

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5517453号  
(P5517453)

(45) 発行日 平成26年6月11日(2014.6.11)

(24) 登録日 平成26年4月11日(2014.4.11)

(51) Int.Cl.		F I
<b>CO7D 413/04</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7D 413/04 CSP
<b>CO7D 413/06</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7D 413/06
<b>CO7D 413/12</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7D 413/12
<b>CO7D 413/14</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7D 413/14
<b>A61K 31/4439</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/4439

請求項の数 42 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-523836 (P2008-523836)	(73) 特許権者	513099049
(86) (22) 出願日	平成18年7月26日 (2006.7.26)		ノヴィファーマ, エス. アー.
(65) 公表番号	特表2009-544571 (P2009-544571A)		スイス連邦 セアッシュー 1 2 6 0 ニヨ
(43) 公表日	平成21年12月17日 (2009.12.17)		ン, リュ ドウ ラ ガール, 2 8
(86) 国際出願番号	PCT/PT2006/000020	(74) 代理人	230104019
(87) 国際公開番号	W02007/013830		弁護士 大野 聖二
(87) 国際公開日	平成19年2月1日 (2007.2.1)	(74) 代理人	230111590
審査請求日	平成21年7月1日 (2009.7.1)		弁護士 金本 恵子
(31) 優先権主張番号	0515327.5	(74) 代理人	100105991
(32) 優先日	平成17年7月26日 (2005.7.26)		弁理士 田中 玲子
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100119183
(31) 優先権主張番号	06008203.9		弁理士 松任谷 優子
(32) 優先日	平成18年4月20日 (2006.4.20)	(74) 代理人	100114465
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 北野 健

最終頁に続く

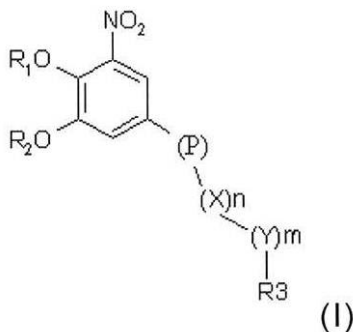
(54) 【発明の名称】 COMT阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

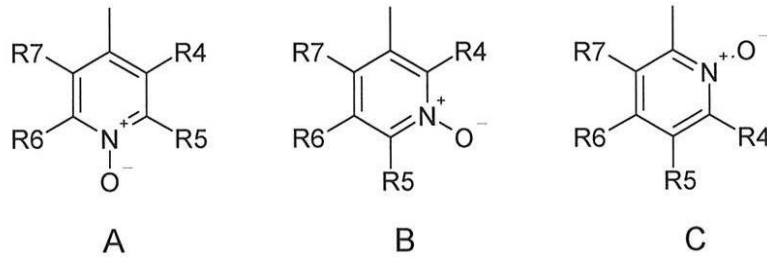
【化1】



[式中,

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、互いに独立して、水素、または任意に置換されていてもよい低級アルカノイルまたはアロイルであり；Xはメチレン基を表し；Yは酸素、NHまたはイオウ原子を表し；nは0、1、2または3を表し、およびmは0または1を表し；R<sub>3</sub>は式A、BまたはCにしたがう、標示のない結合で示すように連結されているピリジンN-オキシド基：

## 【化2】



10

[ 式中 ,

$R_4, R_5, R_6$  および  $R_7$  は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -チオアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_6 - C_{12}$ -アリールオキシまたは  $C_6 - C_{12}$ -チオアリール基、 $C_1 - C_6$ -アルカノイルまたは  $C_7 - C_{13}$ -アロイル基、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ -ジアルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ -シクロアルキルアミノまたは  $C_3 - C_{12}$ -ヘテロシクロアルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルスルホニルまたは  $C_6 - C_{12}$ -アリールスルホニル、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは複素芳香族基であり；または残基  $R_4, R_5, R_6$  および  $R_7$  の 2 またはそれ以上は、一緒になって、脂肪族環もしくは脂肪族複素環、または芳香族環もしくは芳香族複素環を表し、および P は、1, 3, 4-オキサジアゾール-2, 5-ジイルおよび 1, 2, 4-オキサジアゾール-3, 5-ジイルの位置異性体類から選択される ]

20

の化合物。

## 【請求項2】

P は 1, 2, 4-オキサジアゾール-3, 5-ジイルである、請求項1記載の化合物。

## 【請求項3】

$R_1$  は水素であり、 $R_2$  は水素であり、 $n$  は 0 であり、 $m$  は 0 である、請求項1または2に記載の化合物。

## 【請求項4】

5 - [ 3 - ( 3, 5-ジクロロ-1-オキシ-ピリジン-4-イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - 3-ニトロ-ベンゼン-1, 2-ジオール,  
 5 - [ 3 - ( 2-クロロ-1-オキシ-ピリジン-4-イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - 3-ニトロ-ベンゼン-1, 2-ジオール,  
 5 - [ 3 - ( 2-モルホリン-4-イル-1-オキシ-ピリジン-4-イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - 3-ニトロ-ベンゼン-1, 2-ジオール,  
 3-ニトロ-5-[ 3 - ( 1-オキシ-4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ベンゼン-1, 2-ジオール,  
 5 - [ 3 - ( 4-ブromo-1-オキシ-ピリジン-3-イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - 3-ニトロ-ベンゼン-1, 2-ジオール,  
 5 - [ 3 - ( 2-クロロ-6-メチル-1-オキシ-ピリジン-3-イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - 3-ニトロ-ベンゼン-1, 2-ジオール,  
 5 - [ 3 - ( 2-モルホリン-4-イル-1-オキシ-ピリジン-3-イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - 3-ニトロ-ベンゼン-1, 2-ジオール,  
 3-ニトロ-5-[ 3 - ( 1-オキシ-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - ベンゼン-1, 2-ジオール,  
 5 - [ 3 - ( 2-メチル-1-オキシ-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール-5-イル ] - 3-ニトロ-ベンゼン-1, 2-ジオール,  
 5 - [ 3 - ( 6-メチル-1-オキシ-4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル )

30

40

50

- [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール ,  
 5 - [ 3 - ( 2 , 6 - ジメチル - 1 - オキシ - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール ,  
 5 - [ 3 - ( 2 - メチル - 1 - オキシ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール ,  
 5 - [ 3 - ( 6 - メチル - 1 - オキシ - 2 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール ,  
 5 - [ 3 - ( 2 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール ,  
 5 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール ,  
 5 - [ 3 - ( 2 - ブロモ - 4 , 6 - ジメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール ,  
 5 - [ 3 - ( 2 - ブロモ - 4 , 5 , 6 - トリメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオール ,  
 5 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 , 6 - トリメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオール ,  
 5 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジクロロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオール ,  
 5 - [ 3 - ( 2 - ブロモ - 5 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオールおよび  
 3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール  
 から選択される化合物。 30
- 【請求項 5】  
 5 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジクロロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオールである化合物。
- 【請求項 6】  
 治療上有効量の請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物を薬学的に許容しうる担体とともに含む医薬組成物。
- 【請求項 7】 40  
 中枢または末梢神経系疾患を治療するための医薬組成物であって、有効量の請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物を薬学的に許容しうる担体とともに含む組成物。
- 【請求項 8】  
 パーキンソン病およびパーキンソン病様疾患、胃腸障害、浮腫形成状態または高血圧症を治療するための医薬組成物であって、治療上有効量の請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物を薬学的に許容しうる担体とともに含む組成物。
- 【請求項 9】  
 パーキンソン病およびパーキンソン病様疾患を治療するための医薬組成物であって、治療上有効量の請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物を薬学的に許容しうる担体とともに含む組成物。 50

## 【請求項 10】

浮腫形成状態または高血圧症を治療するための医薬組成物であって、治療上有効量の請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物を薬学的に許容しうる担体とともに含む組成物。

## 【請求項 11】

中枢または末梢神経系疾患に罹患した被験者を治療するための医薬品の製造における、請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項 12】

気分障害、パーキンソン病およびパーキンソン病様疾患、不穏下肢症候群、胃腸障害、浮腫形成状態および高血圧症を治療するための医薬品の製造における、請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

10

## 【請求項 13】

パーキンソン病およびパーキンソン病様疾患を治療するための医薬品の製造における請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項 14】

不穏下肢症候群を治療するための医薬品の製造における請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項 15】

浮腫形成状態および高血圧症を治療するための医薬品の製造における請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項 16】

COMT 阻害剤として用いるための医薬品の製造における、請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

20

## 【請求項 17】

パーキンソン病の治療において L-DOPA および / または末梢 AADC 阻害剤と併用して使用するための、請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 18】

L-DOPA および / または末梢 AADC 阻害剤を投与されている患者においてパーキンソン病の治療のために使用するための、請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 19】

L-DOPA および / または末梢 AADC 阻害剤と併用してパーキンソン病を治療するための医薬組成物であって、治療上有効量の請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物を薬学的に許容しうる担体とともに含む医薬組成物。

30

## 【請求項 20】

L-DOPA および / または末梢 AADC 阻害剤を投与されている患者においてパーキンソン病を治療するための医薬組成物であって、治療上有効量の請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物を薬学的に許容しうる担体とともに含む医薬組成物。

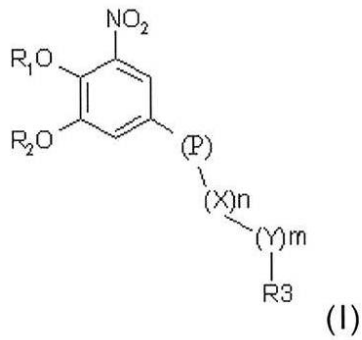
## 【請求項 21】

式 I :

[ 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $n$  および  $m$  は、請求項 1 の一般式 I において定義されるとおりであり、 $P$  は 1、2、4 - オキサジアゾール - 3、5 - ジイルである ]

40

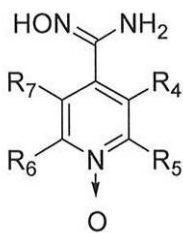
## 【化3】



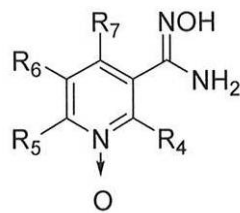
10

の化合物を製造する方法であって、式 I I A , I I B または I I C :

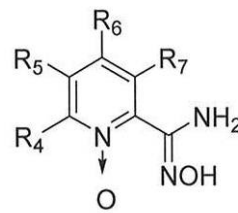
## 【化4】



IIA



IIB



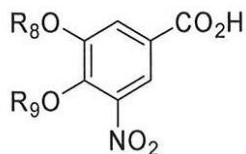
IIC

20

[ 式中,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  および  $R_7$  は, 請求項 1 の一般式 I において定義されるとおりである ]

の化合物を, 式 I I I :

## 【化5】



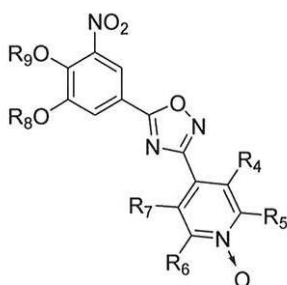
(III)

30

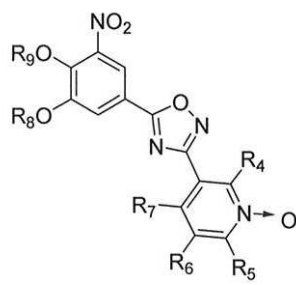
[ 式中,  $R_8$  および  $R_9$  は, 互いに独立して, 水素または芳香族ヒドロキシル基の適当な保護基を表す ]

の化合物と, 式 I V A , I V B または I V C :

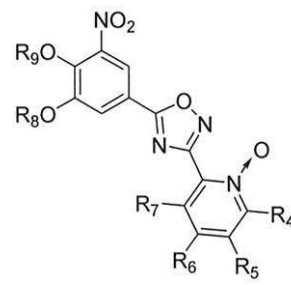
## 【化6】



IVA



IVB



IVC

40

のオキサジアゾール誘導体を製造するのに適した条件下で環化させ, 次に任意に保護基 R

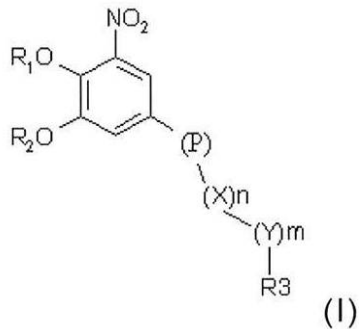
50

8およびまたはR<sub>9</sub>を除去する、  
の各工程を含む方法。

【請求項22】

式I:

【化7】

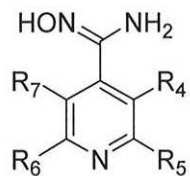


10

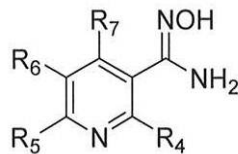
[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X、Y、nおよびmは、請求項1の一般式Iにおいて定義されるとおりであり、Pは1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3, 5 - ジイルである]

の化合物を製造する方法であって、式VA、VBまたはVC:

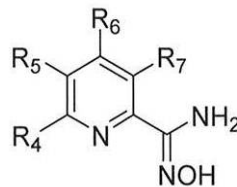
【化8】



VA



VB



VC

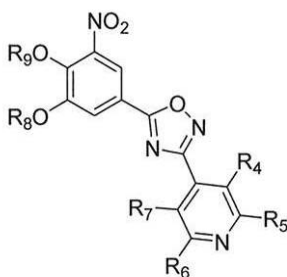
20

[式中、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は請求項1の一般式Iにおいて定義されるとおりである]

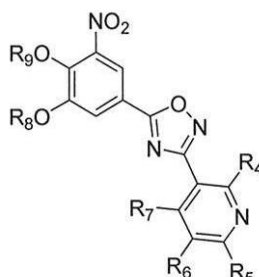
30

の化合物を、式IIIの化合物と、式VIA、VIBまたはVIC:

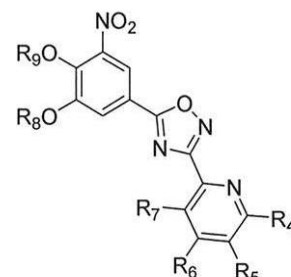
【化9】



VIA



VIB



VIC

40

のオキサジアゾール誘導体を製造するのに適した条件下で環化させ、次にピリジル窒素原子を酸化して、式IVA、IVBまたはIVCにしたがう化合物を形成し、次に任意に保護基R<sub>8</sub>および/またはR<sub>9</sub>を除去する、  
の各工程を含む方法。

【請求項23】

式IIIの化合物が、塩化チオニルまたは1, 1 - カルボニルジイミダゾールとの反応により活性化される、請求項21または22に記載の方法。

50

## 【請求項 2 4】

縮合および脱水からなる環化工程が、1ポット反応で順番に実施される、請求項 2 1 - 2 3 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 2 5】

環化工程が適当な有機塩基の存在下で実施される、請求項 2 1 - 2 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 2 6】

環化工程がピリジンの存在下で実施される、請求項 2 5 記載の方法。

## 【請求項 2 7】

基  $R_8$  および  $R_9$  を、互いに独立してまたは一緒になって除去し、そして水素または生理学的条件下で加水分解可能な基で置き換える、請求項 2 1 - 2 6 のいずれかに記載の方法。

10

## 【請求項 2 8】

式 I I I の化合物の  $R_8$  および  $R_9$  は、互いに独立して、メチルまたは水素を表す、請求項 2 1 - 2 7 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 2 9】

メチル基が N - メチルピロリジノン中の塩化アルミニウムおよびピリジンとの反応により除去される、請求項 2 8 記載の方法。

## 【請求項 3 0】

縮合および脱水が双極性非プロトン性溶媒中で実施される、請求項 2 1 - 2 9 のいずれかに記載の方法。

20

## 【請求項 3 1】

縮合および脱水がジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジノンまたはジメチルスルホキシド中で実施される、請求項 3 0 記載の方法。

## 【請求項 3 2】

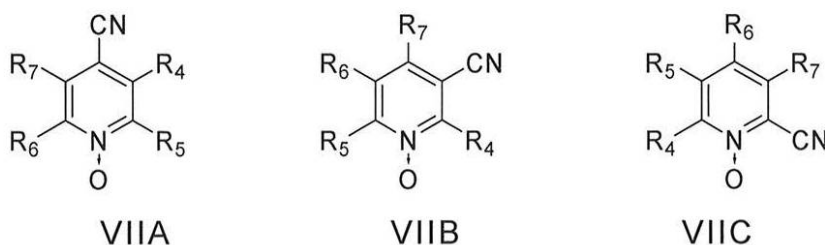
式 V I A、V I B または V I C のオキサジアゾリル化合物のピリジル窒素原子が、過酸化水素、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、または尿素 - 過酸化水素複合体と無水トリフルオロ酢酸により酸化される、請求項 2 2 - 3 1 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 3 3】

式 I I A、I I B または I I C の化合物が、キレート剤の存在下で、アミドキシム誘導体が生成するのに適した条件下で、それぞれ化合物 V I I A、V I I B または V I I C：

30

## 【化 1 0】



[ 式中、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  および  $R_7$  は、請求項 1 の一般式 I において定義されるとおりである ]

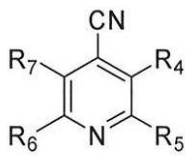
40

とヒドロキシルアミンとの反応により得られる、請求項 2 1 および 2 3 - 3 1 のいずれかに記載の方法。

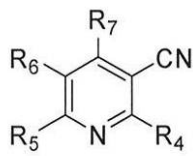
## 【請求項 3 4】

式 V A、V B または V C の化合物が、キレート剤の存在下で、アミドキシム誘導体が生成するのに適した条件下で、それぞれ化合物 V I I I A、V I I I B または V I I I C：

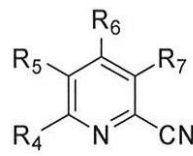
## 【化 1 1】



VIII A



VIII B



VIII C

[ 式中,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  および  $R_7$  は, 請求項 1 の一般式 I において定義されるとおりである ]

10

とヒドロキシルアミンとの反応により得られる, 請求項 2 2 - 3 1 のいずれかに記載の方法。

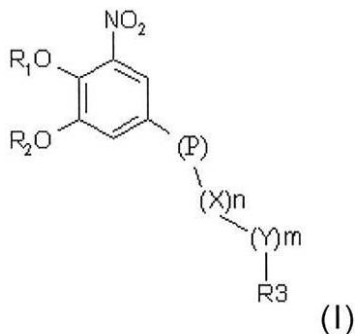
## 【請求項 3 5】

キレート剤は, 8 - ヒドロキシキノリン, オルト - フェナントロリンおよびそれらの水和物または誘導体からなる群より選択される, 請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

## 【請求項 3 6】

請求項 1 に記載の式 I :

## 【化 1 2】



(I)

20

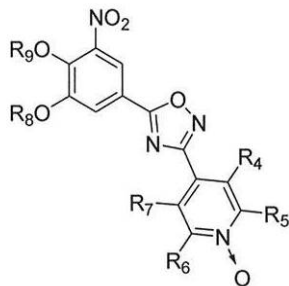
の化合物を製造する方法であって, 対応するピリジン化合物を酸化してピリジン N - オキシド化合物とすることを含む方法。

30

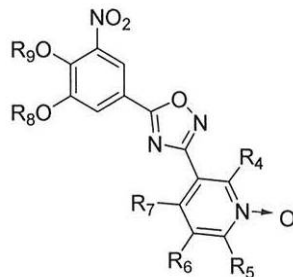
## 【請求項 3 7】

式 I V A, I V B または I V C :

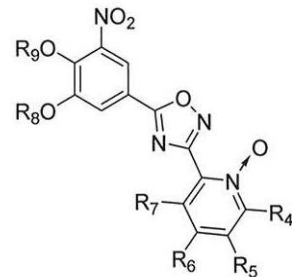
## 【化 1 3】



I V A



I V B



I V C

40

[ 式中,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  および  $R_7$  は, 請求項 1 の一般式 I において定義されるとおりであり,  $R_8$  および  $R_9$  は, 互いに独立して, 水素, またはメチル, エチル, イソプロピル, ベンジル, 4 - メトキシベンジル, メトキシメチル, ベンジルオキシメチル, メトキシエトキシメチル, テトラヒドロピラニル, フェナシル, アリル, トリメチルシリル, t e r t

50



- ブチルジメチルシリル，ベンジルオキシカルボニルおよび *tert*-ブトキシカルボニルから選択される芳香族性ヒドロキシル基の適切な保護基を表す ] にしたがう化合物。

【請求項 38】

$R_8$  および  $R_9$  の一方は水素であり他方はメチルである，請求項 37 記載の化合物。

【請求項 39】

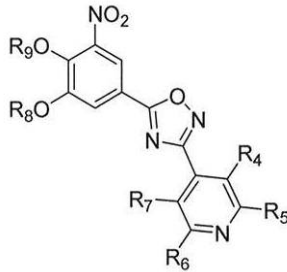
$R_8$  はメチルを表し， $R_9$  は水素を表す，請求項 37 または 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

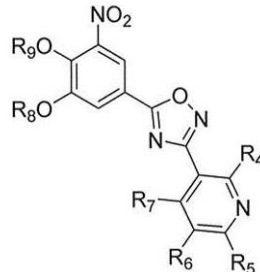
式 V I A ， V I B または V I C :

【化 14】

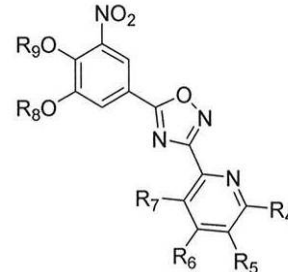
10



VIA



VIB



VIC

20

[ 式中， $R_4$ ， $R_5$ ， $R_6$  および  $R_7$  は，請求項 1 の一般式 I において定義されるとおりであり， $R_8$  および  $R_9$  は，互いに独立して，水素，またはメチル，エチル，イソプロピル，ベンジル，4-メトキシベンジル，メトキシメチル，ベンジルオキシメチル，メトキシエトキシメチル，テトラヒドロピラニル，フェナシル，アリル，トリメチルシリル，*tert*-ブチルジメチルシリル，ベンジルオキシカルボニルおよび *tert*-ブトキシカルボニルから選択される芳香族性ヒドロキシル基の適切な保護基である ] にしたがう化合物。

【請求項 41】

$R_8$  および  $R_9$  の一方は水素であり他方はメチルである，請求項 40 記載の化合物。

30

【請求項 42】

$R_8$  はメチルを表し， $R_9$  は水素を表す，請求項 40 または 41 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は，新規な置換ニトロカテコール，ある種の中枢および末梢神経系疾患の治療におけるその用途，およびこれを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

40

レボドパ ( L - D O P A ) は，数十年間実際の臨床で用いられてきたが，なおパーキンソン病の対症療法の優れた標準的な薬剤である。このため，酵素カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ ( C O M T ) の阻害が L - D O P A および末梢アミノ酸デカルボキシラーゼ ( A A D C ) 阻害剤による治療を受けているパーキンソン病の患者において臨床的改善を与えるかもしれないという仮説に基づいて，この酵素の阻害剤の開発に依然として興味を持たれている。C O M T 阻害剤を L - D O P A / A A D C 療法の補助として使用する理論的根拠は，これが L - D O P A の 3 - O - メチル - L - D O P A ( 3 - O M D ) への代謝的 O - メチル化を低下させる能力に基づく。L - D O P A により誘発される臨床的改善の持続時間は，L - D O P A のインビボ半減期が短いめにわずかしくなく，これは 3 - O M D の半減期が長いことと対照的である。さらに，3 - O M D は，血液脳関門 ( B

50

BB)を超える輸送についてL-DOPAと競合する。このことは、経口投与されたL-DOPAの非常に限定された量しか実際に作用部位、すなわち脳に到達しないことを意味する。一般に、通常の治療計画としてL-DOPA療法を使用し始めて数年の間に、各投与サイクルの終わりにはL-DOPAにより誘導される臨床的改善が低下し、いわゆる運動変動の‘効果切れ(wearing-off)’のパターンを生じさせる。‘効果切れ’の現象と3-OMDの蓄積との密接な関連性が記載されている(Tohgi, H., et al., *Neurosci. Letters*, 132:19-22, 1992)。このことは、BBBを越える輸送システムについて3-OMDと競合するためL-DOPAの脳への侵入が損なわれることにより(Reches, A. et al., *Neurology*, 32:887-888, 1982)、あるいはより単純に、脳に到達するのに利用可能なL-DOPAが少ないことにより(Nutt, J. G., Fellman, J. H., *Clin. Neuropharmacol.*, 7:35-49, 1984)、生じたと推測されている。実際、L-DOPAを繰り返し投与すると平均血漿L-DOPA濃度が上昇するように、COMT阻害は、L-DOPAが末梢でO-メチル化を介して代謝的に分解されることから保護する。脳への輸送についての競合が低いことに加えて、経口投与されたL-DOPAの有意により高い割合が、作用部位に到達することができる。すなわち、COMT阻害は、L-DOPAの生物利用性を増加させるよう作用し、L-DOPAを1回投与したときの抗パーキンソン病様作用の持続時間が長くなる(Nutt, J. G., *Lancet*, 351:1221-1222, 1998)。

10

#### 【0003】

20

これまでに報告されている最も強力なCOMT阻害剤は、3,4-ジヒドロキシ-4'-メチル-5-ニトロベンゾフェノン(トルカボン, 豪州特許AU-B-69764/87), (E)-2-シアノ-N,N-ジエチル-3-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)アクリルアミド(エンタカボン, ドイツ特許DE3740383A1)およびBIA3-202(米国特許US6512136)であり、これらはすべて低いナノモル範囲の阻害定数を有する。これらは本質的に同じファーマコフォアを共有しているが、トルカボンは、中枢神経系(CNS)に容易に入り、脳COMTならびに末梢COMTを阻害することができるという点において、エンタカボンおよびBIA3-202とは異なる。COMTを阻害するより顕著な作用が、末梢におけるL-DOPAの分解を防止することであれば、中枢の阻害はあまり重要ではないと推測することができる。実際、脳に侵入しないCOMT阻害剤を臨床的に意味のある投与量で使用することにより、これらの薬剤の望ましくない潜在的なCNS副作用を回避することができる。

30

#### 【0004】

これらのCOMT阻害剤が実際の臨床に導入されてから明らかになった別の深刻な問題は、これらのニトロカテコール系生体異物(xenobiotics)が重篤な肝臓障害(肝毒性)を引き起こす可能性に関連する。実際に、トルカボンは、上市されてまもなく、致命的劇症肝炎からの不幸な死亡の3例を含む数例の肝毒性が報告された後に、市場から回収された。今日、トルカボンは、他の治療法に应答しないパーキンソン病様の患者にのみ、かつ肝機能を定期的に監視しながら用いるよう、厳しく制限されている。これは患者にとって高価であり不便である。トルカボンに伴う肝毒性の実際の機構的な原因は完全に解明されていないが、インビトロ研究では、トルカボンは代謝的に還元されて反応性中間体となることが示されており、これらが肝臓の蛋白質と共有結合付加体を形成するために、肝細胞障害が生ずると推測されている(Smith, K. S. et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 16:123-128, 2003)。

40

#### 【0005】

一方、エンタカボンは、トルカボンと同じニトロカテコールファーマコフォアを共有するが、肝毒性を伴わず、一般に安全な薬剤であると考えられている。しかし、残念なことに、エンタカボンはトルカボンより有意に弱いCOMT阻害剤であり、インビボ半減期はるかに短い。このことは、エンタカボンが非常に限定された効果持続時間しか有さず、その結果、患者にL-DOPAを投与するたびに、この薬剤を非常に高い投与量で投与し

50

なければならないことを意味する。このように、エンタカポンの臨床的効力には疑問が持たれている。実際、最近の研究では(Parashos, S. A. et al., Clin. Neuropharmacol., 27(3): 119-123, 2004), パーキンソン病患者におけるエンタカポン治療の中止の主な理由は、効力がないと認識されるためであることが明らかになった。

【0006】

まとめると、パーキンソン病の症状の管理における補助療法のための安全かつ有効なCOMT阻害剤は、依然として明確な臨床上の要求として存在する。好ましくは、COMT阻害剤は、エンタカポンより高いCOMT阻害の効力および持続時間を有するものであるべきであり、これはより高い臨床的効力につながるであろう。より好ましくは、COMT阻害剤は、トルカポンとは異なり、CNSに対して制限されたアクセスを有するべきである。すなわち、中枢COMTより優先的に末梢COMTを阻害すべきである。さらにより好ましくは、COMT阻害剤は、上述の特性を組み合わせるべきであり、さらに、トルカポンに見られるような肝毒性を引き起こす可能性を有しないものであるべきである。

10

【0007】

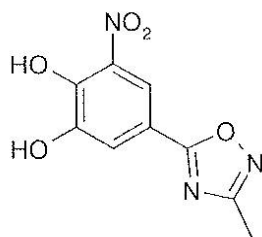
我々は今回、驚くべきことに、ある種のニトロカテコールが非常に強力なCOMT阻害剤であり、かつ、毒性リスクがないかまたは非常に低下していることを見いだした。さらに、予測されなかったことに、化合物の毒性効果の欠失を決定するものは複素環の環に接続している非カテコール性置換基の化学官能基であることが解明された。

20

【0008】

これまで、従来技術においては、ニトロカテコール性[1, 2, 4]-オキサジアゾールの例は1つだけ報告されている(豪州特許AU-B-69764/87の実施例75)。これは5-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ニトロピロカテコール(1)であり、下記の化学構造を有する：

【化10】



1

30

この物質は、3, 5-二置換-[1, 2, 4]-オキサジアゾールであり、複素環オキサジアゾリル環のC-3をメチル基が占めており、ニトロカテコール性ファーマコフォアがC-5に結合している。

【0009】

我々は、上述のオキサジアゾリル化合物1を研究し、これがCOMT阻害アッセイについて中程度の活性を有することを見いだした(対照の59%, 実験の節を参照)。しかし、残念ながら、化合物1は、顕著な毒性リスクを示す(55%細胞生存率, 実験の節を参照)。このように、この特定の化合物1は、強力かつ臨床的に安全なCOMT阻害剤を提供するという問題を解決する適切な手段ではありえないと考えられる。

40

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

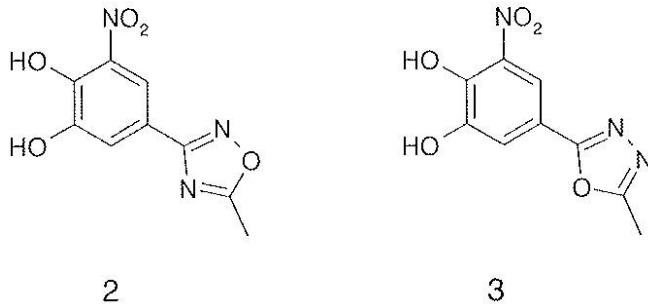
【0010】

我々は、驚くべきことに、中心環を酸化型のピリジル環(すなわち、ピリジンN-オキシド)で置換すると、得られるピリジンN-オキシド化合物は、エンタカポンより優れたCOMT阻害を維持することが可能でありながら、非常に低下した毒性を示すかまたは毒

50

性リスクがないことを見いだした。ニトロカテコールフェーマコフォアの位置をオキサジアゾール環の C - 5 から C - 3 位に 'スイッチ' すると, 得られる化合物は通常は COM T 阻害に関してより活性が低い。ニトロカテコールフェーマコフォアがオキサジアゾール中心環の C - 2 に結合している 1, 3, 4 - オキサジアゾールの位置異性体も, 通常は, COM T 阻害に関してより活性が低い。例えば, 従来技術のオキサジアゾール 1 の位置異性体 2 および 3 について検討し, 我々はこれらも合成してインビボで評価した。

【化 1 1】



10

【0011】

2 および 3 は両方とも 1 と比較して低下した毒性リスクを示すが, COM T 阻害については, 化合物 2 は対照の 79%, 化合物 3 はわずかに良い 64% しか示さない。すなわち, 予想されなかったことに, 中心オキサジアゾール環における複素原子の正しい配置と, ピリジン N - オキシド官能基の取り込みとの組み合わせが, この種の COM T - 阻害剤について高い COM T 阻害活性と安全性との相乗効果を得るために重要であると結論づけることができる。

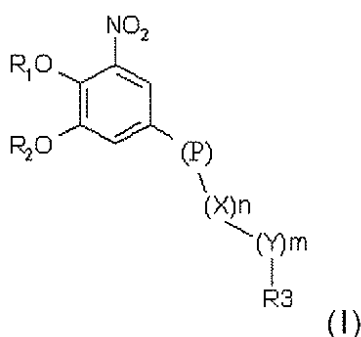
20

【0012】

したがって, 本発明は, 毒性リスクがないかまたは非常に低下しているニトロカテコール性 COM T 阻害剤に関する。さらに, 予想し得なかったことに, 窒素系の複素環基を N - 酸化形で, 例えばピリジン N - オキシドの形で導入することが, ニトロカテコール性化合物の毒性効果がないことを決定づけていることが解明された。我々はさらに驚くべきことに, 一般式 I の化合物が生物活性, 生物利用性, および特に安全性についてバランスのとれた特性を有する COM T 阻害剤であることを見いだした:

30

【化 1 2】



40

[ 式中,  $R_1$  および  $R_2$  は, 互いに独立して, 水素, または生理学的条件下で加水分解可能な基であり, 任意に置換された低級アルカノイルまたはアロイルであり; X はメチレン基を表し; Y は酸素, NH またはイオウの原子を表し; n は 0, 1, 2 または 3 を表し, m は 0 または 1 を表し;  $R_3$  は式 A, B または C にしたがう, 標示されない結合が示すように連結されているピリジン N - オキシド基:



フトイルを表す。好ましくは、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ残基は、メチルアミノ、エチルアミノ、 $n$ -プロピルアミノ、イソプロピルアミノおよび  $n$ -ブチルアミノを表す。好ましくは、 $C_1 - C_6$ -ジアルキルアミノ残基は、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ- $n$ -プロピルアミノ、ジ- $n$ -ブチルアミノ、ジ-イソプロピルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノおよびエチルプロピルアミノを表す。好ましくは、 $C_3 - C_{12}$ -シクロアルキルアミノ残基は、ピロリジノ、ペリリジノ、シクロヘキシルアミノおよびジシクロヘキシルアミノを表す。好ましくは、 $C_3 - C_{12}$ -ヘテロシクロアルキルアミノ残基は、モルホリノ、2,6-ジメチルモルホリノ、3,5-ジメチルモルホリノ、ピペラジノ、 $N$ -メチルピペラジノおよび  $N$ -エチルピペラジノを表す。好ましくは、 $C_1 - C_6$ -アルキルスルホニル、または  $C_6 - C_{12}$ -アリールスルホニル残基は、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニルスルホニル、およびトリルスルホニルを表す。好ましくは、ハロゲン残基は、クロロ、プロモ、ヨードおよびフルオロを表す。好ましくは、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキルは、クロロメチル、フルオロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチルおよびトリフルオロメチルを表す。好ましくは、ヘテロアリール残基は、ピリジル、ピリミジル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソオキサジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルを表す。残基  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  および  $R_7$  の 2 またはそれ以上が一緒になって脂肪族環もしくは脂肪族複素環または芳香族環もしくは芳香族複素環を表す場合には、好ましい組み合わせ残基は、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、ナフチリジニル、イソキノリルおよびキノリルである。

10

20

## 【0015】

好ましくは、中心ユニットは、1 から 4 個の複素原子  $N$ ,  $O$  および  $S$  を含む芳香族複素 5 員環から選択される。より好ましくは、中心ユニット  $P$  は、1,3,4-オキサジアゾール-2,5-ジイル, 1,2,4-オキサジアゾール-3,5-ジイル, 4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3,5-ジイル, 1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル, 1,2,4-トリアジン-3,5-ジイル, 2H-テトラゾール-2,5-ジイル, 1,2,3-チアジアゾール-4,5-ジイル, 1-アルキル-3-(アルコキシカルボニル)-1H-ピロール-2,5-ジイル(ここで、アルキルは、メチル、エチル、 $n$ -プロピルおよび  $n$ -ブチルを表し、アルコキシはメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシおよびイソプロポキシを表す), 1-アルキル-1H-ピロール-2,5-ジイル(ここで、アルキルはメチル、エチル、 $n$ -プロピルおよび  $n$ -ブチルを表す), チアゾール-2,4-ジイル, 1-H-ピラゾール-1,5-ジイル, オキサゾール-2,4-ジイル, カルボニル, 1H-イミダゾール-1,5-ジイル, イソオキサゾール-3,5-ジイル, フラン-2,4-ジイル, 3-アルコキシカルボニルフラン-2,4-ジイル(ここで、アルコキシはメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシおよびイソプロポキシを表す) の位置異性体類から選択される。

30

## 【0016】

最も好ましくは、中心ユニット  $P$  は、1,3,4-オキサジアゾール-2,5-ジイル および 1,2,4-オキサジアゾール-3,5-ジイルから選択される。

## 【0017】

中心ユニットとして 1,2,4-オキサジアゾール-3,5-ジイルを有する上述の一般式(I)の好ましい化合物としては、5-[3-(3,5-ジクロロ-1-オキシ-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3-ニトロ-ベンゼン-1,2-ジオール, 5-[3-(2-クロロ-1-オキシ-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3-ニトロ-ベンゼン-1,2-ジオール, 5-[3-(2-モルホリン-4-イル-1-オキシ-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3-ニトロ-ベンゼン-1,2-ジオール, 3-ニトロ-5-[3-(1-オキシ-4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ベンゼン-1,2-ジオール, 5-[3-(4-プロモ-1-オキシ-ピリジン-3-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾ

40

50

ール - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 2 - クロロ  
 - 6 - メチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール -  
 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 2 - モルホリン -  
 4 - イル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 -  
 イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1, 2 - ジオール, 3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキ  
 シ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール  
 - 5 - イル] - ベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 2 - メチル - 1 - オキシ - 6  
 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 -  
 イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 6 - メチル - 1 - オキ  
 シ - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール 10  
 - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 2, 6 - ジメチ  
 ル - 1 - オキシ - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキ  
 サジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 2  
 - メチル - 1 - オキシ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル)  
 - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1, 2 - ジオ  
 ール, 5 - [ 3 - ( 6 - メチル - 1 - オキシ - 2 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル -  
 ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベ  
 ンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 2 - プロモ - 6 - メチル - 1 - オキシ - ピリジ  
 ン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン 20  
 - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4, 6 - ジメチル - 1 - オキシ - ピリジ  
 ン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン  
 - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 2 - プロモ - 4, 6 - ジメチル - 1 - オキシ - ピリジ  
 ン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン  
 - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 2 - プロモ - 4, 5, 6 - トリメチル - 1 - オキシ -  
 ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベン  
 ゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4, 5, 6 - トリメチル - 1 - オキ  
 シ - ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロ  
 ベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチル - 1 -  
 オキシ - ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニ  
 トロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - [ 3 - ( 2 - プロモ - 5 - クロロ - 4, 6 - ジメ 30  
 チル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル  
 ] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, および 3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキ  
 シ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール  
 - 5 - イル] - ベンゼン - 1, 2 - ジオール, 3 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 -  
 ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4 - (トリフルオロメ  
 チル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 -  
 ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリ  
 ジン 1 - オキシド, 3 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1,  
 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリ  
 ジン 1 - オキシド, 5 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 40  
 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オ  
 キシド, 5 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキ  
 サジアゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オ  
 キシド, 3 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキ  
 サジアゾール - 5 - イル) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン  
 1 - オキシド, 3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェ  
 ニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - ( 3  
 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5  
 - イル) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキ  
 シド, 2 - プロモ - 3 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2 50

, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド  
 , 2 - クロロ - 3 - (3 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4  
 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 3  
 - (3 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール  
 - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2, 5 - ジクロ  
 ロ - 3 - (3 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジ  
 アゾール - 5 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (3 - (3, 4  
 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) -  
 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (3 - (3, 4 - ジヒドロキ  
 シ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ  
 10 ピリジン 1 - オキシド, 4 - (3 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) -  
 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2  
 - (3 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール  
 - 5 - イル) - 6 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (3 - (3,  
 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)  
 - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, 2 - プロモ - 3 - (3 - (3, 4 - ジヒドロキシ  
 - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - メチルピリ  
 ジン 1 - オキシド, および 2 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - (3 - (3, 4 - ジヒドロキシ  
 20 シ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 6 - ジメ  
 チルピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

【0018】

中心ユニットとして 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2, 5 - ジイルを有する上述の一  
 般式 (I) の好ましい化合物としては, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロ  
 フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)  
 ピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロ  
 フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン  
 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4  
 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン  
 1 - オキシド, 5 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4  
 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド  
 30 , 5 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジ  
 アゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド  
 , 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジ  
 アゾール - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オ  
 キシド, 3, 5 - ジクロロ - 4 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)  
 - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3  
 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル  
 ) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド,  
 2 - プロモ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 -  
 オキサジアゾール - 2 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 2 -  
 40 クロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 - オキ  
 サジアゾール - 2 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (5  
 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2  
 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2, 5 - ジクロロ - 3  
 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール  
 - 2 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒ  
 ドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (ト  
 リフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5  
 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロピリジ  
 ン 1 - オキシド, 4 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3  
 50



, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, 2 - ブロモ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, および 2 - ブロモ - 5 - クロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

【0019】

中心ユニットとして4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3, 5 - ジイルを有する上述の一般式 (I) の好ましい化合物としては, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3, 5 - ジクロロ - 4 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - ブロモ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2, 5 - ジクロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 4 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 6 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, 2 - ブロモ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシドおよび 2 - ブロモ - 5 - クロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリア

10

20

30

40

50

ゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

【0020】

中心ユニットとして1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイルを有する上述の一般式 (I) の好ましい化合物としては, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, および 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

10

【0021】

中心ユニットとして1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 - ジイルを有する上述の一般式 (I) の好ましい化合物としては, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 4 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド および 2 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 6 - フルオロピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

20

30

40

【0022】

中心ユニットとして(Z) - 1 - シアノエテン - 1, 2 - ジイル成分を有する上述の一般式 (I) の好ましい化合物としては, (Z) - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)ビニル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, (Z) - 2 - クロロ - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)ビニル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, (Z) - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)ビニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, (Z) - 5 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)ビニル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, (Z) - 5 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ -

50

5 - ニトロフェニル) ビニル) - 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシド, (Z) - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシド, (Z) - 3, 5 - ジクロロ - 4 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) ピリジン 1 - オキシド, (Z) - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシド, (Z) - 2 - プロモ - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, (Z) - 2 - クロロ - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, (Z) - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシド, (Z) - 2, 5 - ジクロロ - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, (Z) - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシド, (Z) - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, (Z) - 4 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, (Z) - 2 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 6 - フルオロピリジン 1 - オキシド, (Z) - 2 - クロロ - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, (Z) - 2 - プロモ - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, および (Z) - 2 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - (1 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ビニル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

10

20

## 【0023】

中心ユニットとしてフラン - 2, 4 - ジイルまたは 3 - アルコキシカルボニルフラン - 2, 4 - ジイル成分(ここで, アルコキシは, メトキシ, エトキシ, n - プロポキシおよびイソプロポキシを表す)を有する上述の一般式(I)の好ましい化合物としては, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)フラン - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - プロモ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)フラン - 2 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)フラン - 2 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)フラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロ

30

40

50

メチル)ピリジン 1 - オキシド, 2, 5 - ジクロロ - 3 - ( 4 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)フラン - 2 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - ( 4 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)フラン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - ( 4 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 4 - ( 4 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - ( 4 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル) - 6 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - ( 4 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, 2 - プロモ - 3 - ( 4 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, および 2 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - ( 4 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル)フラン - 2 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

10

【0024】

中心ユニットとして1H - イミダゾール - 1, 5 - ジイル成分を有する上述の一般式 ( I ) の好ましい化合物としては, 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 6 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, および 2 - プロモ - 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

20

30

【0025】

中心ユニットとしてイソオキサゾール - 3, 5 - ジイル成分を有する上述の一般式 ( I ) の好ましい化合物としては, 3 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - ( 3 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3,

40

50

5 - ジクロロ - 4 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 2 - プロモ - 3 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 4 , 5 , 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド , 2 - クロロ - 3 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 4 , 5 , 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 2 , 5 - ジクロロ - 3 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド , 4 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド , 2 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロピリジン 1 - オキシド , 2 - クロロ - 3 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド , 2 - プロモ - 3 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド , および 2 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - ( 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

10

20

## 【 0 0 2 6 】

中心ユニットとしてカルボニル成分を有する上述の一般式 ( I ) の好ましい化合物としては , 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 2 - クロロ - 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 2 - メチル - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 2 - プロモ - 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 4 , 5 , 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド , 2 - クロロ - 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 4 , 5 , 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 2 , 5 - ジクロロ - 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド , 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド , 2 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 6 - フルオロピリジン 1 - オキシド , 2 - クロロ - 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド , 2 - プロモ - 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド , および 2 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

30

40

50

## 【 0 0 2 7 】

中心ユニットとしてオキサゾール - 2 , 4 - ジイル成分を有する上述の一般式 ( I ) の好ましい化合物としては、3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、2 - クロロ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド、3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、5 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、5 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) ピリジン 1 - オキシド、3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、2 - プロモ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 4 , 5 , 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド、2 - クロロ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 4 , 5 , 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド、3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、2 , 5 - ジクロロ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド、3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド、4 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド、2 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 6 - フルオロピリジン 1 - オキシド、2 - クロロ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド、2 - プロモ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド、および 2 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) オキサゾール - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

10

20

30

## 【 0 0 2 8 】

中心ユニットとしてベンゼン - 1 , 3 - ジイル成分を有する上述の一般式 ( I ) の好ましい化合物としては、3 - ( 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシ - 5 ' - ニトロビフェニル - 3 - イル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、5 - ( 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシ - 5 ' - ニトロビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシ - 5 ' - ニトロビフェニル - 3 - イル ) ピリジン 1 - オキシド、3 - ( 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシ - 5 ' - ニトロビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、および 3 - ( 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシ - 5 ' - ニトロビフェニル - 3 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

40

## 【 0 0 2 9 】

中心ユニットとして 1 - H - ピラゾール - 1 , 5 - ジイル成分を有する上述の一般式 ( I ) の好ましい化合物としては、3 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、5 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド、3 , 5 - ジクロロ -

50

4 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , および 4 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

【 0 0 3 0 】

中心ユニットとしてピリミジン - 2 , 4 - ジイル成分を有する上述の一般式 ( I ) の好ましい化合物としては , 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 2 - クロロ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 5 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 5 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 2 - プロモ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 4 , 5 , 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド , 2 - クロロ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 4 , 5 , 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 2 , 5 - ジクロロ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド , および 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

【 0 0 3 1 】

中心ユニットとして 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジイル成分を有する上述の一般式 ( I ) の好ましい化合物としては , 3 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 - メチル - 3 - ( エトキシカルボニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 2 - クロロ - 3 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 3 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 2 - メチル - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 5 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 - エチル - 3 - ( エトキシカルボニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 5 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) ピリジン 1 - オキシド , 3 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 6 - メチル - 2 - フ

10

20

30

40

50

エニル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - ブロモ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2, 5 - ジクロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 4 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 6 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, 2 - ブロモ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, および 2 - ブロモ - 5 - クロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

10

20

## 【0032】

中心ユニットとして 2 H - テトラゾール - 2, 5 - ジイル成分を有する上述の一般式 (I) の好ましい化合物としては, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3, 5 - ジクロロ - 4 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, および 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

30

## 【0033】

中心ユニットとして 1, 2, 3 - チアジアゾール - 4, 5 - ジイル成分を有する上述の一般式 (I) の好ましい化合物としては, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒド

40

50



ロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - プロモ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2, 5 - ジクロロ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 4 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, 2 - プロモ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, および 2 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

10

20

## 【0034】

中心ユニットとしてチアゾール - 2, 4 - ジイル成分を有する上述の一般式 (I) の好ましい化合物としては, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 1 - オキシド, 5 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 5 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2 - プロモ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 2, 5 - ジクロロ - 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 4 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 6 -

30

40

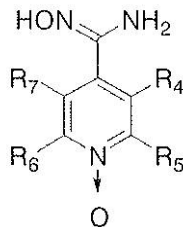
50

フルオロピリジン 1 - オキシド, 2 - クロロ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) チアゾール - 2 - イル ) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, 2 - ブロモ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) チアゾール - 2 - イル ) - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド, および 2 - ブロモ - 5 - クロロ - 3 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) チアゾール - 2 - イル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドが挙げられる。

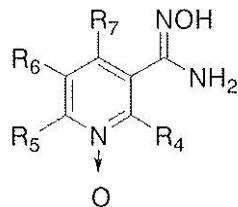
【 0 0 3 5 】

1 つの態様においては, 中心ユニットが 1 , 2 , 4 - オキサジアゾ - 3 , 5 - ジイル - 成分からなる一般式 I の化合物は, 一般式 I I A , I I B または I I C :

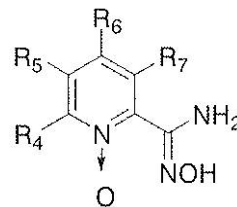
【 化 1 4 】



I I A



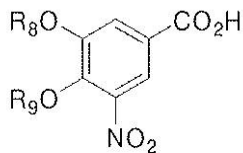
I I B



I I C

[ 式中,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  および  $R_7$  は, 一般式 I において定義されるとおりである ] の化合物を, 一般式 I I I :

【 化 1 5 】

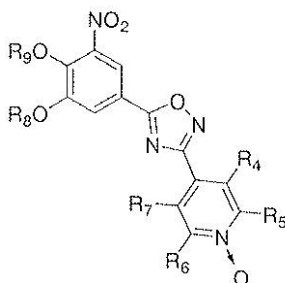


(III)

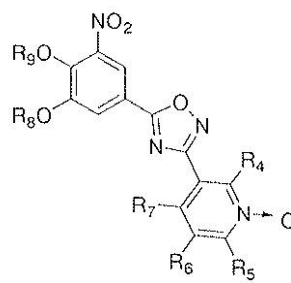
[ 式中,  $R_8$  および  $R_9$  は, 互いに独立して, 水素または芳香族ヒドロキシル基の適当な保護基を表す ]

の化合物と, 式 I V A , I V B または I V C :

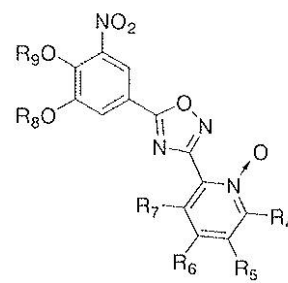
【 化 1 6 】



I V A



I V B



I V C

のオキサジアゾール誘導体を生成するのに適当な条件下で, 縮合および脱水を含む環化反応に供し, 次にヒドロキシル保護基を除去して, 中心ユニットが 1 , 2 , 4 - オキサジアゾ - 3 , 5 - ジイル - 成分からなる一般式 I の化合物を得る, の方法により製造することができる。

【 0 0 3 6 】

別の態様においては, 中心ユニットが 1 , 2 , 4 - オキサジアゾ - 3 , 5 - ジイル - 成

10

20

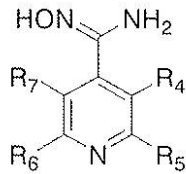
30

40

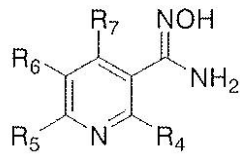
50

分かなる一般式 I の化合物は、一般式 VA, VB または VC :

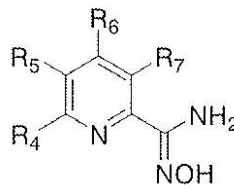
【化 17】



VA



VB



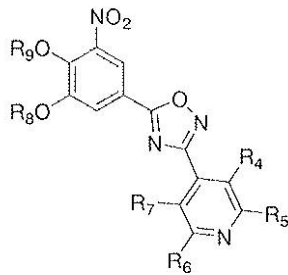
VC

10

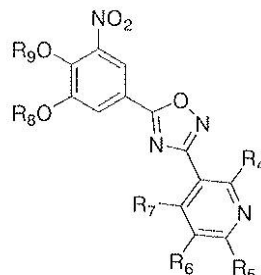
[ 式中,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  および  $R_7$  は, 一般式 I において定義されるとおりである ]  
の化合物を,

一般式 III の化合物と, 式 VIA, VIB または VIC :

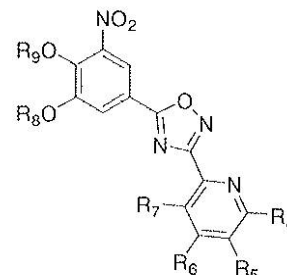
【化 18】



VIA



VIB



VIC

20

のオキサジアゾール誘導体を製造するのに適した条件下で、縮合および脱水を含む環化反応に供し、次にピリジル窒素原子を酸化して、上述の式 IVA, VIB または VIC の化合物を得、必要であれば最後にヒドロキシル保護基を除去して、中心ユニットが 1, 2, 4 - オキサジアゾ - 3, 5 - ジイル - 成分からなる一般式 I の化合物を得る、  
の方法により製造することができる。

30

【0037】

芳香族ヒドロキシル基用の適当な保護基は当該技術分野においてよく知られている。芳香族ヒドロキシル基の適当な保護基の例としては、メチル、エチル、イソプロピル、ベンジル、4 - メトキシベンジル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシエトキシメチル、テトラヒドロピラニル、フェナシル、アリル、トリメチルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、ベンジルオキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、エステル、スルホネート、カルバメート、ホスフィネート、アセタールおよびケタール誘導体が挙げられる。

【0038】

好ましい態様においては、 $R_8$  および  $R_9$  の一方の基は水素であり、他方はメチルである。特に好ましい態様においては、 $R_8$  はメチルを表し、 $R_9$  は水素を表す。

40

【0039】

別の好ましい態様においては、保護基  $R_8$  および  $R_9$  は水素または生理学的条件下で加水分解可能な基で置き換えてもよい。保護基  $R_8$  および  $R_9$  は、互いに独立して別々の反応工程で除去してもよく、同じ反応工程で除去してもよい。同様に、生理学的条件下で加水分解可能な基の挿入は、同じまたは別々の反応工程で行うことができる。

【0040】

本発明においては、オキサジアゾール誘導体を生成するのに適した条件は、オキサジアゾール誘導体を高い収率および純度で与える条件を含む。好ましくは、所望のオキサジア

50

ゾール誘導体の収率は少なくとも70%、より好ましくは75 - 99%、さらにより好ましくは80 - 97%、最も好ましくは85 - 95%である。好ましくは、所望のオキサジアゾール誘導体の純度は、少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも99%、最も好ましくは少なくとも99.5%である。当業者は、オキサジアゾールの収率および純度を最適化するために、本発明の教示にしたがって、最も適当な反応条件を日常的に決定することができる。当業者により考慮されるべきパラメータとしては、限定されないが、縮合および脱水を行う試薬、保護基R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>の選択、溶媒系、反応温度および反応時間および試薬の溶解性が挙げられる。

#### 【0041】

一般式I I Iの化合物は、式I I A - I I CまたはV A - V Cの化合物と縮合する前に活性化することが必要である。式I I Iの化合物を活性化するのに適した試薬としては、1, 1 - カルボニルジイミダゾール、塩化チオニル、塩化スルホニル、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびN - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド、ホスゲン、PCl<sub>3</sub>、POCl<sub>3</sub>、PCl<sub>5</sub>、無水物、トリクロロトリアジンおよびクロロジメトキシトリアジン等が挙げられる。特に好ましいものは、1, 1 - カルボニルジイミダゾールおよび塩化チオニルである。場合によっては、同じ試薬を用いて、縮合および脱水からなる環化工程を行ってもよい。縮合および/または脱水を行うための別の試薬としては、ピリジンおよびフッ化テトラブチルアンモニウムが挙げられる。好ましくは、脱水は反応混合物を上述の試薬とともに加熱することにより行うことができる。

#### 【0042】

一般式I I Iの化合物は、適当な溶媒中で、または追加の溶媒を必要とせずに、過剰量の塩化チオニル等の試薬により活性化することができる。好ましい場合には、次に蒸留などにより過剰の試薬を除去し、溶媒および別の試薬、例えばピリジンと置き換えて、縮合および脱水工程を行う。一般式I I Iの化合物を活性化し、一般式I I A - I I CまたはV A - V Cの化合物とともに環化するために好ましい溶媒系は双極性非プロトン性溶媒であり、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミドおよびN - メチルピロリジノンである。特に好ましいものはジメチルスルホキシドおよびジメチルアセトアミドである。

#### 【0043】

適当な反応温度および反応時間は、縮合および脱水を行うために用いる試薬の反応性によって異なる。好ましくは、反応温度は0 から用いる溶媒系の沸点までの範囲、より好ましくは20 - 150 の範囲、最も好ましくは25 - 120 の範囲である。好ましくは、反応時間は30分間 - 24時間の範囲、より好ましくは1時間 - 18時間の範囲、最も好ましくは2 - 6時間である。

#### 【0044】

別の好ましい態様においては、縮合および脱水反応は有機または無機塩基の存在下で行う。適当な好ましい塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、2, 6 - ルチジン、N - メチルモルホリン、ピリジン、イミダゾール、N - メチルイミダゾールおよび4 - ジメチルアミノピリジンが挙げられる。特に好ましい塩基は、ピリジン、N - メチルイミダゾールおよび4 - ジメチルアミノピリジンである。

#### 【0045】

本発明の好ましい態様においては、縮合および脱水は、2つの別々の反応工程において実施する。この特定の態様においては、異なる縮合および脱水剤および溶媒系を使用して、得られる生成物の収率および純度を最適化することができる。

#### 【0046】

本発明の別の好ましい態様においては、縮合および脱水は、同じ容器中でO - アシル化中間体を単離することなく順番に実施する。この特定の態様においては、縮合および脱水を行う試薬は同じであっても異なってもよいが、好ましくは同一である。

#### 【0047】

10

20

30

40

50

縮合および脱水を行う試薬の量は重要ではない。縮合および脱水を行う試薬の典型的な量は、ピリジン誘導体 1 モルあたり少なくとも 1 mol の量、好ましくは 2.1 mol - 5 mol, より好ましくは 2.2 - 4 mol, 最も好ましくは 2.3 mol - 3 mol である。縮合および脱水を行う試薬が溶媒または共溶媒としても働く場合、過剰量ははるかに多くてもよい。

【0048】

上述したように、本発明の好ましい態様においては、ピリジル成分 V I A, V I B または V I C の窒素原子を、環化反応の後に対応するピリジル - N - オキシド誘導体 I V A, I V B または I V C が得られるのに適した条件下で酸化する工程が含まれる。

【0049】

本発明においては、ピリジル - N - オキシドを生成するための適当な酸化条件は、ピリジル - N - オキシド誘導体を高い収率および純度で与える条件を含む。好ましくは、所望のピリジル - N - オキシド誘導体の収率は、少なくとも 90%, より好ましくは 92 - 99%, さらにより好ましくは 94 - 98%, 最も好ましくは 95 - 97% である。好ましくは、所望のピリジル - N - オキシド誘導体の純度は、少なくとも 90%, より好ましくは少なくとも 95%, さらにより好ましくは少なくとも 99%, 最も好ましくは少なくとも 99.5% である。本発明の教示にしたがえば、当業者は、ピリジル - N - オキシドの収率および純度を最適化するために、最も適当な反応条件を日常的に決定することができる。当業者が考慮すべきパラメータとしては、限定されないが、酸化剤、酸化剤の量、保護基の選択、溶媒系、反応温度および反応時間および試薬の溶解性が挙げられる。

【0050】

好ましい酸化剤としては、過酸化水素、MnO<sub>2</sub>、過酢酸、トリフルオロ酢酸、t - ブチルヒドロペルオキシド、m - クロロペルオキシ安息香酸、ペルオキソ硫酸、Oxone (登録商標)、尿素過酸化水素複合体および無水トリフルオロ酢酸、塩化クロム酸ピリジニウムおよび過マンガン酸イオンが挙げられる。特に好ましいものは尿素過酸化水素複合体および無水トリフルオロ酢酸である。

【0051】

酸化剤の好ましい量は、ピリジン誘導体に対して等モル量から 20 倍過剰の範囲である。好ましくは、酸化剤の量は、1.2 倍から 10 倍過剰、より好ましくは 1.5 倍から 8 倍過剰、最も好ましくは 2 倍から 5 倍過剰である。

【0052】

酸化を行うための好ましい溶媒系は、酸化剤に対して不活性な溶媒である。特に好ましいものはハロゲン化溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼンおよび四塩化炭素、芳香族溶媒、例えば、ベンゼンおよびトルエン、アルカン類、例えばシクロヘキサンおよびヘキサン、およびエーテル類、例えば THF, 1,4 -ジオキサンおよび tert - ブチルメチルエーテルである。

【0053】

適当な反応温度および反応時間は用いられる酸化剤の反応性によって異なる。好ましくは、反応温度は、0 から用いられる溶媒系の沸点までの範囲、より好ましくは 20 - 100 の範囲、最も好ましくは 40 - 80 の範囲である。好ましくは、反応時間は 30 分間 - 24 時間の範囲、より好ましくは 1 時間 - 18 時間の範囲、最も好ましくは 2 - 6 時間の範囲である。

【0054】

ピリジル窒素原子の酸化は、一般式 I にしたがう化合物の製造プロセスのいずれの段階で行ってもよい。好ましくは、酸化は式 I I A - I I C の化合物の形成前に行うか、または式 V I A - V I C の化合物におけるようなオキサジアゾール環の形成の後に行う。

【0055】

本発明の別の観点においては、式 I I A, I I B または I I C の化合物は、一般式 V I I A, V I I B または V I I C :

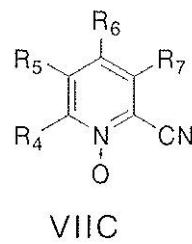
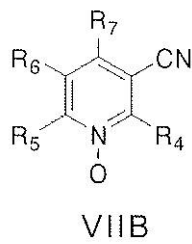
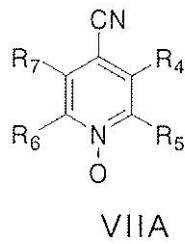
10

20

30

40

## 【化 19】



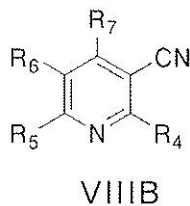
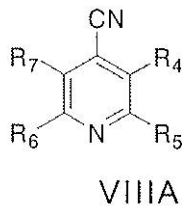
10

の化合物を、キレート剤の存在下で、適当な反応条件下でヒドロキシルアミンと反応させることにより製造する。

## 【0056】

本発明の別の観点においては、式VA、VBまたはVCの化合物は、一般式VIIIA、VIIIBまたはVIIC:

## 【化 20】



20

の化合物を、キレート剤の存在下で、適当な反応条件下で、ヒドロキシルアミンと反応させることにより製造する。

## 【0057】

本発明においては、上述の反応の適当な反応条件は、アミドキシム誘導体を高い収率および純度で得られる条件を含む。好ましくは、所望のアミドキシム誘導体の収率は、少なくとも70%、より好ましくは72-95%、さらにより好ましくは75-90%、最も好ましくは78-85%である。好ましくは、所望のアミドキシム誘導体の純度は、少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも96%、最も好ましくは少なくとも97%である。本発明の教示にしたがえば、当業者は、アミドキシムの収率および純度を最大にするために、最も適当な反応条件を日常的に決定することができる。当業者が考慮すべきパラメータとしては、限定されないが、ヒドロキシルアミンの量、触媒の選択、置換基R<sub>4</sub>-R<sub>7</sub>の性質、溶媒系、反応温度および反応時間、および試薬の溶解性が挙げられる。

30

## 【0058】

ヒドロキシルアミンの好ましい量は、ピリジン誘導体に対して等モル量から50倍過剰の範囲である。好ましくは、ヒドロキシルアミンの量は、1.2-倍から20倍過剰の範囲であり、より好ましくは1.5倍から10倍過剰であり、最も好ましくは3倍から5倍過剰である。

40

## 【0059】

好ましいキレート剤としては、8-ヒドロキシキノリン、オルト-フェナントロリンおよびこれらの水和物および誘導体が挙げられる。キレート剤の好ましい量は、0.1-10mol%の範囲であり、より好ましくは0.5-5mol%、より好ましくは0.75-3mol%、最も好ましくは1-1.5mol%である。

## 【0060】

溶媒系は特に限定されないが、水、アルコール、例えばメタノール、エタノールまたは

50

イソプロパノール，エーテル，例えばTHFまたは1，4-ジオキサン，および双極性非プロトン性溶媒，例えばジメチルスルホキシド等，またはこれらの溶媒の混合物が挙げられる。

【0061】

好ましくは，反応温度は，0 から用いられる溶媒系の沸点までの範囲，より好ましくは20 - 100 の範囲，最も好ましくは40 - 80 の範囲である。好ましくは，反応時間は30分間 - 24時間の範囲，より好ましくは1時間 - 18時間の範囲，最も好ましくは2 - 8時間である。

【0062】

一般式(I)の医薬組成物を製造するためには，不活性な薬学的に許容しうる担体を活性化化合物と混合する。薬学的に許容しうる担体は固体でも液体でもよい。固体形の調製物としては，粉体，錠剤，分散可能な顆粒およびカプセルが挙げられる。固体担体は，希釈剤，芳香剤，溶解剤，潤滑剤，懸濁剤，結合剤または錠剤崩壊剤としても作用する1またはそれ以上の物質であってもよく，封入剤であってもよい。

10

【0063】

好ましくは，医薬製剤は単位投与量の形態，例えば，包装された製剤であり，包装は個別容量の製剤，例えば小包された錠剤，カプセルおよびバイアルまたはアンプル中の粉体である。

【0064】

投与量は，患者の必要性，疾病の重篤度および用いる特定の化合物により様々でありうる。便宜のため，1日合計投与量を分割し，1日の間に少しずつ投与してもよい。特定の状況についての適切な投与量の決定は，医学分野の当業者の能力の範囲内である。

20

【実施例】

【0065】

材料および方法

マウスCOMT活性のアッセイ

制御環境条件下で(12時間明暗サイクルおよび室温24 )，ケージ当たり10匹で維持した60日齢の体重20 - 30 gのNMRIマウス(Harlan-Interfauna Iberica, Barcelona, Spain)から肝臓サンプルを採取してすべての実験に用いた。ペントバルビタール(60 mg / kg)で麻酔したマウスから採取した食塩水灌流組織を実験に用いた。組織は直ちに除去し，5 mMリン酸バッファ(pH 7.8)中でホモジネートし，-80 で保存した。

30

【0066】

COMT活性は，先に記載されるようにして(Vieira-Coelho, M. A. , Soares-da-Silva, P. , Brain Res, 1999, 821, 69 - 78)，アドレナリンをメチル化してメタネフリンとする能力により評価した。肝臓ホモジネートの0.5 mlのアリコートに0.4 mlのリン酸バッファ(5 mM)とともに20分間ブレインキュベートした後，反応混合物を，メチルドナーであるS-アデノシル-L-メチオニン(250 μM)の飽和濃度の存在下で，アドレナリン(500 μM; 0.1 ml)とともに10分間インキュベートした。インキュベーション媒体にはパルギリン(pargyline)(100 μM)，MgCl<sub>2</sub>(100 μM)およびEGTA(1 mM)も含まれていた。ブレインキュベーションおよびインキュベーションは37で光保護下条件で連続的に振盪しながら酸化しない条件下で行った。インキュベーション期間の終了後，チューブを氷に移し，200 μlの2 M過塩素酸を加えて反応を停止した。次にサンプルを遠心分離(200 x g, 4分間, 4 )し，上清の500 μlのアリコートを0.22 μm孔径のSpin-Xフィルターチューブ(Costar)で濾過し，メタネフリンのアッセイに用いて，高速液体クロマトグラフィーで電気化学的に検出した。

40

【0067】

試験化合物が肝臓COMTに及ぼす影響を評価するよう設計された実験においては，一

50

晩絶食させたマウスに試験化合物（5%カルボキシメチルセルロース中）を胃管により与えた。次に、所定の間隔で肝臓を除去して、これを用いて上述したようにしてCOMT活性を測定した。

【0068】

#### COMT活性のアッセイ

体重240 - 260 gの60日齢雄ウイスターラット（Harlan-Interfuna Iberica, Barcelona, Spain）を、制御環境条件下（12時間明暗サイクルおよび室温24℃）でケージあたり2匹ずつ維持し、その肝臓をすべての実験において用いた。断頭後、臓器を速やかに摘出し、5 mMリン酸バッファ（pH 7.8）中でホモジナイズした。COMT活性は、アドレナリンをメチル化してメタネフリンにする能力により評価した。肝臓ホモジネートの0.5 mlのアリコートをもとに0.4 mlのリン酸バッファ（5 mM）とともに20分間ブレインキュベーションした。次に、反応混合物を、メチルドナーである飽和濃度のS-アデノシル-L-メチオニン（500 μM）の存在下で、エピネフリン（1000 μM；0.1 ml）とともに5分間インキュベーションした。インキュベーション媒体は、パルギリン（100 μM）、MgCl<sub>2</sub>（100 μM）およびEGTA（1 mM）も含んでいた。ブレインキュベーションおよびインキュベーションは37℃で、光保護下で連続的に振盪しながら酸化しない条件下で行った。

【0069】

試験物質の経口生物利用性を評価するよう設計された実験においては、一晚絶食させたラットに化合物を胃管により投与した。その後、所定の間隔で、動物を断頭により犠牲死させ、肝臓を摘出し、これを用いて上述したようにCOMT活性を測定した。インキュベーション期間の終了後（5分間）、チューブを氷に移し、200 μlの2 M過塩素酸を加えることにより反応を停止させた。次にサンプルを遠心分離し（200 × g, 4分間, 4℃）、上清の500 μlのアリコートをもとに0.22 μm孔径のSpin-Xフィルターチューブ（Costar）で濾過し、メタネフリンのアッセイに用いた。メタネフリンのアッセイは、高速液体クロマトグラフィーにより電気化学的検出を用いて行った。メタネフリンの下側検出限界は350 - 500 fmol（0.5 - 1.0 pmol / mg蛋白質 / h）であった。

【0070】

#### L-DOPAおよび3-O-メチル-L-DOPAの血漿中のレベル

一晚絶食させたラットにトルカポン、エンタカポンおよび一般式Iの化合物（すべて3 mg / kg）またはベヒクル（0.5%カルボキシメチルセルロース, 4 ml / kg）を経口投与した。1, 6または23時間後に、ラットにL-DOPA（12 mg / kg）+ベンセラジド（3 mg / kg）または+ベヒクル（0.5%カルボキシメチルセルロース, 4 ml / kg）を経口投与した。1時間後、ラットをペントバルビタールナトリウム（60 mg / kg, i.p.）で麻酔し、大静脈から血液を回収し、全脳を速やかに摘出した。血液サンプルを3,000 g（4℃）で15分間遠心分離し、血漿サンプルは、L-DOPAおよび3-O-メチル-L-DOPAのアッセイまで-80℃で保存した。すべての動物の介入は、ヨーロッパ指針（European Directive）番号86 / 609および“Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”，第7版，1996，Institute for Laboratory Animal Research（ILAR），Washington, DCの規則にしたがって実施した。

【0071】

#### L-DOPAおよびカテコール誘導体のアッセイ

血液サンプル中のL-DOPAおよび3-O-メチル-L-DOPAは、先に記載されるようにして（Soares-da-Silva et al., Brain Res. 2000; 863: 293-297）、HPLCで電気化学的検出によりアッセイした。簡単には、20 μlのアリコートクロマトグラフィーに注入した。クロマトグラフィー系は、ポンプ（Gilson 307）および長さ25 cm、直径4.6 mmのステンレス

10

20

30

40

50



スチールの5  $\mu\text{m}$  ODS 2カラム (Biophase; Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN) から構成された。サンプルは Gilson 希釈器 (Gilson 401) に連結された自動サンプル注入器 (Gilson 231) により注入した。移動相は, PCA 2M で pH 3.5 に調節したクエン酸 0.1 mM; オクチル硫酸ナトリウム 0.5 mM; 酢酸ナトリウム 0.1 M;  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  0.17 mM; ジブチルアミン 1 mM およびメタノール (10% v/v) の脱気溶液であり, 1.0 ml  $\cdot$  min<sup>-1</sup> の速度でポンプで注入した。検出はガラス状電極, Ag/AgCl 参照電極およびアンペロメトリー検出器 (Gilson 142) を用いて電気化学的に行った。ディテクターセルは 0.75 V で動作させた。Gilson Unipoint HPLC ソフトウェアを用いて生成した電流をモニターした。

10

【0072】

細胞毒性

試験物質の細胞毒性を検出する方法は, Pedrosa および Soares-da-Silva (Br. J. Pharmacol., 137, 11305-1313, 2002) に記載される方法にしたがった。簡単には, Neuro 2A マウス神経芽細胞腫細胞を 96 ウェルプレートにウェルあたり 200  $\mu\text{L}$  の細胞接着用培地 (CMA) で,  $\text{CO}_2$  / 空気 (5% / 95%) の湿潤雰囲気下で 37 °C で播種した。インキュベーション前の試験系の制御は本質的に培養細胞の形態学的制御 (光学顕微鏡), すなわち, 接着, 拡散および密度により行った。播種の 5 日後 (細胞がコンフルエントになった 24 時間後), 試験化合物を培養細胞とともに 24 時間インキュベートした。試験物質を含まないかまたはエタノールを含む培養物を, 陰性および陽性対照として平行して調べた。すべてのインキュベーションは, 試験化合物に必要なものと同じパーセントの溶媒を含んでいた。

20

【0073】

細胞の生存率は, カルセイン - AM (Molecular Probes, Eugene, OR, USA) を用いて測定した。非蛍光染料である膜透過性カルセイン - AM は, 取り込まれ, 細胞内エステラーゼにより膜不透過性カルセインに変換され, これは緑色の蛍光を放出する。細胞を試験物質またはベヒクルで 24 時間処理した後, ハンクス培地 (培地組成 (mM):  $\text{NaCl}$ , 137;  $\text{KCl}$ , 5;  $\text{MgSO}_4$ , 0.8;  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0.33;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0.44;  $\text{CaCl}_2$ , 0.25;  $\text{MgCl}_2$ , 1.0;  $\text{TrisHCl}$ , 0.15 および酪酸ナトリウム, 1.0, pH = 7.4) で 2 回洗浄し, ハンクス培地中 2  $\mu\text{M}$  のカルセイン - AM とともに室温で 30 分間負荷した。蛍光は, マルチプレートリーダーで励起光 485 nm, 放出光 530 nm の波長で測定した。カルセイン - AM の最少染色 (カルセイン<sub>min</sub>) を決定するためには, カルセイン - AM 加える前に 8 個のウェルをエタノールで 30 分間処理した。次に,

30

$$\left[ \frac{\text{カルセイン}_{\text{sample}} - \text{カルセイン}_{\text{min}}}{\text{カルセイン}_{\text{control}} - \text{カルセイン}_{\text{min}}} \right] \times 100$$

にしたがって, パーセント生存率を求めた。

【0074】

結果

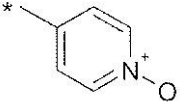
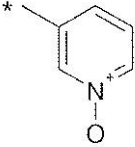
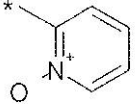
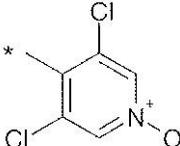
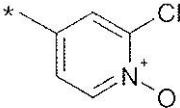
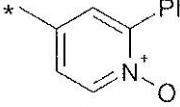
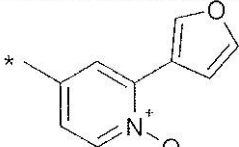
表 1 は, 標準的な COMT 阻害剤であるトルカポンおよびエンタカポン, および一般式 I の化合物が, 経口投与 (3 mg / kg) した 3 時間後にマウス肝臓 COMT 活性に与える影響を示す。また, 表 1 には, トルカポン, エンタカポンおよび一般式 I の化合物に暴露 (すべて 30  $\mu\text{M}$ ) した 24 時間後の Neuro 2A 細胞における細胞生存率も示される。

40

【0075】

【表1】

表1. 示される化合物を3mg/kg(経口)投与した後のマウス肝臓COMT活性(%対照)およびNeuro2A細胞生存率(生存細胞の%)

番号	(X)n, (Y)n	R3	COMT活性 (%対照)	生存細胞 の%
トルカポン			13.9	27.2
エンタカポン			79.8	81.4
1	n = m = 0	-CH <sub>3</sub>	59.9	55.1
2	n = m = 0	-CH <sub>3</sub>	78.8	92.5
3	n = m = 0	-CH <sub>3</sub>	63.6	100.5
4	n = m = 0		42.1	98.3
5	n = m = 0		58.4	93.8
6	n = m = 0		101.0	107.1
7	n = m = 0		14.2	56.9
8	n = m = 0		55.4	106.7
9	n = m = 0		80.6	79.7
10	n = m = 0		95.2	69.3

10


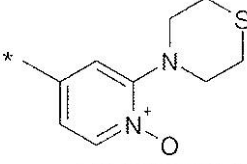
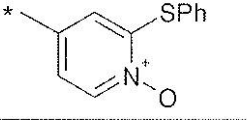
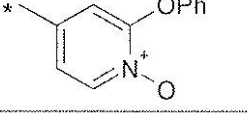
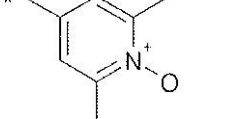
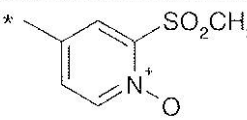
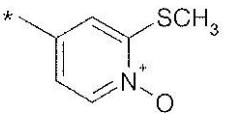
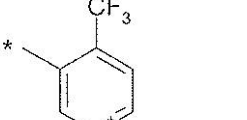
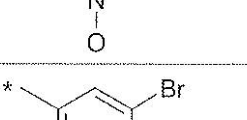
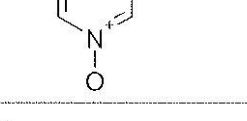
20

30

40

【0076】

【表 2】

11	$n = m = 0$		63.9	105.7
12	$n = m = 0$		92.9	91.7
13	$n = m = 0$		102.3	
14	$n = m = 0$		76.8	83.5
15	$n = m = 0$		79.2	97.1
16	$n = m = 0$		85.9	64.6
17	$n = m = 0$		89.9	96.0
18	$n = m = 0$		21.2	93.4
19	$n = m = 0$		45.2	100.1
20	$n = m = 0$		56.6	

10

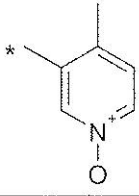
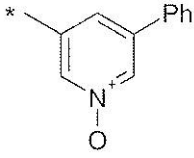
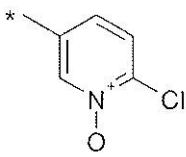
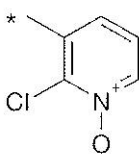
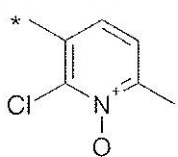
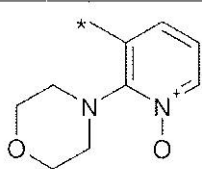
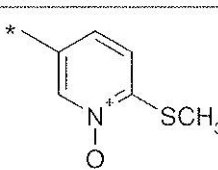
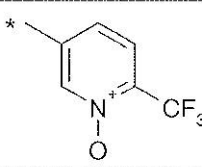
20

30

40

【 0 0 7 7 】

【表 3】

21	$n = m = 0$		95.6	
22	$n = m = 0$		111.6	
23	$n = m = 0$		43	41.1
24	$n = m = 0$		71.8	93.7
25	$n = m = 0$		23.1	100.2
26	$n = m = 0$		35.5	110.9
27	$n = m = 0$		47.5	95.7
28	$n = m = 0$		11.3	87.0

10

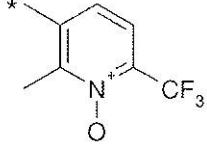
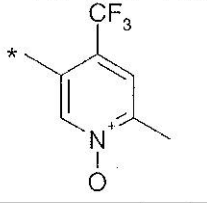
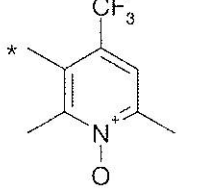
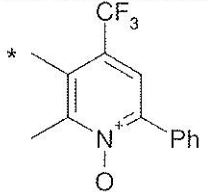
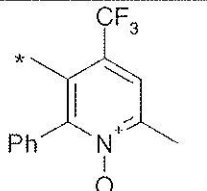
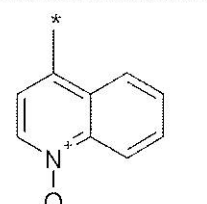
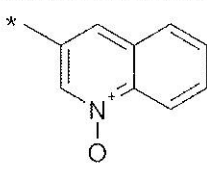
20

30

40

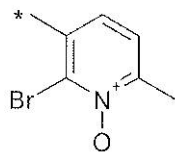
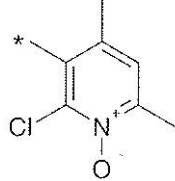
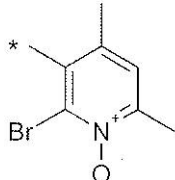
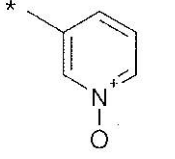
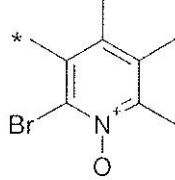
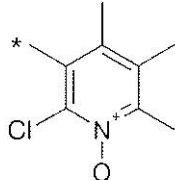
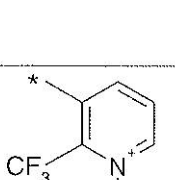
【 0 0 7 8 】

【表 4】

29	$n = m = 0$		10.9	62.2	
30	$n = m = 0$		8.8	81.8	10
31	$n = m = 0$		0.8	37.2	
32	$n = m = 0$		9.7	26.6	20
33	$n = m = 0$		39.8	45.0	
34	$n = m = 0$		88.6	89.0	30
35	$n = m = 0$		81.2	88.0	

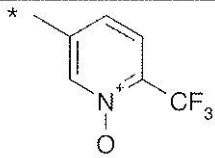
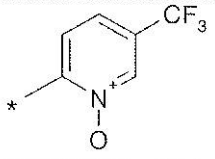
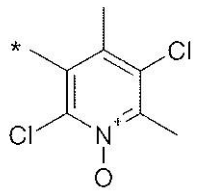
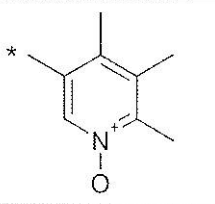
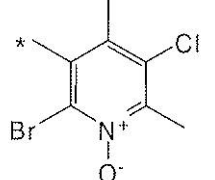
【 0 0 7 9 】

【表 5】

36	$n = m = 0$		22.9	76.3	
37	$n = m = 0$		42.5	92.3	10
38	$n = m = 0$		16.3	86.0	
39	$X=CH_2,$ $n=1, m=0$		53.8	94.9	20
40	$n = m = 0$		55.2	69.1	
41	$n = m = 0$		14	95.1	30
42	$n = m = 0$		9.4	96.4	

【 0 0 8 0 】

【表 6】

43	X=CH <sub>2</sub> , n=1, m=0		27.2	101.5
44	X = CH <sub>2</sub> , n = 1 Y = O, m = 1		24.5	
45	n = m = 0		30.4	86.6
46	n = m = 0		43.1	53.0
47	n = m = 0		25.2	81.2

注：\* は、分子上のピリジンN-オキシド置換基の結合点を示す。

## 【0081】

また、一般式 I の化合物はラット肝臓 COMT の強力な阻害剤であることが見いだされ、最大の阻害効果は、経口投与の 1 時間から 3 時間以内に達成された (表 2)。エンタカポン (Ent) およびトルカポン (Tolc) の最大阻害効果は投与の 1 時間以内に認められた (表 2)。投与の 9 時間後、エンタカポンは COMT 阻害効果がなくなり、トルカポンは最少の阻害効果を示したが (約 16% 阻害)、一般式 I の化合物は COMT 活性を対照のレベルの 22% から 90% 阻害し続けた (表 2)。

## 【0082】

10

20

30

## 【表 7】

表2. 示される化合物を3mg/kg(経口)投与した後のラット肝臓COMT活性(%対照)

化合物	時間(h)			
	1	3	6	9
エンタカボン	32.0	74.5	95.2	100.0
トルカボン	18.3	28.6	56.8	83.9
18	5.2	19.9	43.0	57.4
29	1.2	18.5	39.7	56.4
30	6.3	34.8	41.2	54.5
41	21.2	9.3	18.8	39.7
42	3.6	6.1	12.3	30.9
43	16.1	30.6	64.3	77.9
45	1.1	1.2	3.8	8.9
47	10.6	4.0	3.8	8.2

10

## 【0083】

表3は、L-DOPA+ベンセラジドで処置したラットの、エンタカボン、トルカボンおよび一般式Iの化合物(3mg/kg)の投与の2時間後における、L-DOPAおよび3-O-メチル-L-DOPA(3-OMD)の血漿レベルの変化をパーセントで示す。L-DOPA+ベンセラジドは、血漿サンプル採取の1時間前に投与した。この時点はL-DOPAについての $t_{max}$ を示すため選択した。見られるように、一般式Iの化合物は、血漿L-DOPAを顕著に増加させるとともに、血漿3-O-メチル-L-DOPAを顕著に低下させた。

20

## 【0084】

## 【表 8】

表3. 示される化合物(3mg/kg;経口投与)がL-DOPA+ベンセラジドで処置したラットのL-DOPAおよび3-O-メチル-L-DOPA(3-OMD)の血漿レベルの変化(%対照)に及ぼす影響

30

化合物	L-DOPA % 増加	3-OMD % 低下	L-Dopa / 3-OMD
エンタカボン	68.5	-55.6	3.8
トルカボン	202.4	-89.0	27.6
18	61.4	-63.9	4.5
29	105.1	-80.7	10.6
30	103.5	-75.0	8.1
41	95.2	-72.3	7.1
42	30.7	-43.4	2.3
43	74.9	-48.3	3.4
45	100.8	-54.3	4.4
47	102.9	-58.5	4.9

40

## 【0085】

## 結論

一般式Iの化合物は、著しく毒性の低い非常に強力なカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害剤である。一般式Iの化合物は、カテコールアミンのO-メチル化の阻害が治療上有益であるある種の中枢および末梢神経系疾患、例えば、気分障害、パーキンソン病およびパーキンソン病様疾患、不穏下肢症候群、胃腸障害、浮腫形成状

50



態および高血圧症の治療において有益な薬学的特性を有する可能性がある。改善された安全性プロファイルを有する強力な、長期間作用する阻害剤を使用することが可能であることは、ニトロカテコール性COMT阻害剤の安全性を改善し、一方でCOMT阻害の持続時間および選択性を改善または維持することにより、パーキンソン病およびパーキンソン病様疾患、胃腸障害、浮腫形成状態、および高血圧症の治療において新たな展望を開く。このことは、末梢ADC阻害剤を投与されているパーキンソン病の患者の治療を考えるうえでにおいて特に重要である。これは長期の治療であるためである。

【0086】

本明細書に開示される本発明を、以下の製造例により例示するが、これは本明細書の開示の範囲を制限するものと解釈すべきではない。当業者には別の経路および類似の構造が明らかである。

【0087】

実施例 1

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール ( 化合物 4 , 表 1 )

a ) ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) 中の 3 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - ニトロ安息香酸 ( 0 . 5 g , 1 . 3 2 mmol ) の攪拌溶液に、室温で 1 , 1 - カルボニルジイミダゾール ( 0 . 2 4 6 g , 1 . 5 2 mmol ) を一度に加えた。1 時間攪拌した後、N' - ヒドロキシピリジン - 4 - カルボキシイミダミド ( 0 . 2 0 8 g , 1 . 5 2 mmol ) を一度に加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に混合物を 1 1 0 で 3 時間攪拌し、室温に冷却した。混合物を氷水 ( 1 0 0 mL ) に注加し、2 0 % イソプロパノール / ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、蒸発させて、固体残渣を得、これをエタノールから再結晶した。4 - [ 5 - ( 3 , 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - ピリジンをベージュ色固体として得た ( 0 . 3 9 5 g , 6 2 % ) 。

【0088】

b ) 上述のピリジン化合物 ( 0 . 3 3 1 g , 0 . 6 8 9 mmol ) のジクロロメタン ( 1 5 mL ) 中の攪拌溶液を氷水浴中で冷却し、m - クロロ過酸化安息香酸 ( 0 . 1 7 9 g , 1 . 0 3 mmol ) を少しずつ加えた。得られた混合物を冷却しながら 3 0 分間、次に室温で 3 0 分間攪拌した後、氷水浴で再び冷却した。追加の m - クロロ過酸化安息香酸 ( 0 . 1 7 g , 1 . 0 3 mmol ) を加え、次に混合物を室温で 1 時間半攪拌した。水 ( 2 0 mL ) を加え、有機相を分離し、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、蒸発させて、黄色油状物を得た。ジエチルエーテルを加えると沈殿物が形成され、これを濾別し、ジクロロメタン / イソプロパノール混合物から再結晶した。4 - [ 5 - ( 3 , 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - ピリジン 1 - オキシドを白色結晶として得た ( 0 . 2 3 9 g , 7 0 % ) 。

【0089】

c ) 上述のジベンジルエーテル ( 0 . 2 3 2 g , 0 . 4 6 8 mmol ) のジクロロメタン ( 5 mL ) 中の溶液を、アルゴン下で攪拌しながら - 7 8 に冷却し、三臭化ホウ素 ( 0 . 5 8 6 g , 2 . 3 4 mmol ) を滴加した。次に得られた濃紫色懸濁液を室温で 1 時間攪拌した後、再び - 7 8 に冷却した。メタノールを注意深く加えることにより混合物をクエンチした。室温で 1 時間攪拌した後、揮発性物質を蒸発させ、残渣をエタノール / トルエンで処理し、再び蒸発させた。黄色残渣を沸騰エタノール中で粉碎し、暖かいうちに濾過して、標題生成物を黄色固体として得た ( 0 . 1 0 2 g , 6 9 % ) , m . p . 2 8 0 - 2 8 2 。

【0090】

実施例 2

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール ( 化合物 5 , 表 1 )

a) ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ安息香酸 (0.232 g, 1.022 mmol) の攪拌溶液に, 室温で 1, 1 - カルボニルジイミダゾール (0.174 g, 1.073 mmol) を一度に加えた。得られた混合物を 90 分間攪拌した後, N' - ヒドロキシピリジン - 3 - カルボキシイミダミド 1 - オキシド (0.156 g, 1.022 mmol) を一度に加えた。得られた混合物を室温で 2 時間, 次に 75 で一晩攪拌した。室温に冷却した後, 混合物を水 (100 mL) に注加し, 沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 次に風乾し, ジエチルエーテルから再結晶した。3 - [5 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリジン 1 - オキシドを白色固体として得た (0.162 g, 46%)。

【0091】

10

b) 上述のジメチルエーテル (0.153 g, 0.445 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の攪拌溶液に, -78 でアルゴン下で, 三臭化ホウ素 (0.445 g, 1.779 mmol) を滴加した。反応混合物を室温まで暖め, 90 分間攪拌した後, 注意深く水 (100 mL) に注加した。20 分間攪拌した後, 混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し, 乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 濾過し, 蒸発させた。2 - メトキシ - 3 - ニトロ - 5 - [3 - (1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - フェノールを黄色固体として得た (0.12 g, 82%)。

【0092】

c) 上述のメチルエーテル (0.108 g, 0.327 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (10 mL) 中の懸濁液を, 室温でアルゴン下で, 塩化アルミニウム (0.087 g, 0.654 mmol) で処理し, 次にピリジン (0.207 g, 2.62 mmol) を滴加した。次に混合物を 7 時間加熱還流した後, 追加の塩化アルミニウム (0.087 g, 0.654 mmol) およびピリジン (0.207 g, 2.62 mmol) を加え, 混合物をさらに 7 時間還流攪拌した。次に混合物を室温に冷却し, 冷 1 N 塩酸 (30 mL) に注加した。得られた沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 50 で真空下で乾燥した。所望の生成物を橙色固体として得た (0.075 g, 72%), m.p. 278 - 280。

【0093】

20

### 実施例 3

3 - ニトロ - 5 - [3 - (1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ベンゼン - 1, 2 - ジオール (化合物 6, 表 1)

30

a) ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ安息香酸 (1.0 g, 4.40 mmol) の攪拌溶液に, 室温で 1, 1 - カルボニルジイミダゾール (0.821 g, 5.06 mmol) を一度に加えた。得られた黄色混合物を 90 分間攪拌した後, N' - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミダミド 1 - オキシド (0.775 g, 5.06 mmol) を一度に加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し, 次に水 (100 mL) に注加した。得られた沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, ジクロロメタン (30 mL) 中に入れた。有機層を水およびブラインで洗浄し, 乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 濾過し, 蒸発させて, 白色固体を得た (1.37 g, 86%)。

【0094】

40

b) 上で得られた固体 (1.365 g, 3.77 mmol) のテトラヒドロフラン (14 mL) 中の攪拌懸濁液に, 室温でアルゴン下で, テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウムの 1 N 溶液 (3.8 mL, 3.8 mmol) を加えた。得られた透明黄色溶液を室温で 7 時間攪拌し, その間に新たな沈殿物が形成された。混合物を濾過し, 固体を冷テトラヒドロフランで数回に分けて洗浄した。2 - [5 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - ピリジン 1 - オキシドを白色固体として得た (0.97 g, 75%)。

【0095】

c) 上で得られたジメチルエーテル (0.961 g, 2.79 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 中の攪拌懸濁液に, -78 でアルゴン下で, 三臭化ホウ素 (3.5 g

50

、13.97 mmol)を滴加した。次に得られた紫色懸濁液を室温で7時間攪拌した後、氷/水浴で冷却した。メタノールを注意深く加えることにより混合物をクエンチした。得られた黄色混合物を室温で1時間攪拌した後、沈殿物を濾別し、メタノールで洗浄した。固体を沸騰エタノール中で粉碎し、暖かいうちに濾過した。乾燥した後、所望の化合物を橙色固体として得た(0.712 g, 81%), m.p. 168。

【0096】

#### 実施例4

5-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-3-ニトロ-ベンゼン-1,2-ジオール(化合物2,表1)

a)ジメチルホルムアミド(5 mL)中の3,4-ビス-ベンジルオキシ-N'-ヒドロキシ-5-ニトロ-ベンズアミジン(1.0 g, 2.54 mmol)の攪拌溶液に、室温で1,1-カルボニルジイミダゾール(0.494 g, 3.048 mmol)を一度に加え、混合物を室温で90分間攪拌した。次に、酢酸(0.184 g, 3.067 mmol)を滴加し、混合物を室温で2時間、次に155で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、氷水(100 mL)に注加した。ブライン(10 mL)を加え、得られた沈殿物を濾過により除去し、水で洗浄し、風乾した。次に固体をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、スパチュラ1杯の活性炭素を加えた。20分間攪拌した後、懸濁液をセライトを通して濾過し、濾液を蒸発させて、黄色油状物を得、これは静置すると固化した。ジクロロメタン/石油エーテルから再結晶した後、3-(3,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ニトロフェニル)-5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾールを淡黄色固体として得た(0.537 g, 51%)。

【0097】

b)上で得られた固体(0.128 g, 0.307 mmol)のジクロロメタン(15 mL)中の攪拌溶液に、-78でアルゴン下で、三臭化ホウ素(0.318 g, 1.269 mmol)を滴加した。得られた紫色懸濁液を室温で1時間攪拌し、次に再び-78に冷却した。メタノールを注意深く加えることにより混合物をクエンチし、室温で1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。黄色残渣をジエチルエーテル中で粉碎し、濾過し、乾燥した。所望の化合物を黄色固体として得た(0.070 g, 96%), m.p. 169.8-172。

【0098】

#### 実施例5

5-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-3-ニトロ-ベンゼン-1,2-ジオール(化合物3,表1)

a)テトラヒドロフラン(10 mL)中の3,4-ジメトキシ-5-ニトロ安息香酸(0.438 g, 1.93 mmol)の攪拌溶液に、室温で1,1-カルボニルジイミダゾール(0.343 g, 2.12 mmol)を一度に加え、混合物を室温で1時間、次に70で2時間攪拌した後、酢酸ヒドラジド(0.157 g, 2.12 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で30分間、次に70で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を氷水(100 mL)に注加し、沈殿物を濾別し、水で洗浄した。3,4-ジメトキシ-5-ニトロ-安息香酸N'-アセチル-ヒドラジドを白色固体として得た(0.296 g, 54%)。

【0099】

b)上で得られた固体(0.288 g, 1.017 mmol)のオキシ塩化リン(7 mL)中の懸濁液を120で2時間攪拌し、次に室温に冷却した。次に溶液を氷水(200 mL)に注加し、白色沈殿物を生じさせた。ジクロロメタンで抽出し、有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、蒸発させて、白色固体を得た。ジクロロメタン/石油エーテルから再結晶して、2-(3,4-ジメトキシ-5-ニトロ-フェニル)-5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾールを白色結晶として得た(0.151 g, 56%)。

【0100】

10

20

30

40

50

c) 上で得られた固体 (0.145 g, 0.547 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の攪拌溶液に, -78 でアルゴン下で, 三臭化ホウ素 (0.685 g, 2.74 mmol) を滴加した。得られた紫色懸濁液を室温で一晩攪拌し, 次に再び -78 に冷却した。メタノールを加えることにより反応をクエンチし, 室温で1時間攪拌した後, 揮発性物質を蒸発させた。トルエン (20 mL) を残渣に加え, 再び蒸発させた。残渣を沸騰エタノール中で粉碎し, 暖かいうちに濾過して, 所望の生成物を橙色固体として得た (0.107 g, 82%), m.p. 245 - 246。

【0101】

実施例 6

5 - [3 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1, 2 - ジオール (化合物 7, 表 1)

10

a) ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 3, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - ニトロ安息香酸 (0.50 g, 1.32 mmol) の攪拌溶液に, 室温で 1, 1 - カルボニルジイミダゾール (0.246 g, 1.52 mmol) を一度に加え, 混合物を 90 分間攪拌した後, 3, 5 - ジクロロ - N' - ヒドロキシ - 1 - オキシイソニコチンアミジン (0.337 g, 1.52 mmol) を一度に加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し, 次に氷水 (100 mL) に注加した。ブライン (10 mL) を加え, 沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 30% イソプロパノール / ジクロロメタンに溶解した。次にジクロロメタンを蒸留し, 得られたイソプロパノール懸濁液を 0 で 1 時間静置した。次に固体を濾別し, 冷イソプロパノールで洗浄し, 乾燥して, 白色固体を得た (0.756 g, 98%)。

20

【0102】

b) この固体の一部 (0.664 g, 1.14 mmol) および 1, 1 - カルボニルジイミダゾール (0.185 g, 1.14 mmol) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し, 100 で 9 時間, 次に室温で一晩攪拌した。得られた混合物を氷水 (100 mL) に注加し, 次に 2 N 塩酸を滴加することにより酸性にして pH 1 - 2 とした。形成した黄色沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 10% イソプロパノール / ジクロロメタン (50 mL) に溶解した。有機相を乾燥し, 濾過し, 蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルで酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) 溶媒混合物を用いてクロマトグラフィーを行った。均一な画分をプールし, 蒸発させ, 残渣をジクロロメタン / イソプロパノールから再結晶して, 2 - ベンジルオキシ - 4 - [3 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 6 - ニトロ - フェノールを黄色固体として得た (0.263 g, 49%)。

30

【0103】

c) 上で得られた固体 (0.24 g, 0.505 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の攪拌懸濁液に, -78 でアルゴン下で, 三臭化ホウ素 (0.371 g, 1.5 mmol) を滴加した。得られた紫色懸濁液を室温で 1 時間攪拌し, 次に再び -78 に冷却し, メタノールを加えることによりクエンチした。室温で 1 時間攪拌した後, 溶媒を蒸発により除去した。得られた黄色泡状物をジクロロメタン / イソプロパノールから再結晶して, 所望の生成物を黄色固体として得た (0.153 g, 79%), m.p. 252 - 253。

40

【0104】

実施例 7

5 - [3 - (2 - クロロ - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1, 2 - ジオール (化合物 8, 表 1)

a) ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 3, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - ニトロ安息香酸 (0.50 g, 1.32 mmol) の攪拌溶液に, 室温で 1, 1 - カルボニルジイミダゾール (0.246 g, 1.52 mmol) を一度に加え, 混合物を 1 時間攪拌した後, 2 - クロロ - N' - ヒドロキシ - 1 - オキシ - イソニコチンアミジン (0.284 g, 1.52 mmol) を一度に加えた。得られた混合物を室温で 30 分間, 次に 140 で

50

4時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を水(100 mL)に注加し、2 N塩酸を滴加して酸性にしてpH 1-2とした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、蒸発させて、橙色固体を得、これをジクロロメタン/イソプロパノールから再結晶して、4-[5-(3,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ニトロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-クロロ-ピリジン 1-オキシドを淡橙色結晶として得た(0.265 g, 38%)。

【0105】

b)上で得られた固体(0.25 g, 0.471 mmol)のジクロロメタン(5 mL)中の攪拌溶液に、-78 でアルゴン下で、三臭化ホウ素(0.59 g, 2.36 mmol)を滴加した。得られた濃紫色懸濁液を室温で1時間攪拌し、次に再び-78 に冷却した。メタノールを加えることにより反応をクエンチし、室温で1時間攪拌した後、溶媒を蒸発により除去した。エタノール(5 mL)およびトルエン(20 mL)を残渣に加え、再び蒸発させた。残渣を沸騰エタノール中で粉碎し、暖かいうちに濾過して、所望の生成物を黄色結晶として得た(0.12 g, 72%)。これは300 以上で分解した。

【0106】

実施例 8

2,5-ジクロロ-3-(5-(3,4-ジヒドロキシ-2-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4,6-ジメチルピリジン 1-オキシド

a) N,N-ジメチルアセトアミド(10.35 mL)中の3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸(0.900 g, 4.22 mmol)の攪拌懸濁液に、室温で、7.65 mLのN,N-ジメチルアセトアミド中の1,1-カルボニルジイミダゾール(1.540 g, 9.506 mmol)を滴加した。3時間攪拌した後、2.7 mLのN,N-ジメチルアセトアミド中の(Z)-2,5-ジクロロ-N'-ヒドロキシ-4,6-ジメチルニコチンイミダミド(1.19 g, 5.107 mmol)を一度に加えた。得られた混合物を1時間45分間攪拌し、次に135 で1時間加熱した。反応混合物を氷/2 N HCl混合物に注加した。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、黄色固体を得た。ジクロロメタン/イソプロパノールから再結晶して、3-(3-(2,5-ジクロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-ニトロフェノールを黄色固体として得た(0.317 g, 18%)。

【0107】

b)上で得られた固体(0.315 g, 0.766 mmol)のジクロロメタン(4.3 mL)中の攪拌懸濁液に、室温で、尿素過酸化水素付加複合体(0.231 g, 2.451 mmol)を加えた。得られた懸濁液を0 に冷却し、無水トリフルオロ酢酸(0.483 g, 2.30 mmol)を滴加した。混合物を室温で24時間攪拌し、次に水を加え、1時間攪拌した。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥した。粗生成物をジクロロメタン/メタノール(99:1)混合物でクロマトグラフィーを行った。純粋な画分を蒸発させて、2,5-ジクロロ-3-(5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4,6-ジメチルピリジン 1-オキシドを黄色結晶として得た(0.195 g, 59%)。

【0108】

c)上で得られた固体(0.143 g, 0.335 mmol)のN-メチルピロリドン(2.5 mL)中の攪拌溶液に、0 でアルゴン下で、塩化アルミニウム(0.056 g, 0.42 mmol)を一度に加え、次にピリジン(0.106 g, 1.34 mmol)を加えた。得られた溶液を60 で225分間加熱し、次に再び室温まで冷却し、氷/2 N HCl混合物に注加した。室温で45分間攪拌した後、沈殿物を濾別し、水で洗浄し、真空下で乾燥した。粗生成物をジクロロメタン/イソプロパノール混合物から再結晶した。乾燥した後、所望の化合物を黄色結晶として得た(0.101 g, 73%), m.p. 230 (分解)。

【0109】

10

20

30

40

50

実施例 9 - 17

上述の手法および当業者に知られる関連方法を適用し、適当な N - ヒドロキシ - 1 - オキシ - イソニコチンアミジンを用いることにより、以下の化合物を製造した：

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - 2 - フェニル - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 264 - 264 . 8 ( 化合物 9 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 2 - フラン - 3 - イル - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 304 - 305 ( 化合物 10 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 277 - 280 ( 化合物 11 , 表 1 )

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - 2 - チオモルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 260 - 262 ( 化合物 12 , 表 1 )

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - 2 - フェニルスルファニル - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 299 - 301 ( 化合物 13 , 表 1 )

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - 2 - フェノキシ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 245 - 246 ( 化合物 14 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 2 , 6 - ジメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 280 - 282 ( 化合物 15 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 2 - メタンスルホニル - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 282 - 285 ( 化合物 16 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 2 - メチルスルファニル - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 239 - 240 ( 化合物 17 , 表 1 )

【 0 1 1 0 】

実施例 18

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール ( 化合物 18 , 表 1 )

a ) ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) 中の 3 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - ニトロ安息香酸 ( 0 . 291 g , 0 . 769 mmol ) の攪拌溶液に、室温で 1 , 1 - カルボニルジイミダゾール ( 0 . 131 g , 0 . 808 mmol ) を一度に加えた。90 分間攪拌した後、N' - ヒドロキシ - 1 - オキシ - 4 - トリフルオロメチル - ニコチンアミジン ( 0 . 17 g , 0 . 769 mmol ) を一度に加えた。得られた混合物を 2 時間攪拌し、次に氷水 ( 100 mL ) に注加した。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、風乾して、白色固体を得た ( 0 . 192 g , 43 % ) 。

【 0 1 1 1 】

b ) 上で得られた固体 ( 0 . 192 g , 0 . 33 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 10 mL ) 中の攪拌溶液に、室温でアルゴン下で、テトラヒドロフラン中のテトラブチルフッ化アンモニウムの 1 N 溶液 ( 1 . 2 mL , 1 . 2 mmol ) を滴加した。室温で一晩攪拌した後、混合物を水 ( 100 mL ) に注加し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルでジクロロメタン/メタノール ( 99 : 1 ) 溶媒混合物を溶出剤として用いてクロマトグラフィーを行った。均一な画分をプールし、蒸発させ、次に残渣をジクロロメタン

10

20

30

40

50

ノイソプロパノールから再結晶した。3 - [ 5 - ( 3 , 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン 1 - オキシドを白色固体として得た ( 0 . 0 9 2 g , 4 9 % ) 。

【 0 1 1 2 】

c ) 上で得られた固体 ( 0 . 0 9 g , 0 . 1 6 m m o l ) のジクロロメタン ( 5 m L ) 中の攪拌溶液に、- 7 8 でアルゴン下で、三臭化ホウ素 ( 0 . 1 6 g , 0 . 6 4 m m o l ) を滴加した。得られた紫色懸濁液を室温で1時間攪拌し、次に再び - 7 8 に冷却し、水を加えることにより注意深くクエンチした。室温で1時間攪拌した後、沈殿物を濾別し、水で洗浄し、5 0 で真空下で乾燥して、所望の化合物を黄色結晶として得た ( 0 . 0 4 8 g , 7 9 % ) , m . p . 2 3 9 - 2 4 0 。

10

【 0 1 1 3 】

実施例 1 9 - 3 5

上述の手法および当業者に知られる関連方法を適用し、適当な N ' - ヒドロキシ - 1 - オキシ - イソニコチンアミジンを用いることにより、以下の化合物を製造した：

5 - [ 3 - ( 5 - ブロモ - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール, m . p . 2 5 8 - 2 6 0 ( 化合物 1 9 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 6 - メチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール, m . p . 3 2 5 - 3 2 6 ( 化合物 2 0 , 表 1 )

20

5 - [ 3 - ( 4 - メチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール, m . p . 2 9 7 ( 化合物 2 1 , 表 1 )

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - 5 - フェニル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール, m . p . 2 8 8 - 2 8 9 ( 化合物 2 2 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 6 - クロロ - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール, m . p . 2 6 8 - 2 7 0 ( 化合物 2 3 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール, m . p . 2 6 5 - 2 6 7 ( 化合物 2 4 , 表 1 )

30

5 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 6 - メチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール, m . p . 2 1 8 - 2 2 0 ( 化合物 2 5 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール, m . p . 1 7 5 - 1 7 7 ( 化合物 2 6 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 6 - メチルスルファニル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール, m . p . 2 6 4 - 2 6 6 ( 化合物 2 7 , 表 1 )

40

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール, m . p . 2 6 9 . 5 - 2 7 1 . 3 ( 化合物 2 8 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 2 - メチル - 1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール, m . p . 2 4 0 - 2 4 2 ( 化合物 2 9 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 6 - メチル - 1 - オキシ - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール, m . p . 2 5 0 - 2 5 2 . 5 ( 化合物 3 0 , 表 1 )

50

5 - [ 3 - ( 2 , 6 - ジメチル - 1 - オキシ - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 2 5 2 - 2 5 3 ( 化合物 3 1 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 2 - メチル - 1 - オキシ - 6 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 2 5 6 - 2 5 6 . 5 ( 化合物 3 2 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 6 - メチル - 1 - オキシ - 2 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 2 3 7 - 2 3 9 ( 化合物 3 3 , 表 1 )

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - キノリン - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 3 0 6 - 3 0 7 ( 化合物 3 4 , 表 1 )

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - キノリン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 2 7 6 - 2 7 7 ( 化合物 3 5 , 表 1 )

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 2 5 3 - 2 5 4 ( 化合物 4 2 , 表 1 )

【 0 1 1 4 】

#### 実施例 3 6

5 - [ 3 - ( 2 - プロモ - 6 - メチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール ( 化合物 3 6 , 表 1 )

a) ジメチルホルムアミド ( 1 0 m L ) 中の 3 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - ニトロ安息香酸 ( 1 . 3 5 5 g , 3 . 5 7 6 m m o l ) の攪拌溶液に , 室温で 1 , 1 - カルボニルジイミダゾール ( 0 . 6 6 7 g , 4 . 1 1 3 m m o l ) を一度に加えた。90 分間攪拌した後 , 2 - プロモ - N ' - ヒドロキシ - 6 - メチルニコチンアミジン ( 0 . 9 4 6 g , 4 . 1 1 3 m m o l ) を加え , 混合物を一晩攪拌し , 次に水 ( 1 0 0 m L ) に注加した。ブライン ( 1 0 m L ) を加え , 沈殿物を濾別し , 水で洗浄し , ジクロロメタン ( 5 0 m L ) に溶解した。有機層を水およびブラインで洗浄し , 乾燥し (  $N a_2 S O_4$  ) , 濾過し , 蒸発させて , 白色泡状物を得た ( 1 . 9 1 g , 9 0 % ) 。

【 0 1 1 5 】

b) 上で得られた固体 ( 1 . 9 1 g , 3 . 2 3 m m o l ) のジメチルホルムアミド ( 3 0 m L ) 中の溶液に , 1 , 1 - カルボニルジイミダゾール ( 0 . 5 7 6 g , 3 . 5 5 m m o l ) を加え , 得られた混合物を 1 2 0 度で 3 時間攪拌し , 次に室温に冷却した。氷水 ( 1 5 0 m L ) に注加し , 2 N 塩酸を滴加することにより酸性にして pH 1 - 2 とした。混合物をジクロロメタンで抽出し , 有機抽出物を水およびブラインで洗浄し , 乾燥し (  $N a_2 S O_4$  ) , 濾過し , 蒸発させて , 橙色固体を得た。ジクロロメタン / エタノールから再結晶して , 3 - [ 5 - ( 3 , 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - 2 - プロモ - 6 - メチル - ピリジンを橙色固体として得た ( 0 . 7 0 2 g , 3 8 % ) 。

【 0 1 1 6 】

c) 上で得られた固体 ( 0 . 6 0 9 g , 1 . 0 6 3 m m o l ) のジクロロメタン ( 1 5 m L ) 中の攪拌溶液に , 室温で尿素過酸化水素付加複合体 ( 0 . 5 2 5 g , 5 . 5 7 9 m m o l ) を加えた。得られた懸濁液を 0 度 に冷却し , 無水トリフルオロ酢酸 ( 1 . 1 2 g , 5 . 3 1 4 m m o l ) を滴加した。混合物を室温で 5 時間攪拌し , 次に不溶性物質を濾別し , 少量のジクロロメタンで洗浄した。合わせた濾液をメタ重亜硫酸ナトリウム ( 1 0 m L ) の 1 0 % 水性溶液とともに 1 5 分間攪拌して過剰の過酸化物を破壊し , 次に相を分離した。有機相を水 , 炭酸水素ナトリウムの飽和水性溶液 , 再び水 , およびブラインで洗浄し , 次に乾燥し (  $N a_2 S O_4$  ) , 濾過し , 蒸発させて , 白色固体を得た。ジクロロメタ

10

20

30

40

50



ンノエタノールから2回再結晶して、3-[5-(3,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ニトロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-プロモ-6-メチル-ピリジン-1-オキシドを白色結晶として得た(0.344g, 55%)。

【0117】

d) 上で得られた固体(0.337g, 0.572mmol)のジクロロメタン(10mL)中の攪拌溶液に、-78でアルゴン下で、三臭化ホウ素(0.717g, 2.86mmol)を滴加した。得られた紫色懸濁液を室温で1時間攪拌し、次に再び-78に冷却し、メタノールを加えることによりクエンチした。室温で1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。エタノール(5mL)およびトルエン(20mL)を残渣に加え、再び蒸発させた。残渣を沸騰エタノール中で攪拌し、暖かいうちに濾過した。乾燥した後、所望の化合物を橙色結晶として得た(0.187g, 80%), m.p. 246-247。

10

【0118】

実施例37-41

上述の手法および当業者に知られる関連方法を適用し、適当なN'-ヒドロキシ-ニコチンアミジンを用いることにより、以下の化合物を製造した：

5-[3-(2-クロロ-4,6-ジメチル-1-オキシ-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3-ニトロ-ベンゼン-1,2-ジオール, m.p. 234-235 (化合物37, 表1)

5-[3-(2-プロモ-4,6-ジメチル-1-オキシ-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3-ニトロ-ベンゼン-1,2-ジオール, m.p. 205-207 (化合物38, 表1)

20

3-ニトロ-5-[3-(1'-オキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ベンゼンジオール, m.p. 232 (化合物39, 表1)

3-ニトロ-5-[3-(1'-オキシ-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ベンゼン-1,2-ジオール, m.p. 195.2 (化合物43, 表1)

3-ニトロ-5-[3-(1'-オキシ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-ベンゼン-1,2-ジオール, m.p. 222 (化合物44, 表1)

30

【0119】

実施例42

5-[3-(2-プロモ-4,5,6-トリメチル-1-オキシ-ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3-ニトロベンゼン-1,2-ジオール(化合物40, 表1)

a) ジメチルホルムアミド(10mL)中の3,4-ジベンジルオキシ-5-ニトロ安息香酸(0.945g, 2.49mmol)の攪拌溶液に、室温で1,1-カルボニルジイミダゾール(0.465g, 2.87mmol)を一度に加え、得られた混合物を2時間攪拌した後、2-プロモ-N'-ヒドロキシ-4,5,6-トリメチル-ニコチンアミジン(0.74g, 2.87mmol)を一度に加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次に水(150mL)に注加した。ブライン(10mL)を加え、得られた沈殿物を濾別し、水で洗浄した。次に固体をジクロロメタン(50mL)に溶解し、有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、蒸発させて、灰白色固体を得た(1.40g, 91%)。

40

【0120】

b) 上で得られた固体(1.39g, 2.245mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)中の攪拌溶液に、室温でアルゴン下で、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウムの1N溶液(2.47mL, 2.47mmol)を加えた。室温で一晩攪拌した後、ほぼ黒色の反応混合物を水(150mL)に注加し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次に乾燥し、濾過し、蒸発させて、褐色

50

油状物を得た。ジクロロメタン (4 mL) およびジエチルエーテル (4 mL) を加えると、沈殿物が形成し、これを濾別し、イソプロパノールから再結晶した。3 - [ 5 - ( 3 , 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - 2 - プロモ - 4 , 5 , 6 - トリメチル - ピリジン をベージュ色固体として得た ( 0 . 8 7 9 g , 6 5 % ) 。

【 0 1 2 1 】

c) 上で得られたピリジン ( 0 . 6 2 1 g , 1 . 0 3 3 mmol ) のジクロロメタン ( 2 0 mL ) 中の攪拌溶液に、室温で尿素過酸化水素複合体 ( 1 . 0 1 8 g , 1 0 . 8 2 mmol ) を一度に加えた。得られた懸濁液を氷水浴で冷却し、無水トリフルオロ酢酸 ( 2 . 2 3 g , 1 0 . 6 2 mmol ) を滴加した。得られた懸濁液を冷却下で 1 5 分間攪拌し、次に室温で一晩攪拌した。不溶性物質を濾別し、少量のジクロロメタンで洗浄した。合わせた濾液をメタ重亜硫酸ナトリウムの 1 0 % 水性溶液とともに 1 5 分間攪拌し、次に相を分離した。有機相を水、炭酸水素ナトリウムの飽和水性溶液、再び水、およびブラインで洗浄し、次に乾燥し、濾過し、蒸発させて、泡状の淡橙色固体を得た。この固体を石油エーテル / 酢酸エチル ( 1 : 1 ) 混合物を溶出剤として用いてシリカゲルでクロマトグラフィーを行った。均一な生成物を含む画分をプールし、蒸発させた。3 - [ 5 - ( 3 , 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - 2 - プロモ - 4 , 5 , 6 - トリメチル - ピリジン 1 - オキシドを泡状淡黄色固体として得た ( 0 . 3 4 2 g , 5 4 % ) 。

【 0 1 2 2 】

d) 上で得られた固体 ( 0 . 3 2 5 g , 0 . 5 2 7 mmol ) のジクロロメタン ( 1 0 mL ) 中の攪拌溶液に、- 7 8 °C でアルゴン下で、三臭化ホウ素 ( 0 . 6 6 g , 2 . 6 3 3 mmol ) を滴加した。得られた濃紫色懸濁液を室温で 1 時間攪拌し、次に再び - 7 8 °C に冷却し、メタノールを滴加することにより注意深くクエンチした。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を蒸発により除去した。トルエン ( 2 0 mL ) およびエタノール ( 5 mL ) を残渣に加え、再び蒸発させた。得られた黄色固体を沸騰エタノール ( 1 5 mL ) 中で粉碎し、暖かいうちに濾過した。所望の生成物を黄色固体として得た ( 0 . 1 7 2 g , 7 5 % ) , m . p . 2 4 2 - 2 4 3 °C 。

【 0 1 2 3 】

実施例 4 3 - 4 6

上述の手法および当業者に知られる関連方法を適用し、適当な N' - ヒドロキシ - ニコチンアミジンをを用いることにより、以下の化合物を製造した：

5 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 , 6 - トリメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 2 4 6 - 2 4 7 . 3 °C ( 化合物 4 1 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジクロロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 2 3 7 - 2 4 0 °C ( 化合物 4 5 , 表 1 )

3 - ニトロ - 5 - [ 3 - ( 4 , 5 , 6 - トリメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 2 5 5 - 2 5 6 °C ( 化合物 4 6 , 表 1 )

5 - [ 3 - ( 2 - プロモ - 5 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオール , m . p . 2 2 7 - 2 2 8 °C ( 化合物 4 7 , 表 1 )

【 0 1 2 4 】

実施例 4 7

2 H - ピラゾール - 1 , 5 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 ( I ) の化合物の例として、3 - ニトロ - 5 - [ 2 - ( 1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオールを以下の方法により製造した：

10

20

30

40

50

a) エタノール (10 mL) 中の 1 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 3 - ジメチルアミノ - プロパ - 2 - エン - 1 - オン (0.5 g, 1.79 mmol) および (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - ヒドラジン (0.33 g, 1.87 mmol) の攪拌溶液に, 10 滴の濃塩酸を加え, 混合物を 2 時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し, 得られた沈殿物を濾別し, エタノールで洗浄し, 乾燥して, 3 - [5 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - ピリジンを得た, 0.58 g (82%)。

【0125】

b) 氷水浴で冷却したジクロロメタン (10 mL) 中の 3 - [5 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン (0.50 g, 1.27 mmol) の溶液に尿素 - 過酸化水素複合体 (0.26 g, 2.76 mmol) を一度に加え, 次に無水トリフルオロ酢酸 (0.53 g, 2.52 mmol) を滴加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し, 次に不溶性物質を濾別した。濾液を水およびブラインで洗浄し, 次に無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過し, 蒸発させて, 灰白色固体を得た。エタノールから再結晶して, 3 - [5 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン 1 - オキシドを得た, 0.34 g (65%)。

10

【0126】

c) 3 - [5 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン 1 - オキシド (0.3 g, 0.73 mmol) の 48% 水性臭化水素酸 (10 mL) 中の懸濁液を 140 で 1 時間攪拌し, 次に室温に冷却した。次に混合物を氷水 (100 mL) に注加し, 得られた黄色沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 乾燥して, 3 - ニトロ - 5 - [2 - (1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2H - ピラゾール - 3 - イル] - ベンゼン - 1, 2 - ジオールを得た, 0.16 g (57%)。

20

【0127】

#### 実施例 48

1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2, 5 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 (I) の化合物の例として, 3 - ニトロ - 5 - [5 - (1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - ベンゼン - 1, 2 - ジオールを以下の方法により製造した:

30

a) 3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ安息香酸 (0.53 g, 2.34 mmol) および 1, 1 - カルボニルジイミダゾール (0.42 g, 2.59 mmol) の混合物をテトラヒドロフラン (10 mL) 中で 3 時間加熱還流し, 次に室温に冷却した。2 - トリフルオロメチル - ニコチン酸ヒドラジド (0.53 g, 2.57 mmol) を一度に加え, 黄色がかった混合物を一晩還流し, 次に室温に冷却した。混合物を冷水 (100 mL) に注加し, 大量の沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 乾燥して, 2 - トリフルオロメチル - ニコチン酸 N' - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - ベンゾイル) - ヒドラジドを得た, 0.71 g (73%)。

【0128】

40

b) オキシ塩化リン (10 mL) 中の 2 - トリフルオロメチル - ニコチン酸 N' - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - ベンゾイル) - ヒドラジド (0.60 g, 1.44 mmol) の懸濁液を 130 で 3 時間攪拌すると, 淡黄色溶液となった。混合物を室温に冷却し, 次に氷水 (200 mL) に注加した。白色沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 乾燥して, 3 - [5 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - ピリジンを得た, 0.48 g (84%)。

【0129】

c) 氷水浴で冷却したジクロロメタン (10 mL) 中の 3 - [5 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 2 - ト

50

リフルオロメチル - ピリジン ( 0 . 4 5 g , 1 . 1 3 m m o l ) の攪拌溶液に , 尿素過酸化水素複合体 ( 0 . 2 3 g , 2 . 4 5 m m o l ) を一度に加え , 次に無水トリフルオロ酢酸 ( 0 . 4 7 g , 2 . 2 4 m m o l ) を滴加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し , 次に不溶性物質を濾別した。濾液を水およびブラインで洗浄し , 無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濾過し , 蒸発させて , 灰白色固体を得た。エタノールから再結晶して , 3 - [ 5 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ] - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン 1 - オキシドを得た , 0 . 3 9 g ( 8 3 % ) 。

#### 【 0 1 3 0 】

d) 酢酸 ( 5 m L ) 中の 4 8 % 臭化水素酸 ( 5 m L ) と 3 0 % 臭化水素との混合物中の 3 - [ 5 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ] - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン 1 - オキシド ( 0 . 3 0 g , 0 . 7 3 m m o l ) の懸濁液を 1 4 0 で一晩加熱し , 次に室温に冷却した。減圧下で蒸発乾固させた後 , トルエン ( 1 0 m L ) を残渣に加え , 減圧下で再び蒸発させた。得られた固体をイソプロパノールから再結晶して , 3 - ニトロ - 5 - [ 5 - ( 1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオールを黄色固体として得た , 0 . 1 9 g ( 6 8 % ) 。

#### 【 0 1 3 1 】

#### 実施例 4 9

ピリミジン - 2 , 4 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 ( I ) の化合物の例として , 3 - ニトロ - 5 - [ 2 - ( 1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオールを以下の方法により製造した :

a) 純エタノール ( 5 m L ) 中の 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - プロパ - 2 - エン - 1 - オン ( 0 . 2 8 g , 1 . 0 m m o l ) , 1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ニコチンアミジン ( 0 . 3 1 g , 1 . 5 m m o l ) およびカリウム t e r t - ブトキシド ( 0 . 1 7 g , 1 . 5 m m o l ) の攪拌懸濁液を密封管中で 8 0 で 1 時間加熱し , 室温に冷却した。混合物を冷水 ( 1 0 0 m L ) に注加し , 得られた沈殿物を濾別し , 水で洗浄し , 乾燥して , 4 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - 2 - ( 1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - ピリミジンを得た , 0 . 3 1 g ( 7 3 % ) 。

#### 【 0 1 3 2 】

b) 4 8 % 臭化水素酸 ( 5 m L ) 中の 4 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル ) - 2 - ( 1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - ピリミジン ( 0 . 2 5 g , 0 . 5 9 m m o l ) の懸濁液を 1 4 0 で 4 時間攪拌し , 室温に冷却した。混合物を氷水 ( 1 0 0 m L ) に注加し , 得られた濾液を濾別し , 水で洗浄し , 乾燥して , 3 - ニトロ - 5 - [ 2 - ( 1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジオールを得た , 0 . 2 1 g ( 9 0 % ) 。

#### 【 0 1 3 3 】

#### 実施例 5 0

ベンゼン - 1 , 3 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 ( I ) の化合物の例として , 5 - ニトロ - 3 ' - ( 1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - ビフェニル - 3 , 4 - ジオールを以下の方法により製造した :

a) トルエン ( 1 0 m L ) およびエタノール ( 1 m L ) 中の 4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニルボロン酸 ( 1 . 0 g , 3 . 8 7 m m o l ) および 2 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン 1 - オキシド ( 1 . 1 2 g , 3 . 5 2 m m o l ) の攪拌溶液に , 室温でアルゴン下で , 2 N 水性炭酸ナトリウム溶液 ( 5 . 4 1 m L , 1 0 . 8 2 m m o l ) を , 次にテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 . 2 2 g , 0 . 1 9 m m o l ) を加えた。得られた混合物を 9 0 で 2 時間攪拌し , 次に

10

20

30

40

50

室温に冷却した。相を分離し、水性相をトルエン（5 mL）で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、次に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を蒸発させると褐色油状物が残り、これをシリカゲル（石油エーテル/酢酸エチル、9：1）でクロマトグラフィーを行って、2 - (4' - ベンジルオキシ - 3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン 1 - オキシドを透明油状物として得た、1.11 g (70%)。

【0134】

b) 氷水浴で冷却したジクロロメタン（20 mL）中の2 - (4' - ベンジルオキシ - 3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン 1 - オキシド（1.10 g, 2.44 mmol）の溶液に、酢酸中の臭化水素の30%溶液（4 mL, 20 mmol）を滴加した。得られた溶液を室温で6時間攪拌し、次に氷水（100 mL）に注加した。相を分離し、水性相をジクロロメタン（10 mL）で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を蒸発させて褐色油状物を得、これをシリカゲル（石油エーテル/酢酸エチル、4：1）でクロマトグラフィーを行って、3 - メトキシ - 3' - (1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 4 - オールを無色油状物として得た、0.57 g (65%)。

10

【0135】

c) 酢酸（10 mL）中の3 - メトキシ - 3' - (1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 4 - オール（0.50 g, 1.38 mmol）の溶液に、室温で60%硝酸（0.12 mL, 1.52 mmol）を滴加した。得られた混合物を30分間攪拌し、次に氷水（100 mL）に注加し、得られた沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥した。シリカゲル（石油エーテル/酢酸エチル、2：1）でクロマトグラフィーを行って、5 - メトキシ - 3 - ニトロ - 3' - (1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 4 - オールを黄色固体として得た、0.34 g (60%)。

20

【0136】

d) 氷水浴で冷却した1, 2 - ジクロロエタン（10 mL）中の5 - メトキシ - 3 - ニトロ - 3' - (1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 4 - オール（0.30 g, 0.738 mmol）の攪拌溶液に、塩化アルミニウム（0.123 g, 0.922 mmol）を一度に加え、次にピリジン（0.233 g, 2.95 mmol）を滴加した。得られた赤色懸濁液を80℃で2時間攪拌し、次に室温に冷却し、冷2 N 水性塩酸（100 mL）に注加した。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥して、5 - ニトロ - 3' - (1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3, 4 - ジオールを得た、0.17 g (59%)。

30

【0137】

実施例 5.1

カルボニル成分を中心ユニットとして有する一般式（I）の化合物の例として、（3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロ - フェニル） - （1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル） - メタノンを以下の方法により製造した：

40

a) 4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - プロモベンゼン（2.0 g, 6.82 mmol）のテトラヒドロフラン（50 mL）の溶液に、78℃でアルゴン下で、ヘキサン中2 N ブチルリチウム溶液（3.75 mL, 7.5 mmol）を滴加した。得られた混合物を1時間攪拌した後、テトラヒドロフラン（20 mL）中のN - メトキシ - N - メチル - 2 - トリフルオロメチル - ニコチンアミド（1.76 g, 7.5 mmol）の溶液を滴加した。次に混合物を2時間かけて室温にし、冷2 N 水性塩酸（150 mL）に注加した。混合物をジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を蒸発させて、褐色油状物を得、これをシリカゲル（石油エーテル/酢酸エチル、2：1）でクロマトグラフィーを行って、（4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - フェニル） - （2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル

50

) - メタノンを得た, 1.72 g (65%)。

【0138】

b) 氷水浴で冷却したジクロロメタン(20 mL)中の(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-メタノン(1.60 g, 4.13 mmol)の攪拌溶液に, 尿素過酸化水素複合体(0.85 g, 9.08 mmol)を一度に加え, 次に無水トリフルオロ酢酸(1.73 g, 8.26 mmol)を滴加した。次に得られた混合物を室温で一晩攪拌した後, 不溶性物質を濾別し, ジクロロメタン(5 mL)で洗浄した。合わせた濾液を水およびブラインで洗浄し, 次に無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。溶媒を蒸発させると橙色固体が残り, これをエタノールから再結晶して, (4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-(1-オキシ-2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-メタノンを得た, 1.01 g (60%)。

10

【0139】

c) 氷水浴で冷却したジクロロメタン中の(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-(1-オキシ-2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-メタノン(0.95 g, 2.36 mmol)の攪拌溶液に, 酢酸中臭化水素の30%溶液(3.54 mL, 17.7 mmol)を滴加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し, 次に氷水(100 mL)に注加した。相を分離し, 水性相をジクロロメタン(10 mL)で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。溶媒を蒸発させて, 褐色油状物を得, これをシリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル, 1:1)でクロマトグラフィーを行って, (4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-(1-オキシ-2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-メタノンを無色固体として得た, 0.59 g (80%)。

20

【0140】

d) 酢酸(10 mL)中の(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-(1-オキシ-2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-メタノン(0.50 g, 1.59 mmol)の溶液に, 室温で60%硝酸(0.14 mL, 1.75 mmol)を滴加した。得られた混合物を30分間攪拌し, 次に氷水(100 mL)に注加し, 得られた沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 乾燥した。エタノールから再結晶して, (4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロ-フェニル)-(1-オキシ-2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-メタノンを黄色固体として得た, 0.33 g (58%)。

30

【0141】

e) 氷水浴で冷却した1,2-ジクロロエタン(10 mL)中の(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロ-フェニル)-(1-オキシ-2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-メタノン(0.30 g, 0.84 mmol)の攪拌溶液に, 塩化アルミニウム(0.14 g, 1.05 mmol)を一度に加え, 次にピリジン(0.26 g, 3.35 mmol)を滴加した。得られた赤色懸濁液を80℃で2時間攪拌し, 次に室温に冷却し, 冷2N水性塩酸(100 mL)に注加した。沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 乾燥して, (3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロ-フェニル)-(1-オキシ-2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-メタノンを得た, 0.19 g (66%)。

40

【0142】

実施例52

(Z)-1-シアノエテン-1,2-ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式(I)の化合物の例として, 3-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロ-フェニル)-2-(1-オキシ-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-アクリロニトリルを以下の方法により製造した:

a) 純エタノール(10 mL)中のバニリン(1.0 g, 6.57 mmol), (1-オキシ-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-アセトニトリル(1.33 g, 6.57 mmol)およびピペリジン(0.71 mL, 7.23 mmol)の懸濁液を48時間還流攪拌し, 次に室温に冷却した。得られた沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 乾燥し

50

た。イソプロパノールから再結晶して、3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリロニトリルを白色結晶として得た、0.95 g (43%)。

【0143】

b) 酢酸 (20 mL) 中の 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリロニトリル (0.90 g, 2.68 mmol) の溶液に、60% 硝酸 (0.23 mL, 2.95 mmol) を滴加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次に氷水 (100 mL) に注加した。黄色沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥した。イソプロパノールから再結晶して、3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - (1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリロニトリルを黄色固体として得た、0.63 g (62%)。

10

【0144】

c) 氷水浴で冷却した 1, 2 - ジクロロエタン (10 mL) 中の 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - (1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリロニトリル (0.55 g, 1.44 mmol) の攪拌溶液に、塩化アルミニウム (0.24 g, 1.80 mmol) を一度に加え、次にピリジン (0.46 g, 5.77 mmol) を滴加した。得られた赤色懸濁液を 80 で2時間攪拌し、次に室温に冷却し、冷 2 N 水性塩酸 (100 mL) に注加した。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥して、3 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - (1 - オキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アクリロニトリルを得た、0.32 g (60%)。

20

【0145】

実施例 53

1 H - イミダゾール - 1, 5 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 (I) の化合物の例として、2 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシドを以下の方法により製造した：

a) エタノール (12.5 mL) と酢酸 (0.25 mL) の混合物中の 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシド (0.445 g, 2.5 mmol) の攪拌溶液に、室温で 3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロベンズアルデヒド (0.53 g, 2.5 mmol) を加えた。反応液を還流温度で2時間加熱し、次にエタノールを蒸発させた。油状の残渣をメタノール (17 mL) および 1, 2 - ジメトキシエタン (7.5 mL) の混合物に溶解した後、1 - (イソシアノメチルスルホニル) - 4 - メチルベンゼン (TOSMIC) (0.73 g, 3.75 mmol) および炭酸カリウム (0.69 g, 5 mmol) を一度に加えた。得られた混合物を還流温度で3時間加熱した。反応液を蒸発乾固させ、ジクロロメタン (50 mL) に取り出した。有機相を水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、褐色油状物を得た。シリカゲル (石油エーテル - 酢酸エチル 9 : 1) でカラムクロマトグラフィーを行って、2 - (5 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシドを得た、0.56 g (55%)。

30

40

【0146】

b) 2 - (5 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシド (0.41 g, 1 mmol) を 48% 水性臭化水素 (6 mL) 中で 140 で 2.5 時間加熱した。暗色の均一な溶液を室温に冷却し、揮発性物質を蒸発により除去して、淡褐色結晶固体を得、これを P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> で真空下で乾燥した。得られた固体をジエチルエーテル中で粉碎して、2 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシドを黄色結晶固体として得た、0.27 g (71%)。

50

## 【0147】

## 実施例54

イソオキサゾール - 3, 5 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 (I) の化合物の例として, 3 - (3 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシドを以下の方法により製造した:

a) エタノール (15 mL) 中の (E) - 3 - (3 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロフェニル) アクリロイル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシド (1.19 g, 3 mmol) の攪拌懸濁液に, 50% 水性ヒドロキシルアミン溶液 (0.74 mL, 4.5 mmol) を加え, 混合物を 80 で加熱した。1 時間攪拌した後, 細かい沈殿物が反応混合物から分離し始めた。室温まで冷却した後, 黄色沈殿物を濾別し, エタノールで洗浄し, 真空下で乾燥して, 3 - (3 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシドを得た, 0.94 g (73%)。

10

## 【0148】

b) 3 - (3 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシド (2.14 g, 5 mmol) を 20 mL の酢酸エチル中で 70 で加熱した。得られたスラリーにトリフルオロ酢酸 (0.74 g, 6.5 mmol) を滴加した。10 分後, 反応液を蒸発乾固させ, 残渣をイソプロパノールから再結晶して, 3 - (3 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシドを得た, 1.27 g (62%)。

20

## 【0149】

c) 3 - (3 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシド (0.81 g, 2 mmol) をジクロロメタン (15 mL) 中に入れ, 黄色がかった懸濁液をアルゴン下で -78 に冷却した後, 三臭化ホウ素 (4.5 g, 18 mmol) を滴加した。赤みがかった反応混合物を室温まで暖め, 18 時間攪拌し, 次に注意深く氷水 (100 mL) に注加し, 1 時間攪拌した。黄色沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> で真空下で乾燥した。沸騰エタノール中で粉碎して, 3 - (3 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシドを黄色固体として得た, 0.49 g (64%)。

30

## 【0150】

## 実施例55

フラン - 2, 4 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 (I) の化合物の例として, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル) フラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 - オキシドを以下の方法により製造した:

a) ピリジン (25 mL) 中の 3 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロパノイル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 - オキシド (1.39 g, 5 mmol) の攪拌溶液に, 2 - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロフェニル) エタノン (1.67 g, 5.5 mmol) を加えた。反応混合物を 70 に加熱し, 5 時間攪拌し, 次に室温に冷却し, 6 N 水性 HCl (100 mL) に注加した。沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> で真空下で乾燥した。固体をジクロロメタン/イソプロパノールから再結晶して, 粗 3 - (4 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル) フラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシドを得た, 1.05 g (43%)。

40

## 【0151】

b) 3 - (4 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロフェニル) - 3 - (エトキシカルボニル) フラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 - オキシド (4.8

50



2 mg, 1 mmol) をジクロロメタン (8 mL) 中に入れた。黄色がかった懸濁液をアルゴン下で -78 に冷却し、三臭化ホウ素 (0.85 mL, 9 mmol) を滴加した。赤みがかった反応混合物を室温まで暖め、18時間攪拌し、次に注意深く氷水 (100 mL) に注加し、1時間攪拌した。黄色沈殿物を濾別し、水で洗浄し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>で真空下で乾燥した。固体をエタノールから再結晶して、3-(4-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル))-3-(エトキシカルボニル)フラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシドを黄色固体として得た、0.31 g (68%)。

【0152】

実施例 56

オキサゾール-2,4-ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式(I)の化合物の例として、3-(4-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)オキサゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシドを以下の方法により製造した：

a) キシレン (30 mL) 中の 2-(3,4-ジメトキシ-5-ニトロフェニル)-2-オキソ酢酸エチル (4.24 g, 15 mmol) の溶液に、3-カルバモイル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシド (3.40 g, 16.5 mmol) および三フッ化ホウ素エテレート (0.18 mL, 15 mmol) を加えた。得られた黄色溶液を18時間加熱還流し、次に室温に冷却した。溶媒を蒸発させた後、残渣を酢酸エチルと飽和水性炭酸水素ナトリウムとの間に分配した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。シリカゲル (石油エーテル/酢酸エチル 2:1) でのカラムクロマトグラフィーにより、純粋な 3-(4-(3,4-ジメトキシ-5-ニトロフェニル)オキサゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシドを淡黄色固体として得た、2.58 g (42%)。

【0153】

b) 3-(4-(3,4-ジメトキシ-5-ニトロフェニル)オキサゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシド (1.23 g, 3 mmol) をジクロロメタン (25 mL) 中に入れた。黄色がかった懸濁液をアルゴン下で -78 に冷却し、三臭化ホウ素 (2.55 mL, 27 mmol) を滴加した。赤色反応混合物を室温まで暖め、18時間攪拌した。次にこれを注意深く氷水 (100 mL) に注加し、1時間攪拌した。得られた黄色沈殿物を濾別し、水で洗浄し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>で真空下で乾燥した。固体をエタノールから再結晶して、3-(4-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)オキサゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシドを黄色固体として得た、0.65 g (57%)。

【0154】

実施例 57

1,2,4-トリアジン-3,5-ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式(I)の化合物の例として、3-(5-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル))-1,2,4-トリアジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシドを以下の方法により製造した：

a) エタノール (30 mL) 中の (Z)-3-カルバモヒドラゾノイル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシド (1.10 g, 5 mmol) の攪拌溶液に、2-(3,4-ジメトキシ-5-ニトロフェニル)-2-オキソアセトアルデヒド (1.19 g, 5 mmol) を加えた。反応混合物を5時間加熱還流し、次に室温に冷却し、溶媒を蒸発により除去した。残渣をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、有機相を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗生成物をイソプロパノールから再結晶して、3-(5-(3,4-ジメトキシ-5-ニトロフェニル))-1,2,4-トリアジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシドを得た、1.69 g (80%)。

【0155】

b) 3-(5-(3,4-ジメトキシ-5-ニトロフェニル))-1,2,4-トリアジ

ン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド (1.27 g, 3 mmol) をジクロロメタン (25 mL) 中に入れた。黄色がかった溶液をアルゴン下で -78 に冷却し, 三臭化ホウ素 (2.55 mL, 27 mmol) を滴加した。赤色反応混合物を室温まで暖め, 18時間攪拌した。次にこれを注意深く氷水 (100 mL) に注加し, 1時間攪拌した。黄色沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>で真空下で乾燥した。固体をジクロロメタン - エタノールから再結晶して, 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシドを黄色固体として得た, 0.84 g (71%)。

【0156】

#### 実施例 58

1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 (I) の化合物の例として, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシドを以下の方法により製造した:

a) エタノール (30 mL) 中の (E) - N - ((ジメチルアミノ)メチレン) - 3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロベンズアミド (1.12 g, 4 mmol) の溶液に, 3 - カルバミドイル - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド (0.82 g, 4 mmol) を加えた。反応混合物を5時間加熱還流した。これを室温に冷却し, 溶媒を蒸発により除去した。次に残渣をジクロロメタン/イソプロパノール混合物 (50 mL, 70:30) に溶解し, 有機相を水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 濾過し, 蒸発させた。粗生成物をエタノールから再結晶して, 3 - (4 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシドを得た, 1.27 g (75%)。

【0157】

b) 3 - (4 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシド (1.269 g, 3 mmol) の一部をジクロロメタン (25 mL) 中に入れた。黄色がかった溶液をアルゴン下で -78 に冷却し, 三臭化ホウ素 (2.55 mL, 27 mmol) を滴加した。赤色反応混合物を室温まで暖め, 18時間攪拌し, 次に注意深く氷水 (100 mL) に注加し, 1時間攪拌した。黄色沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>で真空下で乾燥した。ジクロロメタン - エタノール混合物から再結晶して, 3 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン 1 - オキシドを黄色固体として得た, 1.07 g (90%)。

【0158】

#### 実施例 59

ピロール - 2, 5 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 (I) の化合物の例として, 5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシピリジン - 3 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステルを以下の方法により製造した:

a) エタノール (25 mL) と酢酸 (0.5 mL) の混合物中のメチルアミン (0.63 mL, 33% EtOH 溶液, 5 mmol) の攪拌溶液に, 室温で 3 - オキソ - 3 - (1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸エチルエステル (1.39 g, 5 mmol) を加えた。反応混合物を2時間加熱還流し, その間に溶媒を真空下で蒸発により除去した。粗生成物のジメチルホルムアミド (25 mL) 中の溶液に, 炭酸カリウム (2.07 g, 15 mmol) を一度に加え, 次に 1 - (3, 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - ブロモ - エタノン (2.51 g, 5.5 mmol) を加え, 混合物を 100 で攪拌した。出発物質が TLC により検出されなくなった後, 反応混合物を室温に冷却し, 氷冷 1N 水性塩酸 (100 mL) に注加した。得られた沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 乾燥した。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーを行った。均一な画分をプールし, 蒸発させて, 5 - (3, 4 - ビス - ベンジルオキシ

10

20

30

40

50

- 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 2 - ( 2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステルを得た, 2 . 4 1 g ( 7 9 % )。

【 0 1 5 9 】

b) ジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の 5 - ( 3 , 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 2 - ( 2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル ( 0 . 2 g , 0 . 3 0 m m o l ) の溶液を攪拌しながら - 7 8 に冷却し, アルゴン下で三臭化ホウ素 ( 0 . 3 0 g , 1 . 2 1 m m o l ) で処理した。次に得られた濃紫色懸濁液を室温で 1 時間攪拌した後, 再び - 7 8 に冷却した。メタノールを注意深く加えることにより混合物をクエンチした。室温で 3 0 分間攪拌した後, 揮発性物質を蒸発させ, 残渣を 2 N 塩酸 ( 5 m L ) とともに 3 0 分間攪拌した。得られた固体を濾別し, 水 ( 2 5 m L ) で, 次に冷イソプロパノール ( 5 m L ) で洗浄して, 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 2 - ( 1 - オキシ - 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステルを黄色固体として得た, 0 . 1 3 g ( 9 3 % )。

10

【 0 1 6 0 】

実施例 6 0

2 H - テトラゾール - 2 , 5 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 ( I ) の化合物の例として, 5 - [ 2 - ( 5 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオールを以下の方法により製造した:

20

a) ジメチルホルムアミド ( 3 m L ) 中の 3 , 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - ベンゾニトリル ( 0 . 5 4 g , 1 . 5 0 m m o l ) , アジ化ナトリウム ( 0 . 1 5 g , 2 . 2 5 m m o l ) および塩化アンモニウム ( 0 . 1 2 g , 2 . 2 5 m m o l ) の混合物を 8 5 で 2 0 時間攪拌した。室温に冷却した後, 反応混合物を水 ( 3 0 m L ) に注加し, 希塩酸で酸性にした。得られた沈殿物を回収し, 水で洗浄し, 乾燥して, 5 - ( 3 , 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 H - テトラゾールを得た, 0 . 5 3 g ( 8 7 % )。

【 0 1 6 1 】

b) 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン ( 0 . 2 0 g , 1 . 0 0 m m o l ) を, アセトニトリル ( 1 0 m L ) 中の 5 - ( 3 , 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 H - テトラゾール ( 0 . 4 g , 1 . 0 0 m m o l ) および炭酸カリウム ( 0 . 1 4 g , 1 m m o l ) の攪拌懸濁液に加えた。反応混合物を室温で完了まで攪拌し, 次にジクロロメタンで希釈し, 水で洗浄した。有機相を分離し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 濾過し, 蒸発乾固させて, 粗残渣を得, これをジクロロメタン / イソプロパノール混合物から再結晶して, 2 - [ 5 - ( 3 , 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - テトラゾール - 2 - イル] - 5 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジンを得た, 0 . 4 0 g ( 7 1 % )。

30

【 0 1 6 2 】

c) ジクロロメタン ( 1 5 m L ) 中の 2 - [ 5 - ( 3 , 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - テトラゾール - 2 - イル] - 5 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン ( 0 . 2 8 2 g , 0 . 5 m m o l ) の溶液をアルゴン下で攪拌しながら - 7 8 に冷却し, 三臭化ホウ素 ( 1 . 0 0 g , 4 . 0 0 m m o l ) を滴加した。次に, 得られた濃紫色懸濁液を室温で 1 時間攪拌した後, 再び - 7 8 に冷却した。メタノールを注意深く加えることにより混合物をクエンチした。室温で 3 0 分間攪拌した後, 揮発性物質を蒸発させ, 残渣を 2 N 塩酸 ( 5 m L ) とともに 3 0 分間攪拌した。得られた固体を濾別し, 水 ( 2 5 m L ) で, 次に冷イソプロパノール ( 5 m L ) で洗浄して, 5 - [ 2 - ( 5 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオールを黄色固体として得た, 0 . 1 7 g ( 9

40

50

0%)。

【0163】

実施例 6 1

1, 3 - チアゾール - 2, 4 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 (I) の化合物の例として, 5 - [ 2 - [ 2 - (トリフルオロメチル) - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ] - [ 1, 3 ] - チアゾール - 4 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールを以下の方法により製造した:

a) 2 - (トリフルオロメチル) - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - カルボチオアミド (0.24 g, 1.10 mmol) および 1 - [ 3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) - 5 - ニトロフェニル ] - 2 - ブロモエタノン (0.50 g, 1.10 mmol) の混合物を純エタノール (5 mL) 中で一晩還流した。室温に冷却した後, 反応混合物を水 (50 mL) に追加した。得られた沈殿物を濾別し, 水 (25 mL) で洗浄し, 乾燥した。ジクロロメタン / イソプロパノールから再結晶して, 3 - [ 4 - (3, 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - [ 1, 3 ] - チアゾール - 2 - イル ] - 2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジンを得た, 0.55 g (87%)。

【0164】

b) ジクロロメタン (10 mL) 中の 3 - [ 4 - (3, 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - [ 1, 3 ] - チアゾール - 2 - イル ] - 2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン (0.15 g, 0.26 mmol) の溶液を - 78 に冷却し, アルゴン下で三臭化ホウ素 (0.26 g, 1.03 mmol) で処理した。次に得られた濃紫色懸濁液を室温で 1 時間攪拌した後, 再び - 78 に冷却した。メタノールを注意深く加えることにより混合物をクエンチした。室温で 30 分間攪拌した後, 揮発性物質を蒸発させ, 残渣を 2 N 塩酸 (5 mL) とともに 30 分間攪拌した。得られた固体を濾別し, 水 (25 mL) で, 次に冷イソプロパノール (5 mL) で洗浄して, 5 - [ 2 - [ 2 - (トリフルオロメチル) - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ] - [ 1, 3 ] - チアゾール - 4 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールを黄色固体として得た, 0.09 g (87%)。

【0165】

実施例 6 2

1, 2, 4 - トリアゾール - 3, 5 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 (I) の化合物の例として, 5 - [ 4 - メチル - 5 - (2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - 4 H - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1, 2 - ジオールを以下の方法により製造した:

a) ジクロロメタン (10 mL) 中の塩化 3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - ベンゾイル (0.50 g, 2.04 mmol) の攪拌溶液に, 0 でメチルアミン (1.02 mL, 2.04 mmol, THF 中 2 M) を滴加した。反応混合物を室温ですべての出発物質が見えなくなるまで攪拌し, 次にジクロロメタンで希釈し, 水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 濾過し, 蒸発乾固させて, 粗残渣を得, これをジクロロメタン / イソプロパノール混合物から再結晶して, 3, 4 - ジメトキシ - N - メチル - 5 - ニトロ - ベンズアミドを得た, 0.44 g (89%)。

【0166】

b) トルエン (10 mL) 中の 3, 4 - ジメトキシ - N - メチル - 5 - ニトロ - ベンズアミド (0.40 g, 1.66 mmol) の攪拌懸濁液に, 五塩化リン n (0.38 g, 1.83 mmol) を少しずつ加えた。添加が完了した後, 出発物質が見えなくなるまで反応混合物を還流温度に暖めた。蒸発乾固して, 粗固体を得, これをジエチルエーテルで洗浄して, 塩化 3, 4 - ジメトキシ - N - メチル - 5 - ニトロ - ベンズイミドイルを得た, 0.37 g (85%)。

【0167】

c) ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 中の 2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - 3 - ピリジンカルボニトリル (0.47 g, 2.50 mmol), アジ化ナトリウム (0

10

20

30

40

50

2.4 g, 3.75 mmol) および塩化アンモニウム (0.20 g, 3.75 mmol) の混合物を 85 で 20 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水 (20 mL) に注加し、希塩酸で酸性にした。得られた沈殿物を回収し、水で洗浄し、乾燥して、3 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジンを得た, 0.52 g (90%)。

【0168】

d) 塩化 3, 4 - ジメトキシ - N - メチル - 5 - ニトロ - ベンズイミドイル (0.26 g, 1.08 mmol) を予め 50 に加熱した乾燥ピリジン (3 mL) 中の 3 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン (0.23 g, 1 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた混合物を注意深く 75 - 90 に加熱し、窒素発生がやむまでこの温度に維持した。次に混合物を水 (30 mL) に注加し、ジクロロメタン (25 mL) で抽出した。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固させた。得られた残渣をクロマトグラフィーにより精製して、3 - [5 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 4 - メチル - 4H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジンを得た, 0.25 g (59%)。

【0169】

e) ジクロロメタン (20 mL) 中の 3 - [5 - (3, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 4 - メチル - 4H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン (0.20 g, 0.47 mmol) の攪拌懸濁液に、-78 でアルゴン下で三臭化ホウ素 (0.47 g, 1.88 mmol) を滴加した。次に得られた紫色懸濁液を室温で 7 時間攪拌した後、氷水浴で冷却した。メタノールを加えることにより混合物を注意深くクエンチした。室温で 30 分間攪拌した後、揮発性物質を蒸発させ、残渣を 2N 塩酸 (5 mL) とともに 30 分間攪拌した。得られた固体を濾別し、水 (25 mL) で、次に冷イソプロパノール (5 mL) で洗浄し、乾燥して、5 - [4 - メチル - 5 - (2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - 4H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 3 - ニトロ - ベンゼン - 1, 2 - ジオールを橙色固体として得た, 0.16 g (86%)。

【0170】

実施例 63

1, 2, 3 - チアジアゾール - 4, 5 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 (I) の化合物の例として、5 - [5 - (2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 3] チアジアゾール - 4 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールを以下の方法により製造した:

a) トルエン (10 mL) 中の 1 - (3, 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - エタノン (0.50 g, 0.93 mmol), エチルカルバゼート (0.11 g, 1.06 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (4 mg) の混合物を水の共沸がやむまで還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発乾固させ、粗固体をジエチルエーテル (15 mL) 中で粉碎し、濾過し、乾燥して、N' - [1 - (3, 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - エチリデン] - ヒドラジンカルボン酸エチルエステルを得た, 0.49 g (84%)。

【0171】

b) 塩化チオニル (2 mL) 中の N' - [1 - (3, 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - エチリデン] - ヒドラジンカルボン酸エチルエステル (0.40 g, 0.64 mmol) の混合物を、出発物質が TLC により検出されなくなるまで還流した。過剰の溶媒を除去し、残渣をシリカゲルでジクロロメタン/エタノールの混合物を溶出剤として用いるクロマトグラフィーにより精製した。均一な画分をプールし、蒸発させて、3 - [4 - (

3, 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - [ 1, 2, 3 ] チアジアゾール - 5 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジンを得た, 0.19 g (51%)。

【0172】

c) ジクロロメタン (10 mL) 中の 3 - [ 4 - ( 3, 4 - ビス - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - [ 1, 2, 3 ] チアジアゾール - 5 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン (0.15 g, 0.26 mmol) の溶液を攪拌しながら -78 に冷却し, アルゴン下で三臭化ホウ素 (0.26 g, 1.03 mmol) で処理した。次に, 得られた濃紫色懸濁液を室温で1時間攪拌した後, 再び -40 に冷却した。メタノールを注意深く加えることにより混合物をクエンチした。室温で30分間攪拌した後, 揮発性物質を蒸発させ, 残渣を2N塩酸 (5 mL) とともに30分間攪拌した。得られた固体を濾別し, 水 (25 mL) で, 次に冷イソプロパノール (5 mL) で洗浄して, 5 - [ 5 - ( 2 - トリフルオロメチル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - [ 1, 2, 3 ] チアジアゾール - 4 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールを黄色固体として得た, 0.09 g (89%)。

10

【0173】

実施例 6 4

1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3, 5 - ジイル成分を中心ユニットとして有する一般式 (I) の化合物の例として, 5 - [ 5 - [ 2 - (トリフルオロメチル) - 1 - オキシピリジン - 3 - イル] - [ 1, 2, 4 ] - オキサジアゾール - 3 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールを以下の方法により製造した:

20

a) ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 2 - トリフルオロメチルニコチン酸 (0.38 g, 2 mmol) の攪拌溶液に, 室温で 1, 1 - カルボニルジイミダゾール (0.34 g, 2.10 mmol) を一度に加えた。得られた黄色混合物を90分間攪拌した後, 3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) - N' - ヒドロキシ - 5 - ニトロベンズアミジン (0.79 g, 2 mmol) を一度に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し, 水 (100 mL) に注加した。得られた沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 乾燥した。ジクロロメタン/イソプロパノールから再結晶して, 3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - N' - ( 2 - (トリフルオロメチル) ニコチノイルオキシ) ベンズイミドアミドを淡黄色固体として得た, 0.88 g (78%)。

30

【0174】

b) 上で得られた固体 (0.26 g, 0.46 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 中の攪拌溶液に, 室温でアルゴン下でテトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウムの1N溶液 (0.7 mL, 0.7 mmol) を加えた。得られた透明黄色溶液を室温で4時間攪拌した。追加のフッ化テトラブチルアンモニウム (0.7 mmol) を加え, 反応混合物を室温で15時間, 次に55 で10時間攪拌した。室温に冷却した後, 反応混合物を水 (150 mL) に注加した。得られた沈殿物を濾別し, 水で洗浄し, 乾燥した。粗生成物をシリカゲルでジクロロメタンを溶出剤として用いてクロマトグラフィーを行った。均一な画分をプールし, 蒸発させて, 3 - [ 3 - [ 3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) - 5 - ニトロフェニル] - [ 1, 2, 4 ] - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン) を灰白色固体として得た, 0.21 g (82%)。

40

【0175】

c) ジクロロメタン (6 mL) 中の 3 - [ 3 - [ 3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) - 5 - ニトロフェニル] - [ 1, 2, 4 ] - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (0.33 g, 0.60 mmol) の攪拌溶液に, 0 で尿素過酸化水素複合体 (0.28 g, 3 mmol) および無水トリフルオロ酢酸 (0.43 mL, 3.00 mmol) を加えた。反応混合物を室温で60時間攪拌した後, 固体残渣を濾別した。次に有機相を  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  の水性溶液 (0.6 g, 3.45 mmol, 20 mL の水に溶解), 0.4 N 塩酸 (20 mL),  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) の飽和溶液, 水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で順番に処理した。有機相を無水硫酸マグネシウム

50

で乾燥し、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルでジクロロメタン/エタノールを溶出剤として用いてクロマトグラフィーを行った。均一な画分をプールし、蒸発させ、残渣をジクロロメタン/イソプロパノールから再結晶して、3-[3-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-ニトロフェニル]-[1,2,4]-オキサジアゾール-5-イル]-2-(トリフルオロメチル)-1-オキシ-ピリジン

を黄色固体として得た、0.23 g (68%)。

【0176】

d) ジクロロメタン (5 mL) 中の 3-[3-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-ニトロフェニル]-[1,2,4]-オキサジアゾール-5-イル]-2-(トリフルオロメチル)-1-オキシ-ピリジン (0.10 g, 0.18 mmol) の溶液をアルゴン下で攪拌しながら -78 に冷却し、三臭化ホウ素 (0.18 g, 0.74 mmol) を滴加した。次に、得られた濃紫色懸濁液を室温で1時間攪拌した後、再び -78 に冷却した。メタノールを注意深く加えて混合物をクエンチした。室温で30分間攪拌した後、揮発性物質を蒸発させ、残渣を2 N塩酸 (5 mL) とともに30分間攪拌した。得られた固体を濾別し、水 (25 mL)、次に冷イソプロパノール (5 mL) で洗浄して、5-[5-[2-(トリフルオロメチル)-1-オキシピリジン-3-イル]-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル]-3-ニトロベンゼン-1,2-ジオールを黄色固体として得た、0.06 g (88%)。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)		A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/541 (2006.01)		A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 9/12 (2006.01)		A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/02

(31)優先権主張番号 06011073.1

(32)優先日 平成18年5月30日(2006.5.30)

(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(74)代理人 100156915

弁理士 伊藤 奈月

(74)代理人 100149076

弁理士 梅田 慎介

(72)発明者 リアーマンス, デイヴィッド, アレクサンダー

ポルトガル国 ピー - 4 4 4 5 - 1 2 3 ヴァロンゴ, アルフェナ, ルア ゲネラル フンベルト  
デルガド, 3 0 0

(72)発明者 キス, ラスズロ, エルノ

ポルトガル国 ピー - 4 4 5 5 - 1 0 4 ラヴラ, ルア ド コルゴ, エスキーナ 8 5 8 - 2 °

(72)発明者 レアル, パルマ, ベドロ, ニューノ

ポルトガル国 ピー - 4 4 5 0 - 7 9 6 レサ ダ パルメイラ, ルア ソル ポエンテ, 7 6 1  
エル

(72)発明者 ドス サントス フェレイラ, フンベルト

ポルトガル国 ピー - 4 4 7 0 - 2 3 5 マイア, ルア ドス アルトス, 2 1 - エイチエービー  
. 3 5

(72)発明者 アラウージョ ソアレス ダ シルヴァ, パトリシオ マヌエル ヴィエイラ

ポルトガル国 ピー - 4 1 5 0 ポルト, ルア アルフレド ケイル, 3 7 1 - 8 ° イー

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 特開昭62-240649(JP, A)

欧州特許出願公開第01167342(EP, A1)

特開昭63-150237(JP, A)

TERVO, A.J. et al, A structure-activity relationship study of catechol-O-methyltransferase inhibitors combining molecular docking and 3D QSAR methods, Journal of Computer-Aided Molecular Design, 2003年, Vol.17, No.12, p.797-810

LEARMONTH, D.A. et al, Chemical Synthesis and Characterization of Conjugates of a Novel Catechol-O-methyltransferase Inhibitor, Bioconjugate Chemistry, 2002年, Vol.13, No.5, p.1112-1118

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 1 3 /

A 6 1 K 3 1 /

REGISTRY / CAPLUS (STN)