

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5995728号
(P5995728)

(45) 発行日 平成28年9月21日(2016.9.21)

(24) 登録日 平成28年9月2日(2016.9.2)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 213/69	(2006.01)	C07D 213/69	C S P
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 401/06	
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	104Z

請求項の数 43 (全 195 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-556121 (P2012-556121)
 (86) (22) 出願日 平成23年2月28日 (2011.2.28)
 (65) 公表番号 特表2013-521285 (P2013-521285A)
 (43) 公表日 平成25年6月10日 (2013.6.10)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2011/026399
 (87) 國際公開番号 WO2011/109254
 (87) 國際公開日 平成23年9月9日 (2011.9.9)
 審査請求日 平成26年2月26日 (2014.2.26)
 (31) 優先権主張番号 61/310,410
 (32) 優先日 平成22年3月4日 (2010.3.4)
 (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、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

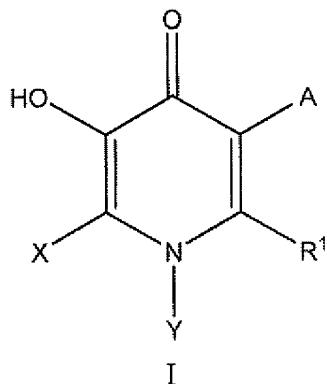
(54) 【発明の名称】カテコールO-メチルトランスフェラーゼの阻害剤および精神障害の治療におけるその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式I:

【化1】



10

[式中、

Aは水素、B(OH)₂、NO₂、ハロ、OH、C(O)NH(CH₂)_nC(O)N(R³)₂、C₃₋₁₀シクロアルキル、またはC₁₋₆アルキルを表す；

Xは、水素またはハロであり；

Yはフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ

20

ピペリジニル、キノリル、インドリル、インダゾリル、またはピリジルを表し、そのいずれも R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されており、但し、少なくとも 1 つの R^a は、C₆₋₁₀ アリールまたは C₅₋₁₀ ヘテロシクリルであり、該アリールまたはヘテロシクリルは、1 ~ 3 個の R^b で置換されていてもよく；

R¹ は水素、N R² R³、Si(CH₃)₃、(CH₂)_nC₆₋₁₀ アリール、(CH₂)_nC₅₋₁₀ ヘテロシクリル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₁₋₁₀ アルキルを表し、該アルキルおよびアルケニルはハロ、OH、C₁₋₆ アルキル、O-C₁₋₆ アルキル、N R² R³、SOR²、NH SO₂ R²、CF₃、C₆₋₁₀ アリール、C₅₋₁₀ ヘテロシクリル、OC₆₋₁₀ アリール、C₁₋₆ アルケニル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₁₋₆ アルキニル、-C-C₆₋₁₀ アリール、C(O)NR² R³、NH SO₂ C₆₋₁₀ アリール、COOR²、C(O)R²、シアノのうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの 1 から 3 個で置換されていてもよく；

R² および R³ は、それぞれ独立して、H、OH、C₁₋₆ アルキル、N(CH₃)₂、(CH₂)_nC₅₋₁₀ ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀ アリールを表し、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく；または

R² および R³ は、それらが結合している窒素原子と共に、ハロ、OH、C₂₋₆ アルケニル、(CH₂)_nC₅₋₁₀ ヘテロシクリルまたは (CH₂)_nC₆₋₁₀ アリールのうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい 5 から 10 員の環を形成し；

各 R^a は、独立して、C₁₋₆ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、(CH₂)_nCF₃、OC HF₂、OC F₃、C₃₋₆ シクロアルキル、O(CH₂)_nC₃₋₆ シクロアルキル、NR²C(O)R²、C(O)N(R²)₂、C(R²)₂OR²、C(O)R²、NO₂、CN、N(R²)₂、(CH₂)_nC(O)OR²、SO₂ R²、OR²、(CH₂)_nC₅₋₁₀ ヘテロシクリル、NH(CH₂)_nC₅₋₁₀ ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀ アリール、O(CH₂)_nC₆₋₁₀ アリール、または O(CH₂)_nC₅₋₁₀ ヘテロシクリルを表し、該シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびアリールは R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく；

各 R^b は、独立して、C₁₋₆ アルキル、ハロゲン、CHF₂、-O-、N(R²)₂、CH₂OH、S(O)₂NR²R³、(CH₂)_nC₆₋₁₀ アリール、(CH₂)_nC₅₋₁₀ ヘテロシクリル、C(O)(CH₂)_nC₅₋₁₀ ヘテロシクリル、NH(CH₂)_nC₅₋₁₀ ヘテロシクリル、C(O)NHC₃₋₆ シクロアルキル、OR²、C₃₋₆ シクロアルキル、(CH₂)_nCF₃ または CN を表し；および

n は 0 から 5 を表す】

の化合物、またはその医薬上許容される塩、個々のエナンチオマーもしくはジアステロマー。

【請求項 2】

Y がいずれも R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されている、フェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、またはピリジルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Y がフェニルであり、該フェニルが R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されている請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Y がベンゾイミダゾリルであり、該ベンゾイミダゾリルが R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されている請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

Y がピリジルであり、該ピリジルが R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されている請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

A が水素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が C_{1-10} アルキルを表し、該アルキルは、ハロ、 $O H$ 、 $O - C_{1-6}$ アルキル、 $N R^2 R^3$ 、 $C F_3$ 、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 $O C_{6-10}$ アリール、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキニル、 $-C C - C_{6-10}$ アリール、 $C(O) N R^2 R^3$ 、 $N H S O_2 C_{6-10}$ アリール、 $C O O R^2$ 、 $C(O) R^2$ 、シアノのうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、および A および X が水素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が C_{1-10} アルキルを表し、該アルキルは、ハロ、 $O H$ 、 $O - C_{1-6}$ アルキル、 $N R^2 R^3$ 、 $C F_3$ 、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 $O C_{6-10}$ アリール、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキニル、 $-C C - C_{6-10}$ アリール、 $C(O) N R^2 R^3$ 、 $N H S O_2 C_{6-10}$ アリール、 $C O O R^2$ 、 $C(O) R^2$ 、シアノのうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、および該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^a が C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $(C H_2)_n C F_3$ 、 $O R^2$ 、 C_{6-10} アリールおよび C_{5-10} ヘテロシクリルよりなる群から選択され、該アリールおよびヘテロシクリルが、その各々が R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン；1, 3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-b][1, 4]オキサジン；3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン；フロ[2, 3-c]ピリジン；フロ[3, 2-b]ピリジン；イミダゾ[1, 2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 は水素または C_{1-10} アルキルであり、該アルキルはハロ、 $O H$ 、 $O - C_{1-6}$ アルキル、 $N R^2 R^3$ 、 $C F_3$ 、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 $O C_{6-10}$ アリール、およびシアノのうちの 1 から 3 個の基で置換されており、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、 R^a は C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $(C H_2)_n C F_3$ 、 $O R^2$ 、 $(C H_2)_n C_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $(C H_2)_n C_{6-10}$ アリール、 $O(C H_2)_n C_{6-10}$ アリール、および $O(C H_2)_n C_{5-10}$ ヘテロシクリルよりなる群から選択され、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールは R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、そして、

A および X が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

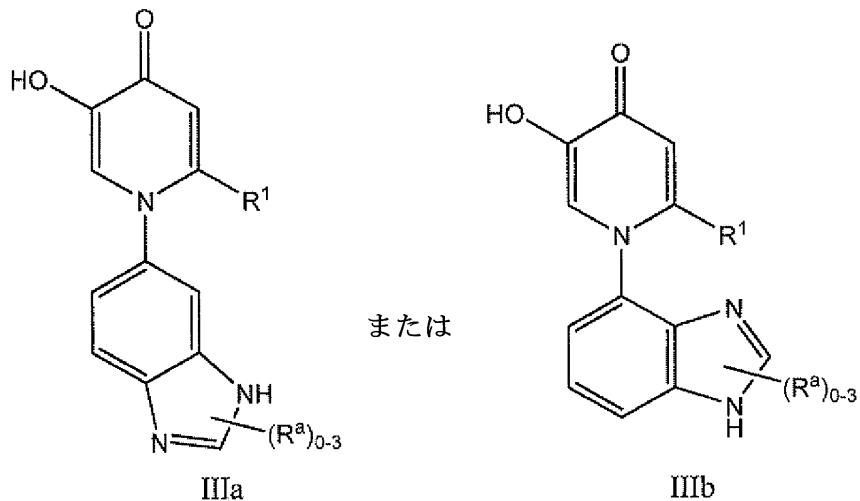
R^1 が水素、または $C H(O H) C H_3$ 、 $(C H R^2)_n C_{6-10}$ アリール、および $(C H R^2)_n C_{6-10}$ ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、該アリールおよびヘテロアリールは、 R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、 R^a のアリールおよびヘテロシクリルは、そのいずれも R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、

ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン；1, 3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン；2, 1, 3-ベンゾオキシアゾール；3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン；3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン；フロ[2, 3-c]ピリジン；フロ[3, 2-b]ピリジン；イミダゾ[1, 2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される請求項10に記載の化合物。 10

【請求項12】

構造式IIIaまたはIIIb：

【化3】



20

30

[式中、R¹は水素またはC₁₋₁₀アルキルであり、該アルキルはハロ、OH、O-C₁₋₆アルキル、NR²R³、CF₃、C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、OC₆₋₁₀アリール、およびシアノのうちの1から3個の基で置換されており、該アリールおよびヘテロシクリルはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、R^aはC₁₋₆アルキル、ハロゲン、(CH₂)_nCF₃、OR²、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、O(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、およびO(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリルよりなる群から選択され、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールはR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、

各R^bは、独立して、C₁₋₆アルキル、ハロゲン、CHF₂、-O-、N(R²)₂、CH₂OH、S(O)₂NR²R³、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、C(O)(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、NH(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、C(O)NHC₃₋₆シクロアルキル、OR²、C₃₋₆シクロアルキル、(CH₂)_nCF₃またはCNを表し；

R²およびR³は、それぞれ独立して、H、OH、C₁₋₆アルキル、N(CH₃)₂、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリールを表し、該アリールおよびヘテロシクリルはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよく；または

R²およびR³は、それらが結合している窒素原子と共に、ハロ、OH、C₂₋₆アルケニル、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリルまたは(CH₂)_nC₆₋₁₀アリールの

40

50

うちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい 5 から 10 員の環を形成し；そして
n は 0 から 5 を表す】

によって表される化合物、またはその医薬上許容される塩、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマー。

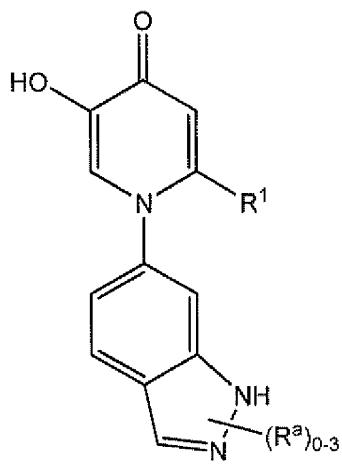
【請求項 13】

R¹ が水素、または C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ヘテロシクリル、C₁ - C₆ アリール、C₁ - C₆ ヘテロアリール、C₁ - C₆ ヘテロアリールから選択されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、R^a のアリールおよびヘテロシクリルは、そのいずれも R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン；1, 3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン；2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール；3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン；3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン；フロ[2, 3-c]ピリジン；フロ[3, 2-b]ピリジン；イミダゾ[1, 2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

構造式 IV :

【化 4】



IV

30

40

[式中、R¹ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり、該アルキルはハロ、O₂、O-C₁ - C₆ アルキル、NR²R³、CF₃、C₆ - C₁₀ アリール、C₅ - C₁₀ ヘテロシクリル、OC₆ - C₁₀ アリール、およびシアノのうちの 1 から 3 個の基で置換されており、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、R^a は C₁ - C₆ アルキル、ハロゲン、(CH₂)_nCF₃、OR²、(CH₂)_nC₅ - C₁₀ ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆ - C₁₀ アリール、O(CH₂)_nC₆ - C₁₀ アリール、およびO(CH₂)_nC₅ - C₁₀ ヘテロシクリルよりなる群から選択され、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールは R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、

50

各 R^b は、独立して、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 CHF_2 、-O-、 $N(R^2)_2$ 、 CH_2OH 、 $S(O)_2NR^2R^3$ 、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリール、 $(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $C(O)(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $NH(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $C(O)NHC_{3-6}$ シクロアルキル、 OR^2 、 C_{3-6} シクロアルキル、 $(CH_2)_nCF_3$ または CN を表し；

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、H、OH、 C_{1-6} アルキル、 $N(CH_3)_2$ 、 $(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリールを表し、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく；または

R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と共に、ハロ、OH、 C_{2-6} アルケニル、 $(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリルまたは $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリールのうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい 15 から 10 員の環を形成し；そして

n は 0 から 5 を表す] によって表される化合物、またはその医薬上許容される塩、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマー。

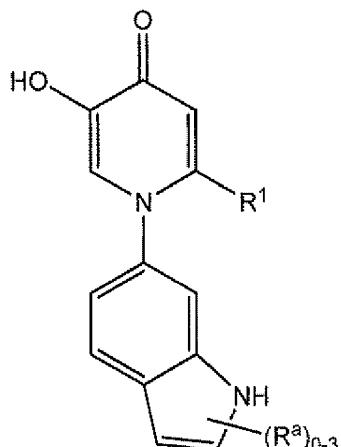
【請求項 15】

R^1 が水素、または $CH(OH)CH_3$ 、 $(CHR^2)_nC_{6-10}$ アリール、および $(CHR^2)_nC_{6-10}$ ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、 R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい 5 から 10 員の環を形成し；そして R^a のアリールおよびヘテロシクリルは、そのいずれも R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン；1, 3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン；2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール；3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン；3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン；フロ[2, 3-c]ピリジン；フロ[3, 2-b]ピリジン；イミダゾ[1, 2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される請求項 14 に記載の化合物。 20

【請求項 16】

構造式 V :

【化 5】



V

40

50

[式中、R¹は水素であり、またはC₁₋₁₀アルキルであり、該アルキルはハロ、OH、O-C₁₋₆アルキル、NR²R³、CF₃、C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、OC₆₋₁₀アリール、およびシアノのうちの1から3個の基で置換されており、該アリールおよびヘテロシクリルはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、R^aはC₁₋₆アルキル、ハロゲン、(CH₂)_nCF₃、OR²、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、O(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、およびO(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリルよりなる群から選択され、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールはR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、

各R^bは、独立して、C₁₋₆アルキル、ハロゲン、CHF₂、-O-、N(R²)₂、10
CH₂OH、S(O)₂NR²R³、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、C(O)(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、NH(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、C(O)NHC₃₋₆シクロアルキル、OR²、C₃₋₆シクロアルキル、(CH₂)_nCF₃またはCNを表し；

R²およびR³は、それぞれ独立して、H、OH、C₁₋₆アルキル、N(CH₃)₂、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリールを表し、該アリールおよびヘテロシクリルはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよく；または

R²およびR³は、それらが結合している窒素原子と共に、ハロ、OH、C₂₋₆アルケニル、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリルまたは(CH₂)_nC₆₋₁₀アリールのうちの1から3個の基で置換されていてもよい5から10員の環を形成し；そして20

nは0から5を表す]によって表される化合物、またはその医薬上許容される塩、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマー。

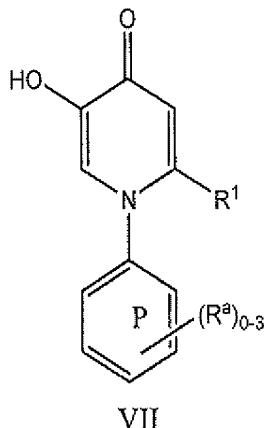
【請求項17】

R¹が水素、またはCH(OH)CH₃、(CHR²)_nC₆₋₁₀アリール、および(CHR²)_nC₆₋₁₀ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、R^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、R^aのアリールおよびヘテロシクリルは、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、30[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；1,3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン；2,1,3-ベンゾオキサジアゾール；3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン；3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン；フロ[2,3-c]ピリジン；フロ[3,2-b]ピリジン；イミダゾ[1,2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される請求項16に記載の化合物。40

【請求項18】

構造式VII：

【化6】



10

[式中、P環は、ピリジル基であり、R¹はC₁₋₁₀アルキルであり、該アルキルはハロ、OH、O-C₁₋₆アルキル、NR²R³、CF₃、C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、OC₆₋₁₀アリール、およびシアノのうちの1から3個の基で置換されており、該アリールおよびヘテロシクリルはR^aのうちの1から3個の基で置換されてもよく、R^aはC₁₋₆アルキル、ハロゲン、(CH₂)_nCF₃、OR²、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、O(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、およびO(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリルよりなる群から選択され、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールはR^bのうちの1から3個の基で置換されてもよく、

各R^bは、独立して、C₁₋₆アルキル、ハロゲン、CHF₂、-O-、N(R²)₂、CH₂OH、S(O)₂NR²R³、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、C(O)(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、NH(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、C(O)NHC₃₋₆シクロアルキル、OR²、C₃₋₆シクロアルキル、(CH₂)_nCF₃またはCNを表す；

R²およびR³は、それぞれ独立して、H、OH、C₁₋₆アルキル、N(CH₃)₂、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリールを表し、該アリールおよびヘテロシクリルはR^aのうちの1から3個の基で置換されてもよく；または

R²およびR³は、それらが結合している窒素原子と共に、ハロ、OH、C₂₋₆アルケニル、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリルまたは(CH₂)_nC₆₋₁₀アリールのうちの1から3個の基で置換されていてもよい5から10員の環を形成し；そして

nは0から5を表す]によって表される化合物、またはその医薬上許容される塩、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項19】

R¹が水素、またはCH(OH)CH₃、(CHR²)_nC₆₋₁₀アリール、および(CHR²)_nC₆₋₁₀ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、R^aのうちの1から3個の基で置換されてもよく、R^aのアリールおよびヘテロシクリルは、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；1,3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン；2,1,3-ベン

40

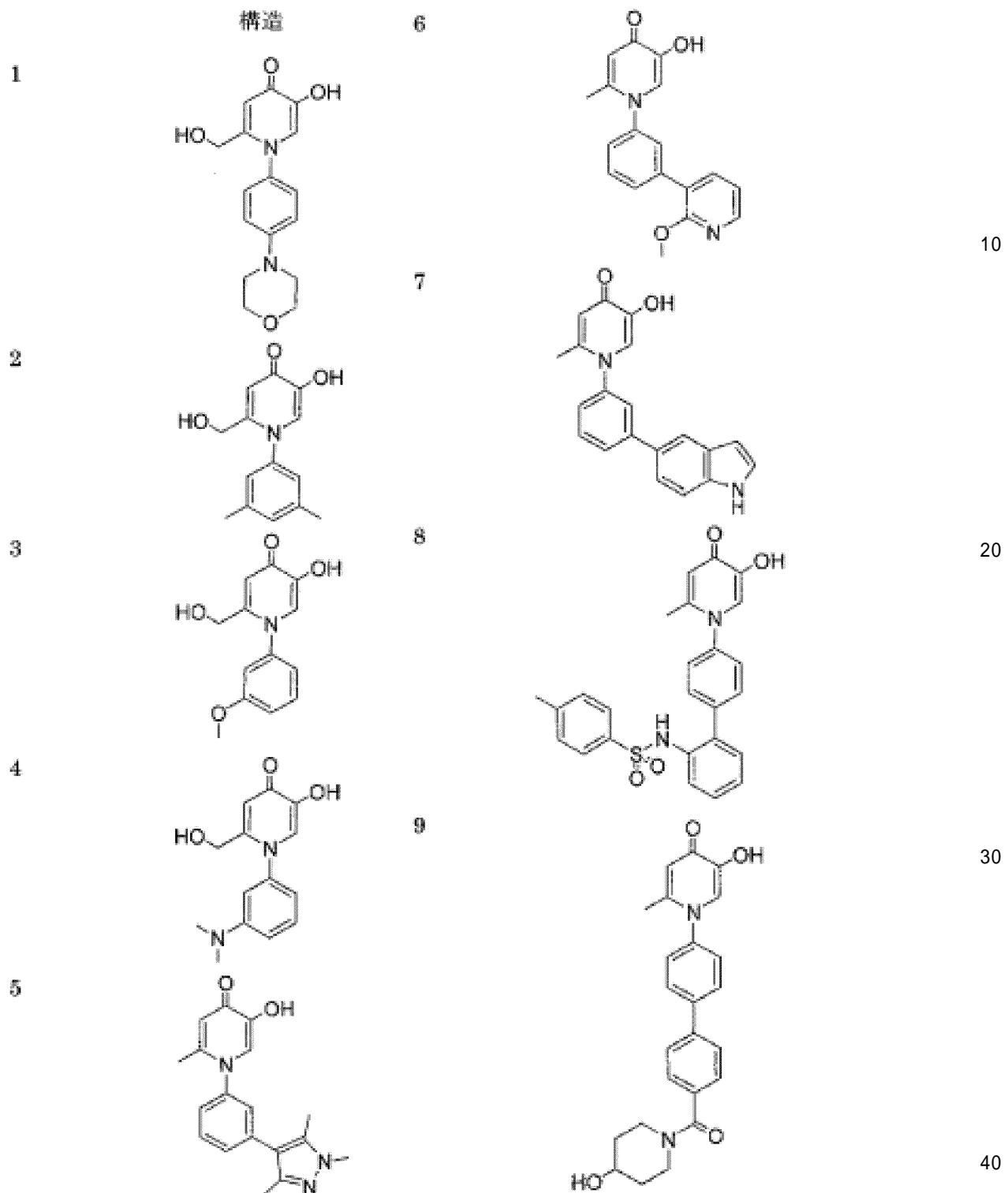
50

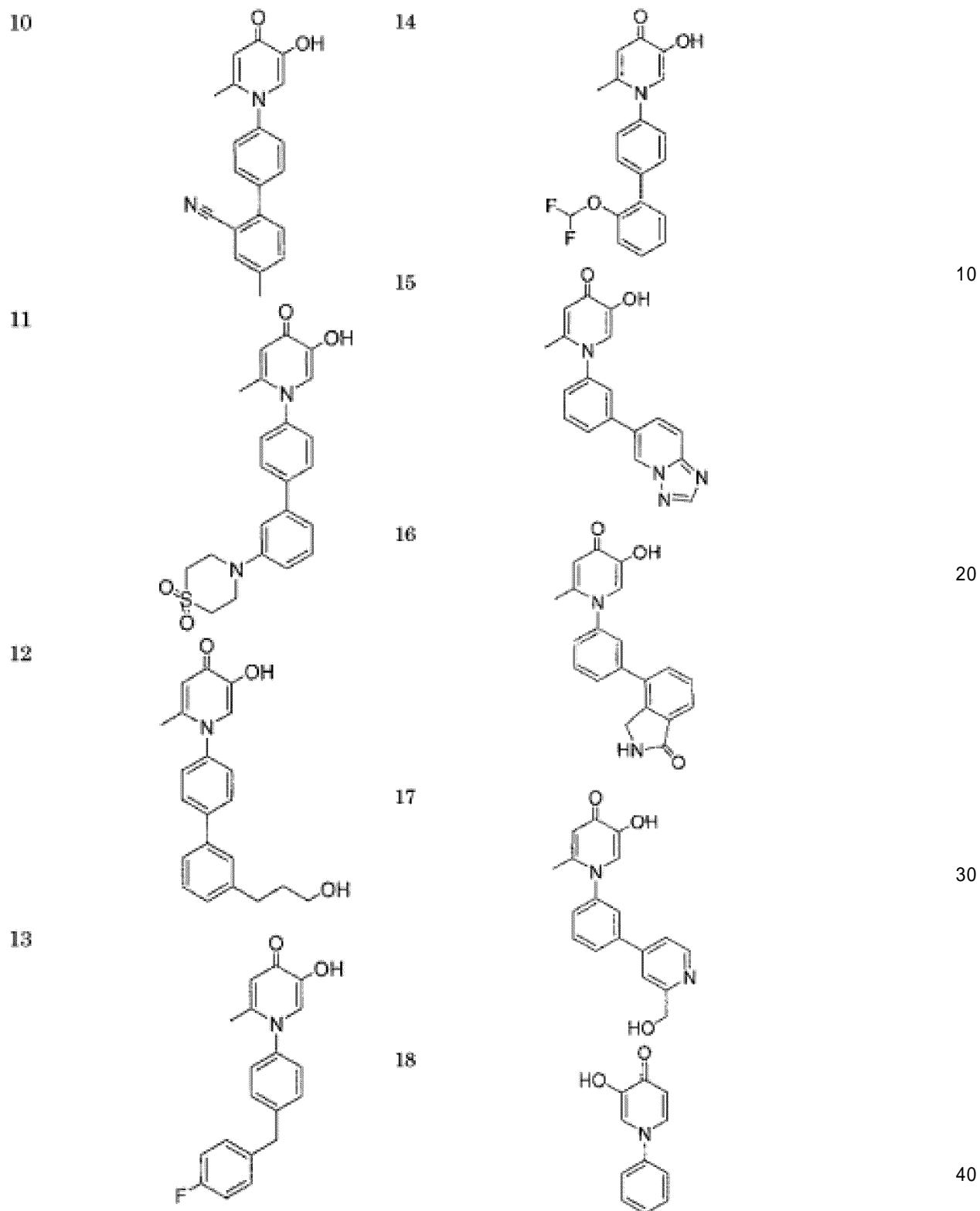
ゾオキサジアゾール；3，4-ジヒドロ-2H-ピリド[3，2-b][1，4]オキサジン；3H-イミダゾ[4，5-b]ピリジン；4，5，6，7-テトラヒドロピラゾロ[1，5-a]ピリジン；フロ[2，3-c]ピリジン；フロ[3，2-b]ピリジン；イミダゾ[1，2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3，2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

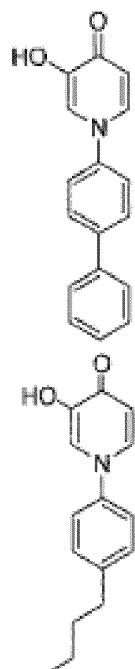
表1に表される化合物、またはその医薬上許容される塩、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【表1】

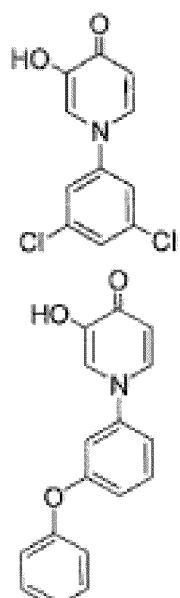




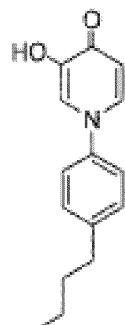
19



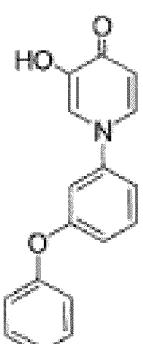
24



20

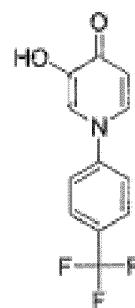


25

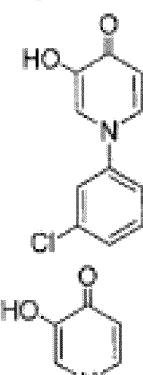


10

21

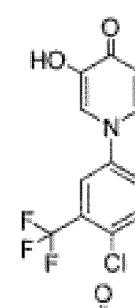


26

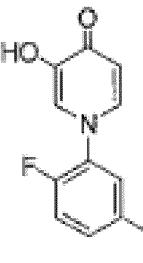


20

22

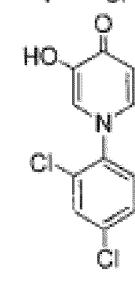


27

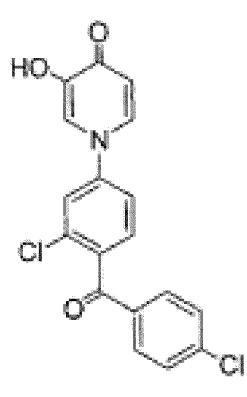


30

23

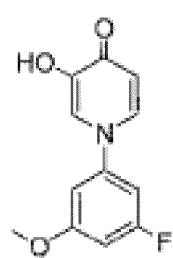


28

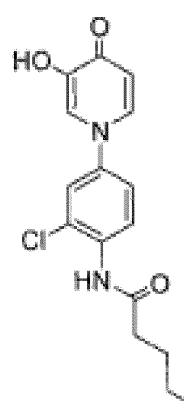


40

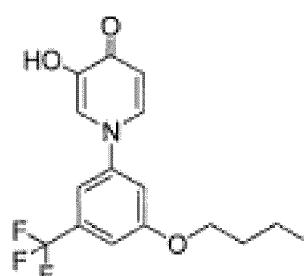
29



34

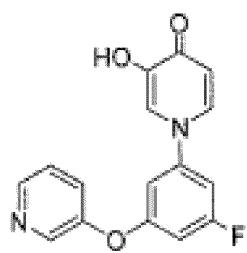


30

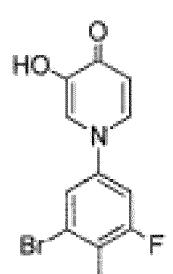


10

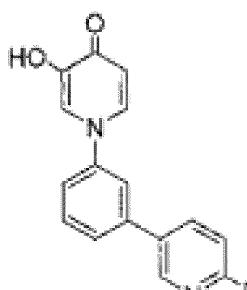
35



31

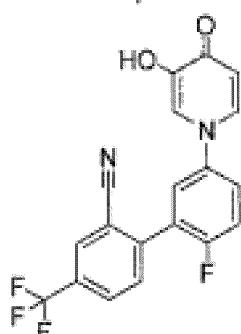


36

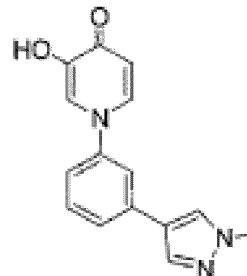


20

32

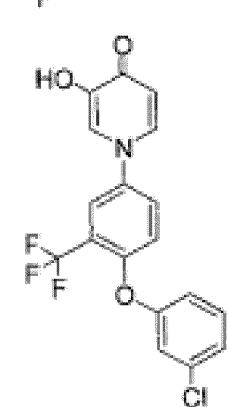


37

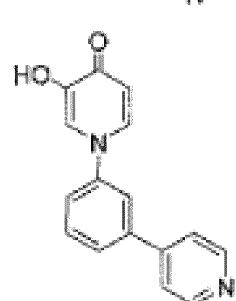


30

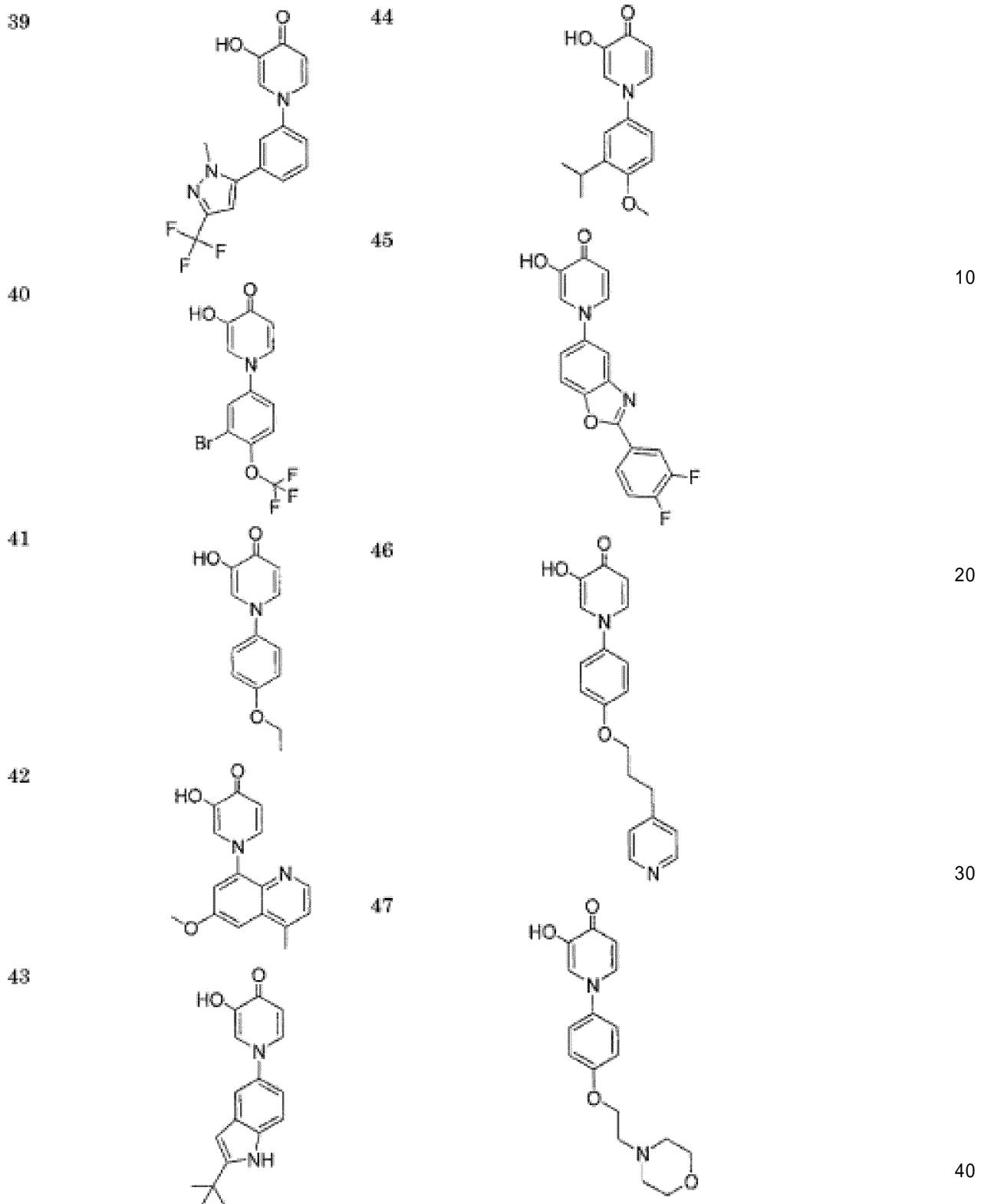
33



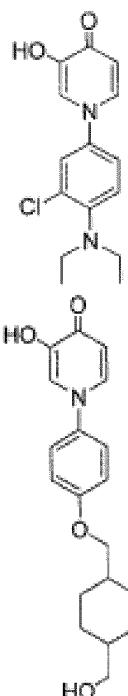
38



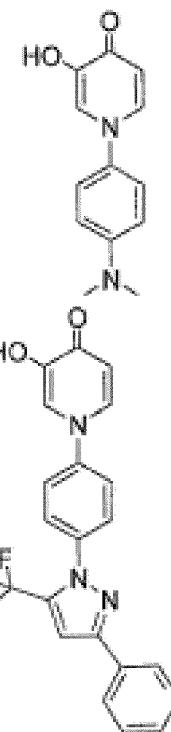
40



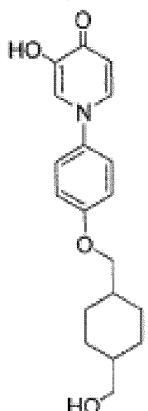
48



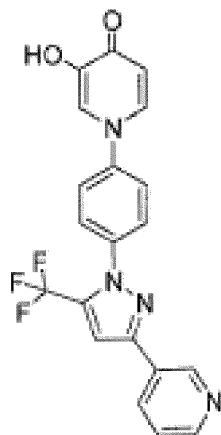
52



49

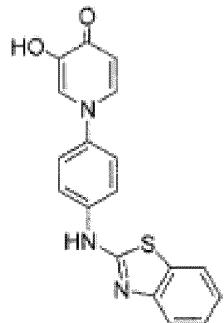


53

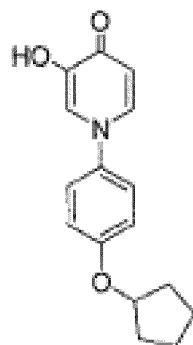


10

50

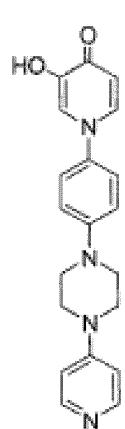


54

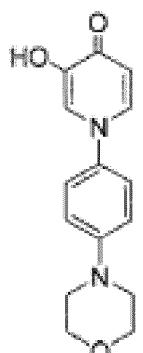


20

51

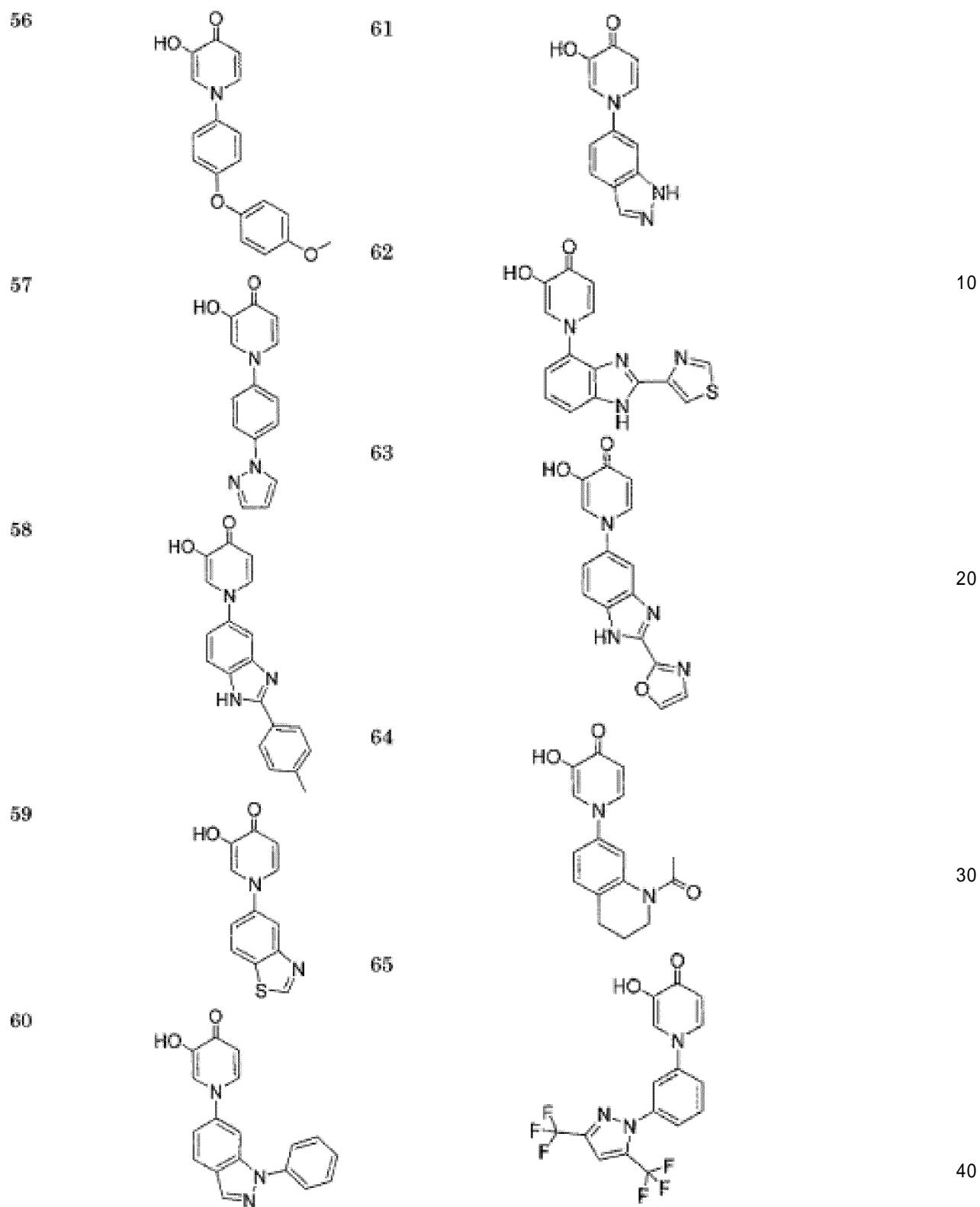


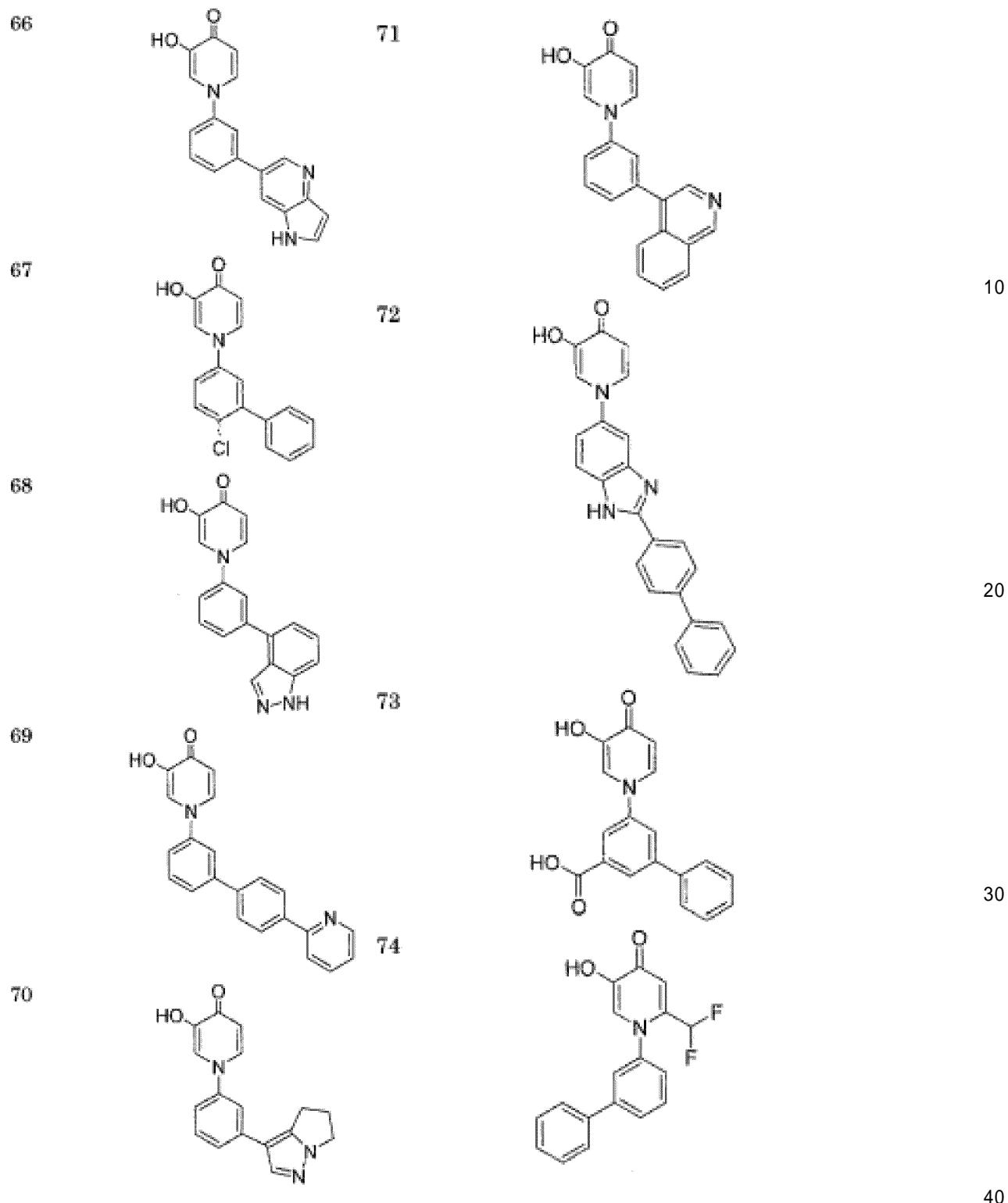
55



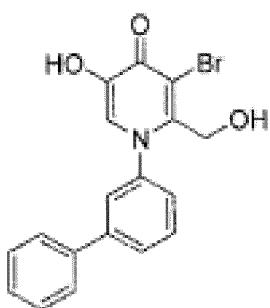
30

40

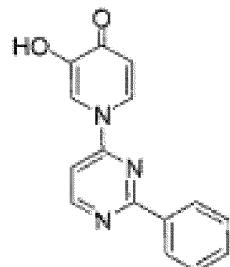




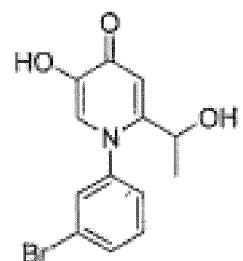
75



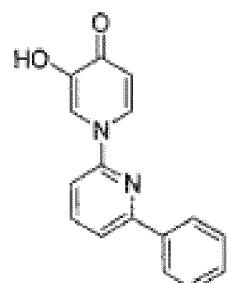
80



76

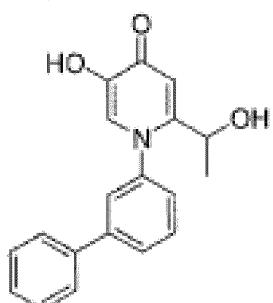


81

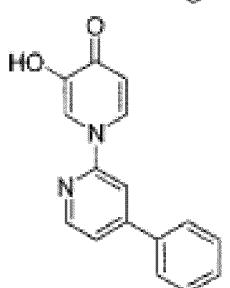


10

77

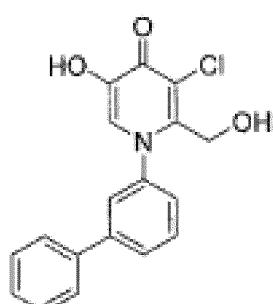


82

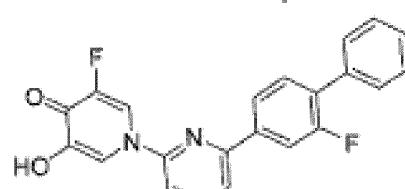


20

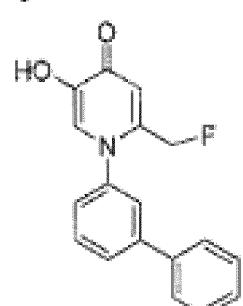
78



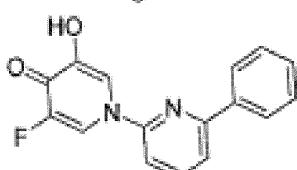
83



79

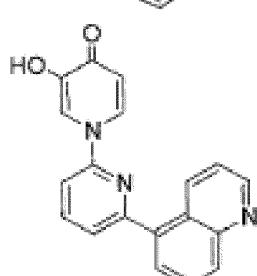


84



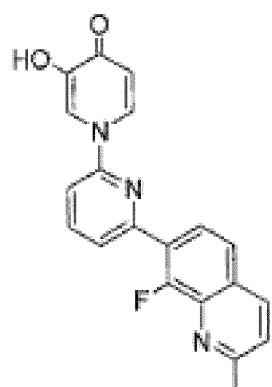
30

85

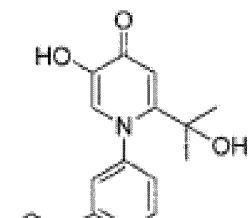


40

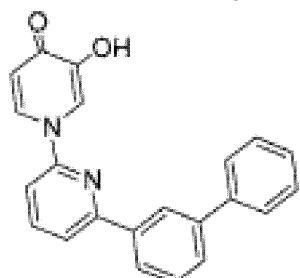
86



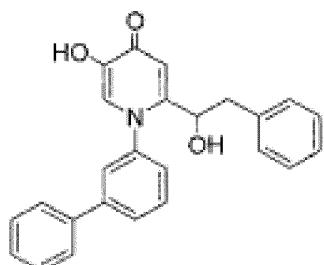
91



87

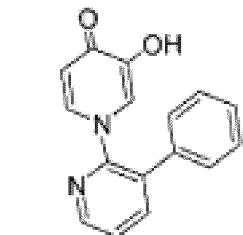


92

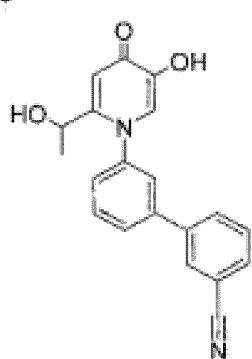


10

88

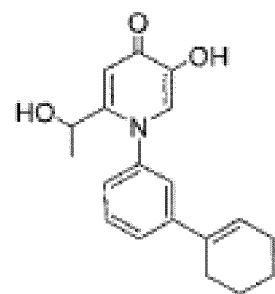


93

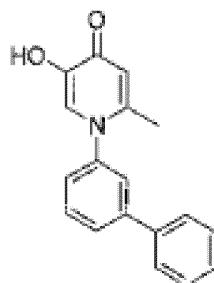


20

89

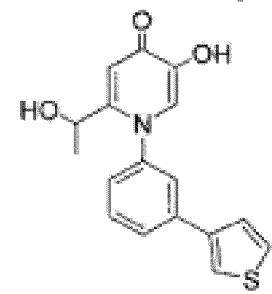


94

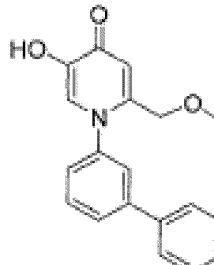


30

90

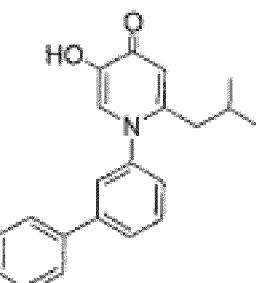


95

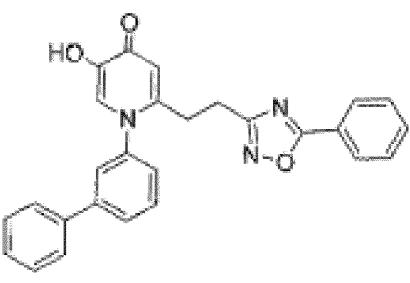


40

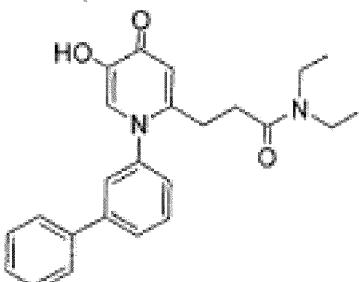
96



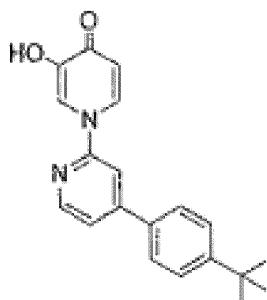
101



97

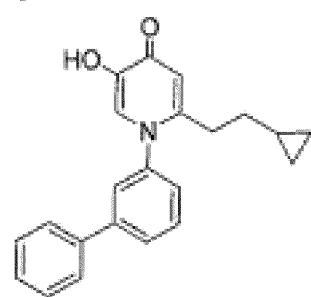


102

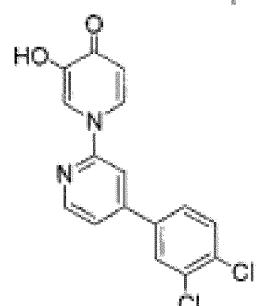


10

98

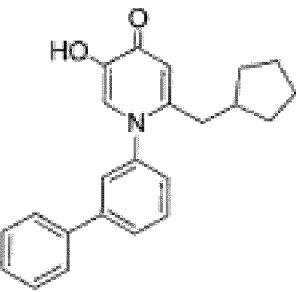


103

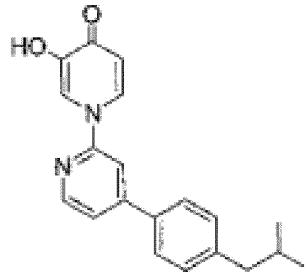


20

99

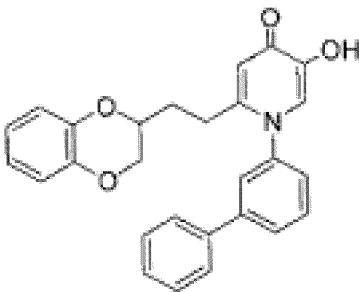


104

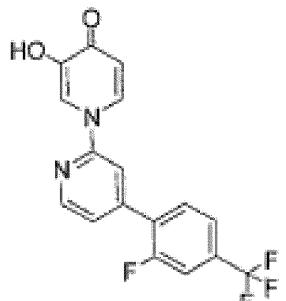


30

100

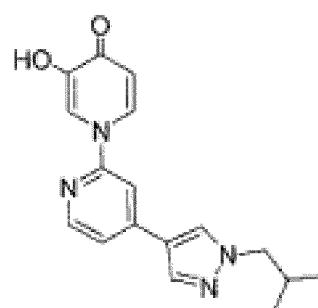


105

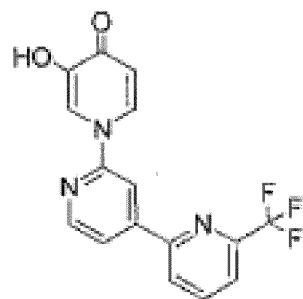


40

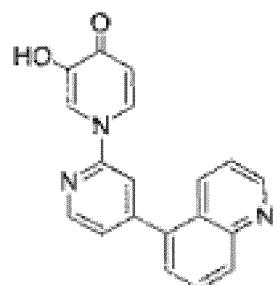
106



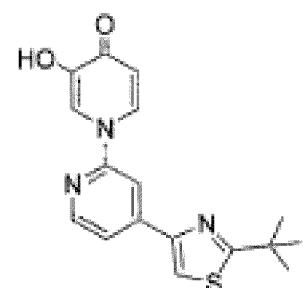
111



107

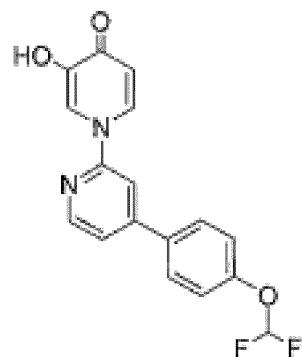


112

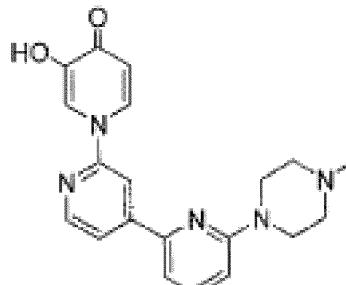


10

108

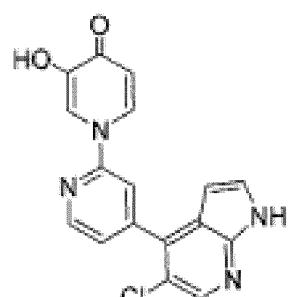


113

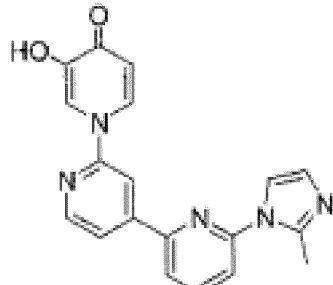


20

109

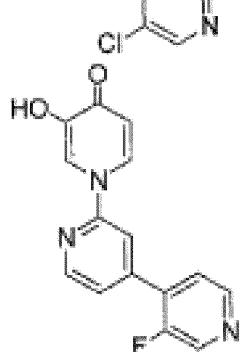


114

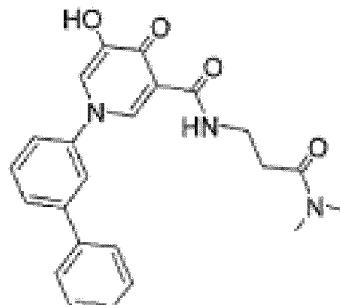


30

110

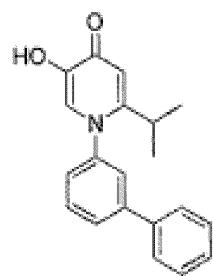


115

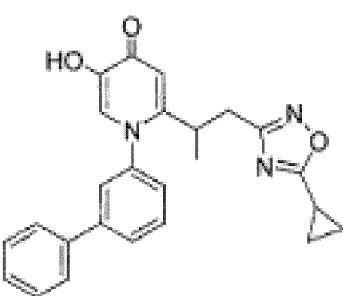


40

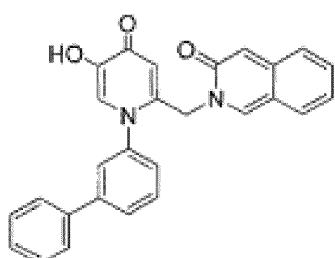
116



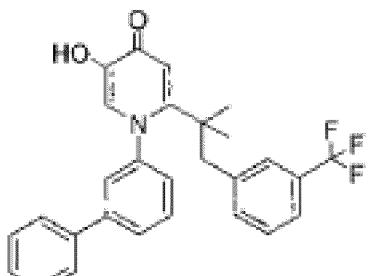
122



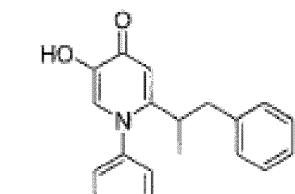
117



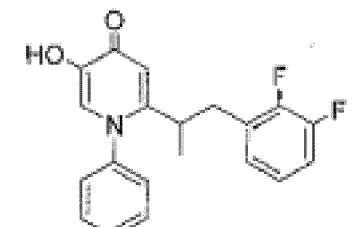
123



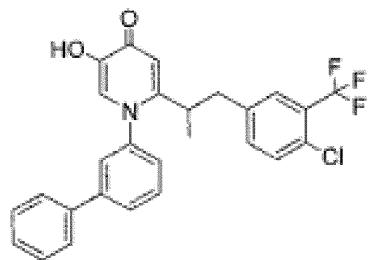
118



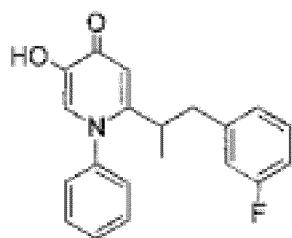
124



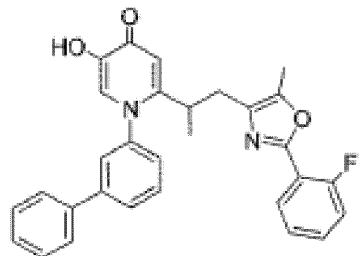
119



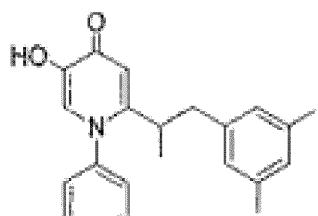
125



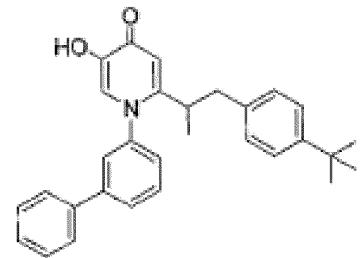
120



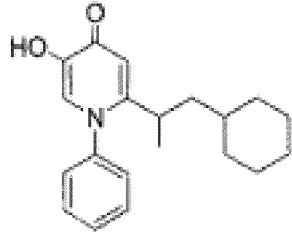
126



121



127



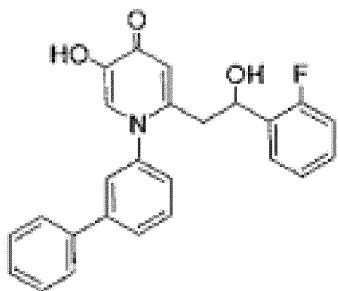
10

20

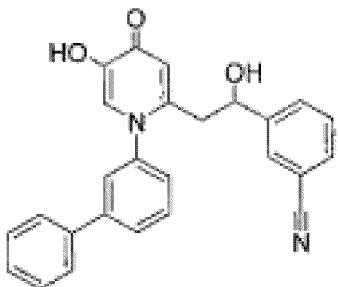
30

40

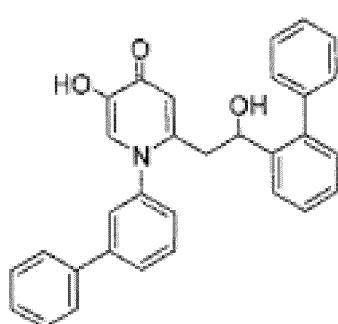
128



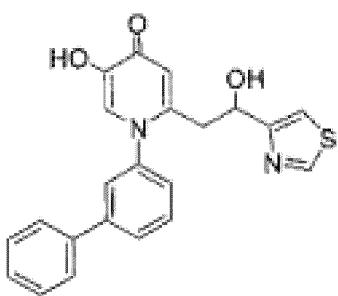
129



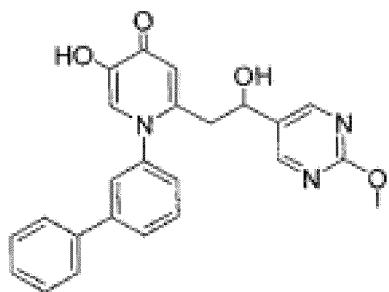
130



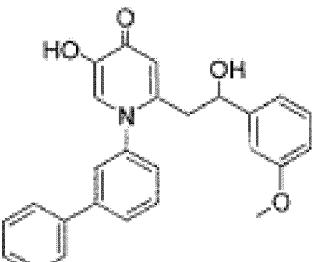
131



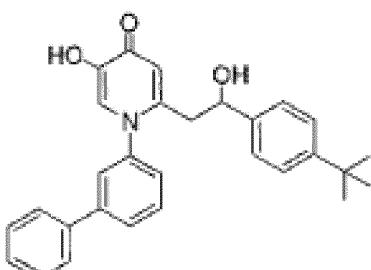
132



133

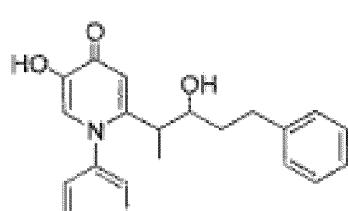


134



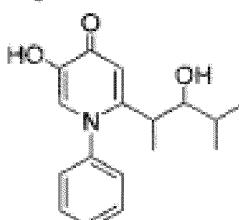
10

135

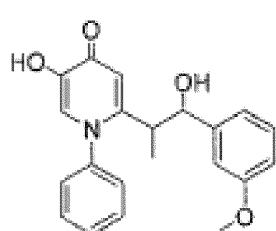


20

136

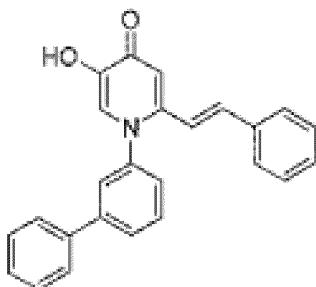


137



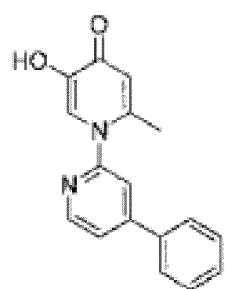
30

138

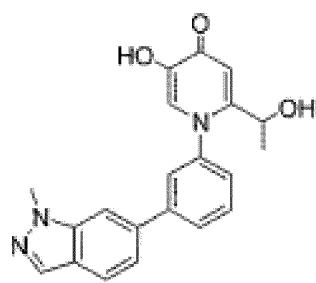


40

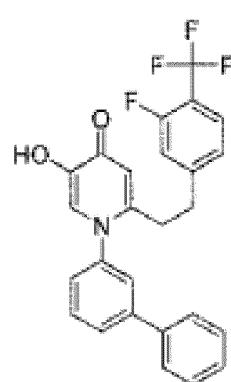
139



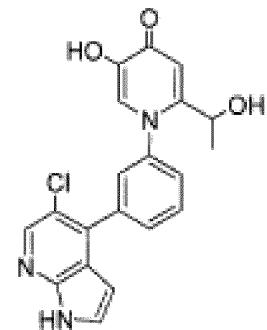
144



140

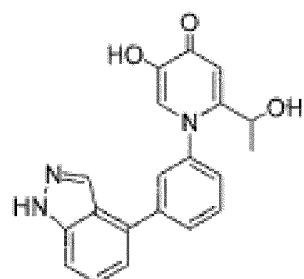


145

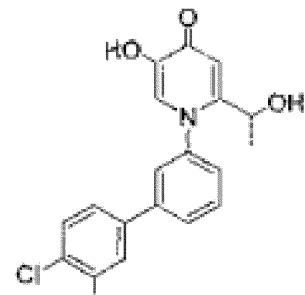


10

141

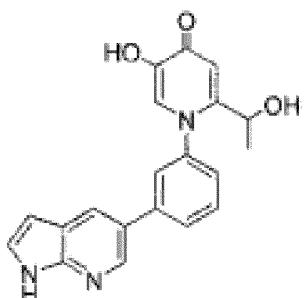


146

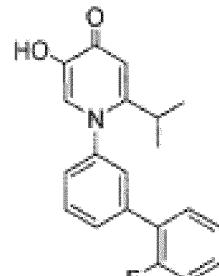


20

142

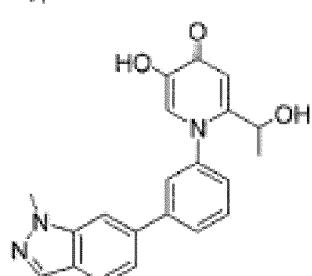


147

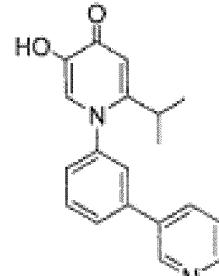


30

143

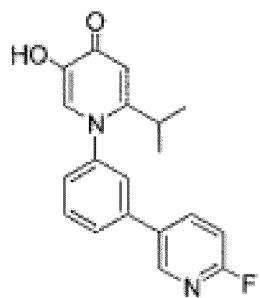


148

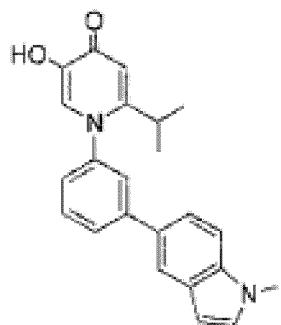


40

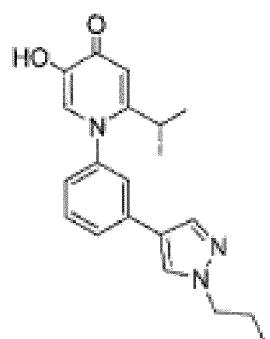
149



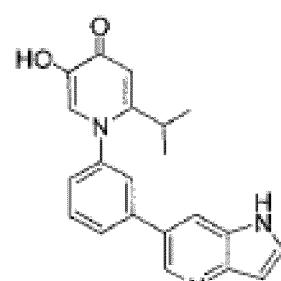
150



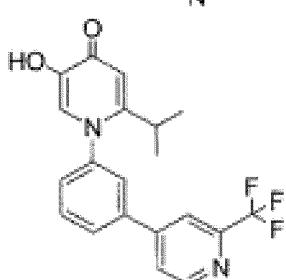
151



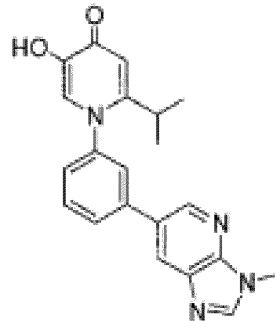
152



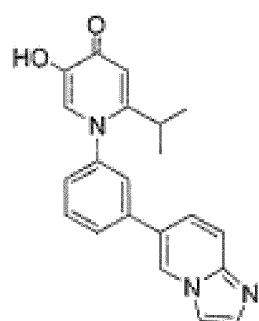
153



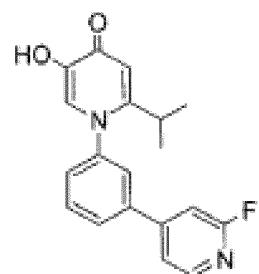
154



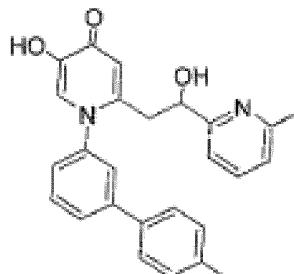
155



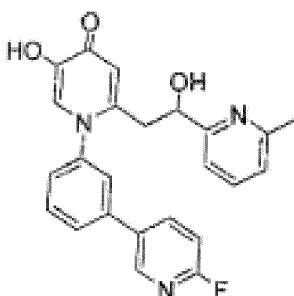
156



157



158



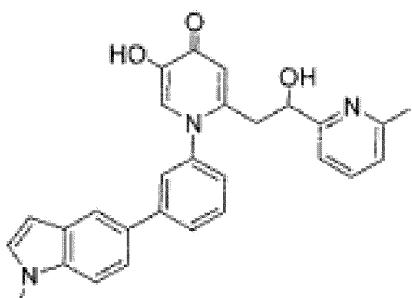
10

20

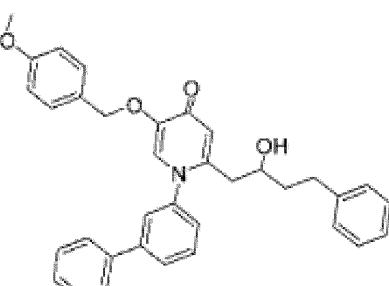
30

40

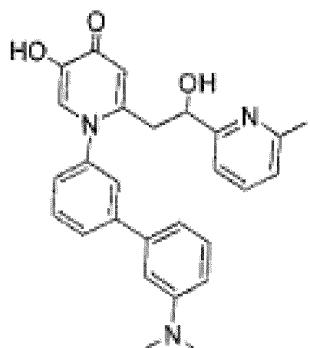
159



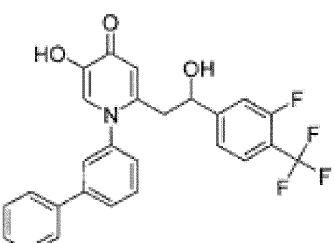
163



160

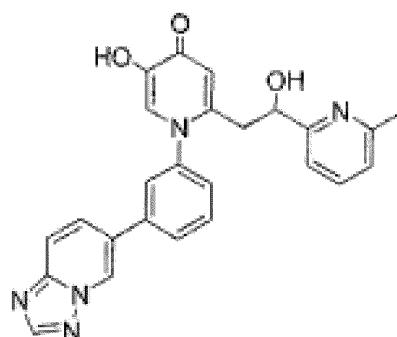


164

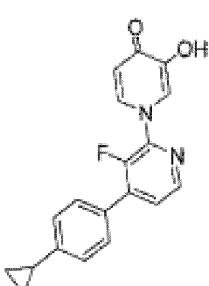


10

161

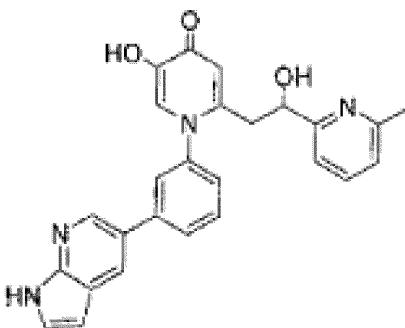


165

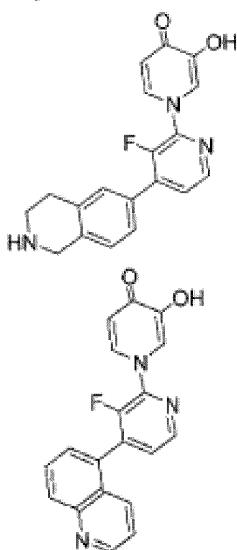


20

162

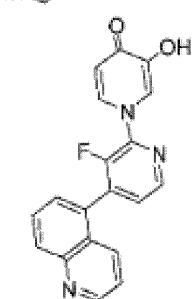


166

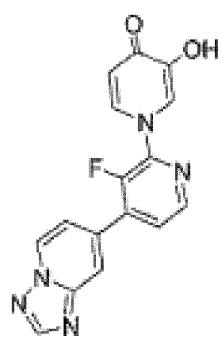


30

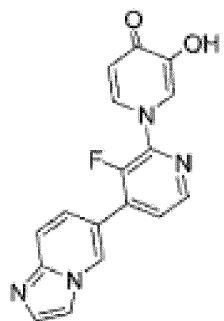
167



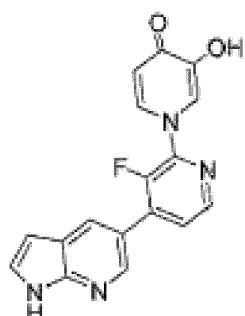
168



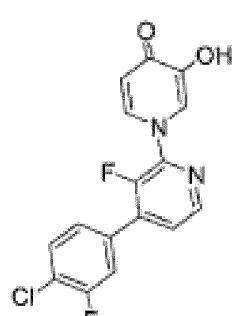
173



169

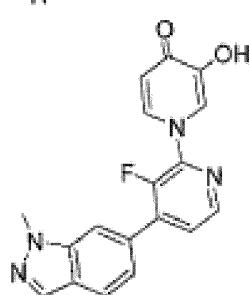


174

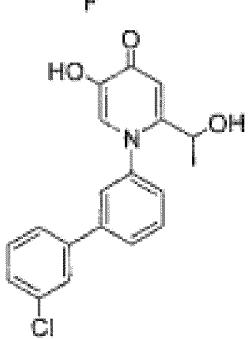


10

170

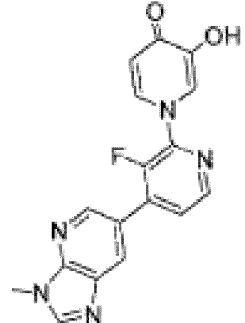


175

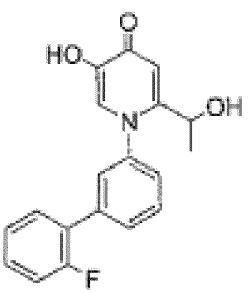


20

171

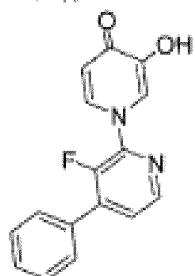


176

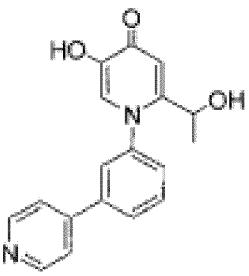


30

172

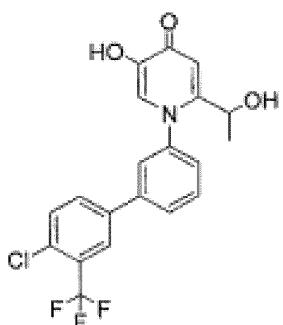


177

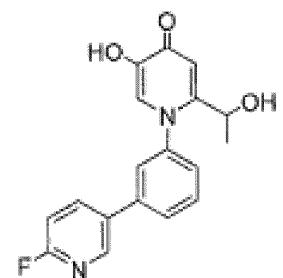


40

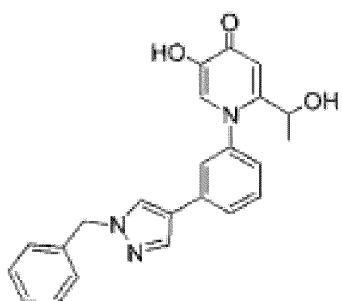
178



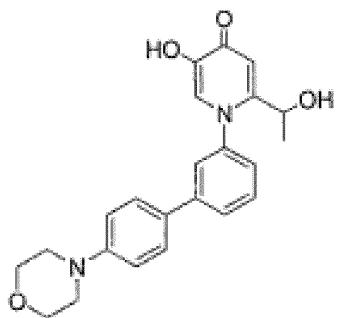
179



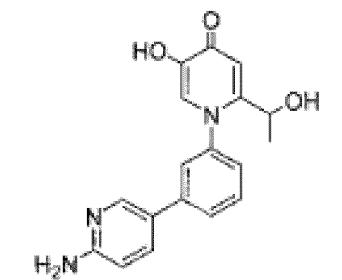
180



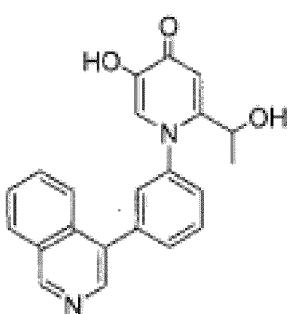
181



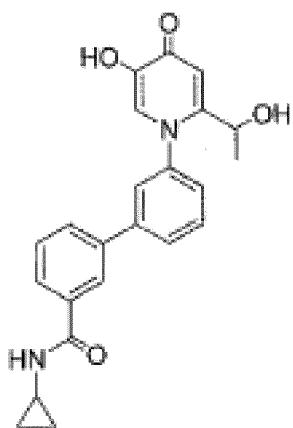
182



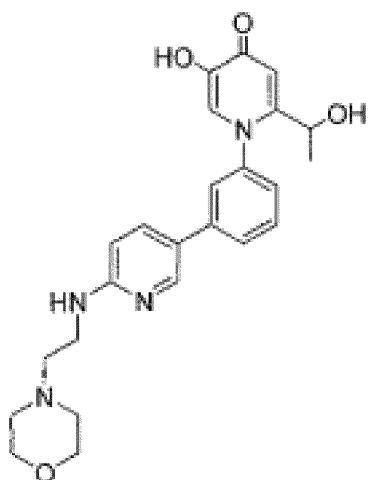
183



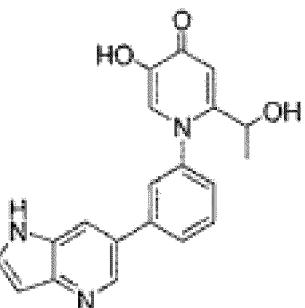
184



185



186

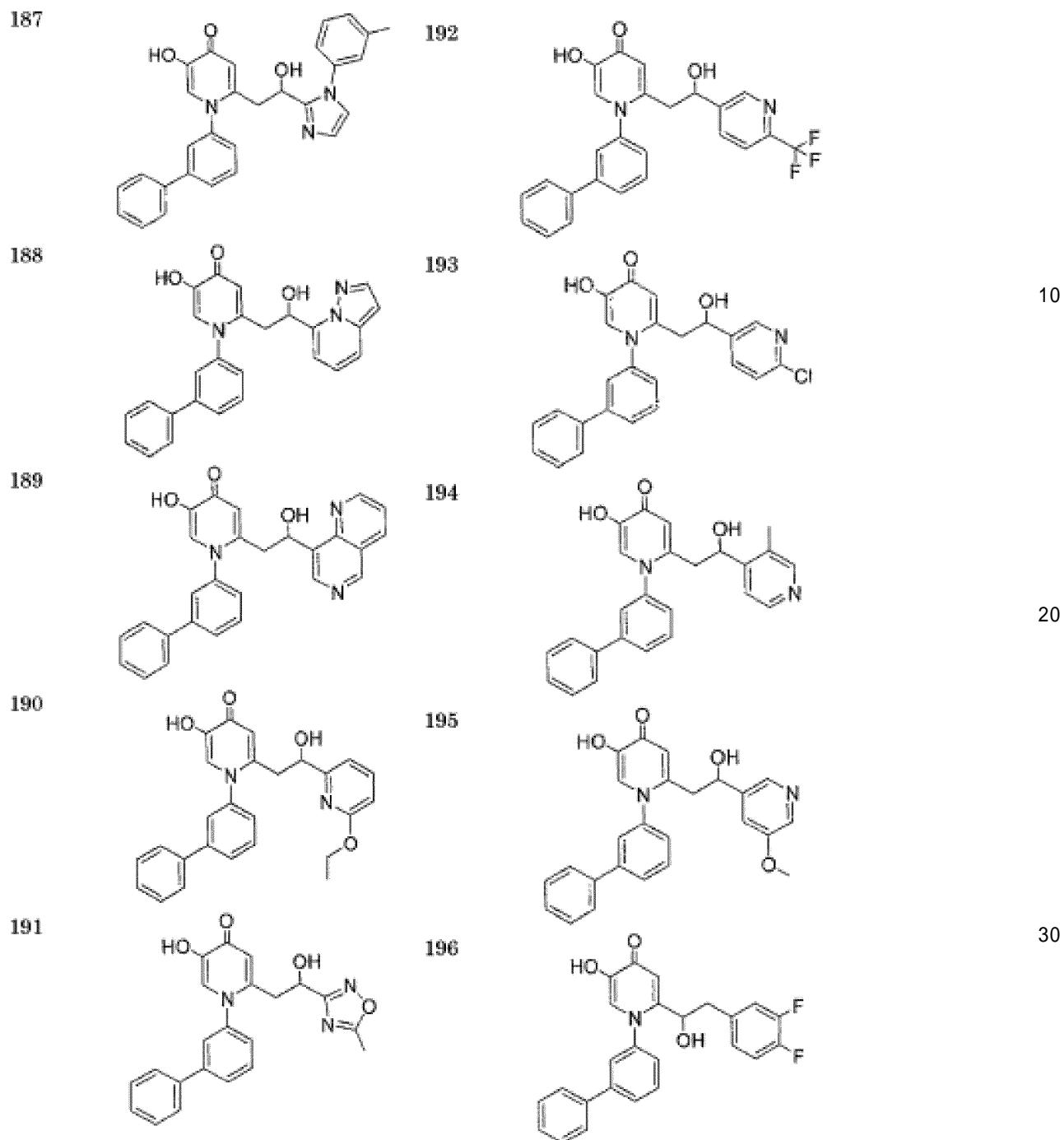


10

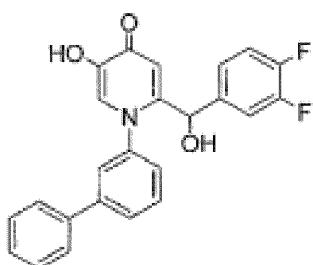
20

30

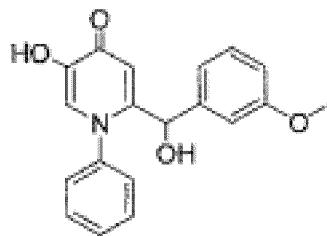
40



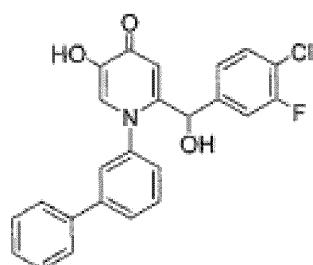
197



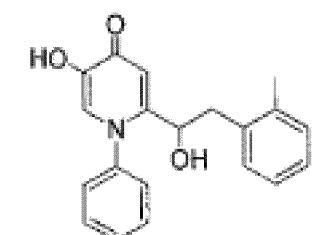
203



198

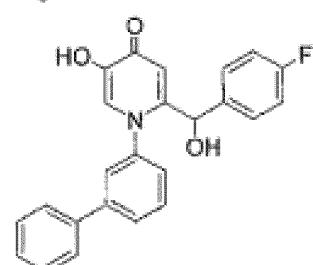


204

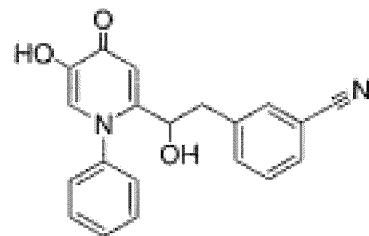


10

199

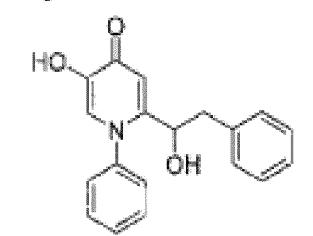


205

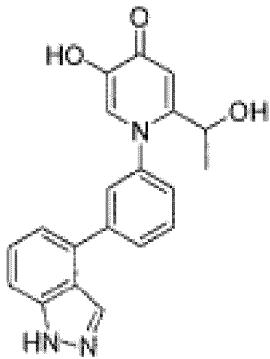


20

200

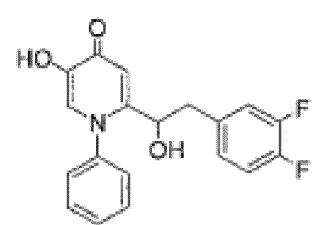


206

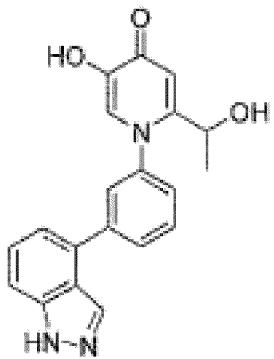


30

201

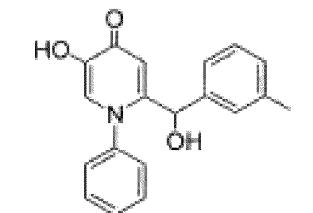


207

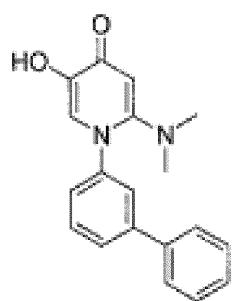


40

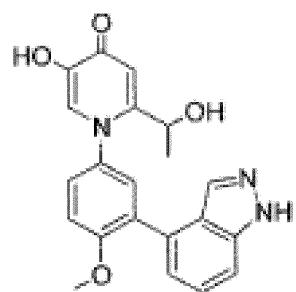
202



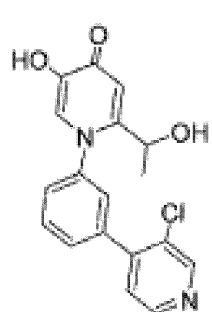
208



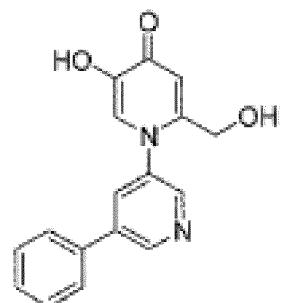
213



209

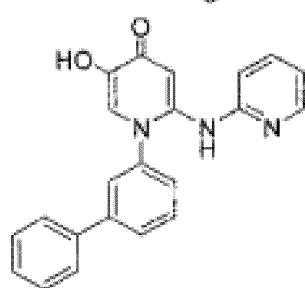


214

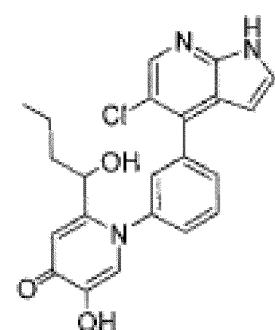


10

210

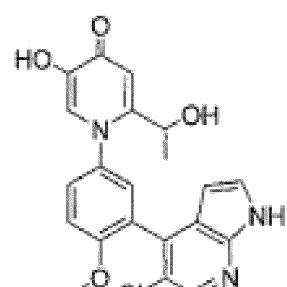


215

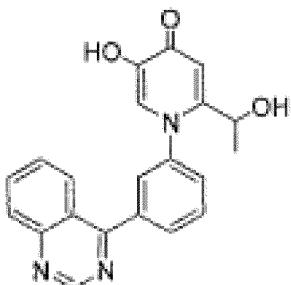


20

211

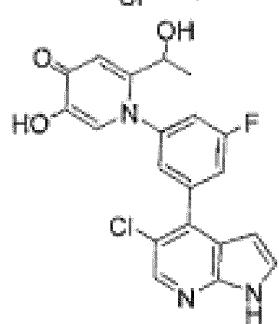


216

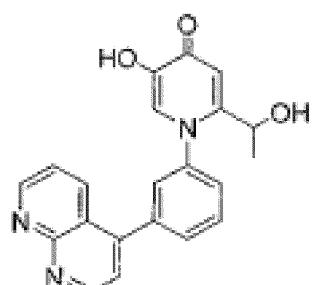


30

212

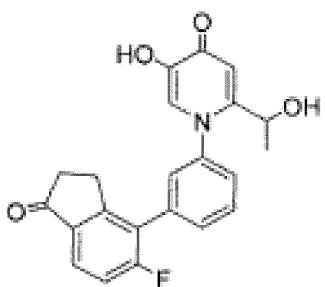


217

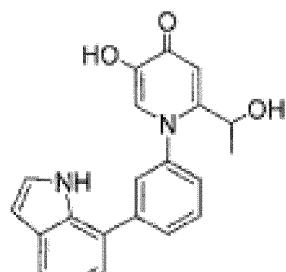


40

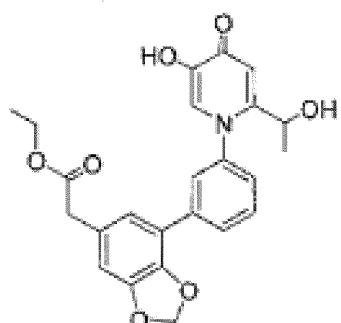
218



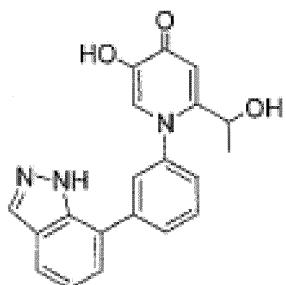
219



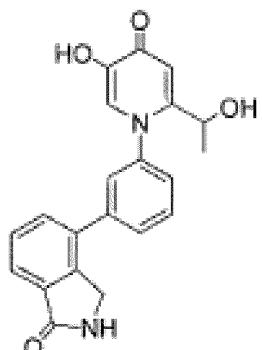
220



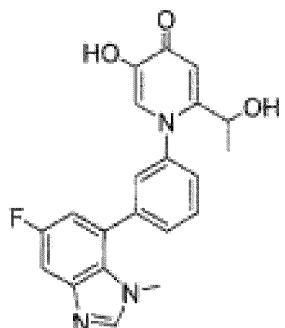
221



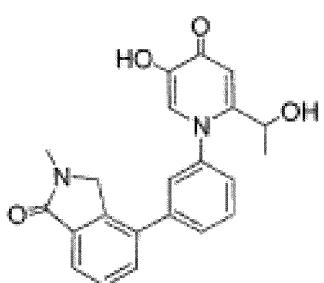
222



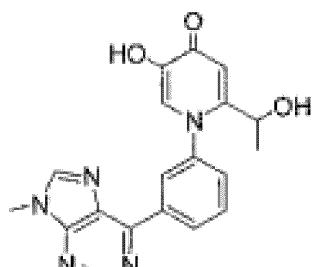
223



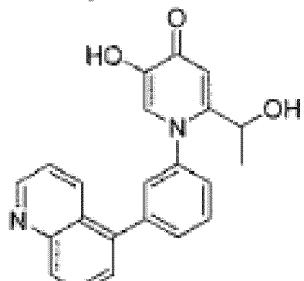
224



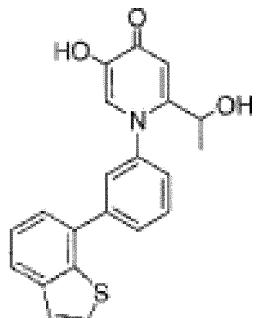
225



226



227



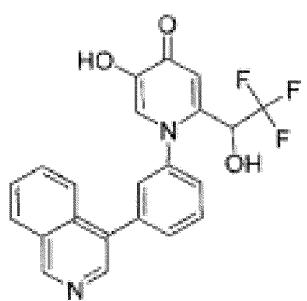
10

20

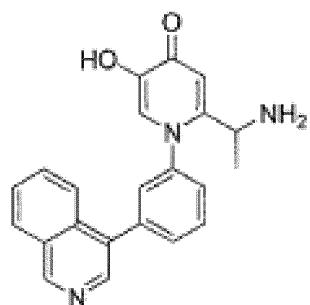
30

40

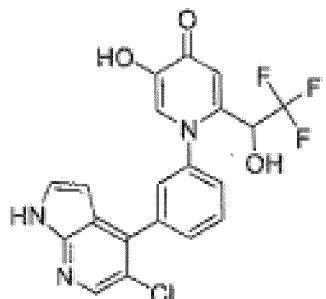
228



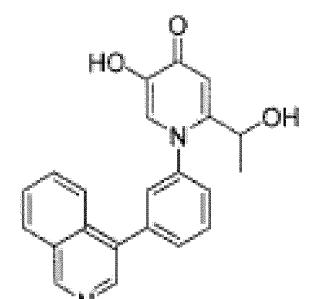
233



229

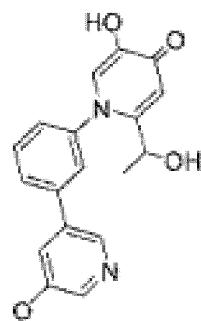


234

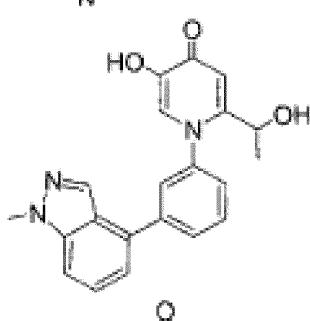


10

230

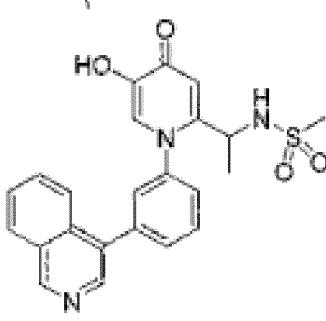


235

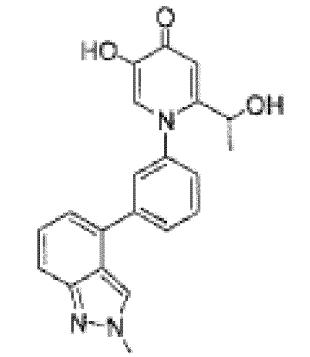


20

231

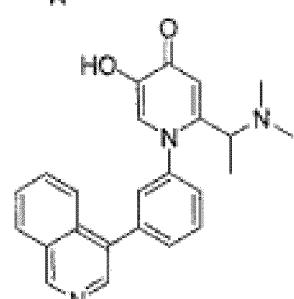


236

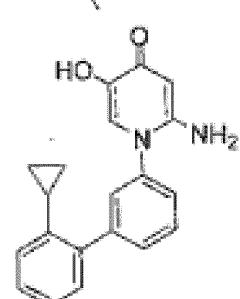


30

232

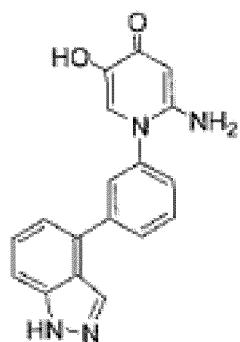


237

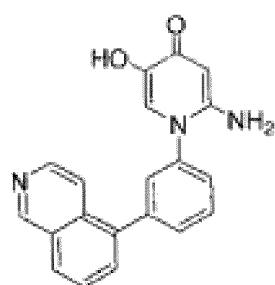


40

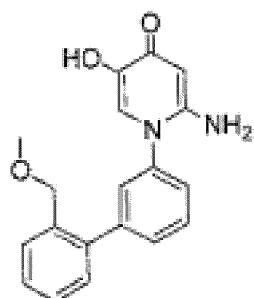
238



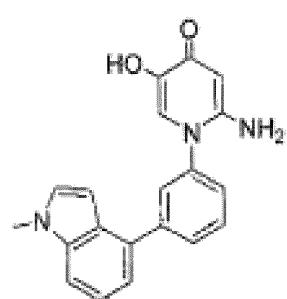
243



239

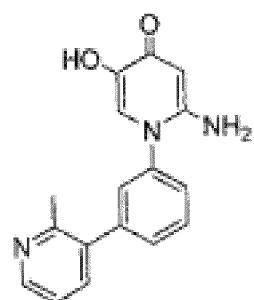


244

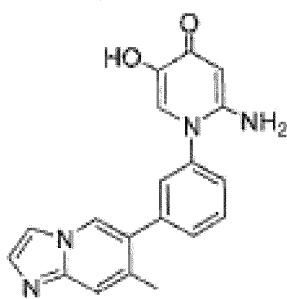


10

240

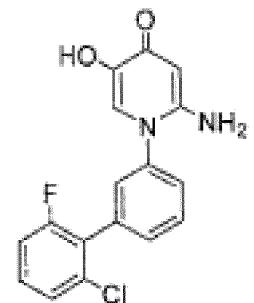


245

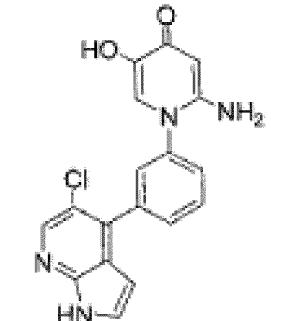


20

241

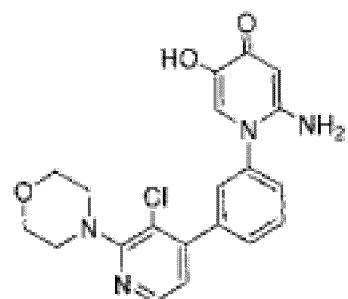


246

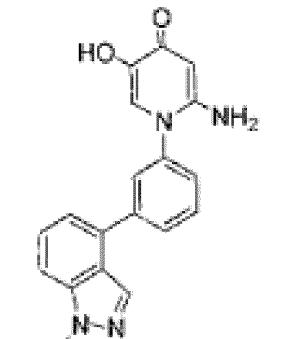


30

242

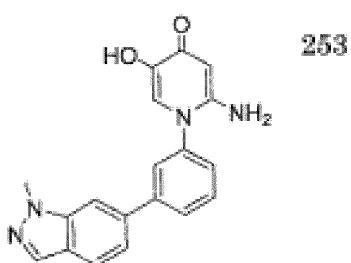


247

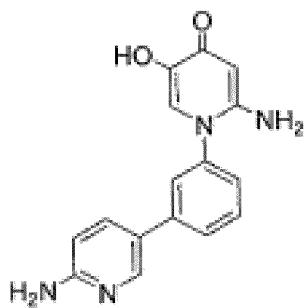


40

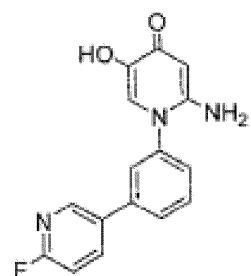
248



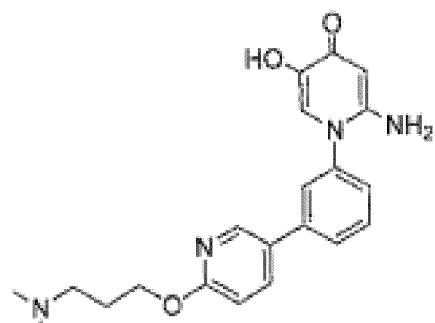
253



249

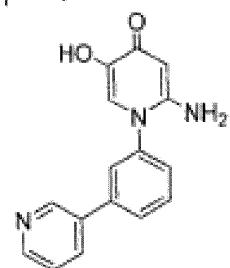


254

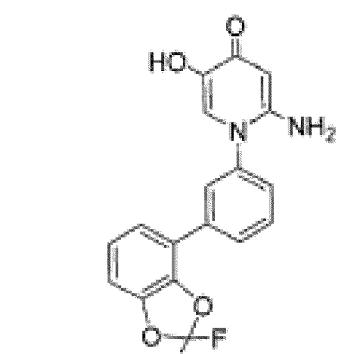


10

250

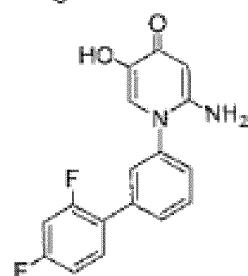


255

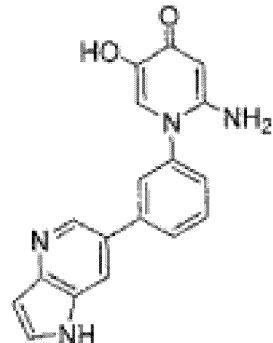


20

251

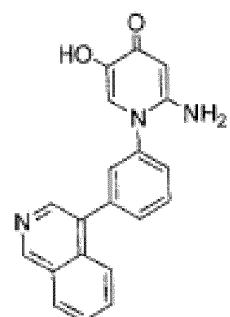


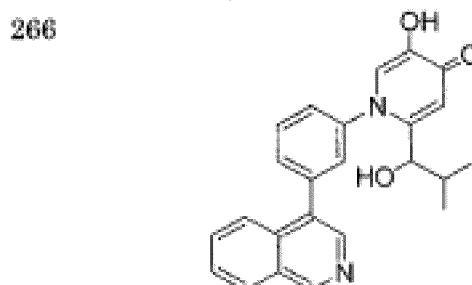
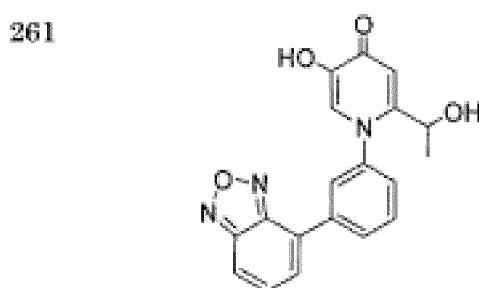
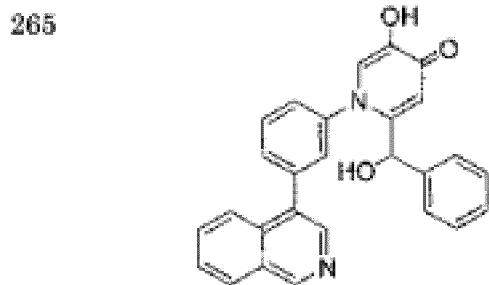
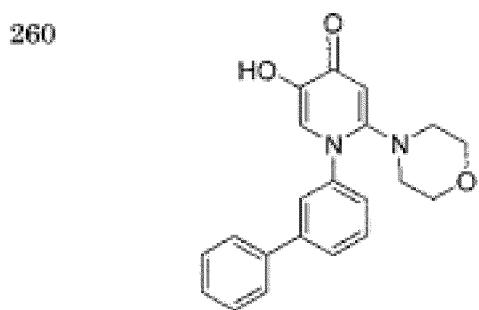
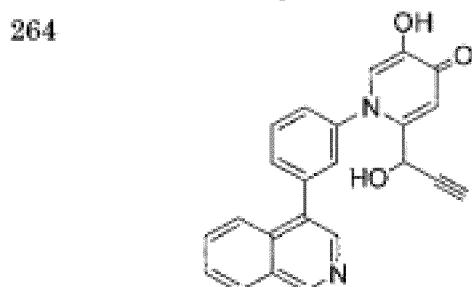
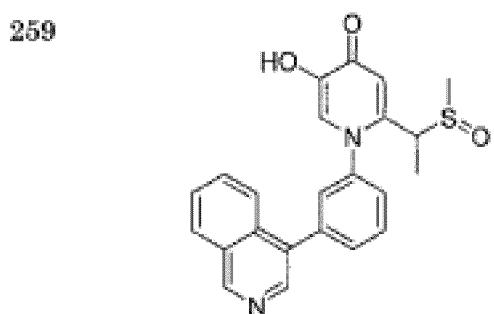
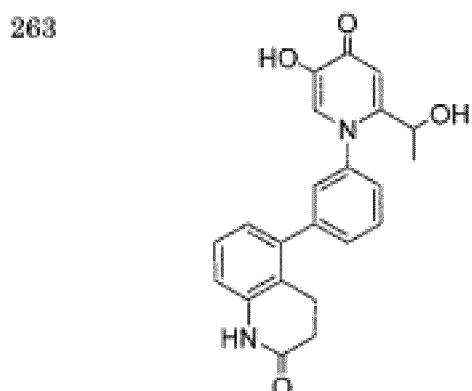
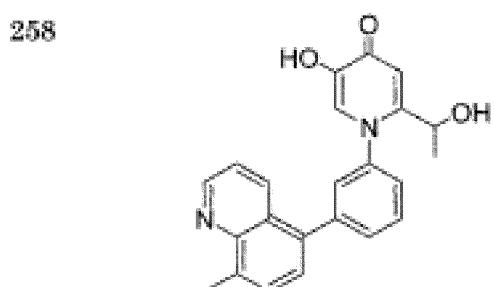
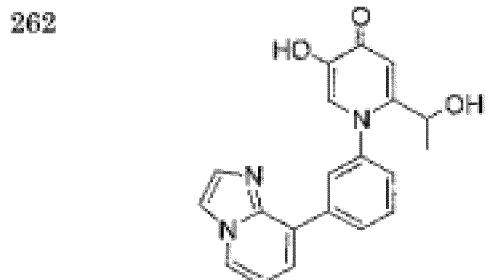
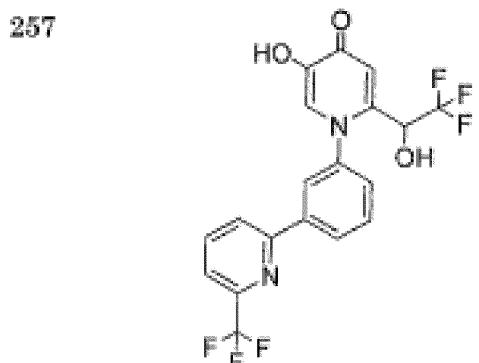
256



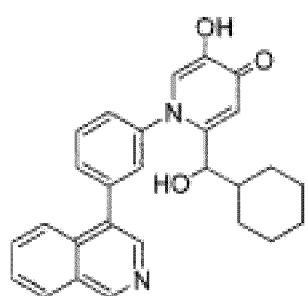
30

252

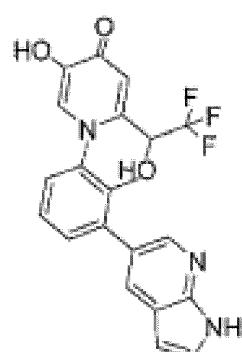




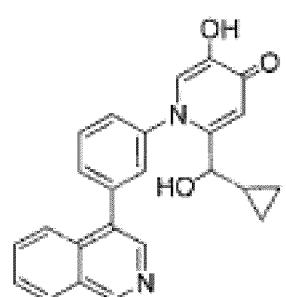
267



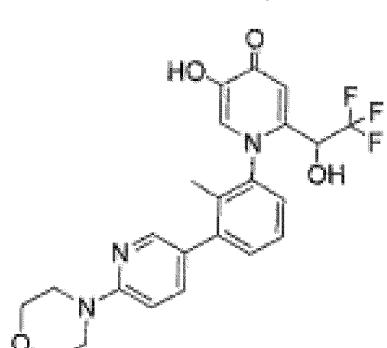
272



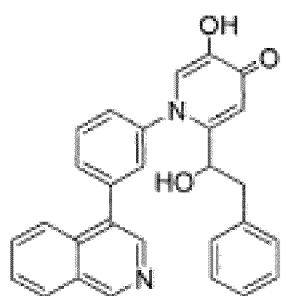
268



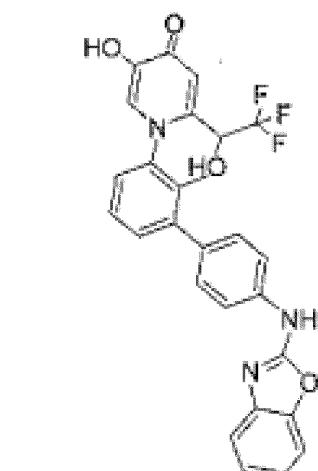
273



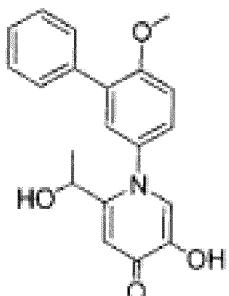
269



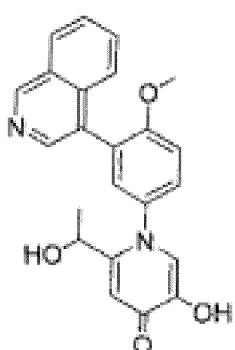
274



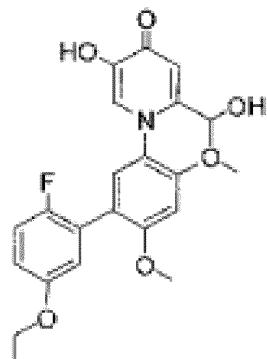
270



271



275



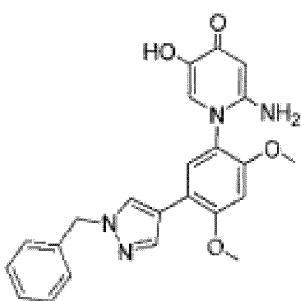
10

20

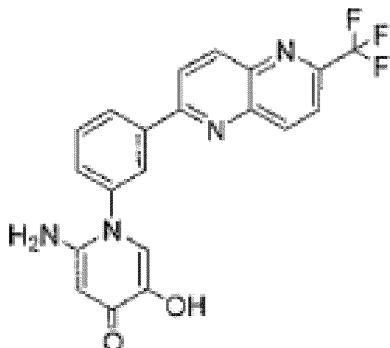
30

40

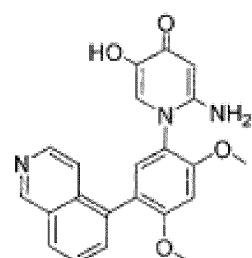
276



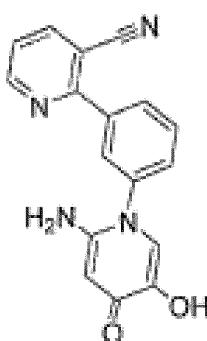
281



277

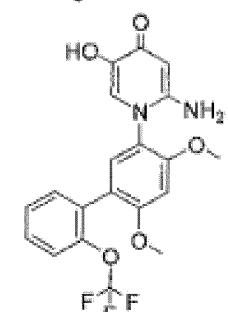


282

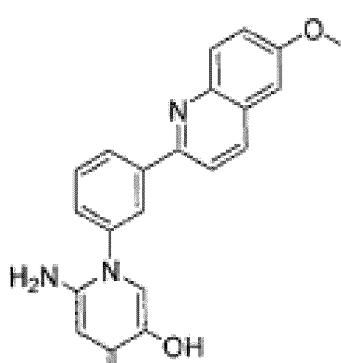


10

278

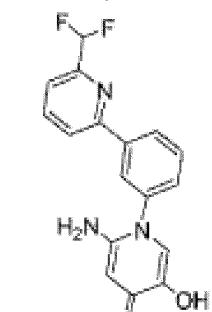


283

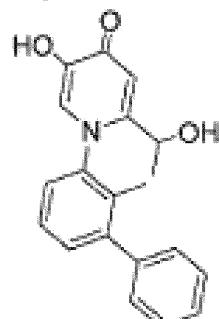


20

279

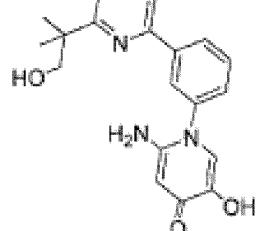


284



30

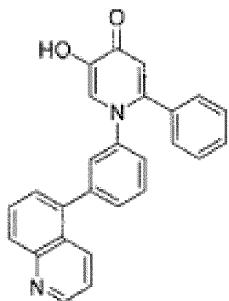
280



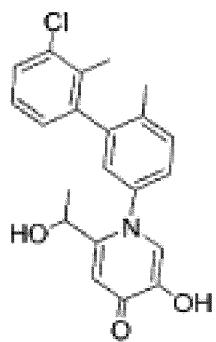
284

40

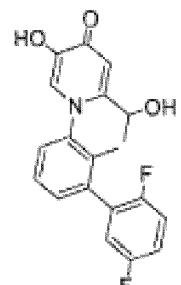
285



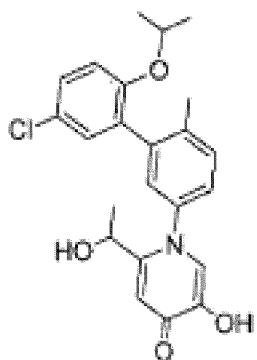
290



286

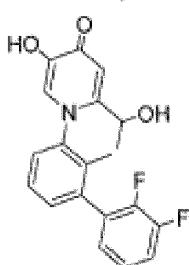


291

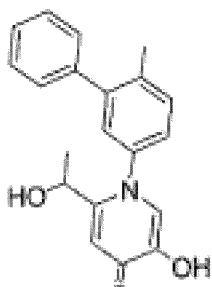


10

287

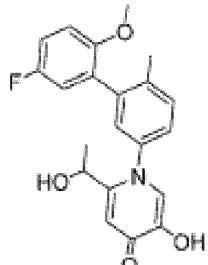


292

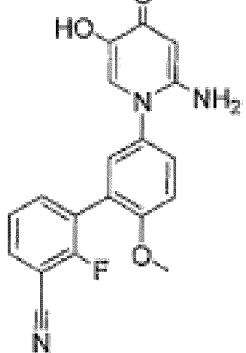


20

288

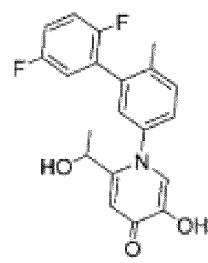


293

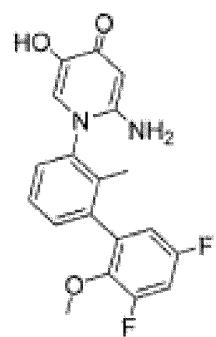


30

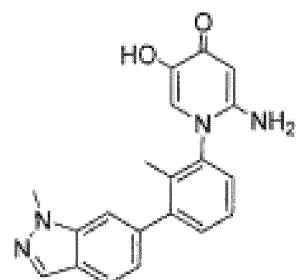
289



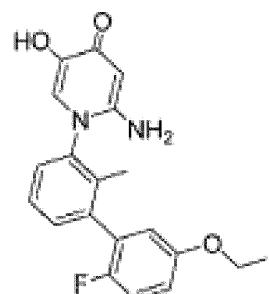
294



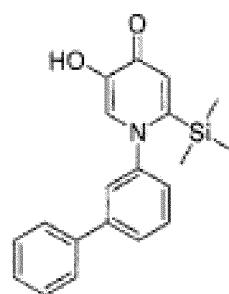
299



295

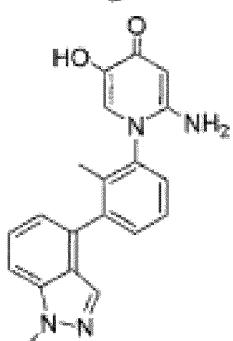


300

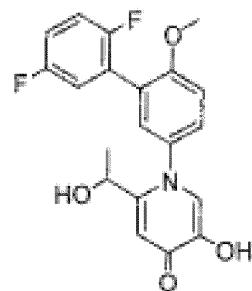


10

296

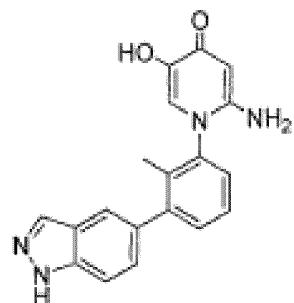


301

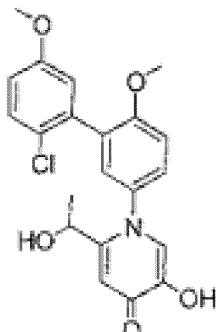


20

297

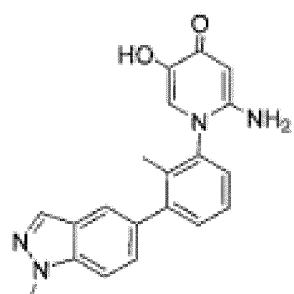


302

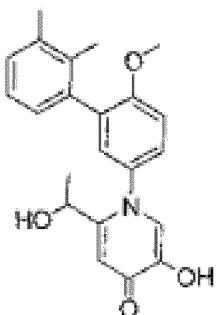


30

298

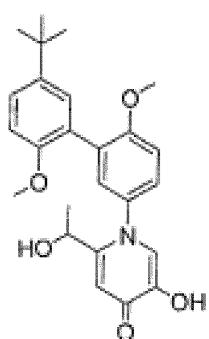


303

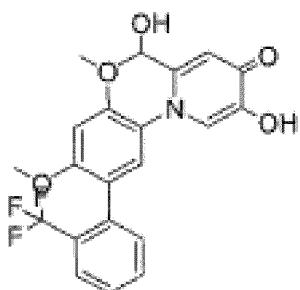


40

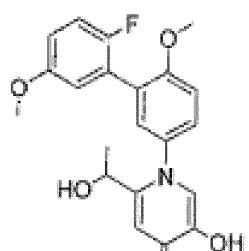
304



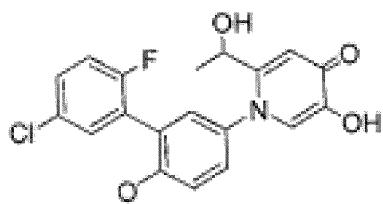
309



305

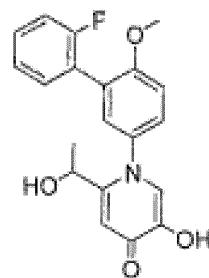


310

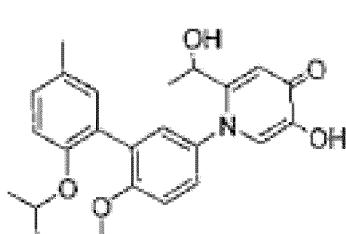


10

306

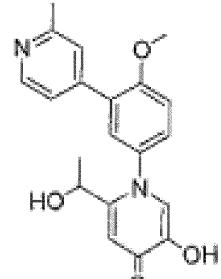


311

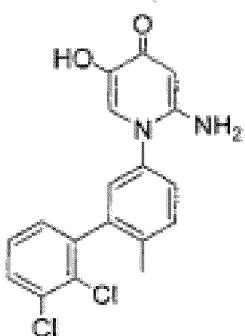


20

307

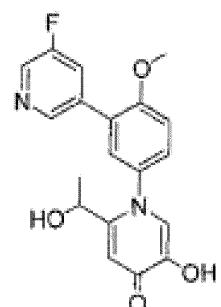


312

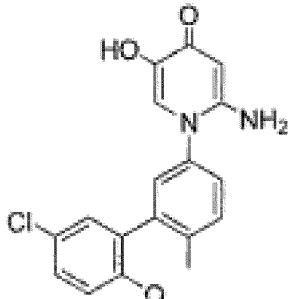


30

308

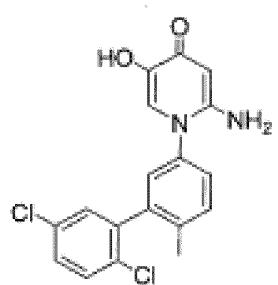


313

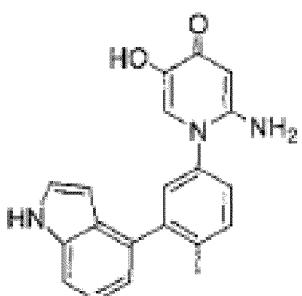


40

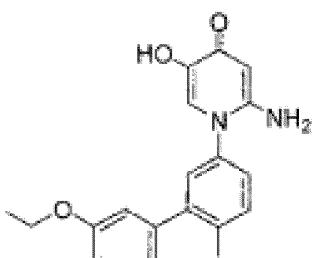
314



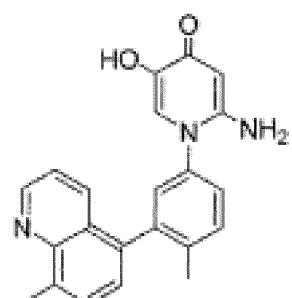
319



315

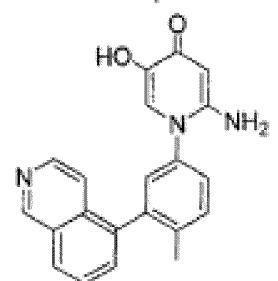


320

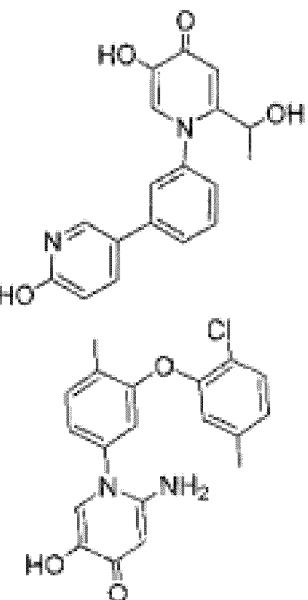


10

316

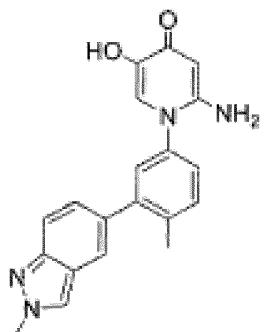


321

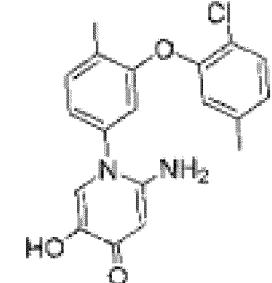


20

317

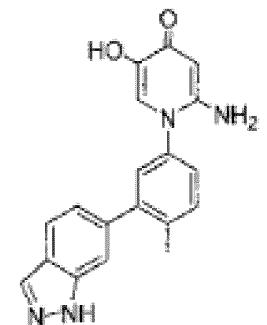


322

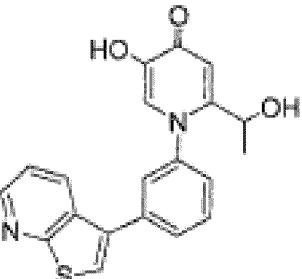


30

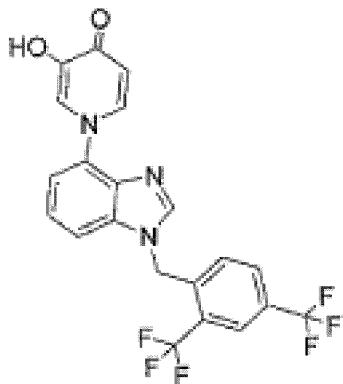
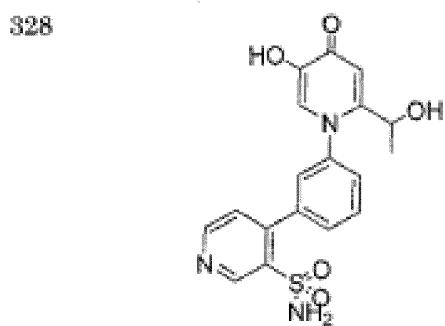
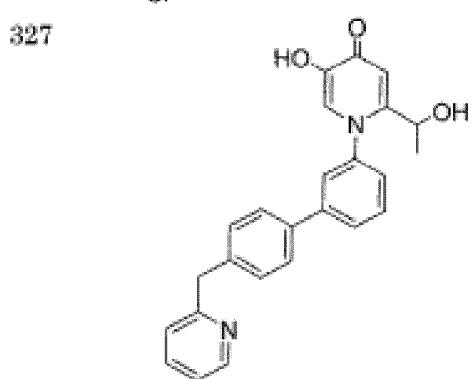
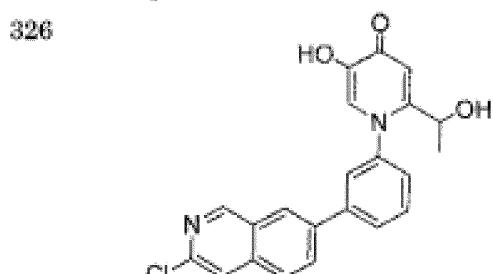
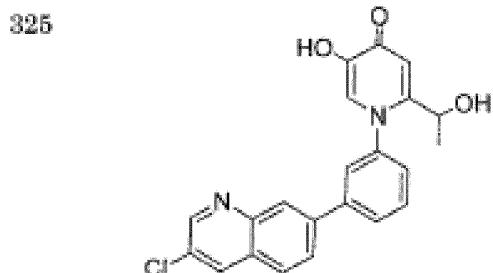
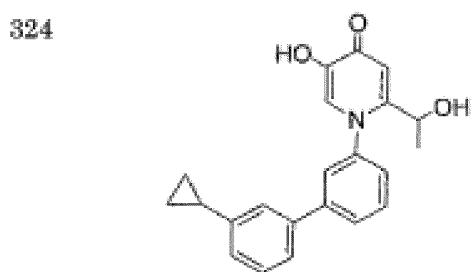
318



323



40



【請求項 21】

3 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;

3 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;

(1-ビフェニル-3-イル-5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸；

3 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル) フエニ 50

ル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 3 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) フェニル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 1 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 3 - ヒドロキシ - 6 ' - フェニル - 4 H - 1 , 2 ' - ピピリジン - 4 - オン ;
 3 - ヒドロキシ - 4 ' - フェニル - 4 H - 1 , 2 ' - ピピリジン - 4 - オン ;
 1 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 4 ' - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 H - 1 , 2 ' - ピピリジン - 4 - オン ;
 3 - ヒドロキシ - 6 " - (トリフルオロメチル) - 4 H - 1 , 2 ' : 4 ' , 2 " - テルビリジン - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 1 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 1 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシ - 2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) フェニル]
 - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - [3 - (1 H - インダゾール - 4
 - イル) フェニル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - メトキシフェニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロフェニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - [3 - (1 H - インダゾール - 4
 - イル) - 4 - メトキシフェニル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - (3 - イソキノリン - 4 - イルフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - (3 - キノリン - 5 - イルフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 1 - (3 - イソキノリン - 4 - イルフェニル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) フェニル]
 - 5 - ヒドロキシ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 2 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 1 - (3 - イソキノリン - 5 - イルフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 1 - (3 - キノリン - 5 - イルフェニル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 1 - (5 ' - エトキシ - 2 ' - フルオロ - 4 , 6 - ジメトキシビフェニル - 3 - イル) -
 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 2 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 1 - (5 - イソキノリン - 5 - イル - 2 , 4 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 2 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) フェニル]
 ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (キノリン - 5 - イル) フェニル] - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - [3 - (8 - メチルキノリン - 5
 10
 20
 30
 40
 50

- イル) フェニル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 2 - アミノ - 1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) フェニル] - 5 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 1 - ビフェニル - 3 - イル - 2 - (ジメチルアミノ) - 5 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オン ; または
 5 - ヒドロキシ - 1 - [2 - メチル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) フェニル] - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;

またはその医薬上許容される塩、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーである請求項 20 に記載の化合物。

10

【請求項 22】

Y が、 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン、 1 , 3 - ベンゾジオキソール及びフェニルから選択される R ^a で置換されているフェニルであり、該 R ^a は、場合により 1 ~ 3 の R ^b で置換されていてよく、そして、

R ¹ が、 C _{1 - 10} アルキルであって、該アルキルは、ハロ、 OH 、 CF ₃ 及び C _{6 - 10} アリールの 1 ~ 3 個の基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

Y が、 1 ~ 3 個の R ^a で置換されているフェニルであり、各 R ^a は、場合により 1 ~ 3 個の R ^b で置換されていてよく、そして、

R ¹ が、 CH (OH) CH ₃ である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 24】

Y が、 1 ~ 3 個の R ^a で置換されているフェニルであり、各 R ^a は、場合により 1 ~ 3 個の R ^b で置換されていてよく、そして、

R ¹ が、 CH (OH) CH ₂ - フェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

Y が、 1 ~ 3 個の R ^a で置換されているフェニルであり、各 R ^a は、場合により 1 ~ 3 個の R ^b で置換されていてよく、

A は、 B (OH) ₂ であり；そして、

X 及び R ¹ は、いずれも水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

30

A 及び X は、いずれも水素であり；

R ¹ は、 NR ² R ³ であり；

R ² 及び R ³ は、独立して、水素または C _{1 - 6} アルキルであり；

Y は、 1 ~ 3 個の R ^a で置換されているフェニルであり；

各 R ^a は、独立して、 C _{1 - 6} アルキル、ハロゲン、 (CH ₂) _n CF ₃ 、 OR ² 、 (CH ₂) _n C _{5 - 10} ヘテロシクリル、 (CH ₂) _n C _{6 - 10} アリール、 O (CH ₂) _n C _{6 - 10} アリール、及び O (CH ₂) _n C _{5 - 10} ヘテロシクリルよりなる群から選択され、該アルキル、ヘテロシクリル及びアリールは、 1 ~ 3 の R ^b で置換されていてよく；

各 R ^b は、独立して、 C _{1 - 6} アルキル、ハロゲン、 CHF ₂ 、 N (R ²) ₂ 、 CH ₂ OH 、 OR ² 、 (CH ₂) _n CF ₃ 及び CN よりなる群から選択され；そして

n は 0 から 5 を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

R ² 及び R ³ が、それぞれ水素である、請求項 26 に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 28】

R ² 及び R ³ が、それぞれ、 C _{1 - 6} アルキルである、請求項 26 に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 29】

R ² 及び R ³ の一方が水素である、請求項 26 に記載の化合物またはその医薬上許容さ

50

れる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 3 0】

R^a が、場合により 1 ~ 3 個の R^b 基で置換されていてもよい (C_{H₂})_n C₆ - 1 0 アリールである、請求項 2 6 に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 3 1】

R^a が、フェニルである、請求項 2 6 に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 3 2】

1 - ピフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オンまたはその医薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 3 3】

1 - ピフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オンまたはその医薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

1 - (ピフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 (1 H) - オンまたはその医薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである請求項 1 に記載の化合物。 20

【請求項 3 5】

2 - アミノ - 1 - (ピフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オンまたはその医薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 4 - イル) フェニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - ピリジン - 4 (1 H) - オンまたはその医薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

1 - [1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン - 4 (1 H) - オンまたはその医薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

1 - [1 - (2 - クロロベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - イル] - 3 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オンまたはその医薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

不活性な担体および有効量の請求項 1 ~ 3 8 のいずれかの請求項に記載の化合物を含む医薬組成物。 40

【請求項 4 0】

神経学的または精神医学的障害または病気を治療し、または予防するための、請求項 1 ~ 3 8 のいずれかの請求項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む組成物。

【請求項 4 1】

統合失調症の治療における抗精神病薬の効果の増加に用いるための、または、統合失調症、大鬱病、強迫性障害、双極性障害、不安障害、A D D / A D H D のような D A 欠乏関連病、および物質依存症、禁煙または抗精神病薬の使用に関連する体重増加 / 食物切望、認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルトヤコブ病、周生期低酸素症、または前記障害または疾患に関連する認知障害を治療または予防するため 50

の、

請求項 1 ~ 3 8 のいずれかの請求項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む組成物。

【請求項 4 2】

オピエートアゴニストまたはアンタゴニスト、カルシウムチャネルアンタゴニスト、5HT、5-HT_{1A}完全または部分的受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、ナトリウムチャネルアンタゴニスト、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、COX-2選択的阻害剤、ニューロキニン受容体1(NK1)アンタゴニスト、非ステロイド抗炎症薬物(NSAID)、選択的セロトニン再摂取阻害剤(SSRI)および/または選択的セロトニンおよびノルエピネフリン再摂取阻害剤(SSNRI)、三環抗鬱薬物、ノルエピネフリンモジュレーター、リチウム、バルボレート、ノルエピネフリン再摂取阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)、モノアミンオキシダーゼの可逆的阻害剤(RIMA)、アルファ-アドレナリン受容体アンタゴニスト、非典型的抗鬱薬、ベンゾジアゼピン、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)アンタゴニスト、ニューロンチン(ガバベンチン)およびプレガバリンよりなる群から選択される1以上の治療的に活性な化合物をさらに含む請求項3 9に記載の組成物。

10

【請求項 4 3】

組成物が、抗うつ剤と組み合わせて用いられ、該組成物及び抗うつ剤は、別々にまたは一緒に投与される、請求項3 9 ~ 4 2のいずれかの請求項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0 0 0 1】

【背景技術】

【0 0 0 2】

統合失調症の兆候は、一般に、3つのカテゴリー；陽性、陰性および認知性に分けられる。陽性兆候は幻覚、妄想および解体した行動を含み、他方、陰性兆候は、人生における楽しみおよび/または興味の欠如によって特徴付けられる。認知性欠乏は、思考の組織化および作業の優先順位付けにおいて困難を伴う。双極性障害を持つ患者は、一般に、精神病的特徴を伴い、または伴わずして、重症の鬱病から重症の躁病までの巡回的気分変化を呈する。統合失調症および双極性障害は、重複する認知欠乏を誘発する精神障害の最も重症な形態に含まれ(Tasman et al., Psychiatry, West Sussex, John Wiley & Sons, Ltd., Second Edition, Volume 1, 2003, pp 254-272; およびSadock and Sadock, Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7 ed., Vol. 1, 2005, Philadelphia, Pa.; Lippincott Williams & Wilkins, pp 236-272 and 1330-1395)、それらは慢性/進行性である傾向がある。陽性兆候とは対照的に、統合失調症の陰性および認知性兆候は、長期の不能、治療結果および機能的回復に対してより大きなインパクトを有すると考えられる(Addington and Addington, 1993; Green, 1996)。療法の不満足は、有効性の欠如または許容できないおよび受け入れられない副作用によるものである。該副作用は、重大な代謝、錐体外、プロラクチンおよび心臓の有害事象と関連付けられている。Lieberman et al., N. Engl. J. Med. (2005) 353: 1209-1223参照。

30

【0 0 0 3】

多数の経路が、陰性および認知性兆候に至る統合失調症の病因に関与していると信じられている一方で、前頭前皮質における低下したドーパミン神経伝達に多大な注意が集中されてきた(Weinberger, 1987; Weinberger et al., 1988; Akil et al., 1999)。前頭前皮質における低下したドーパミン神経伝達に対する証拠は、統合失調症患者における低下した領域的大脳血流または背側外

40

50

側の前頭前皮質の活動性低下によって裏付けられている (Weinberger et al., 1988; Daniel et al., 1991; Okubo et al., 1997; Abi-Dargham et al., 2002)。治療または精神病状態から独立して、前頭前欠乏に関連した統合失調症は、前頭前の順調な動作 (Weinberger et al., 1986, 1988; Carter et al., 1998; Callicott et al., 2000; Barch et al., 2001) を評価する実行機能における貧弱な作業性能に関連付けられている (例えば、n-パックまたはウィスコンシン・カード・ソーティング (Wisconsin Card Sorting) テスト)。実行機能における欠乏に加えて、前頭前皮質における低下したドーパミン神経伝達は、注意、快楽活動、自然報酬、および細胞シグナリングのような生物学的活動を含めたいいくつかの脳の活動に関与する。従って、前頭前皮質内のドーパミン神経伝達を選択的に増強させる化合物は、認知性および陰性兆候の治療に対して治療的潜在能力を有する。
10

【0004】

脳におけるドーパミンレベルは、生合成および放出、ならびに拡散、再摂取および分解の速度によって決定される。カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) は、皮質でのドーパミンの分解に関与する重要な酵素である。COMTはドーパミンを3-メトキシチラミンに、およびドーパミン代謝産物であるジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) をホモバニリン酸 (HVA) に変換する (Boulton and Eisenhofer, 1998)。事実、COMTは種々の生物起源カテコールアミンならびにカテコールエストロゲン、食物由来の植物化学物質およびアスコルビン酸に作用する。皮質下構造 (例えば、線条体) においては、ドーパミン作動性シグナリングは、主として、ドーパミントランスポーター (DAT) および/またはノルエピネフリントランスポーター (NET) による迅速な摂取を介するシナップス間隙からのドーパミンの除去によって調節される。前頭前皮質におけるドーパミン伝達の調節は顕著に異なる。DATは、ドーパミンがNETを介しての摂取、拡散、またはCOMTおよびモノアミンオキシダーゼによる代謝によって排出される、前頭前皮質内のシナップスにおいてあまり密には発現されない (Mazei et al., 2002; Moron et al., 2002; Lewis et al., 2001; Sesack et al., 1998; Smiley et al., 1994)。COMT阻害剤は、従って、皮質のドーパミン作動性シグナリングを選択的に増加させ、それにより、認知性機能を改良すると予測される。
20

【0005】

COMT遺伝子は、統合失調症、双極性障害、ADHDおよび物質依存症に関連付けられてきた染色体22q11.21領域に位置する (Williams, et al., 2003 and Takahashi et al., 2003)。COMTの2つの主要なイソ形態があり、膜-結合COMT (MB-COMT) はヒト脳におけるシナップス前頭葉ドーパミンの分解に関する支配的形態である (Lachman et al., Pharmacogenetics (1996). 6 (3): 243-250)。他の形態は、MB-COMTよりも異なるプロモーターから転写される可溶性COMT (S-COMT) であり、そうでなければ、ヒトMB-COMTから当該蛋白質のN-末端の50アミノ酸を除いたものと同一である。ヒトにおいては、COMTの活性は、Val1158Metにおける単一のヌクレオチド多形によって変調される (MB-COMT)。酵素の熱安定性の差のため、ホモ接合性Metキャリヤーはより低いCOMT活性を有し、ヘテロ接合体は即時型活性を呈し、およびホモ接合性Valキャリヤーはより大きな酵素活性を有する (Chen et al., 2004)。遺伝子型に基づく活性で観察された差にかかわらず、Val1158Met遺伝子型および認知性性能の間の中程度の関係のみが正常な個体においてメタ分析によって示されており、他方、統合失調症では効果が観察されなかった。ドーパミン受容体活性化および前頭前皮質の機能発揮の間に存在すると考えられる逆U字型関係に基づき、これらの知見は、(Tunbridge et al., Biol Psych, 2006においてレビューされている) 多数の環境および遺伝的因子
30
40
50

と共に、病気状態は前頭前有効性およびドーパミンレベルに寄与するという事実と調和する。

【0006】

クロザピン、ジプレキサ (Zypréxa)、リスペダール (Risperdal) および他の抗精神病薬物は統合失調症の陽性および、議論の余地はあるにしても、陰性兆候、および双極性障害の治療で有用であったが、それらは、その全てはそれらの適用を制限する、無顆粒球症、鎮静、体重増加、高脂血症および高血糖症のような副作用がなくならなかつた (Tasman et al., 2003; Sadock and Sadock 2005)。かくして、陰性兆候および認知性欠乏を有効に治療し、主な副作用を有さず、かつ統合失調症、双極性障害、鬱病、物質依存症、およびADD/ADHD等の治療で効果的である医薬に対する要望が依然として存在する。そのような医薬は、そのような兆候がもう1つの精神病症候群の一部として起こる場合、またはそれらの兆候が神経学的障害に付随する場合に、該兆候を低下させるのにも用いられる。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Tasman et al., Psychiatry, West Sussex, John Wiley & Sons, Ltd., Second Edition, Volume 1, 2003, pp 254-272

【非特許文献2】Sadock and Sadock, Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7 ed., Vol. 1, 2005, Philadelphia, Pa.; Lippincott Williams & Wilkins, pp 236-272 and 1330-1395)

20

【非特許文献3】Lieberman et al., N. Engl. J. Med. (2005) 353: 1209-1223

【非特許文献4】Lachman et al., Pharmacogenetics (1996). 6 (3): 243-250

【非特許文献5】Tunbridge et al., Biol. Psych., 2006

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 酵素の阻害剤であつて、神経学的および精神障害、およびCOMTが関与する病気の治療および予防に有用な4-ピリジノン化合物に関する。

【0009】

また、本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物、およびCOMT酵素が関与するそのような病気の予防または治療におけるこれらの化合物および組成物の使用にも関する。

【0010】

さらに、本発明は、4-ピリジノンCOMT阻害剤またはその医薬上許容される塩を含む、薬理学的に有効な用量の組成物を患者に投与することを含む、精神障害に関連する兆候を治療する方法に関する。

40

【0011】

なおまた、本発明は、統合失調症に関連する陰性兆候および認知性欠乏の改良に、統合失調症の陽性兆候の治療、大鬱病、双極性障害の鬱病相、ADD/ADHDのようなDA欠乏関連病、および物質依存症 (アルコール、オピエート、コカイン、マリファナ、アンフェタミン、タバコの乱用の戦闘切望および/または該乱用に対する中毒) の治療における抗精神病薬の効果の増大に関する。また、本発明は、タバコ中毒、および禁煙または抗精神病薬の使用に関連する体重増加/食物切望の治療のための方法にも関連する。

【0012】

50

また、本発明は、頭部負傷および認知症における認知を増強させる方法にも関連する。

【0013】

本発明のこれらおよび他の局面は、明細書の全体としてのより綿密な精査に際して理解される。

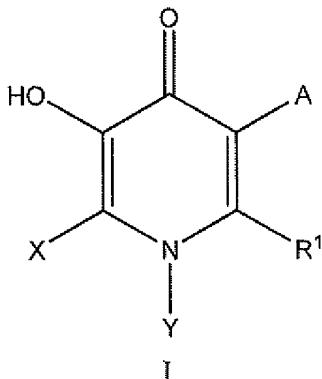
【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、式 I :

【0015】

【化1】



10

式中、

20

A は水素、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 NO_2 、ハロ、 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、または C_{1-6} アルキルを表し；

X は水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ ヘテロシクリルを表し、該アルキル、ヘテロシクリルは R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく；

Y はフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピペリジニル、キノリル、インドリル、インダゾリル、またはピリジルを表し、そのいずれも R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく；

R^1 は水素、 NR^2R^3 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ アリール、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ ヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキルを表し、該アルキルおよびアルケニルはハロ、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 NR^2R^3 、 SOR^2 、 NHSO_2R^2 、 CF_3 、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 OC_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキニル、 $-\text{C}(\text{C}_6-10)$ アリール、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NHSO}_2\text{C}_{6-10}$ アリール、 COOR^2 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、シアノのうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの 1 から 3 個で置換されていてもよく；

30

R^2 および R^3 は、独立して、 H 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ アリールを表し、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく；

R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と共に、ハロ、 OH 、 C_{2-6} アルケニル、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ ヘテロシクリルまたは $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ アリールのうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい 5 から 10 員の環を形成し；

40

R^a は C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシリル、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 OCHF_2 、 OCF_3 、 C_{3-6} シクロアルキル、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OR}^2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 NO_2 、 C_5-10 ヘテロシクリル、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ アリール、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ アリール、または $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-1}$ ヘテロシクリルを表し、該シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびアリールは R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく；

50

R^b は C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 CHF_2 、-O-、 $N(R^2)_2$ 、 CH_2OH 、 $S(O)_2NR^2R^3$ 、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリール、 $(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $C(O)(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $NH(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $C(O)NHC_{3-6}$ シクロアルキル、 OR^2 、 C_{3-6} シクロアルキル、 $(CH_2)_nCF_3$ または CN を表し；および

n は 0 から 5 を表す】

の新規な COMT 阻害剤、またはその医薬上許容される塩および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーに関する。

【発明を実施するための形態】

【0016】

10

本発明の実施態様は、Y がフェニルであり、該フェニルが R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、および全ての他の変数が既に記載された通りである場合に実現される。本発明のサブ実施態様は、 R^a のうちの少なくとも 1 つが C_{6-10} アリールおよび C_{5-10} ヘテロシクリルよりなる群から選択され、該アリールおよびヘテロシクリルが R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい場合に実現される。本発明のもう 1 つのサブ実施態様は、 R^a のアリールおよびヘテロシクリルが、そのいずれも R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；1,3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン；2,1,3-ベンゾオキサジアゾール；3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン；3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン；フロ[2,3-c]ピリジン；フロ[3,2-b]ピリジン；イミダゾ[1,2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。本発明のもう 1 つのサブ実施態様は、 R^a が、そのいずれも R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい、インドリル、ピリジル、フェニル、およびインダゾリルよりなる群から選択される場合に実現される。本発明のなおさらなるサブ実施態様は、 R^b が C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 CHF_2 、 $N(R^2)_2$ 、 CH_2OH 、 OR^2 、 C_{3-6} シクロアルキル、 $(CH_2)_nCF_3$ 、または CN よりなる群から選択される場合に実現される。

【0017】

20
30

本発明のもう 1 つの実施態様は、Y がピリジルであり、該ピリジルが R^a のうちの 1 から 3 個で置換されていてもよく、および全ての他の変数が先に記載された通りである場合に実現される。本発明のサブ実施態様は、 R^a のうちの少なくとも 1 つが C_{6-10} アリールおよび C_{5-10} ヘテロシクリルよりなる群から選択され、該アリールおよびヘテロシクリルが R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい場合に実現される。本発明のもう 1 つのサブ実施態様は、 R^a のアリールおよびヘテロシクリルが、そのいずれも R^b のうちの 1 から 3 個で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；1,3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン；

40
50

2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール；3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン；3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン；4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン；フロ [2, 3 - c] ピリジン；フロ [3, 2 - b] ピリジン；イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オンよりなる群から選択される場合に実現される。本発明のさらなるサブ実施態様は、R^aが、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、インドリル、ピリジル、フェニルおよびインダゾリルよりなる群から選択される場合に実現される。本発明のなおさらなるサブ実施態様は、R^bがC_{1 - 6}アルキル、ハロゲン、CHF₂、N(R²)₂、CH₂OH、OR²、C_{3 - 6}シクロアルキル、(CH₂)_nCF₃、またはCNよりなる群から選択される場合に実現される。
10

【0018】

本発明のなおもう1つの実施態様は、Yがインドリルであり、該インドリルがR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、かつ全ての他の変数が既に記載された通りである場合に実現される。本発明のサブ実施態様は、R^aのうちの少なくとも1つがC_{6 - 10}アリールおよびC_{5 - 10}ヘテロシクリルよりなる群から選択され、該アリールおよびヘテロシクリルがR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。本発明のもう1つのサブ実施態様は、R^aのアリールおよびヘテロシクリルが、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン；1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン；1, 3 - ベンゾジオキソール；1 - ベンゾチオフェン；1H - インダゾール；1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン；1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン；1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン；1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン；2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール；3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン；3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン；4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン；フロ [2, 3 - c] ピリジン；フロ [3, 2 - b] ピリジン；イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 (5H) - オンよりなる群から選択される場合に実現される。本発明のさらなるサブ実施態様は、R^aが、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、インドリル、ピリジル、フェニル、およびインダゾリルよりなる群から選択される場合に実現される。本発明のなおさらなるサブ実施態様は、R^bがC_{1 - 6}アルキル、ハロゲン、CHF₂、N(R²)₂、CH₂OH、OR²、C_{3 - 6}シクロアルキル、(CH₂)_nCF₃、またはCNよりなる群から選択される場合に実現される。
30

【0019】

本発明のもう1つの実施態様は、Yがベンゾイミダゾリルであり、該ベンゾイミダゾリルがR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、かつ全ての他の変数が先に述べた通りである場合に実現される。本発明のサブ実施態様は、R^aのうちの少なくとも1つがC_{6 - 10}アリールおよびC_{5 - 10}ヘテロシクリルよりなる群から選択され、該アリールおよびヘテロシクリルがR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。本発明のもう1つのサブ実施態様は、R^aのアリールおよびヘテロシクリルが、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン；1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン；1, 3 - ベンゾジオキソール；1 -
40

50

ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン；1H-ピロ口[2,3-c]ピリジン；1H-ピロ口[3,2-b]ピリジン；1H-ピロ口[3,2-c]ピリジン；2,1,3-ベンゾオキサジアゾール；3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン；3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン；フロ[2,3-c]ピリジン；フロ[3,2-b]ピリジン；イミダゾ[1,2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。本発明のさらなるサブ実施態様は、R^aが、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、インドリル、ピリジル、フェニル、およびインダゾリルよりなる群から選択される場合に実現される。本発明のなおさらなるサブ実施態様は、R^bがC₁₋₆アルキル、ハロゲン、CHF₂、N(R²)₂、CH₂OH、OR²、C₃₋₆シクロアルキル、(CH₂)_nCF₃、またはCNよりなる群から選択される場合に実現される。

【0020】

本発明のさらにもう1つの実施態様は、Yがインダゾリルであり、該インダゾリルがR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、かつ全ての他の変数が先に定義された通りである場合に実現される。本発明のサブ実施態様は、R^aのうちの少なくとも1つがC₆₋₁₀アリールおよびC₅₋₁₀ヘテロシクリルよりなる群から選択され、該アリールおよびヘテロシクリルがR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。本発明のもう1つのサブ実施態様は、R^aのアリールおよびヘテロシクリルが、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；1,3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン；1H-ピロ口[2,3-c]ピリジン；1H-ピロ口[3,2-b]ピリジン；1H-ピロ口[3,2-c]ピリジン；2,1,3-ベンゾオキサジアゾール；3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン；3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン；フロ[2,3-c]ピリジン；フロ[3,2-b]ピリジン；イミダゾ[1,2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。本発明のさらなるサブ実施態様は、R^aが、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、インドリル、ピリジル、フェニル、およびインダゾリルよりなる群から選択される場合に実現される。本発明のなおさらなるサブ実施態様は、R^bがC₁₋₆アルキル、ハロゲン、CHF₂、N(R²)₂、CH₂OH、OR²、C₃₋₆シクロアルキル、(CH₂)_nCF₃、およびCNよりなる群から選択される場合に実現される。

【0021】

本発明のもう1つの実施態様は、R¹が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。

【0022】

本発明のなおもう1つの実施態様は、R¹がNR²R³であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。

【0023】

本発明のさらにもう1つの実施態様は、R¹がC₁₋₁₀アルキルであり、該アルキルがハロ、OH、O-C₁₋₆アルキル、NR²R³、CF₃、C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、OC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキニル、-C-C-C₆₋₁₀アリール、C(O)NR²R³、N

10

20

30

40

50

$\text{HSO}_2\text{C}_{6-10}$ アリール、 COOR^2 、 C(O)R^2 、シアノのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。

【0024】

本発明のもう1つの実施態様は、 R^1 が水素、 CH(OH)CH_3 、 NH_2 、 NHCH_3 、 $(\text{CHR}^2)_n\text{C}_{6-10}$ アリール、および $(\text{CHR}^2)_n\text{C}_{6-10}$ ヘテロシクリルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは R^a のうちの1から3個の基で置換されていてもよい。本発明のもう1つのサブ実施態様は、 R^1 が水素または CH(OH)CH_3 である場合に実現される。

【0025】

本発明のもう1つの実施態様は、 A が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。

【0026】

本発明のもう1つの実施態様は、 X が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。

【0027】

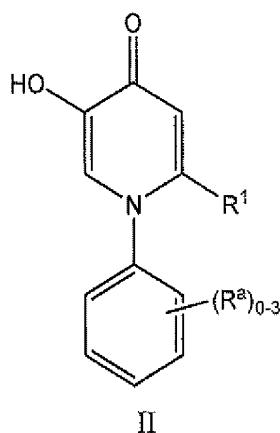
本発明のなおもう1つの実施態様は、 X がハロであって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。

【0028】

本発明のもう1つの実施態様は、構造式II：

【0029】

【化2】



[式中、 R^1 および R^a が元来記載された通りである]、またはその医薬上許容される塩および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーによって実現される。式IIのサブ実施態様は、 R^1 が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式IIのもう1つのサブ実施態様は、 R^1 が NR^2R^3 であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式IIのなおもう1つのサブ実施態様は、 R^1 が C_{1-10} アルキルであって、全ての他の変数が元来記載された通りであり、該アルキルがハロ、 OH 、 O-C_{1-6} アルキル、 NR^2R^3 、 CF_3 、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 OC_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキニル、 $-\text{C}=\text{C-C}_{6-10}$ アリール、 $\text{C(O)NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NHSO}_2\text{C}_{6-10}$ アリール、 COOR^2 、 C(O)R^2 、シアノのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、該アリールおよびヘテロシクリルが R^a のうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式IIのなおもう1つの実施態様は、 R^1 が水素、 NH_2 、 NHCH_3 、および CH(OH)CH_3 、 $(\text{CHR}^2)_n\text{C}_{6-10}$ アリール、および $(\text{CHR}^2)_n\text{C}_{6-10}$ ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは R^a のうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式IIのもう1つのサブ実施態

10

20

30

40

50

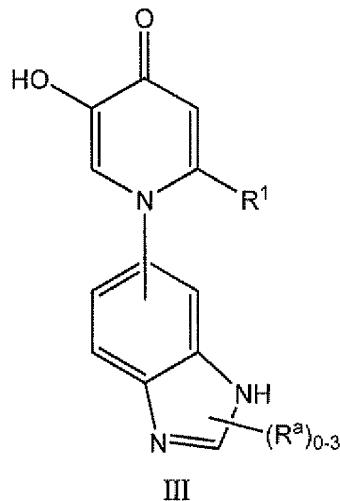
様は、 R^1 が水素または $CH(OH)CH_3$ である場合に実現される。式 I I の本発明のさらにもう 1 つの実施態様は、 R^a が C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $(CH_2)_nCF_3$ 、 OR^2 、 $(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリール、 $O(CH_2)_nC_{6-10}$ アリール、または $O(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリルであり、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールが R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式 I I の R^a のなおもう 1 つの実施態様は、アリールおよびヘテロシクリルが、そのいずれも R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン；1, 3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン；2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール；3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン；3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン；フロ[2, 3-c]ピリジン；フロ[3, 2-b]ピリジン；イミダゾ[1, 2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。式 I I の本発明のもう 1 つのサブ実施態様は、 R^a のうちの少なくとも 1 つが R^b の 1 から 3 個の基で置換されていてもよいアリールまたはヘテロシクリルである場合に実現される。
10
20
20

【0030】

本発明のもう 1 つの実施態様は構造式 I I I :

【0031】

【化3】



[式中、 R^1 および R^a は元来記載された通りである]、またはその医薬上許容される塩および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーによって実現される。式 I I I のサブ実施態様は、 R^1 が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式 I I I のもう 1 つのサブ実施態様は、 R^1 が NR^2R^3 であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式 I I I のなおもう 1 つのサブ実施態様は、 R^1 が C_{1-10} アルキルであって、全ての他の変数が元来記載された通りであり、該アルキルがハロ、 OH 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 NR^2R^3 、 CF_3 、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 OC_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキニル、 $-C-C-C_6-10$ アリール、 $C(O)NR^2R^3$ 、 $NHSO_2C_{6-10}$ アリール、 $COOR^2$ 、 $C(O)R^2$ 、シアノの
30
40
50

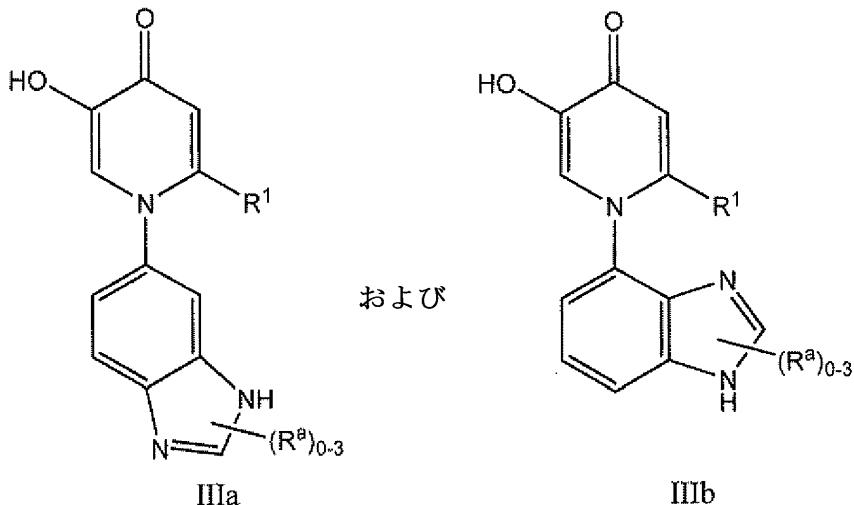
うちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式 III I のなおもう 1 つの実施態様は、 R^1 が水素、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $CH(OH)CH_3$ 、 $(CH_2R^2)_nC_6-10$ アリール、および $(CH_2R^2)_nC_6-10$ ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールが R^a のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式 III I のもう 1 つのサブ実施態様は、 R^1 が水素または $CH(OH)CH_3$ である場合に実現される。式 III I の本発明のさらにもう 1 つの実施態様は、 R^a が C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $(CH_2)_nCF_3$ 、 OR^2 、 $(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリール、 $O(CH_2)_nC_{6-10}$ アリール、または $O(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリルであり、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールが R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式 III I の R^a のなおもう 1 つの実施態様は、アリールおよびヘテロシクリルが、その各々が R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；1,3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン；2,1,3-ベンゾオキサジアゾール；3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン；3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン；フロ[2,3-c]ピリジン；フロ[3,2-b]ピリジン；イミダゾ[1,2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。

【0032】

本発明の式 III I のサブ実施態様は、構造式 III I a および III I b：

【0033】

【化4】



[式中、 R^1 および R^a は元来記載された通りである]、またはその医薬上許容される塩および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーによって実現される。式 III I a および III I b のもう 1 つのサブ実施態様は、 R^1 が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式 III I a および III I b のなおもう 1 つのサブ実施態様は、 R^1 が NR^2R^3 であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式 III I a および III I b のさらにもう 1 つのサブ実施態様は、 R^1 50

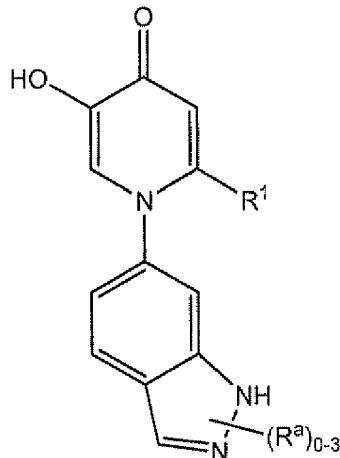
が C_{1-10} アルキルであって、全ての他の変数が元来記載された通りであり、該アルキルは、ハロ、OH、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 NR^2R^3 、 CF_3 、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 OC_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキニル、 $-C-C-C_{6-10}$ アリール、 $C(O)NR^2R^3$ 、 $NHSO_2C_{6-10}$ アリール、 $COOR^2$ 、 $C(O)R^2$ 、シアノのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式 I I I a および I I I b のなおもう1つの実施態様は、 R^1 が水素、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $CH(OH)CH_3$ 、 $(CHR^2)_nC_{6-10}$ アリール、および $(CHR^2)_nC_{6-10}$ ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは R^a のうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式 I I I a および I I I b のもう1つのサブ実施態様は、 R^1 が水素または $CH(OH)CH_3$ である場合に実現される。式 I I I a および I I I b の本発明のさらにもう1つの実施態様は、 R^a が C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $(CH_2)_nCF_3$ 、 OR^2 、 $(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリール、 $O(CH_2)_nC_{6-10}$ アリール、または $O(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリルであり、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールが R^b のうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式 I I I a および I I I b の R^a のなおもう1つの実施態様は、アリールおよびヘテロシクリルが、その各々が R^b のうちの1から3個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソイントドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；1,3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン；2,1,3-ベンゾオキサジアゾール；3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン；3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン；フロ[2,3-c]ピリジン；フロ[3,2-b]ピリジン；イミダゾ[1,2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。

【0034】

本発明のもう1つの実施態様は、構造式 IV：

【0035】

【化5】



IV

40

50

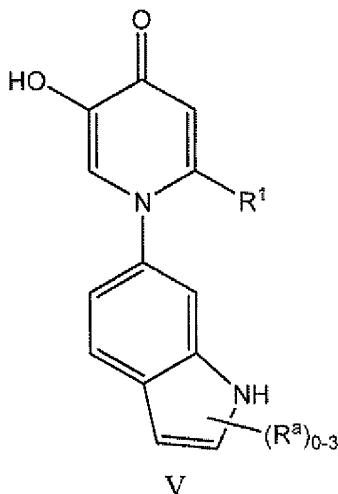
[式中、 R^1 および R^a は元来記載された通りである]、またはその医薬上許容される塩および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーによって実現される。式IVのサブ実施態様は、 R^1 が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式IVのもう1つのサブ実施態様は、 R^1 が NR^2R^3 であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式IVのなおもう1つのサブ実施態様は、 R^1 が C_{1-10} アルキルであって、全ての他の変数が元来記載された通りであり、該アルキルが、ハロ、 OH 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 NR^2R^3 、 CF_3 、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 OC_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキニル、 $-C-C-C_{6-10}$ アリール、 $C(O)NR^2R^3$ 、 $NHSO_2C_{6-10}$ アリール、 $COOR^2$ 、 $C(O)R^2$ 、シアノのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式IVのなおもう1つの実施態様は、 R^1 が水素、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $CH(OH)CH_3$ 、 $(CHR^2)_nC_{6-10}$ アリール、および $(CHR^2)_nC_{6-10}$ ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは R^a のうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式IVのもう1つのサブ実施態様は、 R^1 が水素または $CH(OH)CH_3$ である場合に実現される。式IVの本発明のさらにもう1つの実施態様は、 R^a が C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $(CH_2)_nCF_3$ 、 OR^2 、 $(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリール、 $O(CH_2)_nC_{6-10}$ アリール、または $O(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリルであり、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールは R^b のうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式IVの R^a のなおもう1つの実施態様は、アリールおよびヘテロシクリルが、その各々が R^b のうちの1から3個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；1,3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン；2,1,3-ベンゾオキサジアゾール；3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン；3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン；フロ[2,3-c]ピリジン；フロ[3,2-b]ピリジン；イミダゾ[1,2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。

【0036】

本発明のもう1つの実施態様は、構造式V：

【0037】

【化6】



10

[式中、R¹およびR^aは元来記載された通りである]、またはその医薬上許容される塩および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーによって実現される。式Vのサブ実施態様は、R¹が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式Vのもう1つのサブ実施態様は、R¹がNR²R³であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式Vのなおもう1つのサブ実施態様は、R¹がC₁₋₁₀アルキルであって、全ての他の変数が元来記載された通りであり、該アルキルがハロ、OH、O-C₁₋₆アルキル、NR²R³、CF₃、C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、OC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキニル、-C-C-C₆₋₁₀アリール、C(O)NR²R³、NH₂C₆₋₁₀アリール、COOR²、C(O)R²、シアノのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、該アリールおよびヘテロシクリルはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式Vのなおもう1つの実施態様は、R¹が水素、NH₂、NHCH₃、およびCH(OH)CH₃、(CHR²)_nC₆₋₁₀アリール、および(CHR²)_nC₆₋₁₀ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式Vのもう1つのサブ実施態様は、R¹が水素またはCH(OH)CH₃である場合に実現される。式Vの本発明のさらにもう1つの実施態様は、R^aがC₁₋₆アルキル、ハロゲン、(CH₂)_nCF₃、OR²、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、O(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、またはO(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリルであり、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールはR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式VのR^aのなおもう1つの実施態様は、アリールおよびヘテロシクリルが、その各々がR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロビリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；1,3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン；2,1,3-ベンゾオキサジアゾール；3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン；3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン；フロ[2,3-c]ピリジン；フロ[3,2-b]ピリジン；イミダゾ[1,2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。

20

30

40

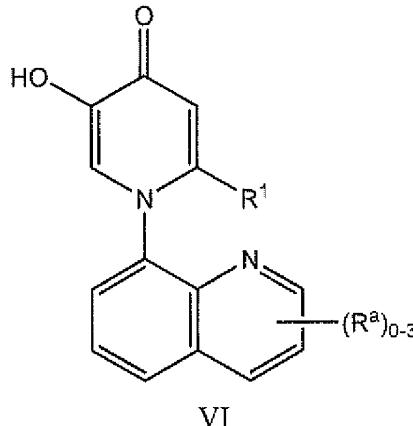
50

【0038】

本発明のもう1つの実施態様は、構造式VI：

【0039】

【化7】



10

[式中、R¹およびR^aは元来記載された通りである]、またはその医薬上許容される塩および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーによって実現される。式VIのサブ実施態様はR¹が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式VIのもう1つのサブ実施態様は、R¹がNR²R³であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式VIのなおもう1つのサブ実施態様は、R¹がC₁₋₁₀アルキルであって、全ての他の変数が元来記載された通りであり、該アルキルがハロ、OH、O-C₁₋₆アルキル、NR²R³、CF₃、C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、OC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキニル、-C=C-C₆₋₁₀アリール、C(O)NR²R³、NH₂OC₆₋₁₀アリール、COOR²、C(O)R²、シアノのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、該アリールおよびヘテロシクリルはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式VIのなおもう1つの実施態様は、R¹が水素、NH₂、NHCH₃、およびCH(OH)CH₃、(CH₂R²)_nC₆₋₁₀アリール、および(CH₂R²)_nC₆₋₁₀ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式VIのもう1つのサブ実施態様は、R¹が水素またはCH(OH)CH₃である場合に実現される。式VIの本発明のさらにもう1つの実施態様は、R^aがC₁₋₆アルキル、ハロゲン、(CH₂)_nCF₃、OR²、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、O(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、またはO(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリルであり、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールはR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式VIのR^aのなおもう1つの実施態様は、アリールおよびヘテロシクリルが、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；1,3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン；2,1,3-ベンゾオキサジアゾール；3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン；3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン；フロロ[2,3-c]ピリジン；フロ[3,2-b]ピリジン；イミダゾ[1,2-a]ピ

20

30

40

50

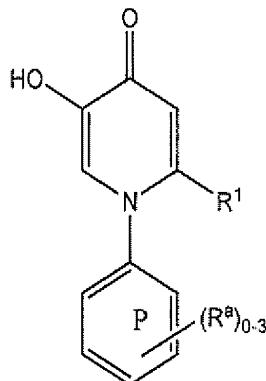
リジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。式VIIの本発明のもう1つのサブ実施態様は、R^aの少なくとも1つがR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよいアリールまたはヘテロシクリルである場合に実現される。

【0040】

本発明のもう1つの実施態様は構造式VII：

【0041】

【化8】



VII

10

[式中、Pは、ピリジルを表し、およびR¹およびR^aは元来記載された通りである]、またはその医薬上許容される塩および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーによって実現される。式VIIのサブ実施態様は、R¹が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式VIIのもう1つのサブ実施態様は、R¹がNR²R³であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式VIIのなおもう1つのサブ実施態様は、R¹がC₁₋₁₀アルキルであって、全ての他の変数が元来記載された通りであり、該アルキルはハロ、OH、O-C₁₋₆アルキル、NR²R³、CF₃、C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、OC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキニル、-C-C-C₆₋₁₀アリール、C(O)NR²R³、NH₂、NHC₆₋₁₀アリール、COO₂、C(O)R²、シアノうちの1から3個の基で置換されていてもよく、該アリールおよびヘテロシクリルはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式VIIのなおもう1つの実施態様は、R¹が水素、NH₂、NHC₆₋₁₀アリール、およびCH(OH)CH₃、(CH₂R²)_nC₆₋₁₀アリール、および(CH₂R²)_nC₆₋₁₀ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式VIIのもう1つのサブ実施態様は、R¹が水素またはCH(OH)CH₃である場合に実現される。式VIIの本発明のさらにもう1つの実施態様は、R^aがC₁₋₆アルキル、ハロゲン、(CH₂)_nCF₃、OR²、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、O(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、またはO(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリルであり、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールはR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式VIIのR^aのなおもう1つの実施態様は、アリールおよびヘテロシクリルが、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；1,3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2,3-c]ピ

30

40

50

リジン；1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン；2,1,3-ベンゾオキサジアゾール；3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン；3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン；フロ[2,3-c]ピリジン；フロ[3,2-b]ピリジン；イミダゾ[1,2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。式VIIの本発明のもう1つのサブ実施態様は、R^aのうちの少なくとも1つがR^bのうちの1から3個で置換されていてもよいアリールまたはヘテロシクリルである場合に実現される。

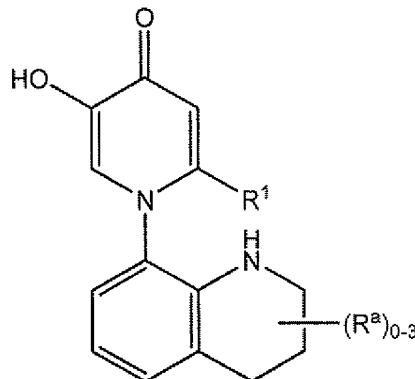
【0042】

10

本発明のもう1つの実施態様は、構造式VII：

【0043】

【化9】



20

[式中、R^aは環上の炭素または窒素原子に結合することができ、およびR¹およびR^aは元来記載された通りである]、またはその医薬上許容される塩および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーによって実現される。式VIIのサブ実施態様は、R¹が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式VIIのもう1つのサブ実施態様は、R¹がNR²R³であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式VIIのなおもう1つのサブ実施態様は、R¹がC₁₋₁₀アルキルであって、全ての他の変数が元来記載された通りであり、該アルキルがハロ、OH、O-C₁₋₆アルキル、NR²R³、CF₃、C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、OC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキニル、-C-C₆₋₁₀アリール、C(O)NR²R³、NH₂C₆₋₁₀アリール、COOR²、C(O)R²、シアノのうちの1から3個の基で置換されていてもよく、該アリールおよびヘテロシクリルはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式VIIのなおもう1つの実施態様は、R¹が水素、NH₂、NHCH₃、およびCH(OH)CH₃、(CHR²)_nC₆₋₁₀アリール、および(CHR²)_nC₆₋₁₀ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式VIIのもう1つのサブ実施態様は、R¹が水素またはCH(OH)CH₃である場合に実現される。式VIIの本発明のさらにもう1つの実施態様は、R^aがC₁₋₆アルキル、ハロゲン、(CH₂)_nCF₃、OR²、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、O(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、またはO(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリルであり、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールはR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式VIIのR^aのなおもう1つの実施態様は、アリールおよびヘテロシクリルが、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピ

30

40

50

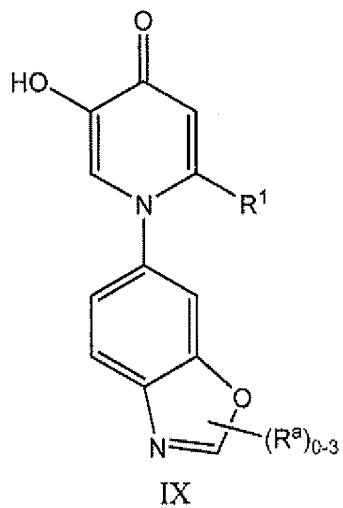
ロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン；1, 3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン；2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール；3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン；3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン；フロ[2, 3-c]ピリジン；フロ[3, 2-b]ピリジン；イミダゾ[1, 2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。
10

【0044】

本発明のもう1つの実施態様は、構造式IX：

【0045】

【化10】



20

[式中R^aは環上の炭素または窒素原子に結合でき、およびR¹およびR^aは元来記載された通りである]、またはその医薬上許容される塩および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーによって実現される。式IXのサブ実施態様は、R¹が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式IXのもう1つのサブ実施態様は、R¹がNR²R³であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式IXのなおもう1つの実施態様は、R¹がC₁₋₁₀アルキルであって、全ての他の変数が元来記載された通りであり。該アルキルがハロ、OH、O-C₁₋₆アルキル、NR²R³、CF₃、C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、OC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキニル、-C-C-C₆₋₁₀アリール、C(O)NR²R³、NH₂、NHC₆₋₁₀アリール、COOR²、C(O)R²、シアノのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式IXのなおもう1つの実施態様は、R¹が水素、NH₂、NHC₃、およびCH(OH)CH₃、(CH₂R²)_nC₆₋₁₀アリール、および(CH₂R²)_nC₆₋₁₀ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールはR^aのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式IXのもう1つのサブ実施態様は、R¹が水素またはCH(OH)CH₃である場合に実現される。式IXの本発明のさらにもう1つの実施態様は、R^aがC₁₋₆アルキル、ハロゲン、(CH₂)_nCF₃、OR²、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、O(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、またはO(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリルであり、該アルキル、ヘテロシクリルおよび
30
40
50

アリールは R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式 X の R^a のなおもう 1 つの実施態様は、アリールおよびヘテロシクリルが、そのいずれも R^b のうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよいナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン；1, 3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン；2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール；3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン；3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン；4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン；フロ[2, 3-c]ピリジン；フロ[3, 2-b]ピリジン；イミダゾ[1, 2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3, 2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。
10

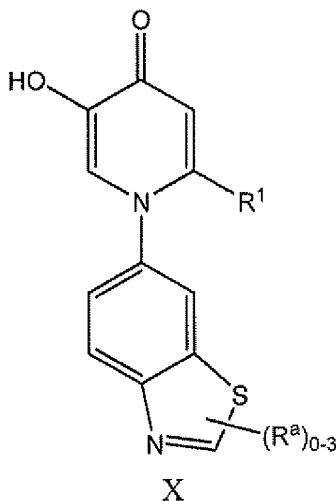
【0046】

本発明のもう 1 つの実施態様は、構造式 X :

【0047】

【化 11】

20



30

[式中、 R^a は環上の炭素または窒素原子に結合することができ、および R^1 および R^a は元来記載された通りである]、またはその医薬上許容される塩、または個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーによって実現される。式 X のサブ実施態様は、 R^1 が水素であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式 X のもう 1 つのサブ実施態様は、 R^1 が NR^2R^3 であって、全ての他の変数が元来記載された通りである場合に実現される。式 X のなおもう 1 つのサブ実施態様は、 R^1 が C_{1-10} アルキルであって、全ての他の変数が元来記載された通りであり、該アルキルがハロ、 OH 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 NR^2R^3 、 CF_3 、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 OC_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキニル、 $-C-C-C_{6-10}$ アリール、 $C(O)NR^2R^3$ 、 $NHSO_2C_{6-10}$ アリール、 $COOR^2$ 、 $C(O)R^2$ 、シアノのうちの 1 から 3 個の基で置換されていてもよく、該アリールおよびヘテロシクリルは R^a のうちの 1 から 3 の基で置換されていてもよい場合に実現される。式 X のなおもう 1 つの実施態様は、 R^1 が水素、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $CH(OH)CH_3$ 、 $(CHR^2)_nC_{6-10}$ アリール、および $(CHR^2)_nC_{6-10}$ ヘテロシクリルから選択される置換されたアルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールは R^a のうちの 1 から 3 の基で置換されていてもよ
40

50

い場合に実現される。式Xのもう1つのサブ実施態様は、水素またはCH(OH)CH₃である場合に実現される。式Xの本発明のさらにもう1つの実施態様は、R^aがC₁₋₆アルキル、ハロゲン、(CH₂)_nCF₃、OR²、(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリル、(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、O(CH₂)_nC₆₋₁₀アリール、またはO(CH₂)_nC₅₋₁₀ヘテロシクリルであり、該アルキル、ヘテロシクリルおよびアリールはR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい場合に実現される。式XのR^aのなおもう1つの実施態様は、アリールおよびヘテロシクリルが、そのいずれもR^bのうちの1から3個の基で置換されていてもよい、ナフチリジン、インドリル、ピラゾリル、ベンゾジオキソリル、ピリジル、フロピリジニル、イソインドリル、ピリドオキサジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロロピリジニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フェニル、インダゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；1,3-ベンゾジオキソール；1-ベンゾチオフェン；1H-インダゾール；1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン；1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン；2,1,3-ベンゾオキサジアゾール；3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン；3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン；フロ[2,3-c]ピリジン；フロ[3,2-b]ピリジン；イミダゾ[1,2-a]ピリジン；イソオキサゾール；キナゾリン；およびチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オンよりなる群から選択される場合に実現される。
10

【0048】

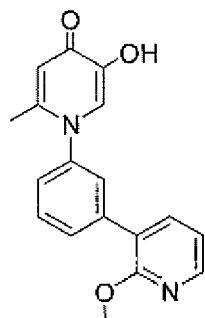
本発明の化合物の例は表1に見出される：

【0049】

【表 1】

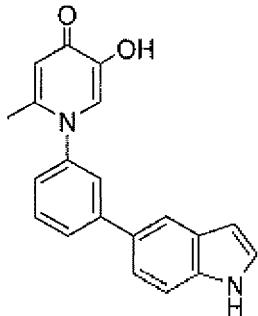
	構造	IUPAC 名称	精密質量 [M+H]+
1		5-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-モルホリン-4-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン	計算値 303.1、 実測値 303.1
2		1-(3,5-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4(1H)-オン	計算値 246.1、 実測値 246.1
3		5-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-メトキシフェニル)ピリジン-4(1H)-オン	計算値 248.0、 実測値 248.0
4		1-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4(1H)-オン	計算値 261.1、 実測値 261.1
5		5-ヒドロキシ-2-メチル-1-[3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン	計算値 310.1、 実測値 310.1

6



5-ヒドロキシ-1-[3-(2-メチルフェニル)-2-メチルピリジン-4(1H)-オル
計算値 309.1、
実測値 309.1

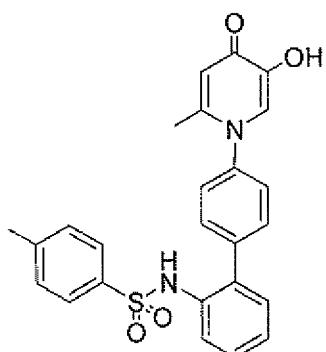
7



10

5-ヒドロキシ-1-[3-(1H-インドール-5-イル)フェニル]-2-メチルピリジン-4(1H)-オル
計算値 317.1、
実測値 317.1

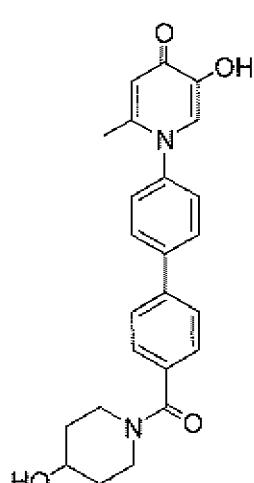
8



20

N-[4'-(5-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビフェニル-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
計算値 447.1、
実測値 447.1

9

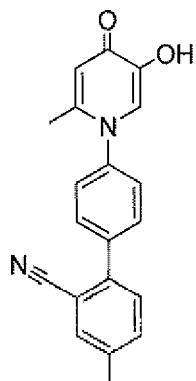


30

5-ヒドロキシ-1-[4'-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)カルボニル]ビフェニル-4-イル}-2-メチルピリジン-4(1H)-オル
計算値 405.1、
実測値 405.1

40

10

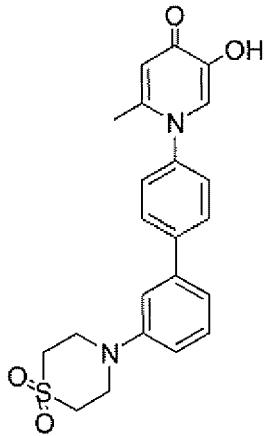


4'-5-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキサピリジン-1(4H)-イル-4-メチルビフェニル-2-カルボニトリル

計算値 317.1、
実測値 317.1

10

11

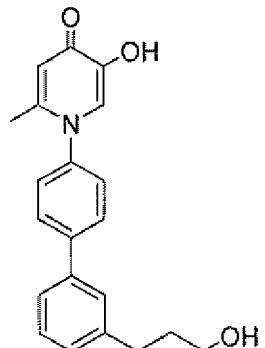


1-[3'-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)ビフェニル-4-イル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン-4(1H)-オン

計算値 411.1、
実測値 411.1

20

12

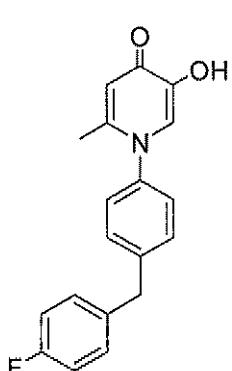


5-ヒドロキシ-1-[3'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-4-イル]-2-メチルピリジン-4(1H)-オン

計算値 336.1、
実測値 336.1

30

13

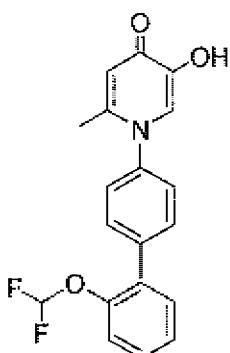


1-[4-(4-フルオロベンジル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン-4(1H)-オン

計算値 310.1、
実測値 310.1

40

14



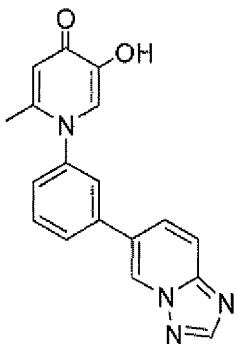
1-[2'-(ジフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン-4(1H)-オ

計算値 344.1、
実測値 344.1

✓

10

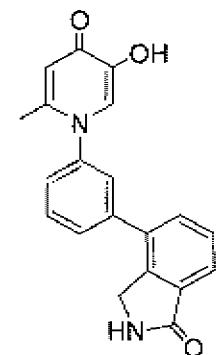
15



5-ヒドロキシ-2-メチル-1-(3-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 319.1、
実測値 319.1

16

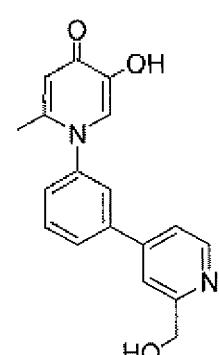


4-[3-(5-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

計算値 333.1、
実測値 333.1

20

17

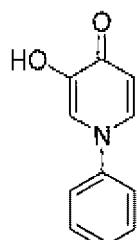


5-ヒドロキシ-1-{3-[2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル]フェニル}-2-メチルピリジン-4(1H)-オン

計算値 309.1、
実測値 309.1

30

18

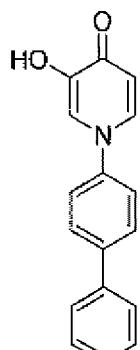


3-ヒドロキシ-1-フェニルピリジン-4(1H)-オン

計算値 188.0、
実測値 188.0

40

19

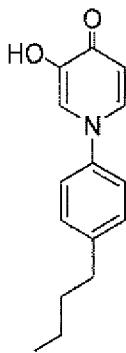


1-ビフェニル-4-イル-3-
ヒドロキシピリジン
-4(1H)-オン

計算値 264.1、
実測値 264.1

10

20

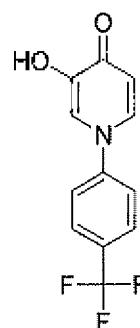


1-(4-ブチルフェニル)-3-
ヒドロキシピリジン
-4(1H)-オン

計算値 244.1、
実測値 244.1

20

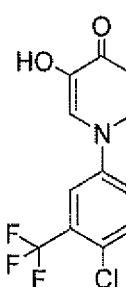
21



3-ヒドロキシ-1-[4-(トリ
フルオロメチル)フェニ
ル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 256.2、
実測値 256.2

22

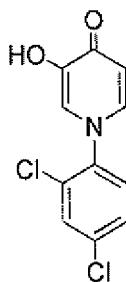


1-[4-クロロ-3-(トリフル
オロメチル)フェニ
ル]-3-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 290.0、
実測値 290.0

30

23

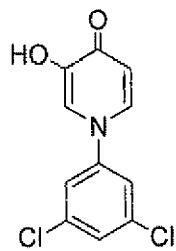


1-(2,4-ジクロロフェニ
ル)-3-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 255.9、
実測値 255.9

40

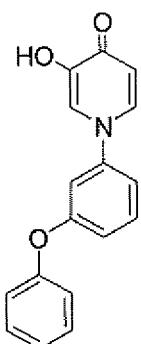
24



1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 255.9、
実測値 255.9

25

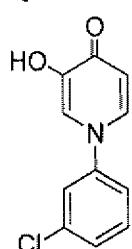


3-ヒドロキシ-1-(3-フェノキシフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 280.0、
実測値 280.0

10

26

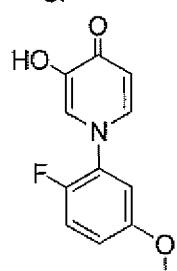


1-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 222.0、
実測値 222.0

20

27

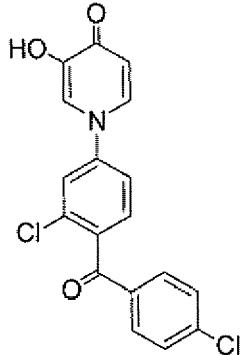


1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 236.0、
実測値 236.0

30

28

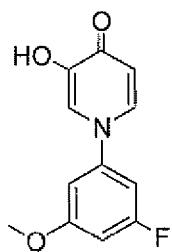


1-{3-クロロ-4-[4-クロロフェニル]カルボニル}-3-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 360.0、
実測値 360.0

40

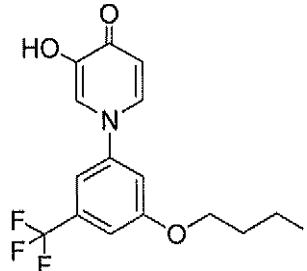
29



1-(3-フルオロ-5-メトキ
シフェニル)-3-ヒドロキ
シピリジン-4(1H)-オン

計算値 236.0、
実測値 236.0

30

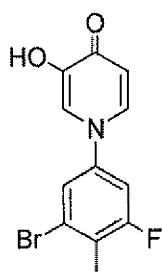


1-[3-ブトキシ-5-(トリフ
ルオロメチル)フェニ
ル]-3-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 328.1、
実測値 328.1

10

31

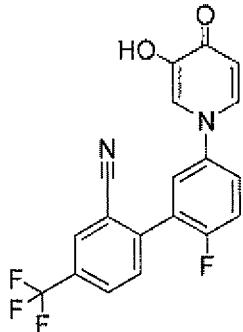


1-(3-ブロモ-5-フルオロ
-4-メチルフェニル)-3-
ヒドロキシピリジン
-4(1H)-オン

計算値 297.9、
実測値 297.9

20

32

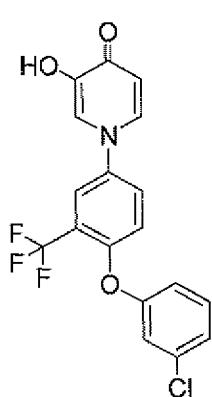


2'-フルオロ-5'-(3-ヒドロ
キシ-4-オキソピリジン
-1(4H)-イル)-4-(トリフ
ルオロメチル)ビフェニ
ル-2-カルボニトリル

計算値 375.0、
実測値 375.0

30

33

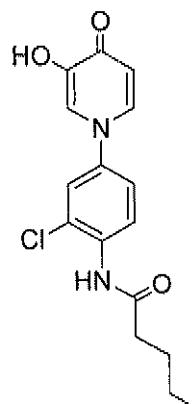


1-[4-(3-クロロフェノキ
シ)-3-(トリフルオロメ
チル)フェニル]-3-ヒド
ロキシピリジン-4(1H)-
オン

計算値 382.0、
実測値 382.0

40

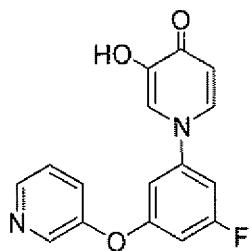
34



N-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)フェニル]ペンタナミド
計算値 321.1、
実測値 321.1

10

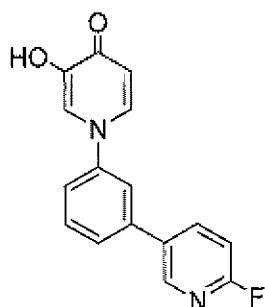
35



1-[3-フルオロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン
計算値 299.0、
実測値 299.0

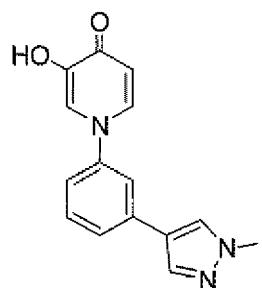
20

36



1-[3-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-3-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン
計算値 283.0、
実測値 283.0

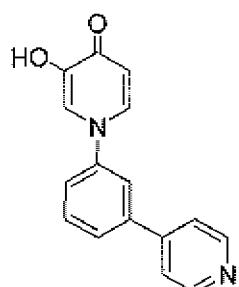
37



3-ヒドロキシ-1-[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン
計算値 268.1、
実測値 268.1

30

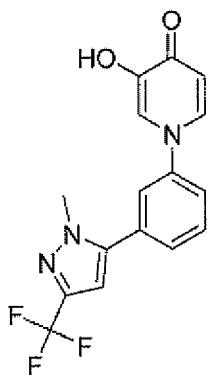
38



3-ヒドロキシ-1-(3-ピリジン-4-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン
計算値 265.0、
実測値 265.0

40

39

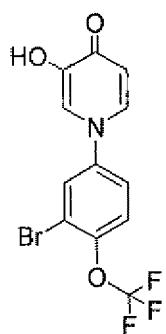


3-ヒドロキシ-1-[3-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 336.0、
実測値 336.0

10

40

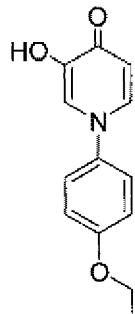


1-[3-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 349.9、
実測値 349.9

20

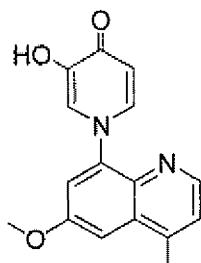
41



1-(4-エトキシフェニル)-3-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 232.0、
実測値 232.0

42

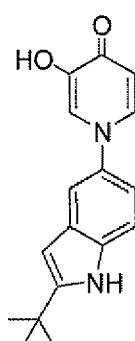


3-ヒドロキシ-1-(6-メトキシ-4-メチルキノリン-2-イル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 283.1、
実測値 283.1

30

43

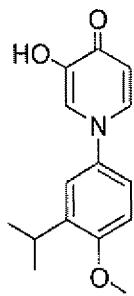


1-(2-tert-ブチル-1H-インドール-5-イル)3-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 283.1、
実測値 283.1

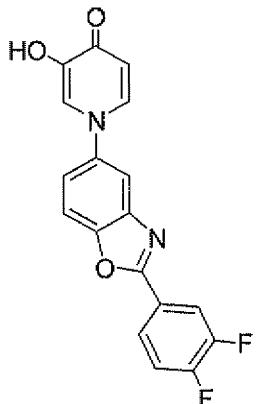
40

44



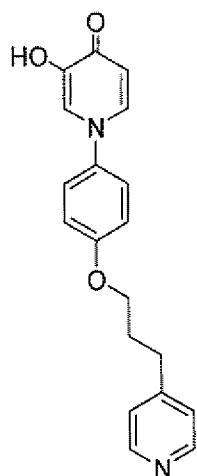
3-ヒドロキシ-1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]ピリジン
-4(1H)-オン
計算値 260.1、
実測値 260.1

45



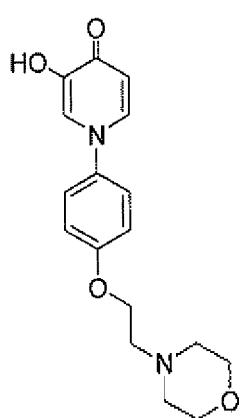
1-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-3-ヒドロキシピリジン
-4(1H)-オン
計算値 341.0、
実測値 341.0

46



3-ヒドロキシ-1-[4-(3-ピリジン-4-イルプロポキシ)フェニル]ピリジン
-4(1H)-オン
計算値 323.1、
実測値 323.1

47



3-ヒドロキシ-1-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]ピリジン
-4(1H)-オン
計算値 317.1、
実測値 317.1

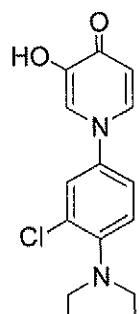
10

20

30

40

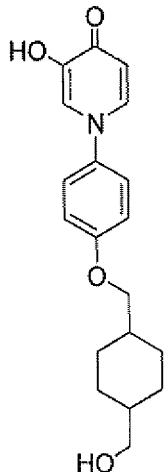
48



1-[3-クロロ-4-(ジエチル
アミノ)フェニル]-3-ヒドロキシピリジン
-4(1H)-オン

計算値 293.1、
実測値 293.1

49

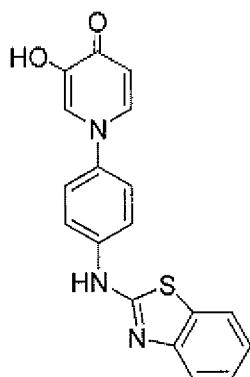


3-ヒドロキシ
-1-[(4-[(4-ヒドロキシメ
チル)シクロヘキシル]メ
トキシ)フェニル]ピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 330.1、
実測値 330.1

10

50

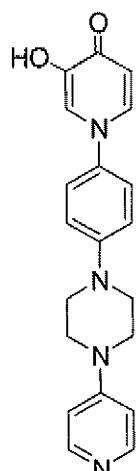


1-[4-(1,3-ベンゾチアゾ
ール-2-イルアミノ)フェ
ニル]-3-ヒドロキシピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 336.0、
実測値 336.0

20

51



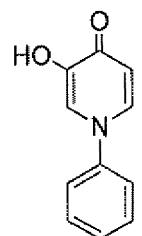
3-ヒドロキシ-1-[4-(4-ビ
リジン-4-イルピペラジ
ン-1-イル)フェニル]ピ
リジン-4(1H)-オン

計算値 349.1、
実測値 349.1

30

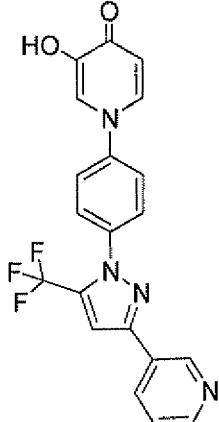
40

52



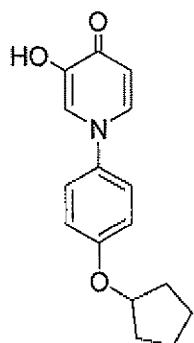
1-[4-(ジメチルアミノ)
フェニル]-3-ヒドロキシ
ピリジン-4(1H)-オン
計算値 231.1、
実測値 231.1

53



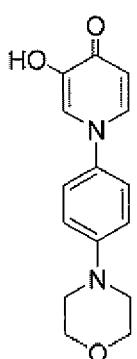
3-ヒドロキシ-1-[4-[3-ビ
リジン-3-イル-5-(トリ
フルオロメチル)-1H-ピ
ラゾール-1-イル]フェニ
ル]ピリジン-4(1H)-オン
計算値 399.1、
実測値 399.1

54



1-[4-(シクロペンチルオ
キシ)フェニル]-3-ヒド
ロキシピリジン-4(1H)-
オン
計算値 272.1、
実測値 272.1

55



3-ヒドロキシ-1-(4-モル
ホリン-4-イルフェニル)
ピリジン-4(1H)-オン
計算値 273.1、
実測値 273.1

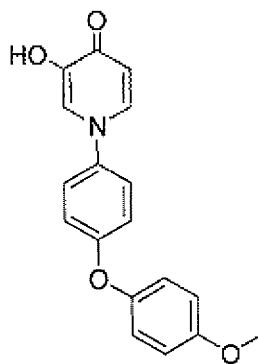
10

20

30

40

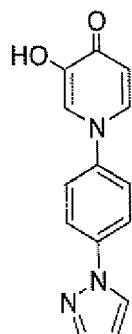
56



3-ヒドロキシ-1-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]ピリジン-4(1H)-オーン
計算値 310.1、実測値 310.1

10

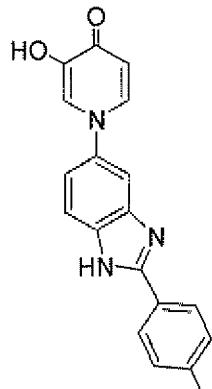
57



3-ヒドロキシ-1-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オーン
計算値 254.0、実測値 254.0

20

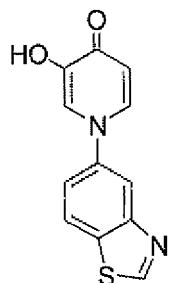
58



3-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチルフェニル)-1H-ベンゾimidazol-5-イル]ピリジン-4(1H)-オーン
計算値 318.1、実測値 318.1

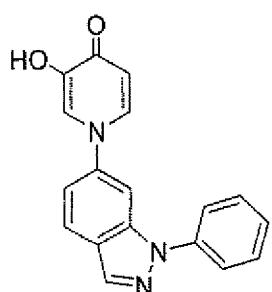
30

59



1-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オーン
計算値 245.0、実測値 245.0

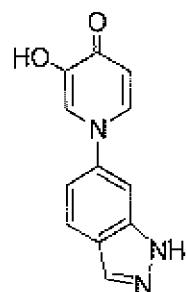
60



3-ヒドロキシ-1-(1-フェニル-1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-4(1H)-オーン
計算値 304.1、実測値 304.1

40

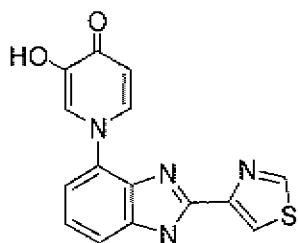
61



3-ヒドロキシ-1-(1H-イ
ンダゾール-6-イル)ピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 228.0、
実測値 228.0

62

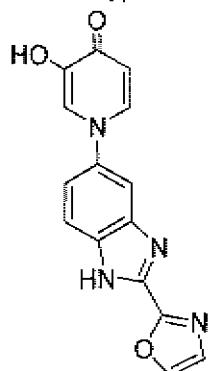


3-ヒドロキシ-1-[2-(1,3-
チアゾール-4-イル)-1H-
ベンゾイミダゾール-4-
イル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 311.0、
実測値 311.0

10

63

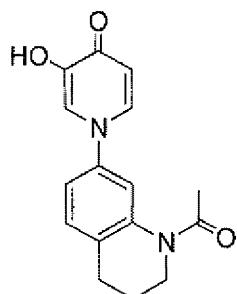


3-ヒドロキシ-1-[2-(1,3-
オキサゾール-2-イル)-1H-
ベンゾイミダゾール-5-
イル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 295.0、
実測値 295.0

20

64

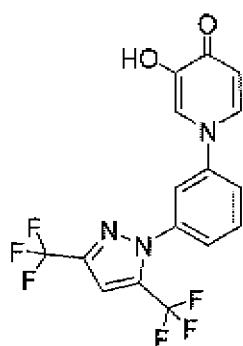


1-(1-アセチル-1,2,3,4-
テトラヒドロキノリン
-7-イル)-3-ヒドロキシ
ピリジン-4(1H)-オン

計算値 285.1、
実測値 285.1

30

65

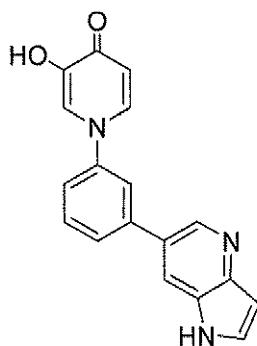


1-[3-[3,5-ビス(トリフル
オロメチル)-1H-ピラゾ
ール-1-イル]フェニ
ル]-3-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 390.0、
実測値 390.0

40

66

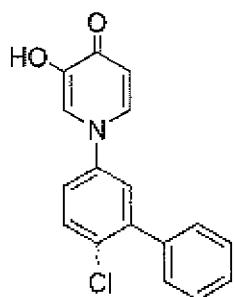


3-ヒドロキシ-1-[3-(1H-
ピリドロ[3,2-b]ピリジン-
-6-イル)フェニル]ピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 304.3、
実測値 304.4

10

67

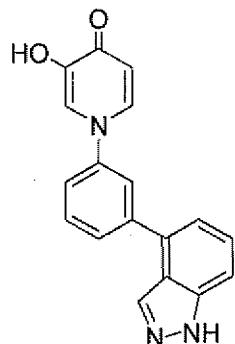


1-(6-クロロビフェニル-
-3-イル)-3-ヒドロキシ
ピリジン-4(1H)-オン

計算値 298.7、
実測値 298.2

20

68

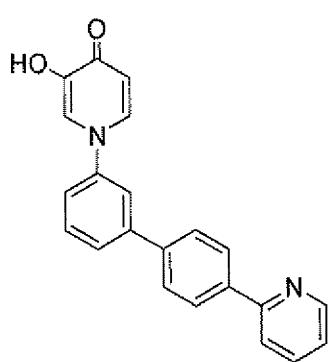


3-ヒドロキシ-1-[3-(1H-
インダゾール-4-イル)フェ
ニル]ピリジン-4(1H)-
オン

計算値 304.1、
実測値 304.1

30

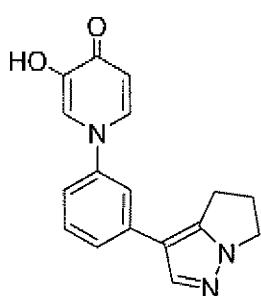
69



3-ヒドロキシ-1-(4'-ピリ
ジン-2-イルビフェニル-
-3-イル)ピリジン-
4(1H)-オン

計算値 341.1、
実測値 341.1

70

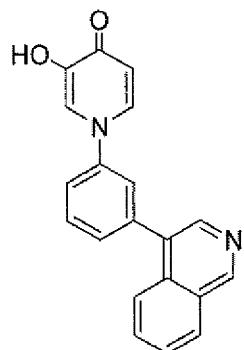


1-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-
ピロロ[1,2-b]ピラゾー
ル-3-イル)フェニル]-3-
ヒドロキシピリジン-
4(1H)-オン

計算値 294.1、
実測値 294.1

40

71

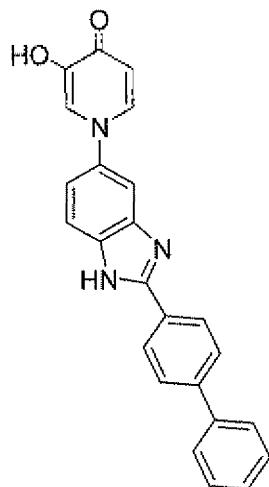


3-ヒドロキシ-1-(3-イソキノリン-4-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 315.1、
実測値 315.1

10

72

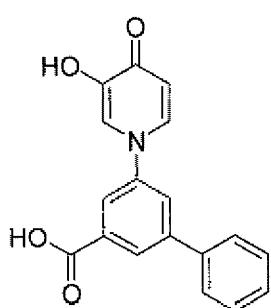


1-(2-ビフェニル-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 380.1、
実測値 380.1

20

73

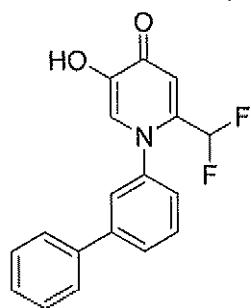


5-(3-ヒドロキシ-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

計算値 308.3、
実測値 308.2

30

74

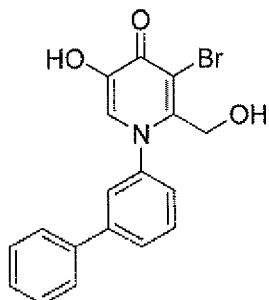


1-ビフェニル-3-イル-2-(ジフルオロメチル)-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 314.3、
実測値 314.3

40

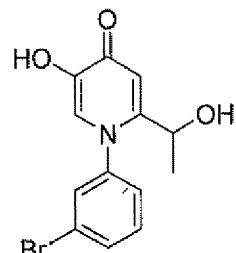
75



1-ビフェニル-3-イル-3-

ブロモ-5-ヒドロキシ 計算値 372.0、
 -2-(ヒドロキシメチル) 実測値 372.0
 ピリジン-4(1H)-オン

76

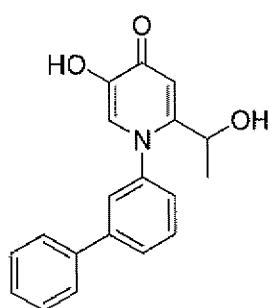


1-(3-ブロモフェニル)-5-

ヒドロキシ-2-(1-ヒドロ キシエチル)ピリジン 計算値 310.0、
 -4(1H)-オン 実測値 310.0

10

77

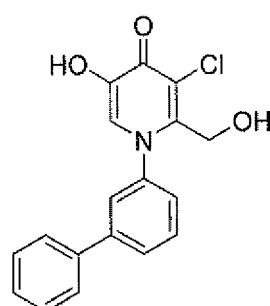


1-ビフェニル-3-イル-5-

ヒドロキシ-2-(1-ヒドロ キシエチル)ピリジン 計算値 308.1、
 -4(1H)-オン 実測値 308.1

20

78

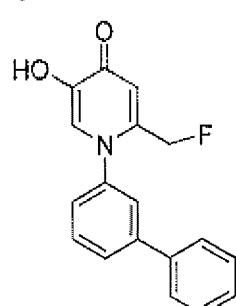


1-ビフェニル-3-イル-3-

クロロ-5-ヒドロキシ 計算値 328.0、
 -2-(ヒドロキシメチル) 実測値 328.0
 ピリジン-4(1H)-オン

30

79

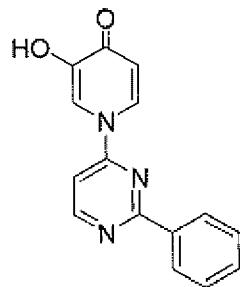


1-ビフェニル-3-イル

-2-(フルオロメチル)-5- ヒドロキシピリジン 計算値 296.1、
 -4(1H)-オン 実測値 296.1

40

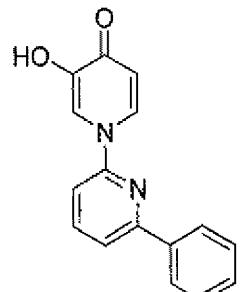
80



3-ヒドロキシ-1-(2-フェニルピリミジン-4-イル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 266.0、
実測値 266.0

81

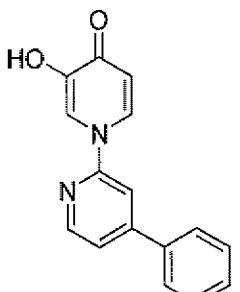


3-ヒドロキシ-6'-フェニル-4H-1,2'-ビピリジン-4-オン

計算値 265.0、
実測値 265.0

10

82

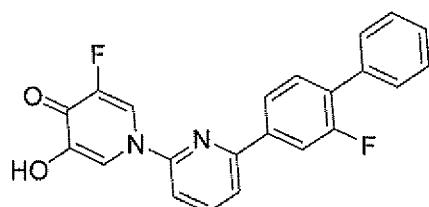


3-ヒドロキシ-4'-フェニル-4H-1,2'-ビピリジン-4-オン

計算値 265.0、
実測値 265.0

20

83

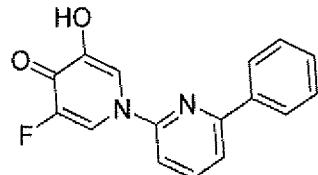


3-フルオロ-6'-(2-フルオロビフェニル-4-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2'-ビピリジン-4-オン

計算値 377.4、
実測値 377.3

30

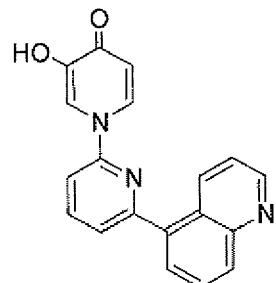
84



3-フルオロ-5-ヒドロキシ-6'-フェニル-4H-1,2'-ビピリジン-4-オン

計算値 283.3、
実測値 283.3

85



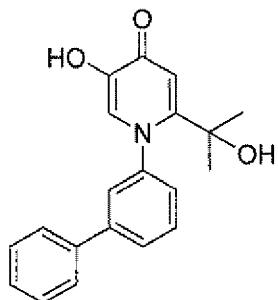
3-ヒドロキシ-6'-キノリ-5-イル-4H-1,2'-ビピリジン-4-オン

計算値 316.1、
実測値 316.1

40

86		6'-(8-フルオロ-2-メチル キノリン-7-イル)-3-ヒ ドロキシ-4H-1,2'-ビピ リジン-4-オン	計算値 348.1、 実測値 348.1
87		6'-(ビフェニル-3-イル-3- ヒドロキシ-4H-1,2'-ビ ピリジン-4-オン	計算値 341.1、 実測値 341.1
88		3-ヒドロキシ-3'-フェニ ル-4H-1,2'-ビピリジン -4-オン	計算値 265.3、 実測値 265.1
89		1-(3-シクロヘキサ-1-エ ン-1-イルフェニル)-5- ヒドロキシ-2-(1-ヒドロ キシエチル)ピリジン -4(1H)-オン	計算値 312.1、 実測値 312.1
90		5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド ロキシエチル)-1-(3-チ オフェン-3-イルフェニ ル)ピリジン-4(1H)- オン	計算値 314.0、 実測値 314.0

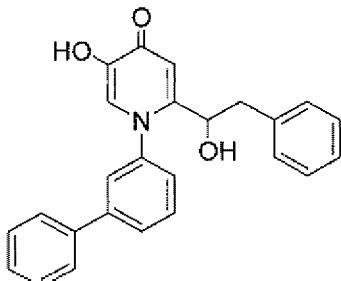
91



1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン-4(1H)-オン
計算値 322.4、
実測値 322.1

10

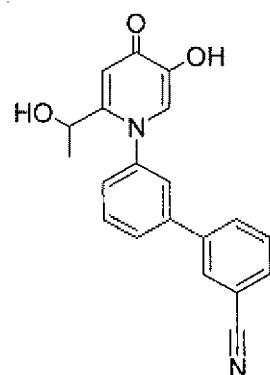
92



1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピリジン-4(1H)-オン
計算値 384.4、
実測値 384.2

10

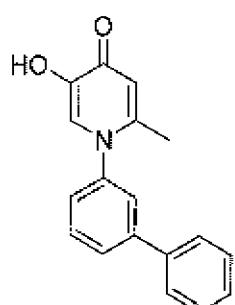
93



3'-(5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)ビフェニル-3-カルボニトリル
計算値 333.1、
実測値 333.1

20

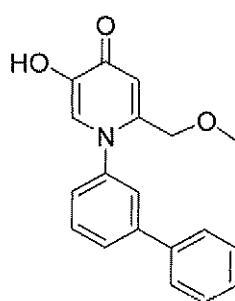
94



1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-メチルピリジン-4(1H)-オン
計算値 278.3、
実測値 277.9

30

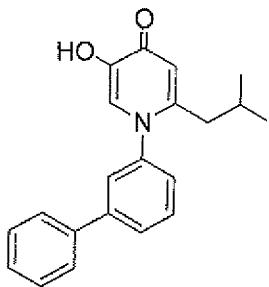
95



1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)ピリジン-4(1H)-オン
計算値 308.3、
実測値 308.1

40

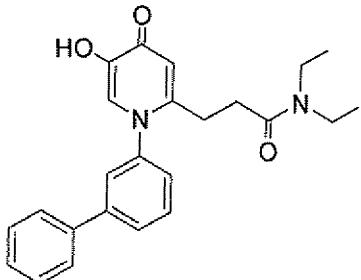
96



1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-(2-メチル
プロピル)ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 320.1、
実測値 320.1

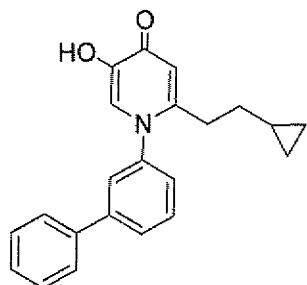
97



3-(1-ビフェニル-3-イル
-5-ヒドロキシ-4-オキソ
-1,4-ジヒドロピリジン
-2-イル)-N,N-ジエチル
プロパナミド

10

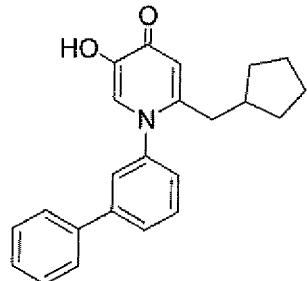
98



1-ビフェニル-3-イル
-2-(2-シクロプロピルエ
チル)-5-ヒドロキシピリ
ジン-4(1H)-オン

20

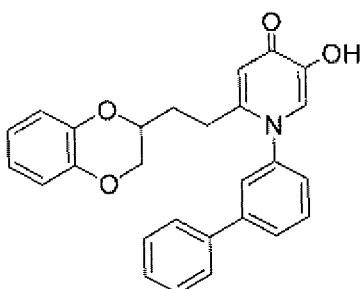
99



1-ビフェニル-3-イル
-2-(シクロペンチルメチ
ル)-5-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

30

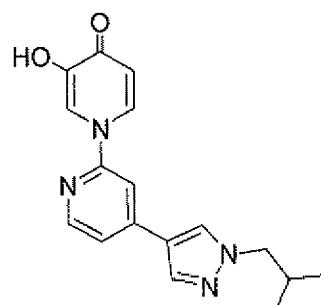
100



1-ビフェニル-3-イル
-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-
ベンゾジオキシン-2-イ
ル)エチル]-5-ヒドロキ
シピリジン-4(1H)-オン

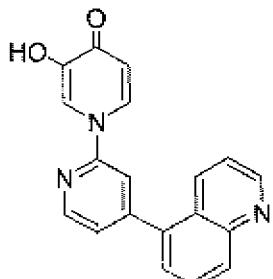
40

106



3-ヒドロキシ-4-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラ
ゾール-4-イル]4H-1,2-ビピリジン-4-オン
計算値 311.1、
実測値 311.1

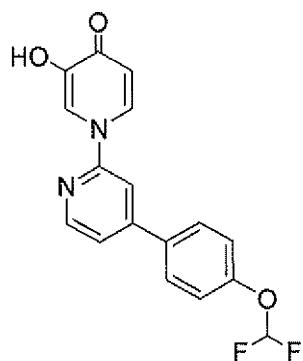
107



3-ヒドロキシ-4'-キノリ
ン-5-イル-4H-1,2'-ビピ
リジン-4-オン
計算値 316.1、
実測値 316.1

10

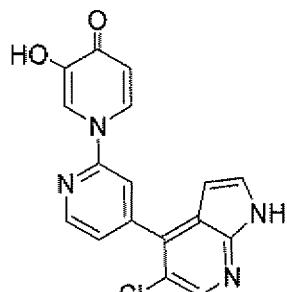
108



4'-[4-(ジフルオロメトキ
シ)フェニル]-3-ヒドロ
キシ-4H-1,2'-ビピリジ
ン-4-オン
計算値 331.0、
実測値 331.0

20

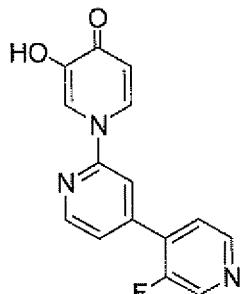
109



4'-[5-クロロ-1H-ピロロ
[2,3-b]ピリジン-4-イ
ル]-3-ヒドロキシ
-4H-1,2'-ビピリジン-4-
オン
計算値 339.0、
実測値 339.0

30

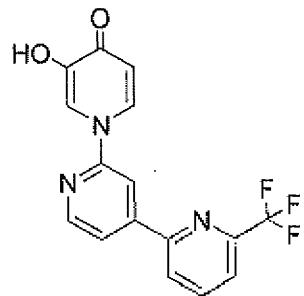
110



3"-フルオロ-3-ヒドロキ
シ-4H-1,2':4",4"-テルピ
リジン-4-オン
計算値 284.0、
実測値 284.0

40

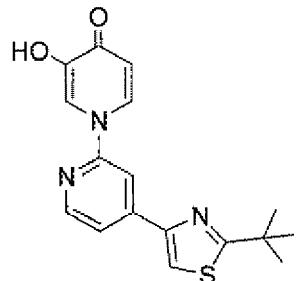
111



3-ヒドロキシ-6"--(トリ
フルオロメチル)-4H-1,2':4',2"-テルビ
リジン-4-オン

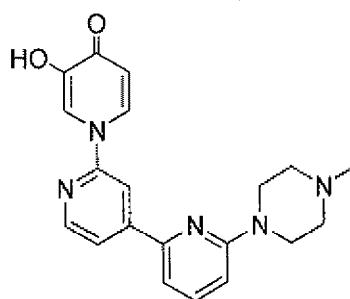
10

112



4'-(2-tert-ブチル-1,3-チ
アゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-4H-1,2'-ビピ
リジン-4-オン

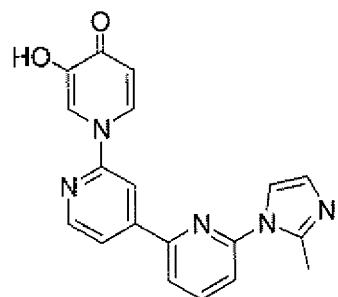
113



3-ヒドロキシ-6"--(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-1,2':4',2"-テルビ
リジン-4-オン

20

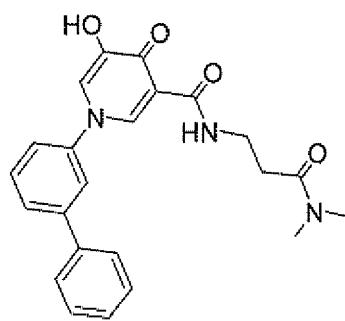
114



3-ヒドロキシ-6"--(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-4H-1,2':4',2"-テル
ビリジン-4-オン

30

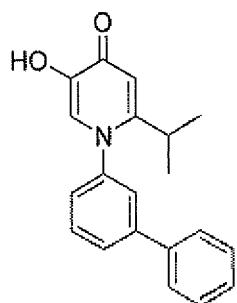
115



1-ビフェニル-3-イル-N-[3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

116

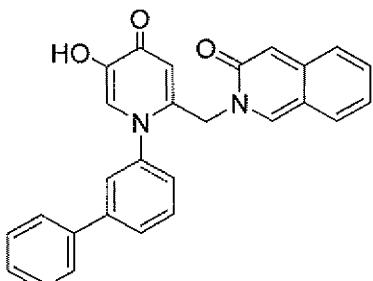


1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-(1-メチル
エチル)ピリジン-4(1H)-
オン

計算値 306.1、
実測値 306.1

10

117

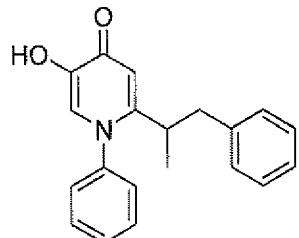


2-[(1-ビフェニル-3-イル-
5-ヒドロキシ-4-オキソ-
1,4-ジヒドロピリジン-
2-イル)メチル]イソキ-
ノリン-3(2H)-オン

計算値 421.1、
実測値 421.1

20

118

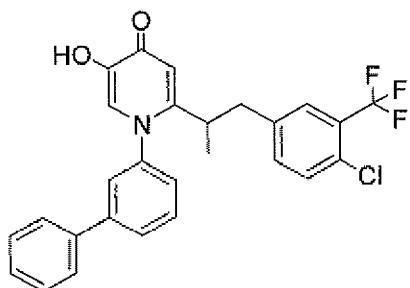


5-ヒドロキシ-2-(1-メチ-
ル-2-フェニルエチ-
ル)-1-フェニルピリジン-
4(1H)-オン

計算値 306.1、
実測値 306.1

20

119

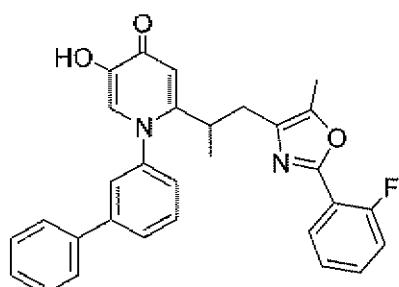


1-ビフェニル-3-イル-
2-{2-[4-クロロ-3-(トリ-
フルオロメチル)フェニ-
ル]-1-メチルエチル}-5-
ヒドロキシピリジン-
4(1H)-オン

計算値 484.1、
実測値 484.1

30

120

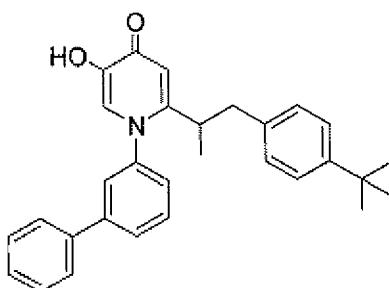


1-ビフェニル-3-イル-
2-{2-[2-(2-フルオロ-
フェニル)-5-メチル-1,3-オ-
キサゾール-4-イル]-1-
メチルエチル}-5-ヒドロ-
キシピリジン-4(1H)-オ-
ン

計算値 481.1、
実測値 481.1

40

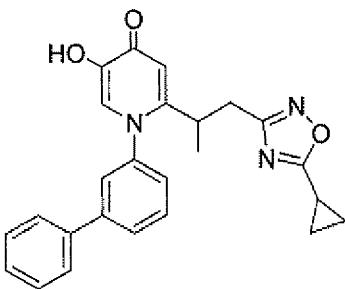
121



1-ビフェニル-3-イル-
2-{2-(4-tert-ブチル-
フェニル)-1-メチルエチ-
ル}-5-ヒドロキシピリジ-
ン-4(1H)-オン

計算値 438.2、
実測値 438.2

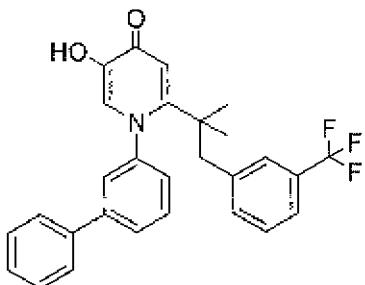
122



1-ビフェニル-3-イル
-2-[2-(5-シクロプロピル
-1,2,4-オキサジアゾー
ル-3-イル)-1-メチルエ
チル]-5-ヒドロキシピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 414.1、
実測値 414.1

123

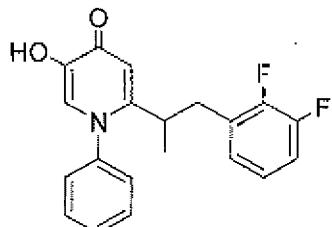


1-ビフェニル-3-イル
-2-[3-(トリフルオロメ
チル)フェニル]エチ
ル}-5-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 464.1、
実測値 464.1

10

124

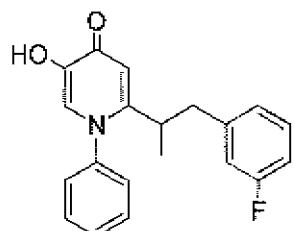


2-[2-(2,3-ジフルオロ
フェニル)-1-メチルエチ
ル]-5-ヒドロキシ-1-フ
エニルピリジン-4(1H)-
オン

計算値 342.1、
実測値 342.1

20

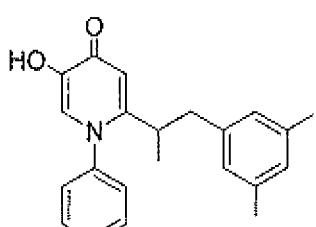
125



2-[2-(3-フルオロフェニ
ル)-1-メチルエチル]-5-
ヒドロキシ-1-フェニル
ピリジン-4(1H)-オン

計算値 324.1、
実測値 324.1

126

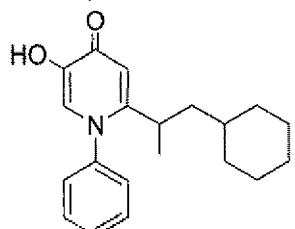


2-[2-(3,5-ジメチルフェ
ニル)-1-メチルエチ
ル]-5-ヒドロキシ-1-フ
エニルピリジン-4(1H)-
オン

計算値 334.1、
実測値 334.1

30

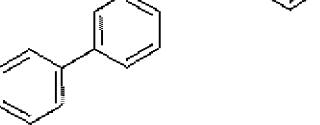
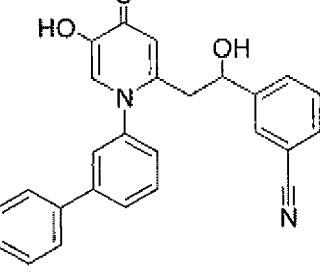
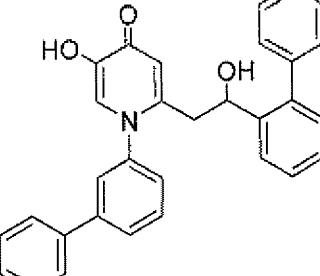
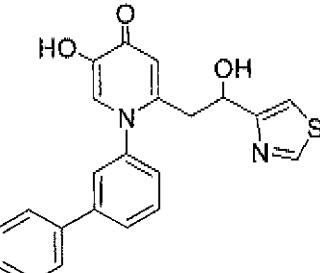
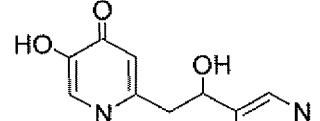
127



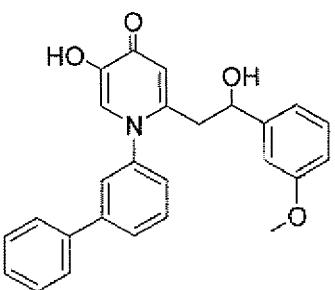
2-(2-シクロヘキシル-1-
メチルエチル)-5-ヒドロ
キシ-1-フェニルピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 312.1、
実測値 312.1

40

128		1-ビフェニル-3-イル -2-[2-(2-フルオロフェニ ル)-2-ヒドロキシエチ ル]-5-ヒドロキシピリジ ン-4(1H)-オン	計算値 402.1、 実測値 402.1
129		3-[2-(1-ビフェニル-3-イル-5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル)-1-ヒドロキシエチル]ベンゾニトリル	計算値 409.1、 実測値 409.1
130		1-ビフェニル-3-イル -2-(2-ビフェニル-2-イル -2-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシピリジ ン-4(1H)-オン	計算値 460.1、 実測値 460.1
131		1-ビフェニル-3-イル-5- ヒドロキシ-2-[2-ヒドロ キシ-2-(1,3-チアゾール -4-イル)エチル]ピリジ ン-4(1H)-オン	計算値 391.1、 実測値 391.1
132		1-ビフェニル-3-イル-5- ヒドロキシ-2-[2-ヒドロ キシ-2-(2-メトキシピリ ミジン-5-イル)エチル] ピリジン-4(1H)-オン	計算値 416.1、 実測値 416.1

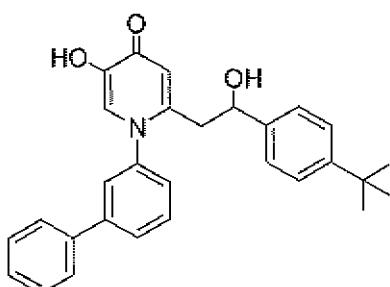
133



1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-[2-ヒドロ
キシ-2-(3-メトキシフェ
ニル)エチル]ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 414.1、
実測値 414.1

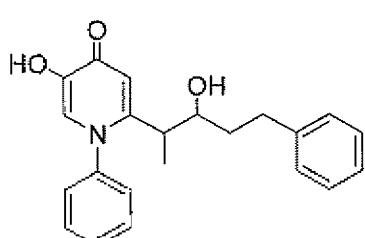
134



1-ビフェニル-3-イル
-2-[2-(4-tert-ブチルフェ
ニル)-2-ヒドロキシエチ
ル]-5-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

10

135

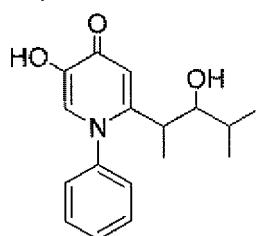


5-ヒドロキシ-2-(2-ヒド
ロキシ-1-メチル-4-フェニ
ルブチル)-1-フェニル
ピリジン-4(1H)-オン

計算値 350.1、
実測値 350.1

20

136

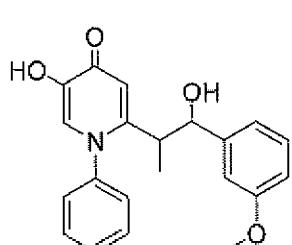


5-ヒドロキシ-2-(2-ヒド
ロキシ-1,3-ジメチルブチ
ル)-1-フェニルピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 288.1、
実測値 288.1

30

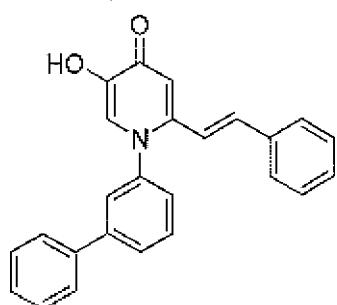
137



5-ヒドロキシ-2-[2-ヒド
ロキシ-2-(3-メトキシフェ
ニル)-1-メチルエチル]-1-フェニルピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 352.1、
実測値 352.1

138

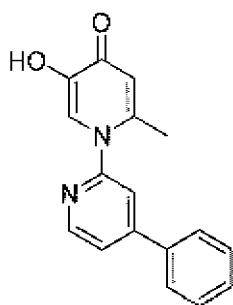


1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-[(E)-2-フ
ェニルエテニル]ピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 366.1、
実測値 366.1

40

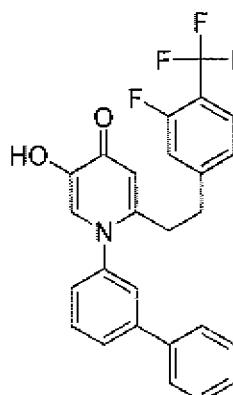
139



5-ヒドロキシ-2-メチル
-4-フェニル-4H-1,2-ビ
ピリジン-4-オン

計算値 279.1、
実測値 279.1

140

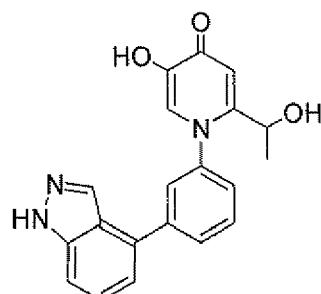


1-ビフェニル-3-イル
-2-{2-[3-フルオロ-4-(ト
リフルオロメチル)フェ
ニル]エチル}-5-ヒドロ
キシピリジン-4(1H)-オ
ン

計算値 454.1、
実測値 454.1

10

141

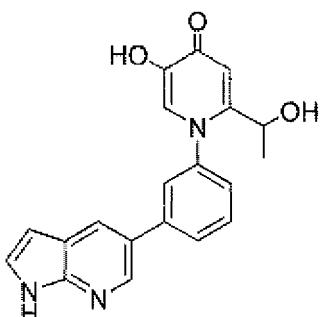


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチ
ル)-1-[3-(1H-インダゾ
ール-4-イル)フェニル]
ピリジン-4(1H)-オン

計算値 348.1、
実測値 348.1

20

142

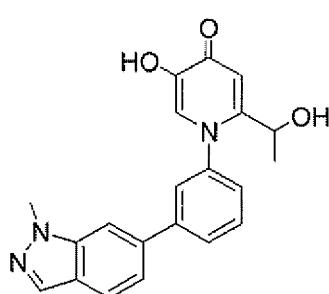


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチ
ル)-1-[3-(1H-ピロロ
[2,3-b]ピリジン-5-イル)
フェニル]ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 348.1、
実測値 348.1

30

143

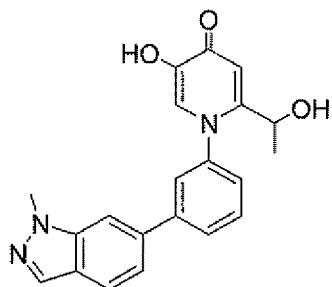


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチル)-1-[3-(1-
メチル-1H-インダゾ
ール-6-イル)フェニル]
ピリジン-4(1H)-オン

計算値 362.1、
実測値 362.1

40

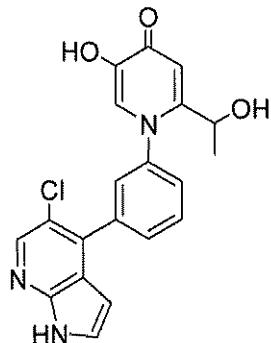
144



5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 362.1、
実測値 362.1

145

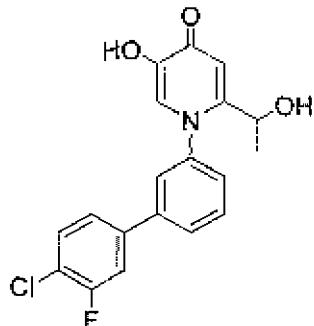


1-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 382.0、
実測値 382.0

10

146

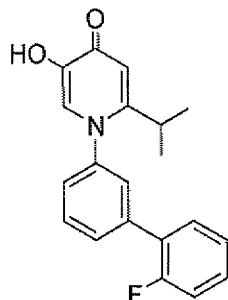


1-(4'-クロロ-3'-フルオロビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 360.0、
実測値 360.0

20

147

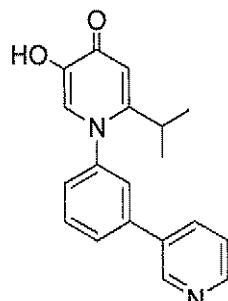


1-(2'-フルオロビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 324.1、
実測値 324.1

30

148

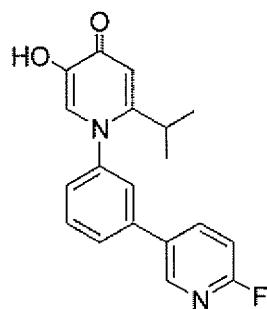


5-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル)-1-(3-ピリジン-3-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 307.1、
実測値 307.1

40

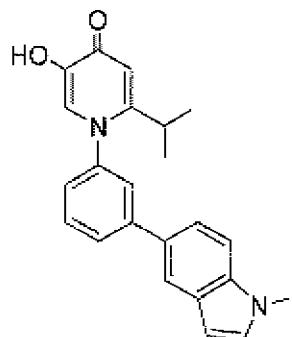
149



1-[3-(6-フルオロピリジン-2-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 325.1、
実測値 325.1

150

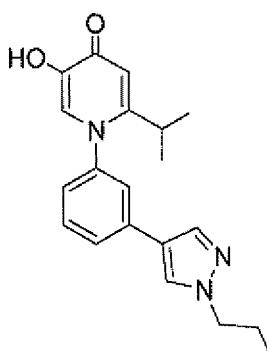


5-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル)-1-[3-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 359.1、
実測値 359.1

10

151

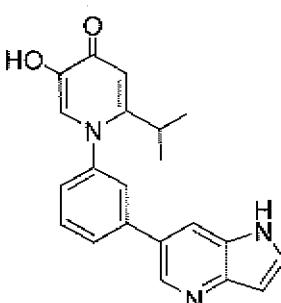


5-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル)-1-[3-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 338.1、
実測値 338.1

20

152

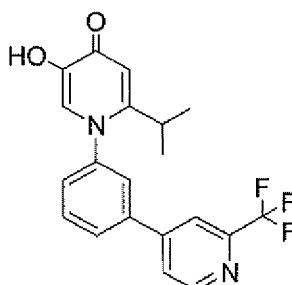


5-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル)-1-[3-(1H-ピラゾロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 346.1、
実測値 346.1

30

153



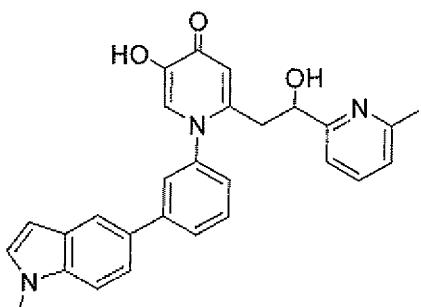
5-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル)-1-[3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-4(4-フルオロフェニル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 375.1、
実測値 375.1

40

154		5-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル)-1-[3-(3-メチル-1-フェニルエチル)-4-ピリジン-6-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン 計算値 361.1、 実測値 361.1	10
155		5-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルフェニル)-2-(1-メチルエチル)ピリジン-4(1H)-オン 計算値 346.1、 実測値 346.1	20
156		1-[3-(2-フルオロピリジン-4-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル)ピリジン-4(1H)-オン 計算値 325.1、 実測値 325.1	20
157		5-ヒドロキシ-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチルピリジン-2-イル)エチル]-1-(4-メチルビフェニル-3-イル)ピリジン-4(1H)-オン 計算値 413.1、 実測値 413.1	30
158		1-[3-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチルピリジン-2-イル)エチル]ピリジン-4(1H)-オン 計算値 418.1、 実測値 418.1	40

159

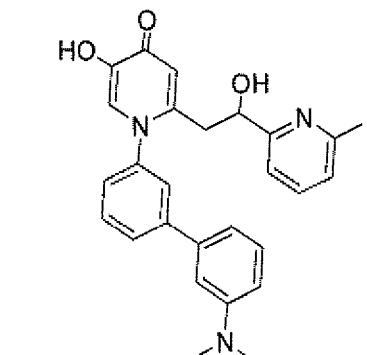


5-ヒドロキシ-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル]-1-[3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オーン

計算値 452.1、
実測値 452.1

10

160

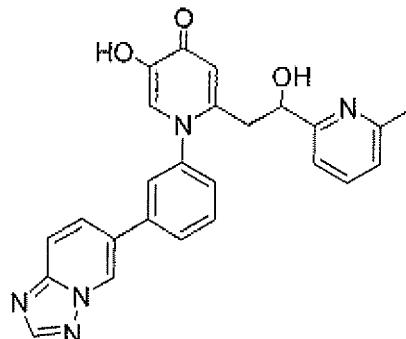


1-[3'-(ジメチルアミノ)ビフェニル-3-イル]-5-ヒドロキシ-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル]ピリジン-4(1H)-オーン

計算値 442.2、
実測値 442.2

20

161

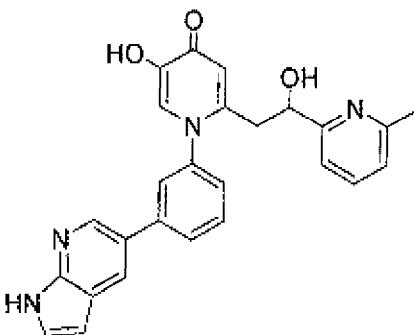


5-ヒドロキシ-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル]-1-[3-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オーン

計算値 440.1、
実測値 440.1

30

162

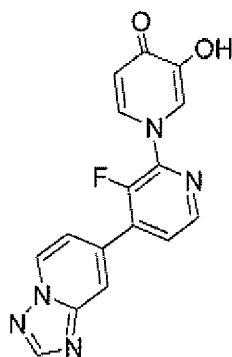


5-ヒドロキシ-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル]-1-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オーン

計算値 439.1、
実測値 439.1

40

168

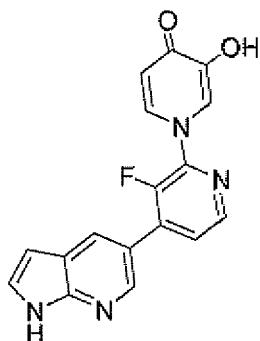


3'-フルオロ-3-ヒドロキ
シ-4'-(1,2,4トリアゾロ
[1,5-a]ピリジン-7-イル
-4H-1,2'ビピリジン-4-
オン

計算値 324.0、
実測値 324.0

10

169

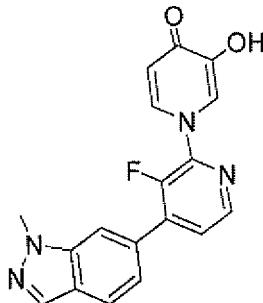


3'-フルオロ-3-ヒドロキ
シ-4'-(1H-ピロロ[2,3-b]
ピリジン-5-イル)-4H-1,2'ビピリジン
-4-オン

計算値 323.0、
実測値 323.0

20

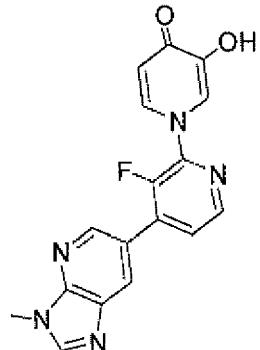
170



3'-フルオロ-3-ヒドロキ
シ-4'-(1-メチル-1H-イン
ダゾール-6-イル)-4H-1,2'ビピリジン
-4-オン

計算値 337.1、
実測値 337.1

171

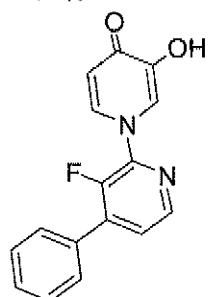


3'-フルオロ-3-ヒドロキ
シ-4'-(3-メチル-3H-イミ
ダゾ[4,5-b]ピリジン-6-
イル)-4H-1,2'ビピリジ
-4-オン

計算値 338.1、
実測値 338.1

30

172

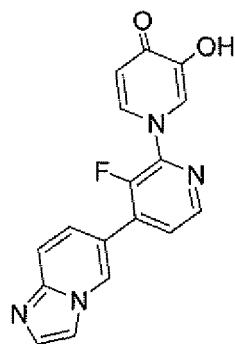


3'-フルオロ-3-ヒドロキ
シ-4'-(フェニル-4H-1,2'
ビピリジン-4-オン

計算値 283.0、
実測値 283.0

40

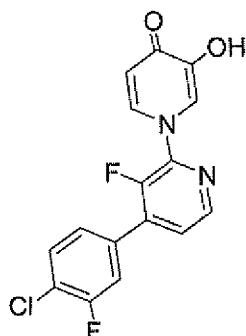
173



3'-フルオロ-3-ヒドロキシ-4'-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル-4H-1,2-ビピリジン-4-オン
 計算値 323.0、
 実測値 323.0

10

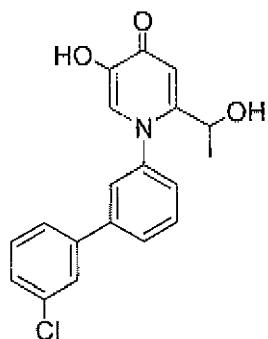
174



4'-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3'-フルオロ-3-ヒドロキシ-4H-1,2-ビピリジン-4-オン
 計算値 335.0、
 実測値 335.0

20

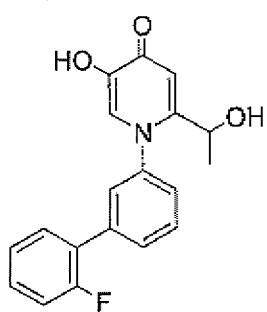
175



1-(3'-クロロビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン
 計算値 342.0、
 実測値 342.0

30

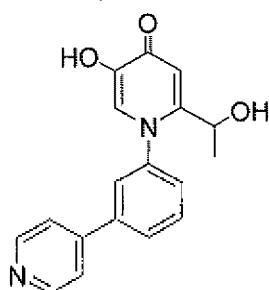
176



1-(2'-フルオロビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン
 計算値 326.1、
 実測値 326.1

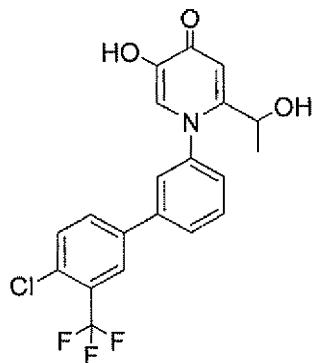
40

177



5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-(3-ピリジン-4-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン
 計算値 309.1、
 実測値 309.1

178

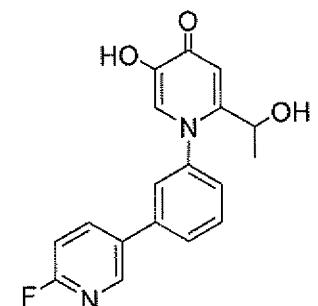


1-[4'-クロロ-3'-トリフルオロメチル]ビフェニル-3-イル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 410.0、
実測値 410.0

10

179

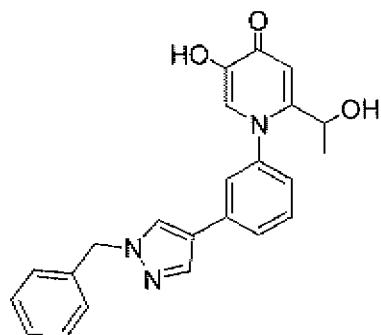


1-[3-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 327.1、
実測値 327.1

20

180

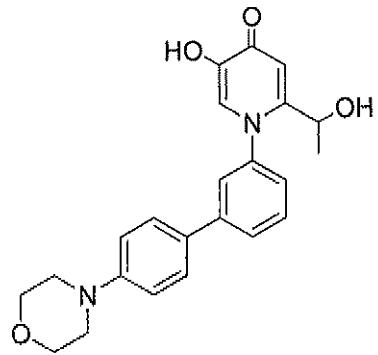


1-[3-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 388.1、
実測値 388.1

30

181

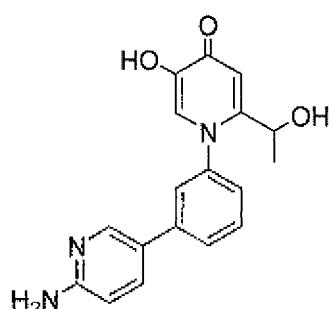


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-(4'-モルホリン-4-イルビフェニル-3-イル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 393.1、
実測値 393.1

40

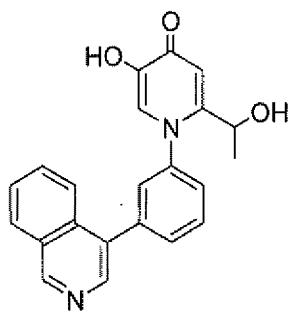
182



1-[3-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 324.1、
実測値 324.1

183

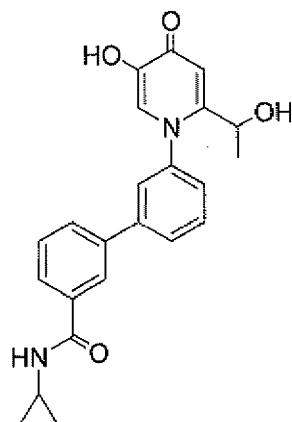


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-(3-イソキノリン-4-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オ

計算値 359.1、
実測値 359.1

ン

184

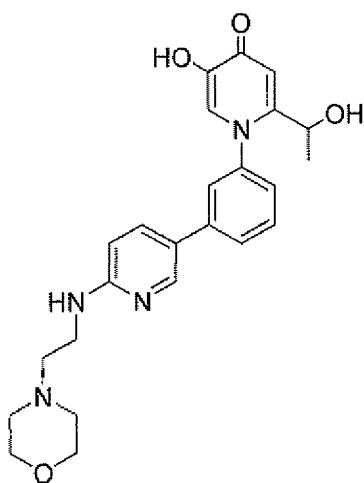


N-シクロプロピル
-3'-[5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-オキソピリジン-1(4H)-イル]ビフェニル-3-カルボキサミド

計算値 391.1、
実測値 391.1

10

185

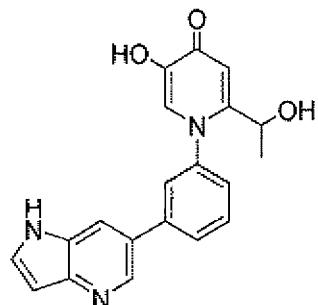


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-(3-{6-[(2-モルホリノ-4-イルエチル)アミノ]ピリジン-3-イル}フェニル)ピリジン-4(1H)-オノン

計算値 437.2、
実測値 437.2

20

186



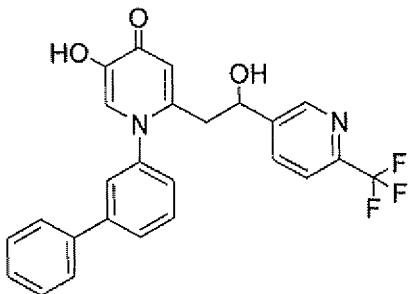
5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オノン

計算値 348.1、
実測値 348.1

30

40

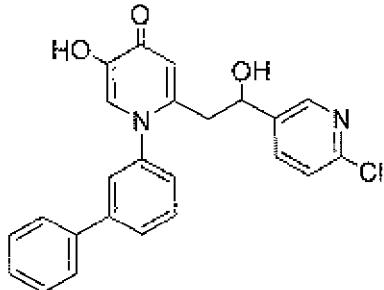
192



1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-[2-ヒドロ
キシ-2-[6-(トリフルオ
ロメチル)ピリジン-3-イ
ル]エチル}ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 453.1、
実測値 453.1

193

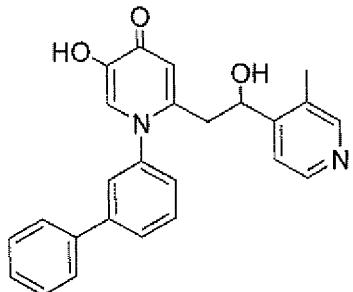


1-ビフェニル-3-イル
-2-[2-(6-クロロピリジン
-3-イル)-2-ヒドロキシ
エチル]-5-ヒドロキシピ
リジン-4(1H)-オン

計算値 419.1、
実測値 419.1

10

194

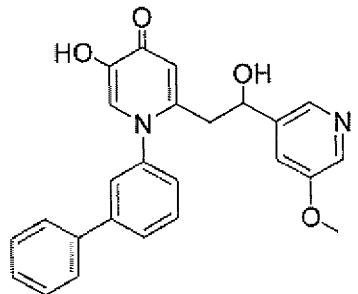


1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-[2-ヒドロ
キシ-2-(3-メチルピリジ
ン-4-イル)エチル]ピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 399.1、
実測値 399.1

20

195

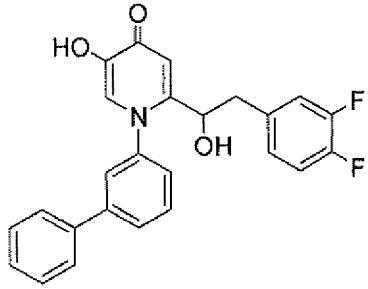


1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-[2-ヒドロ
キシ-2-(5-メトキシピリ
ジン-3-イル)エチル]ピ
リジン-4(1H)-オン

計算値 415.1、
実測値 415.1

30

196

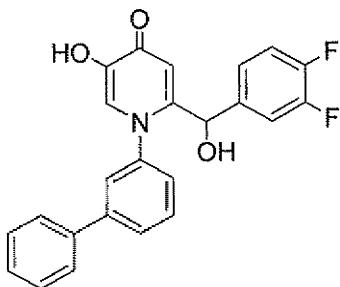


1-ビフェニル-3-イル
-2-[2-(3,4-ジフルオロブ
エニル)-1-ヒドロキシエ
チル]-5-ヒドロキシピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 420.1、
実測値 420.1

40

197

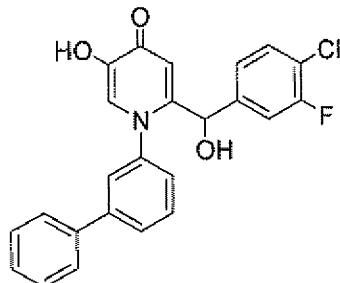


1-ビフェニル-3-イル
-2-[(3,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 406.1、
実測値 406.1

10

198

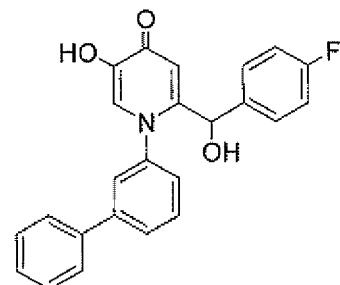


1-ビフェニル-3-イル
-2-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 422.0、
実測値 422.0

10

199

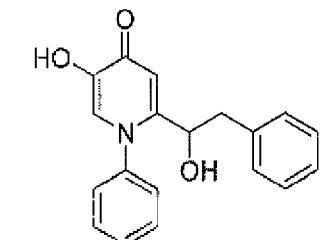


1-ビフェニル-3-イル
-2-[(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 388.1、
実測値 388.1

20

200

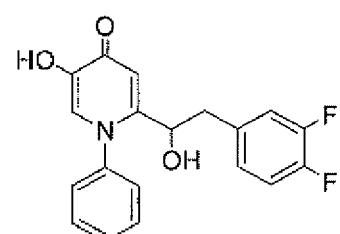


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1-フェニルピリジン-4(1H)-オン

計算値 308.1、
実測値 308.1

30

201

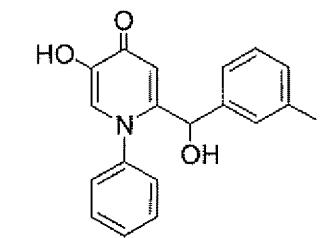


2-[(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-5-ヒドロキシ-1-フェニルピリジン-4(1H)-オン

計算値 344.1、
実測値 344.1

30

202



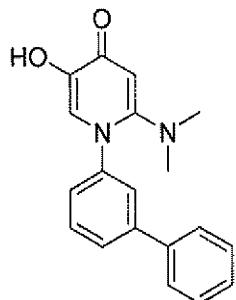
5-ヒドロキシ-2-[ヒドロキシ(3-メチルフェニル)メチル]-1-フェニルピリジン-4(1H)-オン

計算値 308.1、
実測値 308.1

40

203		5-ヒドロキシ-2-[ヒドロキシ(3-メトキシフェニル)メチル]-1-フェニルピリジン-4(1H)-オン	計算値 324.1、 実測値 324.1	
204		5-ヒドロキシ-2-[1-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)エチル]-1-フェニルピリジン-4(1H)-オン	計算値 322.1、 実測値 322.1	10
205		3-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-2-オキソ-4-フェニルブチル)エチル]ベンゾニトリル	計算値 333.1、 実測値 333.1	
206		5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(1H-インダゾール-4-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン	計算値 348.1、 実測値 348.1	20
207		5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(1H-インダゾール-4-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン	計算値 348.1、 実測値 348.1	30

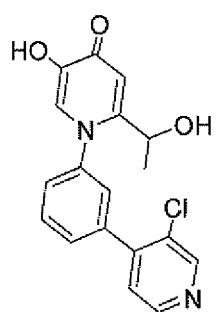
208



1-ビフェニル-3-イル
-2-(ジメチルアミノ)-5-
ヒドロキシピリジン
-4(1H)-オン

計算値 307.4、
実測値 307.4

209

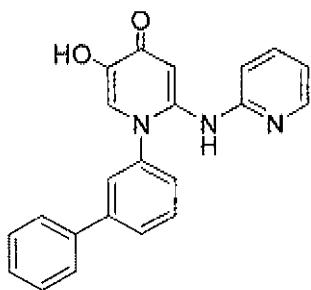


1-[3-(3-クロロピリジン-
4-イル)フェニル]-5-ヒ
ドロキシ-2-(1-ヒドロキ
シエチル)ピリジン
-4(1H)-オン

10

計算値 343.8、
実測値 343.0

210

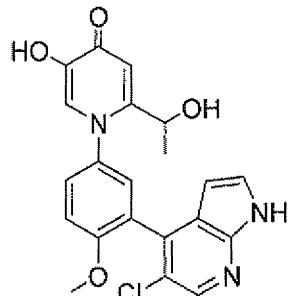


1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-(ピリジン
-2-イルアミノ)ピリジン
-4(1H)-オン

20

計算値 356.4、
実測値 356.4

211

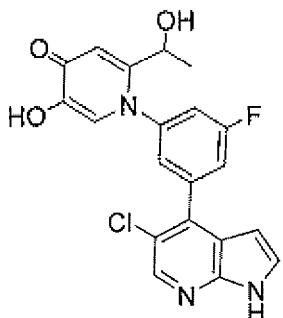


1-[3-(5-クロロ-1H-ピロ
ロ[2,3-b]ピリジン-4-イ
ル)-4-メトキシフェニ
ル]-5-ヒドロキシ-2-(1-
ヒドロキシエチル)ピリ
ジン-4(1H)-オン

30

計算値 412.8、
実測値 412.4

212

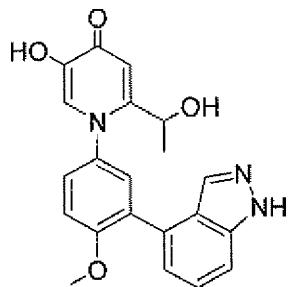


1-[3-(5-クロロ-1H-ピロ
ロ[2,3-b]ピリジン-4-イ
ル)-5-フルオロフェニ
ル]-5-ヒドロキシ-2-(1-
ヒドロキシエチル)ピリ
ジン-4(1H)-オン

40

計算値 400.8、
実測値 400.0

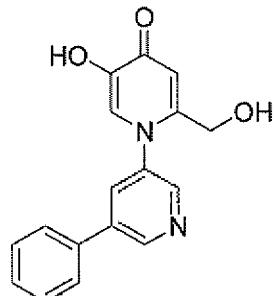
213



5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(1H-インダゾール-4-イル)-4-メトキシフェニル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 378.4、
実測値 378.4

214

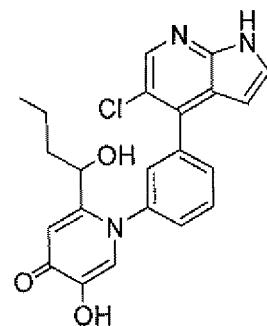


5-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-5'-フェニル-4H-1,3'-ビピリジン-4-オン

計算値 295.1、
実測値 295.1

10

215

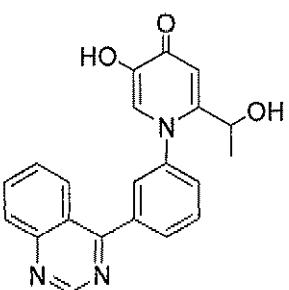


1-[3-(5-クロロ-1H-ピラゾロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシブチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 410.1、
実測値 410.1

20

216

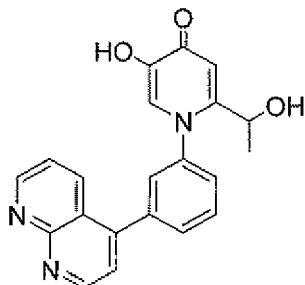


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-(3-キナゾリン-4-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 360.1、
実測値 360.1

30

217



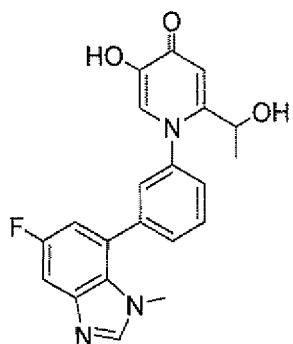
5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(1,8-ナフチリジン-4-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 360.1、
実測値 360.1

40

218		1-[3-(5-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン	計算値 380.1、 実測値 380.1
219		5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(1H-インドール-7-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン	計算値 347.1、 実測値 347.1
220		(7-{3-[5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-オキソピリジン-1(4H)-イル]フェニル}-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)酢酸エチル	計算値 438.1、 実測値 438.1
221		5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(1H-インダゾール-7-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン	計算値 348.1、 実測値 348.1
222		4-{3-[5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-オキソピリジン-1(4H)-イル]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	計算値 363.1、 実測値 363.1

223

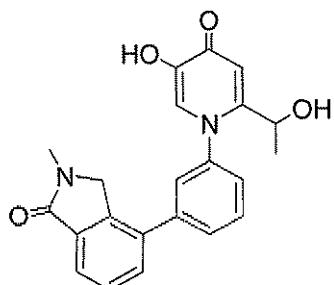


1-[3-(5-フルオロ-1-メチ
ル-1H-ベンゾイミダゾ
ール-7-イル)フェニ
ル]-5-ヒドロキシ-2-(1-
ヒドロキシエチル)ピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 380.1、
実測値 380.1

10

224

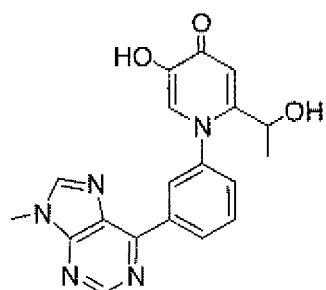


4-[3-[5-ヒドロキシ-2-(1-
ヒドロキシエチル)-4-オ
キソピリジン-1(4H)-イ
ル]フェニル]-2-メチル
-2,3-ジヒドロ-1H-イソ
インドール-1-オン

計算値 377.1、
実測値 377.1

20

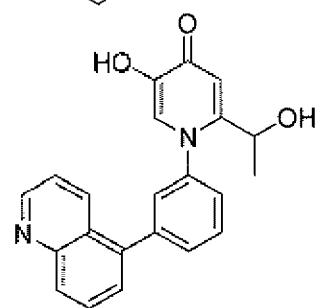
225



5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチル)-1-[3-(9-
メチル-9H-ブリジン-6-イ
ル)フェニル]ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 364.1、
実測値 364.1

226

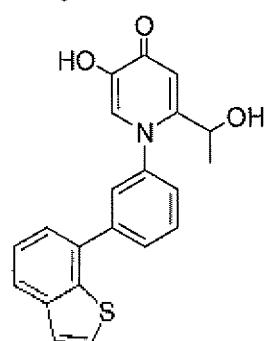


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチル)-1-(3-キ
ノリン-5-イルフェニル)
ピリジン-4(1H)-オン

計算値 359.4、
実測値 359.4

30

227

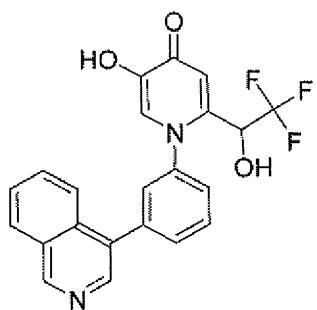


1-[3-(1-ベンゾチオフェ
ン-7-イル)フェニル]-5-
ヒドロキシ-2-(1-ヒドロ
キシエチル)ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 364.1、
実測値 364.1

40

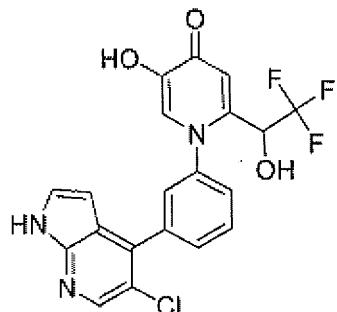
228



5-ヒドロキシ-1-(3-イソ
キノリン-4-イルフェニ
ル)-2-(2,2,2-トリフルオ
ロ-1-ヒドロキシエチル)
ピリジン-4(1H)-オン

計算値 413.4、
実測値 413.3

229

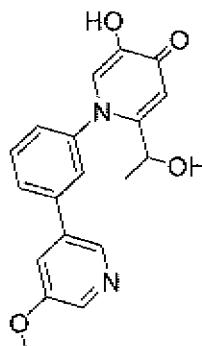


1-[3-(5-クロロ-1H-ピロ
ロ[2,3-b]ピリジン-4-イ
ル)フェニル]-5-ヒドロ
キシ-2-(2,2,2-トリフル
オロ-1-ヒドロキシエチ
ル)ピリジン-4(1H)-オン

10

計算値 436.8、
実測値 436.2

230

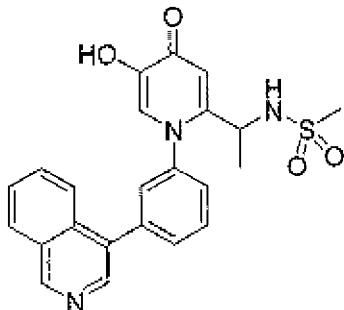


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチル)-1-[3-(5-
メトキシピリジン-3-イ
ル)フェニル]ピリジン
-4(1H)-オン

20

計算値 339.1、
実測値 339.1

231

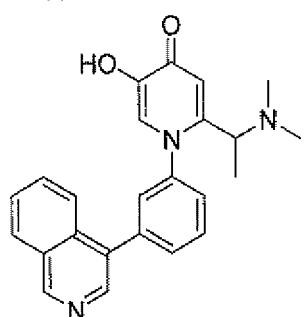


N-{1-[5-ヒドロキシ
-1-(3-イソキノリン-4-イ
ルフェニル)-4-オキソ
-1,4-ジヒドロピリジン
-2-イル]エチル}メタン
スルホンアミド

30

計算値 436.1、
実測値 436.1

232

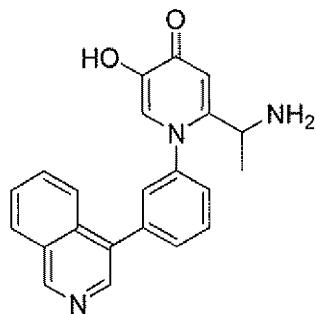


2-[1-(ジメチルアミノ)
エチル]-5-ヒドロキシ
-1-(3-イソキノリン-4-イ
ルフェニル)ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 386.1、
実測値 386.1

40

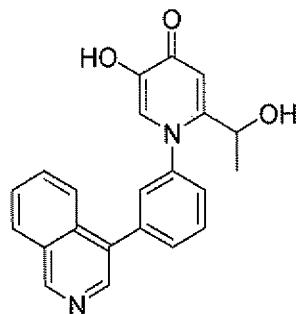
233



2-(1-アミノエチル)-5-ヒ
ドロキシ-1-(3-イソキノ
リン-4-イルフェニル)ピ
リジン-4(1H)-オン

計算値 358.1、
実測値 358.1

234

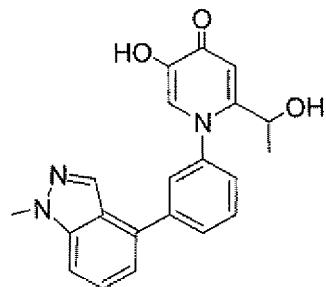


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチル)-1-(3-イ
ソキノリン-4-イルフェ
ニル)ピリジン-4(1H)-オ
ン

10

計算値 359.4、
実測値 359.4

235

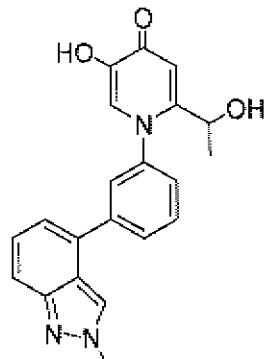


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチル)-1-[3-(1-
メチル-1H-インダゾー
ル-4-イル)フェニル]ピ
リジン-4(1H)-オン

20

計算値 362.1、
実測値 362.1

236

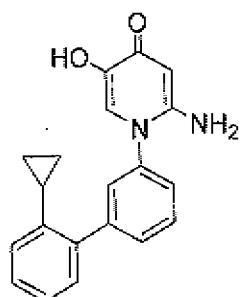


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチル)-1-[3-(2-
メチル-2H-インダゾー
ル-4-イル)フェニル]ピ
リジン-4(1H)-オン

30

計算値 362.1、
実測値 362.1

237

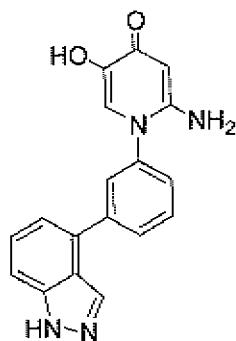


2-アミノ-1-(2'-シクロブ
ロピルビフェニル-3-イ
ル)-5-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 319.1、
実測値 319.1

40

238

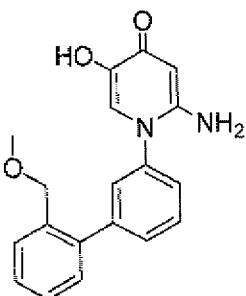


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[3-(1H-インダゾール
-4-イル)フェニル]ピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 319.1、
実測値 319.1

10

239

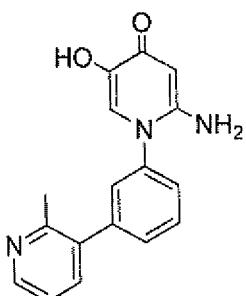


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[2'-(メトキシメチル)
ビフェニル-3-イル]ピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 323.1、
実測値 323.1

20

240

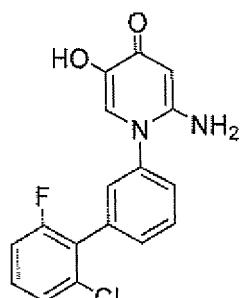


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[3-(2-メチルピリジン
-3-イル)フェニル]ピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 294.1、
実測値 294.1

30

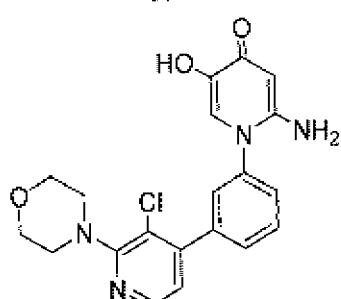
241



2-アミノ-1-(2'-クロロ
-6'-フルオロビフェニル
-3-イル)-5-ヒドロキシ
ピリジン-4(1H)-オン

計算値 331.0、
実測値 331.0

242

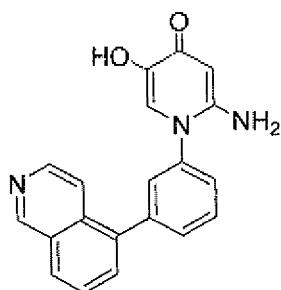


2-アミノ-1-[3-(3-クロロ
-2-モルホリン-4-イルピ
リジン-4-イル)フェニ
ル]-5-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 399.1、
実測値 399.1

40

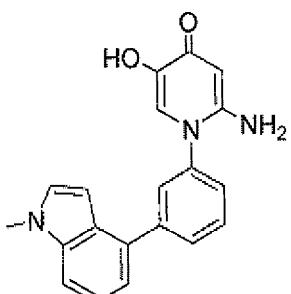
243



2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-(3-イソキノリン-5-イ
ルフェニル)ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 330.4、
実測値 330.4

244

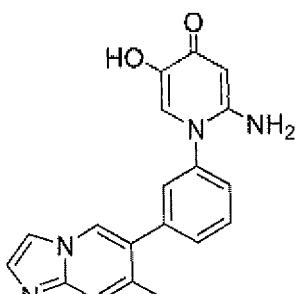


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[3-(1-メチル-1H-イン
ドール-4-イル)フェニ
ル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 332.1、
実測値 332.1

10

245

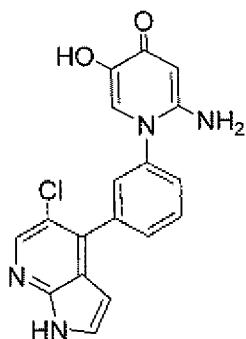


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[3-(7-メチルイミダゾ
[1,2-a]ピリジン-6-イル)
フェニル]ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 333.1、
実測値 333.1

20

246

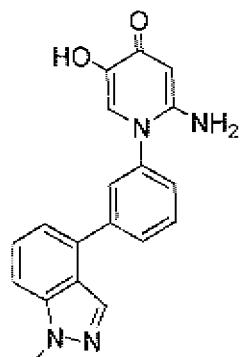


2-アミノ-1-[3-(5-クロロ
-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ
ジン-4-イル)フェニ
ル]-5-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 353.0、
実測値 353.0

30

247

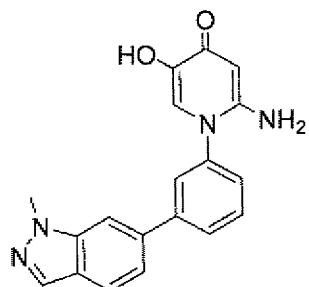


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[3-(1-メチル-1H-イン
ダゾール-4-イル)フェニ
ル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 333.1、
実測値 333.1

40

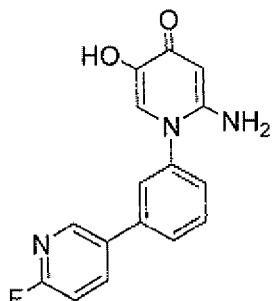
248



2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[3-(1-メチル-1H-イン
ダゾール-6-イル)フェニ
ル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 333.1、
実測値 333.1

249

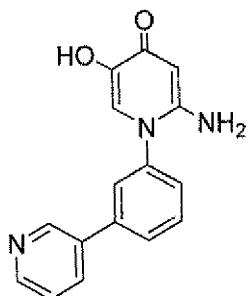


2-アミノ-1-[3-(6-フルオ
ロピリジン-3-イル)フェ
ニル]-5-ヒドロキシピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 298.0、
実測値 298.0

10

250

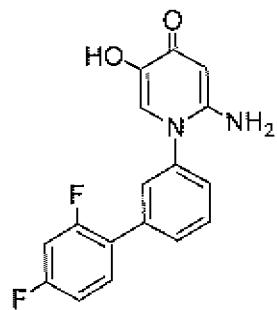


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-(3-ピリジン-3-イルフ
ェニル)ピリジン-4(1H)-
オン

計算値 280.1、
実測値 280.1

20

251

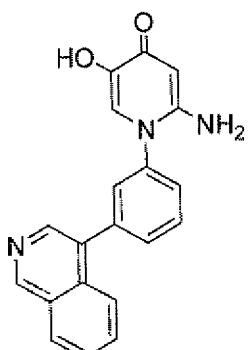


2-アミノ-1-(2',4'-ジフル
オロビフェニル-3-イ
ル)-5-ヒドロキシピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 315.0、
実測値 315.0

30

252

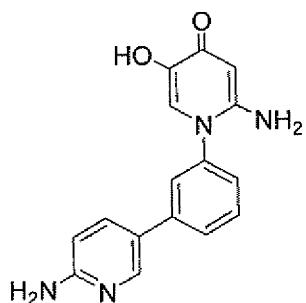


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-(3-イソキノリン-4-イ
ルフェニル)ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 330.1、
実測値 330.1

40

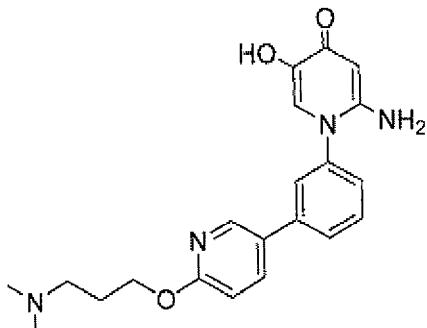
253



2-アミノ-1-[3-(6-アミノ
ピリジン-3-イル)フェニ
ル]-5-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 295.1、
実測値 295.1

254

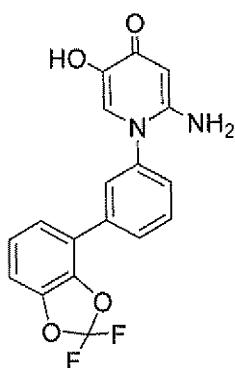


2-アミノ-1-[3-{6-[3-(ジ
メチルアミノ)プロポキ
シ]ピリジン-3-イル}フ
エニル]-5-ヒドロキシピ
リジン-4(1H)-オン

計算値 381.1、
実測値 381.1

10

255

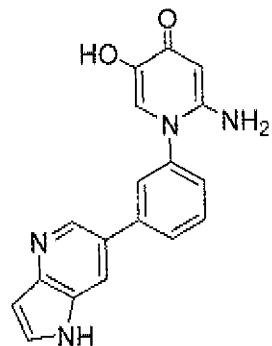


2-アミノ-1-[3-(2,2-ジフ
ルオロ-1,3-ベンゾジオ
キソール-4-イル)フェニ
ル]-5-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 359.0、
実測値 359.0

20

256



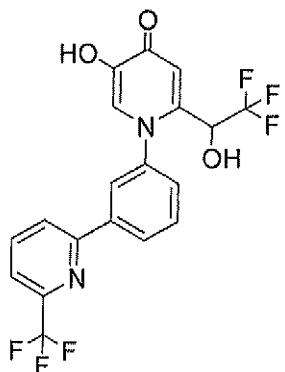
2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[3-(1H-ピロロ[3,2-b]
ピリジン-6-イル)フェニ
ル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 319.1、
実測値 319.1

30

40

257

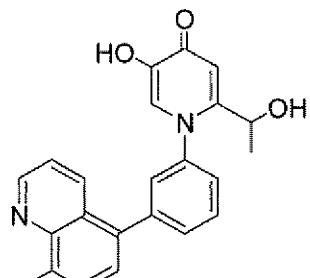


5-ヒドロキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1-[3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]フェニル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 431.0、
実測値 431.0

10

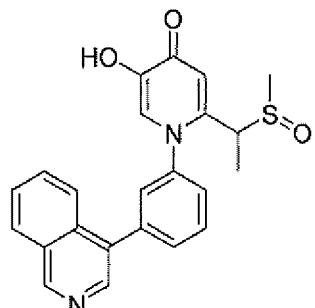
258



5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(8-メチルキノリン-5-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 373.1、
実測値 373.1

259

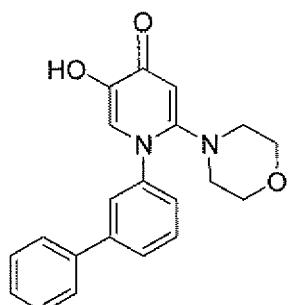


5-ヒドロキシ-1-(3-イソキノリン-4-イルフェニル)-2-[1-(メチルスルフィニル)エチル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 405.1、
実測値 405.1

20

260

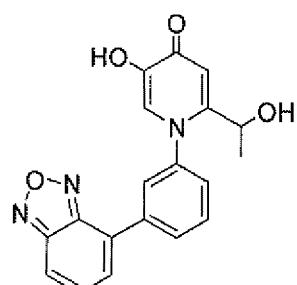


1-ビフェニル-3-イル-5-ヒドロキシ-2-モルホリ-4-イルピリジン-4(1H)-オン

計算値 348.4、
実測値 349.0

30

261

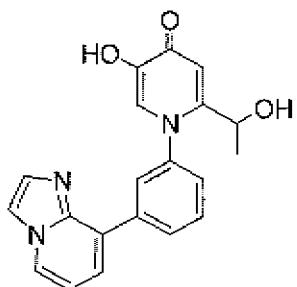


1-[3-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 350.1、
実測値 350.1

40

262

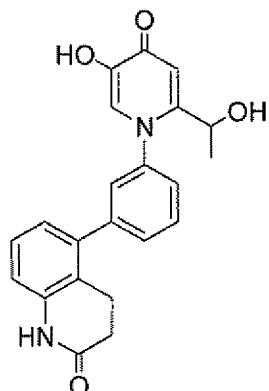


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-(3-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 348.1、
実測値 348.1

10

263

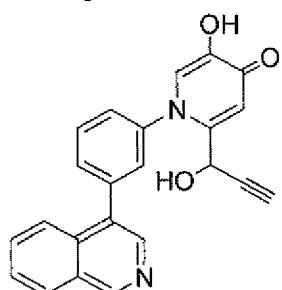


5-{3-[5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-(3-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルフェニル)}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

計算値 377.1、
実測値 377.1

10

264

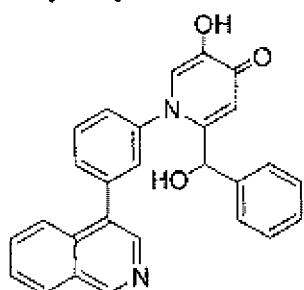


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシプロパ-2-イン-1-イル)-1-(3-イソキノリン-4-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 369.1、
実測値 369.1

20

265

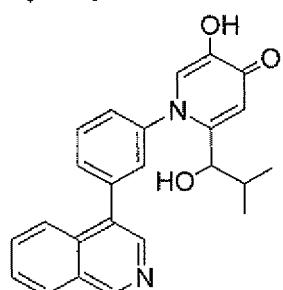


5-ヒドロキシ-2-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]-1-(3-イソキノリン-4-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 421.1、
実測値 421.1

30

266

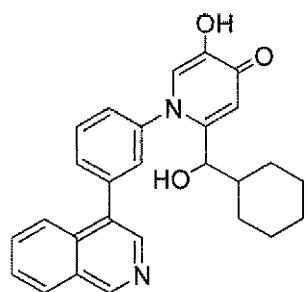


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-(3-イソキノリン-4-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 387.1、
実測値 387.1

40

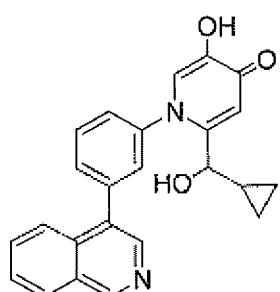
267



2-[シクロヘキシル(ヒドロキシ)メチル]-5-ヒドロキシ-1-(3-イソキノリン-4-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 427.2、
実測値 427.2

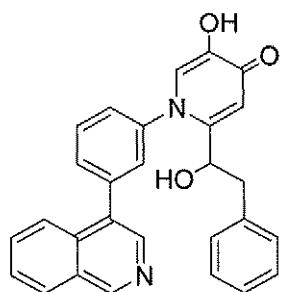
268



[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-5-ヒドロキシ-1-(3-イソキノリン-4-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

10

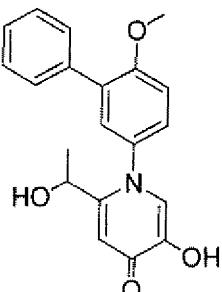
269



5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1-(3-イソキノリン-4-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

20

270

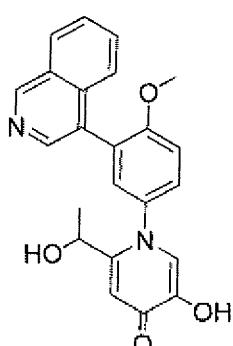


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-(6-メトキシビフェニル-3-イル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 338.1、
実測値 338.1

30

271

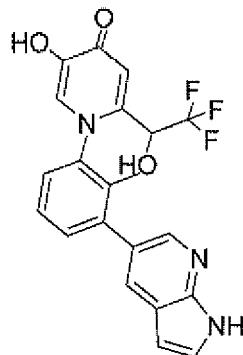


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-(3-イソキノリン-4-イル-4-メトキシフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 389.1、
実測値 389.1

40

272

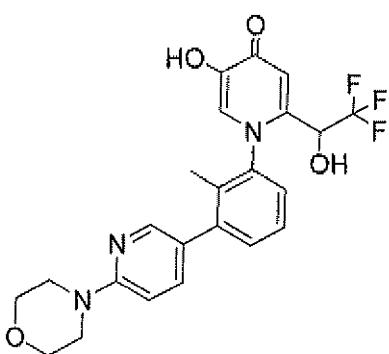


5-ヒドロキシ-1-[2-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 416.1、
実測値 416.1

10

273

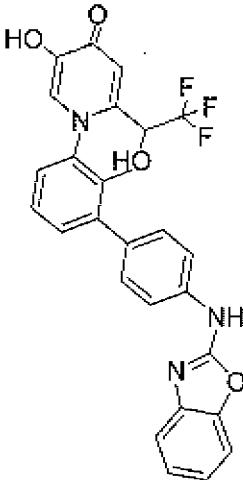


5-ヒドロキシ-1-[2-メチル-3-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 462.1、
実測値 462.1

20

274

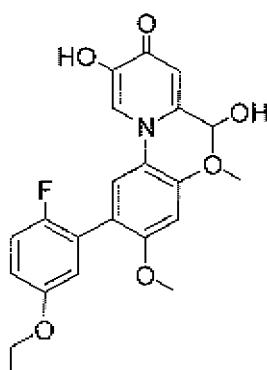


1-[4'-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ)-2-メチルビフェニル-3-イル]-5-ヒドロキシ-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 508.1、
実測値 508.1

30

275

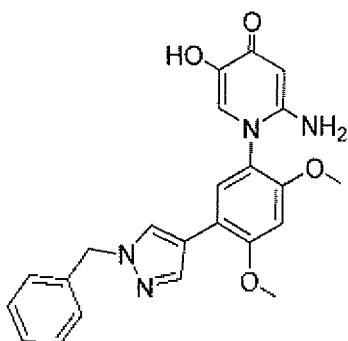


1-(5'-エトキシ-2'-フルオロ-4,6-ジメトキシビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 430.2、
実測値 430.2

40

276

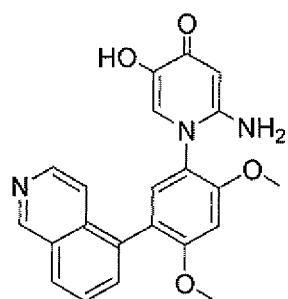


2-アミノ-1-[5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,4-ジメトキシフェニル]-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 419.1、
実測値 419.1

10

277

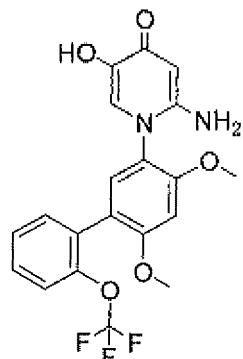


2-アミノ-5-ヒドロキシ-1-(5-イソキノリン-5-イル)-2,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 390.1、
実測値 390.1

20

278

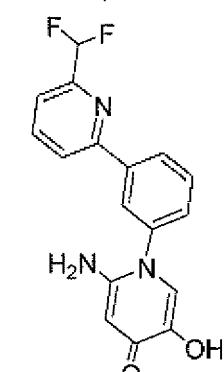


2-アミノ-1-[4,6-ジメトキシ-2'(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 423.1、
実測値 423.1

30

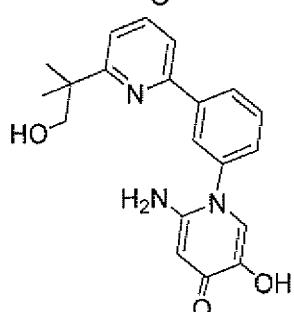
279



2-アミノ-1-[3-[6-(ジフルオロオロメチル)ピリジン-2-イル]フェニル]-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 330.1、
実測値 330.1

280

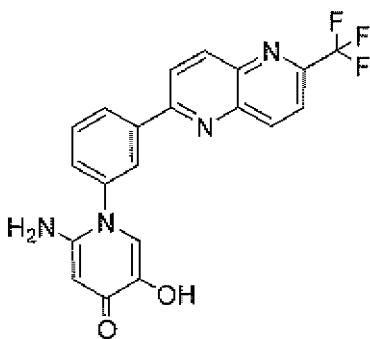


2-アミノ-5-ヒドロキシ-1-[3-[6-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)ピリジン-2-イル]-2-(2-アミノ-4-ヒドロ-6-オキソピリミジン-1(2H)-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 352.1、
実測値 352.1

40

281

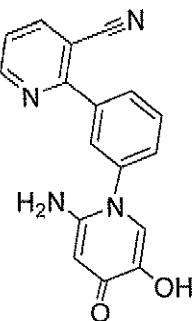


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[3-[6-(トリフルオロ
メチル)-1,5-ナフチリジ
ン-2-イル]フェニル]ピ
リジン-4(1H)-オン

計算値 399.1、
実測値 399.1

10

282

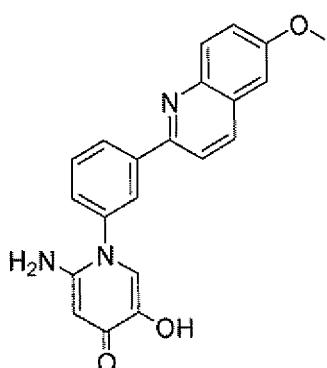


2-[3-(2-アミノ-5-ヒドロ
キシ-4-オキソピリジン
-1(4H)-イル)フェニル]
ピリジン-3-カルボニト
リル

計算値 305.1、
実測値 305.1

20

283

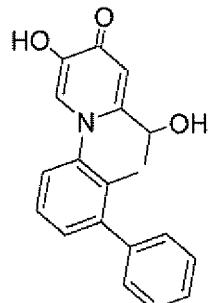


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[3-(6-メトキシキノリ
ン-2-イル)フェニル]ピ
リジン-4(1H)-オン

計算値 360.1、
実測値 360.1

30

284

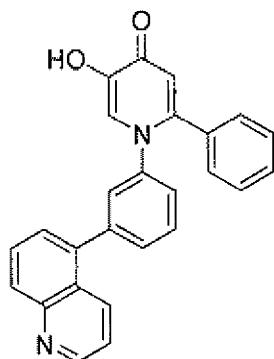


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチル)-1-(2-メ
チルビフェニル-3-イル)
ピリジン-4(1H)-オン

計算値 322.1、
実測値 322.1

40

285

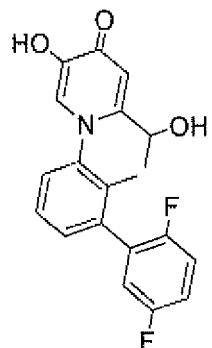


5-ヒドロキシ-2-フェニル-1-(3-キノリン-5-イルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 391.1、
実測値 391.1

10

286

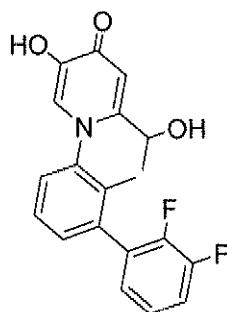


1-(2',5'-ジフルオロ-2-メチルビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 358.1、
実測値 358.1

20

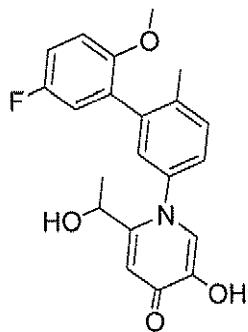
287



1-(2',3'-ジフルオロ-2-メチルビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 358.1、
実測値 358.1

288

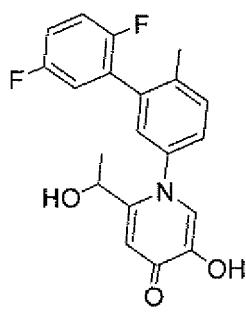


1-(5'-フルオロ-2'-メチルビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 370.1、
実測値 370.1

30

289

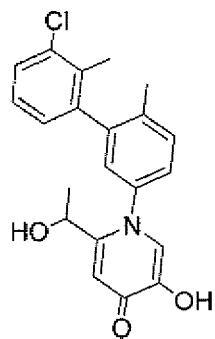


1-(2',5'-ジフルオロ-6-メチルビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 358.1、
実測値 358.1

40

290

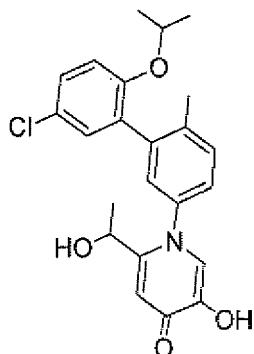


1-(3'-クロロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 370.1、
実測値 370.1

10

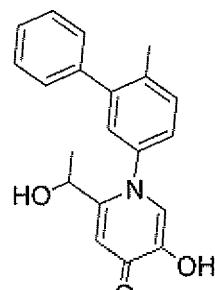
291



1-[5'-クロロ-6'-メチル-2'-(1-メチルエトキシ)ビフェニル-3-イル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 414.1、
実測値 414.1

292

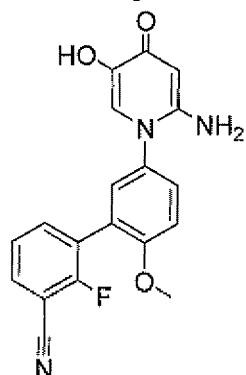


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-(6-メチルビフェニル-3-イル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 322.1、
実測値 322.1

20

293



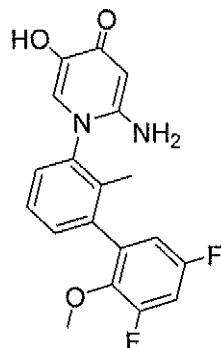
5'-(2-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソピリジン-1-イル)2-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-3-カルボニトリル

計算値 352.1、
実測値 352.1

30

40

294

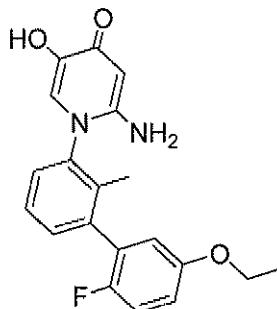


2-アミノ-1-(3',5'-ジフル
オロ-2'-メトキシ-2-メチ
ルビフェニル-3-イ
ル)-5-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 359.1、
実測値 359.1

10

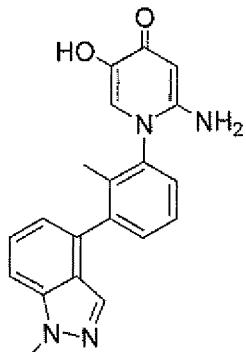
295



2-アミノ-1-(5'-エトキシ
-2'-フルオロ-2-メチルビ
フェニル-3-イル)-5-ヒ
ドロキシピリジン
-4(1H)-オン

計算値 355.1、
実測値 355.1

296

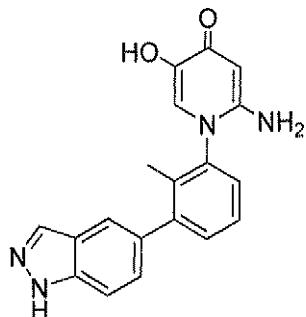


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[2-メチル-3-(1-メチ
ル-1H-インダゾール-4-
イル)フェニル]ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 347.1、
実測値 347.1

20

297

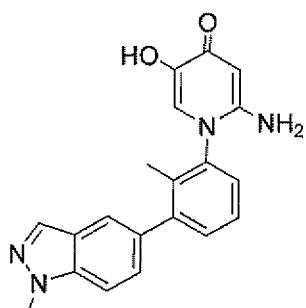


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[3-(1H-インダゾール
-5-イル)-2-メチルフェ
ニル]ピリジン-4(1H)-オ
ン

計算値 333.1、
実測値 333.1

30

298

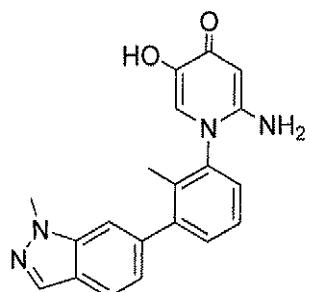


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[2-メチル-3-(1-メチ
ル-1H-インダゾール-5-
イル)フェニル]ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 347.1、
実測値 347.1

40

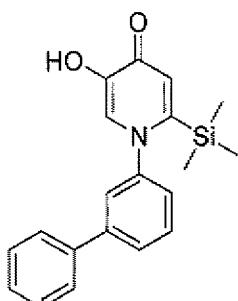
299



2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[2-メチル-3-(1-メチ
ル-1H-インダゾール-6-
イル)フェニル]ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 347.1、
実測値 347.1

300

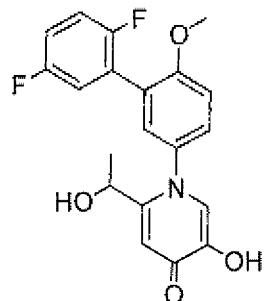


1-ビフェニル-3-イル-5-
ヒドロキシ-2-(トリメチ
ルシリル)ピリジン
-4(1H)-オン

10

計算値 336.1、
実測値 336.1

301

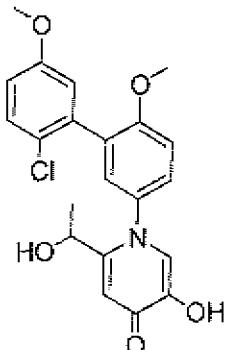


1-(2',5'-ジフルオロ-6-メ
トキシビフェニル-3-イル)-5-ヒ
ドロキシ-2-(1-ヒ
ドロキシエチル)ピリ
ジン-4(1H)-オン

20

計算値 374.1、
実測値 374.1

302

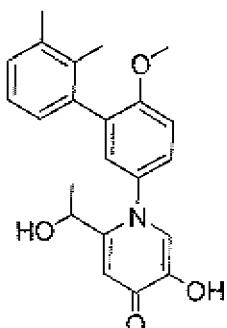


1-(2'-クロロ-5',6'-ジメト
キシビフェニル-3-イル)-5-ヒ
ドロキシ-2-(1-ヒ
ドロキシエチル)ピリ
ジン-4(1H)-オン

30

計算値 402.1、
実測値 402.1

303

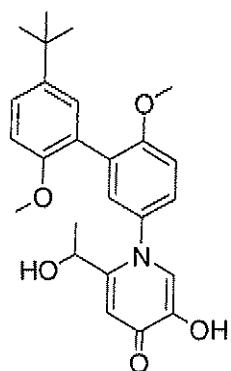


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチル)-1-(6-メ
トキシ-2',3'-ジメチルビ
フェニル-3-イル)ピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 366.1、
実測値 366.1

40

304

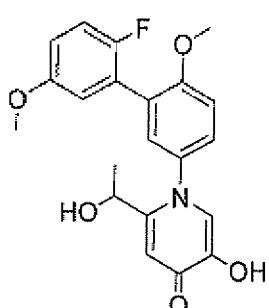


1-(5'-tert-ブチル-2',6-ジメトキシビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 424.2、
実測値 424.2

10

305

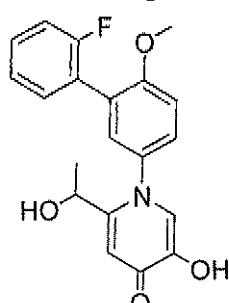


1-(2'-フルオロ-5',6-ジメトキシビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 386.1、
実測値 386.1

20

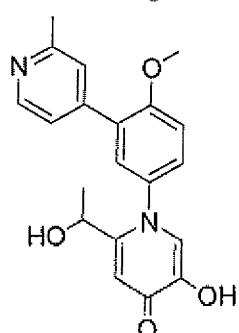
306



1-(2'-フルオロ-6-メトキシビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 356.1、
実測値 356.1

307

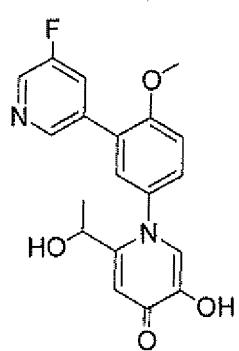


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[4-メトキシ-3-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 353.1、
実測値 353.1

30

308

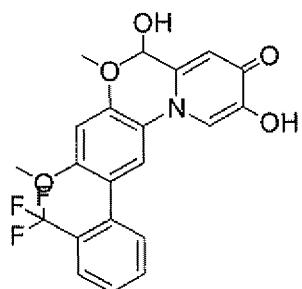


1-[3-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4-メトキシフェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 357.1、
実測値 357.1

40

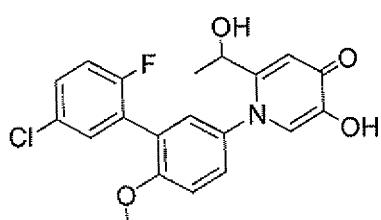
309



1-[4,6-ジメトキシ-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 436.1、
実測値 436.1

310

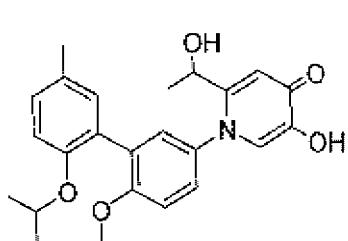


1-(5'-クロロ-2'-フルオロメトキシビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オン

計算値 390.0、
実測値 390.0

10

311

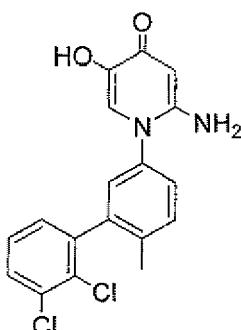


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[6-メトキシ-5'-メチル-2'-(1-メチルエトキシ)ビフェニル-3-イル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 410.1、
実測値 410.1

20

312

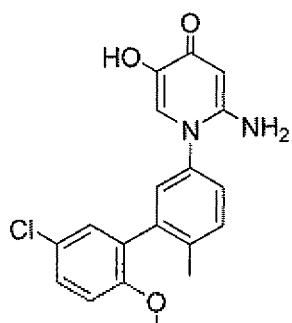


2-アミノ-1-(2',3'-ジクロロ-6-メチルビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 361.0、
実測値 361.0

30

313

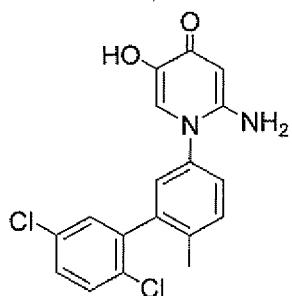


2-アミノ-1-(5'-クロロ-2'-フルオロメトキシビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン

計算値 357.1、
実測値 357.0

40

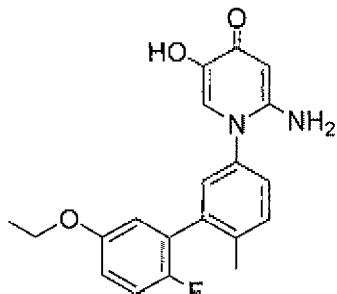
314



2-アミノ-1-(2',5'-ジクロ
ロ-6-メチルビフェニル
-3-イル)-5-ヒドロキシ
ピリジン-4(1H)-オン

計算値 361.0、
実測値 361.0

315

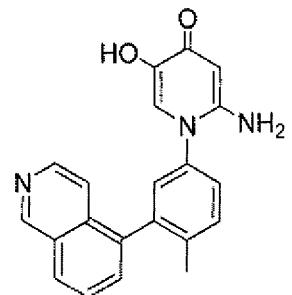


2-アミノ-1-(5'-エトキシ
-2'-フルオロ-6-メチルビ
フェニル-3-イル)-5-ヒ
ドロキシピリジン
-4(1H)-オン

10

計算値 355.1、
実測値 355.1

316

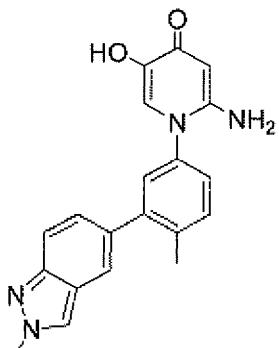


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-(3-イソキノリン-5-イ
ル-4-メチルフェニル)ピ
リジン-4(1H)-オン

20

計算値 344.1、
実測値 344.1

317

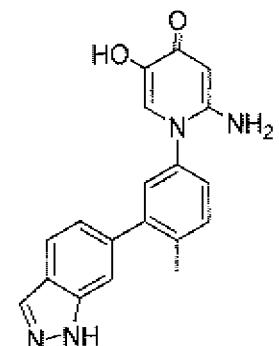


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[4-メチル-3-(2-メチ
ル-2H-インダゾール-5-
イル)フェニル]ピリジン
-4(1H)-オン

30

計算値 347.1、
実測値 347.1

318

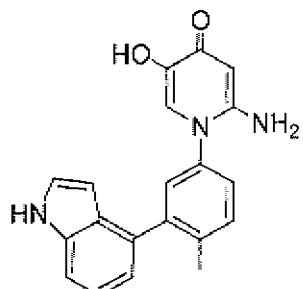


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[3-(1H-インダゾール
-6-イル)-4-メチルフェ
ニル]ピリジン-4(1H)-オ
ン

40

計算値 333.1、
実測値 333.1

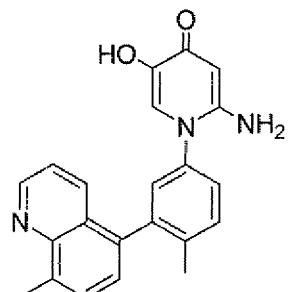
319



2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[3-(1H-インドール-4-
イル)-4-メチルフェニ
ル]ピリジン-4(1H)-オン

計算値 332.1、
実測値 332.1

320

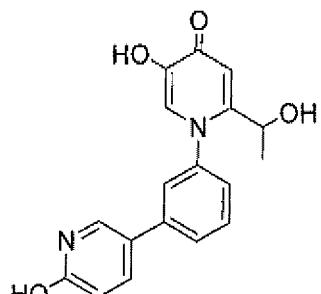


2-アミノ-5-ヒドロキシ
-1-[4-メチル-3-(8-メチ
ルキノリン-5-イル)フェ
ニル]ピリジン-4(1H)-オ
ン

計算値 358.1、
実測値 358.1

10

321

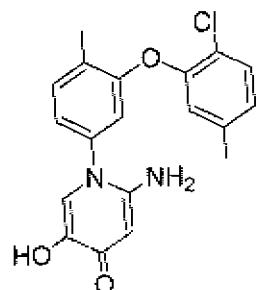


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチル)-1-[3-(6-
ヒドロキシピリジン-3-
イル)フェニル]ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 325.1、
実測値 325.1

20

322

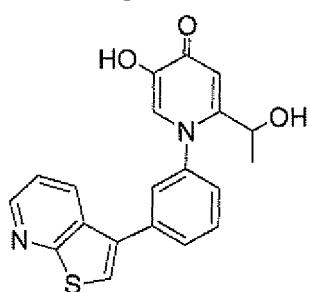


2-アミノ-1-[3-(2-クロロ
-5-メチルフェノキ
シ)-4-メチルフェニ
ル]-5-ヒドロキシピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 357.1、
実測値 357.0

30

323

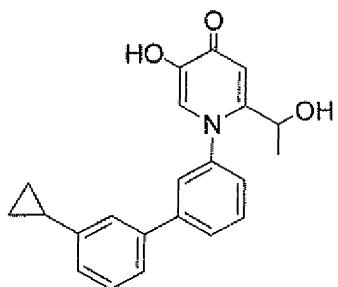


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチル)-1-(3-チ
エノ[2,3-b]ピリジン-3-
イルフェニル)ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 365.0、
実測値 365.0

40

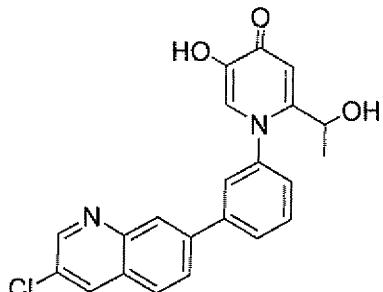
324



1-(3'-シクロプロピルビ
フェニル-3-イル)-5-ヒ
ドロキシ-2-(1-ヒドロキ
シエチル)ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 348.1、
実測値 348.1

325

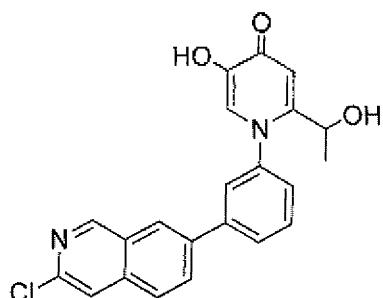


1-[3-(3-クロロフェニル)
-7-イル)フェニル]-5-ヒ
ドロキシ-2-(1-ヒドロキ
シエチル)ピリジン
-4(1H)-オン

計算値 393.1、
実測値 393.1

10

326

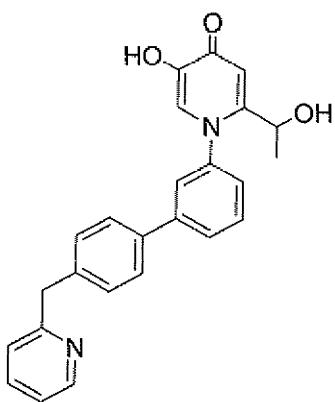


1-[3-(3-クロロイソキノ
リン-7-イル)フェニ
ル]-5-ヒドロキシ-2-(1-
ヒドロキシエチル)ピリ
ジン-4(1H)-オン

計算値 393.1、
実測値 393.0

20

327

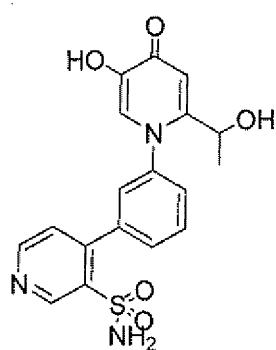


5-ヒドロキシ-2-(1-ヒド
ロキシエチル)-1-[4'-(ピ
リジン-2-イルメチル)ビ
フェニル-3-イル]ピリジ
ン-4(1H)-オン

計算値 399.1、
実測値 399.1

30

328

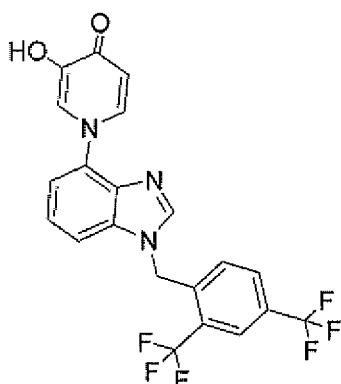


4-{3-[5-ヒドロキシ-2-(1-
ヒドロキシエチル)-4-オ
キソピリジン-1(4H)-イ
ル]フェニル}ピリジン
-3-スルホンアミド

計算値 388.0、
実測値 388.0

40

329



1-{1-[2,4-ビス(トリフル
オロメチル)ベンジ
ル]-1H-ベンゾイミダゾ
ール-4-イル}-3-ヒドロ
キシピリジン-4(1H)-オ
ン

計算値 454.0、
実測値 454.0

10

またはその医薬上許容される塩および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマー。

(0 0 5 0)

本発明の特別な化合物は：

1 - ピフェニル - 3 - イル - 3 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オン ;
3 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 -
- イル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
3 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 -
- イル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
(1 - ピフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリジン
- 3 - イル) ボロン酸 ;

3 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル) フェニル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 3 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) フェニル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;

1 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;

3 - ヒドロキシ - 6 ' - フェニル - 4 H - 1 , 2 ' - ビピリジン - 4 - オン :

3 - ヒドロキシ - 4 ' - フェニル - 4 H - 1 , 2 ' - ビピリジン - 4 - オン :

1 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;

4' - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4H - 1 , 2' - ビピリジン - 4 - オン ;

3 - ヒドロキシ - 6 " - (トリフルオロメチル) - 4 H - 1 , 2 ' : 4 ' , 2 " - テルビ
リジン - 4 - オン ;

2 - アミノ - 1 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オン ;
1 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシ - 2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;

1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 -イル) フェニル]

- 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - [3 - (1 H - インダゾール - 4
 - イル) フェニル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;

1 - [3 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 -イル) - 4 - メトキシフェニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1H) - オン;

1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロフェニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;

5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - [3 - (1 H - インダゾール - 4

- イル) - 4 - メトキシフェニル] ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - (3 - イソキノリン - 4 - イルフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - (3 - キノリン - 5 - イルフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 1 - (3 - イソキノリン - 4 - イルフェニル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) フェニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 2 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 1 - (3 - イソキノリン - 5 - イルフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 5 - ヒドロキシ - 1 - (3 - キノリン - 5 - イルフェニル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 1 - (5 ' - エトキシ - 2 ' - フルオロ - 4 , 6 - ジメトキシビフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 2 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 1 - (5 - イソキノリン - 5 - イル - 2 , 4 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オン ;
 1 - [1 - (2 - クロロベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル] - 3 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オン ;

またはその医薬上許容される塩および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーである。

【0051】

いずれかの変数（例えば、アリール、複素環、R¹、R⁵等）がいずれかの構成において1回を超えて起こるならば、各出現でのその定義はあらゆる他の出現において独立している。また、置換基／または変数の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0052】

R基が - O - であって、炭素に結合している場合、それはカルボニル基と言われ、それが窒素（例えば、ピリジル基上の窒素原子）または硫黄原子に結合している場合、それは、各々、N - オキサイドおよびスルホキシド基と言われる。

【0053】

本明細書中で用いるように、「アルキル」(a l k y l)は、例えば、アルコキシ(a l k o x y)、アルカノイル(a l k a n o y l)、アルケニル(a l k e n y l)、およびアルキニル(a l k y n y l)のような接頭辞「アルク」(a l k)を有する基を含み、かつ直線状または分岐状、またはその組合せであってよい炭素鎖を意味する。アルキル基の例はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s e c - およびt e r t - ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む。「アルケニル」は、2から10個の炭素原子、および少なくとも1つの炭素間二重結合を含有する直鎖、分岐鎖または環状の炭化水素基をいう。好ましいアルケニル基はエテニル、プロペニル、ブテニルおよびシクロヘキセニルを含む。好ましくは、アルケニルはC₂ - C₆アルケニルである。好ましいアルキニルはC₂ - C₆アルキニルである。

【0054】

「アルケニル」、「アルキニル」および他の同様な用語は、少なくとも1つの不飽和C - C結合を含有する炭素鎖を含む。

【0055】

本明細書中で用いるように、「フルオロアルキル」とは、少なくとも1つのフッ素置換基を含有する本明細書中に記載されたアルキル基をいう。

【0056】

用語「シクロアルキル」とは、特定の数の炭素原子を有する1つの環を含有する飽和炭

10

20

30

40

50

化水素をいう。シクロアルキルの例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルを含む。

【0057】

用語「C₁ - 6」は、6、5、4、3、2または1個の炭素原子を含有するアルキルを含む。

【0058】

本明細書中で用いられる用語「アルコキシ」は、単独で、または組み合わせて、オキシ結合原子に結合したアルキル基を含む。用語「アルコキシ」は、アルキルエーテル基も含み、ここで、用語「アルキル」は先に定義されており、および「エーテル」は、それらの間に酸素原子を持つ2つのアルキル基を意味する。適当なアルコキシ基の例はメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、(「ジメチルエーテル」とも言われる)メトキシメタン、および(「エチルメチルエーテル」とも言われる)メトキシエタンを含む。

10

【0059】

本明細書中で用いられるように、「アリール」は、各環中に7員までのいずれの安定な単環または二環の炭素環も意味することを意図し、そこでは、少なくとも1つの環は芳香族である。そのようなアリールエレメントの例はフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルまたはビフェニルを含む。

【0060】

本明細書中で用いる用語複素環、ヘテロシクリル、または複素環状は、飽和または不飽和いずれかであって、炭素原子、およびN、OおよびSよりなる群から選択される1から4個のヘテロ原子よりなる安定な5から7員の単環または安定な8から11員の二環の複素環を表し、前記定義の複素環のいずれかがベンゼン環に縮合したいずれの二環基も含む。複素環はいずれかのヘテロ原子または炭素原子において結合していてもよく、これは、安定な構造の形成をもたらす。用語複素環または複素環は、ヘテロアリール部位を含む。そのような複素環のエレメントの例は、限定されるものではないが、アゼビニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、1,3-ジオキソラニル、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼビニル、オキサゾリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペルジニル、2-オキソピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアゾリル、チアゾリニル、チエノフリル、チエノチエニル、チエニルおよびトリアゾリルを含む。

20

【0061】

ある実施態様において、複素環基はヘテロアリール基である。本明細書中で用いるように、用語「ヘテロアリール」とは、5から14個の環原子、好ましくは、5、6、9または10個の環原子を有し；環状アレイにおいて共有された6、10または14個の電子を有し；かつ、炭素原子に加えて、N、O、およびSよりなる群から選択される1および約3個の間のヘテロ原子を有する基をいい、それは、ピペリジニルのように飽和であってよく、ピリジニルのように部分的に飽和または不飽和であってよく、およびここで、窒素原子および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよく、および窒素ヘテロ原子は第四級化されていてもよく、かつ該複素環基は前記定義の複素環のいずれかがベンゼン環に縮合したいずれの二環基も含む。複素環はいずれのヘテロ原子または炭素原子において結合してい

30

40

50

てもよく、この結果、安定な構造の形成がもたらされる。そのようなヘテロアリール基の例は、限定されるものではないが、ベンゾイミダゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾール、カルボリン、シンノリン、フラン、フラザン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリジン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、フタラジン、ブテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアジン、トリアゾール、およびそのN-オキシドを含む。

【0062】

10

ある種の他の実施態様において、複素環基はアリールまたはヘテロアリール基に縮合している。そのような縮合した複素環の例は、限定されるものではないが、テトラヒドロキノリニルおよびジヒドロベンゾフラニルを含む。

【0063】

ヘテロシクロアルキルの例は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリニル、ピロリジン-2-オン、ピペリジン-2-オン、およびチオモルホリニルを含む。

【0064】

用語「ヘテロ原子」は、独立して選択されたO、SまたはNを意味する。

【0065】

20

置換されている部位は、1以上の水素が独立してもう1つの化学的置換基で置き換えられている部位である。非限定的例として、置換されたフェニルは2-フルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2,4フルオル-3-プロピルフェニルを含む。もう1つの非限定的例として、置換されたn-オクチルは2,4-ジメチル-5-エチル-オクチルおよび3-シクロペンチルオクチルを含む。この定義内に含まれるのは、カルボニル(-CO-)を形成するための酸素で置換されたメチレン(-CH₂-)である。

【0066】

そうでないことが述べられているのでなければ、本明細書中で使用されるように、部位(例えば、シクロアルキル、ヒドロカルビル、アリール、アルキル、ヘテロアリール、複素環、尿素など)が「置換されていてもよい」と記載されている場合、該基は1から4個、好ましくは、1から3個、より好ましくは、1または2個の非水素置換基を有してもよいことを意味する。適当な置換基は、限定されるものではないが、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(例えば、オキソで置換された環状-CH-は-C(O)-である)、ニトロ、ハロヒドロカルビル、ヒドロカルビル、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アミノアルキル、アシル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、アルカンスルホニル、アレーンスルホニル、アルカンスルホニアミド、アレーンスルホニアミド、アラルキルスルホニアミド、アルキルカルボニル、アシルオキシ、シアノ、およびウレイド基を含む。それ自体がさらに置換されない好ましい置換基は(そうでないことが明示的に述べられているのでなければ)以下のものである:

30

(a) ハロ、シアノ、オキソ、カルボニル、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、および

(b) C₁-C₆アルキルまたはアルケニルまたはアリールアルキルイミノ、カルバモイル、アジド、カルボキサミド、メルカプト、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、C₁-C₈アルキル、SO₂CF₃、CF₃、SO₂Me、C₁-C₈アルケニル、C₁-C₈アルコキシ、C₁-C₈アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、C₂-C₈アシル、C₂-C₈アシルアミノ、C₁-C₈アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールチオ、C₁-C₈アルキニルスルフィニル、アリールアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、C₁-C₈アルキルスルホニ

40

50

ル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、C₀ - C₆ N - アルキルカルバモイル、C₂ - C₁₅ N, Nジアルキルカルバモイル、C₃ - C₇ シクロアルキル、アロイル、アリールオキシ、アリールアルキルエーテル、アリール、シクロアルキルまたは複素環またはもう1つのアリール環に縮合したアリール、C₃ - C₇ 複素環、またはシクロアルキル、ヘテロシクリルまたはアリールに縮合したもしくはスピロ縮合したこれらの環のいずれか、ここで、これまでのうちの各々は、さらに、前記した(a)にリストされた1以上の部位で置換されていてもよい。

【0067】

「ハロゲン」および「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素をいう。

【0068】

用語「哺乳動物」、「哺乳動物の」「哺乳動物類」は、ヒト、ならびにイヌ、ネコ、ウマ、ブタおよびウシのような動物を含む。

【0069】

本明細書中で引用された全ての特許、特許出願および公開は、前記または後記にかかわらず、引用してその全体をここに一体化させ、広く技術水準の代表であるとみなされる。

【0070】

本明細書および添付の請求の範囲で用いるように、単数形「1つの」、「ある1つの」および「該」は、文脈が明瞭にそうでないことを指示するのでなければ、複数の言及を含む。かくして、例えば、「ある1つのプライマー」への言及は2以上のそのようなプライマーを含み、「ある1つのアミノ酸」への言及は1を超えるそのようなアミノ酸を含む、等々である。

【0071】

フレーズ「有効量」または「治療上有効量」は、COMT酵素複合体の効果を阻害し、または増強させるのに十分なCOMT酵素複合体モジュレーターの濃度を意味する。

【0072】

病気状態を「治療する」または病気状態の「治療」は：1)該病気状態を妨げること、すなわち、該病気状態に暴露される可能性がある、または該病気状態の素因がある可能性があるが、該病気状態の兆候を未だ経験または示していない対象において該病気状態の臨床的兆候が発生しないようにすること；2)該病気状態を阻害すること、すなわち、該病気状態またはその臨床的兆候の発生を阻止すること；3)または該病気状態を軽減すること、すなわち、該病気状態またはその臨床的兆候の一時的または永久的退行を引き起こすことを含む。

【0073】

本明細書に記載された化合物は1以上の二重結合を含有してもよく、かくして、シス/トランス異性体ならびに他の立体配座異性体を生起させてもよい。本発明は、そうでないことが具体的に述べられているのでなければ、全てのそのような可能な異性体、ならびにそのような異性体の混合物を含む。

【0074】

本発明の化合物は、1以上の不斉中心を含有してもよく、かくして、ラセミ体、ラセミ混合物、单一のエナンチオマーおよびジアステレオマー混合物、および個々のジアステレオマーとして起こり得る。

【0075】

上位概念的式Iの化合物において、原子はそれらの天然の同位体の存在度を呈してもよく、または原子のうちの1以上は、同一の原子番号を有するが、天然で圧倒的に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する特定の同位体が人工的に豊富化されていてもよい。本発明は、上位概念的式Iの化合物の全ての適当な同位体変形を含めることを意図する。例えば、水素(H)の異なる同位体形態はプロチウム(¹H)およびジューーテリウム(²H)を含む。プロチウムは天然で見出される支配的な水素同位体である。ジューーテリウムに対する豊富化は、インビポ半減期の増加または用量要件の低下のようなある種の治療的利点を供することができるか、または生物学的試料の特徴付

10

20

30

40

50

けについての標準として有用な化合物を提供することができる。上位概念的式 I 内にある同位体的に豊富化された化合物は、適切な同位体的に豊富化された試薬および / または中間体を用い、当業者によく知られた慣用的な技術によって、または本明細書中においてスキームおよび実施例に記載されたものと同様なプロセスによって、過度な実験なくして調製することができる。

【0076】

本明細書中で用いるように、構造式 I の化合物への言及は、医薬上許容される塩、およびそれらが遊離化合物への前駆体として用いられ、または他の合成操作において用いられる場合に医薬上許容されない塩も含める意図である。

【0077】

本発明の化合物は、医薬上許容される形態で投与される。「医薬上許容される塩」とは、医薬上許容される非毒性塩基または酸から調製された塩をいう。本発明の化合物が酸性である場合、その対応する塩は、便宜には、無機塩基および有機塩基を含めた、医薬上許容される非毒性塩基から調製することができる。そのような無機塩基に由来する塩はアルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二銅および第一銅）、第二鉄および第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二マンガンおよび第一マンガン）、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の塩を含む。医薬上許容される有機非毒性塩基に由来する塩は、第一級、第二級および第三級アミン、ならびに環状アミン、および天然に生じるおよび合成された置換アミンのような置換アミンの塩を含む。それから塩を形成することができる、他の医薬上許容される有機非毒性塩基は、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、およびトロメタミンのようなイオン交換樹脂を含む。

【0078】

本発明の化合物が塩基性である場合、その対応する塩は、便宜には、無機および有機酸を含めた、医薬上許容される非毒性酸から調製することができる。そのような酸は、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸等を含む。

【0079】

具体的な実施態様において、本発明の化合物は、有効量の本発明の化合物を必要とする患者に投与することを含む、統合失調症または精神病を治療する方法を提供する。The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM - IV - TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) は、妄想型、解体型、緊張型または鑑別不能型統合失調症および物質誘導精神障害を含む診断ツールを提供する。本明細書中で用いるように、用語「統合失調症または精神病」は、DSM - IV - TR に記載されたこれらの精神障害の診断および分類を含み、該用語は他の出典に記載された同様な障害を含める意図である。本明細書中で含まれる障害および疾患は、限定されるものではないが、統合失調症（妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、または残遺型）、統合失調症様障害、例えば、妄想型または鬱病型の統合失調感情性障害、妄想障害、精神障害、軽い精神障害、共有精神病性障害、一般的医療条件および物質誘導または薬物誘導による精神障害（例えば、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入薬、オピオイド、フェンシクリジン、ケタミンおよび他の解離性麻酔薬、および他の精神刺激薬によって誘導された精神病）、精神性精神障害、情動障害に

10

20

30

40

50

伴う精神病、軽い反応性精神病、統合失調感情性精神病、精神分裂病傾向のまたは統合失調症型人格障害のような「統合失調症 - スペクトル」障害、妄想型の人格障害、統合失調型の人格障害、(大鬱病、躁鬱病(双極性)障害、アルツハイマー病および外傷後ストレス症候群のような)精神分裂病を伴う病気を含み、統合失調症の陽性および陰性兆候の双方、および他の精神病を含む。

【0080】

もう1つの具体的な実施態様において、本発明の化合物は、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、認知障害を治療する方法を提供する。DSM-IV-TRは、認知症、譫妄、健忘障害および年齢関連認知低下を含めた認知障害を含む診断ツールを提供する。本明細書中で用いるように、用語「認知障害」は、DSM-IV-TRに記載されたこれらの障害の診断および分類を含み、該用語は他の出典に記載された同様な障害を含めることを意図する。本明細書中で含まれる障害および疾患は、限定されるものではないが、(アルツハイマー病、虚血症、多発脳梗塞性認知症、外傷、頭蓋内腫瘍、脳外傷、血管の問題または卒中、アルコール性認知症または他の薬物関連認知症、AIDS、HIV病、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツェルフェルトヤコブ病、周生期低酸素症、他の一般的な医学的疾患または物質乱用に関連する)認知症、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、AIDS関連認知症、および前頭側頭型認知症、譫妄、健忘障害または年齢関連認知低下のような、注意および/または認知の欠乏を兆候として含む障害を含む。

【0081】

もう1つの具体的な実施態様において、本発明の化合物は、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、不安障害を治療する方法を提供する。DSM-IV-TRは、全般性不安障害、強迫性障害および恐慌発作として不安障害を含む診断ツールも提供する。本明細書中で用いるように、用語「不安障害」は、DSM-IV-TRに記載されたこれらの精神障害の診断および分類を含み、該用語は他の出典に記載された同様な障害を含めることを意図する。本明細書中で含まれる障害および疾患は、限定されるものではないが、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、恐慌発作、恐慌障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘導不安障害、および一般的な医療条件による不安のような不安障害を含む。

【0082】

もう1つの具体的な実施態様において、本発明の化合物は、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、物質関連障害および常習行為を治療する方法を提供する。DSM-IV-TRは、持続性認知症、持続性健忘障害、精神障害、または物質乱用、および乱用の物質への依存または乱用の物質からの離脱の許容によって誘導される不安障害を含む診断ツールも提供する。本明細書中で用いるように、用語「物質関連障害および常習行為」は、DSM-IV-TRに記載されたこれらの精神障害の診断および分類を含み、該用語が他の出典に記載された同様な障害を含めることを意図する。本明細書中で含まれる障害および疾患は、限定されるものではないが、物質誘導譫妄、持続性認知症、持続性健忘障害、精神障害または不安障害、薬物依存症、許容、およびアルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入薬、ニコチン、オピオイド、フェンシクリジン、鎮静剤、催眠剤または抗不安薬を含めた物質への依存または物質からの離脱のような、物質関連障害および常習行為を含む。

【0083】

もう1つの具体的な実施態様において、本発明の化合物は、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、過剰な食物摂取に関連する肥満または摂食障害、およびそれに関連する合併症を治療する方法を提供する。現在、肥満は、一般的な医学的疾患として、疾病および関連保健問題の国際分類(International Classification of Diseases and Related Health Problems)の第10版(ICD-10)(1992)世界保健機構)に含まれている。DSM-IV-TRは、医学的疾患に影響する心理学的因子の存在下

10

20

30

40

50

での肥満を含む診断ツールも提供する。本明細書内で用いられる用語「過剰な食物摂取に関連する肥満または摂食障害」は、ICD-10およびDSM-IV-TRに記載されたこれらの医学的疾患および障害の診断および分類を含み、該用語は他の出典に記載された同様な障害を含めることを意図する。本明細書中にて含まれる障害および疾患は、限定されるものではないが、肥満、神経性過食症および強迫的摂食障害を含む。

【0084】

もう1つの具体的な実施態様において、本発明の化合物は、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、気分および鬱病性障害を治療する方法を提供する。本明細書中で用いるように、用語「気分および鬱病性障害」は、DSM-IV-TRに記載されたこれらの医学的疾患および障害の診断および分類を含み、該用語は他の出典に記載された同様な障害を含めることを意図する。本明細書中にて含まれる障害および疾患は、限定されるものではないが、双極性障害、鬱病性障害、軽度、中程度または重度タイプの大鬱病性エピソード、躁病または混合気分エピソード、軽躁気分エピソード、非典型的特徴を備えた鬱病性エピソード、メランコリー特徴を備えた鬱病性エピソード、緊張性特徴を備えた鬱病性エピソード、分娩後開始を備えた気分エピソード、卒中後鬱病を含めた気分障害；大鬱病性障害、気分変調性障害、小鬱病性障害、月経前気分変調性障害、統合失調症の精神病後鬱病性障害、妄想障害または統合失調症のような精神障害と重なる大鬱病性障害、双極性障害、例えば、双極性I障害、双極性II障害、気分循環性障害、单極性鬱病を含めた鬱病、季節性鬱病および分娩後鬱病、月経前症候群(PMS)および月経前不快気分障害(PDD)、一般的医学的疾患による気分障害、および物質誘導気分障害を含む。もう1つの具体的実施態様において、本発明の化合物は、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、疼痛を治療する方法を提供する。特別な疼痛実施態様は骨および関節疼痛(変形性関節炎)、反復運動疼痛、歯痛、癌疼痛、筋膜疼痛(筋肉負傷、線維筋痛症)、周術期疼痛(一般外科、婦人科)、慢性疼痛および神経障害疼痛である。他の具体的実施態様において、本発明の化合物は、限定されるものではないが、読字障害、数学障害、または文章表現の障害のような学習障害、注意-欠陥/多動性障害、年齢関連認知低下、自閉症障害を含めた広汎性発達障害、注意-欠陥多動性障害(ADHD)および行為障害のような注意障害；自閉症、鬱病、良性健忘、子供学習障害および閉鎖性頭部外傷のようなNMDA受容体関連障害；脳外傷、卒中、脳梗塞、癲癇発作、ニューロトキシン毒作用、または低血糖症誘導神経変性を伴う神経変性のような、神経変性障害または疾患；多系統萎縮；(パーキンソン病、薬物誘導パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、進行性核上性麻痺、多系統萎縮、皮質基底核変性、パーキンソン症候群-ALS認知症合併症および大脳基底核石灰化を含めた)アキネジアおよび無動性硬直症候群、(神経遮断薬誘導パーキンソン症候群、神経遮断薬悪性症候群、神経遮断薬誘導急性ジストニア、神経遮断薬誘導急性アカシジア、神経遮断薬誘導遅発性ジスキネジアおよび投薬誘導姿勢振戦のような)投薬誘導パーキンソン症候群、ハンチントン病、ドーパミンアゴニスト療法に関連するジスキネジア、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、癲癇、筋肉痙攣、および筋肉痙縮または虚弱に関連する振戦を含めた障害のような運動障害；(安静時振戦、姿勢振戦、意図振戦、本態性振戦のような)振戦、脚不穩定症候群、(シドナム舞蹈病、ハンチントン病、良性遺伝性舞蹈病、神経有棘赤血球症、兆候性舞蹈病、薬物誘導舞蹈病および片側パリスムのような)舞蹈病、(全般性ミオクローネスおよび焦点性ミオクローネスを含めた)ミオクローネス、(単純チック、複合チックおよび兆候性チックを含めた)チック、((眼瞼痙攣、頸口腔、頸口腔斜頸、軸性ジストニア、半身不隨性およびジストニア性書症のような)全般性、特発性、薬物誘導、兆候性、発作性、および焦点性を含めた)ジストニアのようなジスキネジア；尿失禁；(目損傷、網膜障害または目の黄斑変性、耳鳴り、聴覚の障害および喪失、および脳浮腫を含めた)ニューロン損傷；嘔吐；および不眠症およびナルコレプシーを含めた睡眠障害を含む。

【0085】

前記障害のうち、統合失調症、双極性障害、单極性鬱病、季節性鬱病および分娩後鬱病

10

20

30

40

50

を含めた鬱病、月経前症候群（PMS）および月経前不快気分障害（PDD）、学習障害、自閉症障害を含めた広汎性発達障害、注意・欠陥／多動性障害を含めた注意障害、自閉症、ツレット障害を含めたチック障害、恐怖症および外傷後ストレス障害を含めた不安障害、認知症に関する認知障害、AIDS認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、痙攣、ミオクローヌス、筋肉痙攣、耳鳴りおよび聴覚の障害および喪失の治療は特に重要である。

【0086】

主題の化合物は、さらに、本明細書中で述べられた病気、障害および疾患の予防、治療、制御、軽減、または危険の低下のための方法で有用である。

【0087】

もう1つの具体的実施態様において、本発明の化合物は、L-ドバのCOMT媒介代謝を妨げることによって、カルビドバのような芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害剤（AADC）と共に、またはそれなくして、L-ドバと共に投与した場合に、パーキンソン病を治療する方法を提供する。

【0088】

主題の化合物は、さらに、他の剤と組み合わせて、前記した病気、障害および疾患の予防、治療、制御、軽減、または危険の低下のための方法で有用である。本発明の化合物は、本発明の化合物または他の薬物がそれに対して利用性を有することができる病気または疾患の治療、予防、制御、軽減、または危険の低下において1以上の他の薬物と組み合わせて用いることができ、ここに、薬物の組合せは一緒にあっていずれかの薬物単独よりも安全、またはより効果的である。そのような他の薬物は、本発明の化合物と同時に、または順次に、そのために普通に用いられる経路または量にて投与することができる。本発明の化合物が1以上の他の薬物と同時に用いられる場合、そのような他の薬物および本発明の化合物を含有する単位投与形態の医薬組成物が望ましい。しかしながら、組み合わせ療法は、本発明の化合物および1以上の薬物が異なる重複したスケジュールで投与される療法も含むことができる。また、1以上の他の有効成分と組み合わせて用いる場合、本発明の化合物および他の有効成分は、各々を単独で用いる場合よりも低い用量で用いることができる。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、1以上の他の有効成分を含有するものを含む。前記組合せは、本発明の化合物と、1つの他の活性化合物のみならず、2以上の他の活性化合物との組合せを含む。同様に、本発明の化合物は、それに対して本発明の化合物が有用である病気または疾患の予防、治療、制御、軽減、または危険の低下で用いられる他の薬物と組み合わせて用いることができる。そのような他の薬物は、本発明の化合物と同時に、または順次に、そのために普通に用いられる経路および量にて投与することができる。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、2以上の他の有効成分をやはり含有するものを含む。第二の有効成分に対する本発明の化合物の重量比率は変化させることができ、各成分の有効用量に依存する。一般に、各々の有効用量が用いられる。かくして、例えば、本発明の化合物をもう1つの剤と組み合わせる場合、他の剤に対する本発明の化合物の重量比率は、一般に、約200:1から約1:200のように、約1000:1から約1:1000の範囲となろう。本発明の化合物および他の有効成分の組合せは、一般には、前記範囲内となろうが、各場合において、各有効成分の有効用量を用いるべきである。

【0089】

そのような組合せにおいて、本発明の化合物および他の活性な剤は別々に、または組み合わせて投与することができる。加えて、1つのエレメントの投与は他の剤の投与に先立ち、または同時、または引き続いてとしてもよい。

【0090】

従って、主題の化合物は、単独で、または主題の適応症で有益であることが知られている他の剤、または本発明の化合物の有効性、安全性、便宜を増大させるか、または本発明の化合物の望まない副作用または毒性を低下させる受容体または酵素に影響する他の薬物と組み合わせて用いることができる。主題の化合物および他の剤は、同時療法にて、また

10

20

30

40

50

は固定組合せにて共投与することができる。

【0091】

1つの実施態様において、主題の化合物は、抗アルツハイマー剤、ベータ-セクレターゼ阻害剤、ガンマ-セクレターゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、イブプロフェンを含めたNSAID、ビタミンE、および抗アミロイド抗体と組み合わせて使用することができる。

【0092】

もう1つの実施態様において、主題の化合物は、アジナゾラム、アロバルビタール、アロニミド、アルプラゾラム、アミスルブリド、アミトリブチリン、アモバルビタール、アモキサピン、アリビプラゾール、非典型的抗精神病剤、ベンタゼパム、ベンゾクタミン、ブロチゾラム、ブロビオントン、ブスプリオン、ブタバルビタール、ブタルビタール、カブリド、カルボクロラール、クロラールベタイン、クロラール水和物、クロミプラミン、クロナゼパム、クロペリドン、クロルアゼペート、クロルジアゼポキシド、クロルエテート、クロルプロマジン、クロザピン、シプラゼパム、デシプラミン、デクスクラモル、ジアゼパム、ジクロラールフェナゾン、ジバルプロエクス、ジフェンヒドラミン、ドキセピン、エスタゾラム、エトクロルブノール、エトミデート、フェノバム、フルニトラゼパム、フルベンチキソール、フルフェナジン、フルラゼパム、フルボキサミン、フルオキセチン、フォサゼパム、グルテチミド、ハラゼパム、ハロペリドール、ヒドロキシジン、イミプラミン、リチウム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、マプロチリン、メクロクワロン、メラトニン、メフォバルビタール、メプロバメート、メタクアロン、ミダフルール、ミダゾラム、ネファゾドン、ニソバメート、ニトラゼパム、ノルトリブチリン、オランザピン、オキサゼパム、パラアルデヒド、パロキセチン、ペントバルビタール、ペルラビン、ペルフェナジン、フェネルジン、フェノマルビタール、プラゼパム、プロメタジン、プロポフォール、プロトリブチリン、クアゼパム、ケチアピン、レクラゼパム、リスペリドン、ロレタミド、セコバルビタール、セルトラリン、スプロクロン、テマゼパム、チオリダジン、チオチキセン、トラカゾレート、トラニヌルシプロマイン、トラゾドン、トリアゾラム、トレピパム、トリセタミド、トリクロフォス、トリフルオペラジン、トリメトジン、トリミプラミン、ウルダゼパム、ベンラファキシン、ザレプロン、ジプラシドン、ゾラゼパム、ゾルピデム、およびその塩、およびその組合せ等のような、鎮静剤、催眠剤、不安緩解薬、抗精神病薬、抗不安薬、シクロピロロン、イミダゾビリジン、ピラゾロピリミジン、弱トランキライザー、メラトニンアゴニストおよびアンタゴニスト、メラト作動性剤、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、5HT-2アンタゴニスト等と組み合わせて使用でき、または主題の化合物が、光療法または電気刺激のような物理的方法の使用と組み合わせて投与することができる。

【0093】

もう1つの実施態様において、主題の化合物は、アレンテモール、プロモクリプチン、フェノルドバム、リスリド、ナキサゴリド、ペルゴリドおよびプラミペキソールのような、(カルビドバまたはベンセラジドのような選択的脳外デカルボキシラーゼ阻害剤と共に、またはそれなくして)レボドバ、(その塩酸塩または乳酸塩としての)ビペリデンおよびトリヘキシリルフェネジル(ベンズヘキソール)塩酸塩のような抗コリン作動剤、エンタカポンのような他のCOMT阻害剤、MOA-B阻害剤、抗酸化剤、A2aアデノシン受容体アンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、セロトニン受容体アンタゴニストおよびドーパミン受容体アゴニストと組み合わせて使用することができる。ドーパミンアゴニストは医薬上許容される塩、例えば、アレンテモール臭化水素酸塩、プロモクリプチンメシレート、フェノルドバムメシレート、ナキサゴリド塩酸塩およびペルゴリドメシレートの形態であってよいのは認識される。ルシリドおよびプラミペキソールは非塩形態で通常使用される。

【0094】

もう1つの実施態様において、主題の化合物は、神経遮断剤のフェノチアジン、チオキサンテン、複素環ジベンザゼピン、ブチロフェノン、ジフェニルブチルピペリジンおよび

10

20

30

40

50

インドロンクラスからの化合物と組み合わせて使用することができる。フェノチアジンの適当な例はクロルプロマジン、メソリダジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェンナジン、ペルフェナジンおよびトリフルオペラジンを含む。チオキサンテンの適当な例はクロルプロチキセンおよびチオチキセンを含む。ジベンザゼピンの例はクロザピンである。ブチロフェノンの例はハロペリドールである。ジフェニルブチルピペリジンの例はピモジドである。インドロンの例はモリンドロンである。他の神経遮断剤はロキサピン、スルピリドおよびリスペリドンを含む。神経遮断剤は、主題の化合物と組み合わせて用いる場合、医薬上許容される塩、例えば、クロルプロマジン塩酸塩、メソリダジンベシレート、チオリダジン塩酸塩、アセトフェナジンマレイン酸塩、フルフェナジン塩酸塩、フルフェナジンエナント酸塩、フルフェナジンデカン酸塩、トリフルオペラジン塩酸塩、チオチキセン塩酸塩、ハロペリドールデカン酸塩、ロキサピンコハク酸塩およびモリンドン塩酸塩の形態であってよい。ペルフェナジン、クロルプロチキセン、クロザピン、ハロペリドール、ピモジドおよびリスペリドンは、通常、非塩形態で用いられる。かくして、主題の化合物は、アセトフェナジン、アレンテモール、アリビプラゾール、アミスルブリド、ベンズヘキソール、プロモクリプチン、ビペリデン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、クロザピン、ジアゼパム、フェノルドパム、フルフェナジン、ハロペリドール、レボドパ、ベンセラジドとともにレボドパ、カルビドパと共にレボドパ、リスリド、ロキサピン、メソリダジン、モリンドロン、ナキサゴリド、オランザピン、ペルゴリド、ペルフェナジン、ピモザイド、プラミペキソール、ケチアピン、リスペリドン、スルピリド、テトラベナジン、トリヘキシフェニジル、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジンまたはジプラシドンと組み合わせて使用することができる。
10

【0095】

もう1つの実施態様において、主題の化合物は、(第三級アミン三環および第二級アミン三環を含めた)ノルエピネフリン再摂取阻害剤、選択的セロトニン再摂取阻害剤(S S R I)、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(M A O I)、モノアミンオキシダーゼの可逆的阻害剤(R I M A)、セロトニンおよびノルアドレナリン再摂取阻害剤(S N R I)、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(C R F)アンタゴニスト、-アドレナリン受容体アンタゴニスト、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、非典型的抗鬱病剤、ベンゾジアゼピン、5-HT_{1A}アゴニストまたはアンタゴニスト、特別には、5-HT_{1A}部分アゴニスト、および副腎皮質刺激ホルモン放出因子(C R F)アンタゴニストを含めた抗鬱病剤または抗不安剤と組み合わせて使用することができる。具体的な剤は:アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミンおよびトリミプラミン;アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリンおよびプロトリプチリン;フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリン;イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミンおよびセレジリン;モクロベミド:ベンラファキシン;ドウロキセチン;アプレピタント;ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドンおよびビロキサジン;アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼペート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパムおよびプラゼパム;ブスピロン、フレシノキサン、ゲピロンおよびイプサビロン、およびその医薬上許容される塩を含む。
20

【0096】

COMT阻害剤薬物は、病気の主たるまたは従たる原因が、限定されるものではないが、COMT過剰活性を含めた、多数の理由での前頭葉低ドーパミン失調によるものであれば、COMT阻害剤薬物は、病気の個体において有益な効果を有する。COMT阻害剤は、Met/Met遺伝子型を持つものよりも、低メチル化MB-COMTプロモーターおよび/またはVal/ValおよびVal/Met遺伝子型を持つ個体においてより有用であると予測される。
40

【0097】

これらの病気の治療で有用な医薬的生成物は、単独で、または不活性な、または生理学的に活性であってよい、いずれかの他の医薬上適合する生成物と組み合わせられた、組成物の形態の、COMT阻害剤薬物またはMB-COMT阻害剤またはその医薬塩よりなる
50

。これらの医薬的生成物は経口的、局所的、非経口的または直腸的に用いることができる。

【0098】

ヒトのような靈長類に加えて、種々の他の哺乳動物を本発明の方法に従って治療することができる。例えば、限定されるものではないが、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、または他のウシ属、ヒツジ類、ウマ科、イヌ科、ネコ科またはマウスのようなげっ歯類の種を含めた哺乳動物を治療することができる。しかしながら、該方法は鳥類種（例えば、ニワトリ）のような他の種で実行することができる。

【0099】

本発明の化合物は、投与の経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、囊内注射または注入、皮下注射またはインプラント）経路によって、投与の吸入スプレー、鼻、膣、直腸、舌下、または局所経路によって投与することができ、単独で、または一緒にして、投与の各経路で適切な、慣用的な非毒性の医薬上許容される担体、補助剤およびビヒクルを含有する適當な投与単位剤型に処方することができる。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、サル等のような温血動物の治療に加えて、本発明の化合物はヒトで用いるのに効果的である。用語、化合物の「投与」および「投与すること」は、本発明の化合物、または本発明の化合物のプロドラッグを治療と必要とする個体に供することを意味すると理解されるべきである。

【0100】

さらに、本発明の化合物は予防的に有効な用量レベルで投与して、先に述べた疾患および障害を予防し、ならびにカルシウムチャネル活性に関連する他の疾患および障害を予防することができる。

【0101】

本明細書中で用いる用語「組成物」は、所定の量または割合の特定の成分を含む生成物、ならびに特定の量での特定の成分の組合せに直接的にまたは間接的に由来するいずれの製品も含める意図である。医薬組成物に関連するそのような用語は、有効成分、および担体を構成する不活性な成分を含む生成物、ならびにいずれかの2以上の成分の組み合わせ、複合体化または集合から、または1以上の成分の解離から、または1以上の成分の他のタイプの反応または相互反応から直接的にまたは間接的に由来するいずれの生成物も含める意図である。一般に、医薬組成物は、有効成分を液体担体または微粉碎個体単体または双方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要であれば、該生成物を所望の剤型に成形することによって調製される。医薬組成物においては、活性な目的化合物を、病気の過程または状態に対して望まれる効果を生じさせるのに十分な量で含ませる、従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および医薬上許容される担体を混合することによって作られたいずれの組成物も含む。

【0102】

経口使用を意図した医薬組成物は、医薬組成物の製造についての当該分野で公知のいずれかの方法に従って調製することができ、そのような組成物は、医薬上エレガントかつ味の良い製剤を供するために、甘味剤、フレーバー剤、着色剤および保存剤よりなる群より選択される1以上の剤を含有してもよい。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の医薬上許容される賦形剤と混合された有効成分を含有する。錠剤はコーティングされていなくてもよく、またはそれは公知の技術によってコーティングして、胃腸管中に崩壊および吸収を遅延させ、それにより、長期間にわたる持続作用を供することができる。経口使用のための組成物は、ハード・ゼラチン・カプセル剤として提供してもよく、ここで、有効成分は不活性な固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されており、またはソフト・ゼラチン・カプセル剤として提供してもよく、そこでは有効成分は水または油媒体、例えば、落花生油、流動パラフィン、またはオリーブ油と混合されている。水性懸濁液、油懸濁液、分散性粉末または顆粒、水中油型エマルジョンおよび滅菌水性または油性注射懸濁液は当該分野で公知の標準的な方法によって調製することができる。「医薬上許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤が剤型の他の成分と適

10

20

30

40

50

合しなければならず、かつその受容者に対して有害でないことを意味する。

【0103】

主題の化合物は、さらに、本明細書中で述べた病気、障害、および疾患の予防、治療、制御、軽減、または危険の低下のための方法で有用である。本発明の組成物における有効成分の用量は変化させることができるが、有効成分の量は適当な剤形が得られるようなものであることが必要である。有効成分は、最適な医薬的効果を供する用量にて、そのような治療を必要とする患者（動物およびヒト）に投与することができる。選択された用量は望まれる治療効果、投与の経路、および治療の持続に依存する。用量は、病気の性質および重症度、患者の体重、次いで患者によって追跡される特別なダイエット、現在の投薬、および当業者が認識する他の因子に依存して、患者間で変化する。一般に、毎日の0.0
10 01から10mg / 体重kgの間の投与レベルが患者、例えば、ヒトおよび老齢のヒトに投与される。用量範囲は、一般に、1日につき患者当たり約0.5mgから1.0gであり、これは単一または複数用量で投与することができる。1つの実施態様において、用量範囲は1日につき患者当たり約0.5mgから500mgであり；もう1つの実施態様において、1日につき患者当たり約0.5mgから200mgであり；およびなおもう1つの実施態様において、1日につき患者当たり約5mgから50mgである。本発明の医薬組成物は、約0.5mgから500mgの有効成分を含む、または約1mgから250mgの有効成分を含むような、固体投与剤型にて供することができる。医薬組成物は、約1mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mgまたは250mgの有効成分を含む固体投与剤型にて供することができる。経口投与では、組成物は、治療すべき患者に対する投与の兆候的調整のために、1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、および1000ミリグラムの有効成分のような、1.0から1000ミリグラムの有効成分を含有する錠剤の形態で供することができる。化合物は、1日につき1回または2回のような、1日当たり1から4回の投与計画で投与することができる。
20
25

【0104】

非経口使用に適した本発明の医薬組成物は、水中の活性化合物の溶液または懸濁液として調製することができる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースのような適当な界面活性剤を含めることができる。また、分散液をグリセロール、液状ポリエチレングリコール、および油中のその混合物中にて調製することができる。さらに、保存剤を含めて、微生物の有害な成長を妨げることができる。
30

【0105】

注射使用に適した本発明の医薬組成物は、滅菌水性溶液または分散液を含む。さらに、組成物は、そのような滅菌注射溶液または分散液の即席製剤用の滅菌粉末の形態とすることができます。全ての場合において、最終の注射形態は滅菌されなければならず、かつ容易な注射針通過性のために有効に流体でなければならない。医薬組成物は、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、かくして、細菌および真菌のような微生物の汚染作用に対して保護されるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液状ポリエチレングリコール）、植物油およびその適当な混合物を含有する溶媒または分散媒体とすることができます。
40

【0106】

本発明の医薬組成物は、例えば、アエロゾル、クリーム、軟膏、ローションおよび撒布剤のような局所使用に適した形態とすることができます。さらに、組成物は経皮デバイスに適した形態とすることができます。これらの剤型は、慣用的な加工方法を介して、本発明の表された化合物、またはその医薬上許容される塩を利用して調製することができる。その例として、クリームまたは軟膏は、親水性材料および水を、約5重量%から10重量%の化合物と一緒に混合して望まれるコンシステンシーを有するクリームまたは軟膏を生じさせることによって調製される。

【0107】

本発明の医薬組成物は、直腸投与に適した形態とることができ、そこでは、例えば、
50

混合物が単位投与坐薬を形成する場合のように、担体は固体である。適当な担体はココアバター、および当該分野で通常使用される他の材料を含む。坐薬は、便宜には、まず、組成物を柔軟化されたまたは溶融された担体と混合し、続いて、モールド中で冷却および成形することによって形成することができる。

【0108】

前記した担体成分に加えて、前記医薬剤型は、適切には、希釈剤、緩衝液、フレーバー剤、結合剤、表面活性剤、増粘剤、滑沢剤、および（抗酸化剤を含めた）保存剤のような1以上のさらなる担体成分を含有してもよい。さらに、他の補助剤を含めて、剤型を意図した受容者の血液と等張とすることができる。本発明の化合物、またはその医薬上許容される塩を含有する組成物を粉末または液状濃厚物形態で調製することもできる。

10

【0109】

本明細書中で用いる略語は以下の意味を有する（示されていない略語は、そうでないことが具体的に述べられているのでなければ、普通に用いられるそれらの意味を有する：A c（アセチル）、B n（ベンジル）、B o c（第三級-ブトキシカルボニル）、B o p試薬（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、D B U（1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、L H M D S（リチウムヘキサメチルジシリルアミド）、D M S O（メチルスルホキシド）、P P T S（ピリジニウムp-トルエンスルホネート）、P D / C（炭素上のパラジウム）、H R M S高分解能質量分析、D C M（ジクロロメタン）、L D A（リチウムジイソプロピルアミド）、H P L C（高圧液体クロマトグラフィー）、D I P E A（ジイソプロピルエチルアミン）、D M A P（4-（ジメチルアミノ）ピリジン）、N M R（核磁気共鳴）；D M F（N,N-ジメチルホルムアミド）、E D C（1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸）、E t₃ N（トリエチルアミン）、G S T（グルタチオントランスフェラーゼ）、H O B t（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）、L A H（水素化アルミニウムリチウム）、M s（メタンスルホニル；メシリル；またはS O₂ M e），M s O（メタンスルホネートまたはメシレート）、N a H M D S（ナトリウムヘキサメチルジシラザン）、N B S（N-プロモスクシンイミド）、N C S（N-クロロスクシンイミド）、N S A I D（非ステロイド抗炎症薬物）、P D E（ホスホジエステラーゼ）、P h（フェニル）、r.t.またはR T（室温）、R a c（ラセミ）、S A M（アミノスルホニル；スルホナミドまたはS O₂ N H₂）、S P A（シンチレーション近接アッセイ）、T h（2-または3-チエニル）、T F A（トリフルオロ酢酸）、T H F（テトラヒドロフラン）、T L C（薄層クロマトグラフィー）、T rまたはトリチル（N-トリフェニルエチル）、C₃H₅（アリル）、M e（メチル）、E t（エチル）、n-P r（ノルマルプロピル）、i-P r（イソプロピル）、n-B u（ノルマルブチル）、i-B u（イソブチル）、s-B u（第二級ブチル）、t-B u（第三級ブチル）、c-P r（シクロプロピル）、c-B u（シクロブチル）、c-P e n（シクロペンチル）、c-H e x（シクロヘキシル）。

20

【0110】

本発明の化合物は、実施例に供された手法に従って調製することができる。以下の実施例は本発明をさらに記載するが、本発明の範囲を限定するものではない。

30

【0111】

そうでないことが具体的に述べられているのでなければ、実験手法は以下の条件下で行った：全ての操作は室温または雰囲気温度で行った：すなわち18から25の範囲の温度で行った。不活性ガス保護は、試薬または中間体が空気および湿気に感受性である場合に用いた。溶媒の蒸発は、60までの浴温度で、減圧下で（600から4000パスカル：4.5から30mmHg）ロタリーエバポレーターを用いて行った。反応の進行に続いて、薄層クロマトグラフィー（T L C）または高圧液体クロマトグラフィー-質量分析（H P L C - M S）を行い、反応時間は説明のためだけに与える。全ての最終生成物の構造および純度は以下の技術のうちの少なくとも1つによって確かめた：T L C、質量分析、各磁気共鳴（N M R）スペクトロメトリーまたはミクロ分析データ。与える場合、収率

40

50

は説明のためだけのものである。与える場合、NMRデータは示された溶媒を用いて300MHz、400MHzまたは500MHzで決定された、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対する100万当たりの部(ppm)で与えた、主な特徴的なプロトンについてのデルタ(δ)値の形態である。シグナル形状で用いられる慣用的な略語は:s.シングレット；d.ダブレット；t.トリプレット；m.マルチプレット；br.ブロード；等である。加えて、「Ar」は芳香族シグナルを表す。化学記号はその通常の意味を有する；以下の略語を用いる：v(用量)、w(重量)、b.p.(沸点)、m.p.(融点)、L(リットル)、mL(ミリリットル)、g(グラム)、mg(ミリグラム)、mol(モル)、mmol(ミリモル)、eq(当量)。

【0112】

10

化合物を合成するための本明細書中に記載された手法は、保護基の操作の、および再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー、フラッシュクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー(TLC)、ラジアルクロマトグラフィーおよび高圧クロマトグラフィー(HPLC)のような精製の1以上の工程を含むことができる。生成物は、プロトンおよび炭素-13核磁気共鳴(¹Hおよび¹³C NMR)、赤外および紫外分光分析(IRおよびUV)、X線結晶学、元素分析、およびHPLCおよび質量分析(HPLC-MS)を含めた、化学分野でよく知られた種々の技術を用いて特徴付けることができる。保護基の操作、精製、構造の同定および定量の方法は、化学合成の分野の当業者によく知られている。

【0113】

20

適当な溶媒は、反応体の1つまたは全てを少なくとも部分的に溶解させ、かつ反応体または生成物いずれとも有害に相互作用しないものである。適当な溶媒は芳香族炭化水素(例えば、トルエン、キシレン)、ハロゲン化溶媒(例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン)、エーテル(例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルエチルエーテル、ジグライム、テトラヒソロフラン、ジオキサン、アニソール)、ニトリル(例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル)、ケトン(例えば、2-ブタノン、ジチルケトン、tert-ブチメチルケトン)、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソ-ブロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)および水である。1以上の溶媒の混合液も用いることができる。適当な塩基は、一般に、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、および水酸化カルシウムのようなアルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムおよび水素化カルシウムのようなアルカリ金属水素化物およびアルカリ土類金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミドおよびカリウムアミドのようなアルカリ金属アミド；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、および炭酸水素セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩およびアルカリ土類金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドおよびマグネシウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシドおよびアルカリ土類金属アルコキシド；メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、フェニルリチウム、アルキルマグネシウムハロゲン化物のようなアルカリ金属アルキル、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、N-メチルピペリジン、モルホリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、コリジン、ルチジン、および4-ジメチルアミノピリジンのような有機塩基；およびDBUおよびDABCOのような二環アミンである。

【0114】

30

適当な場合、当業者が利用可能な標準的な官能基変換技術を用い、以下の実施例に記載された化合物中に存在する官能基をさらに操作して、本発明に記載された所望の化合物を提供することができるのは理解される。

【0115】

40

50

また、本発明の化合物は、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして、またはいずれかの割合で2以上のエナンチオマーまたはジアステレオマーを含有する混合物として調製することができる1以上の立体中心を含むことが理解される。

【0116】

当業者に明らかなように、他の変形または修飾は本発明の範囲および教示内のものである。本発明は、以下の特許請求の範囲に記載されたものを除いて制限されない。

【0117】

本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法が以下のスキームおよび実施例で説明される。出発物質は当該分野で知られた手法に従って、または本明細書中に説明されたように作製される。

10

反応スキーム

本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質、試薬および慣用的な合成手法を用い、以下のスキームおよび具体的な例、またはその修飾に従って容易に調製することができる。これらの反応において、それ自体が当業者に知られているが、より詳細には述べられていない変法を利用することも可能である。本発明において特許請求される化合物を作製するための一般的な手法は、以下のスキームの考慮から当業者によって容易に理解され、かつ認識され得る。

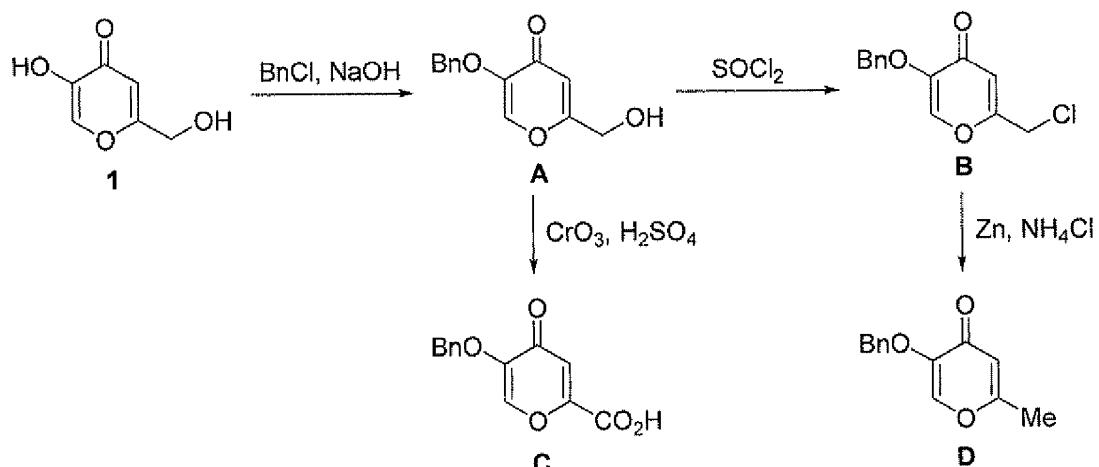
一般的反応スキーム

スキーム1

【0118】

【化12】

20



30

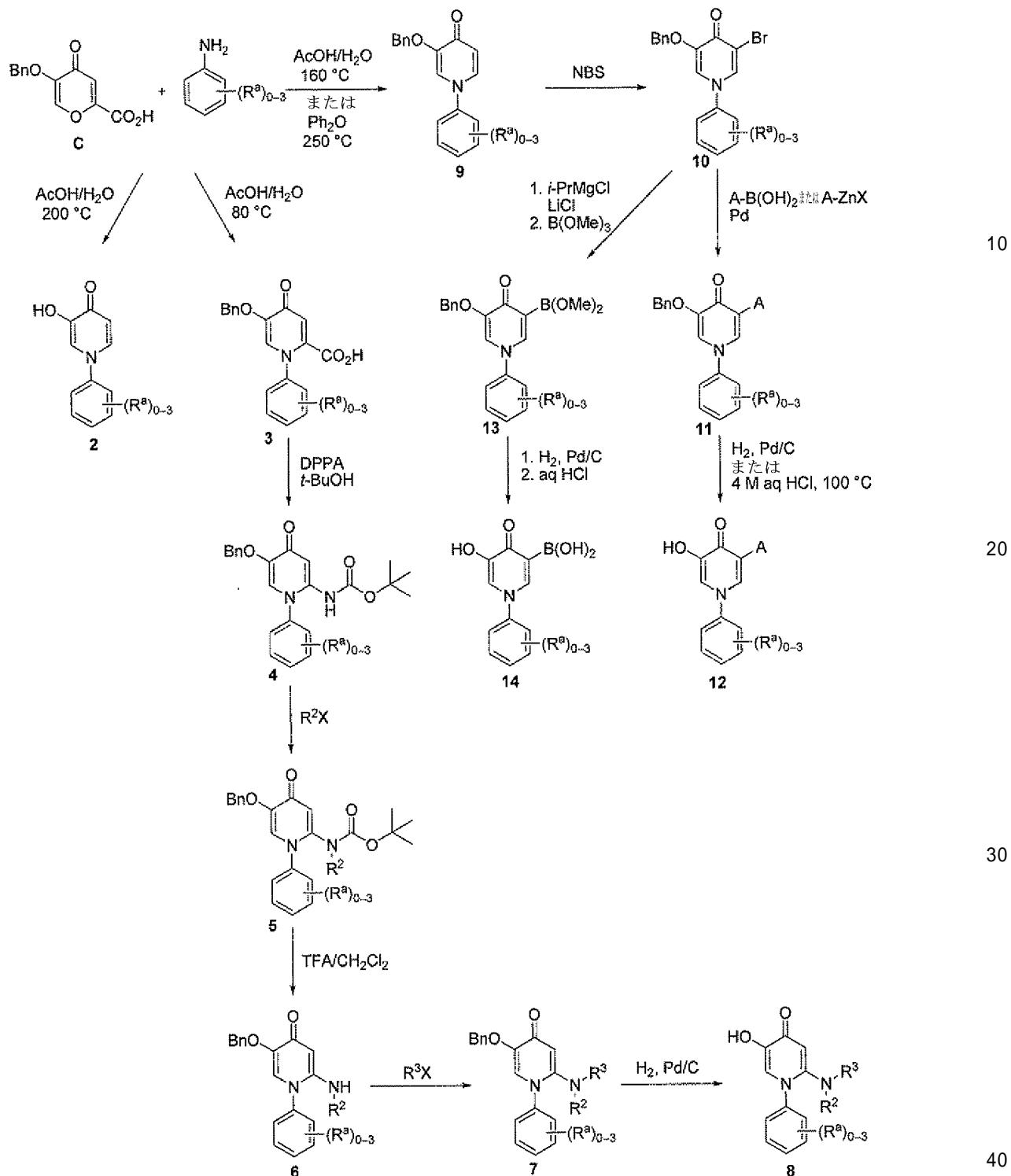
本発明の化合物はスキーム1から6に概説されたように調製することができる。鍵となる中間体の調製はスキーム1に記載されている。コウジ酸(1)をそのベンジルエーテルとして保護し、続いて、酸化して、カルボン酸Cを得るか、または別法として、クロロメチル誘導体Bに変換し、次いで、還元して、Dを得る。

スキーム2

【0119】

40

【化13】



鍵となる中間体 C をスキーム 2 に記載されたように本発明の化合物に仕上げる。酢酸によって媒介された置換アニリンでの高温 (200) における反応により、目標化合物 2 を得る。

【0120】

低下した温度 (80) での同一条件によりピリジノン 3 が得られ、これを、*t*-BuOH 中のクルチウス転位を介して N-BOC 保護アミン 4 に変換することができる。アルキル化により、R² 置換基 (5) が導入され、脱保護および第二のアルキル化反応により R³ が導入され、ベンジル保護ジアルキルアミン 7 が得られる。目標化合物 8 は接触水素化を介して調製される。

【0121】

中間的温度(160)での鍵となる中間体Cと置換アニリンおよび酢酸との反応により、化合物9が得られ、これを臭素化して、10を得る。10と有機ホウ素および有機亜鉛試薬とのSuzuki-Negishi反応、続いて、脱保護により、目標化合物12を得る。別法として化合物10をマグネシウム処理し、ホウ酸メチル13に変換し、脱保護し、目標化合物14を得る。

【0122】

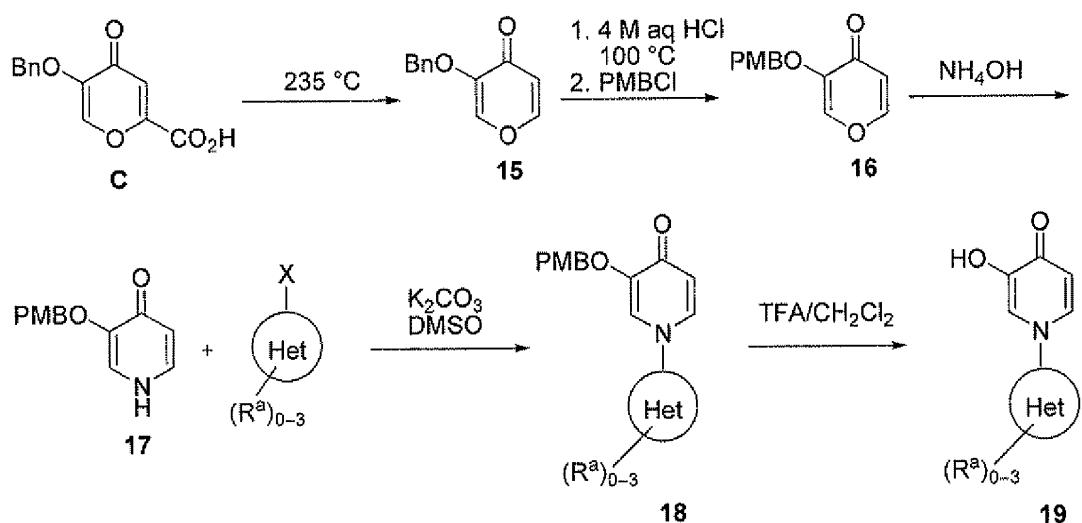
スキーム2の化合物2から9および11は、(限定されるものではないが、)交差カップリング、酸化、還元、脱アルキル化、アルキル化、アシル化等を含めた、当該分野で知られた一般的方法による置換基の操作によってさらに修飾することができ、この修飾は脱保護に先立って、またはその後に起こり得る。

10

スキーム3

【0123】

【化14】



20

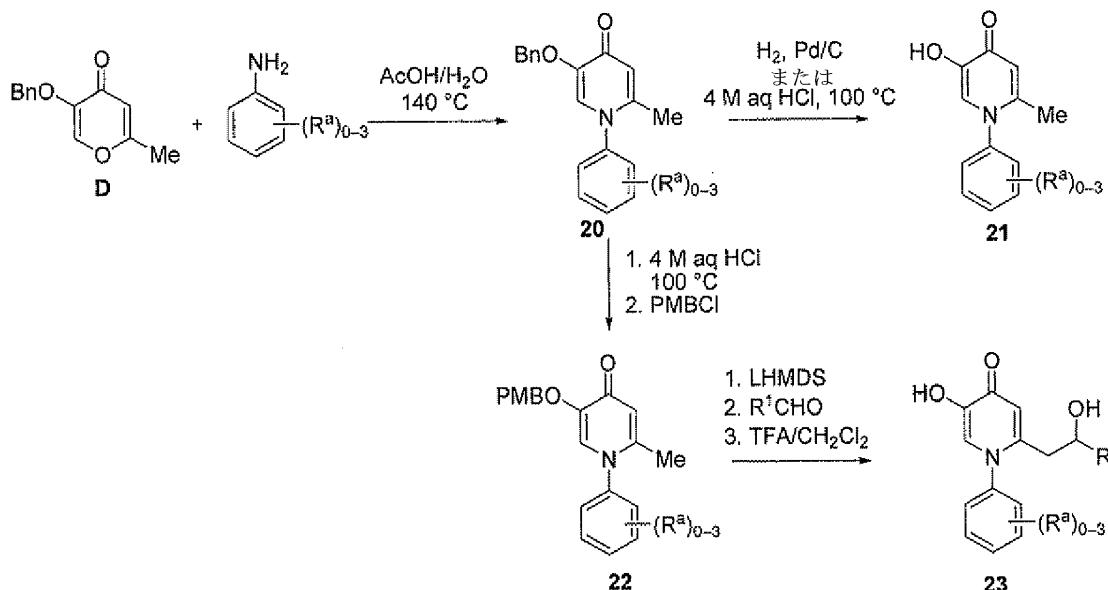
鍵となる中間体Cをスキーム3に記載されたように本発明の化合物に変換する。脱カルボキシル化および保護基のスイッチは化合物16を供し、これは、アンモニアでの処理に際して、ピリジノン17を供する。ハロゲン化複素環との求核性芳香族置換反応は化合物18を生じさせ、これは、脱保護された場合、目標化合物19を供する。スキーム3の化合物18は、(限定されるものではないが)、交差カップリング、酸化、還元、脱アルキル化、アルキル化、アシル化等を含めた、当該分野で公知の一般的な方法による置換基の操作によってさらに修飾することができ、この修飾は脱保護に先立ってまたはその後に起こり得る。

30

スキーム4

【0124】

【化15】



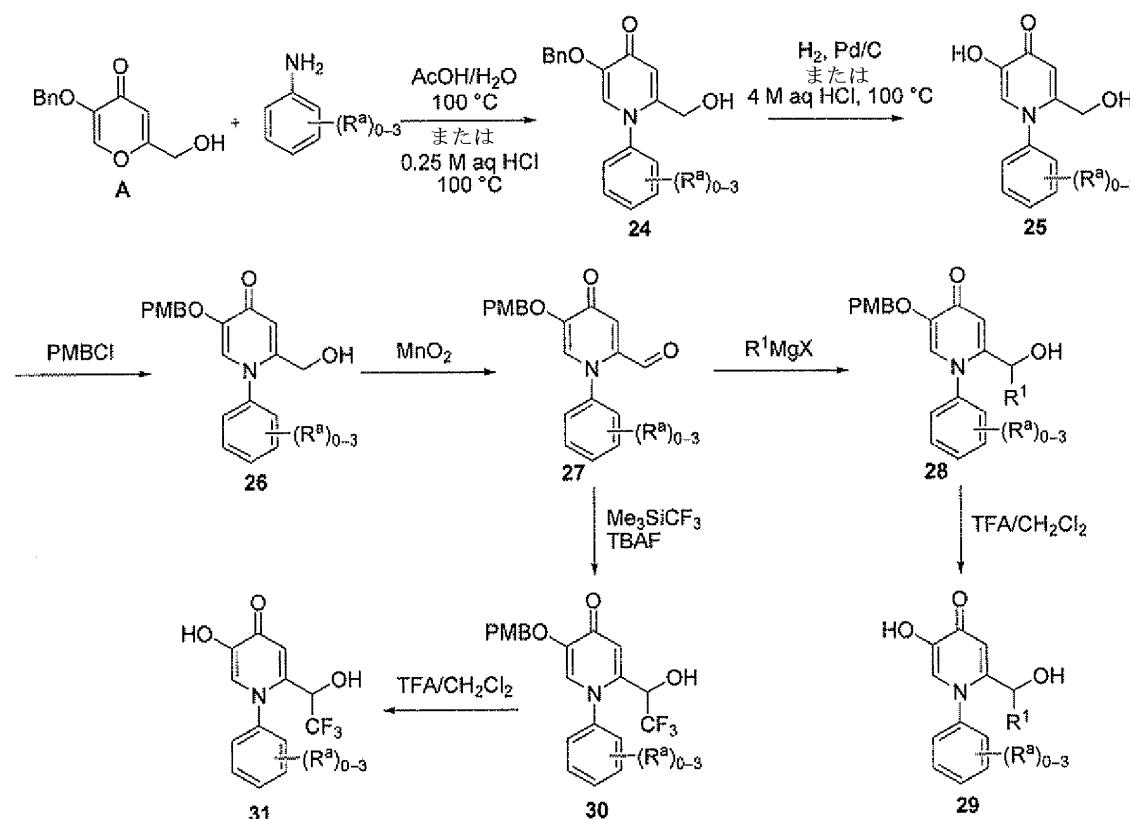
10

鍵となる中間体 D はスキーム 4 に記載された様に本発明の化合物に変換される。酢酸によって媒介される置換アニリンでの中間的温度 (140) での反応により 20 が得られ、これを脱保護して、目標化合物 21 を得る。別法として、20 を保護基のスイッチに付し、続いて、リチウム化およびカルボニル化合物との反応を行って、R¹ 置換基を導入する。脱保護により目標化合物 23 を得る。スキーム 4 の化合物 20 から 23 は、(限定されるものではないが)、交差カップリング、酸化、還元、脱アルキル化、アルキル化、アシル化などを含めた、当該分野で公知の一般的方法によって置換基の操作によってさらに修飾することができ、この修飾は脱保護に先立って、またはその後に起こり得る。

スキーム 5

【0125】

【化16】



20

30

40

50

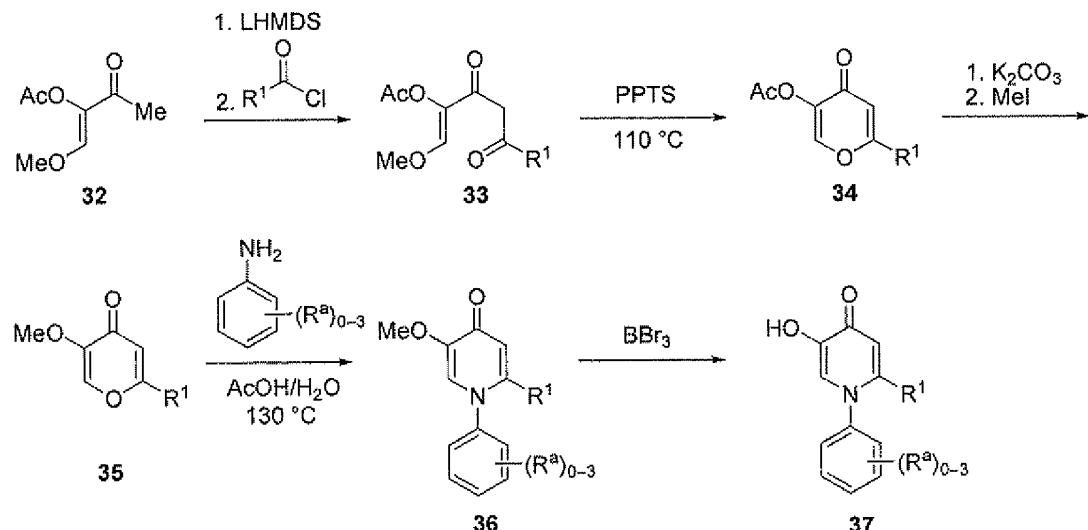
鍵となる中間体 A はスキーム 5 に記載されたように本発明の化合物に変換される。酢酸または H C 1 によって媒介される置換アニリンとの 100 における反応により 24 が得られ、これを脱保護して、目標化合物 25 を得る。化合物 25 を脱保護し、および酸化して、アルデヒド 27 を仕上げ、これを有機金属試薬で処理して、R¹ を導入し；脱保護により目標化合物 29 を得る。別法として、27 をトリメチル（トリフルオロメチル）シランおよび T B A F で処理し、続いて、脱保護して、目標化合物 31 を得る。スキーム 5 の化合物 24 から 29 は、（限定されるものではないが）、交差カップリング、酸化、還元、脱アルキル化、アルキル化、アシル化等を含めた、当該分野で公知の一般的方法によって置換基の操作によってさらに修飾することができ、この修飾は脱保護に先立って、またはその後に起こり得る。

10

スキーム 6

【0126】

【化17】



20

本発明の化合物は、スキーム 6 に記載されたように調製される。32 のリチウム化および適切な酸塩化物との反応により R¹ が導入され、ジケトン 33 が得られ、これは、P P T S での加温に際して、環化されて、34 を得る。保護基のスイッチの後、化合物 35 を 130 °C にて置換アニリンと反応させて、36 が得られ、これを脱保護して、目標化合物 37 を得る。スキーム 6 の化合物 34 から 37 は、（限定されるものではないが）、交差カップリング、酸化、還元、脱アルキル化、アルキル化、アシル化等を含めた、当該分野で公知の一般的方法による置換基の操作によってさらに修飾することができ、この修飾は脱保護に先立って、またはその後に起こり得る。

30

【実施例】

【0127】

以下の実施例は、本発明がより十分に理解されるように供される。これらの実施例は説明的なものに過ぎず、断じて、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

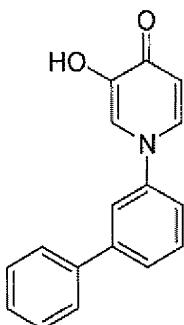
40

実施例 1

1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 (1 H) - オン (1)

【0128】

【化18】

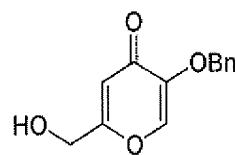


10

5-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-4H-ピラン-4-オン

【0129】

【化19】



20

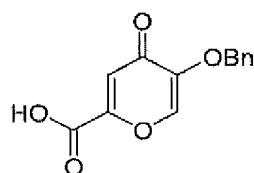
750 mLのMeOHおよび75mLの水中のコウジ酸(71.05g、0.5ミリモル)および水酸化ナトリウム(22g、0.55モル)の攪拌溶液に塩化ベンジル(73g、0.575ミリモル)を滴下した。得られた混合物を攪拌しつつ、還流下で4.5時間加熱した。次いで、混合物を放冷し、出発容量の半分まで濃縮した。混合物を水に注ぎ、得られた固体を収集し、水で洗浄し、および乾燥して110gの粗製化合物を得た。粗製化合物をEtOAcから再結晶して、5-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-4H-ピラン-4-オンを得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 8.14 (s, 1H)、7.40 - 7.30 (m, 5H)、6.29 (s, 1H)、5.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、4.91 (s, 2H)、4.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H)。

5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸

30

【0130】

【化20】



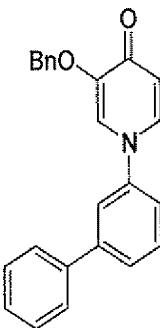
2.6Lのアセトン中の5-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-4H-ピラン-4-オン(93.4g、401ミリモル)の溶液に、0にて、500mLのジヨーンズ試薬(2.45M)を加えた。反応を室温まで温め、および混合物を一晩攪拌した。固体を濾過によって除去し、および濾液を濃縮した。濃縮された残渣を水に注いだ。得られた白色固体を収集し、および水で洗浄し、および乾燥して、5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 8.34 (s, 1H)、7.42 - 7.33 (m, 5H)、6.91 (s, 1H)、4.95 (s, 2H)。

40

3-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)ピリジン-4(1H)-オン

【0131】

【化21】

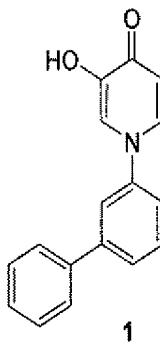


10

5 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (36.9 g、150ミリモル) および 3 - アミノビフェニル (25.35 g、150ミリモル) をジフェニルエーテル (110 mL) 中で合わせた。混合物を開いたフラスコ中で 250 ℃ まで加熱した (予め加熱したブロック)。10 分後に、混合物を室温まで冷却した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) ピリジン - 4 (1 H) - オンを得た。¹ H NMR (400 MHz, d₆ - DMSO) : 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)、7.46 (m, 4 H)、7.44 - 7.31 (m, 5 H)、7.29 - 7.11 (m, 4 H)、6.51 (d, J = 7.2 Hz, 1 H)、5.17 (s, 2 H)。MS (M + H)⁺ 354。1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 (1 H) - オン (1)

【0132】

【化22】



30

MeOH (300 mL) 中の 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) ピリジン - 4 (1 H) - オン (3.53 g、10ミリモル) および 10% Pd/C (3.6 mg) を H₂ バルーン下で 2 時間攪拌した。この時点の後、LC/MS は、反応が完了したことを見た。減圧および N₂ でのバージ (3 ×) の後に、MeOH 溶液を濾過し、および触媒を MeOH (4 × 50 mL) で洗浄した。合わせた MeOH 溶液を濃縮して、1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 (1 H) - オンをわずかに黄色の固体として得た。¹ H NMR (500 MHz, DMSO) : 8.02 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1 H)；7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)；7.81 (m, 3 H)；7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1 H)；7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1 H)；7.58 - 7.47 (m, 3 H)；7.42 (t, J = 7.3 Hz, 1 H)；6.34 (d, J = 7.3 Hz, 1 H)；LC/MS (M + H)⁺ 264；HRMS (C₁₇H₁₃NO₂ + H)⁺ として 計算値 264.1019、実測値 264.1021。

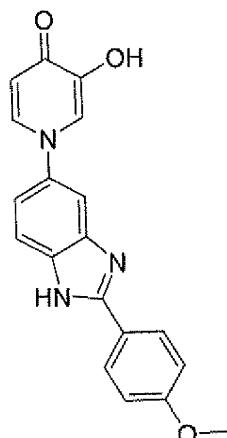
実施例 2

3 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 4 (1 H) - オン (2)

【0133】

50

【化23】



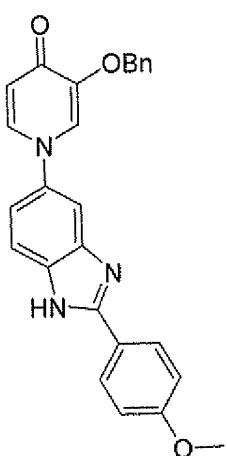
2

10

3 - (ベンジルオキシ) - 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 4 (1 H) - オン

【0134】

【化24】



20

30

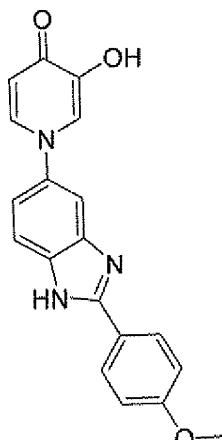
50%水性HOAc中の5 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (492mg、2ミリモル) および2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン (574mg、2.4ミリモル) の混合物をマイクロ波照射下で160にて1.5時間加熱した。次いで、水性HOAc溶液を濃縮し、粗生成物をLCMSによって精製した。純粋なLCMS画分を濃縮して、生成物のTFA塩を白色固体として得た。TFA塩の固体を水性NaHCO₃中で室温にて一晩攪拌し、濾過し、水で洗浄し(5×)真空下で週末にわたって乾燥して、3 - (ベンジルオキシ) - 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 4 (1 H) - オンをその遊離塩基として得た。LC/MS (M + H)⁺ 424。

3 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 4 (1 H) - オン (2)

【0135】

40

【化 2 5】



2

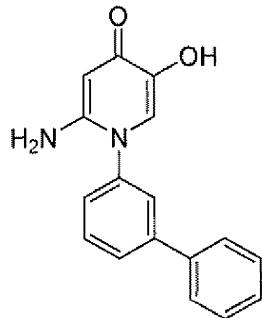
E t O H (3 0 0 m L) 中の 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 4 (1 H) - オン (9 1 2 m g 、 1 0 ミリモル) および 1 0 % P d / C (1 0 0 m g) を H ₂ バルーン下で 3 時間攪拌した。その時点の後、 L C M S は反応が完了したことを示した。減圧および N ₂ のバージ (3 ×) の後、 E t O H 溶液を 6 0 で 1 時間加熱し、 濾過し、 および触媒を E t O H (4 × 5 0 m L) で洗浄した。合わせた E t O H 溶液を濃縮して、 所望の生成物 3 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] ピリジン - 4 (1 H) - オンをわずかに黄色い固体として得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O) : 1 3 . 0 5 (s , プロード , 1 H) ; 8 . 1 5 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) ; 7 . 8 9 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) ; 7 . 7 1 (m , 3 H) ; 7 . 3 4 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) ; 7 . 1 3 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) ; 6 . 3 2 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) ; 3 . 8 5 (s , 3 H) ; L C M S (M + H) ⁺ 3 3 4 ; H R M S (C ₁ ₉ H ₁ ₅ N ₃ O ₃ + H) ⁺ として 計算値 3 3 4 . 1 1 8 6 、 実測値 3 3 4 . 1 1 8 8 。

実施例 3

2 - アミノ - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オン (3)

【 0 1 3 6 】

【化 2 6】

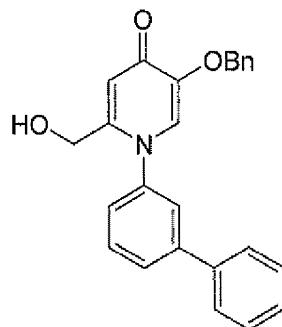


3

5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 (1H) - オン

〔 0 1 3 7 〕

【化27】



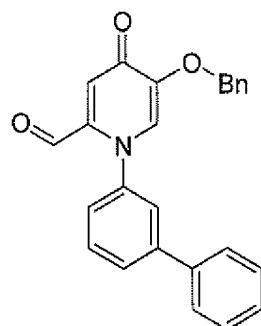
10

希塩酸（0.5N、800mL）中の5-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-4H-ピラン-4-オン（92.9g、0.40モル）の懸濁液にビフェニル-3-アミン（74.4g、0.44モル）を加えた。得られた混合物を還流下で16時間加熱した。溶媒の濃縮により残渣が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー（E t O A c : M e O H / 20 : 1）によって精製して、5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4(1H)-オンを淡い色の固体として得た。M S (E S I) (M + H) ⁺ 384。

5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルバルデヒド

【0138】

【化28】



20

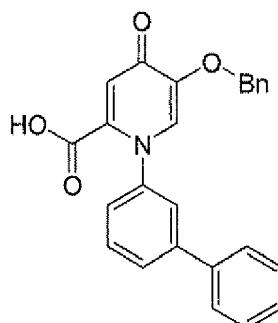
30

5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4(1H)-オン（112g、292ミリモル）を2.2Lの無水T H F に溶解させ、活性な二酸化マンガン（407g、4.68モル）を加えた。反応混合物を還流下で3時間加熱した。不溶性部分を濾別し、および濾液を濃縮して、粗製5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルバルデヒドが得られ、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。

5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-5-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸

【0139】

【化29】



40

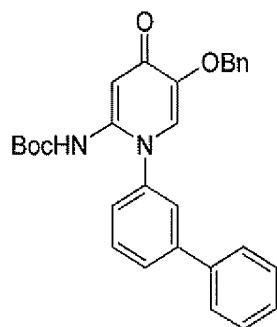
50

NaClO₂ (28.3 g、315ミリモル)を、室温にて、800mLのアセトンおよび800mLの水中の5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルバルデヒド(80 g、210ミリモル)の混合物に何回かに分けて加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を除去して残渣が得られ、これを水およびMeOHで洗浄し、および乾燥して、5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 7.79 (s, 1H)、7.77-7.68 (m, 4H)、7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、7.42-7.31 (m, 7H)、6.66 (s, 1H)、5.04 (s, 2H)。

[5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル

【0140】

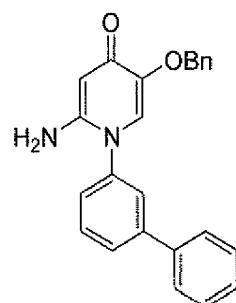
【化30】



5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸(48.0 g、121ミリモル)、DIPEA(31.25 g、242ミリモル)、およびDPPA(49.9 g、91.2ミリモル)を、室温にて、t-BuOH(500mL)に加えた。得られた溶液を16時間で80まで加熱した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮して残渣が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、[5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチルを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.58-7.53 (m, 3H)、7.47 (m, 2H)、7.42-7.37 (m, 4H)、7.33-7.20 (m, 3H)、7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.94 (s, 1H)、6.87 (s, 1H)、6.09 (s, 1H)、5.12 (s, 2H)、1.34 (s, 9H)。MS (ESI) (M + H)⁺ 469。2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)ピリジン-4(1H)-オン

【0141】

【化31】



[5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(4.68 g、10ミリモル)

10

20

30

40

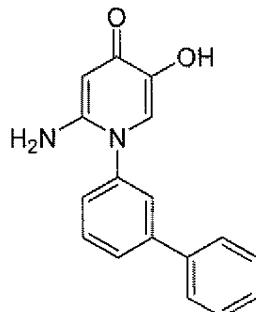
50

) に T F A - D C M (1 : 1 、 6 0 m L) を加え、得られた溶液を室温にて 1 時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮し、飽和水性 N a H C O ₃ - E t O A c で処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、および濃縮して、2 - アミノ - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ピフェニル - 3 - イル) ピリジン - 4 (1 H) - オンをわずかに黄色の固体として得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O) : 7 . 8 2 (d d d , J = 7 . 8 , 1 . 8 , 1 . 0 H z , 1 H) ; 7 . 7 6 - 7 . 7 3 (m , 2 H) ; 7 . 6 7 - 7 . 6 1 (m , 2 H) ; 7 . 5 3 - 7 . 4 7 (m , 2 H) ; 7 . 4 3 - 7 . 3 4 (m , 6 H) ; 7 . 3 3 - 7 . 2 9 (m , 1 H) ; 7 . 0 4 (s , 1 H) ; 5 . 6 5 (s , 2 H) ; 5 . 4 9 (s , 1 H) ; 4 . 8 9 (s , 2 H) 。

2 - アミノ - 1 - (ピフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オン (3) 10

【 0 1 4 2 】

【 化 3 2 】



3

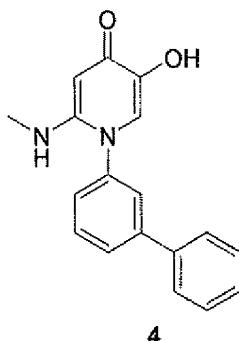
E t O H (3 0 0 m L) 中の 2 - アミノ - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ピフェニル - 3 - イル) ピリジン - 4 (1 H) - オン (2 . 6 5 g 、 7 . 1 9 ミリモル) および 10 % P d / C (2 3 0 m g) の混合物を H ₂ バルーン下で 2 時間攪拌した。この時点後、 L C M S は反応が完了したことを示した。減圧および N ₂ のバージ (3 ×) の後、 E t O H 溶液を 5 0 まで温め、および 5 0 で 1 時間攪拌した。温めた E t O H 溶液を濾過し、および触媒を温めた E t O H (4 × 5 0 m L) で洗浄した。合わせた E t O H 溶液を濃縮して、2 - アミノ - 1 - (ピフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オンをわずかに黄色の固体として得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O) : 7 . 8 1 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) ; 7 . 7 6 (d , J = 7 . 7 H z , 2 H) ; 7 . 7 1 - 7 . 5 9 (m , 2 H) ; 7 . 4 9 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) ; 7 . 4 3 - 7 . 3 7 (m , 2 H) ; 6 . 9 1 (s , 1 H) ; 5 . 6 6 (s , 2 H) ; 5 . 5 4 (s , 1 H) 。 H R M S (C ₁ ₇ H ₁ ₄ N ₂ O ₂ + H) ⁺ として 計算値 2 7 9 . 1 1 2 8 、 実測値 2 7 9 . 1 1 2 8 。

実施例 4

1 - (ピフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 (1 H) - オン (4) 40

【 0 1 4 3 】

【化33】



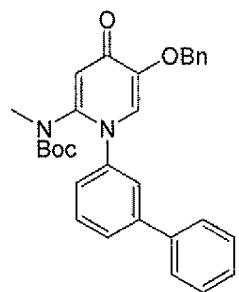
4

10

[5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

【0144】

【化34】



20

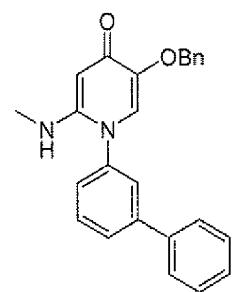
D M F 中の [5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル (2.39 g、5.1ミリモル) および炭酸セシウム (2.32 g、10.20ミリモル) の溶液にヨードメタン (0.478 ml、7.65ミリモル) を加えた。得られた混合物を65°で加熱した。18時間後に、反応を室温まで冷却し、および混合物をE t O A cで希釈し、水、ブライン (3×) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、および濃縮して粗生成物が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、[5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチルをわずかに黄色の固体として得た。L C / M S (M + H)⁺ 483。

30

5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-2-(メチルアミノ)ピリジン-4 (1H)-オン

【0145】

【化35】



40

[5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル (1.84 g、3.81ミリモル) をD C M - T F A (1:1) に溶解させ、室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、および飽和水性NaHCO₃-E t O A cで処理した。有機層を分離し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、および濃縮して、

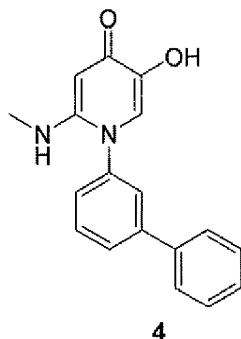
50

5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 (1 H) - オンをわずかに黄色の固体として得た。LC / MS (M + H)⁺ 383。

1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 (1 H) - オン (4)

【0146】

【化36】



4

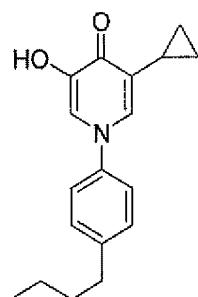
MeOH (200 mL) 中の 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 (1 H) - オン (1.31 g, 3.43 ミリモル) および 10% Pd / C (150 mg) の混合物を H₂ バルーン下で 2 時間攪拌した。この時点の後、LCMS は、反応が完了したことを示した。触媒を濾過し、および MeOH (4 × 50) で洗浄した。合わせた MeOH 溶液を濃縮して、1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルアミノ) ピリジン - 4 (1 H) - オンをわずかに黄色い固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO) : 7.84 - 7.81 (m, 1 H); 7.78 - 7.74 (m, 2 H); 7.70 - 7.62 (m, 2 H); 7.52 - 7.46 (m, 2 H); 7.42 - 7.36 (m, 2 H); 6.93 (s, 1 H); 5.42 - 5.32 (m, 2 H); 2.58 (d, J = 4.7 Hz, 3 H)。LC / MS (M + H)、293。HRMS (C₁₈H₁₆N₂O₂ + H)⁺として 計算値 293.1285、実測値 293.1285。

実施例 5

1 - (4 - プチルフェニル) - 3 - シクロプロピル - 5 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オン (5)

【0147】

【化37】



5

3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (4 - プチルフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オン

【0148】

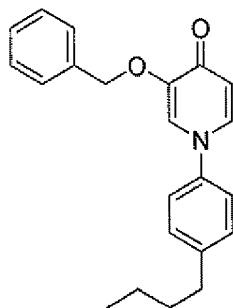
10

20

30

40

【化38】



10

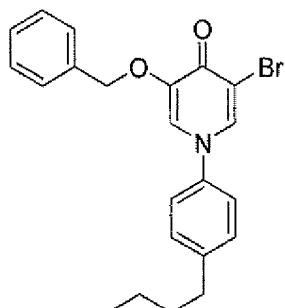
A c O H : 水 (4 m L) の 1 : 1 混合液中の 4 - プチルアニリン (0 . 6 g 、 4 . 1 ミリモル) および 5 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (1 . 0 g 、 4 . 1 ミリモル) の懸濁液をシールされた反応容器中で 120 にて 72 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、10 mL の 10 % 水性 N a O H で希釈し、および E t O A c (3 × 10 mL) で抽出した。有機画分をプールし、乾燥し (N a 2 S O 4) 、および減圧下で濃縮して、3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (4 - プチルフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オンが得られ、これをさらに精製することなく引き続いての工程で用いた。 L C / M S (M + H) + 334 。

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - 1 - (4 - プチルフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オン

20

【0149】

【化39】



30

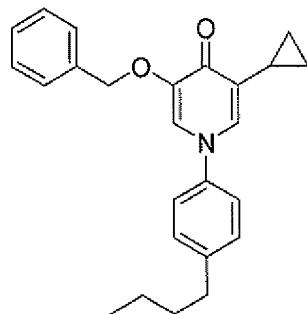
A c O H (21 mL) 中の 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (4 - プチルフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オン (705 mg 、 2 . 1 ミリモル) の溶液に N - ブロモスクシンアミド (414 mg 、 2 . 3 ミリモル) を加え、反応混合物を室温で攪拌した。1時間後、混合物を減圧下で濃縮し、およびフラッショクロマトグラフィー (50 g S i O 2 、 0 から 70 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - 1 - (4 - プチルフェニル) ピリジン - 4 (1 H) - オンを得た。 L C / M S (M + H) + 412 / 414 。

3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (4 - プチルフェニル) - 5 - シクロプロピルピリジン - 4 (1 H) - オン

40

【0150】

【化40】



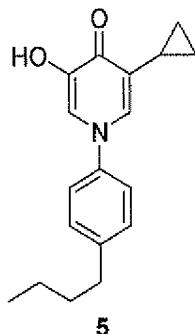
10

3-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-1-(4-ブチルフェニル)ピリジン-4(1H)-オン(37mg、0.09ミリモル)を1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(6.6mg、0.009ミリモル)および臭化シクロプロピル亜鉛(THF中の0.5M溶液の0.54mL、0.27ミリモル)で処理した。反応容器をN₂でバージし、シールし、60にて1時間加熱し、その後、それをN₂流下で濃縮し、およびフラッシュクロマトグラフィー(4g SiO₂、0から55%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、3-(ベンジルオキシ)-1-(4-ブチルフェニル)-5-シクロプロピルピリジン-4(1H)-オンを得た。LC/MS (M+H)⁺ 374。

1-(4-ブチルフェニル)-3-シクロプロピル-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン(5) 20

【0151】

【化41】



30

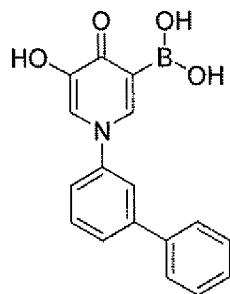
AcOH:MeOHの1:50混合液中の3-(ベンジルオキシ)-1-(4-ブチルフェニル)-5-シクロプロピルピリジン-4(1H)-オン(27mg、0.07ミリモル)および10%Pd/C(1mg、0.001ミリモル)の懸濁液をH₂(1気圧)下で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し(0.5μ)、減圧下で濃縮し、および逆相HPLC(2cm×5cm C18、アセトニトリル-水グラジエント、0.05%TFA添加)によって精製して、1-(4-ブチルフェニル)-3-シクロプロピル-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オンを得た。¹H NMR(499MHz, DMSO): 7.73(s, 1H); 7.55(d, J=2.7Hz, 1H); 7.48(d, J=8.1Hz, 2H); 7.35(d, J=8.1Hz, 2H); 2.64(t, J=7.7Hz, 2H); 2.04-1.95(m, 1H); 1.61-1.52(m, 2H); 1.37-1.27(m, 2H); 0.94-0.87(m, 3H); 0.84-0.75(m, 4H)。HRMS(ES)(M+H)⁺として 計算値284.1645、実測値284.1643。

実施例6

[1-(ビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル]ボロン酸(6)

【0152】

【化42】



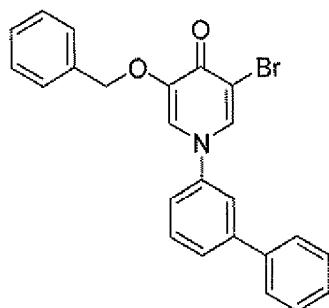
6

10

3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - プロモピリジン - 4 (1 H) - オン

【0153】

【化43】



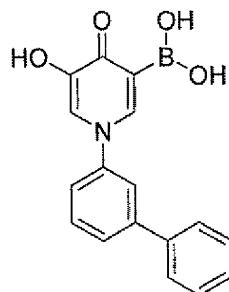
20

AcOH (6.8 mL) 中の 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) ピリジン - 4 (1 H) - オン (2.41 g, 6.8 ミリモル) の溶液に N - プロモスクシンアミド (2.67 g, 1.5 ミリモル) を加え、反応混合物を室温で攪拌した。1時間後、混合物を減圧下で濃縮し、およびフラッシュクロマトグラフィー (8.0 g SiO₂、0 から 100 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - プロモピリジン - 4 (1 H) - オンを得た。LC/MS (M + H)⁺ 432 / 434。

[1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 3 - イル] ボロン酸 (6)

【0154】

【化44】



6

40

高真空中で、2.5 mL の丸底フラスコ中の塩化リチウム (5.15 mg, 12.1 ミリモル) を、自由流動顆粒状固体が得られるまで (約 5 分) 、ヒートガンで加熱した。フラスコを室温まで冷却し、N₂ でバージし、および塩化イソプロピルマグネシウム (THF 中の 2 M 溶液の 6.1 mL) で処理した。室温で 1 時間攪拌した後、混合物を -10 まで冷却し、および 3.5 mL の THF 中の懸濁液としての 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - プロモピリジン - 4 (1 H) - オン (1.05 g, 2.4

50

ミリモル)で処理した。0.5時間攪拌した後、ホウ酸トリメチル(1.35mL、12.1ミリモル)を滴下し、および反応混合物をさらに3.5時間攪拌し、その後、MeOH(12mL)の添加でクエンチして、粗製[5-(ベンジルオキシ)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル]ボロン酸ジメチルの溶液が得られ、これを引き続いての工程において直接用いた。LC/MS(M+H)⁺ 398。

〔 0 1 5 5 〕

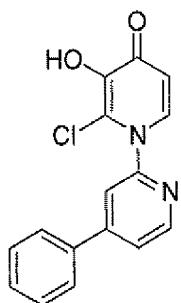
先の工程からの THF / MeOH 中の粗製 [5 - (ベンジルオキ) - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 3 - イル] ボロン酸ジメチル (2.4 ミリモル)、および 10% Pd / C (52 mg, 0.49 ミリモル) の溶液を、H₂ (1 気圧) 下で 18 時間攪拌した。反応混合物を MeOH (20 mL) で希釈し、セライトのパッドを通して濾過し (MeOH 洗浄)、および減圧下で濃縮した。残渣を DMF (10 mL) および 0.5 M 塩酸 (0.4 mL) で希釈し、および逆相 HPLC (2 cm × 5 cm C18、アセトニトリル - 水グラジエント、0.05% TFA 添加、画分は凍結乾燥した) によって精製して、[1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 3 - イル] ボロン酸を得た。¹H NMR (599 MHz, DMSO, 75) : 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1 H); 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1 H); 7.83 (s, 1 H); 7.79 - 7.74 (m, 3 H); 7.67 - 7.61 (m, 1 H); 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2 H); 7.46 - 7.38 (m, 1 H)。HRMS (ES) (M + H)⁺ として 計算値 308.1089、実測値 308.1092。

実施例 7

2 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 4 ' - フェニル - 4 H - 1 , 2 ' - ビピリジン - 4 - オン
(7)

〔 0 1 5 6 〕

【化 4 5】

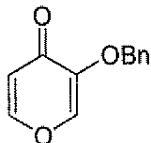


7

3 - (ベンジルオキシ) - 4 H - ピラン - 4 - オン

【 0 1 5 7 】

【化 4 6】



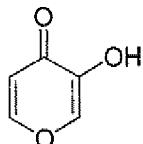
235 にて、5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸(68.9 g、280ミリモル)を300 mLのキノリンに加え、および混合物を還流下で30分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、および濃縮して、残渣が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3-(ベンジルオキシ)-4H-ピラン-4-オンを得た。¹H-NMR(CDC1₃, 400 MHz) δ 7.64 (d d, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H)、7.53 (d, J = 0.4 Hz, 1H)、7.39-7.50

. 28 (m, 5H)、6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、5.06 (s, 2H)。
MS (M + H)⁺ 203.0。

3 - ヒドロキシ - 4H - ピラン - 4 - オン

【0158】

【化47】



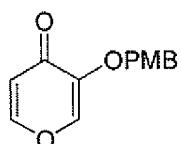
10

350 mL の 4 N 塩酸中の 3 - (ベンジルオキシ) - 4H - ピラン - 4 - オン (35.8 g、177ミリモル) の懸濁液を還流下で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮して、粗製 3 - ヒドロキシ - 4H - ピラン - 4 - オンが得られ、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。¹ H - NMR (DMSO, 400 MHz) 8.04 (m, 2H)、6.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H)。

3 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ] - 4H - ピラン - 4 - オン

【0159】

【化48】



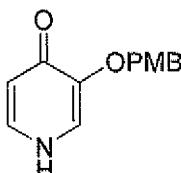
20

3 - ヒドロキシ - 4H - ピラン - 4 - オン (19.8 g、177ミリモル)、PMBCl (33.26 g、212ミリモル)、K₂CO₃ (48.9 g、354ミリモル) および 200 mL の DMF の混合物を 100 で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を 600 mL の水に注ぎ、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、および無水 MgSO₄ で乾燥して、50 g の暗色油が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ] - 4H - ピラン - 4 - オンを得た。¹ H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.64 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H)、7.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H)、7.29 (m, 2H)、6.86 (m, 2H)、6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、4.99 (s, 2H)、3.78 (s, 3H)。MS (M + H)⁺ 233.0。

3 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ]ピリジン - 4 (1H) - オン

【0160】

【化49】



30

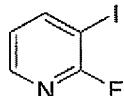
3 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ] - 4H - ピラン - 4 - オン (6.2 g、26.7ミリモル) および 120 mL の NH₃ · H₂O の懸濁液をガラスチューブ中にシールし、および混合物を 100 で攪拌した。18 時間後に、反応混合物を濾過し、および収集した固体を MeOH で洗浄して、3 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ]ピリジン - 4 (1H) - オンを得た。¹ H - NMR (DMSO, 400 MHz) 11.27 (s, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.30 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 2H)、6.90 (m, 2H)、6.13 (s, 1H)、4.88 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)。MS (M + H)⁺ 232.0。

50

2 - フルオロ - 3 - ヨードピリジン

【0161】

【化50】

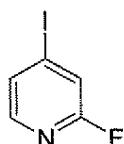


THF (200 mL) 中の 2 - フルオロピリジン (48.5 g, 0.5 モル) を、乾燥 THF (800 mL) 中の LDA (0.50 モル) の -78 ℃ 溶液にゆっくりと加えた。得られた混合物を -78 ℃ で 4 時間攪拌し、その後、THF (40 mL) 中のヨウ素 (127 g, 0.50 モル) を加えた。攪拌を -78 ℃ で 2 時間継続し、その後、反応物を水 (20 mL) の添加によってクエンチした。0 ℃ まで温めた後、さらに水 (150 mL) を加え、および混合物を、個体チオ硫酸ナトリウムでの還元的仕上げ処理に付した。混合物を Et₂O で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮し、およびシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2 - フルオロ - 3 - ヨードピリジンを得た。¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.10 (m, 2H), 6.90 (m, 1H)。MS (M + H)⁺ 223.9。

2 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン

【0162】

【化51】

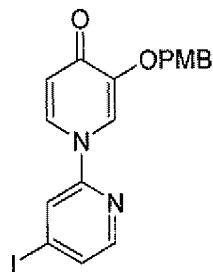


n - BuLi (122 mL, 305 ミリモル) を、窒素雰囲気下で、600 mL の乾燥 THF 中のジイソプロピルアミン (30.81 g, 305 ミリモル) の溶液に -78 ℃ で加えた。30 分間攪拌した後、THF (150 mL) 中の 2 - フルオロ - 3 - ヨードピリジン (68.02 g, 305 ミリモル) の溶液を滴下した。得られた混合物を -78 ℃ で 1 時間攪拌した。水を加えて (50 mL)、反応物を -78 ℃ でクエンチし、室温まで温めた後、さらに 100 mL の水を加えた。混合物を Et₂O (2 ×) で抽出し、および合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、およびシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2 - フルオロ - 4 - ヨードピリジンを得た。¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.35 (m, 1H)。MS (M + H)⁺ 223.9。

4' - ヨード - 3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4H - 1, 2' - ピピリジン - 4 - オン

【0163】

【化52】



DMSO (80 mL) 中の 3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] ピリジン - 4 (1 H) - オン (7.30 g, 31.6 ミリモル)、2 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン (10.56 g, 47.35 ミリモル)、および K₂CO₃ (10.9 g, 79 ミリモル) の混合物を 80 ℃ で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、および濃縮した。残渣を E

t O A c で洗浄し、および濾過し、および収集した固体を乾燥して、4' - ヨード - 3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4 H - 1 , 2' - ビピリジン - 4 - オンを得た。

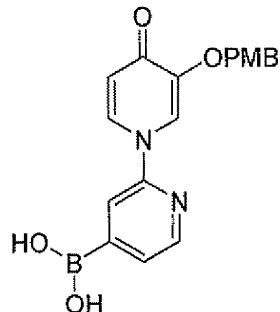
¹ H - NMR (DMSO, 400 MHz) 8.41 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1 H)、8.30 (s, 1 H)、8.20 (m, 2 H)、7.81 (dd, J = 4.0, 0.8 Hz, 1 H)、7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)、4.96 (s, 2 H)、3.72 (s, 3 H)。MS (M + H)⁺ 435.1。

{3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4 - オキソ - 4 H - 1 , 2' - ビピリジン - 4' - イル} ボロン酸

【0164】

10

【化53】



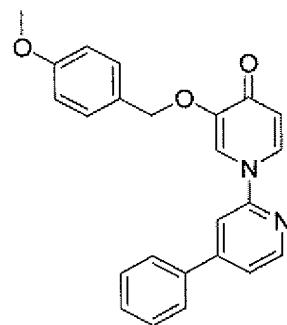
20

1 , 4 - ジオキサン (100 mL) 中の 4' - ヨード - 3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4 H - 1 , 2' - ビピリジン - 4 - オン (5.6 g、12.9ミリモル)、ビス (ピナコラト) ニホウ素 (4.91 g、19.3ミリモル)、K O A c (2.53 g、25.8ミリモル)、および Pd (dppf) C l₂ (0.6 g) の混合物を一晩で 100 まで加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮して残渣が得られ、これを分取用 HPLC によって精製して、{3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4 - オキソ - 4 H - 1 , 2' - ビピリジン - 4' - イル} ボロン酸を得た。¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) 8.61 (s, 1 H)、8.51 (d, J = 4.4 Hz, 1 H)、8.437 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H)、8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、8.00 (s, 1 H)、7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1 H)、7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)、4.98 (s, 2 H)、7.32 (s, 3 H)。MS (M + H)⁺ 353.2。

3 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 4' - フェニル - [1 , 2'] ビピリジニル - 4 - オン

【0165】

【化54】



40

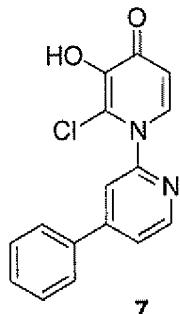
20 mL マイクロ波バイアル (Bioteage) に、{3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4 - オキソ - 4 H - 1 , 2' - ビピリジン - 4' - イル} ボロン酸 (300 mg、0.85ミリモル)、ヨードベンゼン (348 mg、1.70ミリモル)、炭酸セシウム (1.0 M 水性溶液の 6 mL、6.0ミリモル)、および 69.6 mg (0.08

50

5ミリモル)の1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)二塩化物ジクロロメタン錯体を加えた。バイアルをシールし、および反応混合物をマイクロ波照射下で135°Cにて15分間加熱し、次いで、冷却した。有機層を分離し、5mLの水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、および真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAcグラジエントにおける0から10%MeOH)による精製によって、3-[[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4'-フェニル-4H-1,2'-ビピリジン-4-オンを得た。LCMS(M+H)⁺=385.4。
2-クロロ-3-ヒドロキシ-4'-フェニル-4H-1,2'-ビピリジン-4-オン(7)

【0166】

【化55】



7

10

0にて、14.5mLのTHF中の2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(0.5mL、2.96ミリモル)の溶液にn-ブチルリチウム(ヘキサン中の2.5M溶液の1.19mL、2.97ミリモル)を加えた。完全な添加の後、反応混合物を室温まで温め、および5mLの得られた溶液を、シリングを介して新しいフラスコに移した。

-78°Cまで冷却した後、最小容量のTHF中の3-[(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-4'-フェニル-1,2'-ビピリジニル-4-オン(0.12g、0.31ミリモル)の溶液を加え、得られた混合物を5分間で0°Cまで温め、その時点において、反応混合物のおおまか半分をシリングによって取り出し、および-78°Cにて、THF中のN-クロロスクシンイミド(0.05g、0.37ミリモル)の攪拌懸濁液に加えた。加えた後、得られた混合物を室温まで温め、その後、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和水性チオ硫酸ナトリウム(4mL)、水(4mL)で洗浄し、および濃縮した。得られた残渣を1mLのTFAに溶解させ、5分間放置し、その後、真空中で濃縮した。自動マス-ガイデッドHPLCによる精製により、2-クロロ-3-ヒドロキシ-4'-フェニル-4H-1,2'-ビピリジン-4-オンをそのTFA塩として得た。¹H NMR(499MHz, DMSO-d₆) δ 8.68(d, J=5.25Hz, 1H); 8.08(d, J=1.55Hz, 1H); 7.99-7.91(m, 4H); 7.59-7.52(m, 3H); 6.33(d, J=7.46Hz, 1H)。HRMS(FT/ICR)(M+H)⁺として計算値299.0582、実測値299.0585。

実施例8

3-ヒドロキシ-6'-(1H-インダゾール-4-イル)-4H-1,2'-ビピリジン-4-オン(8)

【0167】

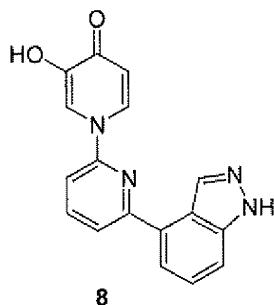
20

30

30

40

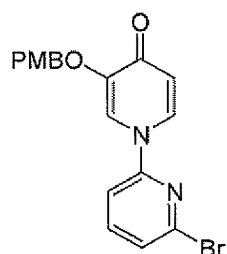
【化56】



6' - ブロモ - 3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4 H - 1 , 2 ' - ビピリジン - 4 - オン

【0168】

【化57】

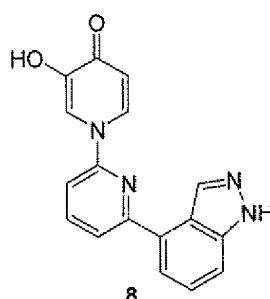


120 にて、DMSO中の3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] ピリジン - 4 (1 H) - オン (2 . 31 g 、 10 ミリモル) 、 2 , 6 - ジブロモピリジン (4 . 74 g 、 20 ミリモル) 、 および K_2CO_3 (3 . 45 g 、 25 ミリモル) の混合物を 120 にて一晩加熱した。室温まで冷却した後、固体を濾過によって除去し、 および DMSO 溶液をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、 6' - ブロモ - 3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4 H - 1 , 2 ' - ビピリジン - 4 - オンを得た。 1H - NMR (DMSO , 600 MHz) 8 . 42 (dd , J = 7 . 7 , 2 . 4 Hz , 1 H) ; 8 . 22 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) ; 8 . 03 - 7 . 96 (m , 1 H) ; 7 . 96 - 7 . 89 (m , 1 H) ; 7 . 71 (t , J = 7 . 7 Hz , 1 H) ; 7 . 40 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) ; 6 . 96 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) ; 6 . 42 (d , J = 7 . 7 Hz , 1 H) ; 5 . 03 (s , 2 H) ; 3 . 76 (s , 3 H) 。 264 . 1 ; MS (M + H) $^+$ 387 。

3 - ヒドロキシ - 6 ' - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 4 H - 1 , 2 ' - ビピリジン - 4 - オン (8)

【0169】

【化58】



マイクロ波照射下で、 THF (2 mL) および 1 M 水性 C_2CO_3 (1 mL) 中の 6 ' - ブロモ - 3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4 H - 1 , 2 ' - ビピリジン - 4 - オン (40 mg 、 0 . 1 ミリモル) 、 1 H - インダゾール - 4 - イルボロン酸 (32

10

20

30

40

50

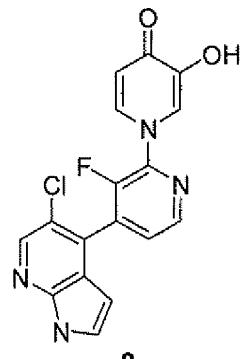
. 5 mg、0.2ミリモル)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)二塩化物ジクロロメタン錯体(4 mg)の混合物を160で10分間加熱した。室温まで冷却した後、THFおよび水性層を分離しあり水溶液をTHF(2×2 mL)で抽出した。合わせたTHF溶液をQuadruple TU樹脂(Adrich)で1時間処理し、および濾過した。収集されたTHF溶液を濃縮した。濃縮した残渣をTFA-DCM(1:1、1 mL)に溶解させ、1時間攪拌した。TFA-DCM溶液を濃縮し、および残渣をLCMSによって精製して、3-ヒドロキシ-6'--(1H-インダゾール-4-イル)-4H-1,2'-ビピリジン-4-オン(TFA塩)を得た。¹H NMR(499 MHz, DMSO): 8.60-8.55(m, 2H); 8.39(d, J=2.4 Hz, 1H); 8.18(t, J=7.9 Hz, 1H); 8.10(d, J=7.7 Hz, 1H); 7.87(d, J=8.1 Hz, 1H); 7.82(d, J=7.2 Hz, 1H); 7.70(d, J=8.3 Hz, 1H); 7.52(t, J=7.7 Hz, 1H); 6.50(d, J=7.6 Hz, 1H); LC/MS (M+H)⁺ 305; HRMS(C₁₇H₁₂N₄O₂+H)⁺として計算値305.1033、実測値305.1032。

実施例9

4'--(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-3'-フルオロ-3-ヒドロキシ-4H-1,2'-ビピリジン-4-オン(9)

【0170】

【化59】



10

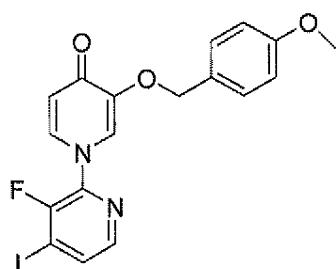
20

30

3'-フルオロ-4'-ヨード-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4H-1,2'-ビピリジン-4-オン

【0171】

【化60】



40

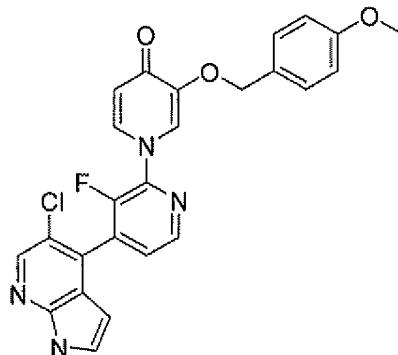
20 mLマイクロ波バイアル(Biotage)に、0.70 g(3.03ミリモル)の3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピリジン-4(1H)-オン、1.26 g(9.08ミリモル)の炭酸カリウム、1.10 g(4.54ミリモル)の2,3-ジフルオロ-4-ヨードピリジンおよび15 mLのDMSOを加えた。黄色の懸濁液が形成され、およびバイアルをシールし、およびヒートブロック上で85にて48時間加熱した。懸濁液を冷却し、酢酸エチルで希釈し、および10 mLのブラインで2回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、およびシリカゲル上で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル0から100%ヘキサン/EtOAcグラジェント、続

50

いて、EtOAc 中の 10% MeOH) による精製によって、3' - フルオロ - 4' - ヨード - 3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4H - 1, 2' - ピピリジン - 4 - オンを黄色固体として得た。LCMS (M + H)⁺ 453.3。

4' - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 3' - フルオロ - 3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4H - 1, 2' - ピピリジン - 4 - オン
【0172】

【化61】



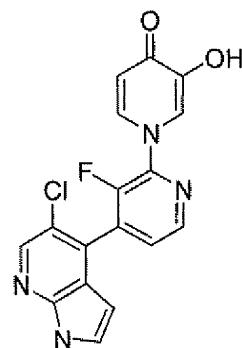
10

5 mL のマイクロ波バイアル (Biotage) 中の 2 mL の THF 中の 132 mg (0.292 ミリモル) の 3' - フルオロ - 4' - ヨード - 3 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4H - 1, 2' - ピピリジン - 4 - オンの室温溶液に 253 mg (0.584 ミリモル) の 5 - クロロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン、1 mL の 1.0 M 炭酸セシウム (1.0 ミリモル)、および 23.8 mg (0.029 ミリモル) の 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) 二塩化物ジクロロメタン錯体を加えた。バイアルをシールし、および反応混合物をマイクロ波照射下で 135 °C にて 15 分間加熱し、次いで、冷却した。有機層を分離し、1 mL の水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、Quadrupure TU 樹脂 (Aldrich) 上で攪拌し、真空中で濃縮し、およびさらに精製することなく用いた。

4' - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 3' - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4H - 1, 2' - ピピリジン - 4 - オン (9)

【0173】

【化62】



40

10 mL の丸底フラスコ中の 4' - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 3' - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4H - 1, 2' - ピピリジン - 4 - オンに 2 mL の 1 : 1 (v/v) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸を加え、溶液を室温で 30 分間攪拌した。窒素流下での濃縮および逆相 HPLC (2 cm × 5 cm C18、アセトニトリル - 水 / 5% TFA 添加) による精製によって、4' - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 3' - フルオロ - 3

50

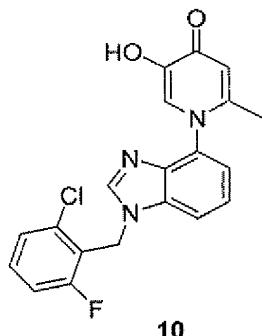
- ヒドロキシ - 4 H - 1 , 2 ' - ビピリジン - 4 - オンを得た。¹ H N M R (4 9 9 M H z , D M S O) : 8 . 5 9 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) ; 8 . 4 3 (s , 1 H) ; 8 . 0 9 - 8 . 0 4 (m , 1 H) ; 7 . 7 5 (d d , J = 4 . 9 , 4 . 5 H z , 1 H) ; 7 . 6 9 (m , 2 H) ; 6 . 4 0 (d , J = 3 . 3 H z , 1 H) ; 6 . 3 8 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) 。 H R M S (F T / I C R) (M + H) ⁺ として 計算値 3 5 7 . 0 5 4 9 、 実測値 3 5 7 . 0 5 5 1

実施例 10

1 - [1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン - 4 (1 H) - オン (10)

【 0 1 7 4 】

【化 6 3】



10

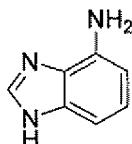
10

20

1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - アミン

【 0 1 7 5 】

【化 6 4】



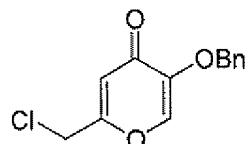
4 - ニトロ - 1 H - ベンゾイミダゾールを H O A c (1 0 0 mL) 中の 1 g の 10 % P d / C で 3 時間水素化 (4 8 p s i) した。粗製混合物をセライトのパッドを通して濾過し、M e O H で洗浄し、および濃縮した。残渣を 2 M 塩酸中に取り、および Phenomenex Strata - X - C イオン交換カラム (5 g) に適用した。カラムを H ₂ O および M e O H で洗浄した。洗浄液はさらなる物質を含有し、これをもう 1 つの Strata - X - C イオン交換カラム (5 g) に適用した。カラムを H ₂ O および M e O H で洗浄した。生成物を含有するカラムの各々を M e O H 中の 10 % 濃 N H ₄ O H で別々に洗浄し、生成物を画分に収集した。収集された画分を濃縮して、1 H - ベンゾトリアゾール - 4 - アミンを深赤色固体として得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , d 6 - D M S O) 1 2 . 1 0 (b s , 1 H) 、 7 . 9 8 (s , 1 H) 、 6 . 8 7 (t , J = 7 . 8 1 H z , 1 H) 、 6 . 7 2 (d , J = 7 . 8 2 H z , 1 H) 、 6 . 3 4 (d , J = 7 . 5 7 H z , 1 H) 、 5 . 1 6 (b s , 2 H) 。

30

5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (クロロメチル) - 4H - ピラン - 4 - オン

【 0 1 7 6 】

【化 6 5 】



室温にて、Et₂O (130 mL) 中の 5-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-4H-ピラン-4-オン (18.5 g, 80 ミリモル) の懸濁液に SOCl₂ (

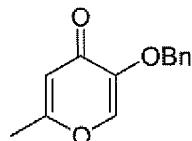
50

18 mL、110ミリモル)を加え、混合物を1時間攪拌した。反応混合物を氷-水上に注ぎ、より多くのEt₂Oを加えた。次いで、Et₂O相を集め、水相をEt₂Oによって2回抽出し、合わせたEt₂O層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、および濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、5-(ベンジルオキシ)-2-(クロロメチル)-4H-ピラン-4-インを得た。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.27 (s, 1H)、7.32-7.41 (m, 5H)、6.55 (s, 1H)、4.92 (s, 2H)、4.65 (s, 2H)。MS (M+H)⁺ 250.1 / 252.1。

5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-4H-ピラン-4-オン

【0177】

【化66】

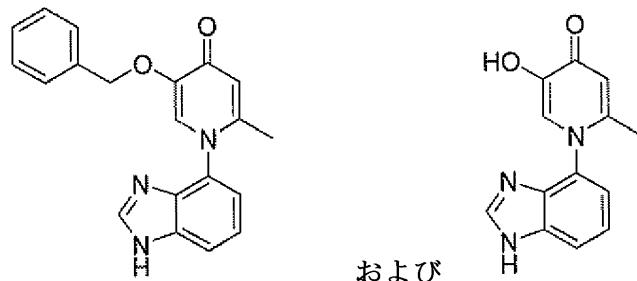


室温にて、飽和水性NH₄Cl (1L) 中の5-(ベンジルオキシ)-2-(クロロメチル)-4H-ピラン-4-イン (110 g、0.44モル) の懸濁液にZn粉末 (58.5 g、0.9モル) を加え、混合物を70°で2時間攪拌した。混合物を水およびEtOAcの間に分配し、EtOAc相を収集し、水相をEtOAcで2回抽出した。合わせたEtOAc層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、および濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、40 g (42%) の5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-4H-ピラン-4-オンを得た。

1-(1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-(ベンジルオキシ)-2-メチルピリジン-4(1H)-オンおよび1-(1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン-4(1H)-オン

【0178】

【化67】



5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-4H-ピラン-4-オン (450 mg、2.081ミリモル) および1H-ベンゾイミダゾール-4-アミン (279 mg、2.095ミリモル) をマイクロ波バイアル中の40%HOAc/H₂O (10 mL) に取った。バイアルをシールし、混合物をマイクロ波照射によって30分間で140°まで加熱した。反応は、LC/MSによると完了していなかった。マイクロ波照射によって、混合物を30分間で200°まで加熱した。反応はLC/MSによると完了していなかった。混合物をマイクロ波照射によって1時間で170°まで加熱した。混合物を濃縮した。粗製物質を分取用逆相HPLC (30 × 150 mm Waters Sunfire (0.1%TFA)、50 mL/分での20分間にわたる5から35%のACN/水、2回の注入) によって精製した。各化合物を含有する画分を別々にプールし、次いで、別々のPhenomenex Strata-X-Cイオン交換カラム (5 g) に適用した。各カラムをH₂OおよびMeOH (捨てる)、次いで、MeOH (集める) 中の10%濃NH₄OHで洗浄した。各々についての収集された画分を別々に濃縮して、以下の表記化合物を得た。

1-(1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-(ベンジルオキシ)-2-メチルピ

10

20

30

40

50

リジン - 4 (1 H) - オン : 黄褐色固体 LC / MS r t = 1 . 2 4 分、 ¹ H NMR (5 0 0 M H z , d 6 - D M S O) 1 2 . 9 0 (b s , 1 H) 、 8 . 3 3 (s , 1 H) 、 7 . 7 2 (b s , 1 H) 、 7 . 4 9 (b s , 1 H) 、 7 . 4 1 - 7 . 2 5 (m , 7 H) 、 6 . 2 6 (s , 1 H) 、 4 . 9 4 (s , 2 H) 、 1 . 9 2 (s , 3 H) 。

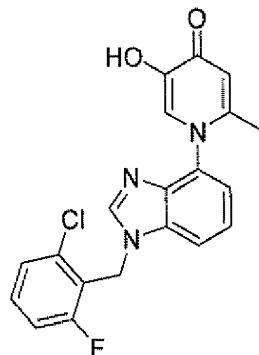
1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン - 4 (1 H) - オン : 黄褐色固体、 LC / MS r t = 0 . 4 7 分、 ¹ H NMR (5 0 0 M H z , d 6 - D M S O) 1 2 . 8 8 (b s , 1 H) 、 8 . 3 2 (s , 1 H) 、 7 . 7 0 (d , J = 8 . 0 6 H z , 1 H) 、 7 . 3 8 - 7 . 2 5 (m , 3 H) 、 6 . 2 5 (s , 1 H) 、 1 . 9 2 (s , 3 H) 。

【 0 1 7 9 】

1 - [1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン - 4 (1 H) - オン

【 0 1 8 0 】

【 化 6 8 】



1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン - 4 (1 H) - オン (3 0 m g 、 0 . 1 2 4 ミリモル) および臭化 2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル (2 0 μ l 、 0 . 1 4 6 ミリモル) を D M F (0 . 5 m l) 中で合わせ、 次いで、 1 0 0 まで加熱した。 3 時間後、 LC / MS は反応が完了していなかったことを示した。混合物を室温まで冷却し、 および 1 0 μ L の臭化 2 - クロロ - 6 - フルオロベンジルを加えた。混合物を 1 0 0 まで加熱した。 1 時間後に、混合物を室温まで冷却し、 および分取用逆相 H P L C (2 0 \times 1 5 0 m m Waters Sunfire (0 . 1 % T F A) 、 2 0 m L / 分における 2 0 分間にわたる 5 から 4 0 % A C N / 水) によって直接的に精製した。生成物を含有する画分をプールし、 次いで、 Phenomenex S trata - X - C イオン交換カラムに適用した。カラムを H ₂ O および M e O H (捨てる) 、 次いで、 M e O H (収集) 中の 1 0 % 濃 N H ₄ O H で洗浄した。収集された画分を濃縮して、 1 - [1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン - 4 (1 H) - オンを灰色がかった白色固体として得た。 ¹ H NMR (5 0 0 M H z , d 6 - D M S O) 8 . 4 3 (s , 1 H) 、 7 . 6 6 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 5 2 - 7 . 2 9 (m , 6 H) 、 6 . 2 4 (s , 1 H) 、 5 . 7 0 (s , 2 H) 、 1 . 9 0 (s , 3 H) 。 H R M S (E S I) (M + H) ⁺ として 計算値 3 8 4 . 0 9 1 0 、 実測値 3 8 4 . 0 9 1 3 。

実施例 1 1

1 - ピフェニル - 3 - イル - 2 - [2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 5 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オン (1 1)

【 0 1 8 1 】

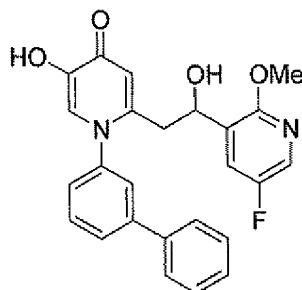
10

20

30

40

【化69】



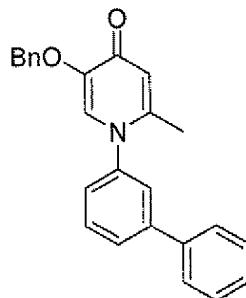
11

10

5 - (ベンジルオキシ) - 1 - ピフェニル - 3 - イル - 2 - メチルピリジン - 4 (1 H) - オン

【0182】

【化70】



20

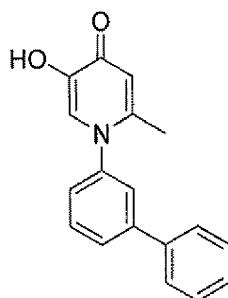
150 ml の 30% AcOH 中の 6.6 g (30.5 ミリモル) の 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 4 H - ピラン - 4 - オンの懸濁液に 7.5 g (45.8 ミリモル) の m - アミノビフェニルを加えた。反応混合物を 160 にて 18 時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、300 ml の EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、および真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (330 g シリカゲル、0 から 20% MeOH : EtOAc) による精製によって、5 - (ベンジルオキシ) - 1 - ピフェニル - 3 - イル - 2 - メチルピリジン - 4 (1 H) - オンを得た。LCMS (M + H)⁺ = 368.3。

30

1 - ピフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン - 4 (1 H) - オン

【0183】

【化71】



40

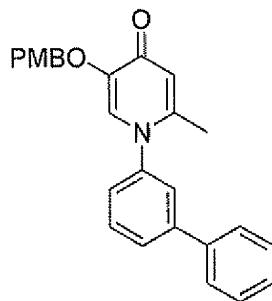
6.0 g (16.3 ミリモル) の 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - ピフェニル - 3 - イル - 2 - メチルピリジン - 4 (1 H) - オンを 150 ml の 4 N 塩酸に懸濁させた。反応混合物を 140 で 18 時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、真空中で濃縮し、CH₂Cl₂ 中に懸濁させ、および濾過によって収集して、1 - ピフェニル - 3 - イル - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン - 4 (1 H) - オンを得た。LCMS (M + H)⁺ = 278.2。

1 - ピフェニル - 3 - イル - 5 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - メチルピリジン - 4 (1 H) - オン

【0184】

50

【化72】



10

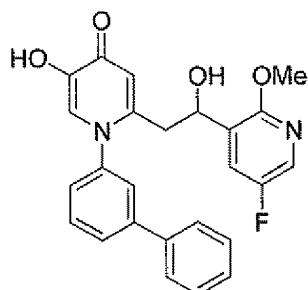
150m1のDMF中の4.8g(17.4ミリモル)の1-ビフェニル-3-イル-5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン-4(1H)-オンの溶液に4.1g(26.1ミリモル)のPMBCL、および12.0g(87.0ミリモル)のK₂CO₃を加えた。反応物を室温で2時間攪拌し、その時点の後、水を加え、および沈澱が形成された。固体を濾過によって収集し、およびフラッシュクロマトグラフィー(100gシリカゲル、0から20%MeOH:EtOAc)によって精製して、1-ビフェニル-3-イル-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2-メチルピリジン-4(1H)-オンを得た。

¹H NMR (ppm) (DMSO-d₆) : 7.84 (1H, d, J = 7.86 Hz)、7.77 (2H, d, J = 7.71 Hz)、7.73 (1H, s)、7.64 (1H, t, J = 7.84 Hz)、7.53 - 7.47 (3H, m)、7.46 - 7.39 (2H, m)、7.38 - 7.30 (3H, m)、6.93 (2H, d, J = 8.32 Hz)、6.23 (1H, s)、4.89 (2H, s)、3.77 - 3.70 (3H, m)、2.03 (3H, s)。LCMS (M+H)⁺ = 398.3。

1-ビフェニル-3-イル-2-[2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン(11)

【0185】

【化73】



30

11

1.2m1のTHF中の25mg(0.063ミリモル)の1-ビフェニル-3-イル-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2-メチルピリジン-4(1H)-オンの溶液にTHF中の94μl(0.094ミリモル)の1M LiHMDSを加えた。30秒後に、9.8mg(0.063ミリモル)の5-フルオロ-2-メトキシニコチンアルデヒドを加えた。反応物を2m1の水でクエンチし、6m1のEtOAcで抽出し、および有機層を真空中で濃縮した。残渣を1m1のCH₂Cl₂に溶解させ、および1m1のTFAを加えた。溶液を真空中で濃縮し、および逆相HPLCによって精製して、1-ビフェニル-3-イル-2-[2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]-5-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オンを得た。

¹H NMR (ppm) (DMSO-d₆) : 8.00 - 7.90 (2H, m)、7.86 (1H, s)、7.78 (3H, d, J = 8.48 Hz)、7.71 (1H, d, J = 8.95 Hz)、7.52 (3H, t, J = 7.96 Hz)、7.47 - 7.39 (2H, m)、6.79 (1H, s)、4.73 (1H, s)、2.94 (2H, d, J = 16.3

40

50

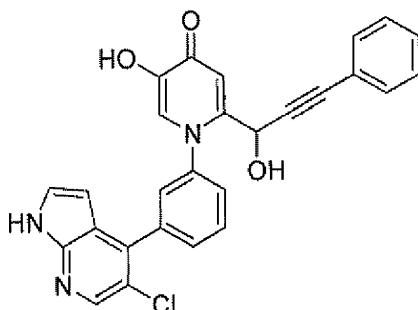
3 Hz)、2.73 (1H, d, J = 10.74 Hz)、2.54 (3H, s)。H R M S (E S I 陽性) ($M + H$)⁺として 計算値 433.1558、実測値 433.1562。

実施例 12

1 - [3 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 4 - イル) フェニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパ - 2 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 (1H) - オン (12)

【0186】

【化74】

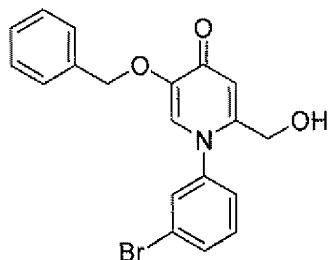


12

5 - ベンジルオキシ - 1 - (3 - プロモ - フェニル) - 2 - ヒドロキシメチル - 1H - ピリジン - 4 - オン 20

【0187】

【化75】

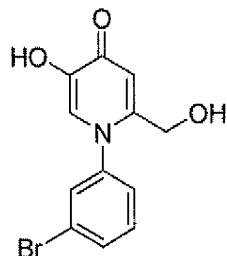


30

塩酸 (0.25N、500m1) 中の化合物 5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ピラン - 4 - オン (46.5g、0.2モル) の懸濁液に 3 - プロモフェニルアミン (37.8g、0.22モル) を加えた。得られた混合物を還流下で 16 時間加熱した。反応混合物を冷却し、および濃縮して、残渣が得られ、これを、E t O A c : M e O H / 20 : 1 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ベンジルオキシ - 1 - (3 - プロモ - フェニル) - 2 - ヒドロキシメチル - 1H - ピリジン - 4 - オンを淡色固体として得た。¹ H N M R (400 M H z, D M S O - d₆) : 8.22 (s, 1H)、7.87 (t, J = 2.0 Hz, 1H)、7.81 (m, 1H)、7.60 - 7.52 (m, 2H)、7.41 - 7.32 (m, 5H)、7.18 (s, 1H)、5.07 (s, 2H)、4.14 (s, 2H)。E S I ($M + H$)⁺ 386.0 / 388.0。1 - (3 - プロモ - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - 1H - ピリジン - 4 - オン

【0188】

【化76】



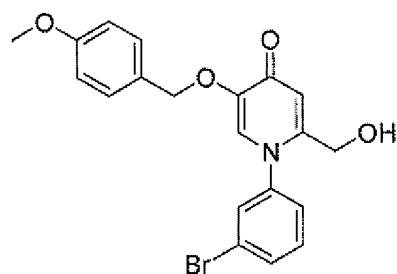
800 mL の塩酸 (4 N) 中のベンジルオキシ - 1 - (3 - ブロモ - フェニル) - 2 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピリジン - 4 - オン (44 g、114ミリモル) の懸濁液を還流下で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を EtOAc で3回抽出した。水性溶液を濃縮して、28.5 g の 1 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピリジン - 4 - オン (75.2%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.16 (s, 1 H)、7.97 (t, J = 2.0 Hz, 1 H)、7.84 (m, 1 H)、7.64 (m, 1 H)、7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.49 (s, 1 H)、4.16 (s, 2 H)。ESI (M + H)⁺ 295.9 / 297.9。

1 - (3 - ブロモ - フェニル) - 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 1 H - ピリジン - 4 - オン

【0189】

【化77】



50 mL の DMF 中の 1 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピリジン - 4 - オン および K₂CO₃ (5.17 g、37.5ミリモル) の混合物に 2.35 g の PMBC1 (15ミリモル) を滴下し、および反応混合物を 80 で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を 200 mL の水に注ぎ、および EtOAc (50 mL) で3回抽出した。合われた有機層を水、ブラインで洗浄し、および無水 MgSO₄ で乾燥した。揮発物のほとんどを真空中で除去し、および得られた固体を収集し、および EtOAc で洗浄して、1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 1 H - ピリジン - 4 - オンを得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2 H)、7.49 (d, J = 4.0 Hz, 2 H)、7.46 (s, 1 H)、7.31 (d, J = 7.6 Hz, 2 H)、6.92 (d, J = 7.6 Hz, 2 H)、6.32 (s, 1 H)、5.46 (s, 1 H)、4.86 (s, 2 H)、3.74 (s, 3 H)。ESI (M + H)⁺ 415.9 / 417.9。

1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - ヒドロキシメチル - 5 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 1 H - ピリジン - 4 - オン

【0190】

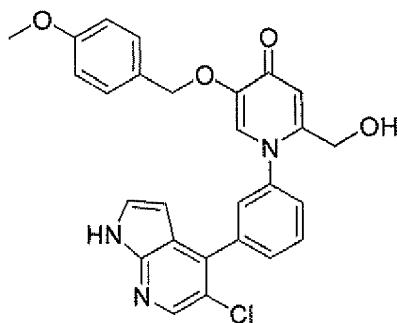
10

20

30

40

【化78】



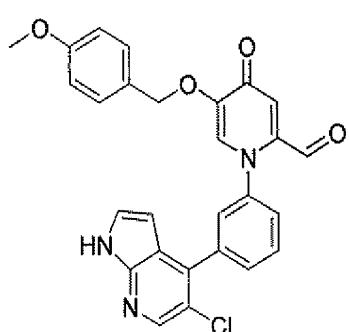
10

3つの20mLのマイクロ波チューブの各々に、0.5g(1.2ミリモル)の1-(3-ブロモ-フェニル)-2-ヒドロキシメチル-5-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-4-オン、0.33g(0.45ミリモル)のジクロロ1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロロメタンアダクト、0.51g(1.44ミリモル)の5-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、3.6mL(3.6ミリモル)の1M水性CS₂CO₃および10mLのTHFを加えた。次いで、バイアルの蓋をし、およびマイクロ波によって、各々、12分間で150まで加熱した。冷却の後、水性層を除去し、および有機物を真空中で濃縮した。自動フラッシュクロマトグラフィー(40gシリカゲルカートリッジ、30分間にわたる0から10%MeOH/EtOAc)による精製によって、1-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-5-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-4-オンを得た。LCMS(M+H)⁺ 488.4。

1-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルバルデヒド

【0191】

【化79】



30

14.5mLのDMSO中の1.44g(2.95ミリモル)の1-[3-(5-クロロ-1H)-ピロロ[2,3-B]ピリジン-4-イル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-5-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-4-オンの溶液に1.67g(5.90ミリモル)のo-ヨードキシ安息香酸(99%)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、飽和水性チオ硫酸ナトリウム、飽和水性NaHCO₃、および水の30mLの1:1:1混合液でゆっくりと希釈した。粗生成物は沈澱し、濾過によって収集し、および真空中で乾燥した。自動フラッシュクロマトグラフィー(40gシリカゲルカートリッジ、30分間にわたる0から10%MeOH/EtOAc)による精製によって、1-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルバルデヒドを得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)：9.56(s, 1H)；8.36(s, 1H)；7.81-7.59(m, 6H) 40

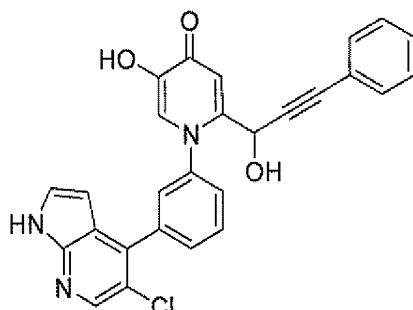
50

) ; 7.35 (d, J = 8.35 Hz, 2H) ; 6.93 (d, J = 8.32 Hz, 2H) ; 6.87 (s, 1H) ; 6.32 (d, J = 3.42 Hz, 1H) ; 5.00 (s, 2H) ; 3.74 (s, 3H)。

1-[3-[(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパ-2-イン-1-イル)ピリジン-4(1H)-オン(12)

【0192】

【化80】



12

-40にて、3mLのTHF中の0.05g(0.01ミリモル)の1-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-5-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2-カルバルデヒドの溶液に1mLの臭化フェニルエチニルマグネシウム(THF中の1.0M)を加えた。反応混合物を-40で30分間攪拌し、その後、1mLの水を加えた。反応物をI s o l u t e H M - Nチューブを通して重力濾過し、これを4mLのE t O A cですすぎ、および合わせた有機物を濃縮した。得られた残渣を1mLのT F Aに溶解させ、室温で5分間放置し、その後、濃縮した。自動マス-ガイデッドH P L Cによる精製によって、1-[3-[(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパ-2-イン-1-イル)ピリジン-4(1H)-オンを得た。化合物は溶液中で平衡回転異性を呈する。報告されたN M Rデータは主な回転異性体に関連する。¹H N M R (500 M H z, C D₃ O D, 0) : 8.26 (s, 1H) ; 7.96 (s, 1H) ; 7.89 - 7.78 (m, 3H) ; 7.71 (t, J = 8.59 Hz, 1H) ; 7.50 (d, J = 3.49 Hz, 1H) ; 7.41 - 7.36 (m, 5H) ; 6.34 (d, J = 3.46 Hz, 1H) ; 5.45 (s, 1H)。H R M S (F T / I C R) (M + H)⁺として 計算値468.1109、実測値468.1109。

実施例13

1-[3-[(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-ピリジン-4(1H)-オン(13)

【0193】

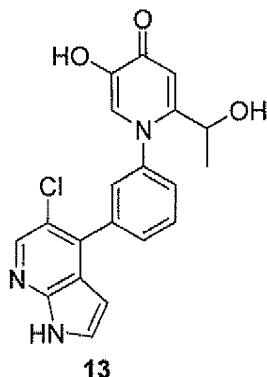
10

20

30

40

【化81】

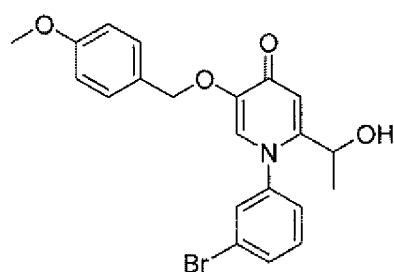


10

(R)-1-(3-(3-(4-(2-chlorophenyl)-1-hydroxypropyl)-5-[(4-methoxyphenyl)methyl]-4-hydroxy-2-pyridylmethyl)-5-[(4-methoxyphenyl)methyl]-4-hydroxy-2-pyridylmethyl-1H-pyrazole-4(1H)-オンおよび(S)-1-(3-(4-(2-chlorophenyl)-1-hydroxypropyl)-5-[(4-methoxyphenyl)methyl]-4-hydroxy-2-pyridylmethyl)-5-[(4-methoxyphenyl)methyl]-4-hydroxy-2-pyridylmethyl-1H-pyrazole-4(1H)-オン

【0194】

【化82】



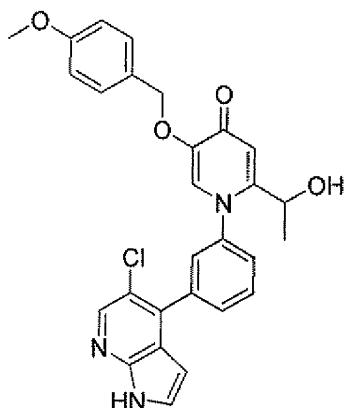
20

-30にて、乾燥THF(50mL)中の1-(3-(3-(4-(2-bromophenyl)-1-hydroxypropyl)-5-[(4-methoxyphenyl)methyl]-4-hydroxy-2-pyridylmethyl)-5-[(4-methoxyphenyl)methyl]-4-hydroxy-2-pyridylmethyl-1H-pyrazole-4(1H)-オンを得た。12.0gの1-(3-(3-(4-(2-bromophenyl)-1-hydroxypropyl)-5-[(4-methoxyphenyl)methyl]-4-hydroxy-2-pyridylmethyl)-5-[(4-methoxyphenyl)methyl]-4-hydroxy-2-pyridylmethyl-1H-pyrazole-4(1H)-オンのキラル分割は、キラルTechnologies Chiral Pak AD-Hカラム(CO₂中の25%MeOH、3cm直径×25cm長さ、70mL/分の流れ、注入当たり200mg)を用いるラセミ物質のSFCによって達成し、第一の溶出するエナンチオマーの(80%)および第二の溶出するエナンチオマーの(79%)を得た。¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.76(d, J=8.0Hz, 1H)、7.64(s, 1H)、7.51-7.41(m, 2H)、7.38-7.35(m, 2H)、7.33-7.31(m, 2H)、6.88-6.86(m, 2H)、6.76(s, 1H)、4.95(s, 2H)、4.39-4.34(m, 1H)、3.76(s, 3H)、1.26(d, J=6.0Hz, 2H)。MS(ESI)m/z (M+H)⁺ 430.1/432.1。

1-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェニル]-2-(1-hydroxypropyl)-5-[(4-methoxyphenyl)methyl]-4-hydroxy-2-pyridylmethyl-1H-pyrazole-4(1H)-オン

【0195】

【化 8 3】



10

250 mL の丸底フラスコに、2.25 g (5.23ミリモル) の 1 - (3 - プロモフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] ピリジン - 4 (1 H) - オンの第一の溶出エナンチオマー、4.55 g (10.46ミリモル) の 5 - クロロ - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン、および 0.427 g (0.523ミリモル) の 1,1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) 二塩化物ジクロロメタン錯体を加えた。フラスコにコンデンサーを備え付け、減圧し、および窒素をバージした。減圧は3回反復し、および50 mL の THF および 25 mL の 1 M 水性炭酸セシウムを加えた。反応混合物を 85 で 15 時間加熱した。冷却に際し、有機層を分離し、10 mL の水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、および真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0 から 100% ヘキサン - 酢酸エチルグラジエント、続いての、10% メタノール洗浄) の精製によって、1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 4 - イル) フェニル] - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] ピリジン - 4 (1 H) - オンを得た。LCMS (M + H)⁺ 502.4。

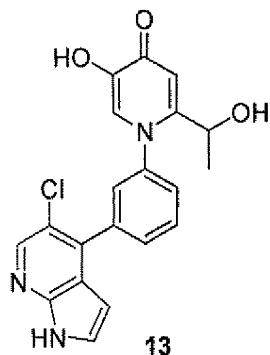
20

1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 4 - イル) フェニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - ピリジン - 4 (1 H) - オン (13)

30

【0196】

【化 8 4】



40

100 mL の丸底フラスコ中、2.34 g (4.66ミリモル) の 1 - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 4 - イル) フェニル] - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] ピリジン - 4 (1 H) - オンに 25 mL の 1 : 1 (v/v) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸を加え、溶液を室温で 30 分間攪拌した。真空中での濃縮、逆相 HPLC (2 cm × 5 cm C18、アセトニトリル - 水グラジエント、0.05% TFA 添加) による精製、および SCX カラムの溶出 (50 g、スルホン酸、MeOH ですすぎ、MeOH 中の 1 N NH₃ で溶出) により

50

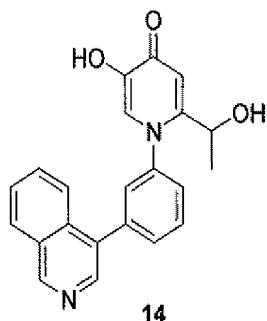
、1-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4(1H)-オンを得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO, 50) : 11.96 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 7.75 (dd, J = 7.9, 7.7 Hz, 1H); 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.60 - 7.55 (m, 3H); 7.34 (s, 1H); 6.46 (s, 1H); 6.29 (s, 1H); 4.41 (q, J = 6.4 Hz, 1H); 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。HRMS (FT/ICR) (M+H)⁺として計算値382.0953、実測値382.0955。

実施例14

5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(イソキノリン-4-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン(14) ¹⁰

【0197】

【化85】

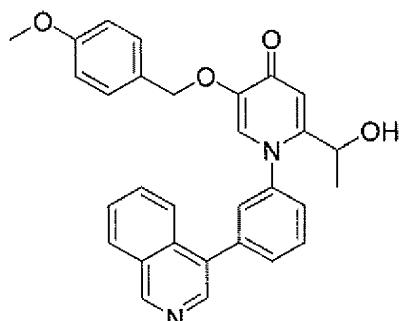


20

2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(イソキノリン-4-イル)フェニル]-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピリジン-4(1H)-オン

【0198】

【化86】

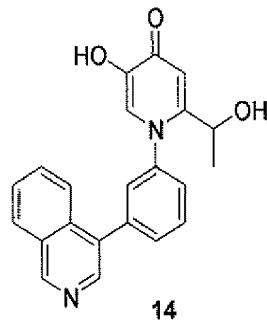


30

100 mLの丸底フラスコに、4.20 g (9.76ミリモル)の2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-プロモフェニル]-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピリジン-4(1H)-オン、3.38 g (19.52ミリモル)のイソキノリン-4-イルボロン酸、0.75 g (0.97ミリモル)の1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)二塩化物ジクロロメタン錯体を加えた。フラスコにコンデンサーを装備し、減圧し、および窒素をバージした。減圧は3回反復し、および50 mLのTHFおよび40 mLの1M水性炭酸セシウムを加えた。反応混合物を80にて3時間加熱した。冷却に際し、有機層を分離し、15 mLの水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、Quadrupure TU樹脂(Adrich)上で攪拌し、真空中で濃縮し、およびさらに精製することなく用いた。LCMS (M+H)⁺ 479.5。5-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(イソキノリン-4-イル)フェニル]ピリジン-4(1H)-オン(14)

【0199】

【化87】



10

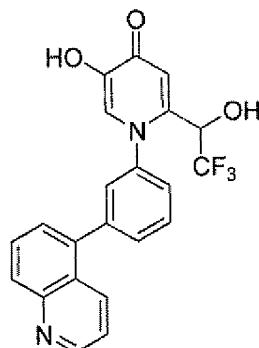
2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - [3 - (イソキノリン - 4 - イル) フェニル] - 5 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] ピリジン - 4 (1 H) - オンを含有する 25 mL の丸底フラスコに、5 mL の 1 : 1 (v / v) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸を加え、溶液を室温で 30 分間攪拌し、それは深い赤色に変化した。窒素流下での濃縮、逆相 HPLC (2 cm x 5 cm C18、アセトニトリル - 水グラジエント、0.05% TFA 添加) による精製、および SCX コラムの溶出 (50 g、スルホン酸、MeOH でのすぎ、MeOH 中の 1N NH₃ での溶出) により、5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - [3 - (イソキノリン - 4 - イル) フェニル] ピリジン - 4 (1 H) - オンを得た。¹H NMR (599 MHz, DMSO, 75) : 9.35 (s, 1 H) ; 8.51 (s, 1 H) ; 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1 H) ; 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1 H) ; 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 1 H) ; 7.77 - 7.69 (m, 3 H) ; 7.61 (s, 1 H) ; 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) ; 7.39 (s, 1 H) ; 6.48 (s, 1 H) ; 4.44 (q, J = 6.4 Hz, 1 H) ; 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。HRMS (FT / ICR) (M + H)⁺ として計算値 359.1390、実測値 359.1395。

実施例 15

5 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (キノリン - 5 - イル) フェニル] - 2 - (2,2,2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) オン (15)

【0200】

【化88】



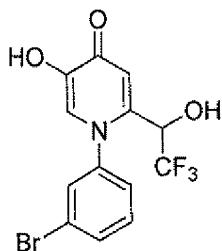
30

1 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - (2,2,2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン

【0201】

40

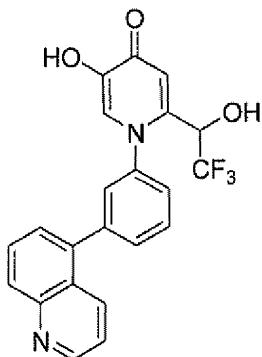
【化 8 9】



0 にて、T H F (5 m L) 中の 1 - (3 - プロモフェニル) - 5 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルバルデヒド (5 0 0 m g 、 1 . 2 1 ミリモル) のセミ懸濁液に、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン溶液 (T H F 中の 0 . 5 m L 溶液の 5 . 3 m L) 、続いてフッ化テトラブチルアンモニウム (T H F 中の 1 M 溶液の 0 . 1 m L) を加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、
10 続いて、水を加えることによってケンチした。次いで、ケンチした反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し (1 ×) 、 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、および真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (2 4 g シリカゲル、ジクロロメタン中の 0 から 5 % メタノールの直線グラジエント) による精製によって、 1 - (3 - プロモフェニル) - 5 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オンを得た。
20 5 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (キノリン - 5 - イル) フェニル] - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン (1 5)

【0202】

【化 9 0】



15

30

窒素下で、 1 - (3 - プロモフェニル) - 5 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オン (4 0 0 m g 、 0 . 8 2 6 ミリモル) 、キノリン - 5 - イルボロン酸 (1 7 1 m g 、 0 . 9 9 1 ミリモル) 、トリス (3 - スルホナトフェニル) ホスフィン水和物ナトリウム塩 (7 9 m g 、 0 . 1 2 4 ミリモル) および酢酸パラジウム (I I) (9 . 2 7 m g 、 0 . 0 4 1 ミリモル) の混合物に D M F (6 m L) 、ジイソプロピルアミン (0 . 3 5 3 m L 、
40 2 . 4 7 8 ミリモル) および水 (1 m L) を加えた。反応混合物を、窒素下で、 6 0 で 1 . 5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を半飽和水性 N H 4 C l および E t O A c の間に分配した。層を分離し、および水性溶液を E t O A c で抽出した (3 ×) 。合わせた有機溶液を N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、および真空中で濃縮した。得られた残渣を C H 2 C l 2 - T F A (1 : 1 、 6 m L) に溶解させ、室温で 1 0 分間放置し、次いで、濃縮した。精製は、分取用 H P L C (2 0 分間にわたる 5 から 9 5 % C H 3 C N / H 2 O 、 0 . 0 5 % 添加 T F A 、 C 1 8 O B D S u n f i r e 3 0 × 1 5 0 m m) によって行った。所望の画分を S t r a t a - X - C カチオン交換カラムに付加した。カラムを水および M e O H で洗浄した後、カラムを M e O H 中の 5 % N H 4 O H で溶出させて、 5 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (キノリン - 5 - イル) フェニル] - 2 - (2 , 2 ,
50 50)

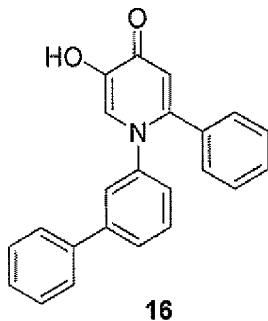
2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 (1 H) - オンを黄褐色固体 (277 mg、81%) として得た。¹ H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) 8.97 - 8.96 (m , 1 H) 、 8.27 (dd , J = 28.8 , 8.4 Hz , 1 H) 、 8.12 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) 、 7.87 (t , J = 7.5 Hz , 1 H) 、 7.81 - 7.69 (m , 2 H) 、 7.63 - 7.53 (m , 4 H) 、 7.28 (br m , 1 H) 、 6.54 (d , J = 12.1 Hz , 1 H) 、 4.84 - 4.73 (m , 1 H) 。 HRMS (M + H)⁺ として 計算値 413.1035 、 実測値 413.1102 。

実施例 16

1 - (ピフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - フェニルピリジン - 4 (1 H) - オン (16)

【 0203 】

【 化91 】



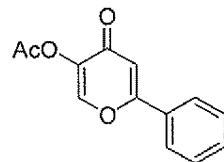
10

20

酢酸 4 - オキソ - 6 - フェニル - 4 H - ピラン - 3 - イル

【 0204 】

【 化92 】



- 78 にて、 T H F (14.2 mL) 中の 545 mg (3.5 ミリモル) の酢酸 1 - メトキシ - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イルの溶液に L H M D S (トルエン中の 1 M 溶液の 3.45 mL) を滴下した。 - 78 にて 20 分間攪拌した後、 反応混合物を 0.4 mL (3.5 ミリモル) の塩化ベンゾイルで滴下処理し、 次いで、 冷浴から取り出し、 室温まで温め、 攪拌を 18 時間継続した。 反応物を 10 mL の 10% 塩酸でクエンチし、 デエチルエーテル (3 × 10 mL) で抽出した。 有機画分を合わせ、 飽和水性 N a C 1 で洗浄し、 乾燥し (N a₂ S O₄) 、 および減圧下で濃縮して、 酢酸 1 - メトキシ - 3 , 5 - ジオキソ - 5 - フェニルペンタ - 1 - エン - 2 - イルが得られ、 これをさらに精製することなく引き続いての工程で用いた。

【 0205 】

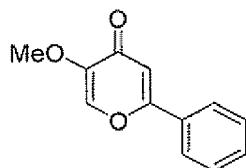
トルエン (35 mL) 中の粗製酢酸 1 - メトキシ - 3 , 5 - ジオキソ - 5 - フェニルペンタ - 1 - エン - 2 - イル (3.5 ミリモル) の溶液に p - トルエンスルホンピリジニウム (130 mg、0.5 ミリモル) を加えた。 反応混合物を、 窒素雰囲気下で、 還流下で 1 時間加熱し、 その後、 冷却し、 減圧下で濃縮し、 およびフラッシュクロマトグラフィー (80 g S i O₂ 、 0 から 100% 酢酸エチル / ヘキサンのグラジエント溶出) によって精製して、 酢酸 4 - オキソ - 6 - フェニル - 4 H - ピラン - 3 - イルを得た。 L C / M S (M + H)⁺ 231 。

5 - メトキシ - 2 - フェニル - 4 H - ピラン - 4 - オン

【 0206 】

40

【化93】



MeOH (10.9 mL) 中の酢酸 4 - オキソ - 6 - フェニル - 4H - ピラン - 3 - イル (100 mg、0.4ミリモル) の溶液に K_2CO_3 (180 mg、1.3ミリモル) を加え、反応を室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、5 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 4H - ピラン - 4 - オンが得られ、これをさらに精製することなく引き続いての工程で用いた。 10

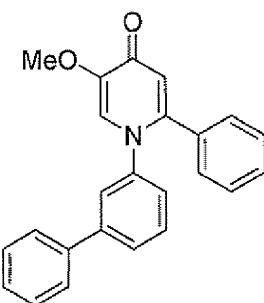
【0207】

アセトン (10.9 mL) 中の粗製 5 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 4H - ピラン - 4 - オン (0.4ミリモル) の溶液にヨードメタン (0.7 mL、11.3ミリモル) を加え、反応混合物を 60 にて2時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物を減圧下で濃縮し、および $CHCl_3$ (10 mL) および水 (10 mL) で希釈した。層を分離し、および有機画分を飽和水性 $NaCl$ で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、および減圧下で濃縮して、(93%) の 5 - メトキシ - 2 - フェニル - 4H - ピラン - 4 - オンが黄褐色結晶として得られ、これをさらに精製することなく引き続いての工程で用いた。 LC/MS (M+H)⁺ 203。 20

1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - メトキシ - 2 - フェニルピリジン - 4 (1H) - オン

【0208】

【化94】



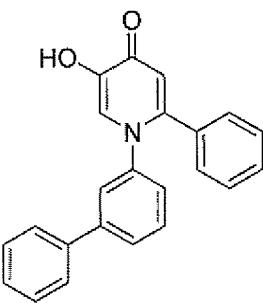
AcOH : 水 (0.6 mL) の 1 : 1 混合液中の 5 - メトキシ - 2 - フェニル - 4H - ピラン - 4 - オン (35 mg、0.17ミリモル) の溶液に 3 - アミノビフェニル (59 mg、0.35ミリモル) を加えた。反応容器をシールし、および 130 にて3時間加熱し、その後、室温まで冷却し、逆相 HPLC (2 cm × 5 cm C18、アセトニトリル - 水グラジエント、0.05% TFA 添加) によって精製して、(44%) の 1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - メトキシ - 2 - フェニルピリジン - 4 (1H) - オンを得た。 30

LC/MS (M+H)⁺ 354。

1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - フェニルピリジン - 4 (1H) - オン (16)

【0209】

【化95】



16

10

1-(ビフェニル-3-イル)-5-メトキシ-2-フェニルピリジン-4(1H)-オン(20mg、0.056ミリモル)をBBr₃(CH₂Cl₂中の1M溶液の0.5mL)で処理し、室温で攪拌した。1時間後、反応混合物を0まで冷却し、およびMeOH(0.1mL)の滴下でクエンチし、その後、N₂の気流下で濃縮し、MeOH(0.8mL)で希釈し、および逆相HPLC(2cm×5cm C18、アセトニトリル-水グラジエント、0.05%TFA添加)によって精製して、(99%)の1-(ビフェニル-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-フェニルピリジン-4(1H)-オンを得た。

¹H NMR(499MHz, DMSO)；7.88(s, 1H)；7.64-7.60(m, 2H)；7.53(d, J=7.7Hz, 2H)；7.46-7.40(m, 3H)；7.40-7.36(m, 1H)；7.30-7.26(m, 6H)；6.58(s, 1H)。HRMS(ES)(M+H)⁺として 計算値340.1332、実測値340。

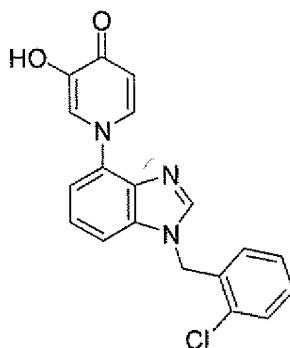
20

実施例17

1-[1-(2-クロロベンジル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]-3-ヒドロキシピリジン-4(1H)-オン(17)

【0210】

【化96】



17

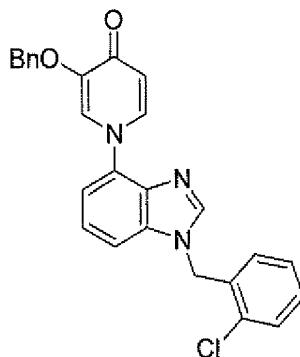
30

3-(ベンジルオキシ)-1-[1-(2-クロロベンジル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]ピリジン-4(1H)-オン

【0211】

40

【化97】



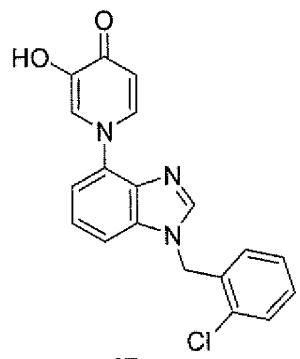
10

E t O H (2 0 m L) および H ₂ O (2 0 m L) 中の 5 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (1 . 0 6 g 、 4 . 5 ミリモル) の溶液に 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - アミン (0 . 6 g 、 4 . 5 ミリモル) を加え、および混合物を還流下で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、次いで、 D M F (2 0 m L) に溶解させ、および混合物を 8 0 で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、 1 - クロロ - 2 - (クロロメチル) ベンゼン (7 2 5 m g 、 4 . 5 ミリモル) および K ₂ C O ₃ (6 2 0 m g 、 4 . 5 ミリモル) を加え、および混合物を 8 0 でさらに 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、および残渣を分取用 H P L C によって精製して、 0 . 6 g (3 0 %) の 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - [1 - (2 - クロロベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル] ピリジン - 4 (1 H) - オンを得た。 M S (E S I) (M + H) ⁺ 4 4 2 . 1 / 4 4 4 . 1 。

1 - [1 - (2 - クロロベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル] - 3 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オン (1 7)

【0212】

【化98】



30

17

D C M (4 0 m L) 中の 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - [1 - (2 - クロロベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル] ピリジン - 4 (1 H) - オン (2 . 6 g 、 5 . 9 ミリモル) の溶液にエタンジオール (4 m L) および B F ₃ · E t ₂ O (4 m L) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を M e O H で希釈し、 1 0 分間攪拌し、次いで濃縮した。得られた残渣を分取用 H P L C で精製して、 1 . 2 g (5 8 %) の 1 - [1 - (2 - クロロベンジル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イル] - 3 - ヒドロキシピリジン - 4 (1 H) - オンを得た。 ¹ H - N M R (C D ₃ O D , 4 0 0 M H z) 8 . 4 8 - 8 . 4 4 (m , 3 H) 、 7 . 7 8 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 5 8 - 7 . 5 1 (m , 3 H) 、 7 . 4 1 - 7 . 2 5 (m , 4 H) 、 5 . 7 5 (s , 2 H) 。 M S (E S I) (M + H) ⁺ 3 5 2 . 1 / 3 5 4 . 1 。

アッセイ

C O M T 阻害剤としての本発明による化合物の活性は、当該分野でよく知られた蛍光または蛍光偏光 (F P) 方法を用いて過度な実験なくして容易に決定することができる (K 50

urkela M et al., Anal Biochem (331) 2004, 198-200 および Graves, TL et al., Anal Biochem (373) 2008, 296-306)。アッセイは、C末端の6または10-ヒスチジンタグを含有するVal1158変種の精製されたヒトCOMT酵素(膜結合MB-COMTまたは可溶性S-COMT)を利用した。以下の実施例の化合物は、エスクレチンのメチル化を阻害する、および/またはS-アデノシル-ホモシステイン(SAH)の生産を阻害する能力を呈することによって、参考アッセイにおいて活性を有した。1 μM未満のIC₅₀を呈するいずれの化合物も、本明細書中に定義されたCOMT阻害剤と考えられる。

【0213】

典型的な実験において、本発明のCOMT阻害活性は、以下に詳細に記載する以下の実験方法によって決定した。蛍光アッセイは、高い蛍光性生成物(7-ヒドロキシ-6-メトキシクマリンまたは「スコポレチン」)を生じさせるCOMTによる基質(6,7-ジヒドロキシクマリンまたは「エスクレチン」)のメチル化に基づくものであった。反応は、マグネシウムイオンおよびメチルドナー、この場合、S-アデノシルメチオニン(SAM)の存在を必要とする。DMSO中の10 mMの化合物のストックを用いて、10点の3倍希釈系列を調製し、1 uLの適当な希釈をアッセイウエル(Costarからの黒色96ウエル丸底ポリスチレンプレート;カタログ番号3792)に平板培養した。組換え酵素をアッセイ緩衝液(100 mM Na₂HPO₄ pH 7.4、1 mM DTT、0.005% Tween-20)に希釈し、35 μLを、1 μLの化合物を含有するアッセイウエルに加えた。COMT酵素および化合物のプレインキュベーションは室温で2時間進行させた。酵素アッセイは、40 μMのSAM(USBカタログ番号US10601)、4 μMエスクレチン(基質)および40 mM MgCl₂を含有する5 uLの混合物で開始した。生成物(スコポレチン)の形成は、Tecan Safire²プレートリーダーを用い、蛍光(励起340 nm、発光460 nm、ラグ無し、100 μs 積分時間、5 フラッシュ、トップリード)によって経時的にモニターした。アッセイは、シグナル対バックグラウンドが4対1となるまで経時的にモニターした。滴定曲線およびIC₅₀値は標準的な手法を用いて計算した。簡単に述べると、データは(テストウエルの平均)-(無酵素対照の平均)/(合計酵素対照の平均)-(無酵素対照の平均)として計算し、次いで、パーセンテージとして表し、および100から差し引いて、COMT活性のパーセント阻害を得た。いくつかの場合において、化合物は、酵素アッセイの開始に先立って、室温にて2時間MB-COMTと共にプレインキュベートしなかった。

【0214】

蛍光偏光アッセイにおいて、IC₅₀値を決定するために、テスト化合物の溶液を調製し、および先に述べたようにCOMT酵素と共にプレインキュベートした。酵素反応は、8 μM SAM(USBカタログ番号US10601)、16 μMドーパミン(Sigmaカタログ番号H8502)および40 mM MgCl₂を含有するアッセイ緩衝液中で調製した5 μLの8×ミックスの添加に際して開始した。室温での25分間のインキュベーションの後、反応を5 μLの250 mM EDTA、pH 8.2でクエンチした。クエンチされた反応物に対して、S-アデノシル-L-システイン(SAC)TAMRAトレーサー(1:80,000希釈されたAnaspecからの2 mM)、および抗S-アデノシル-L-ホモシステイン抗体(Abbottのホモシステイン検出キットからのマウスモノクローナル、カタログ番号7D29-20)の1:20希釈を含有する予め形成された複合体の20 μLをアッセイ緩衝液II(Na₂HPO₄ pH 7.2)中で調製した。クエンチされた酵素アッセイと組み合わせるに先立って、光から保護しつつ、SAH抗体/SAC TAMRAトレーサー複合体を室温で30分間実行した。従って、SAH抗体/SAC TAMRAミックスの最終濃度は、各々、1:60および1:240,000であった。光から保護された、室温での2.5時間のインキュベーションの後、蛍光偏光はTecan Safire²プレートリーダー(励起530 nm、発光595 nm)を用いて測定した。滴定曲線およびIC₅₀値は標準的なプロトコルを用いて計算した。

10

20

30

40

50

【0215】

式Iの化合物は、COMTについて100μM以下のIC₅₀活性を有する。式Iの化合物の多くは、200nM未満のIC₅₀を有する。例えば、以下の化合物は「エスクレチンまたは蛍光偏光アッセイ」においてIC₅₀ < 250nMを有する。特に、実施例1から4、6、および8から16の化合物は、以下のIC₅₀(nM)値を呈した。

実施例番号	MB-COMT IC ₅₀ - (nM)	
1	46	
2	64	
3	75	
4	100	10
6	203	
8	21	
9	8	
10	191	
11	87	
12	26	
13	41	
14	226	
15	70	
16	88	20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 0 7 F	5/02	(2006.01)	C 0 7 F	5/02	C
A 6 1 K	31/4418	(2006.01)	A 6 1 K	31/4418	
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/69	(2006.01)	A 6 1 K	31/69	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
			A 6 1 P	3/04	

- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文
- (72)発明者 ウォルケンバーグ, スコット
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770
- (72)発明者 バロー, ジエームズ・シー
アメリカ合衆国、メリーランド・21012、アーノルド、ミル・クリーク・ロード・826
- (72)発明者 ポスラスニー, マイケル・エス
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19446、ランステール、イースト・メイン・ストリート44、アパートメント 4
- (72)発明者 ハリソン, スコット・ティー
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770
- (72)発明者 トロツター, ビー・ウエズリー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02115-5727、ボストン、アベニュー・ルイ・パスツール・33
- (72)発明者 マルハーン, ジエームズ
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770
- (72)発明者 ナンダ, コージク・ケー
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770
- (72)発明者 マンレイ, ピーター・ジェイ

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・
770

(72)発明者 チヤオ, チーチアン

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・
770

(72)発明者 シューバート, ジエフリー・ダブリュー

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・
770

(72)発明者 ケット, ネイサン

アメリカ合衆国、テネシー・37067、フランクリン、ケンブリッジ プレイス 212

(72)発明者 ザートマン, エイミー

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19440、ハットフィールド、ジーン・ドライブ 243
7

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 米国特許出願公開第2007/0232663(US, A1)

米国特許出願公開第2007/0293464(US, A1)

特開平01-319486(JP, A)

特開2009-234959(JP, A)

特開2007-126716(JP, A)

Green, David E.; Bowen, Mervyn L.; Scott, Lauren E.; Storr, Tim; Merkel, Michael; Boehmerle, Karin; Thompson, Katherine H.; Patrick, Brian O.; Schugar, Harvey J.; Orvig, Chris, *In vitro studies of 3-hydroxy-4-pyridinones and their glycosylated derivatives as potential agents for Alzheimer's disease*, *Dalton Transactions*, 2010年, 39(6), 1604-1615

Schugar, Harvey; Green, David E.; Bowen, Mervyn L.; Scott, Lauren E.; Storr, Tim; Boehmerle, Karin; Thomas, Fancy; Allen, David D.; Lockman, Paul R.; Merkel, Michael; Thompson, Katherine H.; Orvig, Chris, *Combating Alzheimer's disease with multifunctional molecules designed for metal passivation*, *Angewandte Chemie, International Edition*, 2007年, 46(10), 1716-1718

Kimiaki Imafuku et. al., *Substituent effects on the dissociation constant of 1-aryl-5-hydroxymethyl-4-pyridones*, *Bulletin of the chemical society of Japan*, 1983年, 56, 1879-1880

Jakopcic, Kresimir; Mintas, Mladen; Isufi, Islam, *Preparation of 3-hydroxy- and 3-methoxy-N-heteroaryl-2-methyl-4-pyridones*, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1993年, 30(2), 429-33

JAMES H. LOOKER AND MICHAEL D. CLIFFTON, *Convenient preparative methods for N-aryl-gamma-pyridones from gamma-pyrone*, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1986年, 23(1), 5-8

Herak, M. J.; Janko, M., *Extraction and separation of thorium(IV) and protactinium(V) by 2-carbethoxy-5-hydroxy-1-(4-tolyl)-4-pyridone*, *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1972年, 34(8), 2627-32

Hahn, V.; Kukolja, S., *Studies on 4-Pyrone and 4-Pyridones. I. 1-aryl-3-hydroxy-4-pyridones and related compounds*, *Croatica Chemica Acta*, 1961年, 33, 137-44

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C 07 D

A 61 K

A 61 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)