、
- 21) $N(R^5)_2$ 、

40

からなる群から選択され、

R^7 は、独立に、

- 1) $S(O)_m N(R^5)_2$ 、
- 2) $C(O)OR^5$ 、

50

- 3) $C(O)R^5$ 、
- 4) $C(O)N(R^5)_2$ 、及び
- 5) $S(O)_mR^5$ 、

からなる群から選択され；

mは、独立に、0、1又は2であり；

nは、独立に、0、1、2、3、4、5又は6であり；

uは、0、1又は2であり；

vは、0、1又は2である。）

本発明の実施形態は、Bが、ヘテロアリール環であり、ヘテロアリール環への結合点は、炭素原子であり、並びにヘテロアリール環が、ピリジン及びピリミジンからなる群から選択され、ヘテロアリール環が、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、Nヘテロアリール環原子が、非置換であるか、又はオキソで置換されており；

Xが、水素、OH、 OCH_3 及びFからなる群から選択される、化合物である。

【0019】

本発明の好ましい実施形態は、

Aが、

1) フェニル環、

2) ピリジル環であり、ピリジル環の結合点は、炭素原子であり、並びに

3) $C_1 - C_{10}$ アルキル（任意の安定な原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。）；

からなる群から選択され；

フェニル環及びピリジル環が、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、Nピリジル環原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており；並びに

Cが、

1) アリール環（任意の安定なアリール環原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。）；

2) ヘテロアリール環（ヘテロアリール環への結合点は炭素原子であり、ヘテロアリール環は、

a) N、O又はSからなる群から選択される1、2又は3個の複素原子環原子を有する5員の不飽和単環式環、

b) ピリジン、及び

c) N、O又はSからなる群から選択される1又は2個の複素原子環原子を有する8員、9員又は10員の不飽和二環式環、

からなる群から選択され；

3) シクロプロピル環（任意の安定な環原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。）；

4) N及びOからなる群から選択される1又は2個の複素原子環原子を有する4ないし6員の飽和複素環式環（任意の安定な環原子は、独立に、非置換であるか、又は R^4 から選択される基で置換されており）；並びに

5) $C_1 - C_6$ アルキル（任意の安定な原子は、独立に、置換されていないか、又は R^4 から選択される基で置換されている。）；

からなる群から選択される、

化合物である。

【0020】

本発明のさらに好ましい実施形態は、

B が、ピリジル環であり、ピリジル環への結合点は、炭素原子であり、並びにピリジル環は、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、N 原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており；

X が、水素、OH、 OCH_3 及び F からなる群から選択され；

A が、

1) フェニル環、

2) ピリジル環 (ピリジル環への結合点は、炭素原子である。)、並びに

3) $-C(CH_3)_3$ 、

からなる群から選択され、

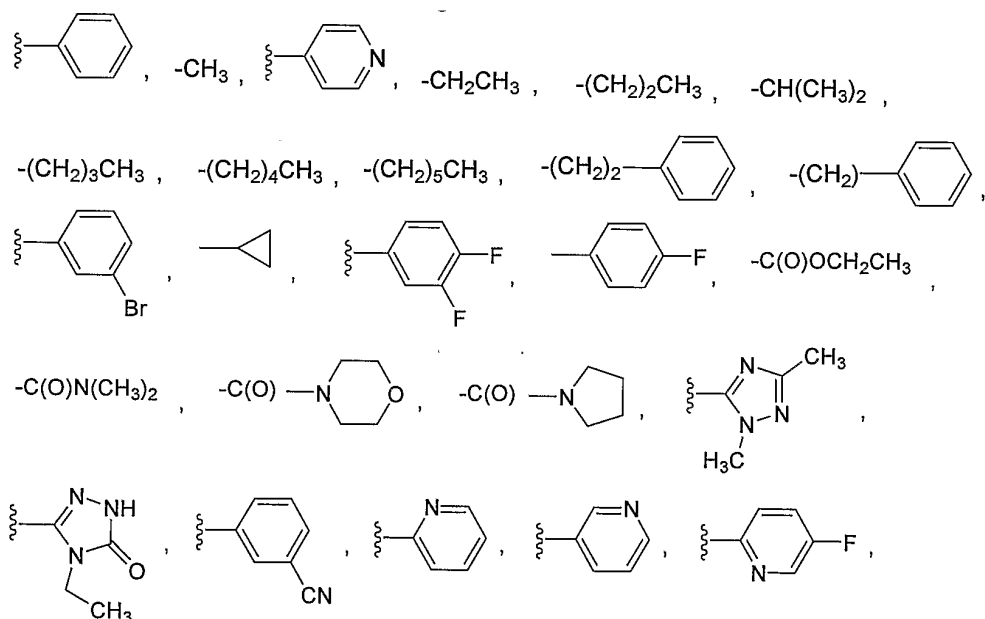
10

フェニル環及びピリジル環が、非置換であるか、 R^4 で一置換され、 R^4 から独立に選択される基で二置換され、 R^4 から独立に選択される基で三置換され、又は R^4 から独立に選択される基で四置換され、N ピリジル環原子は、非置換であるか、又はオキソで置換されており；

C が、

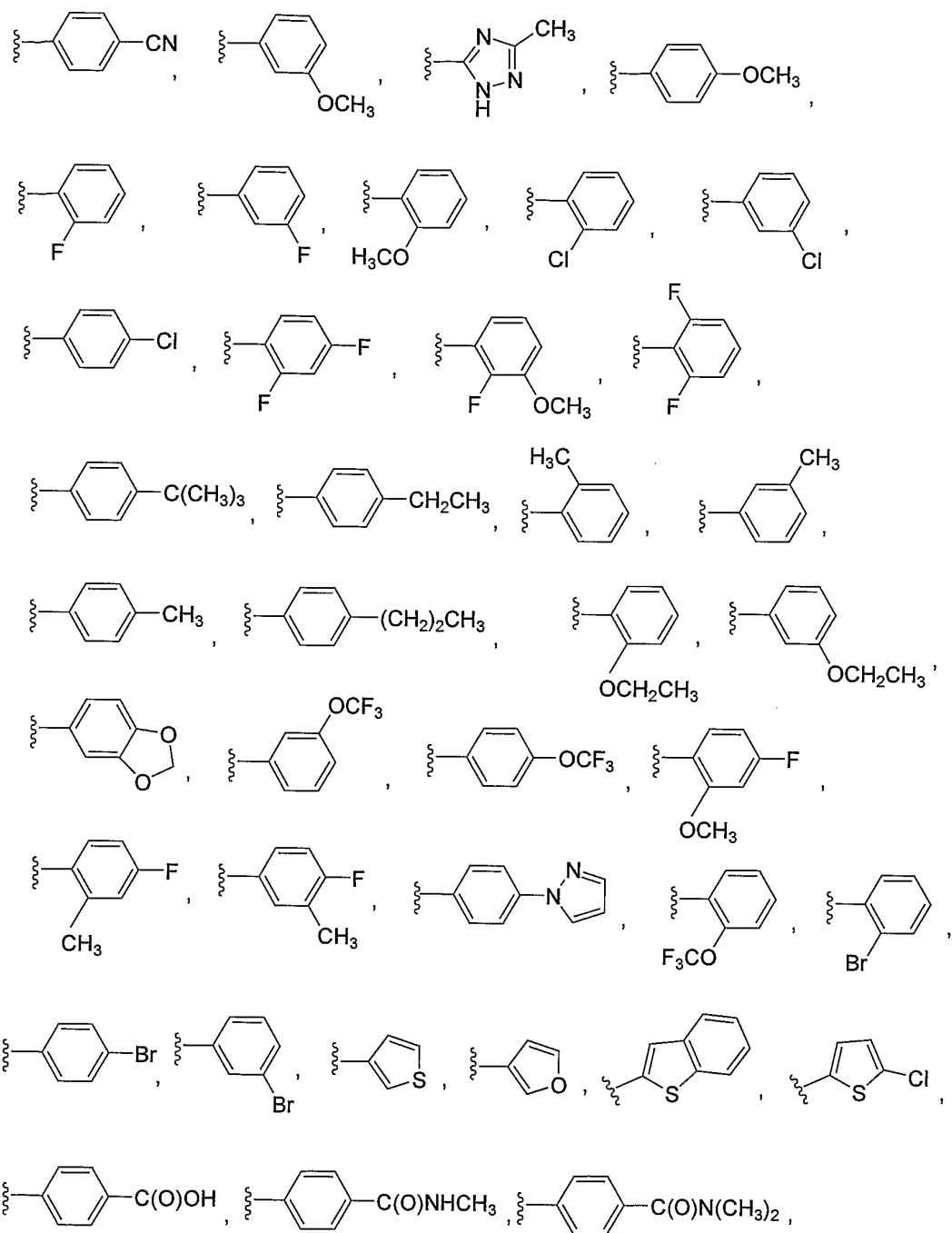
【0021】

【化12】



20

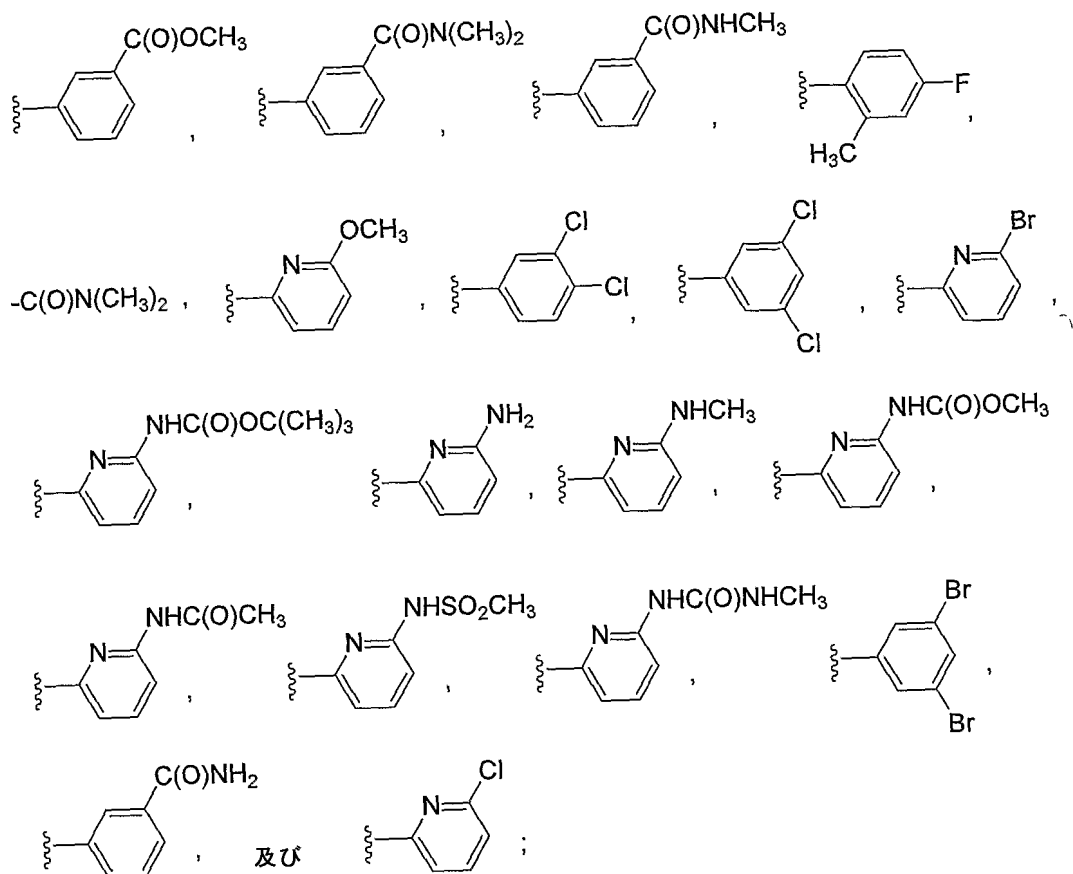
30



10

20

30



10

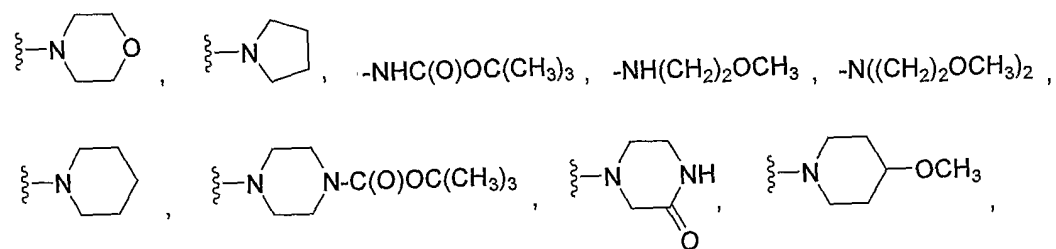
20

からなる群から選択され、

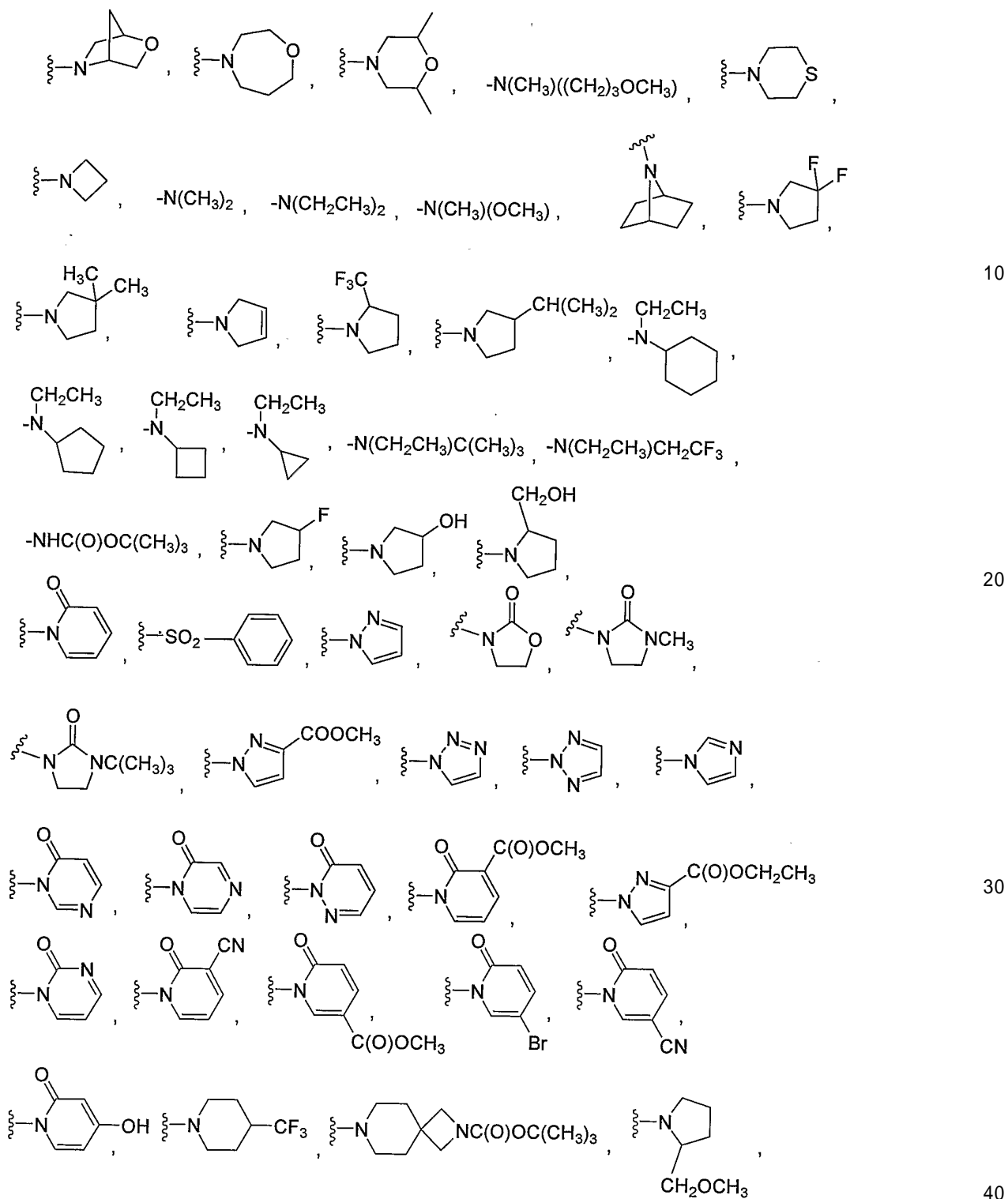
Yが、

【 0 0 2 2 】

【 化 1 3 】



30

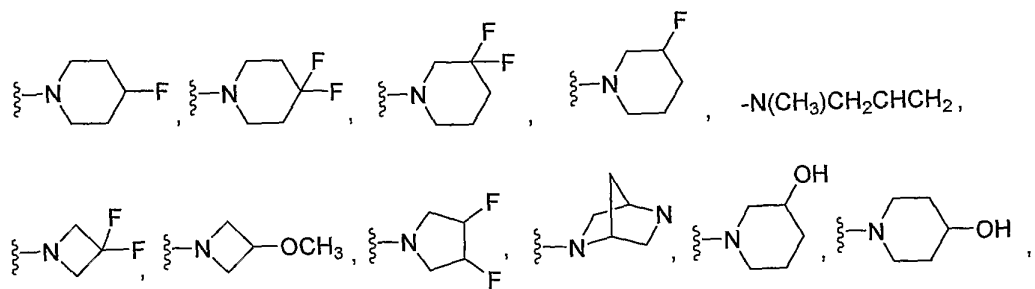


10

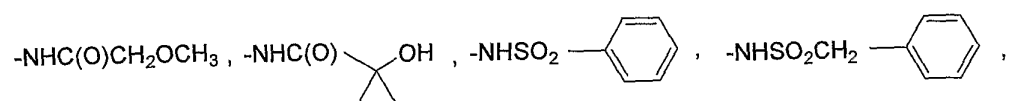
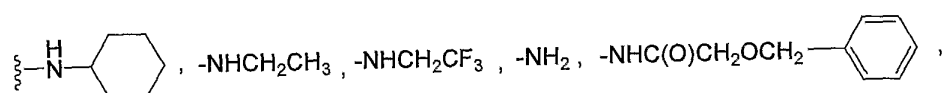
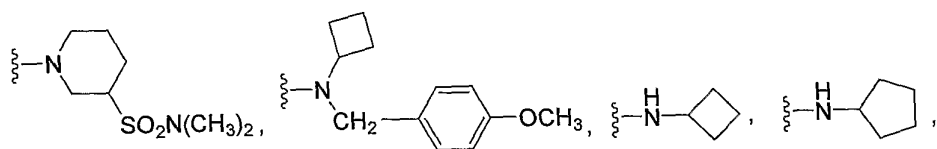
20

30

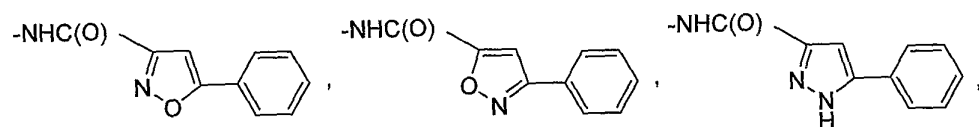
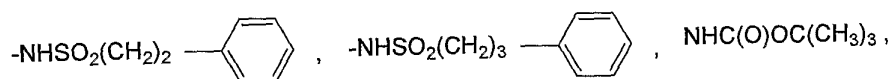
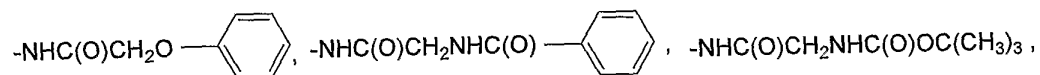
40



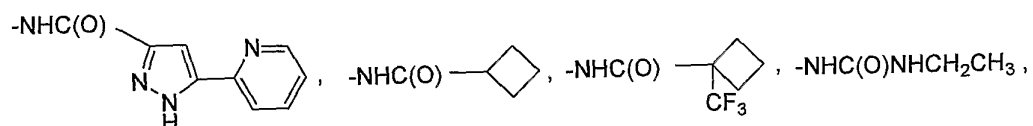
10

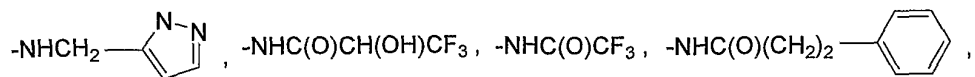
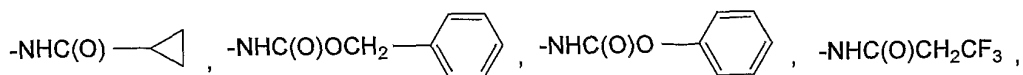
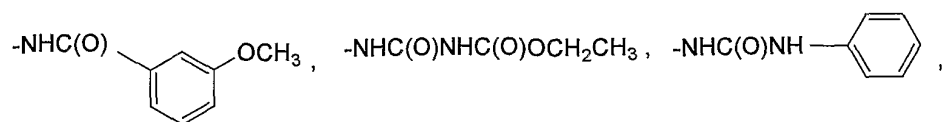


20

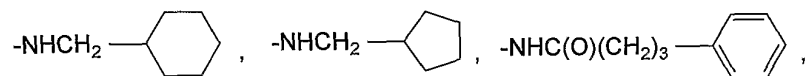
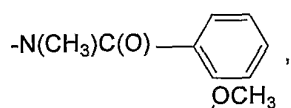


30

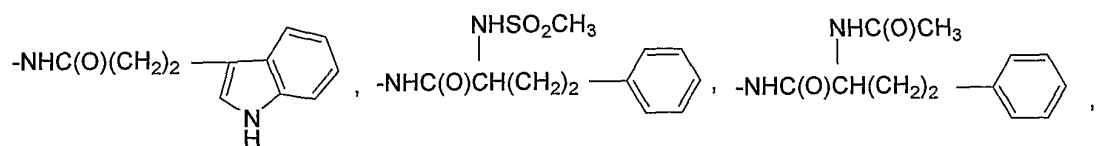
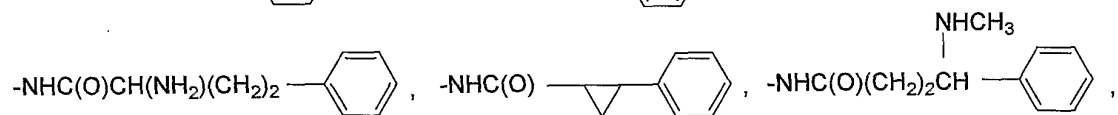
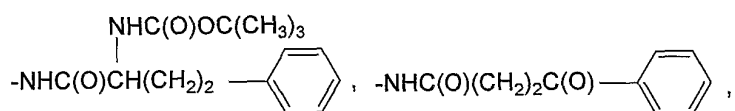




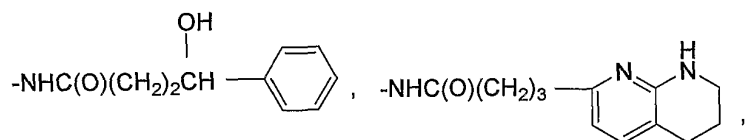
10

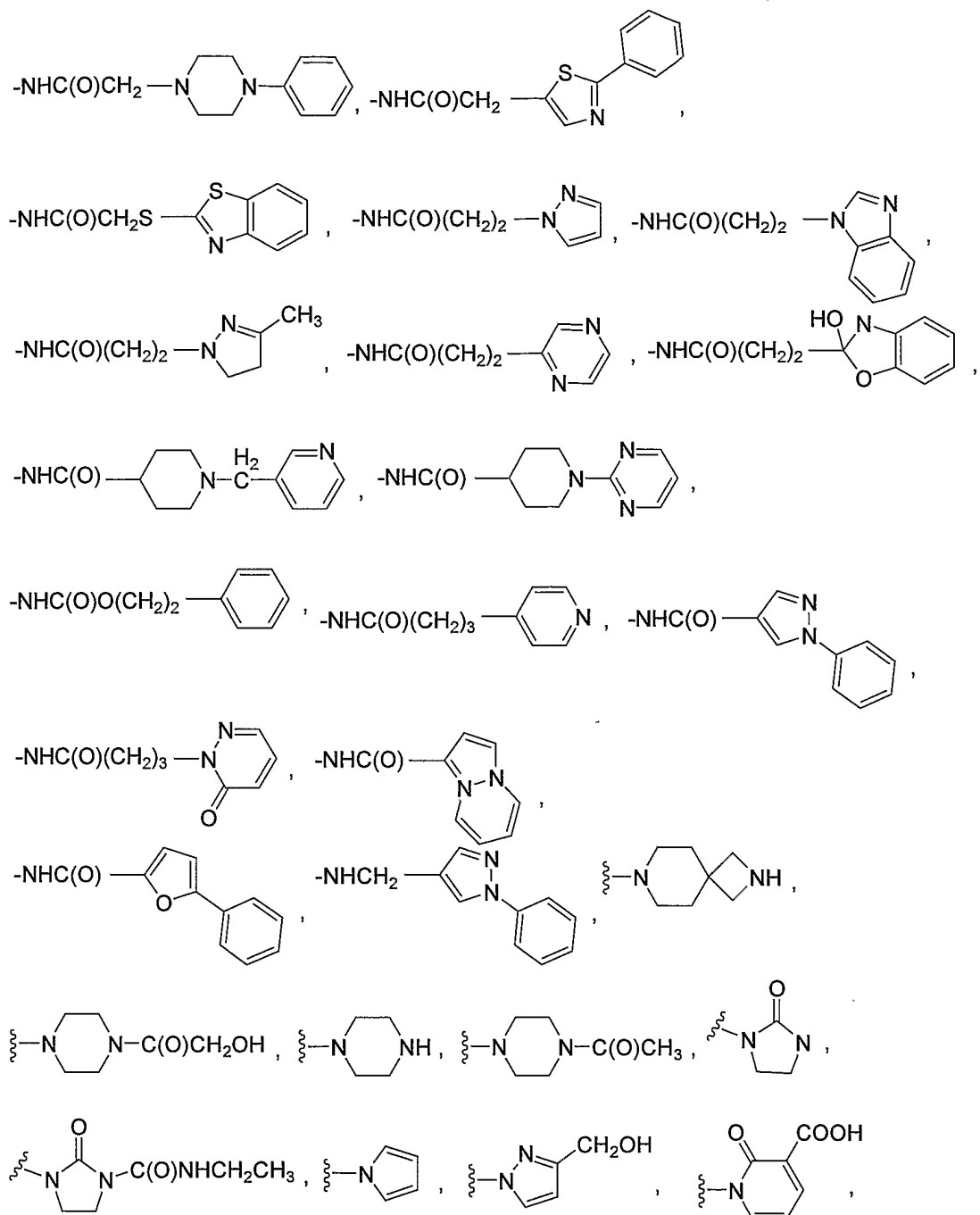


20



30

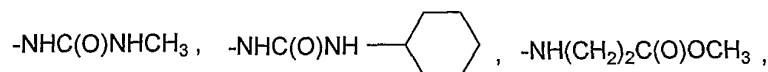
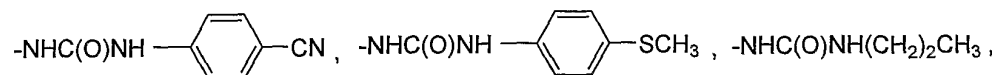
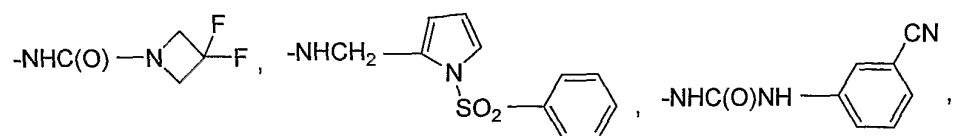
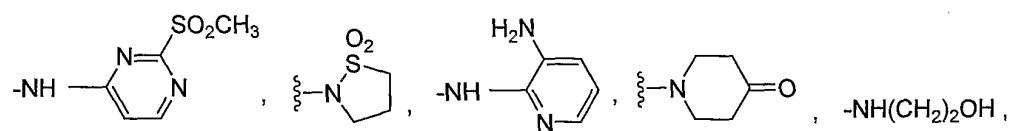
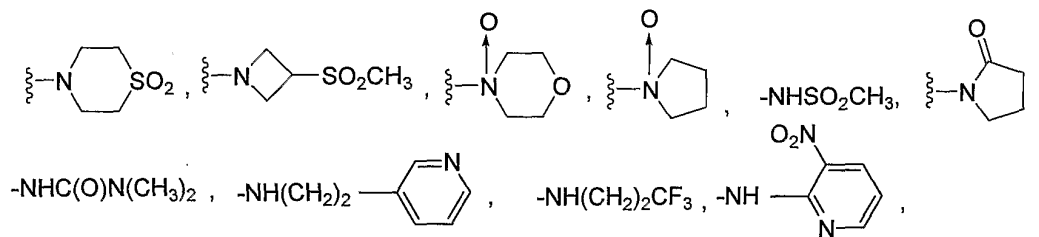
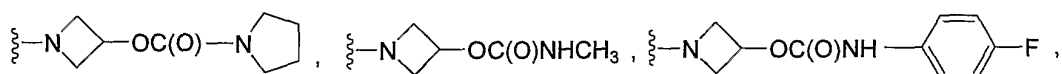
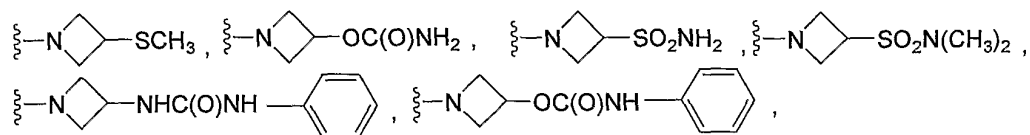
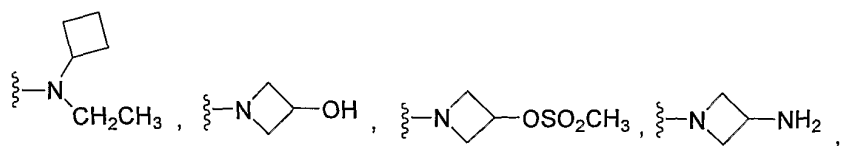
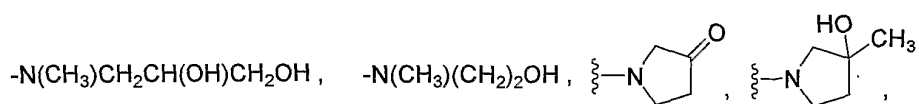




10

20

30

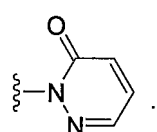
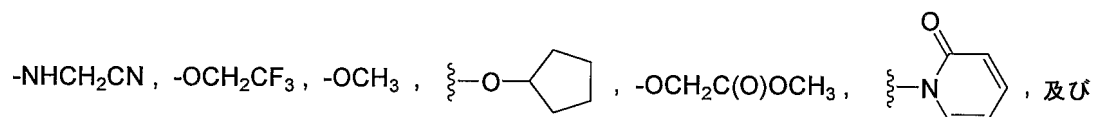
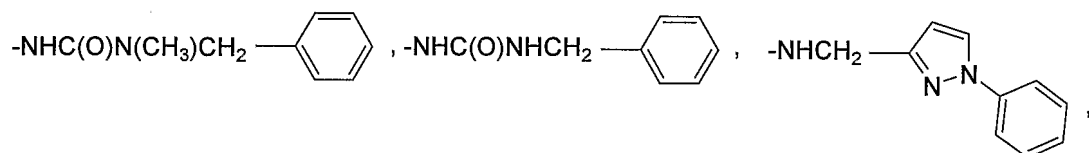
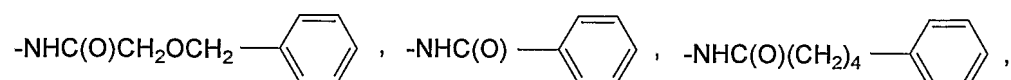
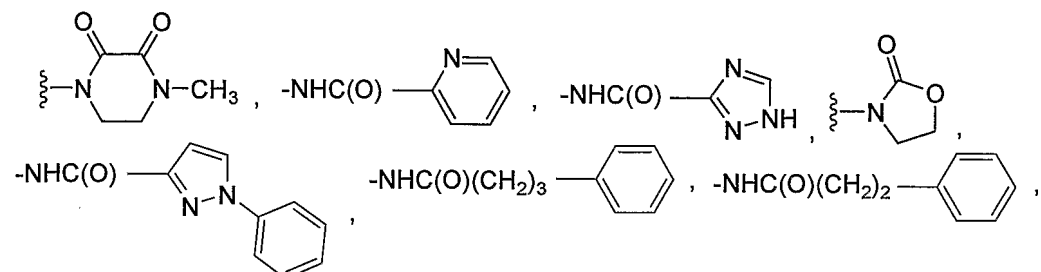
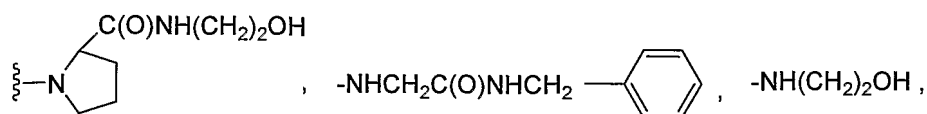
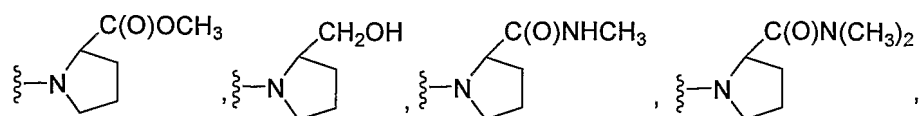


10

20

30

40



からなる群から選択される、
化合物である。

【 0 0 2 3 】

本発明は、

(±) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - エタノール、

(±) - 3 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - プタン - 1 - オール、

(±) - 2 - [(2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ] - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - エタノール、

(±) - 2 - フェニル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - エタノール、

(±) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エタノール、

(±) - tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート、

2 - [(1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 5 - イ

10

20

30

40

50

- ル] - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - (1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - チオモルホリン - 4 - イルエタノール、
 (±) - 2 - (ジエチルアミノ) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 7 - イル) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル] エタノール、
 (±) - 2 - (2 - イソプロピルピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (2 R) - 2 - シクロプロピル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール、
 (±) - 2 - [シクロブチル (エチル) アミノ] - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - [エチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 - ジフェニル - 1 - ピリジン - 2 - エタノール、
 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - フェニル - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - フェニル - 2 - (フェニルスルホニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール、
 (±) - 1 , 2 - ジフェニル - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イルエタノール、
 (±) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン、
 (±) - 3 - [2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル、
 (±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 3 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン、
 (±) - 1 - tert - ブチル - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] イミダゾリジン - 2 - オン、
 (±) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン、
 (±) - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 2 - トリピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 1 , 1 , 2 - トリピリジン - 3 - イル - 2 - (1 - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エタノール、
 (±) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - (2 - 1 , 2

- , 3 - トリアゾール - 2 - イル) エチル] ベンゾニトリル、
 (±) - 3 - [2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾニトリル、
 (±) - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) (ジピリジン - 3 - イル) メタノール、
 (±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン、
 (±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピラジン - 2 (1 H) - オン、
 (±) - 2 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリダジン - 3 (2 H) - オン、
 (R) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、
 (S) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、
 (±) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ベンゾニトリル、
 (±) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール、
 (±) - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール、
 2 - [(2 r) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - (3 - プロモフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール、
 (±) - 2 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール、
 2 - [(3 R , 4 R) - 3 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピペリジン - 3 - オール、
 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - (シクロブチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール、
 (±) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - アミノ] エタノール、
 2 - (ベンジルオキシ) - N - [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] アセトアミド、
 N - [(1 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 3 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
 N - [(1 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 4 - フェニルブタンアミド、
 ベンジル [(1 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] カルバマート、
 N - [(1 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

(±) - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - (1 H - ピロール - 1 - イル) エタノール、

(±) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 1 - モルホリン - 4 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル、

(±) - 3 , 3' - (1 - フルオロ - 2 - フェニル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタン - 1 , 1 - ジイル) ジピリジン、

(±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] アゼチジン - 3 - オール、

(±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] アゼチジン - 3 - イルフェニルカルバマート、

(±) - 2 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (I - オキシドピリジン - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール、

(±) - 4 - [1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] モルホリン、

(±) - N - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] - 2 - メトキシアセトアミド、

(±) - 4 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - フェニル - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] モルホリン、

(±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピロリジン - 2 - オン、

(±) - 4 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] モルホリン、

(±) - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミン、

(±) - 4 - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] モルホリン、

(±) - 4 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) モルホリン、

(±) - 3 , 3' - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタン - 1 , 1 - ジイル] ジピリジン、

(±) - 4 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] モルホリン、

(±) - 4 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] モルホリン、

(±) - 4 - [1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] モルホリン、

(±) - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミン、

(±) - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミン、

(±) - [1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミン、

(±) - [1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミン、

(±) - 3 , 3' - [2 - (1 , 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタン - 1 , 1 - ジイル] ジピリジン、

(±) - 4 - [1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - フェニル - 2 - ピリジン - 2 - イルエチル] モルホリン、

(±) - 4 - [1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イ

10

20

30

40

50

ルエチル] モルホリン、

(±) - 6 - (1 - モルホリン - 4 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 - アミン、

(±) - - メチル - 6 - (1 - モルホリン - 4 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 - アミン、

(±) - メチル [6 - (1 - モルホリン - 4 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 - イル] カルバマート、

(±) - [1 - (3 - プロモフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] { [1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] メチル } アミン、

(±) - メチル 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] プロリナート、

(±) - 3 - { 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } ベンゾニトリル、

(±) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - N, N - ジメチルプロリンアミド、

(±) - 1 - [1 - (3 - プロモフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 4 - メチルピペラジン - 2, 3 - ジオン、

(±) - 3 - [1 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン、

(±) - 3 - [1 - (2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル、

(±) - ベンジル (1, 2, 2 - トリピリジン - 3 - イルエチル) カルバマート、

(±) - n - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 2 - フェニルシクロプロパンカルボキサミド、

(±) - 3 - (1 - { [(1 - フェニル - 1 h - ピラゾール - 4 - イル) メチル] アミノ - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } ベンゾニトリル、

(R) - 3 - (1 - モルホリン - 4 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル、

(S) - 3 - (1 - モルホリン - 4 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル、

(±) - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル] ピリジン、

(±) - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン、

(±) - 3 - [2 - (シクロペンチルオキシ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン、

(±) - 1 - [1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン、

(±) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

(R) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

(S) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

(±) - 2 - [1 - (1 - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン、

(±) - 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン、

(±) - 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン、

10

20

30

40

50

(±) - 2 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン、

(±) - 1 - (1 , 2 , 2 - トリピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

(±) - 2 - [2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - (1 - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル] ピリジン、

(±) - 3 - [2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル] ベンゾニトリル及び

(±) - 1 - [1 (2 H) - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン、

10

からなる群から選択される化合物である。

【 0 0 2 4 】

上掲されている化合物は、以下に記載されている K v 1 . 5 に対するアッセイの 1 又は複数において活性を示す。

【 0 0 2 5 】

本発明の別の実施形態は、K v 1 . 5 を阻害するのに有効である式 I の化合物の量を投与することを含む、K v 1 . 5 の阻害によってその治療又は予防が遂行又は促進される哺乳動物中の症状を治療又は予防する方法である。

【 0 0 2 6 】

好ましい実施形態は、式 I の化合物の治療的有效量を投与することを含む、哺乳動物中の心不整脈（例えば、心房性細動、心房性粗動、心房性不整脈及び上室性頻脈症）を治療又は予防する方法である。

20

【 0 0 2 7 】

別の好ましい実施形態は、発作などの血栓塞栓性事象を予防する方法である。

【 0 0 2 8 】

別の好ましい実施形態は、うっ血性心不全を予防する方法である。

【 0 0 2 9 】

別の好ましい実施形態は、免疫低下を治療若しくは予防し、又は A I D S、癌、老年性認知症、外傷（創傷治癒、手術及びショックを含む。）慢性細菌感染、ある種の中枢神経系疾患及び臓器又は組織の移植による耐性を含む症状、骨髄の移植によってもたらされる移植片対宿主病などの免疫低下を伴う疾患を治療若しくは予防する方法である。本実施例に属するものには、免疫抑制化合物とともに本発明の化合物を投与することによって免疫低下を治療又は予防する方法である。

30

【 0 0 3 0 】

別の好ましい実施形態は、より低い及びより高い悪性度の神経膠腫を含む神経膠腫、好ましくは、より高い悪性度の神経膠腫を治療又は予防する方法である。

【 0 0 3 1 】

別の好ましい実施形態は、本発明の化合物で患者を治療することを含む、心房性細動を有する患者に正常な洞律動の状態を誘導する方法（誘導される律動は、患者と同様の大きさ及び年齢特性を有する個体に対して正常と考えられる律動に対応する。）である。

40

【 0 0 3 2 】

別の好ましい実施形態は、請求項 1 に記載の化合物と組み合わせて抗頻脈装置（例えば、除細動器又はペースメーカー）を用いて患者を治療することを含む、患者の頻脈症（すなわち、速い心拍数、例えば、100 拍 / 秒）を治療する方法である。

【 0 0 3 3 】

本発明は、薬学的に許容される担体と、式 I の化合物又は薬学的に許容されるその結晶形態若しくは水和物を含む薬学的製剤も包含する。好ましい実施形態は、さらに第二の薬剤を含む、式 I の化合物の薬学的組成物である。

【 0 0 3 4 】

本発明の化合物は、不斉中心又は不斉軸を有する場合があります、本発明には、光学異性体

50

の全て及びこれらの混合物が含まれる。具体的に別段の記載がなければ、1つの異性体に対する記載は、可能な異性体の全てに当てはまる。異性体の組成が特定されていない場合には常に、想定可能な全ての異性体が含まれる。

【0035】

さらに、炭素-炭素二重結合を有する化合物は、Z及びE型で存在する場合があります、化合物の全ての異性体形態が本発明に含まれる。

【0036】

略号のリスト；

AAS	原子吸光分光法	
AIDS	後天性免疫不全症候群	10
AF	心房性細動	
ACE	アンギオテンシン変換酵素	
ACN	アセトニトリル	
APD	活動電位持続時間	
CHO	チャイニーズハムスター卵巣	
DAST	(ジエチルアミノ)三フッ化硫黄	
DCM	ジクロロメタン	
dba	ジベンジリデンアセトン	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DMF	ジメチルホルムアミド	20
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dppf	1,1'-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EGTA	エチレンビス(オキシエチレンニトリロ)四酢酸	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	酢酸エチル	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
FAS	蛍光原子吸光分光法	
FBS	ウシ胎児血清	
HBS	Hankのバランス塩溶液	30
HEPES	N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
HRMS	高分解質量スペクトル	
i-BuOH	イソブタノール	
i-Pr ₂ NEt	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
INH	阻害	
LDA	ジイソプロピルアミドリチウム	
LiHMDS	ヘキサメチルジシラジドリチウム	
LRMS	低分解質量スペクトル	
LYS	溶解液	40
MCPBA	m-クロロ過安息香酸	
MeOH	メタノール	
MS	質量スペクトル	
MsCl	メタン塩化スルホニル	
n-Buli	n-ブチルリチウム	
NMO	N-メチルモルホリン-N-オキシド	
NMR	核磁気共鳴	
NSAID	非ステロイド抗炎症薬	
PBS	リン酸緩衝化生理的食塩水	
RT	室温	50

S U P 上清

T A F I トロンピン活性化可能な繊維素溶解阻害剤

T F A トリフルオロ酢酸

T H F テトラヒドロフラン

T M S C H N₂ トリメチルシリルジアゾメタン

T P A P テトラプロピルアンモニウム過レテナート

本明細書において使用される「アルキル」は、炭素原子の指定された数を有する、分岐及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基（全ての異性体を含む。）の両方を含むものとする。アルキル基に対して一般的に使用される略号が、本明細書を通じて使用され、例えば、メチルは、「Me」又は CH_3 によって表すことができ、エチルは、「Et」又は CH_2CH_3 によって表すことができ、プロピルは、「Pr」又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ によって表すことができ、ブチルは、「Bu」又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ によって表すことができるなど。「C₁₋₆アルキル」（又は「C₁-C₆アルキル」）は、例えば、炭素原子の指定された数を有する、直鎖又は分岐鎖のアルキル基（全ての異性体を含む。）を意味する。C₁₋₆アルキルには、ヘキシルアルキル及びペンチルアルキル異性体の全て並びにn-、イソ-、sec-及びt-ブチル、n-及びイソプロピル、エチル及びメチルが含まれる。C₁₋₄アルキルは、n-、イソ-、sec-及びt-ブチル、n-及びイソプロピル、エチル及びメチルを意味する。「アルコキシ」という用語は、酸素架橋を通じて結合された、炭素原子の表記の数を有する直鎖又は分岐アルキル基を表す。

【0037】

「アルケニル」という用語には、二重結合によって結合された少なくとも2つの炭素原子を含有する分岐及び直鎖不飽和炭化水素基の両方が含まれる。アルケンであるエチレンは、例えば、「 CH_2CH_2 」によって、あるいは「 $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ 」によって表される。「C₂₋₅アルケニル」（又は「C₂-C₅アルケニル」）は、例えば、2から5個までの炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルケニル基を意味し、ペンテニル異性体の全て並びに1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-プロベニル、2-プロベニル及びエテニル（又はエチレニル）が含まれる。「C₂₋₃アルケニル」などの類似の用語は、類似の意味を有する。

【0038】

「アルキニル」という用語には、三重結合によって結合された少なくとも2つの炭素原子を含有する分岐及び直鎖不飽和炭化水素基が含まれる。アルキンであるアセチレンは、例えば、「 CHCH 」、あるいは「 $\text{HC}\equiv\text{CH}$ 」によって表される。「C₂₋₅アルキニル」（又は「C₂-C₅アルキニル」）は、例えば、2から5個までの炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキニル基を意味し、ペンチニル異性体の全て並びに1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-プロピニル、2-プロピニル及びエチニル（又はアセチレニル）が含まれる。「C₂₋₃アルキニル」などの類似の用語は、類似の意味を有する。

【0039】

具体的に「置換されていない」という記載のみ、又は「置換されている」という記載のみが表記されている場合を除いて、アルキル、アルケニル及びアルキニル基は、置換されていないか、又は、各炭素原子上の1ないし3個の置換基で、ハロ、C₁-C₂₀アルキル、CF₃、NH₂、N(C₁-C₆アルキル)₂、NO₂、オキソ、CN、N₃、-OH、-O(C₁-C₆アルキル)、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、(C₀-C₆アルキル)S(O)₀₋₂-、(C₀-C₆アルキル)S(O)₀₋₂(C₀-C₆アルキル)-、(C₀-C₆アルキル)C(O)NH-、H₂N-C(NH)-、-O(C₁-C₆アルキル)CF₃、(C₀-C₆アルキル)C(O)-、(C₀-C₆アルキル)OC(O)-、(C₀-C₆アルキル)O(C₁-C₆アルキル)-、(C₀-C₆アルキル)C(O)₁₋₂(C₀-C₆アルキル)-、(C₀-C₆アルキル)OC(O)NH-、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロシクリルアルキル、ハロ-アリール、ハロ-アラルキル、ハロ-複素環、ハロ-ヘテロシク

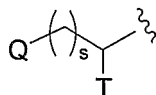
リルアルキル、シアノ - アリール、シアノ - アラルキル、シアノ - 複素環及びシアノ - ヘテロシクリルアルキルで置換されている。

【 0 0 4 0 】

「 C_{0-6} アルキル」などの表現で使用される「 C_0 」という用語は、直接の共有結合を意味する。同様に、基中の原子の一定数の存在を規定する整数が 0 に等しい場合には、これに隣接する原子が、結合によって直接接続されていることを意味する。例えば、構造

【 0 0 4 1 】

【 化 1 4 】

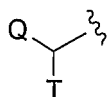


10

において、 s は、0、1 又は 2 に等しい整数であり、この構造は、 s がゼロである場合、

【 0 0 4 2 】

【 化 1 5 】



20

である。

【 0 0 4 3 】

「 C_{3-8} シクロアルキル」(又は「 $C_3 - C_8$ シクロアルキル」)という用語は、合計 3 ないし 8 個の炭素原子を有するアルカンの環状環(すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチル)を意味する。「 C_{3-7} シクロアルキル」、「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」、「 $C_5 - C_7$ シクロアルキル」などの用語は、類似の意味を有する。

【 0 0 4 4 】

「ハロゲン」(又は「ハロ」)という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を表す(あるいは、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(br)及びヨード(I)と称される。)。

30

【 0 0 4 5 】

「 C_{1-6} ハロアルキル」(「 $C_1 - C_6$ ハロアルキル」又は「ハロゲン化された $C_1 - C_6$ アルキル」とも称され得る。)は、1 又は複数のハロゲン置換基を有する、上記定義の $C_1 - C_6$ 直鎖又は分岐アルキル基を意味する。「 C_{1-4} ハロアルキル」という用語は、類似の意味を有する。「 C_{1-6} フルオロアルキル」という用語は、ハロゲン置換基がフルオロに限定されることを除き、類似の意味を有する。適切なフルオロアルキルには、系列 $(CH_2)_0 - 4 CF_3$ (すなわち、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、3, 3, 3 - トリフルオロ - n - プロピルなど)が含まれる。

【 0 0 4 6 】

40

本明細書において使用される「炭素環」という用語(及び「炭素環式」又は「カルボシクリル」などのその変形)は、別段の記載がなければ、(i) C_3 ないし C_8 単環式飽和若しくは不飽和環又は(ii) C_7 ないし C_{12} 二環式飽和若しくは不飽和環系を表す。(ii) 中の各環は、独立しているか、又は他の環に縮合されており、各環は飽和又は不飽和である。炭素環は、安定な化合物をもたらす任意の炭素原子において、分子の残りに結合され得る。縮合二環式炭素環は、炭素環のサブセットである;すなわち、「縮合二環式炭素環」という用語は、一般的には、各環が飽和又は不飽和であり、2つの隣接する炭素原子が環系中の環のそれぞれによって共有されている C_7 ないし C_{10} 二環式環系を表す。一方の環が飽和であり、且つ他方が飽和である縮合二環式炭素環が、飽和二環式環系である。一方の環がベンゼンであり、且つ他方が飽和である縮合二環式炭素環が、不飽和

50

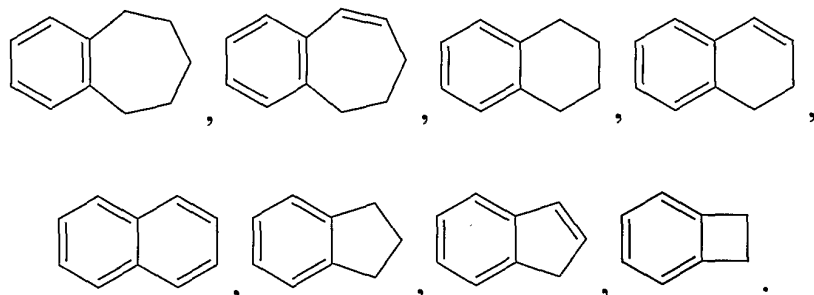
二環式環系である。一方の環がベンゼンであり、且つ他方が不飽和である縮合二環式炭素環が、不飽和環系である。飽和炭素環式環は、シクロアルキル環、例えば、シクロアルキル、シクロブチルなどとしても表される。別段の記載がなければ、炭素環は、置換されていないか、又は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、アリール、ハロゲン、 NH_2 若しくは OH で置換されている。縮合二環式不飽和炭素環の亜群は、安定な化合物をもたらす任意の炭素原子を介した結合を有し、一方の環がベンゼン環であり、他方の環が飽和又は不飽和である二環式炭素環である。

【0047】

この亜群の代表的な例には、以下のものが含まれる。

【0048】

【化16】



【0049】

「アリール」という用語は、多環系中の各炭素環式環が縮合されているか、又は単一の結合を介して、互いに結合されている、芳香族一及び多炭素環式環系を表す。適切なアリール基には、フェニル、ナフチルおよびピフェニレニルが含まれる。

【0050】

「複素環」という用語（及び「複素環式」又は「ヘテロシクリル」など、その変形語）は広く、(i) 安定な4ないし8員の飽和若しくは不飽和単環式環、又は(ii) 安定な7ないし12員の二環式環系を表し、(ii) 中の各環は、独立しているか、又は、一若しくは複数の他の環に縮合されており、各環は飽和又は不飽和であり、単環式環又は二環式環系は、N、O及びSから選択される1又は複数の複素原子（例えば、1から6個までの複素原子、又は1から4個までの複素原子）並びに炭素原子の残りを含有し（単環式環は、典型的には、少なくとも1個の炭素原子とを含有し、環系は、典型的には、少なくとも2個の炭素原子を含有する。）、窒素及び硫黄複素原子の何れか1又は複数は必要に応じて酸化されており、窒素複素原子の何れか1又は複数は、必要に応じて、四級化されている。複素環式環は、結合が安定な構造の生成をもたらす限り、あらゆる複素原子又は炭素原子に結合され得る。複素環式環が置換基を有する場合、安定な化学構造をもたらす限り、置換基は、複素原子又は炭素原子であると否とを問わず、環中のあらゆる原子に結合され得ることが理解される。

【0051】

具体的に「置換されていない」という記載のみ、又は「置換されている」という記載のみが表記されている場合を除いて、シクロアルキル、アリール及び複素環基は置換されていない、又は置換されている。本明細書において使用される「置換された $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル」、「置換されたアリール」及び「置換された複素環」という用語には、化合物の残りへの結合点に加えて、1から3個までの置換基を含有する環状基が含まれるものとする。好ましくは、置換基は、ハロ、 C_{1-20} アルキル、 CF_3 、 NH_2 、 $N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 NO_2 、オキソ、 CN 、 N_3 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})S(O)_{0-2}$ 、アリール- $S(O)_{0-2}$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})S(O)_{0-2}(C_0 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)NH$ 、 $H_2N - C(NH) -$ 、 $-O(C_{1-6} \text{ アルキル})CF_3$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アル$

10

20

30

40

50

キル)C(O)-、(C₀-C₆アルキル)OC(O)-、(C₀-C₆アルキル)O(C₁-C₆アルキル)-、(C₀-C₆アルキル)C(O)₁₋₂(C₀-C₆アルキル)-、(C₀-C₆アルキル)OC(O)NH-、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ハロ-アリール、ハロ-アラルキル、ハロ-複素環、ハロ-ヘテロシクリルアルキル、シアノ-アリール、シアノ-アラルキル、シアノ-複素環及びシアノ-ヘテロシクリルアルキルを含む(これらに限定されない。)群から選択される。

【0052】

飽和複素環は、複素環の亜群を形成する。すなわち、「飽和複素環式」という用語は、一般的に、全体の環系(単環式又は多環式であるかどうかを問わない。)が飽和である上記定義の複素環を表す。「飽和複素環式環」という用語は、炭素原子並びにN、O及びSから選択される1又は複数の複素原子からなる4ないし8員の飽和単環式環又は安定な7ないし12員の二環式環系を表す。代表的な例には、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル及びテトラヒドロフリル(又はテトラヒドロフラニル)が含まれる。

【0053】

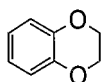
複素芳香族は、複素環の別の亜群を形成する。すなわち、「複素芳香族」(あるいは、ヘテロアリール)という用語は、一般的に、全体の環系(単環式又は多環式であるかどうかを問わない。)が芳香環系である上記定義の複素環を表す。「複素芳香環」という用語は、炭素原子並びにN、O及びSから選択される1又は複数の複素原子からなる5ないし6員の単環式芳香環又は7ないし12員二環を表す。少なくとも1つの窒素原子を含有する置換されたヘテロアリール環(例えば、ピリジン)の場合には、このような置換は、Nオキシド形成をもたらす置換とすることが可能である。複素芳香環の代表的な例には、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル(又はチオフェニル)、チアゾリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル及びチアジアゾリルが含まれる。

【0054】

二環式複素環の代表的な例には、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、イソインドリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、クロマニル、イソクロマニル、テトラヒドロキノリニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾ-1,4-ジオキシニル(すなわち、

【0055】

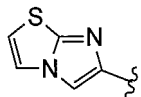
【化17】



)、イミダゾ(2,1-b)(1,3)チアゾール、(すなわち、

【0056】

【化18】



)及びベンゾ-1,3-ジオキサリル(すなわち、

【0057】

【化 19】



）が含まれる。本明細書のある文脈において、

【0058】

【化 20】



10

は、置換基として、隣接する2つの炭素原子に結合されたメチレンジオキシを有するフェニルと表記される。

【0059】

明示的に反対の旨の記載がある場合を除き、「不飽和」環は、部分的に又は完全に不飽和な環である。例えば、「不飽和単環式C₆炭素環」は、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン及びベンゼンを表す。

【0060】

明示的に反対の旨の記載がある場合を除き、本明細書に引用されている全ての範囲は、両端を含む。例えば、「1から4個までの複素原子」を含有すると記載されている複素環は、1、2、3又は4個の複素原子を含有することが可能であることを意味する。

20

【0061】

何れかの基が、本発明の化合物を図示及び記載する何れかの構成要素中又は何れかの式に2回以上出現する場合には、各出現に対するその定義は、他の全ての出現におけるその定義とは独立している。また、置換基及び/又は基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物を与える場合にのみ許容される。

【0062】

「置換された」という用語（例えば、「1又は複数の置換基で必要に応じて置換されたアリール」など）には、このような単一及び複数の置換（同一部位への複数の置換を含む。）が化学的に許容される限度までの、表記置換基による一置換及び多置換が含まれる。

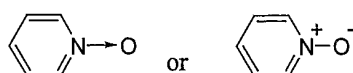
30

【0063】

Nオキシド部分（例えば、ピリジルN - オキシド部分）を有する本発明の化合物では、Nオキシド部分は、慣用的な表記を使用して構造的に図示される。例えば、ピリジル - N - オキシド部分は、構造的に、

【0064】

【化 21】



40

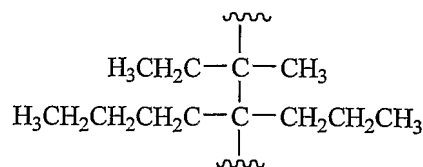
として図示され、これらは、等価な意味を有する。

【0065】

反復される用語を有する用語を含有する基の定義の場合、例えば、 $(CR^iR^j)_r$ では、 r は整数2であり、 R^i は規定された基であり、 R^j は規定された基であり、 R^i の値は、それが出現する各事例において異なることができ、 R^j の値は、それが出現する各事例において異なることができる。例えば、 R^i 及び R^j は、独立に、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群から独立に選択され、 $(CR^iR^j)_2$ は、

【0066】

【化 2 2】



であることが可能である。

【0067】

薬学的に許容される塩には、金属（無機）塩及び有機塩の両方が含まれ、そのリストは「Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, pg. 1418 (1985)」に掲載されている。適切な塩形態は、物理的及び化学的な安定性、流動性、含水性（hygroscopicity）及び溶解度に基づいて選択されることは、当業者に周知である。当業者であれば自明であるように、薬学的に許容される塩には、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、臭化水素酸塩及び硝酸塩などの無機酸の塩又はリンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩若しくはパモ酸塩（palmoate）、サリチル酸塩及びステアリン酸塩などの有機酸の塩が含まれるが、これらに限定されない。同様に、薬学的に許容される陽イオンには、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム及びアンモニウム（特に、二級アミンとのアンモニウム塩）が含まれるがこれらに限定されるものではない。上記理由のため、本発明の好ましい塩には、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びアンモニウム塩が含まれる。同じく本発明の範囲に含まれるのは、式 I の化合物の結晶形態、水和物及び溶媒和物である。

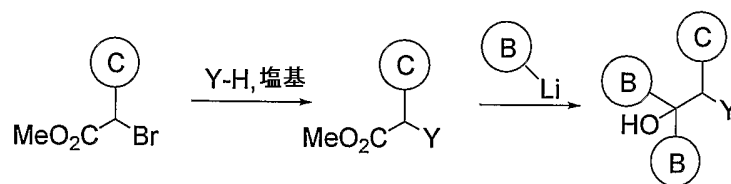
【0068】

本発明の化合物を調製するための方法は、以下のスキームに例示されている。他の合成プロトコールは、当業者に自明であろう。実施例は、式 I の化合物の調製を例示するものであり、このため、本明細書に添付されている特許請求の範囲に記されている本発明を限定するものと解釈してはならない。以下に記載されている実施例は、本発明のさらなる実施形態を含む。

【0069】

【化 2 3】

スキーム 1



スキーム中の基 C、B 及び Y は、「式 I」に定義されているとおりである。

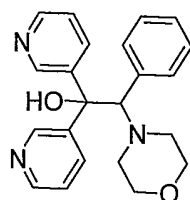
【0070】

（実施例 1）

（±）- 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - フェニル - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - エタノール

【0071】

【化 2 4】



【0072】

段階 A :

- ブロモフェニル酢酸メチル (3.79 g、16.5 mmol) を、無水 ACN の 50 ml 中に溶解し、これにトリエチルアミン (3.46 ml、24.8 mmol) 及びモルホリン (1.73 ml、19.8 mmol) を添加し、混合物を 18 時間撹拌した。混合物を水中へ注入し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮すると、モルホリン - 4 - イル (フェニル) 酢酸メチルが得られた。ESI + MS : 236.2 [M + H]⁺。

【0073】

段階 B :

3 - ブロモピリジン (8.37 ml、13.9 mmol) を、無水 Et₂O の 350 ml 中に溶解し、-78℃ まで冷却した。添加漏斗を介して、30 分かけて、n - ブチルリチウム (35.1 ml、ヘキサン中の 2.5 M 溶液、87.8 mmol) を滴加した。15 分間撹拌した後、モルホリン - 4 - イル - (フェニル) 酢酸メチル (6.88 g、29.3 mmol) の 50 ml (4 : 1 = Et₂O : THF) を、30 分かけて滴加した。-78℃ で 1 時間かけて、反応物を撹拌し、0℃ まで加温し、30 分間撹拌した。NaHCO₃ (飽和水溶液) で反応を停止し、NaHCO₃ (飽和水溶液) 中に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し、真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (100 : 0 : 0 ないし 92 : 8 : 0.8 の CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) によって残渣を精製して、表題化合物を得た。

【0074】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 9.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.16 - 7.08 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 4H), 2.41 (br dt, J = 12.0, 4.7 Hz, 2H), 2.18 (br dt, J = 11.7, 4.8 Hz, 2H)。HRMS [M + H]⁺ C₂₂H₂₄N₃O₂ 計算値 362.1863、実測値 362.1851。

【0075】

以下の化合物はスキーム 1 に従って調製され、スキーム中の中間体を、文献の方法に従って修飾した。(2 - ブロモピリジン及び t - ブチルリチウムから調製された) 2 - ピリジルリチウムと 3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - フェニルプロパン酸メチルとの反応から、実施例 2 を単離した。標準的な脱保護によって、対応する第二級アルコールである tert - ブチルジメチルシリルエーテルから実施例 51 を調製した。別段の記載がなければ、表に列挙される実施例 2 ないし 51、58 ないし 121、4 - 1 ないし 4 - 21、123 ないし 201、202 ないし 302、及び 5 - 1 における化合物の構造は、構造

【0076】

【化 2 5】



の基

10

20

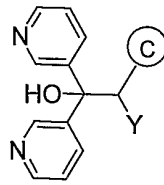
30

40

50

【 0 0 7 7 】

【 化 2 6 】



及び「Y」を定義することによって表される。

【 0 0 7 8 】

10

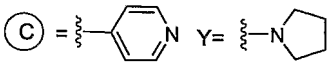
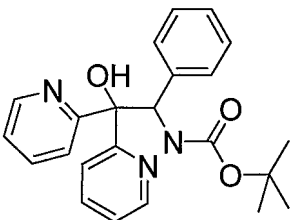
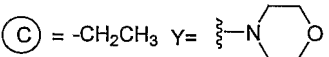
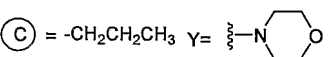
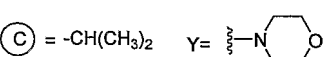
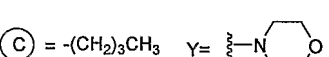
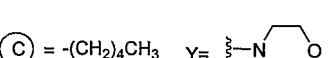
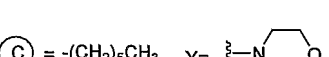
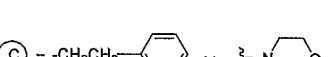
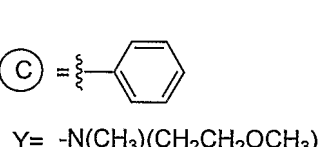
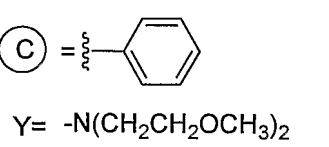
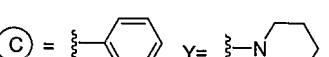
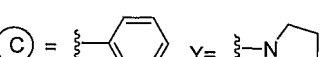
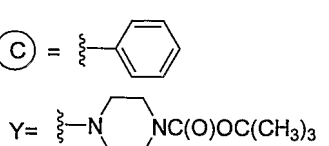
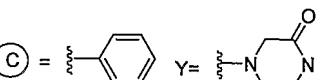
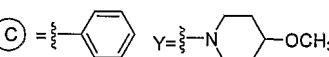
(実施例 2 ないし 5 1)

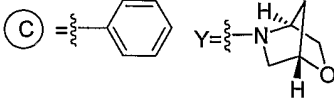
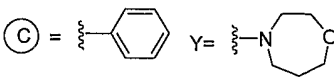
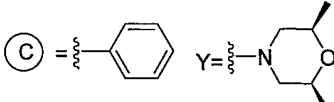
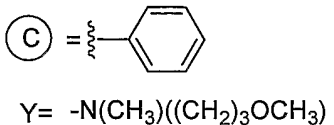
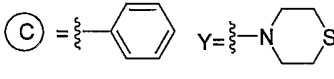
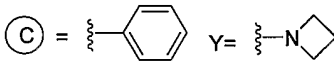
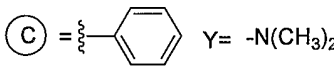
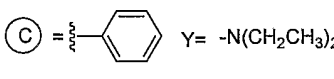
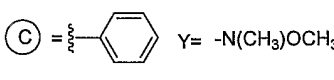
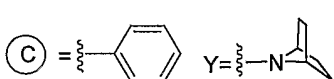
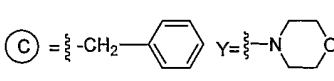
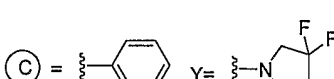
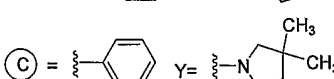
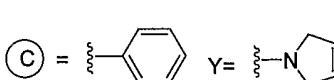

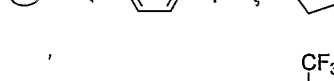
【 0 0 7 9 】

【 表 1 】

実施例	化合物	名称	MS (M+1)
2		(±)-3, 3-ジメチル-1-モルフォリン-4-イル-1-フェニル-2-ピリジン-2-イルブタン-2-オール (ジアステレオマーA)	363.2069 (M+Na ⁺)
3		(±)-2-モルフォリン-4-イル-1, 1-ジピリジン-3-イルプロパン-1-オール	300.1701

20

4		(±) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピリジン-4-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	347.1867	
5		(2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-2-イルエチル) カルバミン酸 (±) - t e r t -ブチル	392.1966	
6		(±) - 2-モルフォリン-4-イル-1, 1-ジピリジン-3-イルブタン-1-オール	314.1864	10
7		(±) - 2-モルフォリン-4-イル-1, 1-ジピリジン-3-イルペンタン-1-オール	328.2019	
8		(±) - 3-メチル-2-モルフォリン-4-イル-1, 1-ジピリジン-3-イルブタン-1-オール	328.2019	
9		(±) - 2-モルフォリン-4-イル-1, 1-ジピリジン-3-イルヘキサン-1-オール	342.2173	
10		(±) - 2-モルフォリン-4-イル-1, 1-ジピリジン-3-イルヘプタン-1-オール	356.2330	20
11		(±) - 2-モルフォリン-4-イル-1, 1-ジピリジン-3-イルオクタン-1-オール	370.2487	
12		(±) - 2-モルフォリン-4-イル-4-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルブタン-1-オール	390.2176	
13		(±) - 2- [(2-メトキシエチル) (メチル) アミノ] - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール	364.2027	
14		(±) - 2- [ビス (2-メトキシエチル) アミノ] - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール	408.2279	30
15		(±) - 2-フェニル-2-ピペリジン-1-イル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール	360.2072	
16		(±) - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	346.1910	
17		4- (2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) ピペラジン-1-カルボン酸 (±) - t e r t -ブチル	461.2537	40
18		(±) - 4- (2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) ピペラジン-2-オン	375.1803	
19		(±) - 2- (4-メトキシピペリジン-1-イル) - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール	390.2167	

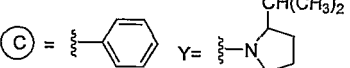
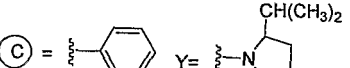
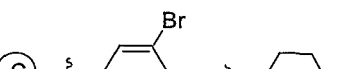
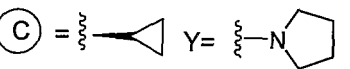
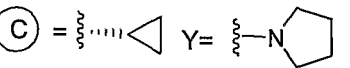
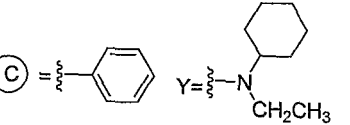
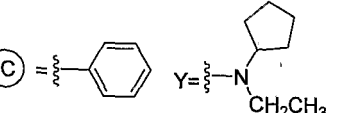
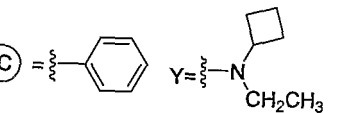
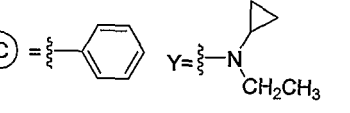
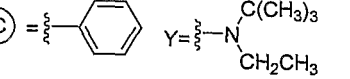
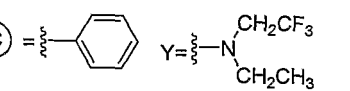
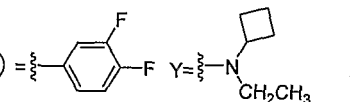
- 20  2-[(1S, 4S) -2-オキサー5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル] -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール (1:1混合物ジアステレオマー) 374.1846
- 21  (±) -2-(1, 4-オキサゼパン-4-イル) -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 376.2001
- 22  (±) -2-[(2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルフォリン-4-イル] -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 390.2168
- 23  (±) -2-[(3-メトキシプロピル) (メチル) アミノ] -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 378.2167
- 24  Y= -N(CH₃)((CH₂)₃OCH₃) (±) -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イル-2-チオモルフォリン-4-イルエタノール 378.1617
- 25  (±) -2-アゼチジン-1-イル-2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 332.1760
- 26  (±) -2-(ジメチルアミノ) -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 320.1752
- 27  (±) -2-(ジエチルアミノ) -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 348.2064
- 28  (±) -2-[メトキシ(メチル)アミノ] -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 336.1698
- 29  (±) -2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル) -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 372.2061
- 30  (±) -2-モルフォリン-4-イル-3-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルプロパン-1-オール 376.2035
- 31  (±) -2-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 382.1717
- 32  (±) -2-(3, 3-ジメチルピロリジン-1-イル) -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 374.2210
- 33  (±) -2-(2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 344.1762
- 34  (±) -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]エタノール (ジアステレオマーA) 414.1798
- 35  (±) -2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]エタノール (ジアステレオマーB) 414.1810

10

20

30

40

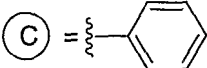
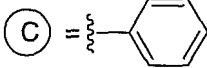
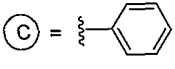
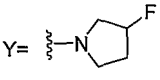
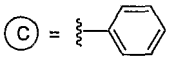
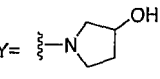
- 36  (±) - 2 - (2-イソプロピルピロリジン-1-イル) - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール (ジアステレオマーA) 388.3
- 37  (±) - 2 - (2-イソプロピルピロリジン-1-イル) - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール (ジアステレオマーB) 388.3
- 38  (±) - 2 - (3-ブロモフェニル) - 2-モルフォリン-4-イル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 440.0978
- 39  (2R) - 2 - シクロプロピル-1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 310.1915
- 40  (2S) - 2 - シクロプロピル-1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 310.1913
- 41  (±) - 2 - [シクロヘキシル (エチル) アミノ] - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 402.2542
- 42  (±) - 2 - [シクロペンチル (エチル) アミノ] - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 388.2376
- 43  (±) - 2 - [シクロブチル (エチル) アミノ] - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 374.2234
- 44  (±) - 2 - [シクロプロピル (エチル) アミノ] - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 360.2067
- 45  (±) - 2 - [tert-ブチル (エチル) アミノ] - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 376.2378
- 46  (±) - 2 - [エチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 402.1807
- 47  (±) - 2 - [シクロブチル (エチル) アミノ] - 2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 410.2053

10

20

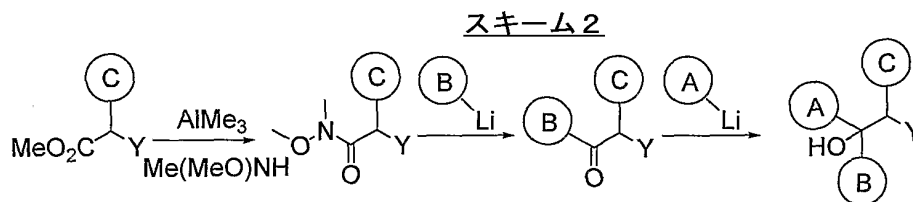
30

40

- 48  (1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチルカルバミン酸tert-ブチル 392.1986
Y= $\text{---NHC(O)OC(CH}_3\text{)}_3$
- 49  (1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチルカルバミン酸tert-ブチル 392.1985
Y= $\text{---NHC(O)OC(CH}_3\text{)}_3$
- 50  Y=  (±)-2-(3-フルオロピリジン-1-イル)-2-フェニル-1,1-ジピリジン-3-イルエタノール (1:1混合物ジアステレオマー) 364.1813 10
- 51  Y=  (±)-1-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)ピリジン-3-オール (1:1混合物ジアステレオマー) 362.1879

【0080】

【化27】



20

スキーム中の基C、B、A及びYは、「式I」に定義されているとおりである。

【0081】

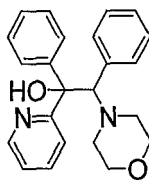
(実施例52)

(±)-2-モルホリン-4-イル-1,2-ジフェニル-1-ピリジン-2-イルエタノール (ジアステレオマーA)

【0082】

30

【化28】



【0083】

段階A

N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.66 g, 17.0 mmol) を無水 THF の 20 ml 中に懸濁し、0℃ まで冷却した。トリメチルアルミニウム (8.50 ml、トルエン中の 2.0 M 溶液、17.0 mmol) をゆっくりと添加し、30 分間撹拌した。モルホリン-4-イル-(フェニル)酢酸メチル (1.00 g, 4.25 mmol) を、8 ml の THF 溶液中の冷却した混合物へ添加した。反応物を、周囲温度まで 18 時間加温させた。1 N の HCl (水溶液) 中に混合物を注ぎ、1 時間撹拌した。次に、NaHCO₃ (飽和) 中に混合物を注ぎ、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮すると、N-メトキシ-N-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-フェニルアセトアミドが得られた。HRMS [M+H]⁺ C₁₄H₂₁N₂O₃ 計算値 265.1547、実測値 265.1553。

40

【0084】

段階B

50

N - メトキシ - N - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - フェニルアセトアミド (215 mg、0.813 mmol) を無水 THF の 10 ml 中に溶解し、-78℃まで冷却した。別のフラスコ中で、2 - プロモピリジン (97 μ l、1.0 mmol) を無水 THF の 5 ml 中に溶解し、-78℃まで冷却し、そこに tert - ブチルリチウム (1.20 ml、ペンタン中の 1.7 M 溶液、2.0 mmol) を滴加した。30 分間撹拌した後、混合物をアミドフラスコへ滴下して移し、約 1 時間撹拌した。NaHCO₃ (飽和) で混合物を急冷し、大気温へと加温し、水中に注いだ。水性層を EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (100 / 0 / 0 ないし 9 / 1 / 0.1 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) によって残渣を精製すると、部分的に精製された表題生成物が得られた。調製用逆相 HPLC によって残渣をさらに精製した。適切な画分を NaHCO₃ (飽和水溶液) 中に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮すると、2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - フェニル - 1 - ピリジン - 2 - イルエタノンを得た。ESI + MS : 283.1 [M + H]⁺。

【0085】

段階 C

2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - フェニル - 1 - ピリジン - 2 - イル - エタノン (15 mg、0.053 mmol) を無水 THF の 3 ml 中に溶解し、-78℃まで冷却した。臭化フェニルマグネシウム (159 μ l、THF 中の 1.0 M 溶液、0.159 mmol) を滴加し、混合物を 15 分間撹拌させた。反応物を水性 NaHCO₃ (飽和) の 1 ml で急冷し、大気温まで加温した。混合物を NaHCO₃ (飽和) 中に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した。組み合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。調製用 HPLC により残渣を精製した。適切な画分を NaHCO₃ (飽和) 中に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した。組み合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、表題化合物を得た。

【0086】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.19 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 6.5, 4.9, 1.4 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 3.56 - 3.39 (br m, 4H), 2.65 - 2.60 (br m, 2H), 2.42 - 2.20 (br m, 2H)。HRMS [M + H] C₂₃H₂₅N₂O₂ 計算値 361.1911、実測値 361.1914。

【0087】

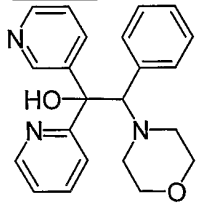
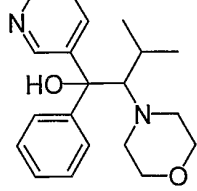
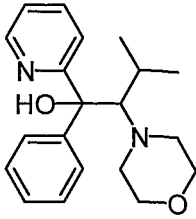
以下の化合物をスキーム 2 に従って作製し、スキーム中の中間体を文献の方法に従って修飾した。

【0088】

(実施例 53 ないし 55)

【0089】

【表 2】

実施例	化合物	名称	MS (M+1)
53		2-モルフォリン-4-イル-2-フェニル-1-ピリジン-2-イル-1-ピリジン-3-イルエタノール (ジアステレオマーA)	362.1857
54		(±)-3-メチル-2-モルフォリン-4-イル-1-フェニル-1-ピリジン-3-イルブタン-1-オール (ジアステレオマーA)	327.2079
55		(±)-3-メチル-2-モルフォリン-4-イル-1-フェニル-1-ピリジン-2-イルブタン-1-オール (ジアステレオマーA)	327.2079

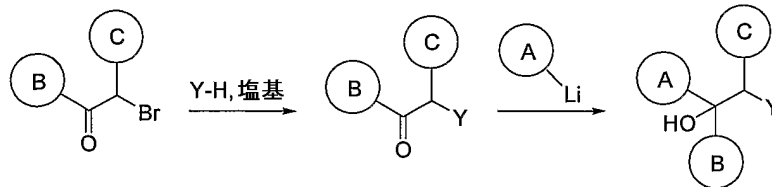
10

20

【0090】

【化29】

スキーム 3



30

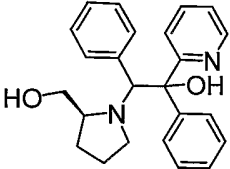
スキーム中の基 C、B、A、及び Y は「式 I」に定義されるとおりである。

【0091】

以下の化合物をスキーム 3 に従って作製した。

【0092】

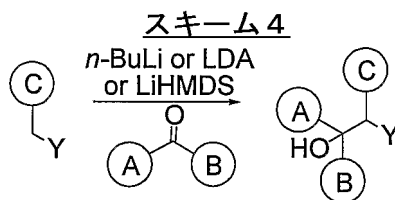
【表 3】

56		2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1,2-ジフェニル-1-ピリジン-2-イルエタノール (ジアステレオマーA)	375.2063
----	---	--	----------

40

【0093】

【化 3 0】



スキーム中の基 C、B、A、及び Y は「式 I」に定義されるとおりである。

【0094】

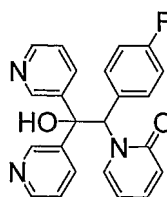
10

(実施例 57)

(±)-1-[1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ピリジン-2(1H)-オン

【0095】

【化 3 1】



20

【0096】

段階 A

エーテル(200 ml)中の3-ブロモピリジン(5.9 ml、9.74 g、62 mmol)の溶液に、n-BuLi(42 ml、1.6 M、67 mmol)を-78℃で添加した。生じた黄色の懸濁液を1時間撹拌した。次に、エーテル(25 ml)中のニコチンアルデヒド(5.3 ml、6 g、56 mmol)の溶液を添加した。0.5時間撹拌した後、反応混合物を0℃へと徐々に加温させた。次に、前記反応混合物を半飽和塩水(100 ml)の添加により急冷した。生じる混合物を酢酸エチルで1回、クロロホルムで1回抽出した。乾燥(1:1 = Na₂SO₄:K₂CO₃)及び濃縮によりジピリジン-3-イルメタノールを、さらに精製せずに使用される非常に粘性の高いオレンジ色の油として得た。

30

【0097】

¹H NMR(CD₃OD、400 MHz) 8.58(d, 2H, J = 1.74 Hz); 8.42(dd, 2H, J = 1.28, 4.85 Hz); 7.82(m, 2H); 7.39(m, 2H); 5.93(s, 1H)。

【0098】

段階 B

9:1の塩化メチレン:アセトニトリル(100 ml)中のジピリジン-3-イルメタノール(9 g、48 mmol)の溶液へ、粉末化された4A分子ふるい(24 g)及びNMO(8.5 g、72 mmol)を添加した。生じた混合物を氷槽において冷却し、TPAP(0.85 g、2.4 mmol)を、3つに分けて、5分間隔で注意深く添加した。15分間撹拌した後、氷槽を除去し、撹拌を室温で継続した。3日間撹拌した後、セライトを通じて反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを塩化メチレン及び次いでクロロホルムで十分に洗浄した。ろ液をもとの容積の約1/3に濃縮した後、シリカゲルを添加した。粗材料をシリカゲル上へ暗緑色の粉末として吸着させたまま、残存する溶媒を除去した。この粉末をブフナー漏斗中のシリカゲルの等量の上部へ積層し、エーテルを流した。洗浄物を廃棄した。次に、シリカパッドをまず塩化メチレンで、次いでクロロホルムで、さらなる生成物が溶出されなくなるまで繰り返し流した。暗赤色のろ液を濃縮して赤褐色の固体を得た。エーテルによる倍散により、ジピリジン-3-イルメタノールを白色粉末として付与

40

50

した。母液を揮散させ、残渣をクロマトグラフィーにかけた（24：1の塩化メチレン：メタノールで溶出）。生成物に富む画分を合わせ、揮散させ、残渣をエーテルで倍散すると、純粋なケトンの第二収量が得られた。 ^1H NMR (CD_3OD 、400 MHz) 8.92 (m, 2H); 8.79 (m, 2H); 8.22 (m, 2H); 7.61 (m, 2H)。

【0099】

段階C

DMF (20 ml) 中の2-ヒドロキシピリジン (2 g、21 mmol) の溶液へ、NaH (0.61 g、25 mmol) を0 で添加した。15分間攪拌した後、臭化p-フルオロベンジル (4.4 g、2.9 mmol、23 mmol) を添加し、反応混合物を室温へと徐々に加温させた。氷の添加により反応混合物を急冷した後、エーテル中へ注ぎ、氷水で何回も抽出した。次に、有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、生じる黄色の油を、10% DCM、70% ヘキサン、20% EtOAcで溶出する順相のギルソクロマトグラフィーにより精製した。1-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2(1H)-オンを白色固体として単離した。

10

【0100】

^1H NMR (CD_3OD 、400 MHz) 7.67 (m, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.05 (m, 2H); 6.54 (m, 1H); 6.37 (m, 1H); 5.15 (s, 2H)。

【0101】

20

段階D

THF (50 ml) 中のジピリジン-3-イルメタノン (1 g、5.9 mmol) 及び1-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2(1H)-オン (1 g、4.9 mmol) の溶液を-78 ℃へ冷却した。生じた白色の懸濁液へ、LiHMDS (THF中の1M、6 ml) を滴加した。生じたクリーム状の懸濁液を30分間攪拌した後、-30 ℃まで1時間かけて徐々に加温させた。飽和 NaHCO_3 で反応混合物を急冷した後、これをエーテルで1回、及び酢酸エチルで1回抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。生じた黄色の油を、98% DCM、2% メタノールで溶出する順相ギルソクロマトグラフィーにより精製した。生成物を白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD 、400 MHz) 8.63 (s, 1H); 8.49 (br s, 1H); 8.36 (m, 3H); 7.39 (m, 1H); 7.75 (br s, 1H); 7.54 (br s, 2H); 7.34 (m, 3H); 7.15 (br s, 1H); 6.96 (m, 2H); 6.29 (m, 2H)。

30

【0102】

スキーム4に従って、以下の化合物を調製し、スキーム中の中間体は文献の方法に従って修飾した。Kessar (Chem Rev. 1997, 97, 721) の方法を使用して、1-ベンジルピロリジン及び必要なケトンから実施例58ないし64を調製した。対応する1-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル誘導体のトリフルオロ酢酸脱保護により実施例120を調製した。対応するピリジノン環ベンジルエーテルの水素化により、実施例121を調製した。

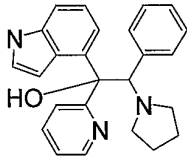
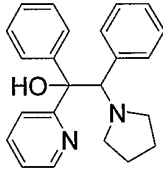
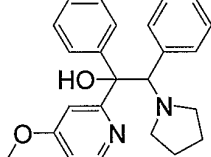
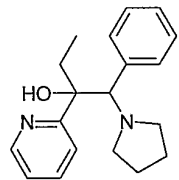
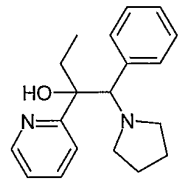
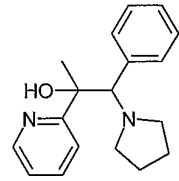
40

【0103】

(実施例58ないし121及び4-1ないし4-21)

【0104】

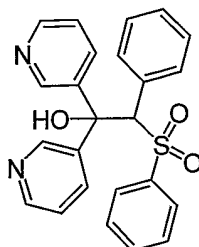
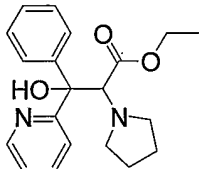
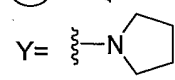
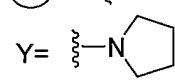
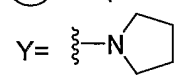
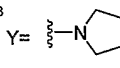
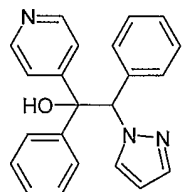
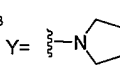
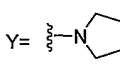
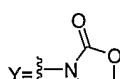
【表 4】

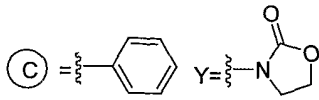
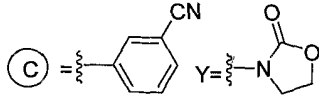
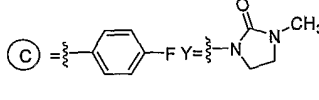
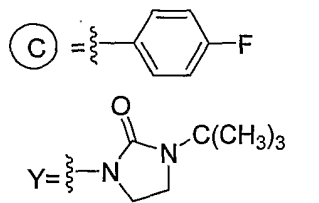
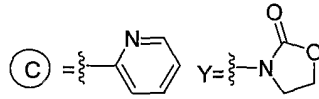
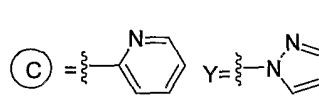
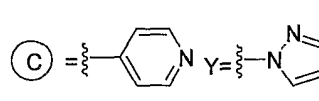
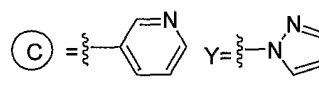
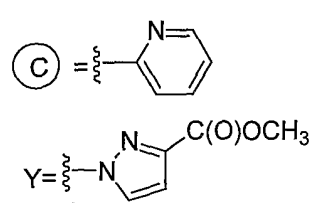
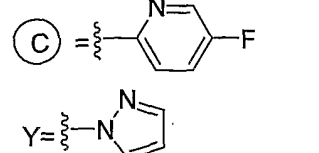
実施例	化合物	名称	MS (M+1)
58		(±)-1-(1H-インドール-4-イル)-2-フェニル-1-ピリジン-2-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール (ジアステレオマーの1:1混合物)	384.2059
59		(±)-1,2-ジフェニル-1-ピリジン-2-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール (ジアステレオマー a)	345.1966
60		(±)-1-(4-メトキシピリジン-2-イル)-1,2-ジフェニル-2-ピロリジン-1-イルエタノール (ジアステレオマー a)	375.2063
61		(±)-1-フェニル-2-ピリジン-2-イル-1-ピロリジン-1-イルブタン-2-オール (ジアステレオマー A)	297.1962
62		(±)-1-フェニル-2-ピリジン-2-イル-1-ピロリジン-1-イルブタン-2-オール (ジアステレオマー B)	297.1959
63		(±)-1-フェニル-2-ピリジン-2-イル-1-ピロリジン-1-イルプロパン-2-オール	283.1808

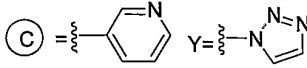
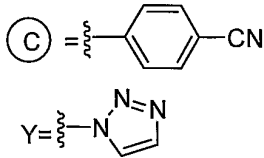
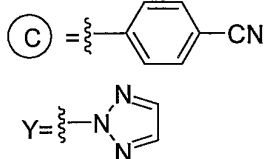
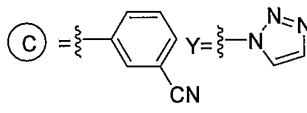
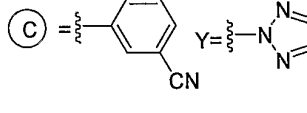
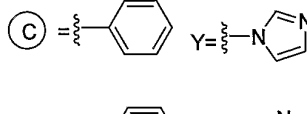
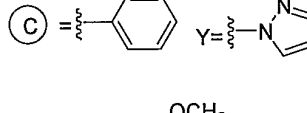
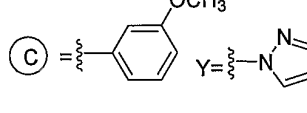
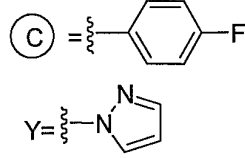
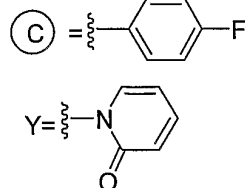
10

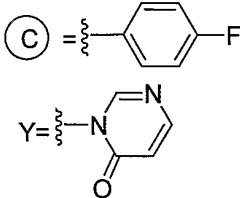
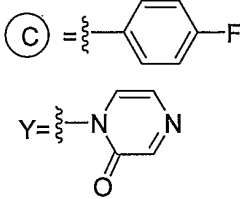
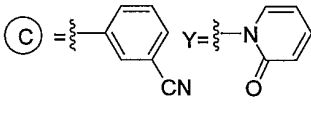
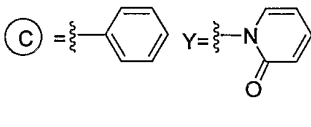
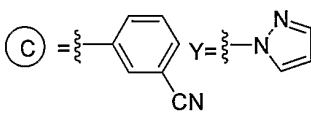
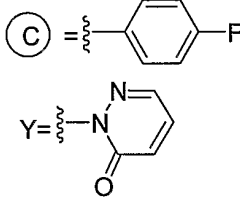
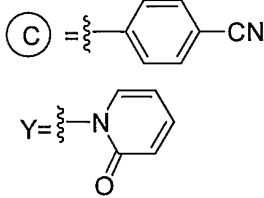
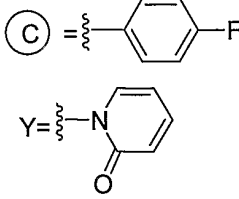
20

30

- 64  (±) - 2-フェニル-2- 417.1257
(フェニルスルホニル) - 1
, 1-ジピリジン-3-イル
エタノール
- 65  3-ヒドロキシ-3-フェニ 341.1855
ル-3-ピリジン-2-イル
-2-ピロリジン-1-イル
プロパン酸 (±) - エチル (10
ジアステレオマーA)
- 66 $\textcircled{\text{C}} = \text{---C(O)N(CH}_3)_2$ (±) - 3-ヒドロキシ-N 341.2
Y =  , N-ジメチル-3, 3-ジ
ピリジン-3-イル-2-ピ
ロリジン-1-イルプロパン
アミド
- 67 $\textcircled{\text{C}} = \text{---C(O)N}$ (±) - 3-モルフォリン- 383.2070
Y =  4-イル-3-オキソ-1,
1-ジピリジン-3-イル-
2-ピロリジン-1-イルプ
ロパン-1-オール
- 68 $\textcircled{\text{C}} = \text{---C(O)N}$ (±) - 3-オキソ-1, 1 367.2124 20
Y =  -ジピリジン-3-イル-2
, 3-ジピロリジン-1-イ
ルプロパン-1-オール
- 69 $\textcircled{\text{C}} = \text{---C(=N-CH}_3\text{)-N-CH}_3$ (±) - 2- (1, 3-ジメチ 365.2090
Y =  ル-1H-1, 2, 4-トリア
ゾール-5-イル) - 1, 1-
ジピリジン-3-イル-2-ピ
ロリジン-1-イルエタノール
- 70  (±) - 1, 2-ジフェニル 342.1598
2- (1H-ピラゾール-1-
イル) - 1-ピリジン-4-イ
ルエタノール (ジアステレオマ
ーA) 30
- 71 $\textcircled{\text{C}} = \text{---C(=N-CH}_3\text{)-N-CH}_3$ (±) - 2- (1, 3-ジメチ 365.2090
Y =  ル-1H-1, 2, 4-トリア
ゾール-5-イル) - 1, 1-
ジピリジン-3-イル-2-ピ
ロリジン-1-イルエタノール
- 72 $\textcircled{\text{C}} = \text{---C(=N-CH}_2\text{CH}_3\text{)-N-CH}_2\text{CH}_3$ (±) - 4-エチル-5- (2 381.2025
Y =  -ヒドロキシ-2, 2-ジピリ
ジン-3-イル-1-ピロリジ
ン-1-イルエチル) - 2, 4
-ジヒドロ-3H-1, 2, 4
-トリアゾール-3-オン 40
- 73 $\textcircled{\text{C}} = \text{---C(=O)-F}$ (±) - 3- [1- (4-フル 380.1444
Y =  オロフェニル) - 2-ヒドロキ
シ-2, 2-ジピリジン-3-
イルエチル] - 1, 3-オキサ
ゾリジン-2-オン

- 74  (±) - 3 - (2-ヒドロキシ - 1-フェニル - 2, 2-ジピリジン - 3-イルエチル) - 1, 3-オキサゾリジン - 2-オン 362.1542
- 75  (±) - 3 - [2-ヒドロキシ - 1 - (2-オキソ - 1, 3-オキサゾリジン - 3-イル) - 2, 2-ジピリジン - 3-イルエチル] ベンゾニトリル 387.1464
- 76  (±) - 1 - [1 - (4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ - 2, 2-ジピリジン - 3-イルエチル] - 3-メチルイミダゾリジン - 2-オン 393.1767 10
- 77  (±) - 1 - tert-ブチル - 3 - [1 - (4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ - 2, 2-ジピリジン - 3-イルエチル] イミダゾリジン - 2-オン 435.2203
- 78  (±) - 3 - (2-ヒドロキシ - 1-ピリジン - 2-イル - 2, 2-ジピリジン - 3-イルエチル) - 1, 3-オキサゾリジン - 2-オン 363.1 20
- 79  (±) - 2 - (1H-ピラゾール - 1-イル) - 2-ピリジン - 2-イル - 1, 1-ジピリジン - 3-イルエタノール 344.1502
- 80  (±) - 2 - (1H-ピラゾール - 1-イル) - 1, 1-ジピリジン - 3-イル - 2-ピリジン - 4-イルエタノール 344.1507
- 81  (±) - 2 - (1H-ピラゾール - 1-イル) - 1, 1, 2-トリピリジン - 3-イルエタノール 344.1504 30
- 82  1 - (2-ヒドロキシ - 1-ピリジン - 2-イル - 2, 2-ジピリジン - 3-イルエチル) - 1H-ピラゾール - 3-カルボン酸 (±) - メチル 402.1558
- 83  (±) - 2 - (5-フルオロピリジン - 2-イル) - 2 - (1H-ピラゾール - 1-イル) - 1, 1-ジピリジン - 3-イルエタノール 362.1413 40

- 84  (±) - 1, 1, 2-トリピ
リジン-3-イル-2-(1
H-1, 2, 3-トリアゾ
ール-1-イル) エタノール 345.1463
- 85  (±) - 4-[2-ヒドロキシ
シ-2, 2-ジピリジン-3
-イル-1-(2H-1, 2
, 3-トリアゾール-2-イ
ル) エチル] ベンゾニトリル 369.1456
- 86  (±) - 4-[2-ヒドロキシ
シ-2, 2-ジピリジン-3-イ
ル-1-(1H-1, 2, 3-
トリアゾール-1-イル) エチ
ル] ベンゾニトリル 369.1457 10
- 87  (±) - 3-[2-ヒドロキシ
シ-2, 2-ジピリジン-3-イ
ル-1-(1H-1, 2, 3-
トリアゾール-1-イル) エチ
ル] ベンゾニトリル 369.1459
- 88  (±) - 3-[2-ヒドロキシ
シ-2, 2-ジピリジン-3-イ
ル-1-(2H-1, 2, 3-
トリアゾール-2-イル) エチ
ル] ベンゾニトリル 369.1454 20
- 89  (±) - 2-(1H-イミダゾ
ール-1-イル)-2-フェニ
ル-1, 1-ジピリジン-3-
イルエタノール 343.1553
- 90  (±) - (1-ベンジル-1H
-ピラゾール-5-イル) (ジ
ピリジン-3-イル) メタノー
ル 343.1554
- 91  (±) - 2-(3-メトキシフ
エニル)-2-(1H-ピラゾ
ール-1-イル)-1, 1-ジ
ピリジン-3-イルエタノール 373.1673 30
- 92  (±) - 2-(4-フルオロフ
エニル)-2-(1H-ピラゾ
ール-1-イル)-1, 1-ジ
ピリジン-3-イルエタノール 361.1466
- 93  (±) - 1-[1-(4-フル
オロフェニル)-2-ヒドロキ
シ-2, 2-ジピリジン-3-
イルエチル] ピリジン-2 (1
H) -オン 388.1461 40

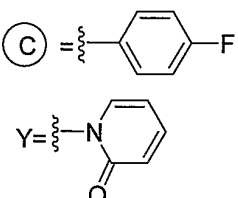
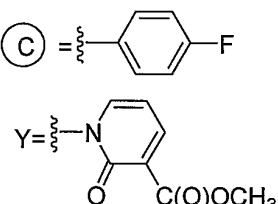
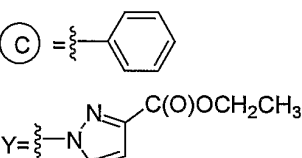
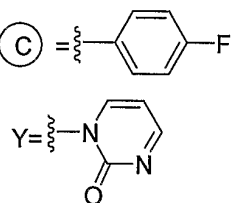
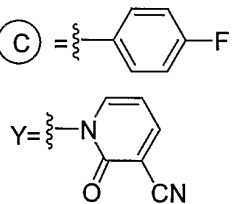
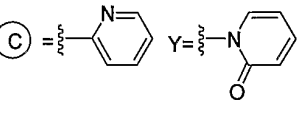
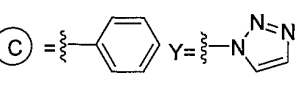
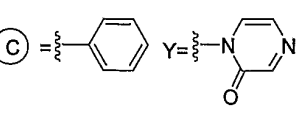
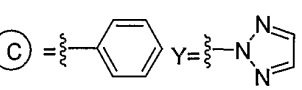
- 94  (±) - 3 - [1 - (4 - フル
オロフェニル) - 2 - ヒドロキ
シー - 2 , 2 - ジピリジン - 3 -
イルエチル] ピリジン - 4 (
3 H) - オン 389.1417
- 95  (±) - 1 - [1 - (4 - フル
オロフェニル) - 2 - ヒドロキ
シー - 2 , 2 - ジピリジン - 3 -
イルエチル] ピラジン - 2 (1
H) - オン 389.1413
- 96  (±) - 3 - [2 - ヒドロキ
シー - 1 - (2 - オキソピリジ
ン - 1 (2 H) - イル) - 2
, 2 - ジピリジン - 3 - イルエ
チル] ベンゾニトリル 395.2
- 97  (±) - 1 - (2 - ヒドロキ
シー - 1 - フェニル - 2 , 2 -
ジピリジン - 3 - イルエチル
) ピリジン - 2 (1 H) - オン 370.2
- 98  (±) - 3 - [2 - ヒドロキ
シー - 1 - (1 H - ピラゾール
- 1 - イル) - 2 , 2 - ジピ
リジン - 3 - イルエチル] ベ
ンゾニトリル 368.1506
- 99  (±) - 2 - [1 - (4 - フ
ルオロフェニル) - 2 - ヒド
ロキシ - 2 , 2 - ジピリジン
- 3 - イルエチル] ピリダジ
ン - 3 (2 H) - オン 389.1416
- 100  (±) - 4 - [2 - ヒドロキ
シー - 1 - (2 - オキソピリジ
ン - 1 (2 H) - イル) - 2
, 2 - ジピリジン - 3 - イル
エチル] ベンゾニトリル 395.1520
- 101  1 - [1 - (4 - フルオロフェ
ニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 ,
2 - ジピリジン - 3 - イルエチ
ル] ピリジン - 2 (1 H) - オン (鏡像異性体 A) 388.1

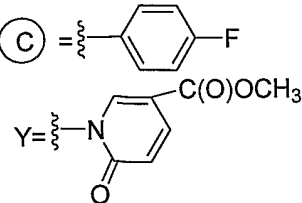
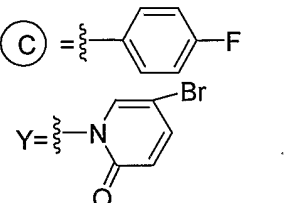
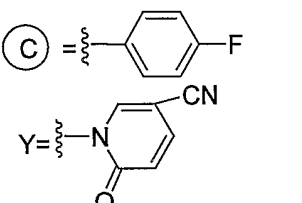
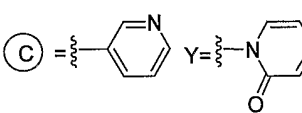
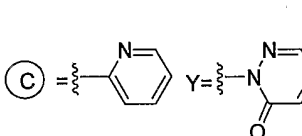
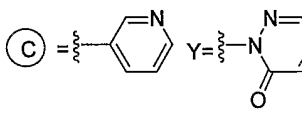
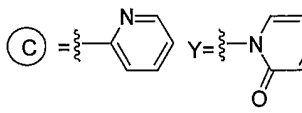
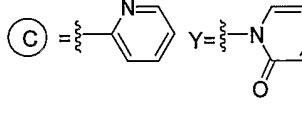
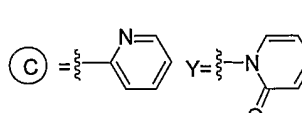
10

20

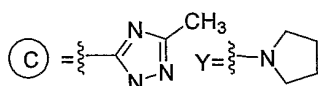
30

40

102		1- [1- (4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] ピリジン-2 (1H) -オン (鏡像異性体B)	388.1	
103		1- [1- (4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (±) -メチル	446.1512	10
104		1- (2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (±) -エチル	415.1786	
105		(±) - 1- [1- (4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] ピリミジン-2 (1H) -オン	389.2	20
106		(±) - 1- [1- (4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル	413.1	30
107		(±) - 1- (2-ヒドロキシ-1-ピリジン-2-イル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) ピリジン-2 (1H) -オン	371.1520	
108		(±) - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イル-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エタノール	344.1505	
109		(±) - 1- (2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) ピラジン-2 (1H) -オン	371.1516	40
110		(±) - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) エタノール	344.1516	

- 111  1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (±) - メチル 446.5
- 112  (±) - 5 - ブロモ - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 8 2 (1 H) - オン 468.2 (M+2) 10
- 113  (±) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル 413.5 20
- 114  (±) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1, 2, 2 - トリピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン 371.4
- 115  (±) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン 372.5
- 116  (±) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 1, 2, 2 - トリピリジン - 3 - イルエチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン 372.2 30
- 117  1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (鏡像異性体 A) 371.2
- 118  1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (鏡像異性体 B) 371.2
- 119  (±) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピラジン - 2 (1 H) - オン 372.3 40

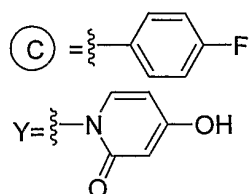
120



(±) - 2 - (3 - メチル - 1
H - 1, 2, 4 - トリアゾール
- 5 - イル) - 1, 1 - ジピリ
ジン - 3 - イル - 2 - ピロリジ
ン - 1 - イル エタノール

351.1

121

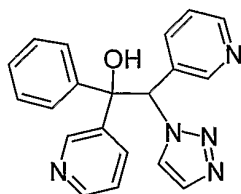


(±) - 1 - [1 - (4 - フル
オロフェニル) - 2 - ヒドロキ
シ - 2, 2 - ジピリジン - 3 -
イルエチル] - 4 - ヒドロキシ
ピリジン - 2 (1H) - オン

404.5

10

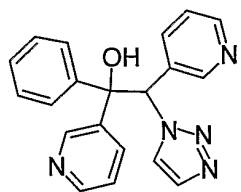
4-1



(±) - 1 - フェニル - 1, 2
- ジピリジン - 3 - イル - 2 -
(1H - 1, 2, 3 - トリアゾ
ール - 1 - イル) エタノール (ジ
アステレオマー A)

344.1511

4-2

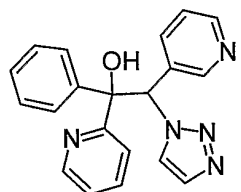


(±) - 1 - フェニル - 1, 2
- ジピリジン - 3 - イル - 2 -
(1H - 1, 2, 3 - トリアゾ
ール - 1 - イル) エタノール (ジ
アステレオマー B)

344.1512

20

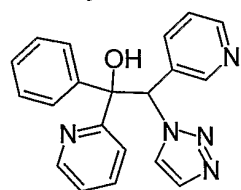
4-3



(±) - 1 - フェニル - 1 - ピ
リジン - 2 - イル - 2 - ピリジ
ン - 3 - イル - 2 - (1H - 1
, 2, 3 - トリアゾール - 1 -
イル) エタノール (ジアステレ
オマー A)

344.1504

4-4

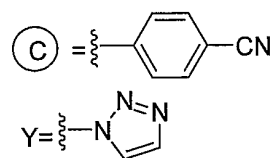


(±) - 1 - フェニル - 1 -
ピリジン - 2 - イル - 2 - ピ
リジン - 3 - イル - 2 - (1
H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 -
イル) エタノール (ジ
アステレオマー B)

344.1513

30

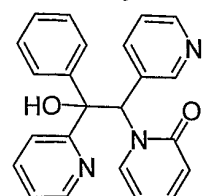
4-5



(±) - 4 - [2 - ヒドロキシ
- 2, 2 - ジピリジン - 3 - イ
ル - 1 - (1H - 1, 2, 3 -
トリアゾール - 1 - イル) エチ
ル] ベンゾニトリル

369.1477

4-6

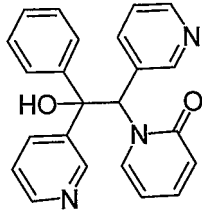


(±) - 1 - (2 - ヒドロキシ
- 2 - フェニル - 2 - ピリジン
- 2 - イル - 1 - ピリジン - 3
- イルエチル) ピリジン - 2 (1
H) - オン

370.3

40

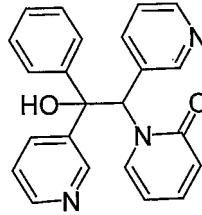
4-7



(±) - 1 - (2-ヒドロキシ-2-フェニル-1, 2-ジピリジン-3-イルエチル) ピリジン-2 (1H) -オン (ジアステレオマーC)

370.3

4-8

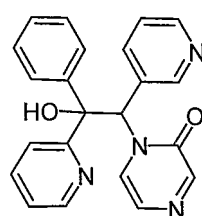


(±) - 1 - (2-ヒドロキシ-2-フェニル-1, 2-ジピリジン-3-イルエチル) ピリジン-2 (1H) -オン (ジアステレオマーD)

370.3

10

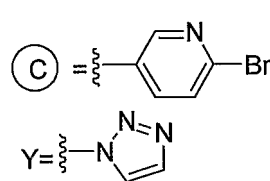
4-9



(±) - 1 - (2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-ピリジン-2-イル-1-ピリジン-3-イルエチル) ピラジン-2 (1H) -オン

371.3

4-10

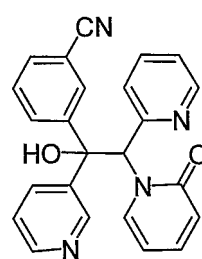


(±) - 2 - (6-ブロモピリジン-3-イル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エタノール

423.0582

20

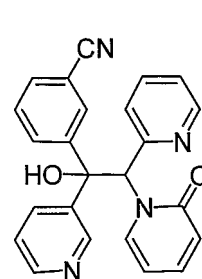
4-11



(±) - 3 - [1-ヒドロキシ-2- (2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -2-ピリジン-2-イル-1-ピリジン-3-イルエチル] ベンゾニトリル (ジアステレオマーX)

395.2

4-12

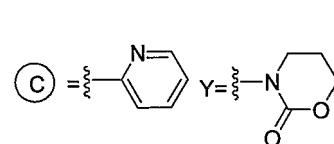


(±) - 3 - [1-ヒドロキシ-2- (2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -2-ピリジン-2-イル-1-ピリジン-3-イルエチル] ベンゾニトリル (ジアステレオマーY)

395.2

30

4-13

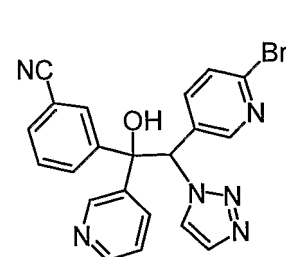


(±) - 3 - (2-ヒドロキシ-1-ピリジン-2-イル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン

377.1607

40

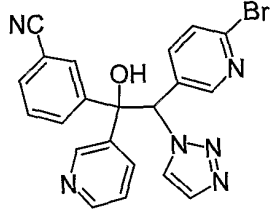
4-14



(±) - 3 - [2- (6-ブロモピリジン-3-イル) - 1-ヒドロキシ-1-ピリジン-3-イル-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エチル] ベンゾニトリル (ジアステレオマーA)

447.0558

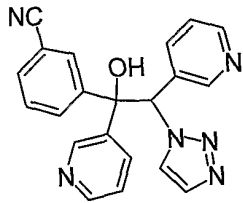
4-15



(±) - 3 - [2 - (6 -
プロモピリジン - 3 - イル
) - 1 - ヒドロキシ - 1 -
ピリジン - 3 - イル - 2 -
(1 H - 1 , 2 , 3 - トリ
アゾール - 1 - イル) エチ
ル] ベンゾニトリル (ジア
ステレオマー B)

447.0559

4-16

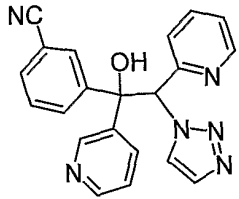


(±) - 3 - [1 - ヒドロキ
シ - 1 , 2 - ジピリジン - 3
- イル - 2 - (1 H - 1 , 2
, 3 - トリアゾール - 1 - イ
ル) エチル] ベンゾニトリル

369.1457

10

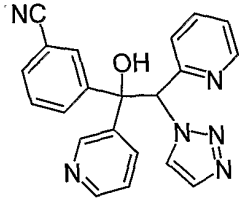
4-17



(±) - 3 - [1 - ヒドロキ
シ - 2 - ピリジン - 2 - イル
- 1 - ピリジン - 3 - イル -
2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - ト
リアゾール - 1 - イル) エチ
ル] ベンゾニトリル (ジア
ステレオマー A)

369.1464

4-18

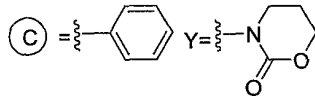


(±) - 3 - [1 - ヒドロキ
シ - 2 - ピリジン - 2 - イル
- 1 - ピリジン - 3 - イル -
2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - ト
リアゾール - 1 - イル) エチ
ル] ベンゾニトリル (ジア
ステレオマー B)

369.1464

20

4-19

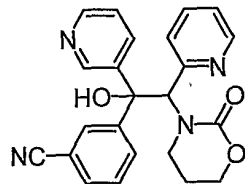


(±) - 3 - (2 - ヒドロキ
シ - 1 - フェニル - 2 , 2 -
ジピリジン - 3 - イルエチル
) - 1 , 3 - オキサジナン
2 - オン

376.1646

30

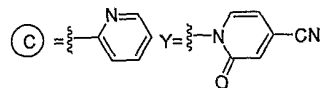
4-20



(±) - 3 - [1 - ヒドロキシ
- 2 - (2 - オキソ - 1 , 3 -
オキサジナン - 3 - イル) - 2
- ピリジン - 2 - イル - 1 - ピ
リジン - 3 - イルエチル] ベ
ンゾニトリル

401.1

4-21



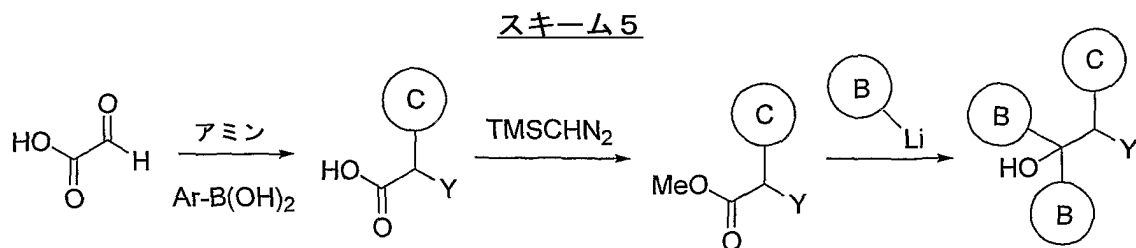
(±) - 1 - (2 - ヒドロキシ
- 1 - ピリジン - 2 - イル - 2
, 2 - ジピリジン - 3 - イルエ
チル 2 - オキソ - 1 , 2 - ジ
ヒドロピリジン - カルボニ
トリル

396.4

40

【 0 1 0 5 】

【化 3 2】



スキーム中の基 C、B、及び Y は「式 I」に定義されているとおりである。

10

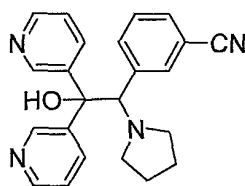
【0106】

(実施例 122)

(±)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジピリジン-3-イル-1-ピロリジン-1-イルエチル)ベンゾニトリル

【0107】

【化 3 3】



20

【0108】

段階 A

グリオキシル酸一水和物 (1.54 g)、ピロリジン (1.19 g)、及び 220 ml のアセトニトリルの混合物へ、3-プロモフェニルボロン酸 (3.35 g) を添加した。80 で 93 時間、反応物を加熱した。室温まで冷却した後、揮発物を真空除去し、残渣をベンゼンの 75 ml 及びメタノールの 38 ml 中に溶解した。注射器を用いてトリメチルシリルジアゾメタン (ヘキサン中の 2 M、16.7 ml) を添加し、反応物を室温で 2.5 時間撹拌した。真空中で揮発物を除去し、フラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製すると、(3-プロモフェニル)(ピロリジン-1-イル)酢酸メチル 1.53 g が得られた。MS 298, 300 (Br)。

30

【0109】

段階 B

ジエチルエーテルの 40 ml 中の 3-プロモピリジン (1.62 g) の溶液を、-78 まで冷却した。注射器を用いて、n-BuLi (ヘキサン中の 2.87 M、3.6 ml) を添加し、生じた混合物を 15 分間撹拌した。カニューレを介して、THF 10 ml 中の (3-プロモフェニル)-(ピロリジン-1-イル)酢酸メチルの溶液を添加した。反応物を -78 で 5 分間、その後 0 で 2.5 時間撹拌した。飽和水性 NH₄Cl で反応を停止した後、酢酸エチルと飽和 NaHCO₃ 水溶液の間に混合物を分配した。酢酸エチルで、水溶液を 1 回抽出し、合わせた有機溶液を乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによって固体が得られ、ジエチルエーテルでこの固体を倍散すると、2-(3-プロモフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノールの 893 mg が得られた。HRMS C₂₂H₂₃BrN₃O (M+H)⁺ についての計算値: 424.1019; 実測値 424.1025。1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 8.51 - 8.48 (m, 2H); 8.14 - 8.11 (m, 2H); 7.60 (ddd, J = 1.6, 2.3, 8.2 Hz, 1H); 7.46 (t, J = 3.5 Hz, 1H); 7.29 (dd, J = 4.8, 8.1 Hz, 1H); 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 2H); 6.97 - 6.92 (m, 2H); 5.94 (s, 1H); 4.44 (s, 1H); 2

40

50

. 2 6 (m , 4 H) ; 1 . 6 3 (m , 4 H) 。

【 0 1 1 0 】

段階 C

2 - (3 - ブロモフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタノール (4 0 m g , 0 . 0 9 4 m m o l) 、 $Pd_2(dba)_3$ (3 m g , 0 . 0 0 3 m m o l) 、 d p p f (4 m g , 0 . 0 0 8 m m o l) 、 $Zn(CN)_2$ (2 2 m g , 0 . 1 8 9 m m o l) 及び亜鉛粉末 (1 m g , 0 . 0 1 1 m m o l) を、フラスコ中に合わせ、アルゴンを通気した後、1 . 5 m l の DMA を添加した。この混合物を 1 2 0 で 3 . 5 時間加熱した後、室温まで冷却した。次に、反応混合物を EtOAc で希釈し、2 N の水性 NH_4OH (1 回) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。生じた粘性のある液体を、逆相 HPLC によって精製した。純粋な画分を合わせ、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液から、 CH_2Cl_2 (3 回) を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮すると、白色固体 (2 2 m g , 6 3 %) として表題化合物が生じた。HRMS $C_{23}H_{22}N_4O$ ($M+H$) ⁺ についての計算値 : 3 7 1 . 1 8 5 3 ; 実測値 3 7 1 . 1 8 6 7 。 1H NMR ($CDCl_3$, 5 0 0 M H z) 9 . 1 1 (d , $J = 2 . 2$ H z , 1 H) ; 8 . 5 1 (d d , $J = 1 . 2$, 4 . 6 H z , 1 H) ; 8 . 4 7 (d , $J = 1 . 9$ H z , 1 H) ; 8 . 1 3 (m , 2 H) ; 7 . 6 4 (s , 1 H) ; 7 . 5 9 (m , 1 H) ; 7 . 5 3 (b r d , $J = 6 . 6$ H z , 1 H) ; 7 . 3 7 (d , $J = 7 . 8$ H z , 1 H) ; 7 . 3 1 (d d , $J = 4 . 6$, 7 . 8 H z , 1 H) ; 7 . 2 1 (t , $J = 7 . 8$ H z , 1 H) ; 6 . 9 4 (d d , $J = 4 . 6$, 8 . 1 H z , 1 H) ; 5 . 7 1 (b r , 1 H) ; 5 . 3 0 (s , 1 H) ; 2 . 2 5 (b r d , $J = 2 6 . 9$ H z , 4 H) ; 1 . 6 5 (s , 4 H) 。

【 0 1 1 1 】

スキーム 5 に従って以下の化合物を調製し、スキーム中の中間体は文献の方法に従って修飾した。対応するカルバミン酸 tert - ブチル誘導体の酸脱保護によって実施例 1 8 1 を調製した。対応する第一級又は第二級 tert - ブチルジメチルシリルエーテルの、フッ化物を介した脱保護により、実施例 1 8 2 ないし 1 8 9 を調製した。実施例 1 9 1 のトリフルオロ酢酸脱保護によって実施例 1 9 2 を調製し、対応する 4 - メトキシベンジルアミンから同様の形式で実施例 1 9 3 ないし 2 0 1 を調製した。

【 0 1 1 2 】

(実施例 1 2 3 - 2 0 1)

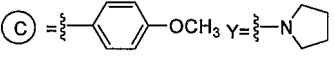
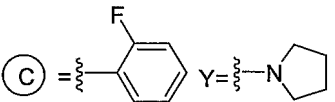
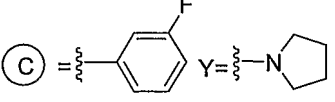
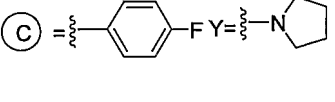
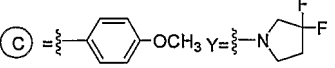
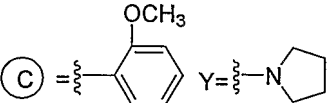
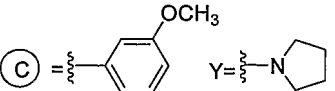
【 0 1 1 3 】

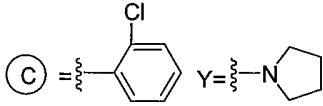
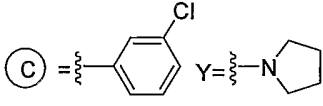
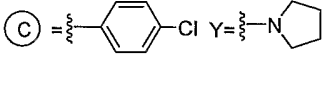
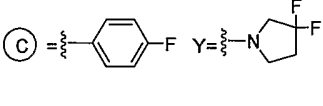
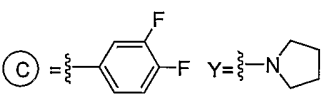
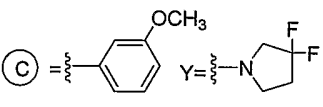
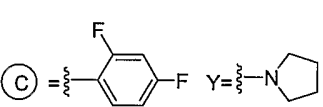
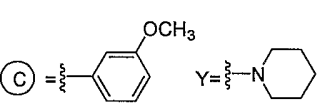
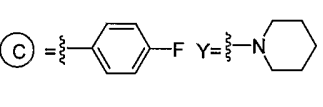
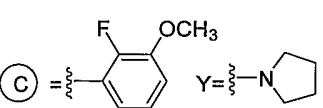
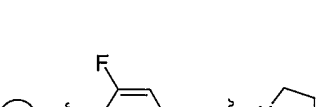
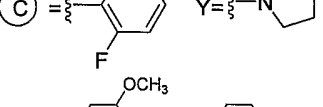
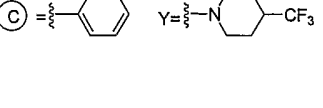
10

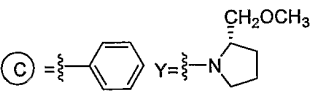
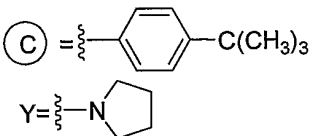
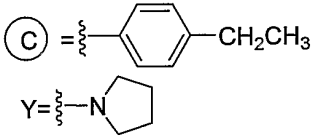
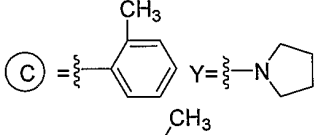
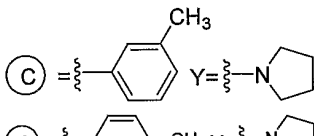
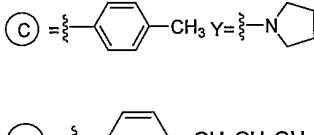
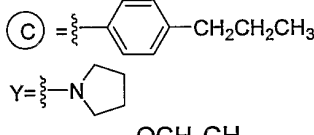
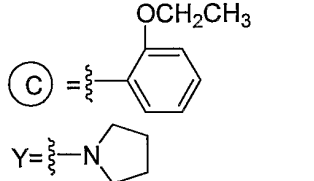
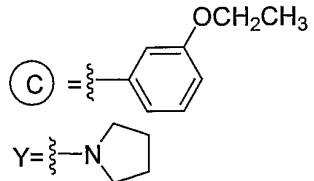
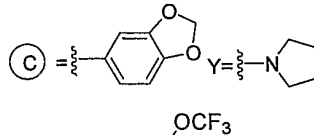
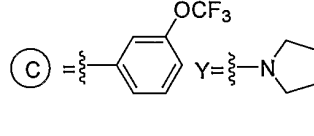
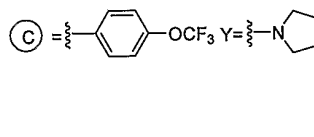
20

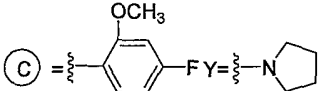
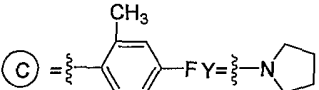
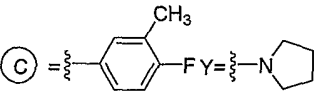
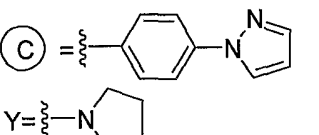
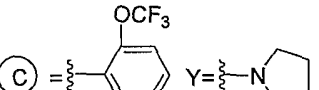
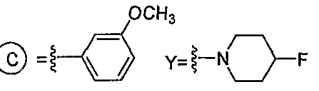
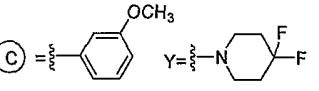
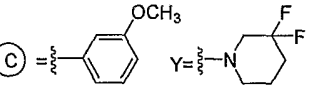
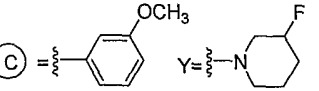
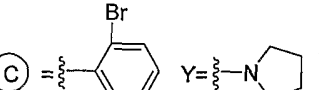
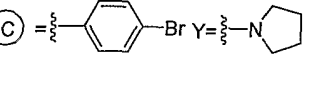
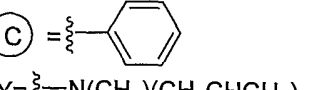
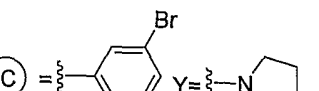
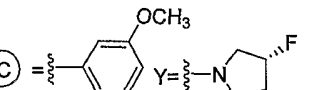
30

【表 5】

実施例	化合物	名称	MS (M+1)	
123		(±)-2-(4-メトキシフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	376.2047	
124		(±)-2-(2-フルオロフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	364.1817	
125		(±)-2-(3-フルオロフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	364.1816	10
126		(±)-2-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	364.1817	
127		(±)-2-(3,3-ジフルオロピリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イルエタノール	412.1849	
128		(±)-2-(2-メトキシフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	376.2039	20
129		(±)-2-(3-メトキシフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	376.2042	

- 130  (±) - 2 - (2-クロロフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 380.1536
- 131  (±) - 2 - (3-クロロフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 380.1525
- 132  (±) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 380.1546
- 133  (±) - 2 - (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 400.1646 10
- 134  (±) - 2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 382.1722
- 135  (±) - 2 - (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) - 2 - (3-メトキシフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 412.1837
- 136  (±) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 382.1722 20
- 137  (±) - 2 - (3-メトキシフェニル) - 2-ピペリジン-1-イル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 390.2173
- 138  (±) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 2-ピペリジン-1-イル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 378.1973
- 139  (±) - 2 - (2-フルオロ-3-メトキシフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 394.1929 30
- 140  (±) - 2 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 382.1719
- 141  (±) - 2 - (3-メトキシフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール 458.2077
- 142  7-[2-ヒドロキシ-1-(3-メトキシフェニル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-カルボン酸 (±) - tert-ブチル 531.2993 40

143		2-[(2r)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-フェニル-1,1-ジピリジン-3-イルエタノール (1:1の混合ジアステレオマー)	390.2175	
144		(±)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	402.2554	
145		(±)-2-(4-エチルフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	374.2264	10
146		(±)-2-(2-メチルフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	360.2093	
147		(±)-2-(3-メチルフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	360.2079	
148		(±)-2-(4-メチルフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	360.2078	20
149		(±)-2-(4-プロピルフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	388.2379	
150		(±)-2-(2-エトキシフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	390.2184	
151		(±)-2-(3-エトキシフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	390.2188	30
152		(±)-2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール	390.1819	
153		(±)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イル-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エタノール	430.1738	
154		(±)-1,1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エタノール	430.1736	40

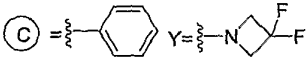
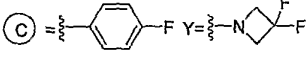
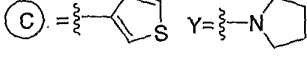
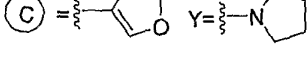
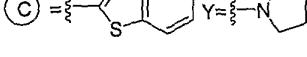
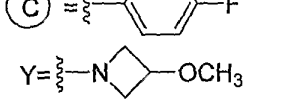
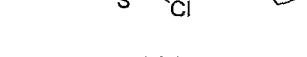
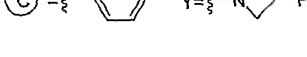
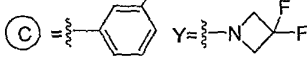
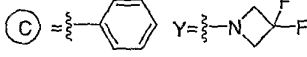
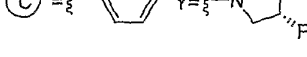
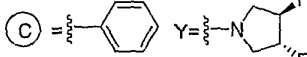
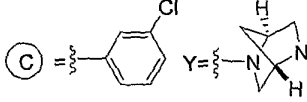
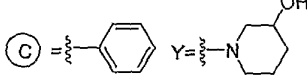
- 155  (±) - 2 - (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 394.1921
- 156  (±) - 2 - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 378.1975
- 157  (±) - 2 - (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 378.1970
- 158  (±) - 2 - [4-(1h-ピラゾール-1-イル)フェニル] - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 412.2120
- 159  (±) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イル-2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エタノール 430.1743
- 160  (±) - 2 - (4-フルオロピペリジン-1-イル) - 2 - (3-メトキシフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 408.2091
- 161  (±) - 2 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - (3-メトキシフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 426.1988
- 162  (±) - 2 - (3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - (3-メトキシフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 426.1995
- 163  (±) - 2 - (3-フルオロピペリジン-1-イル) - 2 - (3-メトキシフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール (1:1の混合ジアステレオマー) 408.2097
- 164  (±) - 2 - (2-ブロモフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 424.1021
- 165  (±) - 2 - (4-ブロモフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 424.1021
- 166  (±) - 2 - [アリル(メチル)アミノ] - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 346.1923
- 167  (±) - 2 - (3-ブロモフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イル-2-ピロリジン-1-イルエタノール 424.1025
- 168  2-[(3S) - 3-フルオロピペリジン-1-イル] - 2 - (3-メトキシフェニル) - 1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール (ジアステレオマーA) 394.1931

10

20

30

40

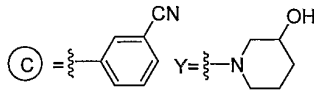
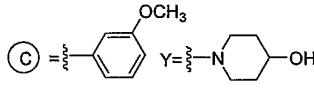
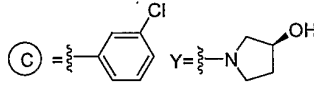
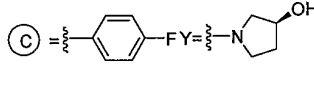
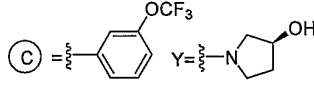
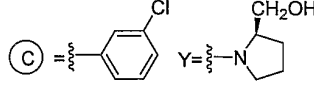
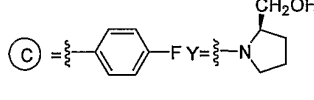
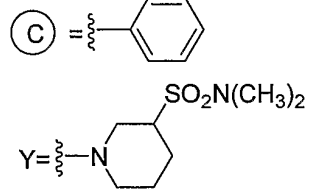
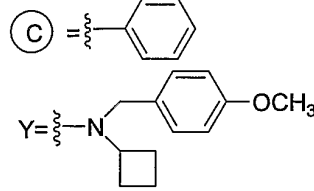
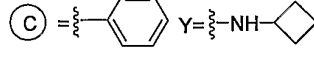
- 169  (±)-2-(3,3-ジフルオ
ロアゼチジン-1-イル)-2-
フェニル-1,1-ジピリジン-
3-イルエタノール 368.1568
- 170  (±)-2-(3,3-ジフルオロ
アゼチジン-1-イル)-2-(4-
フルオロフェニル)-1,1-ジ
ピリジン-3-イルエタノール 386.1466
- 171  (±)-1,1-ジピリジン-3- 352.1485
イル-2-ピロリジン-1-イル-
2-(3-チエニル)エタノール
- 172  (±)-2-(3-フリル)-1 336.1704
,1-ジピリジン-3-イル-2-
ピロリジン-1-イルエタノ-
ール
- 173  (±)-2-(1-ベンゾチエン
-2-イル)-1,1-ジピリジ
ン-3-イル-2-ピロリジン-
1-イルエタノール 402.1649
- 174  (±)-2-(4-フルオロフェ
ニル)-2-(3-メトキシアゼ
チジン-1-イル)-1,1-ジ
ピリジン-3-イルエタノール 380.1765
- 175  (±)-2-(5-クロロ-2- 386.1110
チエニル)-1,1-ジピリジ
ン-3-イル-2-ピロリジン-1
-イルエタノール
- 176  (±)-2-(3,3-ジフルオ
ロアゼチジン-1-イル)-2-
(2-フルオロ-3-メトキシフ
ェニル)-1,1-ジピリジン-
3-イルエタノール 416.1573
- 177  (±)-2-(3-クロロフェニル
) -2-(3,3-ジフルオロアゼ
チジン-1-イル)-1,1-ジピ
リジン-3-イルエタノール 402.1183
- 178  (±)-2-(3,3-ジフルオロ
アゼチジン-1-イル)-2-(3-
メトキシフェニル)-1,1-ジ
ピリジン-3-イルエタノール 398.1674
- 179  2-[(3R,4R)-3,4- 382.1744
ジフルオロピロリジン-1-イル
]-2-フェニル-1,1-ジピ
リジン-3-イルエタノール (ジ
アステレオマーA)
- 180  2-[(3R,4R)-3,4- 382.1740
ジフルオロピロリジン-1-イル
]-2-フェニル-1,1-ジピ
リジン-3-イルエタノール (ジ
アステレオマーB)
- 181  2-(3-クロロフェニル)-2 407.1617
-[(1S,4S)-2,5-ジ
アザビシクロ[2.2.1]ヘプ
ト-2-イル]-1,1-ジピリ
ジン-3-イルエタノール (2:
1の混合ジアステレオマー)
- 182  (±)-1-(2-ヒドロキシ
1-フェニル-2,2-ジピリジ
ン-3-イルエチル)ピペリジ
ン-3-オール (1:1の混合ジ
アステレオマー) 376.2010

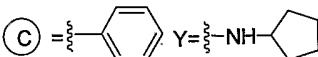
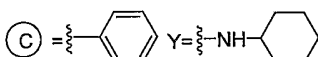
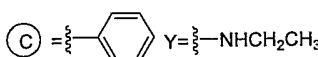
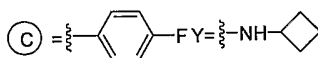
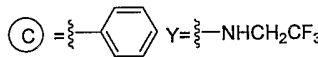
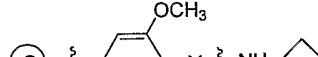
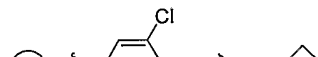
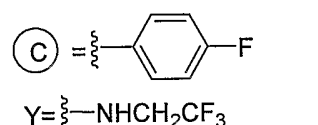
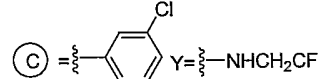
10

20

30

40

- 183  (±) - 3 - [2-ヒドロキシ
-1- (3-ヒドロキシピペリ
ジン-1-イル) - 2, 2-ジ
ピリジン-3-イルエチル] ベ
ンゾニトリル (2 : 1の混合ジ
アステレオマー) 401.1947
- 184  (±) - 1 - [2-ヒドロキシ
-1- (3-メトキシフェニル
) - 2, 2-ジピリジン-3-
イルエチル] ピペリジン-4-
オール 406.2132
- 185  (3R) - 1 - [1- (3-クロ
ロフェニル) - 2-ヒドロキシ-
2, 2-ジピリジン-3-イルエ
チル] ピロリジン-3-オール (1
: 1の混合ジアステレオマー) 396.1490 10
- 186  (3R) - 1 - [1- (4-フルオ
ロフェニル) - 2-ヒドロキシ-2
, 2-ジピリジン-3-イルエチル
] ピロリジン-3-オール (1 : 1
の混合ジアステレオマー) 380.1770
- 187  (3R) - 1 - [2-ヒドロキシ
-2, 2-ジピリジン-3-イル
-1- [3- (トリフルオロメト
キシ) フェニル] エチル] ピロリ
ジン-3-オール (1 : 1の混合
ジアステレオマー) 446.1694 20
- 188  2- (3-クロロフェニル) - 2
- [(2S) - 2- (ヒドロキシ
メチル) ピロリジン-1-イル]
- 1, 1-ジピリジン-3-イル
エタノール (ジアステレオマーA
) 410.1642
- 189  2- (4-フルオロフェニル) - 2
- [(2S) - 2- (ヒドロキシ
メチル) ピロリジン-1-イル]
- 1, 1-ジピリジン-3-イル
エタノール (ジアステレオマー
A) 394.1943 30
- 190  (±) - 1 - (2-ヒドロキシ
-1-フェニル-2, 2-ジピリ
ジン-3-イルエチル) - n, n-
ジメチルピペリジン-3-スルホ
ンアミド (ジアステレオマーA) 467.2109
- 191  (±) - 2 - [シクロブチル (4
-メトキシベンジル) アミノ] -
2- (4-フルオロフェニル) -
1, 1-ジピリジン-3-イルエ
タノール 484.2425 40
- 192  (±) - 2 - (シクロブチルアミ
ノ) - 2-フェニル-1, 1-ジ
ピリジン-3-イルエタノール 346.1918

- 193  (±) - 2 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール 360.2075
- 194  (±) - 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール 374.2230
- 195  (±) - 2 - (エチルアミノ) - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール 320.1769
- 196  (±) - 2 - (シクロブチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール 364.1818
- 197  (±) - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] エタノール 374.1471
- 198  (±) - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] エタノール 376.2016
- 199  (±) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (シクロブチルアミノ) - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール 380.1521
- 200  (±) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] エタノール 392.1378
- 201  (±) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] エタノール 408.1100

【 0 1 1 4 】

当業者に公知の方法を使用して、実施例 1 ないし 2 0 1 における化合物から、以下の化合物を調製した。それぞれ実施例 4 8、4 9、1 4 2 及び 1 7 の酸脱保護によって、実施例 2 0 2、2 0 3、2 8 1 及び 2 8 4 を調製した。対応するカルバミン酸 *tert* - ブチルの酸脱保護によって実施例 2 1 7 を調製した。アシル化又は還元的アミノ化又は両者の組み合わせによって実施例 2 0 2、2 0 3、2 1 7 又は 2 8 4 から実施例 2 0 4 ないし 2 8 0、2 8 2 及び 2 8 5 を調製した。実施例 1 の O - アルキル化によって、実施例 2 8 3 を調製した。実施例 7 7 のトリフルオロ酢酸処理によって、実施例 2 8 6 を調製し、実施例 2 8 6 から実施例 2 8 7 を調製した。実施例 3 3 の MnO_2 酸化によって、実施例 2 8 8 を調製した。それぞれ、実施例 8 2 及び 1 0 4 の還元によって、実施例 2 8 9 及び 2 9 0 を調製した。パラジウムにより媒介されるカルボニル化によって、臭化物 1 6 5 から酸 2 9 1 を調製し、標準的なアミド共役によってアミド 2 9 2 及び 2 9 3 へと変換した。臭化物 1 6 7 のカルボニル化から誘導されたカルボン酸から、同様の形式でアミド 2 9 5 及び 2 9 6 を調製し、トリメチルシリルジアゾメタンを使用して同一の酸からエステル 2 9 4 を調製した。実施例 1 0 3 の加水分解によって、実施例 2 9 7 を調製した。臭化物 3 8 の、パラジウムによって媒介されるシアン化 (*cyanation*) によって、実施例 2 9 8 を調製した。オレフィンジヒドロキシル化によって、実施例 1 6 6 から実施例 2 9 9 を調製し、 $NaIO_4$ 酸化開裂後の水素化ホウ素ナトリウムの還元によって、実施例 2 9 9 から実施例 3 0 0 を調製した。実施例 5 1 の酸化によって実施例 3 0 1 を調製し、過剰のメチルグリニャールを使用して 3 0 1 を 3 0 2 へと変換した。

【 0 1 1 5 】

(実施例 2 0 2 ないし 3 0 2 及び 5 - 1)

【 0 1 1 6 】

【 表 6 】

実施例	化合物	名称	MS (M+1)
202		(2S) - 2-アミノ-2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール	292.1454
203		(2R) - 2-アミノ-2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール	292.1455
204		2-(ベンジルオキシ)-N-[(1S) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] アセトアミド	440.1970
205		N-[(1S) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - 2-メトキシアセトアミド	364.1657
206		1-ヒドロキシ-N-[(1S) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] シクロプロパンカルボキサミド	376.1664
207		N-[(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - 2-メトキシアセトアミド	364.2
208		2-(ベンジルオキシ)-N-[(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - アセトアミド	440.1974
209		N-[(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] ベンゼンスルホンアミド	432.2

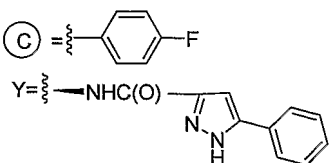
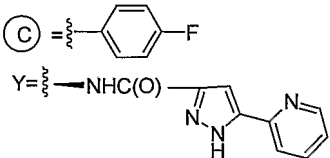
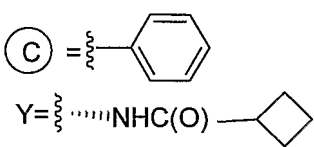
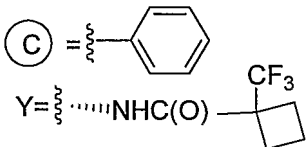
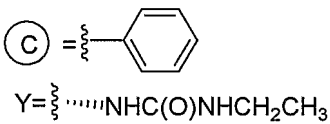
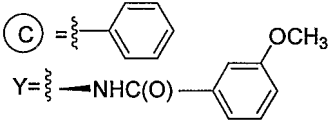
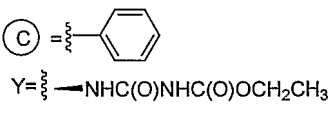
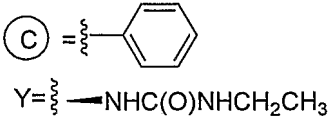
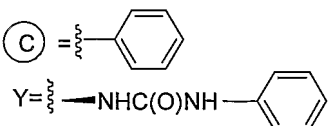
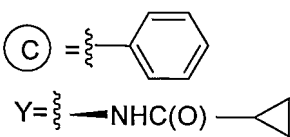
10

20

30

40

210		N-[(1R)-2-ヒドロキシ -1-フェニル-2, 2-ジピリ ジン-3-イルエチル]-1-フ ェニルメタンスルホンアミド	446.3	
211		N-[(1R)-2-ヒドロキシ -1-フェニル-2, 2-ジピリ ジン-3-イルエチル]-2-フ ェノキシアセトアミド	426.4	
212		(1R)-N2-ベンゾイル-N 1-(2-ヒドロキシ-1-フェ ニル-2, 2-ジピリジン-3- イルエチル)グリシンアミド	453.2	10
213		(1R)-N2-Boc-N1- (2-ヒドロキシ-1-フェニ ル-2, 2-ジピリジン-3-イル エチル)グリシンアミド	449.5	
214		N-[(1R)-2-ヒドロキシ -1-フェニル-2, 2-ジピリ ジン-3-イルエチル]-2-フ ェニルエタンスルホンアミド	460.0	20
215		N-[(1R)-2-ヒドロキシ -1-フェニル-2, 2-ジピリ ジン-3-イルエチル]-3-フ ェニルプロパン-1-スルホンア ミド	474.2	
216		(1R)-1-(4-フルオロフ ェニル)-2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル カルバミン酸 t e r t -ブチル	410.1879	30
217		(2R)-2-アミノ-2-(4- フルオロフェニル)-1, 1- ジピリジン-3-イルエタノール	310.2	
218		N-[(1R)-1-(4-フル オロフェニル)-2-ヒドロキシ -2, 2-ジピリジン-3-イル エチル]-5-フェニルイソキサ ゾール-3-カルボキサミド	481.3	
219		N-[(1R)-1-(4-フル オロフェニル)-2-ヒドロキシ -2, 2-ジピリジン-3-イル エチル]-3-フェニルイソキサ ゾール-5-カルボキサミド	481.3	40

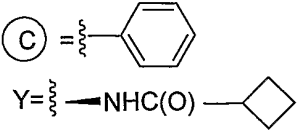
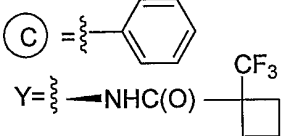
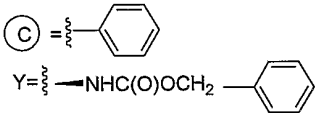
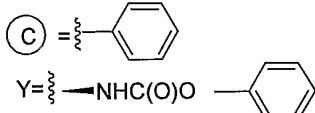
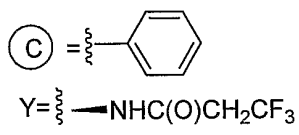
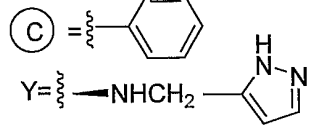
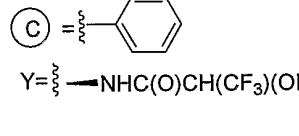
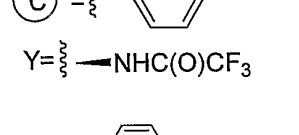
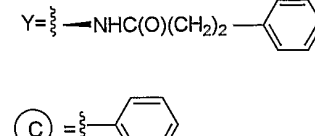
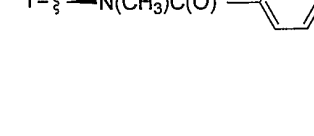
- 220  N-[(1R)-1-(4-フル
オロフェニル)-2-ヒドロキシ
-2, 2-ジピリジン-3-イル
エチル]-3-フェニル-1H-
ピラゾール-5-カルボキサミド 480.6
- 221  N-[(1R)-1-(4-フル
オロフェニル)-2-ヒドロキシ
-2, 2-ジピリジン-3-イル
エチル]-3-ピリジン-2-イ
ル-1H-ピラゾール-5-カル
ボキサミド 481.3
- 222  N-[(1S)-2-ヒドロキシ-
1-フェニル-2, 2-ジピリジン
-3-イルエチル]シクロブタンカ
ルボキサミド 374.1886
- 223  N-[(1S)-2-ヒドロキシ-
1-フェニル-2, 2-ジピリジン
-3-イルエチル]-1-(トリフ
ルオロメチル)シクロブタンカルボ
キサミド 442.1736
- 224  N-エチル-N'-[(1S)-
2-ヒドロキシ-1-フェニル-
2, 2-ジピリジン-3-イルエ
チル]尿素 363.1816
- 225  N-[(1R)-2-ヒドロキシ
-1-フェニル-2, 2-ジピリ
ジン-3-イルエチル]-3-メ
トキシベンズアミド 426.1801
- 226  { [(2-ヒドロキシ-1-フェ
ニル-2, 2-ジピリジン-3-
イルエチル)アミノ]カルボニル
}カルバミン酸(1R)-エチル 407.1717
- 227  (1R)-N-エチル-N'-[(
2-ヒドロキシ-1-フェニル-
2, 2-ジピリジン-3-イルエ
チル)尿素] 363.1815
- 228  (1R)-N-(2-ヒドロキシ
-1-フェニル-2, 2-ジピリ
ジン-3-イルエチル)-N-フ
エニル尿素 411.1816
- 229  N-[(1R)-2-ヒドロキシ
-1-フェニル-2, 2-ジピリ
ジン-3-イルエチル]シクロブ
ロパンカルボキサミド 360.1

10

20

30

40

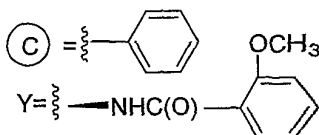
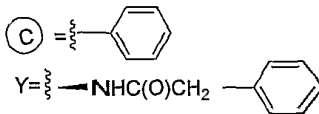
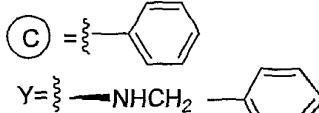
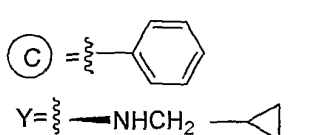
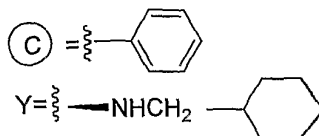
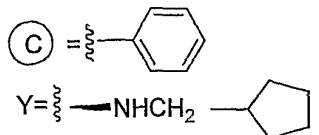
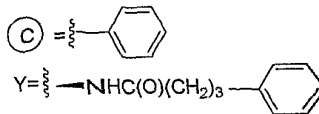
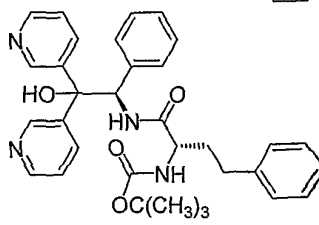
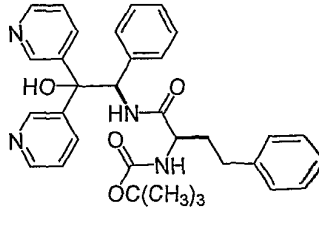
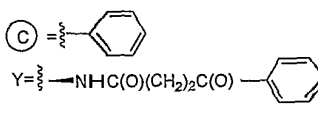
- 230  (1R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル) シクロブタンカルボキサミド 374.1855
- 231  (1R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)-1-(トリフルオロメチル) シクロブタンカルボキサミド 442.1714
- 232  [(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル] カルバミン酸ベンジル 426.1799
- 233  [(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル] カルバミン酸フェニル 412.1655
- 234  (1R)-3,3,3-トリフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル) プロパンアミド 402.1405
- 235  (2R)-2-フェニル-2-[(1H-ピラゾール-5-イルメチル) アミノ]-1,1-ジピリジン-3-イルエタノール 372.1825
- 236  (1R)-3,3,3-トリフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル) プロパンアミド 418.1369
- 237  (1R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル) アセトアミド 388.1283
- 238  (1R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)-3-フェニルプロパンアミド 424.2017
- 239  (1R)-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-N-メチルベンズアミド 410.1860

10

20

30

40

- 240  (1R) - N - (2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) - 2-メトキシベンズアミド 426.4
- 241  (1R) - N - (2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) - 2-フェニルアセトアミド 410.1860
- 242  (1R) - 2 - (ベンジルアミノ) - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 382.1912
- 243  (1R) - 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 346.1913
- 244  (1R) - 2 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 388.2381
- 245  (2R) - 2 - [(シクロペンチルメチル) アミノ] - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール 374.2218
- 246  (1R) - N - (2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) - 4-フェニルブタンアミド 438.2174
- 247  [(1S) - 1 - ([(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] アミノ } カルボニル) - 3-フェニルプロピル] カルバミン酸 tert-ブチル 553.2786
- 248  [(1R) - 1 - ([(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] アミノ } カルボニル) - 3-フェニルプロピル] カルバミン酸 tert-ブチル 553.2787
- 249  N - [(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - 4-オキソ-4-フェニルブタンアミド 452.1950

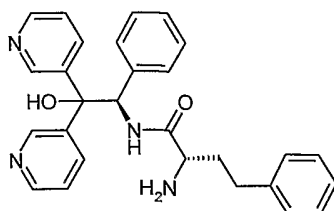
10

20

30

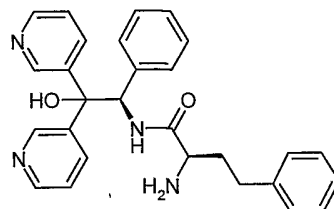
40

250



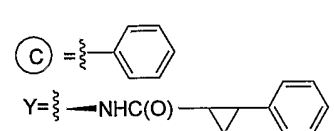
(2S) - 2-アミノ-N- [(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - 4-フェニルブタンアミド 453.2269

251



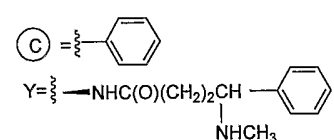
(2R) - 2-アミノ-N- [(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - 4-フェニルブタンアミド 453.2268

252



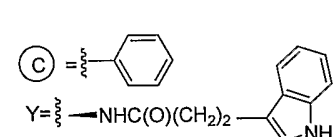
トランス-N- [(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - 2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド 436.2015

253



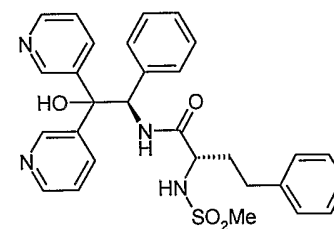
N- [(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - 4- (メチルアミノ) - 4-フェニルブタンアミド 467.2435

254



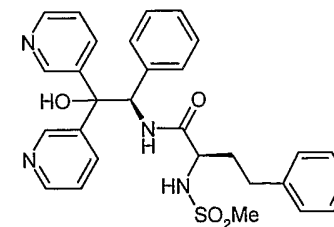
N- [(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - 3- (1H-インドール-3-イル) プロパンアミド 463.2127

255



(2S) - [(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - 2- [(メチルスルホニル) アミノ] - 4-フェニルブタンアミド 531.2051

256



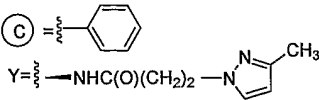
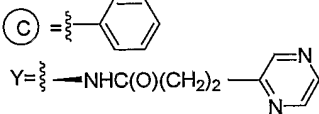
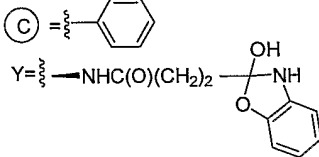
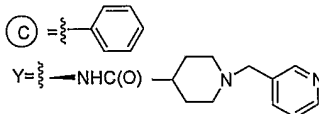
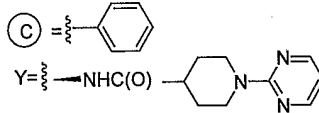
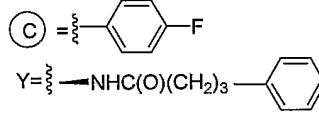
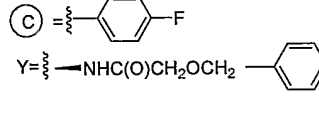
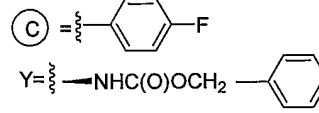
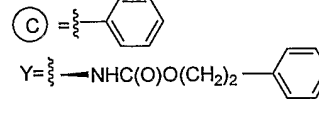
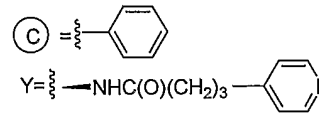
(2S) - [(1R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] - 2- [(メチルスルホニル) アミノ] - 4-フェニルブタンアミド 531.2054

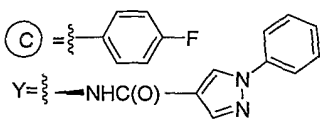
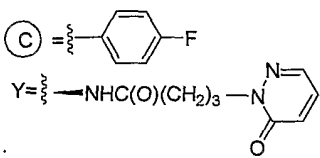
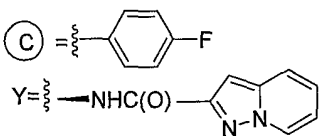
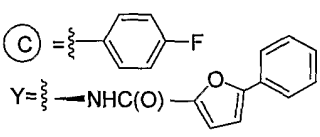
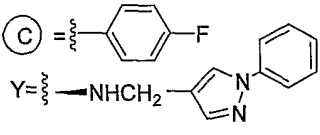
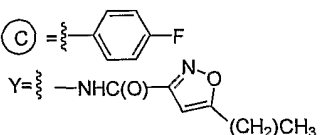
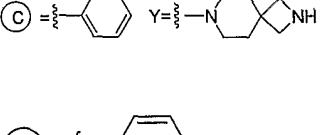
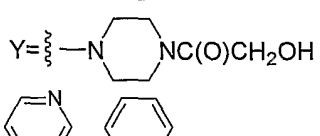
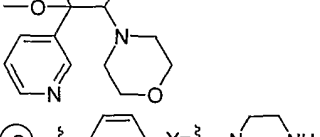

10

20

30

40

266		N-[(1-R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-3-(3-メチル-1- <i>h</i> -ピラゾール-1-イル)プロパンアミド	428.2076	
267		N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-3-ピラジン-2-イルプロパンアミド	426.1920	
268		3-(2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-2-イル)-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]プロパンアミド	483.2040	10
269		N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド	494.2562	
270		N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキサミド	481.2350	20
271		N-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-4-フェニルブタンアミド	456.2089	
272		2-(ベンジルオキシ)-N-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]アセトアミド	458.1885	30
273		[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]カルバミン酸ベンジル	444.1725	
274		[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]カルバミン酸2-フェニルエチル	440.1907	
275		N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-4-ピリジン-4-イルブタンアミド	439.2129	40

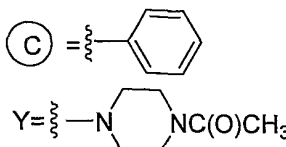
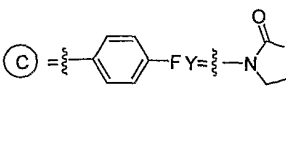
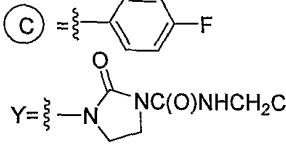
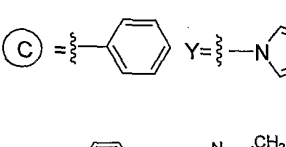
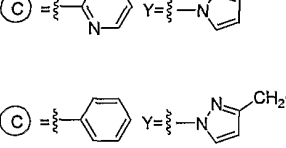
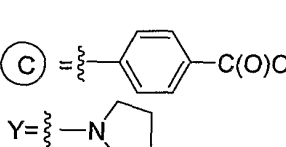
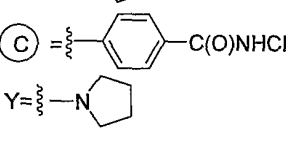
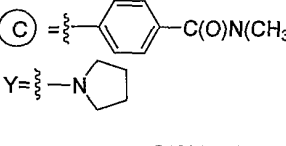
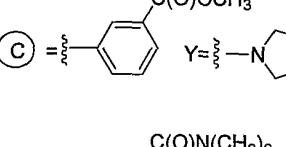
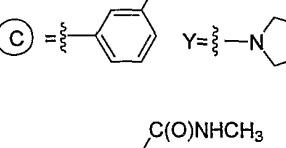
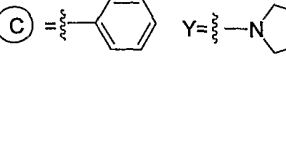

- 276  N-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 480.1830
- 277  N-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-4-(6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)ブタンアミド 474.1928
- 278  N-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド 454.1688
- 279  N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-5-フェニル-2-フラミド 462.1818
- 280  (2R)-2-フェニル-2-{[(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ}-1,1-ジピリジン-3-イルエタノール 448.2136
- 280a  (±)-N-[1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-5-プロピルイソキサゾール-3-カルボキサミド 447.1849
- 281  (±)-2-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノン-7-イル)-2-(3-メトキシフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イルエタノール 461.2435
- 282  (±)-2-フェニル-2-(N-ヒドロキシアセチル)-ピペラジン-1-イル-1,1-ジピリジン-3-イルエタノール 419.2097
- 283  (±)-4-(2-メトキシ-1-フェニル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)モルフォリン 376.2023
- 284  (±)-2-フェニル-2-ピペラジン-1-イル-1,1-ジピリジン-3-イルエタノール 361.2020

10

20

30

40

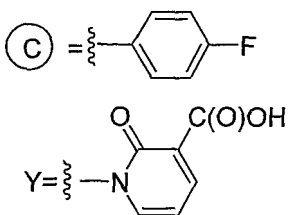
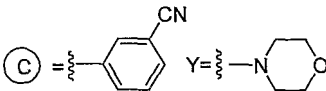
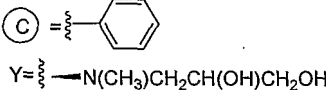
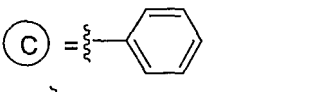
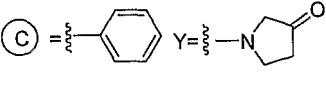
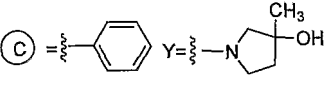
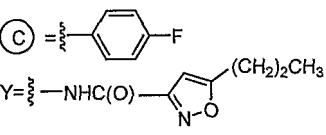
- 285  (±) - 2 - (4 - アセチルピ
ペラジン - 1 - イル) - 2 - フ
ェニル - 1, 1 - ジピリジン -
3 - イルエタノール 403.2126
- 286  (±) - 1 - [1 - (4 - フル
オロフェニル) - 2 - ヒドロキ
シー - 2, 2 - ジピリジン - 3 -
イルエチル] イミダゾリジン -
2 - オン 379.1575
- 287  (±) - N - エチル - 3 - [1 -
(4 - フルオロフェニル) - 2 -
ヒドロキシ - 2, 2 - ジピリジン
- 3 - イルエチル] - 2 - オキシ
イミダゾリジン - 1 - カルボキサ
ミド 450.1
- 288  (±) - 2 - フェニル - 1, 1 -
ジピリジン - 3 - イル - 2 - (1
H - ピロリジン - 1 - イル) エタノ
ール 342.1607
- 289  (±) - 2 - [3 - (ヒドロキシ
メチル) - 1 H - ピラゾール - 1
- イル] - 2 - ピリジン - 2 - イ
ル - 1, 1 - ジピリジン - 3 - イ
ルエタノール 374.1624
- 290  (±) - 2 - [4 - (ヒドロキシメ
チル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イ
ル] - 2 - フェニル - 1, 1 - ジピ
リジン - 3 - イルエタノール 373.2
- 291  (±) - 4 - (2 - ヒドロキシ
2, 2 - ジピリジン - 3 - イル
1 - ピロリジン - 1 - イルエチル
) 安息香酸 390.1795
- 292  (±) - 4 - (2 - ヒドロキシ
2, 2 - ジピリジン - 3 - イル
1 - ピロリジン - 1 - イルエチル
) - N - メチルベンズアミド 403.2108
- 293  (±) - 4 - (2 - ヒドロキシ
2, 2 - ジピリジン - 3 - イル
1 - ピロリジン - 1 - イルエチル
) - N, N - ジメチルベンズアミ
ド 417.2287
- 294  3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 -
ジピリジン - 3 - イル - 1 - ピロ
リジン - 1 - イルエチル) 安息香
酸 (±) - メチル 404.1956
- 295  (±) - 3 - (2 - ヒドロキシ
2, 2 - ジピリジン - 3 - イル
1 - ピロリジン - 1 - イルエチル
) - N, N - ジメチルベンズアミ
ド 417.2301
- 296  (±) - 3 - (2 - ヒドロキシ
2, 2 - ジピリジン - 3 - イル
1 - ピロリジン - 1 - イルエチル
) - N - メチルベンズアミド 403.2147

10

20

30

40

- 297  (±) - 1 - [1 - (4 - フルオ
ロフェニル) - 2 - ヒドロキシ
2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエ
チル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジ
ヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 432.1354
- 298  (±) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 1
- モルフォリン - 4 - イル - 2, 2
- ジピリジン - 3 - イルエチル) ペ
ンゾニトリル 387.1817
- 299  (±) - 3 - [(2 - ヒドロキシ 380.1959
1 - フェニル - 2, 2 - ジピリジン
- 3 - イルエチル) (メチル) アミ
ノ] プロパン - 1, 2 - ジオール (1 : 1 混合ジアステレオマー
- 300  (±) - 2 - [ヒドロキシエチ
ル (メチル) アミノ] - 2 - フ
エニル - 1, 1 - ジピリジン -
3 - イルエタノール 350.1851
- 301  (±) - 1 - (2 - ヒドロキシ
- 1 - フェニル - 2, 2 - ジピ
リジン - 3 - イルエチル) ピロ
リジン - 3 - オン 360.1709
- 302  (±) - 1 - (2 - ヒドロキシ
- 1 - フェニル - 2, 2 - ジピ
リジン - 3 - イルエチル) - 3
- メチルピロリジン - 3 - オー
ル (5 : 1 混合ジアステレオマ
ー) 376.2009
- 5-1  (±) - N - [1 - (4 - フルオ
ロフェニル) - 2 - ヒドロキシ
2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエ
チル] - 5 - プロピルイソキサゾ
ール - 3 - カルボキサミド 447.1849

【 0 1 1 7 】

文献の方法に従って、DASTによる実施例 1 ないし 201 の化合物の処理により、以
下のフッ化化合物を調製した。化合物 303 ないし 319 の構造は、構造

【 0 1 1 8 】

【 化 3 4 】



の基

【 0 1 1 9 】

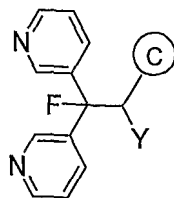
10

20

30

40

【化 3 5】



及び「Y」を定義することによって表される。

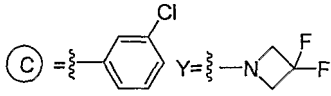
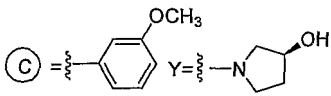
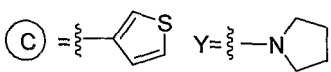
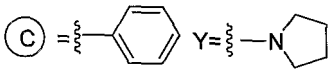
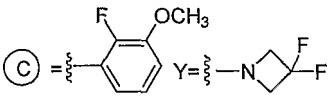
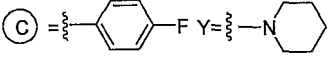
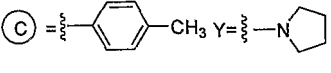
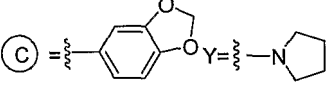
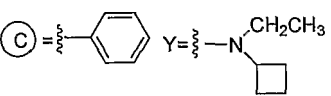
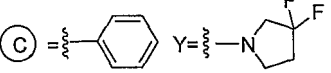
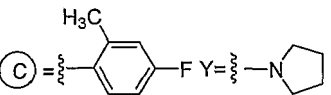
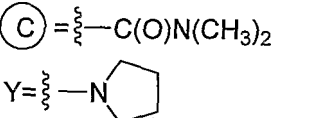
【 0 1 2 0 】

(実施例 3 0 3 ないし 3 1 9)

【 0 1 2 1 】

【表 7】

実施例	化合物	名称	MS (M+1)
303		(±)-3, 3'-[2-(2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-1-フルオロ-2-フェニルエタン-1, 1-ジイル] ジピリジン	346.1719

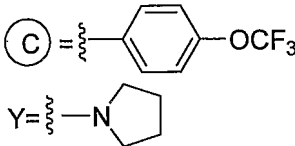
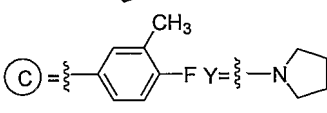
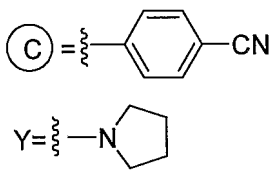
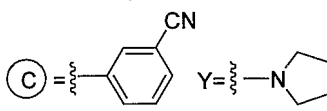
- 304  (±) - 3, 3' - [2 - (3-クロロフェニル) - 2 - (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) - 1-フルオロエタン-1, 1-ジイル] ジピリジン 404.2
- 305  (3R) - 1 - [2 - フルオロ - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピロリジン - 3 - オール 394.1921
- 306  (±) - 3, 3' - [1 - フルオロ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - (3 - チエニル) エタン - 1, 1 - ジイル] ジピリジン 354.1448
- 307  (±) - 3, 3' - (1 - フルオロ - 2 - フェニル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタン - 1, 1 - ジイル) ジピリジン 348.1871
- 308  (±) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - 418.3
[2 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] アセチジン
- 309  (±) - 3, 3' - [1 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピペリジン - 1 - イルエタン - 1, 1 - ジイル] ジピリジン 380.1938
- 310  (±) - 3, 3' - [1 - フルオロ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタン - 1, 1 - ジイル] ジピリジン 362.2031
- 311  (±) - 3, 3' - [2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 - フルオロ - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタン - 1, 1 - ジイル] ジピリジン 392.1822
- 312  (±) - N - エチル - N - (2 - フルオロ - 1 - フェニル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) シクロブタンアミン 376.2190
- 313  (±) - 3, 3' - [2 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 1 - フルオロ - 2 - フェニルエタン - 1, 1 - ジイル] ジピリジン 384.1681
- 314  (±) - 3, 3' - [1 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - ピロリジン - 1 - イルエタン - 1, 1 - ジイル] ジピリジン 380.1943
- 315  (±) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチル - 3, 3 - ジピリジン - 3 - イル - 2 - ピロリジン - 1 - イルプロパンアミド 343.1932

10

20

30

40

- 316  (±) - 3, 3' - {1-フルオ
ロ-2-ピロリジン-1-イル-
2-[4-(トリフルオロメトキ
シ)フェニル]エタン-1, 1-
ジイル} ジピリジン 432.1736
- 317  (±) - 3, 3' - [1-フルオ
ロ-2-(4-フルオロ-3-メ
チルフェニル)-2-ピロリジン
-1-イルエタン-1, 1-ジイ
ル] ジピリジン 380.1957
- 318  (±) - 4-(2-フルオロ-2
, 2-ジピリジン-3-イル-1
-ピロリジン-1-イルエチル)
ベンゾニトリル 373.1834
- 319  (±) - 3-(2-フルオロ-2
, 2-ジピリジン-3-イル-1
-ピロリジン-1-イルエチル)
ベンゾニトリル 373.1828

【0122】

当業者に公知の方法を使用して、スキーム6に従って調製される2-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}アゼチジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジピリジン-3-イルエタノールから以下の化合物を調製した。別

【0123】

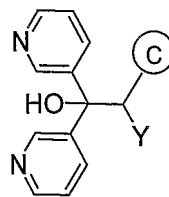
【化36】



の基

【0124】

【化37】



及び「Y」を定義することによって表される。

【0125】

(実施例320ないし334)

【0126】

10

20

30

40

【表 8】

実施例	化合物	名称	MS (M+1)
320		(±) - 1 - [1 - (4 - フル オロフェニル) - 2 - ヒドロキ シ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] アセチジン - 3 - オール	366.1595
321		メタンスルホン酸 (±) - 1 - [444.1374 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジピリ ジン - 3 - イルエチル] アセチジ ン - 3 - イル	
322		(±) - 2 - (3 - アミノアゼチジ ン - 1 - イル) - 2 - (4 - フルオ ロフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール	365.1763
323		(±) - 2 - [3 - (ジメチルアミ ノ) アゼチジン - 1 - イル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジピリジン - 3 - イルエタノール	393.2064
324		(±) - N - { 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロ キシ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] アゼチジン - 3 - イ ル } メタンスルホンアミド	443.1534

10

20

325		(±) -N- { 1- [1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] アゼチジン-3-イル} アセトアミド	407.1857	
326		(±) -2- (4-フルオロフェニル) -2- [3- (メチルチオ) アゼチジン-1-イル] -1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール	396.1554	
327		(±) -1- [1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] アゼチジン-3-イルカルバミン酸	409.1667	10
328		(±) -1- [1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] アゼチジン-3-イルスルホンアミド	429.1357	
329		(±) -1- [1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] -N, N-ジメチルアゼチジン-3-イルスルホンアミド	457.1700	20
330		(±) -N- { 1- [1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] アゼチジン-3-イル} -N'-フェニル尿素	484.2135	
331		フェニルカルバミン酸 (±) -1- [1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] アゼチジン-3-イル	485.1966	
332		ピロリジン-1-カルボン酸 (±) -1- [1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] アゼチジン-3-イル	463.2154	30
333		メチルカルバミン酸 (±) -1- [1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] アゼチジン-3-イル	423.1845	
334		(4-フルオロフェニル) カルバミン酸 (±) -1- [1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] アゼチジン-3-イル	503.1897	40

【 0 1 2 7 】

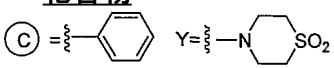
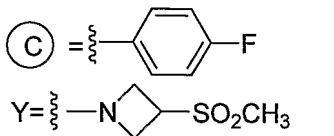
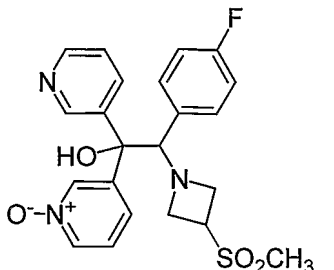
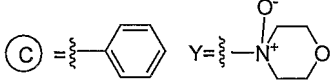
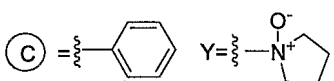
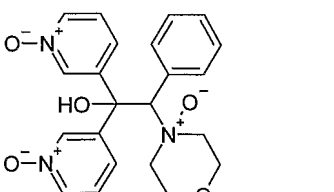
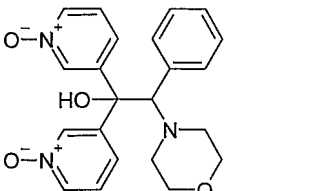
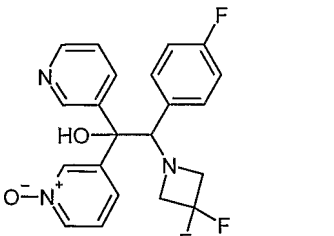
当業者に公知の酸化方法を使用して、実施例 1 ないし 2 0 1 における化合物から以下の化合物を調製した。MCPBA 酸化を使用して実施例 2 4 を 3 3 5 へ、実施例 3 1 6 を 3 3 6 及び 3 3 7 へ、実施例 1 を 3 3 8 へ、及び実施例 1 6 を 3 3 9 へ変換した。メチルトリオキシレニウムを使用して、実施例 1 を 3 4 0 及び 3 4 1 へ、及び実施例 1 7 0 を 3 4 2 へ変換した。

【 0 1 2 8 】

(実施例 3 3 5 ないし 3 4 2)

【 0 1 2 9 】

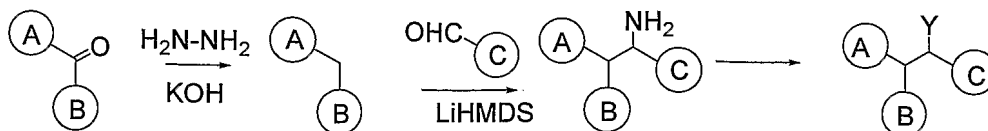
【 表 9 】

実施例	化合物	名称	MS (M+1)
335		(±) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルフォリン-4-イル) - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール	410.1513
336		(±) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 2 - [3 - (メチルスルホニル) アゼチジン-1-イル] - 1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール	428.1457
337		(±) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 2 - [3 - (メチルスルホニル) アゼチジン-1-イル] - 1 - (1-オキシドピリジン-3-イル) - 1-ピリジン-3-イルエタノール (1 : 1の混合ジアステレオマー)	444.1391
338		(±) - 2 - (4-オキシドモルフォリン-4-イル) - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール	378.1799
339		(±) - 2 - (1-オキシドピロリジン-1-イル) - 2-フェニル-1, 1-ジピリジン-3-イルエタノール	362.1859
340		(±) - 2 - (4-オキシドモルフォリン-4-イル) - 1, 1-ビス(1-オキシドピリジン-3-イル) - 2-フェニルエタノール	410.1711
341		(±) - 2 - モルフォリン-4-イル-1, 1-ビス(1-オキシドピリジン-3-イル) - 2-フェニルエタノール	394.1762
342		(±) - 2 - (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (1-オキシドピリジン-3-イル) - 1-ピリジン-3-イルエタノール (1 : 1の混合ジアステレオマー)	402.1447

【 0 1 3 0 】

【 化 3 8 】

スキーム 6



スキーム中の基 C、B、A、及び Y は「式 I」に定義されているとおりである。

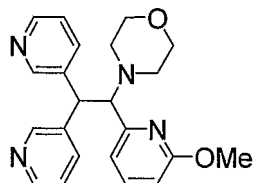
【0131】

(実施例 343)

(±)-4-[1-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]モルホリン

【0132】

【化39】



10

【0133】

段階 A

ジピリジン-3-イルメタノン(1-1、2.630 g、14.28 mmol)を、エチレングリコール(28 ml)中に懸濁した。KOH(1.682 g、29.98 mmol)を添加し、固体のほとんどが溶解するまで、室温で1時間、反応物を撹拌した。ヒドラジン-水和物(1.596 ml、32.84 mmol)を添加し、混合物を185℃まで加熱した。1時間45分後、反応物を室温まで冷却し、H₂O(150 ml)で希釈し、CH₂Cl₂(4×100 ml)で抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、塩水(2回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮すると、3-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジンが明るい黄色の固体として得られた。¹H NMR(CDCl₃) 8.52-8.49(m, 4H), 7.47-7.45(m, 2H), 7.25-7.22(m, 2H), 3.99(s, 2H)。[M+H]⁺=171.2。

20

【0134】

段階 B

LiHMDS(2.45 ml、THF中の1.2 M、2.94 mmol)を、炎で乾燥させた丸底フラスコに添加した。0℃まで混合物を冷却した後、6-メトキシピリジン-2-カルバルデヒド(Comins, Daniel L.; Killpack, Michael O. J. Org. Chem. 1990, 55, 69-73、161 mg、1.18 mmol)を添加した。30分後、無水THF(2.0 ml)中のジ-3-ピリジルメタン(200 mg、1.18 mmol)を添加した。2時間後、混合物を室温まで加熱し、飽和NH₄Clで反応を停止し、CH₂Cl₂(3回)及びiBuOH(2回)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。残渣をMeOH(5 ml)中に採取し、H₂NOH(0.4 ml、H₂O中の50%)を添加した。18時間後、混合物を濃縮した。フラッシュカラム(勾配、0ないし10% MeOH/CH₂Cl₂)により、1-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2,2-ジピリジン-3-イルエタンアミンを淡黄色の油(168 mg、47%)として得た。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) 8.64(d, J=1.95 Hz, 1H), 8.51(dd, J=1.46及び3.17 Hz, 1H), 8.36(d, J=1.95 Hz, 1H); 8.32(dd, J=1.46及び3.18 Hz, 1H), 7.76(d, J=7.82 Hz, 1H), 7.49(d, J=8.06 Hz, 1H), 7.37-7.27(m, 2H), 7.09(m, 1H), 6.56(d, J=7.08 Hz, 1H), 6.52(d, J=7.81 Hz, 1H), 4.59(d, J=9.28 Hz, 1H), 4.42(d, J=9.28 Hz, 1H), 3.91(s, 3H)。

30

40

【0135】

段階 C

CH₃CN(1 ml)中の1-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2,2-ジピリジン-3-イルエタンアミン(75 mg、0.25 mmol)の溶液へ、H₂O中の2,

50

2'-オキシジアセトアルデヒド(1.47ml、0.5M、0.73mmol)を添加した。10分後、 NaBH_3CN (92mg、1.47mmol)を添加した。2時間後、1Nの HCl (2ml)を添加した。1時間後、pHを8へ調整し、混合物を CH_2Cl_2 (3回)及び $i\text{BuOH}$ (1回)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、濃縮した。フラッシュカラム(勾配、0ないし10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)によって、混合した画分が得られた。生成物を含有する画分をプールし濃縮した。逆相HPLC(5ないし100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0.1\%\text{TFA}$)によって、混合物を精製した。生成物を含有する画分をプールし、飽和 NaHCO_3 で塩基性とし、 CH_2Cl_2 (3回)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、濃縮すると、表題化合物(15mg、16%)が白色固体として得られた。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 8.70(bs, 1H), 8.48(bs, 1H), 8.39(bs, 1H), 8.26(bd, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J = 7.82\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.36(m, 2H), 7.28(m, 1H), 7.03(m, 1H), 6.52(m, 2H), 5.01(d, $J = 11.72\text{Hz}$, 1H), 4.27(d, $J = 11.72\text{Hz}$, 1H), 3.96(s, 3H), 3.49(m, 2H), 3.35(m, 2H), 2.63(m, 2H), 2.42(m, 2H); HRMS, $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M + 1$) についての計算値、377.1972; 実測値377.1944。

10

【0136】

スキーム6に従って以下の化合物を作製し、スキーム中の中間体は文献の方法に従って修飾した。対応する(1-アリール-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル)アミンを塩化4-クロロブチリルと反応させた後、塩基性条件下で閉環することによって実施例347を調製した。前記アミンを塩化3-クロロプロパンスルホニルと反応させた後、塩基性条件下で閉環することによって実施例368を調製した。対応するカルバミン酸塩、アミド、スルホンアミド又は尿素との371のパラジウムにより触媒されるアミノ化によって実施例372、375ないし378を調製した。372の脱保護によって実施例373を調製した。372のメチル化及び脱保護によって実施例379を調製した。Tschaenほか(J. Org. Chem. 1995, 60, 4324)の方法を使用して、対応する(1-アリール-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル)アミンから実施例380及び381を調製した。還元的アミノ化条件下で対応する第一級アミンをメチル-4-プロモ-2-オキソペンタノアートで処理することによって実施例394を調製した。実施例394における化合物のエステル還元によって、実施例395が得られた。実施例394の化合物のエステル加水分解によって、対応するカルボン酸が得られ、これを標準的なペプチドカップリング条件へ供すると、実施例396、397、及び398のアミドが得られた。公表された手法(Tetrahedron Lett. 2000, 41, 8735)に従って、[1-(3-プロモフェニル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]アミンを、[メチル(2-オキソエチル)アミノ](オキソ)酢酸メチルで還元的アミノ化することによって実施例401を調製した。対応する(1-アリール-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル)アミンを、クロロギ酸2-クロロエチルと反応させた後、塩基性条件下で閉環することによって、実施例405及び406を調製した。特段の記載がなければ、化合物344ないし420及び6-1ないし6-87の構造は、構造

20

30

40

【0137】

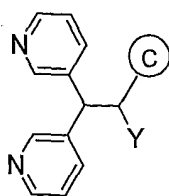
【化40】



の基

【0138】

【化 4 1】



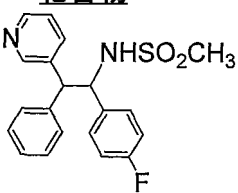
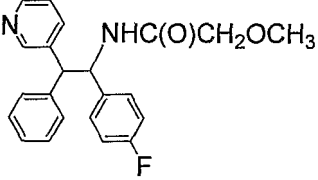
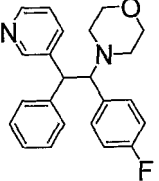
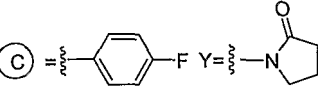
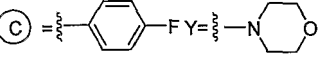
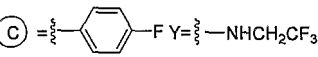
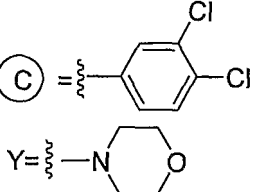
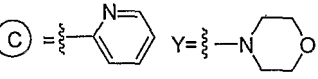
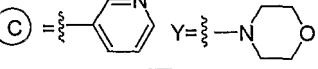
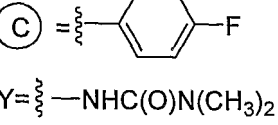
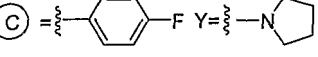
及び「Y」を定義することによって表される。

【 0 1 3 9 】

(実施例 3 4 4 ないし 4 2 0 及び 6 - 1 ないし 6 - 8 7)

【 0 1 4 0 】

【表 10】

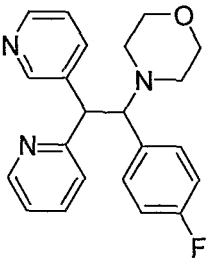
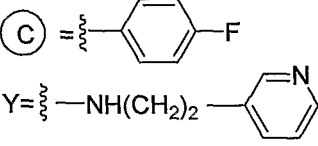
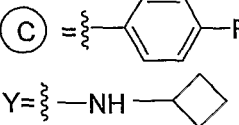
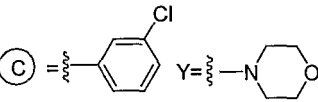
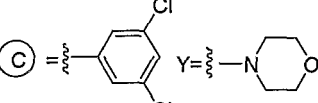
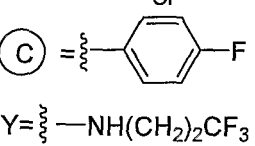
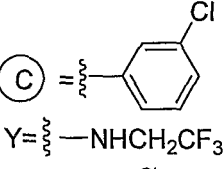
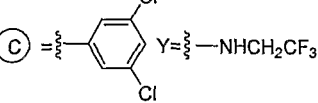
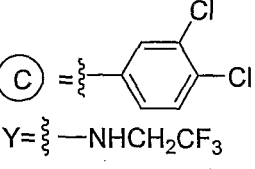
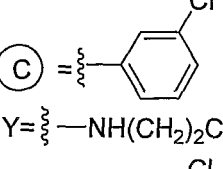
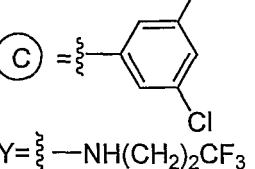
実施例	化合物	名称	MS (M+1)
344		(±)-N-[1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-2-ピリジン-3-イルエチル]メタンサルホンアミド	371.3
345		(±)-N-[1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-2-ピリジン-3-イルエチル]-2-メトキシアセトアミド	365.1642
346		(±)-4-[1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-2-ピリジン-3-イルエチル]モルフォリン	363.1862
347		(±)-1-[1-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ピロリジン-2-オン	362.1663
348		(±)-4-[1-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]モルフォリン	364.1
349		(±)-[1-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミン	376.2
350		(±)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]モルフォリン	414.1111
351		(±)-4-(1-ピリジン-2-イル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)モルフォリン	347.1893
352		(±)-4-(1,2,2-トリピリジン-3-イルエチル)モルフォリン	347.1896
353		(±)-N'-[1-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-N,N-ジメチル尿素	365.1763
354		(±)-3,3'-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ピロリジン-1-イルエタン-1,1-ジイル]ジピリジン	348.1879

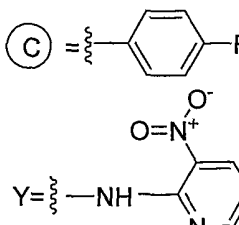
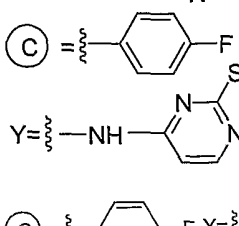
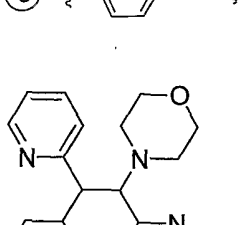
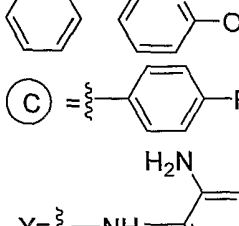
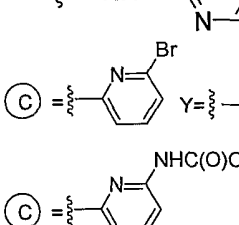
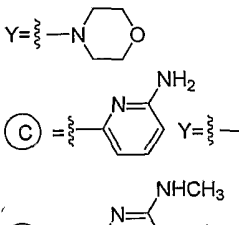
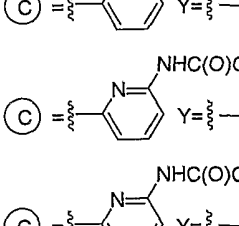
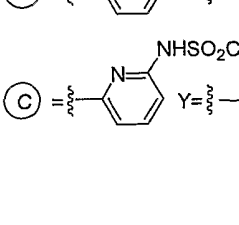

10

20

30

40

355		(±) - 4 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] モルフォリン	364.1834	
356		(±) - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (2 - ピリジン - 3 - イルエチル) アミン	399.2	10
357		(±) - N - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] シクロブタンアミン	347.9	
358		(±) - 4 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] モルフォリン	380.1504	
359		(±) - 4 - [1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] モルフォリン	414.1114	20
360		(±) - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミン	390.1	
361		(±) - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミン	392.1	
362		(±) - [1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミン	426.0	30
363		(±) - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミン	427.8	
364		(±) - N - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - アミン	406.0	40
365		(±) - N - [1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - アミン	441.8	

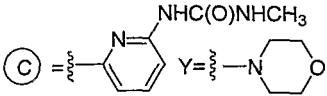
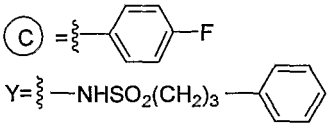
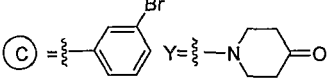
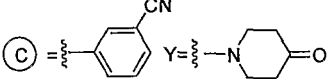
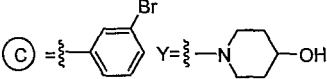
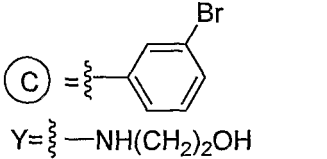
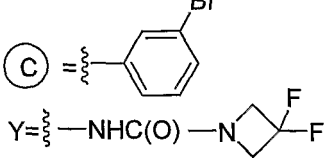
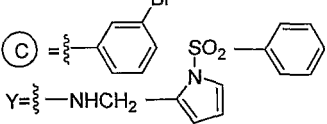
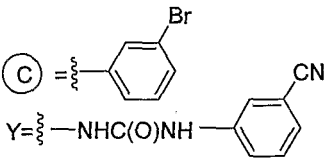
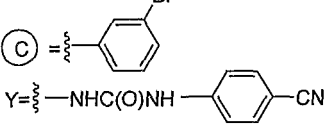
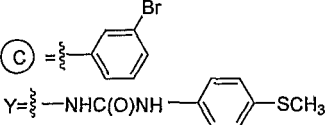
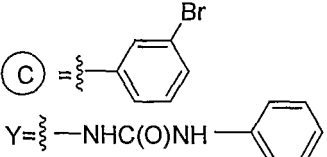
- 366  (±) -N-[1-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-3-ニトロピリジン-2-アミン 416.1
- 367  (±) -N-[1-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-アミン 450.1
- 368  (±) -3,3'-[2-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)エタン-1,1-ジイル]ジピリジン 398.1
- 369  (±) -4-[1-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-フェニル-2-ピリジン-2-イルエチル]モルフォリン 398.1830 (M+Na+)
- 370  (±) -N-2-[1-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ピリジン-2,3-ジアミン 386.1
- 371  (±) -4-[1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]モルフォリン 425.1005
- 372  [6-(1-モルフォリン-4-イル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)ピリジン-2-イル]カルバミン酸 (±) -tert-ブチル 462.2547
- 373  (±) -6-(1-モルフォリン-4-イル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)ピリジン-2-アミン 362.1957
- 374  (±) -N-メチル-6-(1-モルフォリン-4-イル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)ピリジン-2-アミン 376.2126
- 375 [6-(1-モルフォリン-4-イル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)ピリジン-2-イル]カルバミン酸 (±) -メチル 420.2017
- 376 (±) -N-[6-(1-モルフォリン-4-イル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド 404.2068
- 377 (±) -N-[6-(1-モルフォリン-4-イル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド 440.1734

10

20

30

40

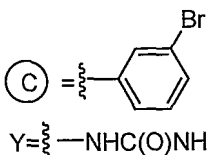
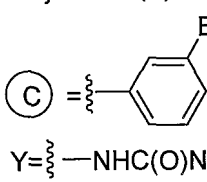
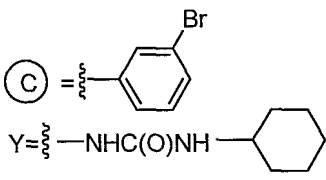
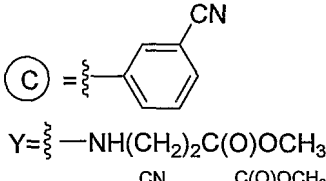
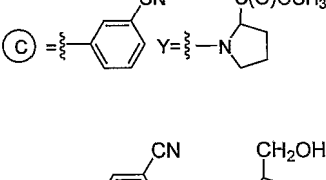
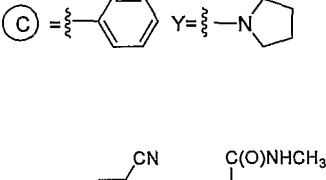
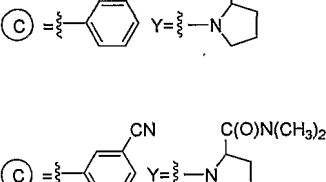
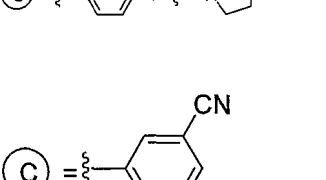
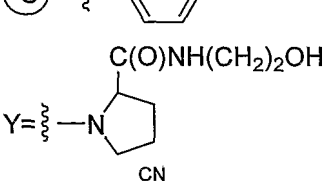
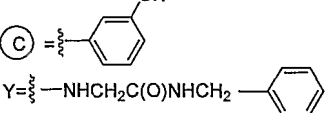
- 378  (±) -N-メチルーN'-[6-(1-モルフォリン-4-イル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル)ピリジン-2-イル]尿素 419.2182
- 379  (±) -N-[1-(4-フルオロフェニル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-3-フェニルプロパン-1-スルホンアミド 476.1794
- 380  (±) -1-[1-(3-ブロモフェニル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]ピペリジン-4-オン 436.1023
- 381  (±) -3-[1-(4-オキソピペリジン-1-イル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]ベンゾニトリル 383.1859
- 382  (±) -1-[1-(3-ブロモフェニル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]ピペリジン-4-オール 438.1181
- 383  (±) -2-{[1-(3-ブロモフェニル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]アミノ}エタノール 398.0875
- 384  (±) -N-[1-(3-ブロモフェニル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボキサミド 473.0779
- 385  (±) -[1-(3-ブロモフェニル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]{[1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-2-イル]メチル}アミン 573.0959
- 386  (±) -N-[1-(3-ブロモフェニル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-N'-(3-シアノフェニル)尿素 498.0930
- 387  (±) -N-[1-(3-ブロモフェニル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-N'-(4-シアノフェニル)尿素 498.0930
- 388  (±) -N-[1-(3-ブロモフェニル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-N'-[4-(メチルチオ)フェニル]尿素 519.0850
- 389  (±) -N-[1-(3-ブロモフェニル)-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル]-N'-フェニル尿素 473.0966

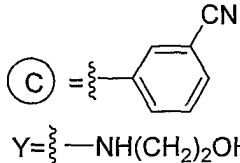
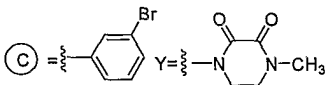
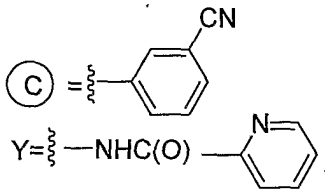
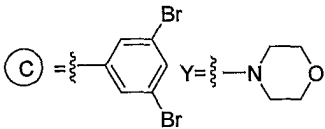
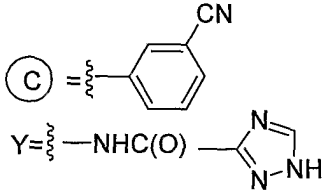
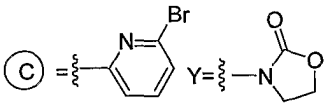
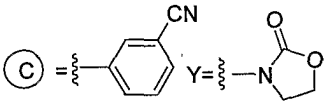
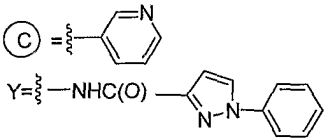
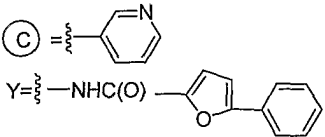
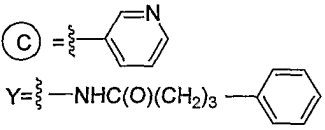
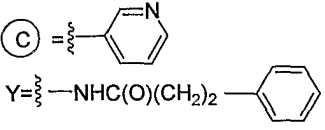
10

20

30

40

- 390  (±) -N- [1- (3-ブロモフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] -N' -プロピル尿素 439.1134
- 391  (±) -N- [1- (3-ブロモフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] -N' -メチル尿素 411.0821
- 392  (±) -N- [1- (3-ブロモフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] -N' -シクロヘキシル尿素 479.1448 10
- 393  N- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] -β-アラニン酸 (±) -メチル 387.1815
- 394  1- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] プロリン酸 (±) -メチル (ジアステレオマーA) 413.1978 20
- 395  (±) -3- [1- [2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] ベンゾニトリル (ジアステレオマーA) 385.2020
- 396  (±) -1- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] -N-メチルプロリンアミド (ジアステレオマーA) 412.2137 30
- 397  (±) -1- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] -N, N-ジメチルプロリンアミド (ジアステレオマーA) 446.2291
- 398  (±) -1- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] -N- (2-ヒドロキシエチル) プロリンアミド (ジアステレオマーA) 442.2235 40
- 399  (±) -N1-ベンジル-N2- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] グリシンアミド 448.2143

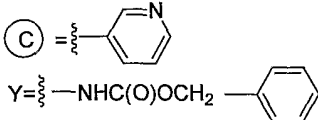
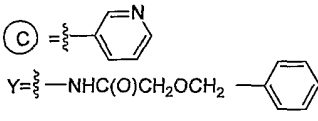
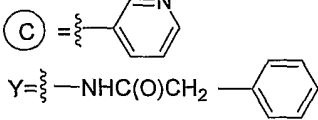
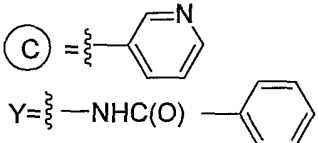
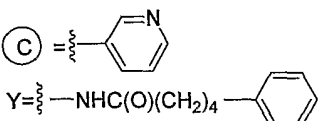
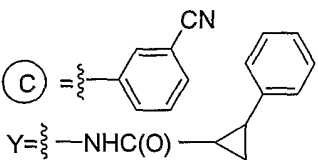
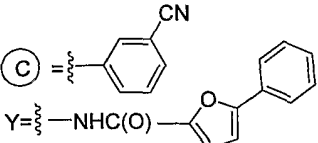
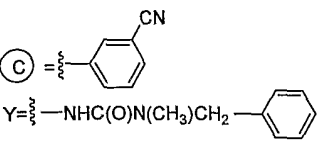
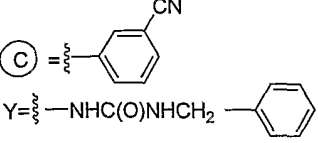
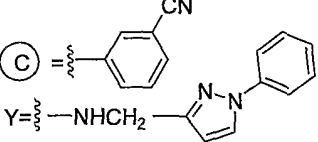
- 400  (±) - 3 - [1 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル 345.1
- 401  (±) - 1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 4 - メチルピペラジン - 2, 3 - ジオン 465.0928
- 402  (±) - N - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド 406.1652
- 403  (±) - 4 - [1 - (3, 5 - ジブロモフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] モルフォリン 502.0123
- 404  (±) - N - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド 396.1578
- 405  (±) - 3 - [1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン 425.0603
- 406  (±) - 3 - [1 - (2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル 371.1473
- 407  (±) - 1 - フェニル - N - (1, 2, 2 - トリピリジン - 3 - イルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド 447.1928
- 408  (±) - 5 - フェニル - N - (1, 2, 2 - トリピリジン - 3 - イルエチル) - 2 - フラミド 447.1814
- 409  (±) - 4 - フェニル - N - (1, 2, 2 - トリピリジン - 3 - イルエチル) ブタンアミド 423.2181
- 410  (±) - 3 - フェニル - N - (1, 2, 2 - トリピリジン - 3 - イルエチル) プロパンアミド 409.2021

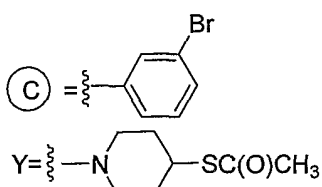
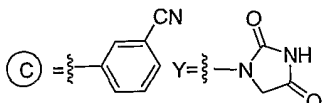
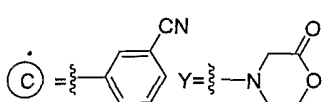
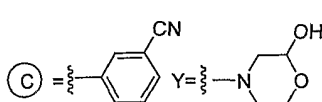
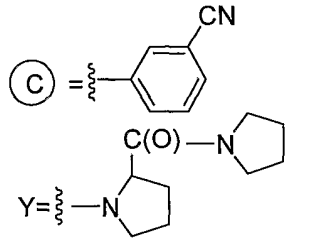
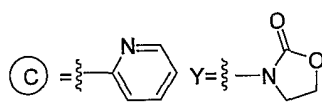

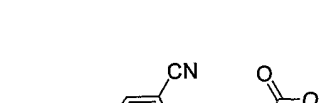
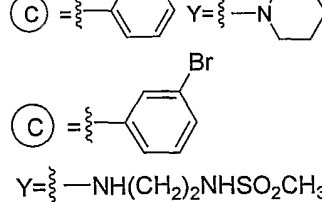
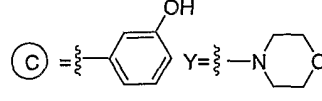
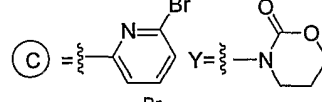
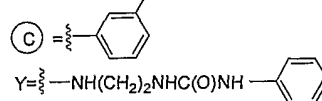
10

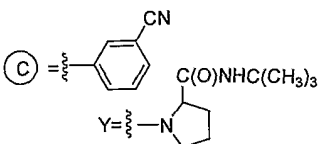
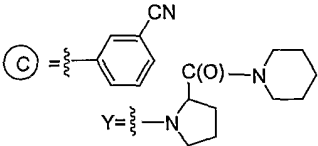
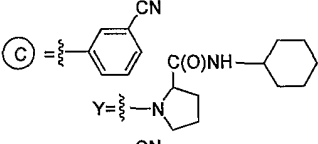
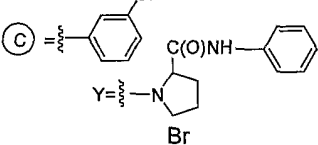
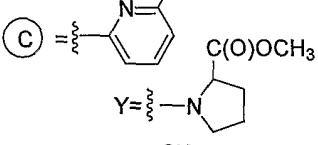
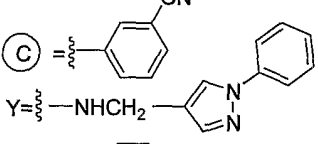
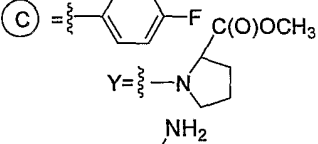
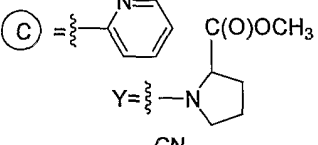
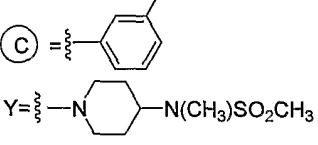
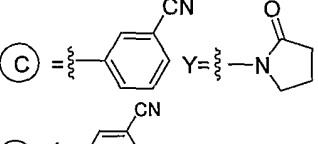
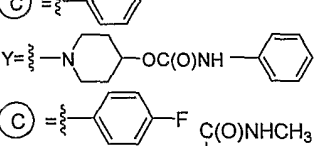
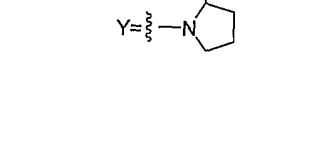
20

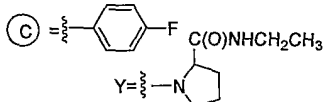
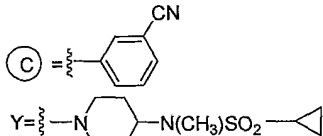
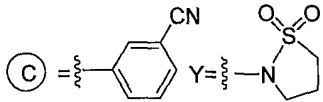
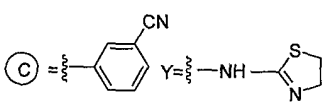
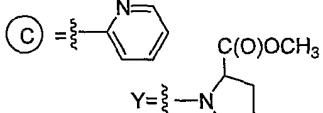
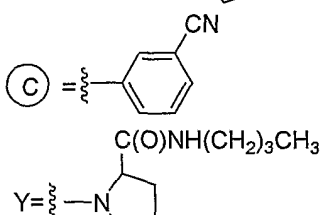
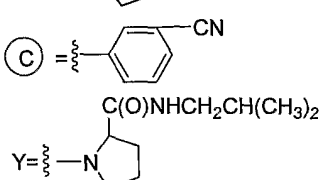
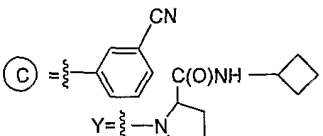
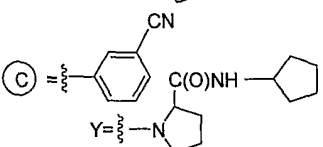
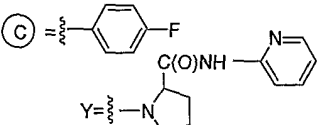
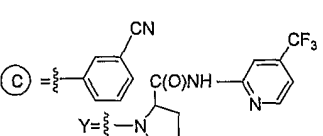
30

40

- 411  (1, 2, 2-トリピリジン-3-イルエチル) カルバミン酸 (±) -ベンジル 411.1805
- 412  (±) -2- (ベンジルオキシ) -N- (1, 2, 2-トリピリジン-3-イルエチル) アセトアミド 425.1955
- 413  (±) -2-フェニル-N- (1, 2, 2-トリピリジン-3-イルエチル) アセトアミド 395.1867 10
- 414  (±) -N- (1, 2, 2-トリピリジン-3-イルエチル) ベンズアミド 381.1671
- 415  (±) -5-フェニル-N- (1, 2, 2-トリピリジン-3-イルエチル) ペンタンアミド 437.6 20
- 416  (±) -N- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] -2-フェニル-シクロプロパンカルボキサミド 445.1980
- 417  (±) -N- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] -5-フェニル-2-フラミド 471.1780 30
- 418  (±) -N-ベンジル-N' - [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] -N-メチル尿素 448.2105
- 419  (±) -N-ベンジル-N' - [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] 尿素 434.1936 40
- 420  (±) -3- (1- [(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アミノ) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) ベンゾニトリル 457.7

6-1		エタンチオ酸 (S) - { 1 - [1 - (3 - プロモフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピペリジン - 4 - イル }	496.1062	
6-2		(±) - 3 - [1 - (2 , 4 - ジオキソイミダ ゾリジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル	384.1	
6-3		(±) - 3 - [1 - (2 - オキソモルフォリン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル エチル] ベンゾニトリル	385.1655	10
6-4		(±) - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシモルフォ リン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル	387.1815	
6-5		(±) - 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - N , N - ビス (1 - [1 - [1 - (3 - シアノフェ ニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] プロリル] - ピロリジン - 2 - イル) プロリ ンアミド	452.2435	20
6-6		(±) - 3 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン	347.1487	
6-7		2 - { [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } エチ ルカルバミン酸 (±) - t e r t - ブチル	444.2414	
6-8		(±) - 3 - [1 - (2 - オキソ - 1 , 3 - オ キサジナン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル	384.1655	30
6-9		(±) - N - (2 - { [1 - (3 - プロモフェ ニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } エチル) - メタンスルホンアミド	475.08	
6-10		(±) - 3 - (1 - モルフォリン - 4 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) フェノ ール	362.1864	
6-11		(±) - 3 - [1 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチ ル] - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン	439.0767	40
6-12		(±) - N - (2 - { [1 - (3 - プロモフェ ニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } - エチル) - n' - フェニル尿素	516.1428	

6-13		(±) -N-(tert-ブチル)-1-[1-(3-シアノフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]プロリンアミド	454.261	
6-14		(±) -1-[1-(3-シアノフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-ピペリジニルプロリンアミド	466.2577	
6-15		(±) -1-[1-(3-シアノフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-N-シクロヘキシルプロリンアミド	480.1538	10
6-16		(±) -1-[1-(3-シアノフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-N-フェニルプロリンアミド	474.2268	
6-17		1-[1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]プロリン酸(±)-メチル	467.1065	
6-18		(±) -3-(1-[(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)ベンゾニトリル	404.2073	20
6-19		1-[1-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]プロリン酸(±)-メチル	406.192	
6-20		1-[1-(6-アミノピリジン-2-イル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]プロリン酸(±)-メチル	404.2073	30
6-21		(±) -N-{1-[1-(3-シアノフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチルメタンスルホンアミド	476.2107	
6-22		(±) -3-[1-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ベンゾニトリル	369.172	
6-23		フェニルカルバミン酸(±)-1-[1-(3-シアノフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ピペリジン-4-イル	504.2386	40
6-24		(±) -1-[1-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-N-メチルプロリンアミド	405.2085	

- 6-25  (±) -N-エチル-1-[1-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]プロリンアミド 419.2228
- 6-26  (±) -N-{1-[1-(3-シアノフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチルシクロプロパンスルホンアミド 502.2268
- 6-27  (±) -3-[1-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ベンゾニトリル 405.1381
- 6-28  (±) -3-[1-(4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イルアミノ)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ベンゾニトリル 471.1398
- 6-29  1-(1-ピリジン-2-イル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)プロリン酸 (±) -メチル 389.1964
- 6-30  (±) -N-ブチル-1-[1-(3-シアノフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]プロリンアミド 454.2573
- 6-31  (±) -1-[1-(3-シアノフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-N-イソブチルプロリンアミド 454.2603
- 6-32  (±) -1-[1-(3-シアノフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-N-シクロブチルプロリンアミド 452.2435
- 6-33  (±) -1-[1-(3-シアノフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-N-シクロペンチルプロリンアミド 466.2597
- 6-34  (±) -1-[1-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-N-ピリジン-2-イルプロリンアミド 468.2193
- 6-35  (±) -1-[1-(3-シアノフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]プロリンアミド 543.2113

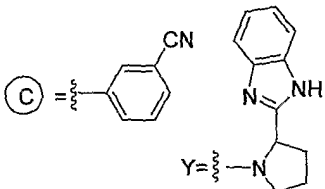
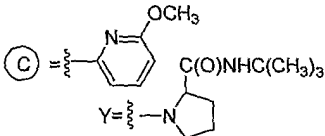
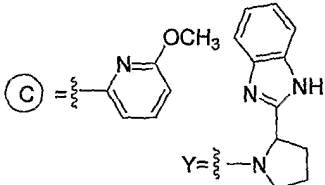
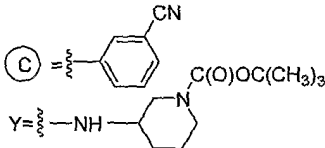
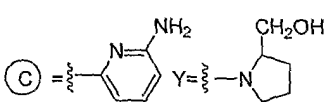
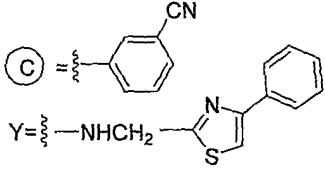
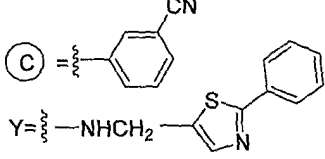
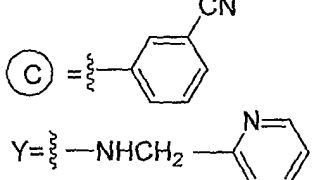
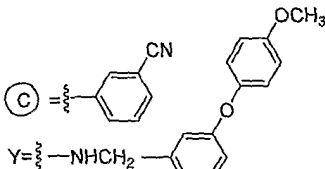
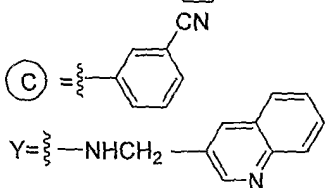
10

20

30

40

6-36		(±) -N- (5-クロロピリジン-2-イル) -1- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] プロリンアミド	509.1885	
6-37		(±) -4- [1- (3-ブロモフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] モルフォリン-2-オン	438.0836	
6-38		(±) -N- {1- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] ピペリジン-4-イル} -N-シクロプロピルメタンスルホンアミド	502.2274	10
6-39		(±) -N- {1- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] ピペリジン-4-イル} -N-エチルメタンスルホンアミド	490.2277	
6-40		(±) -N- {1- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] ピペリジン-4-イル} -N-エチルシクロプロパンスルホンアミド	516.4	20
6-41		(±) -N- {1- [1- (3-シアノフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] ピペリジン-4-イル} -N-メチルエタンスルホンアミド	490.2301	30
6-42		1- [1- (3-シアノフェニル) -2-ピラジン-2-イル-2-ピリジン-3-イルエチル] プロリン酸 (±) -メチル	414.1946	
6-43		(±) -2- {1- [1- (4-フルオロフェニル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] ピロリジン-2-イル} -1H-ベンジミダゾール	464.2278	40
6-44		1- [1- (6-メトキシピリジン-2-イル) -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] プロリン酸 (±) -メチル	419.2099	

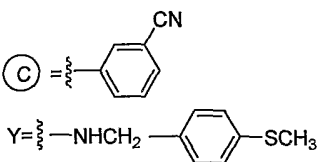
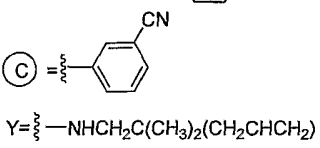
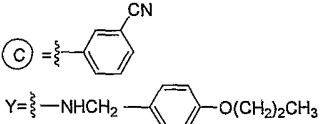
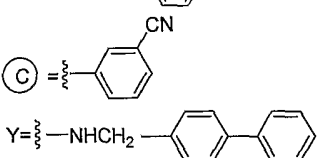
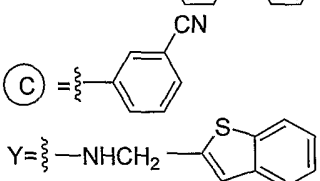
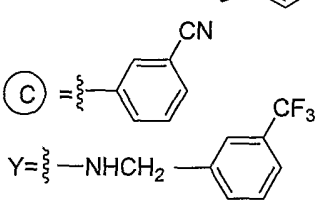
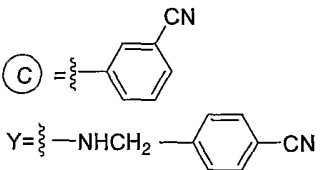
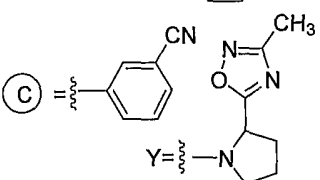
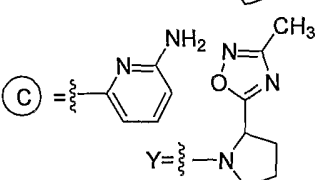
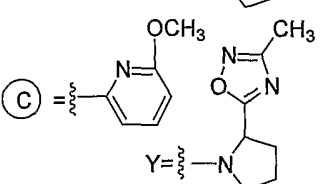
- 6-45  (±) - 3 - { 1 - [2 - (1 H - ベンジミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } ベンゾニトリル 471.2305
- 6-46  (±) - N - (t e r t - ブチル) - 1 - [1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] プロリンアミド 460.2725
- 6-47  (±) - 2 - { 1 - [1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - ベンジミダゾール 477.2426
- 6-48  3 - { [1 - (3 - シアノフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボン酸 (±) - t e r t - ブチル 484.5
- 6-49  (±) - { 1 - [2 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) - 1, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - ピロリジン - 2 - イル } メタノール 376.2137
- 6-50  (±) - 3 - (1 - { [(4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) メチル] アミノ } - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル 474.1764
- 6-51  (±) - 3 - (1 - { [(2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] アミノ } - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル 474.1772
- 6-52  (±) - 3 - { 2, 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] エチル } ベンゾニトリル 392.1875
- 6-53  (±) - 3 - (1 - { [3 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンジル] アミノ } - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンゾニトリル 513.2304
- 6-54  (±) - 3 - { 2, 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - [(キノリン - 3 - イルメチル) アミノ] - エチル } ベンゾニトリル 442.2035

10

20

30

40

- 6-55  (±) - 3 - (1 - { [4 - (メチルチオ) ベンジル] アミノ } - 2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) ベンゾニトリル 437.1817
- 6-56  (±) - 3 - { 1 - [(2, 2-ジメチルペン ト-4-エン-1-イル) アミノ] - 2, 2-ジピリジン-3-イルエチル } ベンゾニトリル 397.2395
- 6-57  (±) - 3 - { 1 - [(4-プロポキシベンジ ル) アミノ] - 2, 2-ジピリジン-3-イル エチル } ベンゾニトリル 449.2351
- 6-58  (±) - 3 - { 1 - [(ビフェニル-4-イル メチル) アミノ] - 2, 2-ジピリジン-3- イルエチル } ベンゾニトリル 467.2251
- 6-59  (±) - 3 - { 1 - [(1-ベンゾチエン-2- イルメチル) アミノ] - 2, 2-ジピリジン-3- イルエチル } ベンゾニトリル 447.1645
- 6-60  (±) - 3 - (2, 2-ジピリジン-3-イル- 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ } エチル) ベンゾニトリル 459.1804
- 6-61  (±) - 3 - { 1 - [(4-シアノベンジル) ア ミノ] - 2, 2'-ジピリジン-3-イルエチル } ベンゾニトリル 416.1876
- 6-62  (±) - 3 - { 1 - [2 - (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピロリ ジン-1-イル] - 2, 2-ジピリジン-3- イルエチル } ベンゾニトリル 437.2085
- 6-63  (±) - 6 - { 1 - [2 - (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピロリ ジン-1-イル] - 2, 2-ジピリジン-3- イルエチル } ピリジン-2-アミン 428.2174
- 6-64  (±) - 2-メトキシ-6- { 1 - [2 - (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5- イル) ピロリジン-1-イル] - 2, 2-ジ ピリジン-3-イルエチル } ピリジン 443.2168

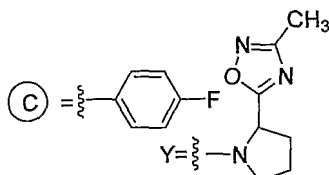
10

20

30

40

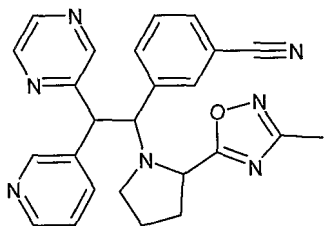
6-65



(±) - 3 - { 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル } ピリジン

430.2014

6-66

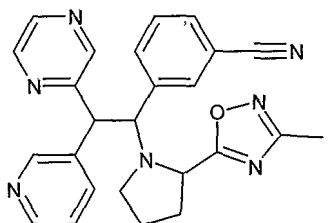


(±) - 3 - { 1 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル } ベンゾニトリル

438.2012

10

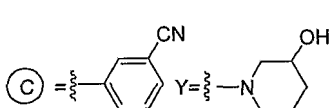
6-67



(±) - 3 - { 1 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - ピラジン - 2 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル } ベンゾニトリル

438.2013

6-68

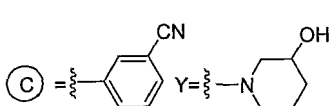


(±) - 3 - [1 - (ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - ベンゾニトリル (ジアステレオマーA)

385.2012

20

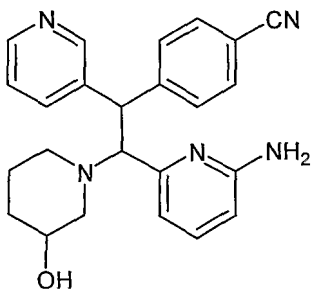
6-69



(±) - 3 - [1 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] - ベンゾニトリル (ジアステレオマーB)

385.2012

6-70

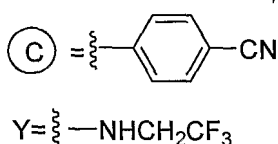


(±) - 4 - [2 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル] ベンゾニトリル

400.2129

30

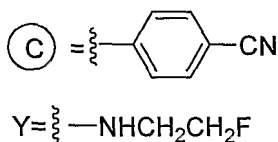
6-71



(±) - 4 - { 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] - エチル } ベンゾニトリル

383.145

6-72

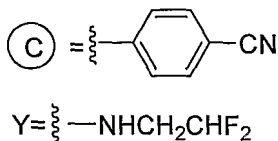


(±) - 4 - { 1 - [(2 - フルオロエチル) アミノ] - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } ベンゾニトリル

347.167

40

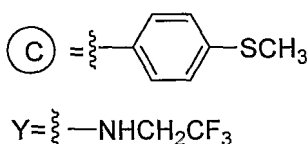
6-73



(±) - 4 - { 1 - [(2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ] - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } ベンゾニトリル



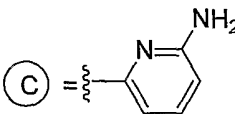
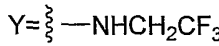
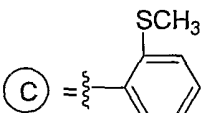
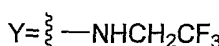
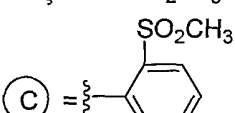
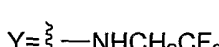
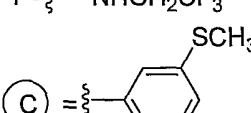

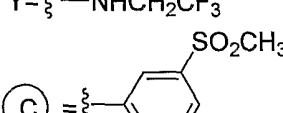

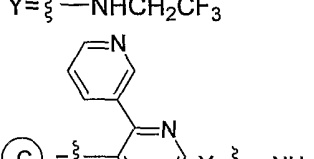
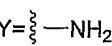
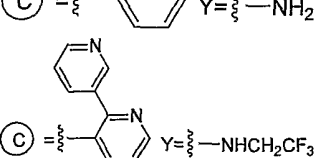
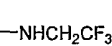
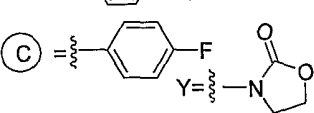
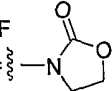
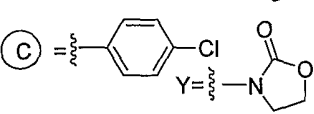
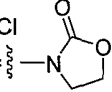
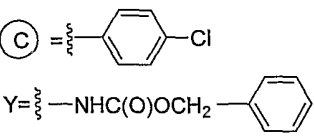
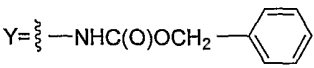
365.1576

6-74

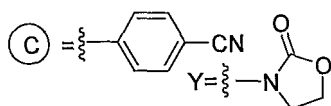


(±) - N - { 1 - [4 - (メチルチオ) - フェニル] - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミン

404.1407

- 6-75  (±) -N- { 1 - [4 - (メチルスルホニル) -フェニル] - 2, 2 -ジピリジン-3 -イルエチル } -N- (2, 2, 2 -トリフルオロエチル) アミン 436.1305
Y = 
- 6-76  (±) - 6 - { 2, 2 -ジピリジン-3 -イル- 1 - [(2, 2, 2 -トリフルオロエチル) アミノ] エチル } ピリジン-2 -アミン 374.1596
Y = 
- 6-77  (±) -N- { 1 - [2 - (メチルチオ) フェニル] - 2, 2 -ジピリジン-3 -イルエチル } -N- (2, 2, 2 -トリフルオロエチル) アミン 404.1411 10
Y = 
- 6-78  (±) -N- { 1 - [2 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2, 2 -ジピリジン-3 -イルエチル } -N- (2, 2, 2 -トリフルオロエチル) アミン 436.1301
Y = 
- 6-79  (±) -N- { 1 - [3 - (メチルチオ) フェニル] - 2, 2 -ジピリジン-3 -イルエチル } -N- (2, 2, 2 -トリフルオロエチル) アミン 404.1404 20
Y = 
- 6-80  (±) -N- { 1 - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2, 2 -ジピリジン-3 -イルエチル } -N- (2, 2, 2 -トリフルオロエチル) アミン 436.1305
Y = 
- 6-81  (±) - 1 - (2, 3' -ビピリジン-3 -イル) - 2, 2 -ジピリジン-3 -イルエタンアミン 354 30
Y = 
- 6-82  (±) - 1 - (2, 3' -ビピリジン-3 -イル) - 2, 2 -ジピリジン-3 -イル-N - (2, 2, 2 -トリフルオロエチル) エタンアミン 436.1
Y = 
- 6-83  (±) - 3 - [1 - (4 -フルオロフェニル) - 2, 2 -ジピリジン-3 -イルエチル] - 1, 3 -オキサゾリジン-2 -オン 364.0
Y = 
- 6-84  (±) - 3 - [1 - (4 -クロロフェニル) - 2, 2 -ジピリジン-3 -イルエチル] - 1, 3 -オキサゾリジン-2 -オン 371.1 40
Y = 
- 6-85  (±) - 1 - (4 -クロロフェニル) - 2, 2 -ジピリジン-3 -イルエチルカルバミン酸ベンジル 444.0
Y = 

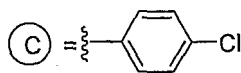
6-86



(±)-4-[1-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ベンゾニトリル

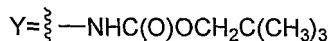
317.15

6-87



1-(4-クロロフェニル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチルカルバミン酸(±)-ネオペンチル

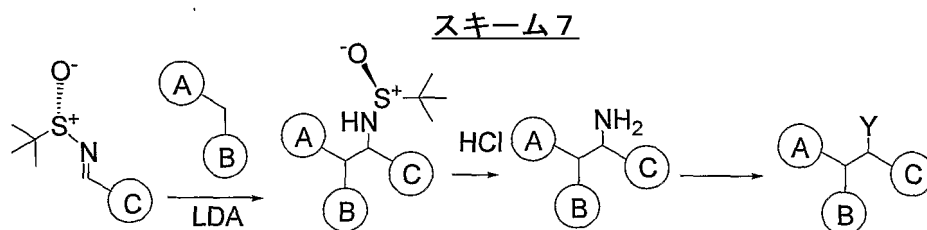
424



【0141】

10

【化42】



スキーム中の基 C、B、A 及び Y は「式1」に定義されているとおりである。

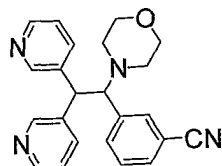
20

【0142】

(実施例421)

3-(1-モルホリン-4-イル-2,2-ジピリジン-3-イルエチル)ベンゾニトリル(鏡像異性体B)

【化43】



30

【0143】

段階A

N_2 下で炎により乾燥したフラスコ中で、3-シアノベンズアルデヒド(7.050 g、53.76 mmol)を、無水ジオキサン(100 ml)中に溶解した。Ti(IV)エトキシド(28.183 ml、134.40 mmol)を添加した後、(S)-(2-メチル-2-プロパンスルフィナムイド(7.167 g、59.14 mmol)を添加した。反応物を110℃まで加熱した。2.5時間後、反応物を室温まで冷却し、塩水(150 ml)を添加した。沈殿物が形成され、反応物を1時間迅速に撹拌した。セライトを通して懸濁液をろ過し、ろ過ケーキを塩水及び酢酸エチルで洗浄した。ろ液の層を分離した。水性層を酢酸エチル(1回)で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 上で脱水し、ろ過し、真空下で濃縮すると、(S)-N-[(3-シアノフェニル)メチリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイドが、薄いオレンジ色の固体として生じた。 ^1H NMR(CD_3OD) 8.61(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.22-8.20(m, 1H), 7.94-7.92(m, 1H), 7.72(t, 1H, $J = 7.81\text{ Hz}$), 1.28(s, 9H)。

40

【0144】

段階B

N_2 下で炎によって乾燥されたフラスコ中で、ジイソプロピルアミン(1.647 ml、11.75 mmol)を、無水THF(5 ml)中に溶解し、溶液を0℃まで冷却した

50

。nBuLi（ヘキサン中の2.5 M溶液、4.406 ml、11.02 mmol）を添加し、反応物を0 で15分間撹拌した。無水THF（15 ml）中の3-（ピリジン-3-イルメチル）ピリジン（1.250 g、7.34 mmol）の溶液をゆっくり添加すると、反応物は暗赤色になった。15分後、無水THF（10 ml）中の酢酸（S）-N-〔（3-シアノフェニル）メチリデン〕-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（1.893 g、8.08 mmol）の溶液を添加した。反応物を0 で2.5時間撹拌し、飽和NH₄Cl水溶液（150 ml）で反応を停止した。生成物を酢酸エチル（4 × 100 ml）で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、逆相HPLC（Delta Pak C18、4.7 mm × 300 mm、15、0 % CH₃OH / 100 % H₂Oないし100 % CH₃OH / 0 % H₂O）によって精製した。各ジアステレオマーを含有する画分を個別に合わせ、真空下で濃縮すると、N-〔1-（3-シアノフェニル）-2,2-ジピリジン-3-イルエチル〕-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドが、二つのジアステレオマー、すなわち気泡性の白色固体としてのジアステレオマーA及び白色固体としてのジアステレオマーBとして生じた。

【0145】

ジアステレオマーA：¹H NMR（CDCl₃） 8.67（s, 1H）, 8.62（d, 1H, J = 4.64 Hz）, 8.37（d, 1H, J = 4.64 Hz）, 8.17（d, 1H, J = 1.95 Hz）, 7.94 - 7.93（m, 1H）, 7.57（s, 1H）, 7.53 - 7.51（m, 1H）, 7.43（dd, 1H, J = 4.88 Hz）, 7.39 - 7.37（m, 2H）, 7.32（t, 1H, J = 7.57 Hz）, 7.13（dd, 1H, J = 4.64 Hz）, 5.15（d, 1H, J = 10.75 Hz）, 4.22（d, 1H, J = 10.98 Hz）, 1.06（s, 9H）。[M + H]⁺ = 405.1。

【0146】

ジアステレオマーB：¹H NMR（CDCl₃） 8.66（s, 1H）, 8.54（d, 1H, J = 3.91 Hz）, 8.37（s, 2H）, 7.73 - 7.71（m, 1H）, 7.55 - 7.50（m, 3H）, 7.47 - 7.45（m, 1H）, 7.39（t, 1H, J = 7.57 Hz）, 7.43（dd, 1H, J = 4.88 Hz）, 7.14（dd, 1H, J = 4.88 Hz）, 5.16（dd, 1H, J = 7.57 Hz）, 4.44（d, 1H, J = 10.74 Hz）, 3.52（d, 1H, J = 7.81 Hz）, 0.96（s, 9H）。[M + H]⁺ = 404.9。

【0147】

段階C

N-〔1-（3-シアノフェニル）-2,2-ジピリジン-3-イルエチル〕-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（ジアステレオマーB、1.567 g、3.87 mmol）をCH₃OH（15 ml）中に溶解し、溶液を0 まで冷却した。HCl（ジオキサン中の4 M溶液、2.905 ml、11.62 mmol）を滴加した。反応物を室温まで加温させ、7時間撹拌した。反応物をH₂Oで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液を使用して、pH = 7になるようにpHを調整した。酢酸エチル（3 × 75 ml）で生成物を抽出した後、イソブタノール（6 × 50 ml）で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮すると、3-（1-アミノ-2,2-ジピリジン-3-イルエチル）ベンゾニトリルが気泡性の明黄色の固体として生じた。

【0148】

鏡像異性体B：¹H NMR（CD₃OD） 8.78（d, 1H, J = 1.53 Hz）, 8.51（d, 1H, J = 3.66 Hz）, 8.35（d, 1H, J = 1.53 Hz）, 8.25 - 8.24（m, 1H）, 8.18 - 8.14（m, 1H）, 7.84 - 7.79（m, 2H）, 7.72 - 7.70（m, 1H）, 7.60 - 7.43（m, 3H）, 7.26（dd, 1H, J = 4.88 Hz）, 5.13（d, 1H, J = 10.99 Hz）, 4.53（d, 1H, J = 11.29 Hz）。[M + H]⁺ = 301.1。

【0149】

段階 D

実施例 3 4 3、段階 C の手法に従い、3 - (1 - アミノ - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イ
ルエチル) ベンゾニトリル (鏡像異性体 B、0 . 5 0 3 g、1 . 6 8 m m o l) を表題化
合物へ変換した。逆相 H P L C (5 ないし 9 5 % $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} + 0 . 0 5 \% \text{NH}_4$
 OH) 後のフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ないし 9 % $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$
 $_2$) によって、生成物を精製した。画分を合わせて、真空中で濃縮すると、表題化合物が
気泡性の白色固体として生じた。鏡像異性体 B : ^1H NMR (CDCl_3) 8 . 6 7
(d , 1 H , $J = 1 . 9 5 \text{ Hz}$) , 8 . 5 1 (d d , 1 H , $J = 1 . 2 2 \text{ Hz}$) , 8 . 3
7 (d , 1 H , $J = 2 . 2 0 \text{ Hz}$) , 8 . 3 0 (d d , 1 H , $J = 1 . 2 2 \text{ Hz}$) , 7 .
6 9 - 7 . 6 7 (m , 1 H) , 7 . 5 2 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 3 7 (10
m , 4 H) , 7 . 2 9 (d d , 1 H , $J = 4 . 8 8 \text{ Hz}$) , 7 . 0 7 (d d , 1 H , $J =$
4 . 8 8 Hz) , 4 . 6 2 (d , 1 H , $J = 1 1 . 9 6 \text{ Hz}$) , 4 . 3 7 (d , 1 H , J
= 1 2 . 2 1 Hz) , 3 . 5 3 - 3 . 5 0 (m , 2 H) , 3 . 4 9 - 3 . 3 7 (m , 2 H) ,
2 . 5 0 - 2 . 4 7 (m , 2 H) , 2 . 2 9 - 2 . 2 6 (m , 2 H) 。 [M + H] +
= 3 7 1 . 1 8 7 0 。

【 0 1 5 0 】

以下の化合物をスキーム 7 に従って調製し、文献の方法に従ってスキームの中間体を修
飾した。文献の手法を使用して、tert - ブチルスルフィンイミンではなく tert -
ブチルスルフォンイミンを使用して、実施例 7 - 3 及び 7 - 4 を合成した。

【 0 1 5 1 】

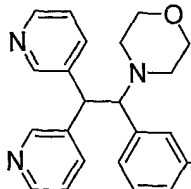
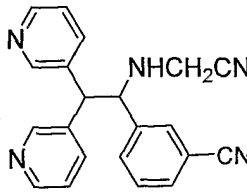
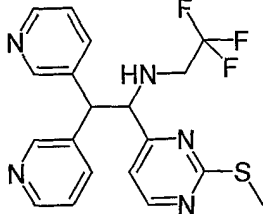
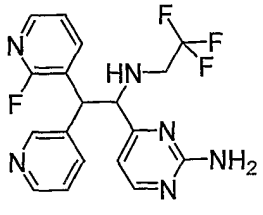
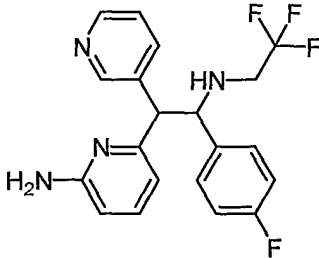
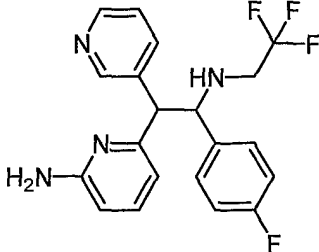
(実施例 4 2 2 ないし 4 2 3 及び 7 - 1 ないし 7 - 4)

【 0 1 5 2 】

10

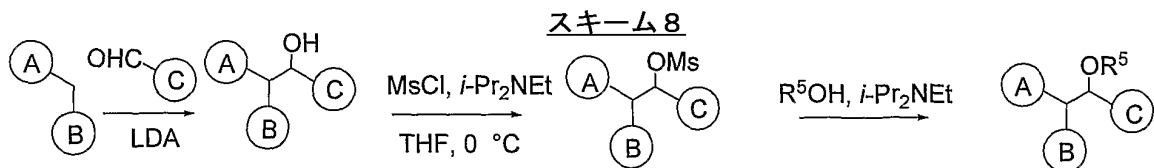
20

【表 1 1】

422		(±) - 3 - (1 - モルフォリン - 4 - イル - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ベンズアミド	389.1989
423		(±) - 3 - { 1 - [(シアノメチル) アミノ] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } ベンズニトリル	340.1561
7-1		(±) - N - { 1 - [2 - (メチルチオ) ピリジン - 4 - イル] - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル } - n - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミン	406.1318
7-2		(±) - 4 - { 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] エチル } ピリジン - 2 - アミン (ジアステレオマーの混合物)	393.1443
7-3		(±) - 6 - { 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 2 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] エチル } ピリジン - 2 - アミン (ジアステレオマー 1)	391
7-4		(±) - 6 - { 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 2 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] エチル } ピリジン - 2 - アミン (ジアステレオマー 2)	391

【 0 1 5 3 】

【 化 4 4 】



スキーム中の基 C、B、A、及び R⁵ は「式 I」に定義されているとおりである。

【 0 1 5 4 】

(実施例 4 2 4)

(±) - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 2 - (2 , 2 - トリフルオロエトキシ) エチル] ピリジン

10

20

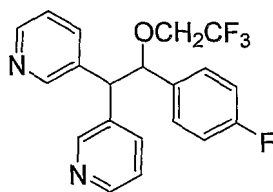
30

40

50

【 0 1 5 5 】

【 化 4 5 】



【 0 1 5 6 】

段階 A

- 78 での THF (5 ml) 中の 3 - (ピリジン - 3 - イルメチル) ピリジン (0.195 g、1.15 mmol) の溶液へ、LDA (0.7 ml、1.8 M) を添加し、1 時間撹拌した。THF (1 ml) 中の 4 - フルオロベンズアルデヒド (0.171 g、1.37 mmol) を添加した。- 78 で 10 分間及び - 45 で 0.5 時間、混合物を撹拌した。反応を氷で停止し、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮すると、固体が得られた。この固体を CH₂Cl₂ で倍散すると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエタノールが得られた。¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.60 (d, 1H, J = 1.7), 8.45 (d, 1H, J = 1.9), 8.38 (dd, 1H, J = 4.7, 1.2), 8.27 (dd, 1H, J = 4.6, 1.2), 7.91 (d, 1H, J = 7.8), 7.76 (d, 1H, J = 8.0), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.19 (dd, 1H, J = 7.8, 4.9), 7.02 (t, 2H, J = 8.8), 5.68 (d, 1H, J = 4.9), 5.45 (dd, 1H, J = 8.5, 4.8), 4.34 (d, 1H, J = 8.8)。LRMS m/z (M + H) 計算値: 295.3、実測値: 295.1。

【 0 1 5 7 】

段階 B

THF (4 ml) 中の 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエタノール (0.2 g、0.68 mmol) の溶液へ、0 で i - Pr₂NEt (0.4 ml、2.3 mmol) を添加した後、塩化メタンスルホン (0.1 ml、1.3 mmol) を添加した。反応混合物を 10 時間撹拌した。飽和 NaHCO₃ で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮すると、メタンスルホン酸 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチルが得られた。LRMS m/z (M + H) 計算値: 373.4、実測値: 373.0。

【 0 1 5 8 】

段階 C

CF₃CH₂OH (1 ml) 中のメタンスルホン酸 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル (0.1 g、0.27 mmol) と i - Pr₂NEt (0.1 ml) との混合物を 10 時間還流加熱した。水性 Na₂CO₃ (2 M) で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮した。逆相 HPLC (5 ないし 100% CH₃CN / H₂O + 0.1% TFA) によって残渣を精製すると、(±) - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル] ピリジンのトリフルオロ酢酸塩が得られた。¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) 11.38 (ブロード, 2H), 8.68 (d, 2H, J = 32.7), 8.55 (d, 2H, J = 14.9), 8.0 (d, 1H, J = 8.0), 7.75 (d, 1H, J = 8.0), 7.58 - 7.60 (m, 1H), 7.40 - 7.42 (m, 1H), 7.08 - 7.11 (m, 2H), 6.99 - 7.02 (t, 2H, J = 8.3), 5.16 (d, 1H, J = 7.3), 4.40 (d, 1H, J = 7.3), 3.63 - 3.76 (m, 2H)。LRMS m/z (M + H) 計算値: 377.3、実測値: 377.2。

【 0 1 5 9 】

10

20

30

40

50

スキーム 8 に従って以下の化合物を調製し、スキームの中間体は文献の方法に従って修飾した。

【 0 1 6 0 】

(実施例 4 2 5 ないし 4 2 7 及び 8 - 1 ないし 8 - 2)

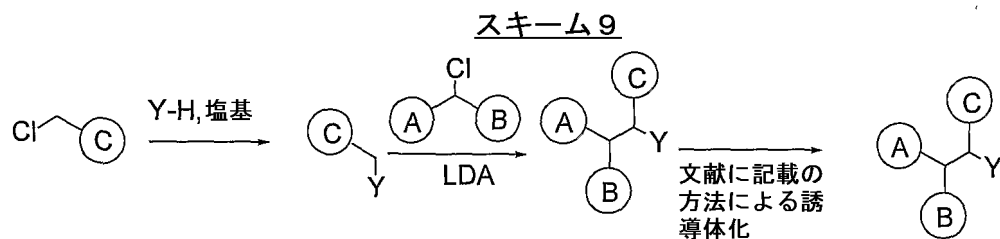
【 0 1 6 1 】

【 表 1 2 】

実施例	化合物	名称	MS (M+1)	
425		(±) - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン	309.3	10
426		(±) - 3 - [2 - (シクロペンチルオキシ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン	363.2	
427		[1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエトキシ] 酢酸 (±) - メチル	367.1	20
8-1		(±) - 1 - (2 - モルフォリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエタノール	363.182	
8-2		(±) - 1 - { 2 - [メチル (ピリジン - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル } - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエタノール	384.1798	30

【 0 1 6 2 】

【 化 4 6 】



スキーム中の基 C、B、A、及び Y は「式 I」に定義されているとおりである。

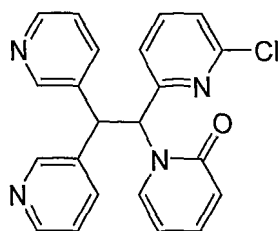
【 0 1 6 3 】

(実施例 4 2 8)

(±) - 1 - [1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

【 0 1 6 4 】

【 化 4 7 】



【 0 1 6 5 】

10

段階 A

DMF (10 ml) 中の 2 - クロロ - 6 - クロロメチルピリジン (1.62 g、10 mmol) の溶液へ、2 - ヒドロキシピリジン (0.95 g、10 mmol) 及び Cs₂CO₃ (6.52 g、20 mmol) を添加した。混合物を一晩攪拌した後、水で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮すると、固体が得られた。シリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 2 ないし 4 % MeOH) によってこの固体を精製すると、1 - [(6 - クロロピリジン - 2 - イル)メチル]ピリジン - 2 (1H) - オンが得られた。¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.62 (t, 1H, J = 7.8), 7.51 (dd, 1H, J = 6.8, 2.0), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (d, 1H, J = 8.3), 6.59 (d, 1H, J = 9.2), 6.21 (td, 1H, J = 6.6, 1.3), 5.19 (s, 2H)。LRMS m/z (M + H) 計算値: 221.7、実測値: 221.0。

20

【 0 1 6 6 】

段階 B

- 78 の THF (6 ml) 中の 1 - [(6 - クロロピリジン - 2 - イル)メチル]ピリジン - 2 (1H) - オン (0.3 g、1.36 mmol) の溶液へ、LDA (0.83 ml、1.8 M) を添加し、- 78 で 1 時間攪拌した。THF (3 ml) 中の 3 - [クロロ(ピリジン - 3 - イル)メチル]ピリジン (0.278 g、1.36 mmol) の溶液を添加し、混合物を 0 ° へ加温し、0 ° で 1 時間攪拌した。反応を水で停止し、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 3 % MeOH) によって残渣を精製すると、(±) - 1 - [1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル]ピリジン - 2 (1H) - オンが得られた。¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.58 (d, 1H, J = 2.2), 8.53 (d, 1H, J = 2.0), 8.42 (dd, 1H, J = 4.6, 1.2), 8.35 (dd, 1H, J = 4.6, 1.2), 7.92 (d, 1H, J = 6.6), 7.84 (d, 1H, J = 8.0), 7.64 (d, 1H, J = 8.0), 7.48 (t, 1H, J = 7.7), 7.25 - 7.09 (m, 6H), 6.41 (d, 1H, J = 9.0), 6.09 (t, 1H, J = 6.7), 5.30 (d, 1H, J = 12.2)。LRMS m/z (M + H) 計算値: 389.8、実測値: 389.0。

30

40

【 0 1 6 7 】

以下の化合物をスキーム 9 に従って調製し、スキームの中間体は文献の方法に従って修飾した。特段の記載がなければ、構造

【 0 1 6 8 】

【 化 4 8 】

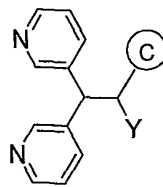


の基

【 0 1 6 9 】

50

【化 4 9】



及び「Y」を定義することによって、化合物 429 ないし 437、9 - 1 ないし 9 - 5 及び 444 ないし 446 を表す。

10

【0170】

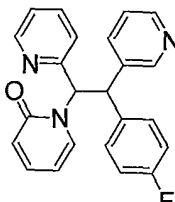
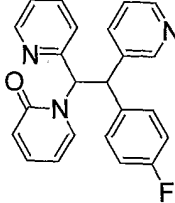
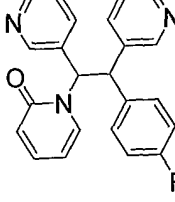
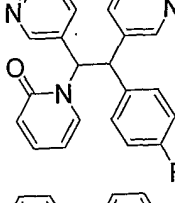
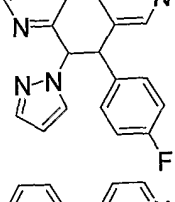
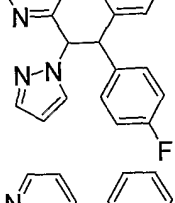
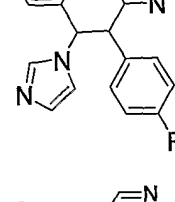
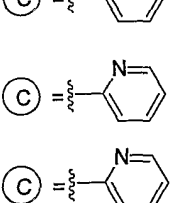


(実施例 429 ないし 437 及び 9 - 1 ないし 9 - 5)

【0171】

【表 13】

実施例	化合物	名称	MS (M+1)
429		(±) - 1 - (1-ピリジン-2-イル-2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) ピリジン-2 (1H) -オン	355.0
430		(±) - 2 - [1 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 2, 2-ジピリジン-3-イルエチル] ピリジン	328.0

20

- 431  (±) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン (ジアステレオマー A) 372.1499
- 432  (±) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 2 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン (ジアステレオマー B) 372.1499
- 433  (±) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン (ジアステレオマー A) 372.1500
- 434  (±) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン (ジアステレオマー B) 372.1505
- 435  (±) - 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン (ジアステレオマー A) 345.1503
- 436  (±) - 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン (ジアステレオマー B) 345.1502
- 437  (±) - 2 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン (ジアステレオマーの混合物) 345.1503
- 438  (±) - 1 - (1 , 2 , 2 - トリピリジン - 3 - イルエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン 355.5
- 439  (±) - 2 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン 356.5
- 440  (±) - 2 - [2 , 2 - ジピリジン - 3 - イル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル] ピリジン 329.3

10

20

30

40

441		(±) - 3, 3', 3'' - [2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エタン-1, 1, 2-トリイル] トリピリジン	329.2	
442		(±) - 4 - [2, 2-ジピリジン-3-イル-1- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エチル] ベンゾニトリル	353.3	
443		(±) - 3 - [2, 2-ジピリジン-3-イル-1- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エチル] ベンゾニトリル	353.3	
9-1		(±) - 3, 3', 3'' - [2- (1H-テトラゾール-1-イル) エタン-1, 1, 2-トリイル] トリピリジン	330.1464	10
9-2		(±) - 3 - [2-ピリジン-2-イル-1-ピリジン-3-イル-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エチル] ベンゾニトリル	353.4	
9-3		(±) - 2 - [2, 2-ジピリジン-3-イル-1- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) エチル] ピリジン	329.1525	20
9-4		(±) - 4 - [2- (4-クロロフェニル) -1- [2- (メチルチオ) ピリミジン-4-イル] -2-ピリジン-3-イルエチル] モルフォリン	427.1	
9-5		(±) - 4 - [2- (4-クロロフェニル) -1-モルフォリン-4-イル-2-ピリジン-3-イルエチル] ピリミジン-2-アミン	396	30

当業者に公知の方法を使用して、以下の化合物を実施例 4 2 8 から調製した。

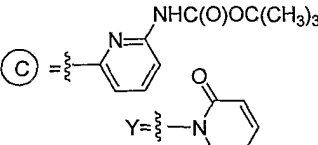
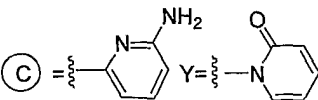
【 0 1 7 2 】

(実施例 4 4 4 ないし 4 4 6)

【 0 1 7 3 】

【 表 1 4 】

実施例	化合物	名称	MS (M+1)
444		(±) - 1 - (1- {6- [(2-ヒドロキエチル) アミノ] ピリジン-2-イル} -2, 2-ジピリジン-3-イルエチル) ピリジン-2 (1H) -オン	448.1

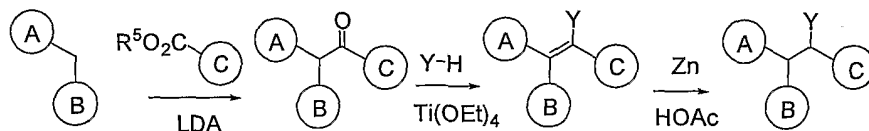
- 445  (±) - N - { 6 - [1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 - イルカルバミン酸塩 470.0
- 446  (±) - 1 - [1 (2 H) - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン 370.1

【 0 1 7 4 】

【 化 5 0 】

10

スキーム 10



スキーム中の基 A、B、C、Y 及び R⁵ は、「式 I」に定義されているとおりである。

【 0 1 7 5 】

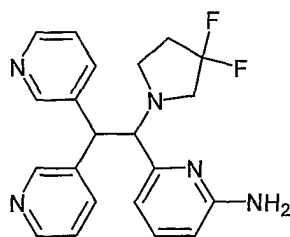
(実施例 4 4 7)

(±) - 6 - [1 - (3 , 3 - ジフルオロピリジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエチル] ピリジン - 2 - アミン

20

【 0 1 7 6 】

【 化 5 1 】



30

【 0 1 7 7 】

段階 A

無水 THF (5 ml) 中のジ - 3 - ピリジルメタン (250 mg、1.47 mmol) の溶液へ、LDA (2.1 ml、3.16 mmol) を、-78 でゆっくり添加した。30 分後、無水 THF (3 ml) 中の 2 - プロモピリジン - 6 - カルボン酸メチルの溶液をゆっくり添加した。30 分後、冷却槽を除去し、混合物を室温まで加温した。4 時間後、前記混合物を飽和 NH₄Cl で希釈し、EtOAc (3 回) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。フラッシュカラム (100% EtOAc) により、1 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエタノンが黄色の油として得られた。¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.66 (m, 2 H), 8.53 (m, 2 H), 8.06 (dd, J = 0.98 及び 6.35 Hz, 1 H), 7.80 (m, 4 H), 7.28 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H)。

40

【 0 1 7 8 】

段階 B

無水 1,4 - ジオキサン (2 ml) 中の 1 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジピリジン - 3 - イルエタノン (154 mg、0.44 mmol) の溶液へ、塩酸 3 , 3 - ジフルオロピロリジン (75 mg、0.52 mmol)、TEA (0.079 ml、0.57 mmol)、及び Ti (OEt)₄ (0.18 ml、0.87 mmol) を添加した。混合物を加熱還流した。2 時間後、前記混合物を室温まで冷却し、塩水で希釈し

50

、セライトのパッドを通じてろ過した。パッドをEtOAcで洗浄した。ろ液層を分離し、水性層をEtOAc(3回)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、褐色の気泡へと濃縮し、これを精製せずに次の段階で使用した。

【0179】

段階C

HOAc(3ml)中の未精製イミン(134mg、0.3mmol)の溶液へ、Zn粉末(198mg、3.02mmol)を室温で添加した。16時間後、セライトのパッドを通して混合物をろ過し、濃縮した。1MのNaOH中に残渣を採取し、CH₂Cl₂(3回)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。フラッシュカラム(勾配、0ないし10%MeOH/CH₂Cl₂)により、2-ブromo-6-[1-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ピリジンを黄色の固体として付与した。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) 8.72(s, 1H), 8.49(d, J=4.89Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.27(d, J=4.88Hz, 1H), 7.75(d, J=7.57Hz, 1H), 7.43(d, J=7.57Hz, 1H), 7.37(t, J=7.32Hz, 1H), 7.30(m, 2H), 7.04(dd, J=4.89及び2.93Hz, 1H), 6.88(d, J=7.33Hz, 1H), 4.88(d, J=11.71Hz, 1H), 4.53(d, J=11.48Hz, 1H), 3.10(m, 1H), 2.88(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.0(m, 2H)。

【0180】

段階D

2-ブromo-6-[1-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2,2-ジピリジン-3-イルエチル]ピリジン(73mg、0.16mmol)、カルバミン酸tert-ブチル(23mg、0.2mmol)、Cs₂CO₃(75mg、0.23mmol)、Pd₂(dba)₃(3mg、0.003mmol)、及びキサントフォス(xantphos)(6mg、0.01mmol)を、無水1,4-ジオキサン(1.5ml)中で合わせた。混合物を脱気し(3xポンプ/N₂)した後、100℃まで加熱した。5時間後、混合物を室温へ冷却し、EtOAcで希釈し、セライトのパッドを通じてろ過し、濃縮した。残渣を1mlのCH₂Cl₂中に採取し、室温で1mlのTFAを添加した。90分後、混合物を濃縮した。飽和NaHCO₃中に残渣を採取し、CH₂Cl₂(3回)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。フラッシュカラム(勾配、0ないし10%MeOH/CH₂Cl₂)によって、表題化合物が黄色の気泡として得られた。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) 8.68(d, J=2.20Hz, 1H), 8.47(d, J=4.15Hz, 1H), 8.37(d, J=2.19Hz, 1H), 8.25(d, J=3.90Hz, 1H), 7.74(d, J=8.06Hz, 1H), 7.41(d, J=7.81Hz, 1H), 7.25(m, 2H), 7.02(m, 1H), 6.27(m, 2H), 4.85(d, J=11.47Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 4.35(d, J=11.72Hz, 1H), 3.10(m, 1H), 2.86(m, 2H), 2.67(m, 1H), 2.0(m, 2H); MS(M+H)⁺ 382.0。

【0181】

以下に記載されている方法を用いて、本発明の代表的な化合物を評価し、Kv1.5アッセイで活性を示すことを見出し、これによって、Kv1.5阻害剤及び抗不整脈薬としての本発明の化合物の有用性を実証及び確認した。この種の化合物は、前向き的心拍数依存性を示し、より大きな程度で、又は、好ましくは、脱分極若しくは心拍数のより速い速度で外向きのK⁺電流を遮断する場合があります。このような化合物は、以下に記載されているように、電気生理学的研究において同定することが可能である。例えば、1Hz及び3Hzの周波数で伝えられる一連の脱分極の間、3Hzで10秒の列の間に観察される遮断の量が、1Hzで観察される遮断の量より大きければ、遮断は「心拍数依存的」である。Kv1.5遮断薬は、使用依存性も示す場合があります、その間、外向きK⁺電流の遮断

が使用とともに、又は心臓細胞の反復的脱分極の間に増加する。遮断の使用依存性は、ある拍数又は頻度での一連の又は一続きの拍動又は脱分極における、それぞれの連続的脱分極とともに、より大きな程度で起こる。例えば、1 Hz の頻度での一連の10回の脱分極の間、遮断の量が、最初のパルス列より、10番目のパルス列の方が大きければ、遮断は「使用依存性」である。Kv1.5遮断薬は、使用依存性及び心拍数依存性をともに示し得る。

【0182】

Kv1.5遮断薬は、ヒト、ラット、マウス、イヌ、サル、フェレット、ウサギ、モルモット又はヤギを含む（これらに限定されない。）様々な種から得られる心筋細胞又はその他の組織を用いて、固有の I_{Kur} の電気生理学的研究を通じて同定することもできる。固有の組織では、Kv1.5は、ホモオリゴマーとして、又は他のKvファミリーの一員とのヘテロオリゴマーとして存在することができ、又はサブユニットとの複合体中で存在し得る。本発明の化合物は、Kv1.5ホモオリゴマー若しくはヘテロオリゴマー又はサブユニットとの複合体を形成するKv1.5を遮断し得る。

【0183】

Kv1.5アッセイ

高処理Kv1.5平面式パッチクランプアッセイは、系統的な一次スクリーニングである。高処理Kv1.5平面式パッチクランプアッセイは活性を確認し、Kv1.5カリウムチャンネルに特異的に影響を与える因子の効力の機能的指標を与える。Kissら(Assay and Drug Dev. Tech., 1(1-2):127-135, 2003)及びSchroederら(J. of Biomol. Screen., 8(1); 50-64, 2003)は、Kv1.5及び他の電位開口型イオンチャンネルに対するこの装置の使用について記載している。

【0184】

ヒト心臓からクローニングされたKv1.5カリウムチャンネルサブユニットを安定的に発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)を、90-100%の集密度になるまで、10%FBS、100U/mlペニシリン、100µg/mLストレプトマイシン、1000µg/mL G418サルファートが補充されたHamのF12培地中で増殖させる。Verseneでの処理によって、細胞を二次培養した後、リン酸緩衝化生理的食塩水(PBS)中に懸濁し、遠心する。PBS中に細胞ペレットを再懸濁し、得られた懸濁液を、IonWorks(登録商標)HT装置の細胞貯蔵槽中に入れる。

【0185】

pH7.3になるように調整された、グルコン酸カリウム100、KCl40、MgCl₂3.2、EGTA3、N-2-ヒドロキシルエチルピペラジン-N¹-2-エタンスルホン酸(HEPES)5(mM)を含有する細胞内溶液を用いて、電気生理学的記録を行う。30mg/mLの原溶液としてアムホテリシン(Sigma)を調製し、内部緩衝液中で0.1mg/mLの最終実効濃度になるように希釈する。外部溶液は、DulbeccoのPBS(Invitrogen)であり、CaCl₂0.90、KCl2.67、K₃PO₄1.47、MgCl₂0.50、NaCl138、Na₃PO₄8.10(mM)を含有し、7.4のpHを有する。全ての化合物は、DMSO中の10mM原溶液として調製される。化合物を外部緩衝液中に希釈した後、実験の間(最終DMSO濃度<0.66%容量)、薬物プレートからPatchplateに移す。

【0186】

Kv1.5イオン電流を、室温で記録する。膜電流を増幅し(RMS約10pA)、10kHzでサンプリングを行う。漏出電気伝導度を測定するために、検査パルスの200ms前に、160msの過分極(10mV)プレパルスを押加することによって、全ての実験で、漏出の差し引きを行う。

【0187】

パッチクランプ刺激プロトコールは、以下のとおりである。

【0188】

1. Patch plate のウェルに、外部緩衝液 3.5 μ L を加える。

【0189】

2. 各ホールを横切って、10 mV、160 m秒の電位差を印加することによって、平面式マイクロピペットホール抵抗 (Rp) を測定する (ホール試験)。

【0190】

3. ピペットで、細胞を Patch plate 中に入れ、各 Patch plate ウェルの底部に1ないし2 μ mの穴を有する高い抵抗のシールを形成する。どれだけ多くの Patch plate ウェルがシールを形成した細胞を有するかを決定するために、シール試験スキャンを実施する。

【0191】

4. 細胞への電気的アクセスを得るために、Patch plate の底部上で、4分間、アムホテリシンを含有する細胞内溶液を循環させる。

【0192】

5. 化合物添加前試験パルス、Patch plate 上の各ウェルに印加する。プロトコール: -80 mVの膜固定電位で、15秒間、細胞の電圧を固定する。その後、5 Hzの刺激列 (+40 mVになるように、27 \times 150 m秒の脱分極)を与える。+40 mVまでの膜電位段階は、外向き (正の) イオン電流を誘発する。

【0193】

6. Patch plate の各ウェルに化合物を添加する。化合物を、5分間インキュベートする。

【0194】

7. 化合物添加後試験パルスプロトコールを適用する。プロトコール: -80 mVの膜固定電位で、15秒間、細胞の電圧を固定する。その後、5 Hzの刺激列 (+40 mVになるように、27 \times 150 m秒の脱分極)を与える。

【0195】

データ解析は、オフラインで行う。各化合物の阻害効果を測定するために、薬物添加前と薬物添加後の対にした比較を使用する。+40 mVまでの27番目の脱分極 (5 Hzの列)の間、ピーク対照電流の阻害%を、アンタゴニスト濃度の関数としてプロットする。Hill方程式に濃度応答データをフィッティングすることによって、電流を50%阻害するために必要とされる薬物の濃度 (IC₅₀)を求める。対照の% = 100 \times (1 + [薬物] / IC₅₀)⁻¹

各細胞に対して、4つの算術的計量を得られる。

【0196】

- 1) シールの抵抗
- 2) ベースラインの計量 (+40 mVまでの最初の脱分極から5ないし45 ms前の、-70 mVでの平均電流)
- 3) 電流上昇計量 (+40 mVまでの最初の脱分極中の前化合物平均電流振幅 - +40 mVまでの27番目の脱分極中の前化合物平均電流振幅)
- 4) ピーク電流 (5 Hzの列の間、+40 mVまでの27番目の脱分極中の最大電流振幅)

全ての計量は、化合物添加前追跡と化合物添加後追跡の両者の間に得られる。

【0197】

- 1) シール抵抗が50 M未満、
- 2) 前化合物の間、ベースライン計量が \pm 100 pAより大きい、
- 3) 電流上昇計量が、-0.2 nAより大きい、
- 4) 前読み取りピーク計数が400 pAより小さければ、細胞をさらなる解析から除去する。

【0198】

上掲の化合物は、上記高処理Kv1.5平面式パッチクランプアッセイにおいて、33 μ M以下の濃度で20%以上の阻害を与える。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 9 】

原子吸光分光法のプロトコール：

本アッセイは、蛍光原子原子吸光分光法（F A A S）を用いた Rb^+ 外向き電流によって測定される、CHO細胞中で異種的に発現されたヒトKv1.5 K^+ チャンネルを特異的に遮断する薬剤を同定する。イオンチャンネル活性の測定へのF A A Sの適用は、「Terstappen et al, Anal. Biochem, 272:149-155, 1999」から改変した。

【 0 2 0 0 】

CHO cells expressing human Kv1.5 are cultured as described above, then harvested with trypsin-EDTA and washed with medium.

10

上述のように、ヒトKv1.5を発現するCHO細胞を培養した後、トリプシン-EDTAで採集し、培地で洗浄した。

【 0 2 0 1 】

1. 4000細胞/ウェルを、96ウェル細胞培養プレート（アッセイプレート）中に播種し、37℃で48時間、細胞を増殖させる。

【 0 2 0 2 】

2. 溶媒を除去し、5% CO_2 下、37℃で3時間、Rb Load Buffer (Aurora Biomed, Vancouver, BC) 200 μ Lを添加する。

20

【 0 2 0 3 】

3. Hankのバランス援用液（HBSS）200 μ Lで細胞を5回洗浄した後、検査化合物又は0.5% DMSOを含有する100 μ Lを添加した。

【 0 2 0 4 】

4. 10分後、140 mM KClを含有する、HEPESで緩衝化された生理的食塩水100 μ Lを添加し、穏やかに振盪させながら、室温で5分間、プレートをインキュベートする。

【 0 2 0 5 】

5. その直後、新鮮な96ウェルプレートに上清150 μ Lを移し、残りの上清を吸引する。

30

【 0 2 0 6 】

6. Cell Lysis Buffer (Aurora Biomed, Vancouver, BC) 120 μ Lをアッセイプレートに添加し、分析の前に10分間振盪する。

【 0 2 0 7 】

7. ICR-8000自動AAS装置（Aurora Biomed, Vancouver, BC）を用いて、上清（SUP）及び可溶化液（LYS）の試料中のRb含量を測定する。

% FLUX = $100\% * (SUP / (LYS + SUP))$. % INH = $100\% * (1 - (A - B) / (C - B))$, where A is % FLUX in the presence of tested compound, B is % FLUX in the presence of 10 mM (6-methoxy-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)-NN-dimethylmethanaminium chloride, C is % FLUX in the presence of 0.25% DMSO. The above-listed compounds provide > 25% inhibition at a concentration of 25 μ M or less in the AAS assay described above.

40

% FLUX = $100\% * (SUP / (LYS + SUP))$. % INH = $100\% * (1$

50

- (A - B) / (C - B) (Aは、検査化合物存在下での%FLUXであり、Bは、10 mM (6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミニウムクロリドの存在下での%FLUXであり、Cは、0.25% DMSO存在下での%FLUXである。)。

【0208】

上掲の化合物は、上記AASアッセイにおいて、25 μM以下の濃度で25%以上の阻害を与える。

【0209】

本発明の化合物は、活性成分化合物の、温血動物の身体中の作用部位との接触に影響を与える任意の手段によって、本発明に従って、苦痛、疾病及び病気の治療又は予防のために投与することが可能である。例えば、投与は、経口、局所（経皮、眼内、口内、鼻内、吸入、膣内、直腸、腔内を含む。）及び非経口とすることができる。本明細書において使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内注射又は注入、胸骨内及び腹腔内を含む投与様式を表す。

【0210】

化合物は、個別の治療剤として、又は治療剤の組み合わせとして、医薬とともに使用するために利用できる任意の慣用手段によって投与することが可能である。化合物は、単独で投与することが可能であるが、一般的には、選択された投与経路及び標準的な薬学的慣行に基づいて選択された薬学的担体とともに投与される。

【0211】

本開示において、温血動物とは、恒常的な機構を有する動物界の一員であり、哺乳動物及び鳥類が含まれる。

【0212】

投与される投薬量は、投与を受ける者の年齢、健康及び体重、疾病の程度、同時に行われている治療の種類（存在する場合）、治療の頻度及び所望される効果の性質に依存する。通常、活性成分化合物の一日投薬量は、約1から500 mg / 日までである。通常、所望の結果を得るために、1又は複数の適用で10から100 mg / 日が有効である。これらの投薬量は、上記されている苦痛、疾病及び病気（例えば、心房性細動、心房性粗動、心房性不整脈及び上室性頻拍症などの心不整脈、発作及びうつ血性心不全などの血栓塞栓性事象並びに免疫低下）の治療及び予防に有効な量である。

【0213】

活性成分は、カプセル、錠剤、トローチ、糖衣錠、顆粒及び粉末などの固体剤形で、又はエリキシル、シロップ、エマルジョン、分散液及び懸濁液などの液体剤形で経口投与することが可能である。活性成分は、分散液、懸濁液又は溶液などの無菌液体剤形で、非経口的に投与することも可能である。局所投与用の、軟膏、クリーム、ドロップ、経皮パッチ若しくは粉末として、眼内投与のための、眼溶液又は懸濁液形成（すなわち、点眼薬）として、吸入若しくは鼻内投与のためのエアロゾルスプレー若しくは粉末組成物として、又は直腸若しくは膣投与のためのクリーム、軟膏、スプレー又は坐薬として活性成分を投与するために使用することも可能な他の剤形。

【0214】

ゼラチンカプセルは、活性成分と、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの粉末化された担体とを含有する。圧縮された錠剤を作製するために、類似の希釈剤を使用することが可能である。錠剤及びカプセルは何れも、一定の時間（hour）にわたって、医薬の持続的な放出を与えるために、徐放性製品として製造することが可能である。圧縮された錠剤は、あらゆる不快な味を覆い隠し、周囲から錠剤を保護するために糖衣若しくはフィルムコートを施すことが可能であり、又は胃腸管内で選択的に崩壊させるために腸溶コートを施すことが可能である。

【0215】

経口投与用の液体剤形は、患者の受容を増大させるために、着色剤及び着香剤を含有することが可能である。

【0216】

一般に、水、適切な油、生理的食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液及び関連糖溶液及びプロピレングリコール又はポリエチレングリコールなどのグリコールが、非経口溶液のための適切な担体である。非経口投与用の溶液は、好ましくは、活性成分の水溶性塩、適切な安定化剤を含有し、必要であれば、緩衝物質を含有する。単独の又は組み合わされた、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム又はアスコルビン酸などの抗酸化剤が、適切な安定化剤である。クエン酸及びその塩並びにEDTAナトリウムも使用される。さらに、非経口溶液は、塩化ベンズアルコニウム、メチル又はプロピルパラベン及びクロロブタノールなどの防腐剤を含有することが可能である。

【0217】

適切な薬学的担体は、本分野における標準的な参考図書である「Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol」に記載されている。

【0218】

吸入による投与の場合、本発明の化合物は、加圧されたパック又は噴霧器からのエアロゾルスプレー付与の形態で便利に送達され得る。化合物は、製剤化され得る粉末として送達してもよく、粉末組成物は、通気粉末吸入装置の補助を得て吸入され得る。吸入のための好ましい送達系は、定量吸入（MDI；metered dose inhalation）エアロゾルであり、これは、フッ化炭素又は炭化水素などの適切な噴射剤中の式Iの化合物の懸濁液又は溶液として調合することができる。

【0219】

眼投与の場合、化合物が、十分な時間にわたって、眼表面と接触し続けて、化合物が眼の角膜及び内部領域に浸透できるように、適切な眼用ビヒクル中の、式Iの化合物の適切な重量%の溶液又は懸濁液を用いて、眼用調製物を調合することができる。

【0220】

本発明の化合物を投与するための有用な薬学的剤形には、硬ゼラチンカプセル及び軟ゼラチンカプセル、錠剤、非経口注射剤及び経口懸濁液が含まれるが、これらに限定されない。

【0221】

粉末化された活性成分100mg、ラクトース150mg、セルロース50mg及びステアリン酸マグネシウム6mgによって、2片の標準的な硬ゼラチンカプセルそれぞれを充填することによって、多数の単位カプセルが調製される。

【0222】

大豆油、綿実油又はオリーブオイルなどの消化可能な油中の活性成分の混合物が調製され、活性成分100mgを含有する軟ゼラチンカプセルを形成するために、容積式ポンプを用いて、ゼラチン中に注入される。カプセルは、洗浄及び乾燥される。

【0223】

投薬単位が、活性成分100mg、コロイド状二酸化ケイ素0.2mg、ステアリン酸マグネシウム5mg、微晶質セルロース275mg、デンプン11mg及びラクトース98.8mgであるように、慣用の手順によって多数の錠剤が調製される。口当たりをよくするために、又は吸収を遅延させるために適切なコーティングを施してもよい。

【0224】

注射による投与に適した非経口組成物は、10容量%のプロピレングリコール中で活性成分1.5重量%を撈拌することによって調製される。注射用の水で溶液を所定の容量とし、滅菌する。

【0225】

水性懸濁液は、各5mLが、細かく分割された活性成分100mg、カルボキシメチルセルロースナトリウム100mg、安息香酸ナトリウム5mg、ソルビトール溶液（米国薬局方）1.0g及びバニリン0.025mLを含有するように、経口投与用に調製される。

【 0 2 2 6 】

本発明の化合物が段階的に投与され、又は別の治療剤とともに投与される場合には、一般に、同一の剤形を使用することが可能である。薬物が物理的な組み合わせで投与される場合には、組み合わせられる薬物の適合性に応じて、剤形及び投与経路を選択すべきである。このように、同時投与という用語は、2つの薬剤を同時若しくは順次に投与すること、又は2つの成分の一定用量の組み合わせとして投与することが含むものと理解される。

【 0 2 2 7 】

本発明の化合物は、単一の活性成分として投与することが可能であり、又は、キニジン、プロパフェノン、アムバシリド (ambasiliide)、アミオダロン、フレカイニド、ソタロール、ブレチリウム、ドフェチリド、アルモカラント、ベプリジル、クロフィリウムなどのKv1.5遮断活性を有する他の抗不整脈薬、クロトリマゾール、ケトコナゾール、ブピバカイン (bupivacaine)、エリスロマイシン、ベラパミル、ニフェジピン、ザテブラジン、ビスインドリルマレイミドなどのKv1.5遮断活性を有する他の化合物、又はACE阻害剤 (ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリルエルブミン、キナプリル、ラミプリル及びトランドラプリルなど)、アンギオテンシンIIアンタゴニスト (カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン及びバルサルタンなど)、強心配糖体 (ジゴキシンなど)、L型カルシウムチャンネル遮断薬、T型カルシウムチャンネル遮断薬、選択的および非選択的遮断薬など (これらに限定されない。) のその他の心血管薬、免疫抑制化合物、エンドセリンアンタゴニスト、トロンビン阻害剤、アスピリン、ナプロキセンなどのアスピリン以外の非選択的NSAID、ワルファリン、第Xa因子阻害剤、低分子量ヘパリン、分画されていないヘパリン、クロピドグレル、チクロピジン、チロピファンなどのIIb / IIIa受容体アンタゴニスト、5HT受容体アンタゴニスト、インテグリン受容体アンタゴニスト、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、TAFI阻害剤及びP2T受容体アンタゴニストの第二の活性成分と組み合わせで投与することが可能である。本発明の化合物は、単一の活性成分として、又はペースメーカー若しくは除細動装置と組み合わせで投与することも可能である。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 471/10	(2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 7
C 0 7 D 213/64	(2006.01)	C 0 7 D 213/64	
C 0 7 D 213/85	(2006.01)	C 0 7 D 213/85	
C 0 7 D 213/80	(2006.01)	C 0 7 D 213/80	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/513	(2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/5355	(2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
		A 6 1 P 43/00	1 2 1

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 デインズモア, クリストファー・ジェイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 バーグマン, ジェフリー・エム

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ピシヨア, ダグラス・シー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 トロツター, ビー・ウエズリー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ナンダ, カウシク・ケイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

- (72)発明者 アイザックス, リチャード
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ペイン, リンダ・エス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ニールソン, ルー・アン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ウー, ジカイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ビロドー, マーク・テイー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 マンレイ, ピーター・ジェイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 バリツツア, エイドリアン・イー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特開平04-134069(JP, A)
英国特許出願公開第00765853(GB, A)
特表2008-543897(JP, A)
国際公開第03/059873(WO, A1)
LINDNER, ARNZNEIMITTEL-FORSCHUNG., 1959年 2月, V9 N2, P94-99
Napoli, Joseph L., New inhibitors of steroid 11 β -hydroxylase. Structure-activity relationship studies of metyrapone-like compounds, Journal of Medicinal Chemistry, 1977年, 20(6), p. 762-766
Burckhalter, Joseph H., 2-(2-Pyridyl)-1,2-diarylethanol as hypocholesteremic agents, Journal of Medicinal Chemistry, 1967年, 10(4), p. 565-575
Anders, Ernst, 1-Acyl-4-benzylidene-1,4-dihydropyridines; IV. Reactions with aldehydes and ketones to 1-phenyl-1-(4-pyridyl)-2-alkanols, Synthesis, 1978年, (12), p. 899
Hamana, Hiroshi, Stereo- and regio-selective aldol-type reactions of alkylpyridines with benzaldehyde, Chemistry Letters, 1984年, (9), p. 1591-1594
Bieganski, Maria L., Ion-pair, reversed phase thin layer chromatography of some basic drugs and related pyridine derivatives, Journal of Planar Chromatography--Modern TLC, 1992年, 5(3), p. 184-191
Mojtahedi, Mohammad M., Ultrasound accelerated reductive coupling of imine or iminium ion generated in 5M lithium perchlorate solution by lithium metal, Synthetic Communications, 2001年, 31(23), p. 3587-3592
ALY, F. M., Quinoline Sulphamido Chalcones. Part II, Journal of the Serbian Chemical Society, 1987年, 52(8), p. 469-475

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D213-C07D491

A61K31/4439-31/553

A61K45/00

A61P1/00-43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)