

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4386579号
(P4386579)

(45) 発行日 平成21年12月16日(2009.12.16)

(24) 登録日 平成21年10月9日(2009.10.9)

(51) Int. Cl. F I
C 0 7 D 213/64 (2006.01) C O 7 D 213/64
A 6 1 K 31/44 (2006.01) A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/455 (2006.01) A 6 1 K 31/455
A 6 1 P 1/16 (2006.01) A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 11/00 (2006.01) A 6 1 P 11/00

請求項の数 30 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-537854 (P2000-537854)	(73) 特許権者	000206956
(86) (22) 出願日	平成11年3月19日 (1999.3.19)		大塚製薬株式会社
(65) 公表番号	特表2002-507601 (P2002-507601A)		東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(43) 公表日	平成14年3月12日 (2002.3.12)	(74) 代理人	100087701
(86) 国際出願番号	PCT/JP1999/001425		弁理士 稲岡 耕作
(87) 国際公開番号	W01999/048871	(74) 代理人	100101328
(87) 国際公開日	平成11年9月30日 (1999.9.30)		弁理士 川崎 実夫
審査請求日	平成18年2月22日 (2006.2.22)	(72) 発明者	枝松 弘士
(31) 優先権主張番号	特願平10-78083		日本国大阪府大東市曙町3-38-405
(32) 優先日	平成10年3月25日 (1998.3.25)	(72) 発明者	長濱 貴男
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		日本国千葉県市川市本北方2-5-18-207
(31) 優先権主張番号	特願平10-251552	(72) 発明者	早川 聡史
(32) 優先日	平成10年9月4日 (1998.9.4)		日本国滋賀県大津市打出浜八番9-306
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

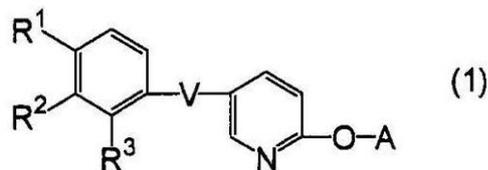
(54) 【発明の名称】 ピリジン誘導体およびこれを含有する医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

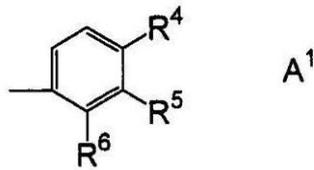
一般式(1) :

【化1】



〔式中、 R^1 はハロゲン原子またはハロゲン置換低級アルキル基を示す。 R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはハロゲン原子を示す。V は基： $-C(=O)-NH-$ 、基： $-NH-C(=O)-$ 、基： $-NH-C(=O)-NH-$ 、または基： $-CH=CH-$ を示す。A は基 A^1 ；

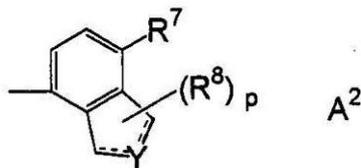
【化 2】



(式中、 R^4 は水素原子または 2 - 低級アルキル - 1, 3 - ジオキソラン基を示す。 R^5 は水素原子または 2 - 低級アルキル - 1, 3 - ジオキソラン基を示す。 R^6 は水素原子を示す。但し、 R^4 が 2 - 低級アルキル - 1, 3 - ジオキソラン基を示すとき、 R^5 は水素原子であり、また R^5 が 2 - 低級アルキル - 1, 3 - ジオキソラン基を示すとき R^4 は水素原子である。)、基 A^2 :

10

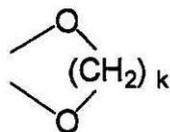
【化 3】



20

(式中、 R^7 は水素原子または低級アルキル基を示す。 R^8 は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、オキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、低級アルコキシ基、基 :

【化 4】



30

(式中、 k は 1 ~ 3 の整数を示す。) または基 : = N - O R¹⁰ (R^{10} は、水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。) を示す。 p は 1 ~ 2 の整数を示す。

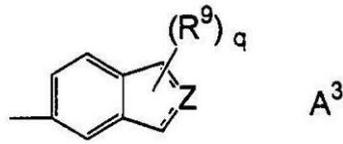
【化 5】



40

は単結合または二重結合を示す。 Y は基 : - (CH₂)_m - 、基 : = CH (CH₂)_{m-1} - または基 : - (CH₂)_{m-1} CH = を示す。 m は 1 ~ 3 の整数を示す。) または基 A^3 :

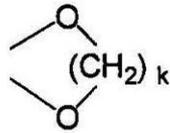
【化 6】



(式中、 R^9 は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、オキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、低級アルコキシ基、基：

10

【化 7】



(式中、 k は 1 ~ 3 の整数を示す。) または基： $=N-OR^{10}$ (R^{10} は、水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。) を示す。 q は 1 ~ 2 の整数を示す。

20

【化 8】



は単結合または二重結合を示す。 Z は基： $-(CH_2)_n-$ 、基： $=CH(CH_2)_{n-1}$ 、または基： $-(CH_2)_{n-1}CH=$ を示す。 n は 1 ~ 3 の整数を示す。)]

30

で表されるピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 2】

A が基 A^2 または基 A^3 である請求項 1 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 3】

m および n が 1 または 2 である請求項 2 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 4】

R^8 および R^9 がオキシ基または低級アルカノイルオキシ基である請求項 3 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 5】

V が基： $-C(=O)-NH-$ 、基： $-NH-C(=O)-$ 、または基： $-NH-C(=O)-NH-$ である請求項 1 記載のピリジン誘導体またはその塩。

40

【請求項 6】

A が基 A^2 または基 A^3 である請求項 5 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 7】

R^1 および R^2 がハロゲン原子である請求項 1 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 8】

R^1 がハロゲン置換低級アルキル基である請求項 1 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 9】

R^1 および R^2 がハロゲン原子である請求項 6 記載のピリジン誘導体またはその塩。

50

【請求項 10】

R¹がハロゲン置換アルキル基である請求項 6 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 11】

A が基 A²である請求項 7 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 12】

V が基： - C (= O) - N H - である請求項 11 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 13】

V が基： - N H - C (= O) - N H - である請求項 11 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 14】

A が基 A³である請求項 7 記載のピリジン誘導体またはその塩。

10

【請求項 15】

V が基： - N H - C (= O) - N H - である請求項 14 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 16】

A が基 A²である請求項 8 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 17】

A が基 A³である請求項 8 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 18】

V が基： - N H - C (= O) - である請求項 16 記載のピリジン誘導体またはその塩。

20

【請求項 19】

V が基： - N H - C (= O) - N H - である請求項 16 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 20】

V が基： - N H - C (= O) - N H - である請求項 17 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 21】

Y は基： - C H = または - C H₂ - であり、R⁷は水素原子であり、R⁸はオキシ基、低級アルカノイルオキシ基または基： - O - C H₂ - C H₂ - O - である請求項 12 記載のピリジン誘導体またはその塩。

30

【請求項 22】

Y は基： - C H = , - C H₂ - C H₂ - または - C H₂ - C H = であり、R⁷は水素原子であり、R⁸はオキシ基または低級アルカノイルオキシ基である請求項 13 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 23】

Z は基： - C H₂ - C H = であり、R⁹は低級アルカノイルオキシ基である請求項 15 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 24】

Y は基： - C H₂ - 、R⁷は水素原子であり、R⁸はオキシ基である請求項 18 記載のピリジン誘導体またはその塩。

40

【請求項 25】

Y は基： - C H₂ - 、 - C H = または - C H₂ - C H = であり、R⁷は水素原子であり、R⁸は低級アルカノイルオキシ基である請求項 19 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 26】

Z は基： - C H₂ - C H = であり、R⁹は低級アルカノイルオキシ基である請求項 20 記載のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項 27】

請求項 1 に記載の一般式 (1) の化合物またはその医薬的に許容される塩からなる医薬。

【請求項 28】

50

請求項 1 に記載の一般式 (1) の化合物またはその医薬的に許容される塩の有効量、および医薬的に許容される担体、希釈剤および / または賦形剤を有してなる線維症の予防または治療用の医薬組成物。

【請求項 2 9】

請求項 1 に記載の一般式 (1) の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、コラーゲンの過剰産生によってもたらされる線維症の抑制剤。

【請求項 3 0】

請求項 1 に記載の一般式 (1) の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする線維化阻害剤。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、コラーゲン合成を阻害する新規なピリジン誘導体またはその塩、および該化合物を含有する線維症の予防または治療に有用である医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

現在、線維症と呼ばれる疾患には、まれな疾患を含むと 130 種以上存在するといわれており、かかる線維症の代表的な疾患としては、例えば肺線維症、肝線維症、糸球体硬化症などがあげられる。

20

上記肺線維症とは一般に、炎症反応によって肺胞構築が破壊され、その結果、線維芽細胞の増殖と、コラーゲンを主とする細胞外マトリックスの過剰な増加とが起こり、肺が硬化する、肺胞領域の再構築病変のために、肺の機能が失われる疾患群をいう。

【0003】

また肝線維症とは、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝障害などの種々の肝障害による肝細胞の壊死のあと、その部位を補充するために細胞外マトリックスが増加し、肝線維化が起こる病態をいい、この病態の終末像としては、肝組織全体が萎縮し、硬化する肝硬変に至るものである。

従来、上記肝線維化を抑制する薬剤としては、銅の代謝異常により銅が肝臓に蓄積されて発病するウィルキンソン病の治療薬として知られているペニシラミンや、プロリン水素化酵素阻害剤として検討されているルフィロニル (L u f i r o n i l) 等があげられる。

30

【0004】

しかしながら、これらの薬剤は、副作用などの面および有効性の面から肝線維化を防止する薬剤としては十分でない。現時点では、肝線維化を代表とする線維症に有効な治療薬 (あるいは治療方法) は確立されておらず、線維化をきたす過程をいかに特異的に阻止するかが研究されている。

上述したように、肺組織や肝細胞において線維化をきたす過程では、コラーゲンを主とする細胞外マトリックスの過剰な増加が生じることが知られている。また肝細胞における細胞外マトリックスの増加は、主として類洞壁 D i s s e 腔内で起こり、肝臓の間葉系細胞である伊東細胞がその産生源の中心であることも知られている。

40

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

従って、肝臓や肺などにおける線維化を抑制するには、細胞外マトリックス (すなわちコラーゲン) の過剰な増加を抑制することが重要である。

そこで、本発明の目的は、コラーゲンの産生を抑制する効果に優れた新規な化合物、およびそれを含有し線維症の予防または治療に有用である医薬を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、下記の一般式 (1) で表されるピリジン誘導体およびその医薬的に許容される塩が、コラーゲン産生を抑制する効果に

50

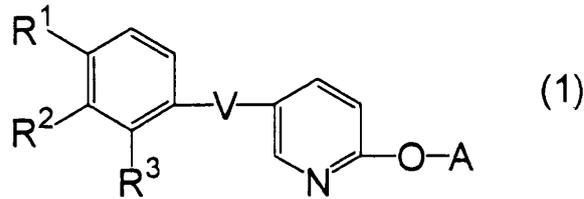
優れているという知見を得て、本発明を完成するに至ったのである。

かくして、本発明は主として、

(1) 一般式(1) :

【0007】

【化9】



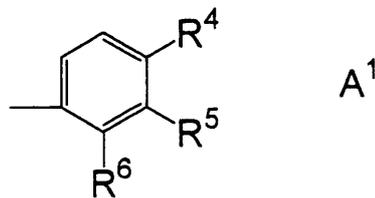
10

【0008】

[式中、 R^1 はハロゲン原子またはハロゲン置換低級アルキル基を示す。 R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子またはハロゲン原子を示す。Vは基： $-C(=O)-NH-$ 、基： $-NH-C(=O)-$ 、基： $-NH-C(=O)-NH-$ または基： $-CH=CH-$ を示す。Aは基 A^1 :

【0009】

【化10】



20

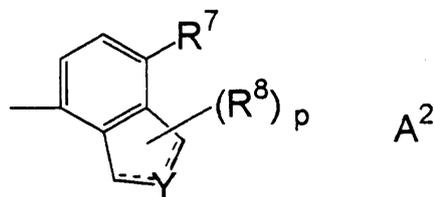
【0010】

(式中、 R^4 は水素原子、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、2 - 低級アルキル - 1, 3 - ジオキソラン基またはヒドロキシ置換低級アルキル基を示す。 R^5 は水素原子、2 - 低級アルキル - 1, 3 - ジオキソラン基、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。 R^6 は水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。)、基 A^2 :

30

【0011】

【化11】



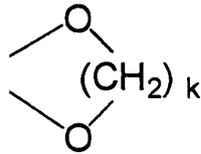
40

【0012】

(式中、 R^7 は水素原子または低級アルキル基を示す。 R^8 は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、オキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、低級アルコキシ基、基 :

【0013】

【化12】



【 0 0 1 4 】

(式中、kは1～3の整数を示す。)または基： $=N-OR^{10}$ (R^{10} は、水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。)を示す。pは1～2の整数を示す。

10

【 0 0 1 5 】

【化13】



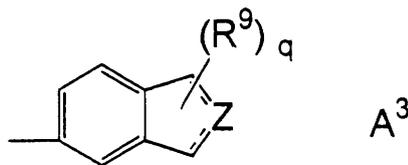
【 0 0 1 6 】

は単結合または二重結合を示す。Yは基： $-(CH_2)_m-$ 、基： $=CH(CH_2)_{m-1}$ - または基： $-(CH_2)_{m-1}CH=$ を示す。mは1～3の整数を示す。)または基 A^3 :

20

【 0 0 1 7 】

【化14】



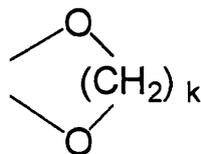
30

【 0 0 1 8 】

(式中、 R^9 は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、オキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、低級アルコキシ基、基：

【 0 0 1 9 】

【化15】



40

【 0 0 2 0 】

(式中、kは1～3の整数を示す。)または基： $=N-OR^{10}$ (R^{10} は、水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。)を示す。qは1～2の整数を示す。

【 0 0 2 1 】

【化16】

—
—
—

【 0 0 2 2 】

は単結合または二重結合を示す。Zは基： $-(CH_2)_n-$ 、基： $=CH(CH_2)_{n-1}$
- または基： $-(CH_2)_{n-1}CH=$ を示す。nは1～3の整数を示す。)]、またはその塩、

10

(2) 請求項1に記載の一般式(1)の化合物を含有する医薬またはその医薬的に許容される塩、

(3) 請求項1に記載の一般式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩の有効量、および医薬的に許容される担体、希釈剤及び/または賦形剤を有してなる線維症の予防または治療のための医薬組成物。

【 0 0 2 3 】

(4) 請求項1に記載の一般式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩の医薬的有効量をほ乳動物に投与することを特徴とするコラーゲンの過剰産生によってもたらされる線維症の抑制方法に関する。

上記ピリジン誘導体(1) またはその医薬的に許容される塩は、上述したように、コラーゲン産生を抑制する効果に優れており、しかも薬効の作用持続時間が長く、血中移行性が良好であると共に、毒性が低いという特性を有するものである。

20

【 0 0 2 4 】

従って、本発明のピリジン誘導体(1) またはその塩は、コラーゲンの過剰な産生によって生じる線維化を伴う疾患、例えば(i) 突発性および間質性肺線維症、塵肺、ARDS、肝線維症、新生児肝線維症、肝硬変、膵膿疱性線維症、骨髄線維症などの臓器疾患、(ii) 強皮症、象皮病、モルフエア、外傷や術後の肥厚瘢痕、火傷後のケロイドなどの皮膚疾患、(iii) 粥状硬化症、動脈硬化症などの血管性の疾患、(iv) 糖尿病網膜症、水晶体後部線維症増殖症、角膜移植に伴う血管新生、緑内障、増殖性硝子体網膜症、術後の角膜瘢痕などの眼科疾患、(v) 萎縮腎症、腎硬化症、腎線維症、間質性腎症、IgA腎症、糸球体硬化症、膜増殖性腎炎、糖尿病性腎症、慢性間質性腎炎、慢性糸球体腎炎などの性腎不全等の腎疾患、(vi) リウマチ性関節炎、慢性関節炎、骨関節炎等の、軟骨または骨における疾患の治療薬に有効である。

30

【 0 0 2 5 】

中でも、本発明のピリジン誘導体(1) 及びその塩は、上記(i) で例示した臓器疾患に伴う線維化を抑制する効果に優れており、肺線維症、肝線維症の予防または治療薬として好適である。

本発明の前記一般式(1) で表されるピリジン誘導体には、例えば、以下の化合物が含まれる。

(1-1) $R^1 \sim R^3$ 、 $R^7 \sim R^{10}$ 、m、n、p、q、k、V、YおよびZは、前記一般式(1) における定義と同じであり、Aは基 A^2 または基 A^3 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

40

【 0 0 2 6 】

(1-2) $R^1 \sim R^6$ およびVは、前記一般式(1) における定義と同じであり、Aは基 A^1 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-3) $R^1 \sim R^3$ 、 $R^7 \sim R^8$ 、m、p、k、VおよびYは、前記一般式(1) における定義と同じであり、Aは基 A^2 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-4) $R^1 \sim R^3$ 、 $R^9 \sim R^{10}$ 、n、q、k、VおよびZは、前記一般式(1) における定義と同じであり、Aは基 A^3 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

50

【 0 0 2 7 】

(1-5) $R^1 \sim R^{10}$ 、 m 、 n 、 p 、 q 、 k 、 A 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - C(=O) - NH -、- NH - C(=O) - NH - または - NH - C(=O) - であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-6) $R^1 \sim R^{10}$ 、 m 、 n 、 p 、 q 、 k 、 A 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - C(=O) - NH - であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【 0 0 2 8 】

(1-7) $R^1 \sim R^{10}$ 、 m 、 n 、 p 、 q 、 k 、 A 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - NH - C(=O) - NH - であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

10

(1-8) $R^1 \sim R^{10}$ 、 m 、 n 、 p 、 q 、 k 、 A 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - NH - C(=O) - であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【 0 0 2 9 】

(1-9) $R^1 \sim R^3$ 、 $R^1 \sim R^{10}$ 、 n 、 m 、 p 、 q 、 k 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - NH - C(=O) - NH - であり、 A は基 A^2 または基 A^3 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-10) $R^1 \sim R^6$ は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - NH - C(=O) - であり、 A は基 A^1 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

20

【 0 0 3 0 】

(1-11) $R^1 \sim R^3$ 、 R^7 、 R^8 、 m 、 p 、 k および Y は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - NH - C(=O) - NH - であり、 A は基 A^2 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-12) $R^1 \sim R^3$ 、 R^7 、 R^8 、 m 、 p 、 k および Y は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - NH - C(=O) - であり、 A は基 A^2 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【 0 0 3 1 】

(1-13) $R^1 \sim R^3$ 、 R^9 、 R^{10} 、 q 、 k 、 n および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - NH - C(=O) - NH - であり、 A は基 A^3 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

30

(1-14) $R^1 \sim R^3$ 、 $R^7 \sim R^{10}$ 、 n 、 m 、 p 、 q 、 k 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - C(=O) - NH - であり、 A が基 A^2 または基 A^3 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【 0 0 3 2 】

(1-15) $R^1 \sim R^6$ は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - C(=O) - NH - であり、 A は基 A^1 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-16) $R^1 \sim R^3$ 、 R^7 、 R^8 、 m 、 p 、 k および Y は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - C(=O) - NH - であり、 A は基 A^2 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

40

【 0 0 3 3 】

(1-17) $R^1 \sim R^3$ 、 R^9 、 R^{10} 、 n 、 q 、 k および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 V は基 - C(=O) - NH - であり、 A は基 A^3 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-18) $R^3 \sim R^{10}$ 、 n 、 m 、 p 、 q 、 k 、 V 、 Y 、 Z および A は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 はハロゲン原子であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【 0 0 3 4 】

(1-19) $R^2 \sim R^{10}$ 、 n 、 m 、 p 、 q 、 k 、 V 、 Y 、 Z および A は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であるピリジン誘導体または

50

その医薬的に許容される塩。

(1-20) R^2 、 R^3 、 $R^7 \sim R^{10}$ 、 n 、 m 、 p 、 q 、 k 、 V 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であり、 A は基 A^2 または基 A^3 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0035】

(1-21) R^2 、 $R^3 \sim R^6$ は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であり、 A は基 A^1 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-22) R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 m 、 p 、 k 、 V および Y は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であり、 A は基 A^2 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

10

【0036】

(1-23) R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 n 、 q 、 k 、 V および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であり、 A は基 A^3 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-24) R^3 、 $R^7 \sim R^{10}$ 、 n 、 m 、 p 、 q 、 k 、 V 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 がハロゲン原子であり、 A は基 A^2 または基 A^3 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0037】

(1-25) $R^3 \sim R^6$ および V は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 がハロゲン原子であり、 A は基 A^1 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

20

(1-26) R^3 、 R^7 、 R^8 、 m 、 p 、 k 、 V および Y は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 はハロゲン原子であり、 A は基 A^2 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0038】

(1-27) R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 n 、 q 、 k 、 V および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 はハロゲン原子であり、 A は基 A^3 であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-28) R^2 、 R^3 、 $R^7 \sim R^{10}$ 、 n 、 m 、 p 、 q 、 k 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であり、 A は基 A^2 または基 A^3 であり、 V が基 - C(=O) - NH - であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

30

【0039】

(1-29) $R^2 \sim R^6$ は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 がハロゲン置換低級アルキル基であり、 A は基 A^1 であり、 V は基 - C(=O) - NH - であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-30) R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 m 、 p 、 k および Y は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であり、 A は基 A^2 であり、 V が基 - C(=O) - NH - であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

40

【0040】

(1-31) R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 n 、 q 、 k および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であり、 A は基 A^3 であり、 V は基 - C(=O) - NH - であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-32) R^3 、 $R^7 \sim R^{10}$ 、 n 、 m 、 p 、 q 、 k 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 はハロゲン原子であり、 A は基 A^2 または基 A^3 であり、 V は基 - C(=O) - NH - であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0041】

(1-33) $R^3 \sim R^6$ は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 はハ

50

ロゲン原子であり、Aは基 A^1 であり、Vは基 $-C(=O)-NH-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-34) R^3 、 R^7 、 R^8 、 m 、 p 、 k および Y は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 はハロゲン原子であり、Aは基 A^2 であり、Vは基 $-C(=O)-NH-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0042】

(1-35) R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 n 、 q 、 k および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 はハロゲン原子であり、Aは基 A^3 であり、Vは基 $-C(=O)-NH-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-36) R^2 、 R^3 、 $R^7 \sim R^{10}$ 、 n 、 m 、 p 、 q 、 k 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であり、Aは基 A^2 または基 A^3 であり、Vは基 $-NH-C(=O)-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

10

【0043】

(1-37) R^2 、 R^3 、 $R^7 \sim R^{10}$ 、 n 、 m 、 p 、 q 、 k 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であり、Aは基 A^2 または基 A^3 であり、Vは基 $-NH-C(=O)-NH-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-38) $R^2 \sim R^6$ は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 がハロゲン置換低級アルキル基であり、Aは基 A^1 であり、Vは基 $-NH-C(=O)-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

20

【0044】

(1-39) R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 m 、 p 、 k および Y は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であり、Aは基 A^2 であり、Vが基 $-NH-C(=O)-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-40) R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 m 、 p 、 k および Y は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であり、Aは基 A^2 であり、Vが基 $-NH-C(=O)-NH-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0045】

(1-41) R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 n 、 q 、 k および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン置換低級アルキル基であり、Aは基 A^3 であり、Vは基 $-NH-C(=O)-NH-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

30

(1-42) R^3 、 $R^7 \sim R^{10}$ 、 n 、 m 、 p 、 q 、 k 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 はハロゲン原子であり、Aは基 A^2 または基 A^3 であり、Vは基 $-NH-C(=O)-NH-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0046】

(1-43) $R^3 \sim R^6$ は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 がハロゲン原子であり、Aは基 A^1 であり、Vは基 $-NH-C(=O)-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

40

(1-44) R^3 、 R^7 、 R^8 、 m 、 p 、 k および Y は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 がハロゲン原子であり、Aは基 A^2 であり、Vは基 $-NH-C(=O)-NH-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0047】

(1-45) R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 n 、 q 、 k および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 および R^2 はハロゲン原子であり、Aは基 A^3 であり、Vは基 $-NH-C(=O)-NH-$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-46) $R^1 \sim R^3$ 、 $R^7 \sim R^9$ 、 p 、 q 、 k 、 V 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、Aは基 A^2 または基 A^3 であり、 m または n は1であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

50

【 0 0 4 8 】

(1-47) $R^1 \sim R^3$ 、 R^7 、 R^8 、 p 、 k 、 V および Y は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 A は基 A^2 であり、 m は1であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-48) $R^1 \sim R^3$ 、 R^9 、 R^{10} 、 q 、 k 、 V および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 A は基 A^3 であり、 n は1であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【 0 0 4 9 】

(1-49) $R^1 \sim R^3$ 、 R^7 、 p 、 q 、 k 、 V 、 Y および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 A は基 A^2 または基 A^3 であり、 m および n は1であり、 R^8 および R^9 はオキソ基であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

10

(1-50) $R^1 \sim R^3$ 、 R^7 、 p 、 q 、 k 、 V および Z は、前記一般式(1)における定義と同じであり、 A は基 A^2 または基 A^3 であり、 m および n は1であり、 R^8 および R^9 は低級アルカノイルオキシ基であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【 0 0 5 0 】

(1-51) R^1 はハロゲン原子、 R^2 はハロゲン原子、 R^3 は水素原子、 V は基： $-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^2 であり、 R^7 は水素原子であり、 R^8 はオキソ基、低級アルカノイルオキシ基またはヒドロキシル基であり、 Y は基： $-(CH_2)_m-$ または $-(CH_2)_{m-1}CH=$ であり、 m は1であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

20

(1-52) R^1 はハロゲン置換低級アルキル基、 R^2 は水素原子、 R^3 は水素原子、 V は基： $-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^2 であり、 R^7 が水素原子であり、 R^8 はオキソ基または低級アルカノイルオキシ基、 Y が基： $-(CH_2)_m-$ または $-(CH_2)_{m-1}CH=$ であり、 m は1であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【 0 0 5 1 】

(1-53) R^1 はハロゲン原子、 R^2 はハロゲン原子、 R^3 は水素原子、 V が基： $-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^2 であり、 R^7 は水素原子であり、 R^8 はオキソ基または低級アルカノイルオキシ基、 Y は基： $-(CH_2)_m-$ または $-(CH_2)_{m-1}CH=$ であり、 m は2であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-54) R^1 はハロゲン原子、 R^2 はハロゲン原子、 R^3 は水素原子、 V が基： $-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^2 であり、 R^7 が水素原子であり、 R^8 はオキソ基または低級アルカノイルオキシ基、 Y は基： $-(CH_2)_m-$ または $-(CH_2)_{m-1}CH=$ であり、 m は3であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

30

【 0 0 5 2 】

(1-55) R^1 はハロゲン原子、 R^2 はハロゲン原子、 R^3 は水素原子、 V が基： $-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^1 であり、 R^4 は2-低級アルキル-1,3-ジオキサラン基であり、 R^5 は水素原子であり、 R^6 は水素原子であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-56) R^1 はハロゲン原子、 R^2 はハロゲン原子、 R^3 は水素原子、 V は基： $-NH-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^2 であり、 R^7 は水素原子、 R^8 はオキソ基または低級アルカノイルオキシ基、 Y は基： $-(CH_2)_m-$ または $-(CH_2)_{m-1}CH=$ であり、 m は1または2であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

40

【 0 0 5 3 】

(1-57) Z は前記一般式(1)における定義と同じであり、 R^1 はハロゲン原子、 R^2 はハロゲン原子、 R^3 は水素原子であり、 V が基： $-NH-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^3 であり、 R^9 はオキソ基または低級アルカノイルオキシ基、 n は1であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-58) R^1 はハロゲン置換低級アルキル基、 R^2 は水素原子、 R^3 は水素原子、 V が基： $-NH-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^2 であり、 R^7 は水素原子、 R^8 はオキソ基または低級アルカノイルオキシ基、 Y は基： $-(CH_2)_m-$ であり、 m は1である

50

ピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0054】

(1-59) R^1 はハロゲン置換低級アルキル基、 R^2 は水素原子、 R^3 は水素原子、 V が基： $-NH-C(=O)-$ であり、 A は基 A^2 であり、 R^7 は水素原子、 R^8 はオキソ基または低級アルカノイルオキシ基、 Y は基： $-(CH_2)_m-$ であり、 m は1であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-60) R^1 はハロゲン原子、 R^2 はハロゲン原子、 R^3 は水素原子、 V は基： $-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^2 であり、 R^7 は水素原子、 R^8 は水素原子、 Y は基： $=CH(CH_2)_{m-1}-$ または基： $-(CH_2)_{m-1}CH=$ であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0055】

(1-61) R^1 はハロゲン原子、 R^2 はハロゲン原子、 R^3 は水素原子、 V は基： $-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^1 であり、 R^4 は水素原子、 R^5 は低級アルキル基、 R^6 は低級アルキル基であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-62) R^1 はハロゲン原子、 R^2 はハロゲン原子、 R^3 は水素原子、 V は基： $-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^1 であり、 R^4 は低級アルカノイル基、 R^5 は水素原子、 R^6 は水素原子であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0056】

(1-63) R^1 はハロゲン原子、 R^2 はハロゲン原子、 R^3 は水素原子、 V は基： $-NH-C(=O)-$ であり、 A は基 A^1 であり、 R^4 は低級アルカノイル基、 R^5 は水素原子、 R^6 は水素原子であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-64) R^1 はハロゲン置換低級アルキル基、 R^2 は水素原子、 R^3 は水素原子、 V は基： $-NH-C(=O)-$ であり、 A は基 A^1 であり、 R^4 は低級アルカノイル基、 R^5 は水素原子、 R^6 は水素原子であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0057】

(1-65) R^1 はハロゲン置換低級アルキル基、 R^2 は水素原子、 R^3 は水素原子、 V は基： $-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^1 であり、 R^4 は低級アルカノイル基、 R^5 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^6 は水素原子であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

(1-66) R^1 はハロゲン原子、 R^2 はハロゲン原子、 R^3 は水素原子、 V は基： $-C(=O)-NH-$ であり、 A は基 A^2 であり、 Y は基： $-(CH_2)_m-$ 、 m は1であり、 R^7 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^8 は水素原子であるピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0058】

【発明の実施の形態】

前記一般式(1)において示される各基をより具体的に説明すると次のとおりである。

低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素数が1~6の直鎖または分枝鎖アルキル基があげられる。

【0059】

ヒドロキシ置換低級アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル等の、アルキル部分の炭素数が1~6の直鎖または分枝鎖のアルキル基であるヒドロキシ低級アルキル基があげられる。

【0060】

ハロゲン置換低級アルキル基としては、例えばモノクロルメチル、モノブロモメチル、モノヨードメチル、モノフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、ジヨードメチル、ジフルオロメチル、トリクロルメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル、トリフルオロメチル、モノクロルエチル、モノブロモエチル、モノヨードエチル、ジクロロエ

10

20

30

40

50

チル、ジブromoエチル、ジフルオロエチル、ジクロロブチル、ジヨードブチル、ジフルオロブチル、クロロヘキシル、ブromoヘキシル、フルオロヘキシル等の、1～3個のハロゲン原子が置換した炭素数が1～6のアルキル基があげられる。

【0061】

2 - 低級アルキル - 1, 3 - ジオキソラン基としては、例えば2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン、2 - エチル - 1, 3 - ジオキソラン、2 - プロピル - 1, 3 - ジオキソラン、2 - ブチル - 1, 3 - ジオキソラン、2 - ヘキシル - 1, 3 - ジオキソラン等の、アルキル部分の炭素数が1～6のアルキル基である2 - 低級アルキル - 1, 3 - ジオキソラン基があげられる。

ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。

10

【0062】

低級アルカノイルオキシ基および低級アルカノイル基のアルカノイル部分としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ペンタノイル、ヘキサノイル等の、アルキル部分の炭素数が1～6の直鎖または分枝鎖アルカノイル基があげられる。

アロイルオキシ基のアロイル部分としては、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル、サリチロイル、アニソイル、フェナントイルなどがあげられる。

【0063】

低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t - ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の炭素数が1～6の直鎖または分枝鎖アルコキシ基があげられる。

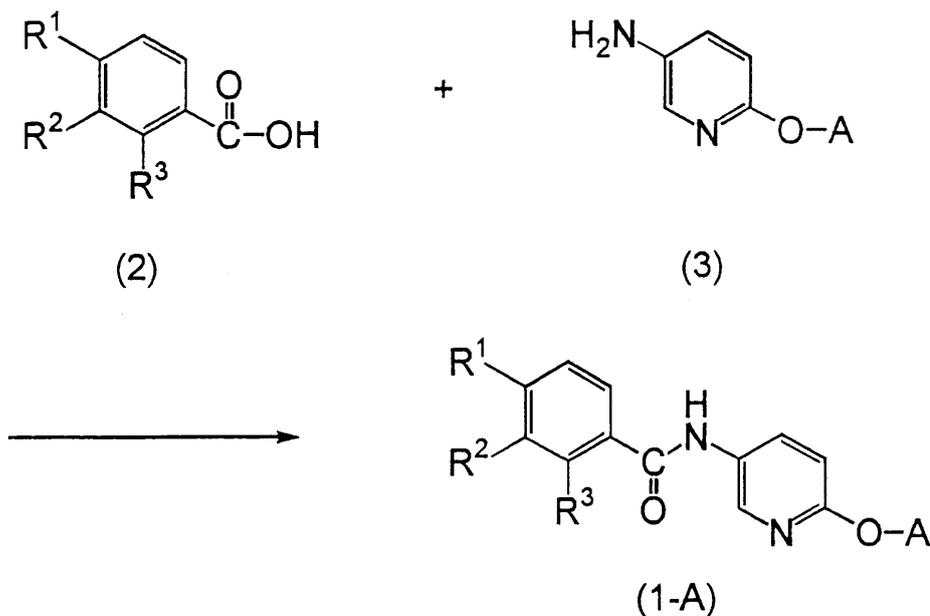
20

次に、本発明のピリジン誘導体(1)の製造方法を説明する。

反応工程式(1-a)：

【0064】

【化17】



30

40

【0065】

(式中、R¹、R²、R³およびAは前記と同じである。)

この反応は、前記Vが - C(=O) - NH - である本発明のピリジン誘導体(1-A)を得る方法である。すなわち、無溶媒または適当な溶媒中でカルボン酸(2)と3 - アミノピリジン誘導体(3)とを、縮合剤である塩酸1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどの水溶性カルボジイミドや、N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミ

50

ド(DCC)などのカルボジイミドを用いて縮合させることにより、上記ピリジン誘導体(1-A)が得られる。

【0066】

その際、第三級アミンを添加すると、前記アミン化合物(3)の塩基性が向上するため、反応が促進する。

また本発明では、上記カルボジイミドに代えて、例えばイソブチルクロロホルメート、ジフェニルホスフィニッククロライド、カルボニルジイミダゾールなどの縮合剤を使用してもよい。

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、トルエン、1,2-ジメトキシエタン等の不活性溶媒があげられる。

10

【0067】

上記第三級アミンとしては、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、キノリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられる。

化合物(2)に対する縮合剤の使用割合は、少なくとも1倍モル量、好ましくは1~5倍モル量用いるのがよい。

化合物(2)に対する3-アミノピリジン誘導体(3)の使用割合は、少なくとも1倍モル量、好ましくは1~5倍モル量用いるのがよい。

20

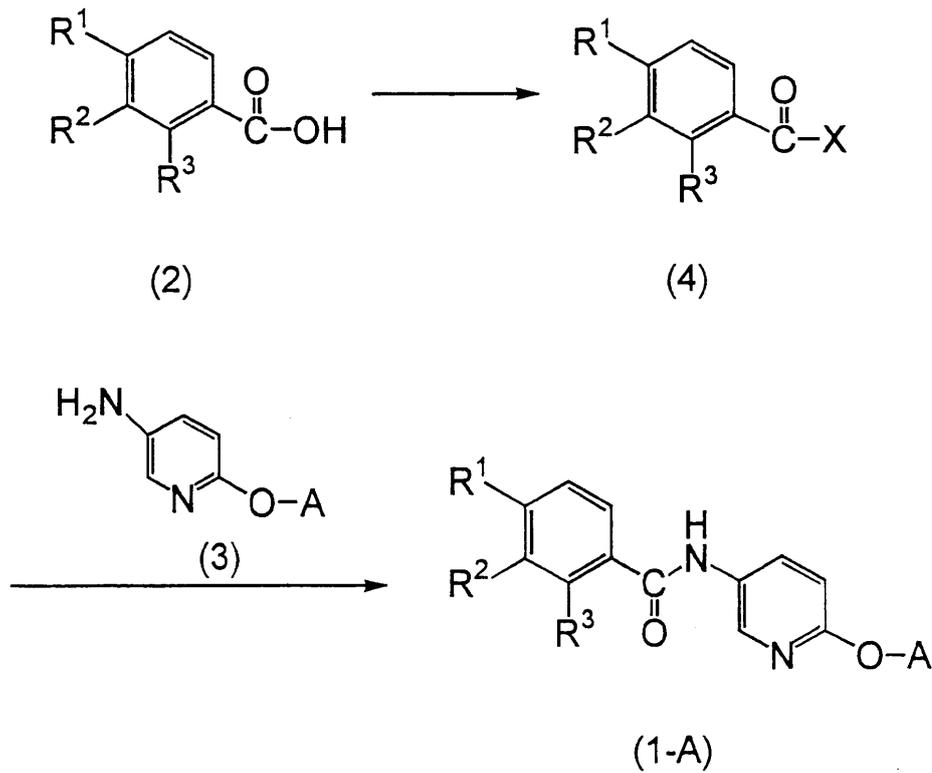
【0068】

反応は通常、-20~180 程度、好ましくは0~150 にて行われ、カルボン酸(2)に縮合剤を加えてから5分~3時間、さらに3-アミノピリジン誘導体(3)を加えてから30分~30時間程度で終了する。

反応工程式(1-b) :

【0069】

【化18】



10

20

【0070】

(式中、 $R^1 \sim R^3$ および A は前記と同じである。X はハロゲン原子を示す。)
 この反応は、上記ピリジン誘導体(1-A)を得る他の方法である。すなわち、カルボン酸(2)を無溶媒または適当な溶媒中でハロゲン化剤と反応させることにより酸ハロゲン化物(4)を得、ついでこの酸ハロゲン化物(4)に3-アミノピリジン誘導体(3)を反応させることによって得ることができる。

30

その際、第三級アミンを添加することにより、反応系よりハロゲン化水素が除去されて反応が促進する。

【0071】

この反応で用いられる溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジメチルホルムアミド(DMF)などがあげられる。

また、上記ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニル等のハロゲン化チオニル、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、三塩化リン、三臭化リン等のハロゲン化リンなどがあげられる。

40

【0072】

カルボン酸(2)に対するハロゲン化剤の使用量は、少なくとも等モル量、好ましくは1~5倍モル量である。

酸ハロゲン化物(4)に対する3-アミノピリジン誘導体(3)の使用量は、少なくとも1倍モル量、好ましくは1~5倍モル量である。

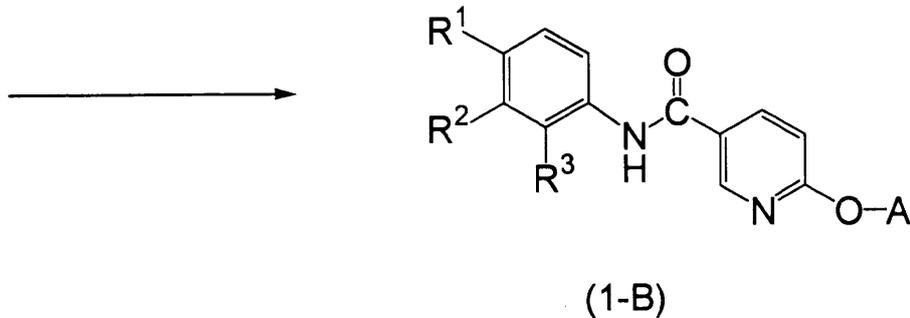
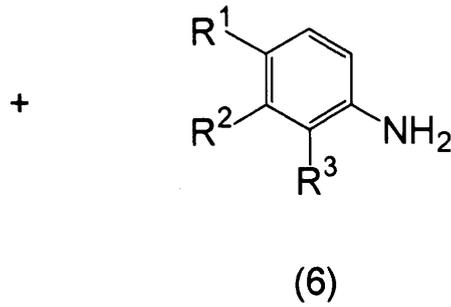
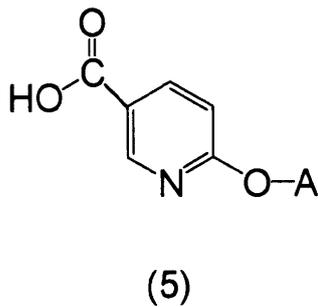
反応は、 $-20 \sim 180$ 程度、好ましくは $0 \sim 150$ にて行われ、5分~30時間で終了する。

反応工程式(11)：

【0073】

【化19】

50



10

20

【0074】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびAは前記と同じである。)

この反応は、前記Vが $-NH-C(=O)-$ である本発明のピリジン誘導体(1-B)を得る方法である。すなわち、ピリジンカルボン酸(5)とアニリン誘導体(6)とを、上記反応工程式(I-a)に記載の方法に従い反応させることにより、本発明のピリジン誘導体(1-B)を得るものである。

使用する溶媒、第三級アミンおよび縮合剤としては、上記反応工程式(I-a)で例示したものがあげられる。

【0075】

ピリジンカルボン酸(5)に対する縮合剤の使用割合は、少なくとも1倍モル量、好ましくは1~5倍モル量用いるのがよい。

ピリジンカルボン酸(5)に対するアニリン誘導体(6)の使用割合は、少なくとも1倍モル量、好ましくは1~5倍モル量用いるのがよい。

反応は通常、 $-20 \sim 180$ 程度、好ましくは $0 \sim 150$ にて行われ、ピリジンカルボン酸(5)に縮合剤を加えてから5分~3時間、さらにアニリン誘導体(6)を加えてから30分~30時間程度で終了する。

【0076】

なお、本発明のピリジン誘導体(1)において、下記 1 ~ 2 のピリジン誘導体は、前記 R^8 の少なくとも一つがオキソ基であるピリジン誘導体(1-a)または前記 R^9 の少なくとも一つがオキソ基であるピリジン誘導体(1-a')を還元することにより製造してもよい。

1 前記A中の基 A^2 におけるYが基： $-(CH_2)_m-$ であって、かつ R^8 の少なくとも一つがヒドロキシル基であるピリジン誘導体(1-b)

2 前記A中の基 A^3 におけるZが基： $-(CH_2)_n-$ であって、かつ R^9 の少なくとも一つがヒドロキシル基であるピリジン誘導体(1-b')

例えば、上記 1 のピリジン誘導体(1-b)は、下記反応工程式(III-a)に示すように、 R^8 の少なくとも一つがオキソ基であるピリジン誘導体(1-a)を、適当な溶媒中にて還元することにより、得られる。

反応工程式(III-a)：

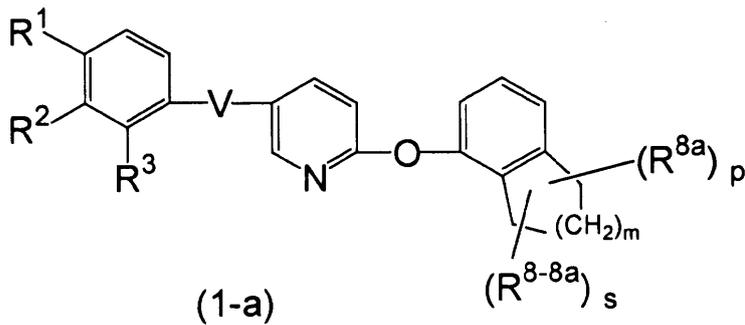
30

40

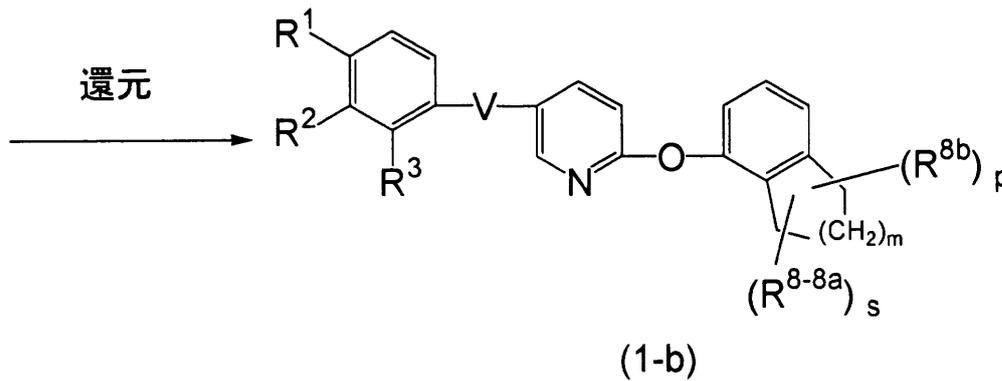
50

【 0 0 7 7 】

【 化 2 0 】



10



20

【 0 0 7 8 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 V 、 p および m は前記と同じである。 R^{8a} はオキシ基を示す。 R^{8-8a} は、前記 R^8 から R^{8a} を除いた基を示す。 s は0または1を示す。但し、 n が2であるとき、 s は0を示す。 R^{8b} はヒドロキシ基を示す。) なお、上記反応式においては、 A が基 A^2 である場合を例示したが、 A が A^3 である場合も同様に実施できる。以下の反応式においても、 A が基 A^2 である場合を記載するが、基 A^3 である化合物にもそれに対応する反応式で合成できる。

30

【 0 0 7 9 】

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素などがあげられる。

還元の方法としては、適当な溶媒中にて接触還元法あるいは、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、ジボラン、ラネーニッケルなどの還元剤を使用する方法があげられる。

40

【 0 0 8 0 】

ピリジン誘導体(1-a)に対する還元剤の使用割合は、オキシ基(R^{8a})が一つの場合には、通常、0.25~5倍モル量、好ましくは1~3倍モル量、また、オキシ基(R^{8a})が二つの場合には通常、2~10倍モル量、好ましくは2~6倍モル量である。反応は、通常0~30にて行われ、1~30時間程度で終了する。

また、本発明のピリジン誘導体(1)において、前記A中の基 A^2 における R^8 または基 A^3 における R^9 が、基： $=N-OR^{10}$ (R^{10} は、水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。)である場合にも、上記の R^8 または R^9 がオキシ基であるピリジン誘導体(1-a)または(1-a')を出発原料として用いて製造してもよい。

50

【 0 0 8 1 】

例えば基 A² における R⁸ を例にあげて、基： = N - O R¹⁰ 中の R¹⁰ が水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基であるピリジン誘導体(1-f-1) ~ (1-f-3) の製造方法を順に説明する。

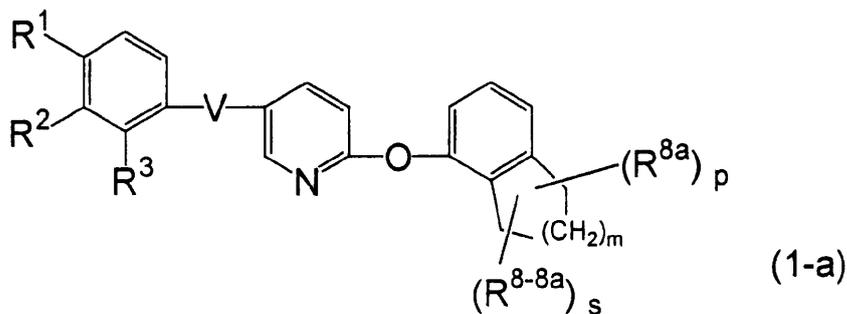
まず R⁸ が基： = N - O H (R¹⁰ が水素原子である) であるピリジン誘導体(1-f-1) は、下記反応工程式(III-b) に示すように、前記ピリジン誘導体(1-a) とヒドロキシルアミン・塩酸塩とを適当な溶媒中、塩基存在下で反応させることにより、得られる。

反応工程式(III-b) :

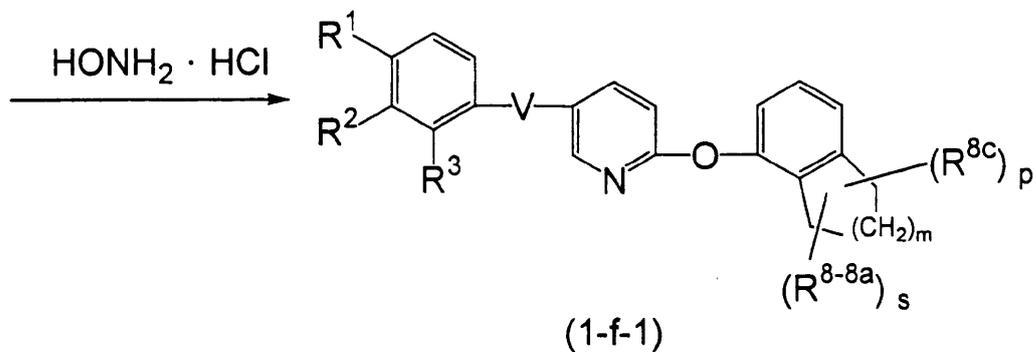
【 0 0 8 2 】

【 化 2 1 】

10



20



30

【 0 0 8 3 】

(式中、R¹、R²、R³、V、R^{8a}、R^{8-8a}、p、mおよびsは前記と同じである。R^{8c}は基： = N - O Hを示す。)

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、酢酸、水などがあげられる。

40

【 0 0 8 4 】

塩基としては、例えばトリエチルアミン等のトリアルキルアミン、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物や、ピリジン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、酢酸ナトリウム、ピペリジンなどがあげられる。これら塩基の使用割合はピリジン誘導体(1-a)に対して1~100倍モル量、好ましくは2~10倍モル量である。

【 0 0 8 5 】

ピリジン誘導体(1-a)に対するヒドロキシルアミン・塩酸塩の使用割合は、1~50倍モル量、好ましくは2~10倍モル量である。反応は、通常-20~150にて行われ、

50

5分～24時間程度で終了する。

次に、 R^8 が基： $=N-OR^{10a}$ (R^{10a} は低級アルキル基を示す。)であるピリジン誘導体(1-f-2)は、上記ヒドロキシルアミン・塩酸塩に代えて、 O -アルキルヒドロキシルアミン・塩酸塩を用いる以外は反応工程式(III-b)に記載の方法と同様にして反応を行うことにより、製造することができる。

【0086】

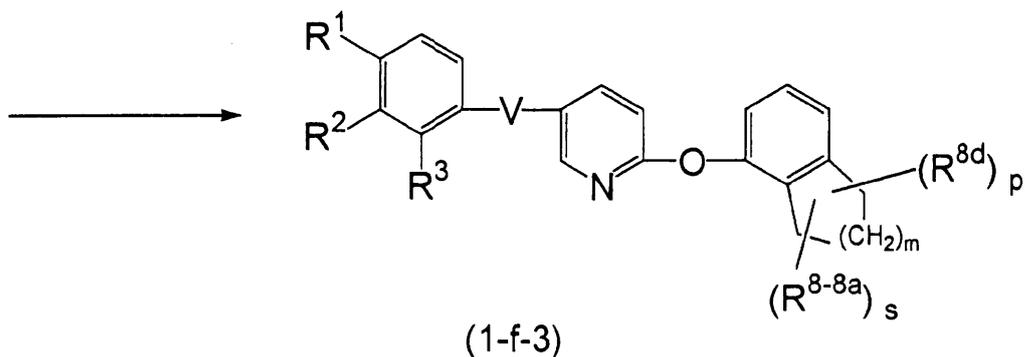
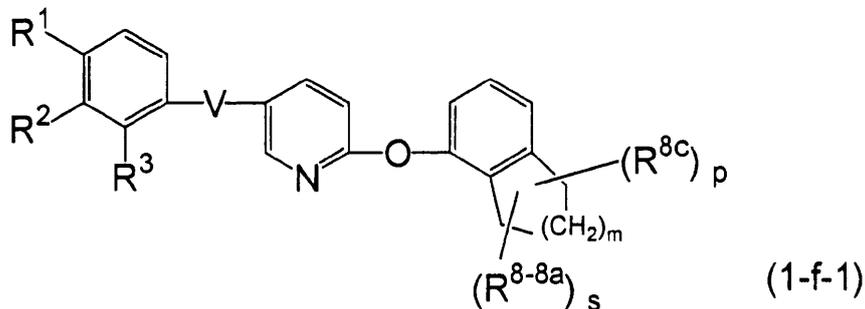
例えば、上記ピリジン誘導体(1-f-2)において、 R^{10a} がメチル基であるピリジン誘導体(1-f-21)は、上記ヒドロキシルアミン・塩酸塩に代えて、 O -メチルヒドロキシルアミン・塩酸塩を用いて同様に反応を行うことにより、製造することができる。

そして、 R^8 が基： $=N-OR^{10b}$ (R^{10b} は低級アルカノイル基を示す。)であるピリジン誘導体(1-f-3)は、前述の反応工程式(III-b)に記載の方法に従い、 R^8 がオキソ基であるピリジン誘導体(1-a)からピリジン誘導体(1-f-1)を得、ついでこのピリジン誘導体(1-f-1)を、下記反応工程式(III-c)に示すように、適当な溶媒中にてアシル化剤と反応させることにより、得られる。その際、第三級アミンを添加すると、上記ピリジン誘導体(1-f-1)の塩基性が高まるため、反応が促進する。

反応工程式(III-c)：

【0087】

【化22】



【0088】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 V 、 R^{8c} 、 R^{8-8a} 、 p 、 m および s は前記と同じである。 R^{8d} は基： $=N-OR^{10b}$ (R^{10b} は前記と同じである)を示す。)

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジメチルホルムアミドなどがあげられる。

【0089】

上記アシル化剤としては、 R^{10b} の低級アルカノイル基に対応する、酸無水物または酸ハロゲン化物などがあげられ、無水酢酸、ハロゲン化アセチル、ハロゲン化プロピオニル、

ハロゲン化イソブチリル、ハロゲン化ピバロイル、ハロゲン化ヘキサノイルなどが例示される。

具体的に説明すると、上記ピリジン誘導体(1-f-3)において、 R^{10b} がアセチル基であるピリジン誘導体(1-f-31)を得るには、上記アシル化剤として無水酢酸や、塩化アセチル、フッ化アセチル、ヨウ化アセチル、臭化アセチル等のハロゲン化アセチルなどを使用すればよい。

【0090】

上記第三級アミンは、例えばトリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、キノリン、ルチジン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾールなどがあげられる。

ピリジン誘導体(1-f-1)に対するアシル化剤の使用割合は、 R^{8c} が一つの場合には、通常1~20倍モル量、好ましくは1~5倍モル量、また、 R^{8c} が二つの場合には、通常2~40倍モル量、好ましくは2~10倍モル量である。反応は、通常-20~150℃にて行われ、5分~24時間程度で終了する。

【0091】

なお、基 A^3 における R^9 が、基： $=N-OR^{10}$ (R^{10} は前記と同じである)であるピリミジン誘導体(1-f'-1)~(1-f'-3)は、ピリジン誘導体(1-a)に代えてピリジン誘導体(1-a')を用いる以外は、上記反応工程式(III-b)および(III-c)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、製造することができる。

また、本発明のピリジン誘導体(1)において、下記3~4に示すピリジン誘導体は、基 A^2 におけるYが基： $-(CH_2)_m-$ であって、かつ R^8 の少なくとも一つがヒドロキシル基であるピリジン(1-g)、もしくは前記基 A^3 におけるYが基： $-(CH_2)_n-$ であって、かつ R^9 の少なくとも一つがヒドロキシル基であるピリジン(1-g')を出発原料として使用し、適当な溶媒中にて脱水反応を行って製造してもよい。

【0092】

3 前記A中の基 A^2 におけるYが基： $=CH(CH_2)_{m-1}-$ 、または基： $-(CH_2)_{m-1}CH=$ であって、かつ、 R^8 の少なくとも一つが水素原子であるピリジン誘導体(1-c)。

4 前記A中の基 A^3 におけるZが基： $=CH(CH_2)_{n-1}-$ 、または基： $-(CH_2)_{n-1}CH=$ であって、かつ、 R^9 の少なくとも一つが水素原子であるピリジン誘導体(1-c')。

【0093】

ここで、上記3のピリジン誘導体(1-c)の合成方法を例にあげて説明する。

反応工程式(IV-a)：

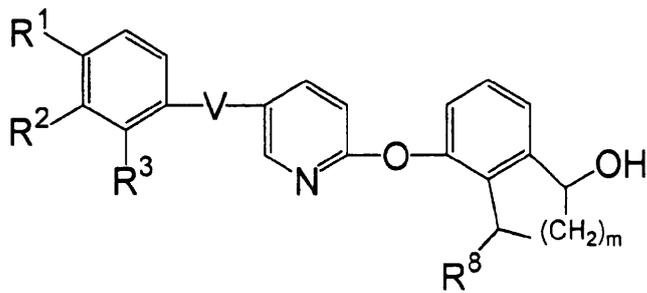
【0094】

【化23】

10

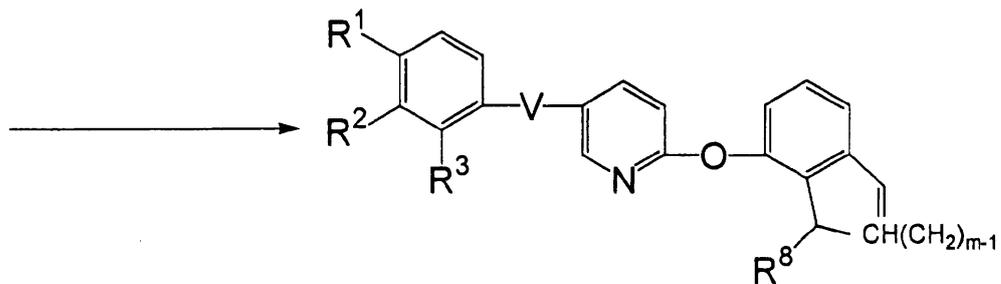
20

30



(1-g-1)

10



(1-c-1)

20

【 0 0 9 5 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 V および m は前記と同じである。)

この反応は、ヒドロキシル基を有するピリジン誘導体(1-g-1)を、適当な溶媒中にてピリジニウムプロミドパープロミド、ジオキサソプロミド、臭素などの反応試剤を用いて脱水させることにより、前記 Y が基： $-(CH_2)_{m-1}CH=$ であるピリジン誘導体(1-c-1)が得られる。

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などがあげられる。

30

【 0 0 9 6 】

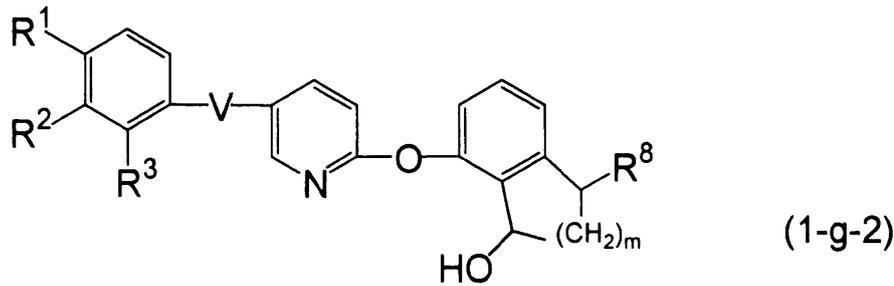
ピリジン誘導体(1-g-1)に対するピリジニウムプロミドパープロミドの使用割合は、通常1~5倍モル量、好ましくは1~3倍モル量である。反応は、通常-10~150にて行われ、30分~24時間程度で終了する。

また上記ピリジン誘導体(1-g-1)に代えて、一般式(1-g-2)：

【 0 0 9 7 】

【化24】

40



10

【0098】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 V および m は前記と同じである。)

で表されるピリジン誘導体を用いる以外は反応工程式(IV-a)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、上記 1 のピリジン誘導体(1-c)において Y が基： $=CH(CH_2)_{m-1}-$ であるピリジン誘導体(1-c-2)を製造することができる。

本発明のピリジン誘導体(1)において、下記 5 ~ 8 に示すピリジン誘導体(1-d) ~ (1-e)、(1-d') ~ (1-e')は、基 A^2 における Y が基： $-(CH_2)_m-$ であって、かつ R^8 の少なくとも一つがオキシ基であるピリジン誘導体(1-h)、または前記基 A^3 における Z が基： $-(CH_2)_n-$ であって、かつ R^9 の少なくとも一つがオキシ基であるピリジン誘導体(1-h')を出発原料として用いて製造してもよい。

20

【0099】

5 基 A^2 における Y が基： $=CH(CH_2)_{m-1}-$ 、または基： $-(CH_2)_{m-1}CH=$ であって、かつ、 R^8 の少なくとも一つが低級アルカノイルオキシ基であるピリジン誘導体(1-d)。

6 基 A^3 における Z が基： $=CH(CH_2)_{n-1}-$ 、または基： $-(CH_2)_{n-1}CH=$ であって、かつ、 R^9 の少なくとも一つが低級アルカノイルオキシ基であるピリジン誘導体(1-d')

30

7 基 A^2 における Y が基： $=CH(CH_2)_{m-1}-$ 、または基： $-(CH_2)_{m-1}CH=$ であって、かつ、 R^8 の少なくとも一つが低級アルコキシ基であるピリジン誘導体(1-e)

8 基 A^3 における Z が基： $=CH(CH_2)_{n-1}-$ 、または基： $-(CH_2)_{n-1}CH=$ であって、かつ、 R^9 の少なくとも一つが低級アルコキシ基であるピリジン誘導体(1-e')

ここで、基 A^2 における R^8 を例にあげて上記 5 および 7 のピリジン誘導体(1-d) ~ (1-e)の製造方法について説明する。

【0100】

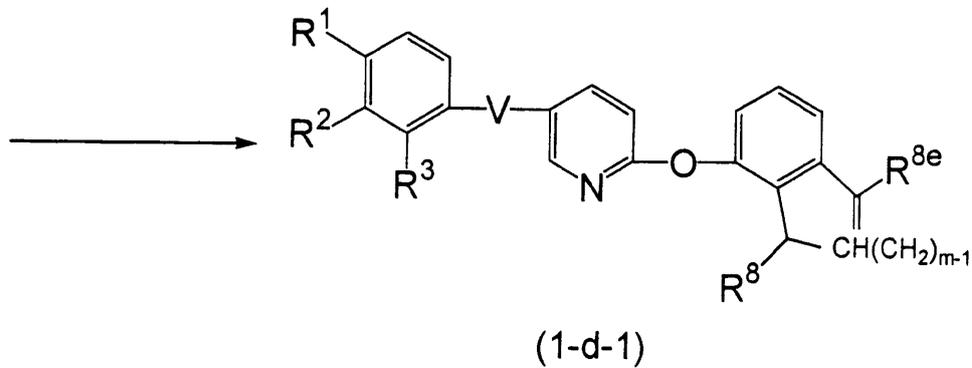
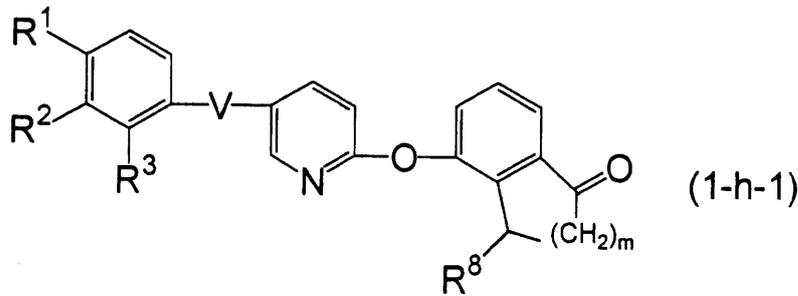
まず、上記 5 のピリジン誘導体(1-d)の製造方法について、下記反応工程式(IV-b)を用いて説明する。

40

反応工程式(IV-b)：

【0101】

【化25】



【 0 1 0 2 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 V および m は前記と同じである。 R^{8e} は低級アルカノイルオキシ基を示す。)

この反応は、オキシ基を有するピリジン誘導体(1-h-1)と、アシル化剤とを無溶媒または適当な溶媒中、酸または塩基存在下で反応させることにより、 Y が基： $-(CH_2)_{m-1}CH=$ であって、かつ低級アルカノイルオキシ基を有するピリジン誘導体(1-d-1)を得るものである。

【 0 1 0 3 】

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジメチルホルムアミド、酢酸などがあげられる。

アシル化剤としては、上記 R^{8e} のアルカノイル部分に対応する、酸無水物、酸ハロゲン化物またはイソプロペニルエステル等のエステル類などがあげられ、無水酢酸、ハロゲン化アセチル、酢酸イソプロペニル、ハロゲン化プロピオニル、プロピオン酸イソプロペニル、ハロゲン化イソブチリル、ハロゲン化ピパロイル、ハロゲン化ヘキサノイルが例示される。

【 0 1 0 4 】

具体的に説明すると、上記ピリジン誘導体(1-d-1)において、 R^{8e} がアセチルオキシ基であるピリジン誘導体(1-d-11)を得るには、上記アシル化剤として無水酢酸、酢酸イソプロピルや、塩化アセチル、フッ化アセチル、ヨウ化アセチル、臭化アセチル等のハロゲン化アセチルなどを使用すればよい。

上記酸としては、例えば三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、塩化第二スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素-エチルエーテル錯体、塩化亜鉛等のルイス酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、塩酸、臭化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸等の無機酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸、さらに陰イオン交換樹脂などがあげられる。

【 0 1 0 5 】

10

20

30

40

50

また塩基としては、例えばトリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムや、陽イオン交換樹脂などがあげられる。

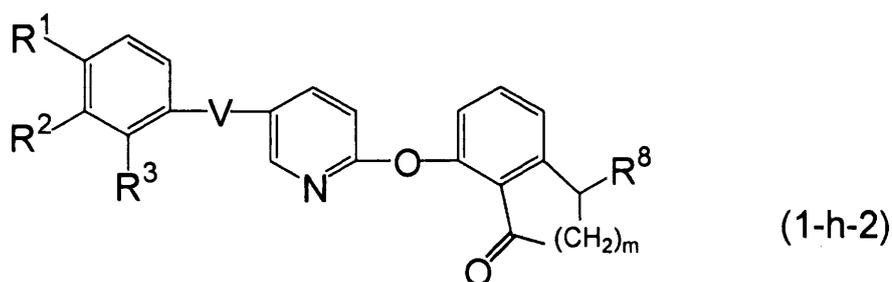
ピリジン誘導体(1-h-1)に対するアシル化剤の使用割合は、通常1~100倍モル量、好ましくは2~5倍モル量である。また、ピリジン誘導体(1-h-1)に対する酸または塩基の使用割合は、通常0.01~10倍モル量、好ましくは0.02~0.1倍モル量である。反応は、通常-78~150の条件下で1分~3日間、好ましくは15分~24時間程度で行えばよい。

【0106】

また上記ピリジン誘導体(1-h-1)に代えて、一般式(1-h-2)：

【0107】

【化26】



【0108】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 V および m は前記と同じである。)で表されるピリジン誘導体を用いる以外は反応工程式(IV-b)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、上記5のピリジン誘導体(1-d)において Y が基： $=CH(CH_2)_{m-1}-$ であるピリジン誘導体(1-d-2)を製造することができる。

なお、上記6のピリジン誘導体(1-d')は、ピリジン誘導体(1-h-1)に代えて R^9 の少なくとも一つがオキシ基であるピリジン誘導体(1-h')を用いる以外は、上記反応工程式(IV-b)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、製造することができる。

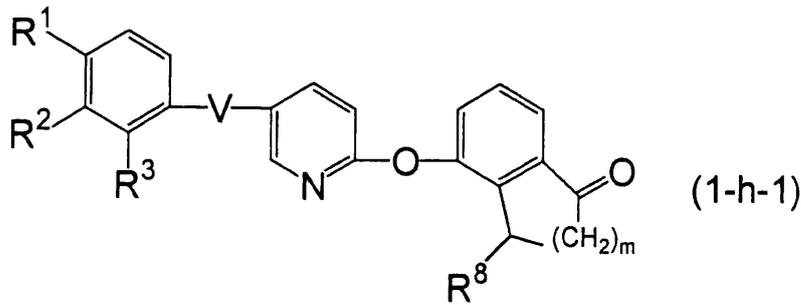
【0109】

次に、上記7のピリジン誘導体(1-e)の製造方法について、下記反応工程式(IV-c)を用いて説明する。

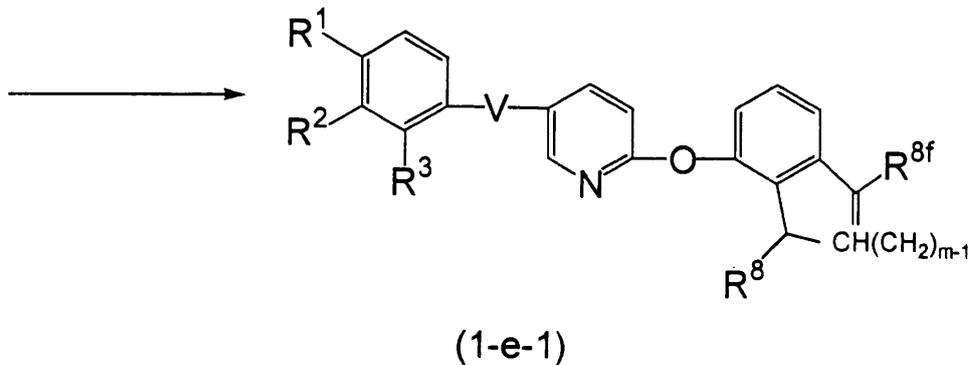
反応工程式(IV-c)：

【0110】

【化27】



10



20

【0111】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 V および m は前記と同じである。 R^{8f} は低級アルコキシ基を示す。)

この反応は、前記ピリジン誘導体(1-h-1)と、オルトギ酸低級アルキルエステルとを適当な溶媒中、酸存在下で反応させることにより、低級アルコキシ基を有するピリジン誘導体(1-e-1)を得るものである。その際、無水硫酸マグネシウムや4Aモレキュラーシーブなどを添加すると、反応系から水が除かれやすく、脱水反応が促進する。

【0112】

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ニトロメタンなどがあげられる。

酸としては、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、塩化第二スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素-エチルエーテル錯体、塩化亜鉛等のルイス酸、*p*-トルエンスルホン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、酢酸、(±)-10-カンファースルホン酸などがあげられる。

【0113】

オルトギ酸低級アルキルエステルとしては、例えばオルトギ酸メチルエステル、オルトギ酸エチルエステル、オルトギ酸ブチルエステル、オルトギ酸ヘキシルエステル等の、アルキル部分の炭素数が1~6のオルトギ酸アルキルエステルがあげられる。具体的に説明すると、上記ピリジン誘導体(1-e-1)において R^{8f} がエトキシ基であるピリジン誘導体(1-e-11)を得る場合には、上記オルトギ酸低級アルキルエステルとしてオルトギ酸エチルエステルを使用すればよい。

40

【0114】

ピリジン誘導体(1-h-1)に対するオルトギ酸低級アルキルエステルの使用割合は、通常1~100倍モル量、好ましくは5~20倍モル量である。

また、ピリジン誘導体(1-h-1)に対する酸の使用割合は、通常0.01~2倍モル量、好ましくは0.1~1.5倍モル量である。

50

反応は、通常 - 78 ~ 150 にて行われ、1分 ~ 24時間程度で終了する。

また上記ピリジン誘導体(1-h-1)に代えて、ピリジン誘導体(1-h-2)を用いる以外は反応工程式(IV-c)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、上記 7 のピリジン誘導体(1-e)においてYが基： $=CH(CH_2)_{m-1}-$ であるピリジン誘導体(1-e-2)を製造することができる。

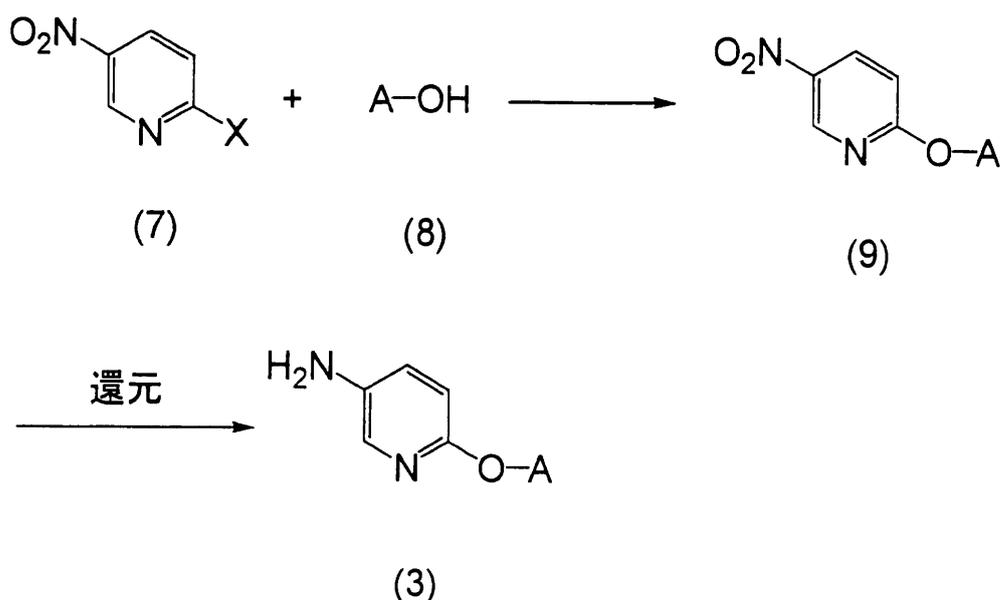
【0115】

さらに、上記 8 のピリジン誘導体(1-e')は、ピリジン誘導体(1-h-1)に代えてR⁹の少なくとも一つがオキシ基であるピリジン誘導体(1-h')を用いる以外は、上記反応工程式(IV-c)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、製造することができる。

反応工程式(V)：

【0116】

【化28】



【0117】

(式中、AおよびVは前記と同じである。)

この反応は、モノハロゲノニトロピリジン誘導体(7)を化合物(8)と反応させることにより、3-ニトロピリジン誘導体(9)を得、ついでこの3-ニトロピリジン誘導体(9)を、適当な溶媒中にて接触還元法あるいは酸の存在下で亜鉛、鉄、スズなどの触媒によって還元することにより、反応工程式(I-a)または反応工程式(I-b)の出発原料である前記化合物(3)を得るものである。

【0118】

モノハロゲノニトロピリジン誘導体(7)と化合物(8)とから3-ニトロピリジン誘導体(9)を得る反応は、無溶媒または適当な溶媒中で行われる。その際、化合物(8)の求核性を高めるために、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどを添加してもよい。

また3-ニトロピリジン誘導体(9)を得る反応は、モノハロゲノニトロピリジン誘導体(7)と化合物(8)のアルカリ金属塩(ナトリウム塩やカリウム塩など)とを用いて、無溶媒または適当な溶媒中に行ってもよい。

【0119】

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられる。

モノハロゲンニトロピリジン誘導体(7) に対する化合物(8) の使用割合は、通常 1 倍モル量、好ましくは 1 ~ 5 倍モル量であるのが適当である。

【 0 1 2 0 】

反応は、通常 0 ~ 1 5 0 、好ましくは 2 0 ~ 8 0 で行われ、1 ~ 3 0 時間程度で終了する。

3 - ニトロピリジン誘導体(9) から化合物(3) を得る反応は、無溶媒または適当な溶媒中で行われる。

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、水などがあげられる。

10

【 0 1 2 1 】

3 - ニトロピリジン誘導体(9) に対する還元剤の使用割合は、通常 0 . 0 5 ~ 5 倍モル量、好ましくは 0 . 2 ~ 3 倍モル量であるのが適当である。

反応は、通常 - 1 0 ~ 1 5 0 、好ましくは 0 ~ 5 0 で行われ 3 0 分 ~ 3 0 時間程度で終了する。

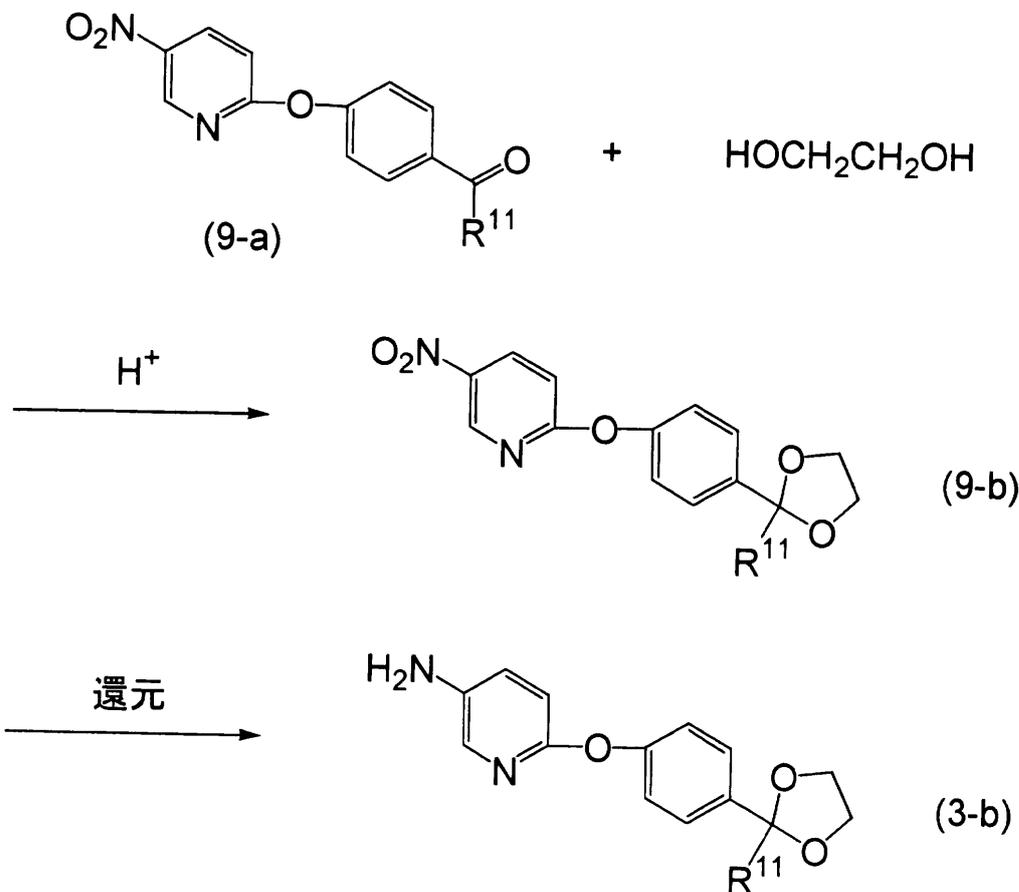
前記 A 中の基 A¹ における R⁴ または R⁵ が 2 - 低級アルキル - 1 , 3 - ジオキソラン基であるアミノピリジン誘導体(3-b) は、下記反応工程式(VI) によって合成される。

反応工程式(VI) :

【 0 1 2 2 】

20

【 化 2 9 】



30

40

【 0 1 2 3 】

(式中、R¹¹ は低級アルキル基を示す。)

すなわち、酸存在下、ニトロ化合物(9-a) を適当な溶媒中にてエチレングリコールと反応

50

させることにより、環状アセタール（ジオキソラン）化合物(9-b)を得、ついでこの化合物(9-b)を、上記反応工程式(V)と同様にして還元することにより、前記アミノピリジン誘導体(3-b)を得るものである。

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジメトキシエタンなどがあげられる。

【0124】

酸としては、p-トルエンスルホン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、酢酸、(±)-10-カンファースルホン酸などがあげられ、中でも、(±)-10-カンファースルホン酸を使用するのが好適である。

ニトロ化合物(9-a)に対するエチレングリコールの使用割合は、通常1倍モル量、好ましくは1~5倍モル量であるのが適当である。

ニトロ化合物(9-a)に対する酸の使用割合は、通常0.01~0.1倍モル量、好ましくは0.01~0.05倍モル量であるのが適当である。

【0125】

反応は、通常-10~150、好ましくは室温~100で行われ、1~30時間程度で終了する。

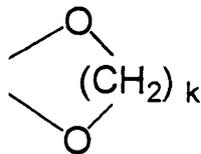
本発明において、前記A中の基A¹におけるR⁴またはR⁵が2-低級アルキル-1,3-ジオキソラン基である本発明のピリジン誘導体(1)は、上記反応工程式(VI)で得られたアミノピリジン誘導体(3-b)を出発原料として用いてよいし、あるいは前記A中の基A¹におけるR⁴またはR⁵が低級アルカノイル基(但し、ホルミル基は除く)であるピリジン誘導体(1)を合成した後、上記反応工程式(VI)に記載の方法に従い、当該オキソ基を環状アセタールへ変換して製造してもよい。

【0126】

なお、前記A中の基A²におけるR⁸または基A³におけるR⁹が、基：

【0127】

【化30】



【0128】

(式中、kは前記と同じである。)であるピリジン誘導体についても、前述の基A¹におけるR⁴またはR⁵の場合と同様にして製造することができる。

また、上記3-アミノピリジン誘導体(3)において、下記の(i)~(ii)に示す3-アミノピリジン誘導体(3-d)~(3-d')は、基A²におけるYが基：-(CH₂)_m-であって、かつR⁸の少なくとも一つがオキソ基である3-ニトロピリジン誘導体(9-c)、または基A³におけるZが-(CH₂)_n-であって、かつR⁹の少なくとも一つがオキソ基である3-ニトロピリジン誘導体(9-c')を出発原料として用いて製造してもよい。

【0129】

(i) 前記A中の基A²におけるYが基：=CH(CH₂)_{m-1}-、または基：-(CH₂)_{m-1}CH=であって、かつ、R⁸が低級アルカノイルオキシ基である3-アミノピリジン誘導体(3-d)

(ii) 前記A中の基A³におけるZが基：=CH(CH₂)_{n-1}-、または基：-(CH₂)_{n-1}CH=であって、かつ、R⁹が低級アルカノイルオキシ基である3-アミノピリ

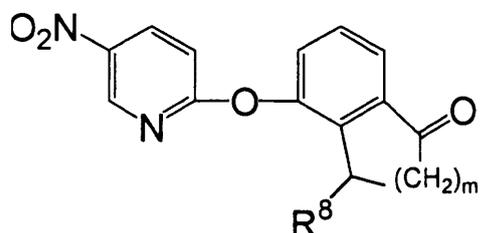
ジン誘導体(3-d')

ここで、上記(i)の基A²におけるYが基： $-(CH_2)_{m-1}CH=$ である3-アミノピリジン誘導体(3-d-1)の製造方法を例にあげて説明する。

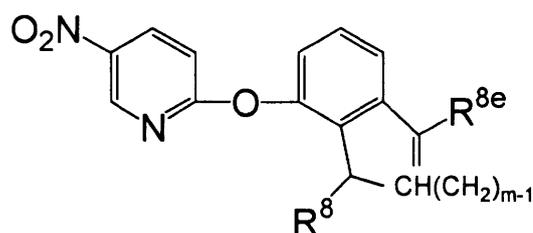
反応工程式(VII-a)：

【0130】

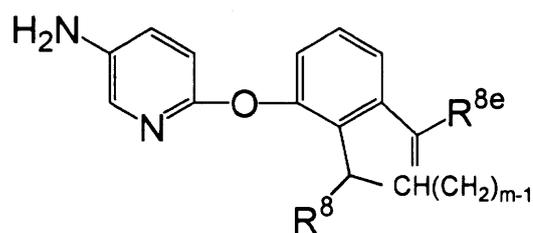
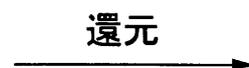
【化31】



10



20



30

【0131】

(式中、R⁸、mおよびR^{8e}は前記と同じである。)

40

すなわち、上記反応工程式(VII-a)に示すように、上記3-アミノピリジン誘導体(3-d-1)は、上記3-ニトロピリジン誘導体(9-c-1)をアシル化剤と反応させることにより、一般式(9-d-1)で表される3-ニトロピリジン誘導体を得、ついでこの化合物(9-d-1)を接触還元法によって還元することにより、得られる。

3-アミノピリジン誘導体(9-c-1)から化合物(9-d-1)を得る反応は、無溶媒または適当な溶媒中、酸または塩基存在下で行われる。

【0132】

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジメチルホルム

50

アミド、酢酸などがあげられる。

アシル化剤としては、 R^{8e} のアルカノイル部分に対応する、酸無水物、酸ハロゲン化物、イソプロペニルエステル等のエステル類などを使用すればよい。具体的に説明すると、 R^{8e} がアセチルオキシ基である化合物(3-d-11)を得る場合には、 R^{8e} の低級アルカノイル部分がアセチルなので、上記アシル化剤(この場合、アセチル化剤)としては、例えば無水酢酸、塩化アセチル、酢酸イソプロペニルなどを使用すればよい。

【0133】

上記酸としては、例えば三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、塩化第二スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素 - エチルエーテル錯体、塩化亜鉛等のルイス酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、塩酸、臭化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸等の無機酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、p - トルエンスルホン酸等の有機酸、さら

10

に陰イオン交換樹脂などがあげられる。
また塩基としては、例えばトリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムや、陽イオン交換樹脂などがあげられる。

【0134】

3 - ニトロピリジン誘導体(9-c-1) に対するアシル化剤の使用割合は、通常1 ~ 100倍モル量、好ましくは2 ~ 5倍モル量である。また、3 - ニトロピリジン誘導体(9-c-1) に対する酸または塩基の使用割合は、通常0.01 ~ 10倍モル量、好ましくは0.02 ~

20

0.1倍モル量である。
反応は、通常 - 78 ~ 150 の条件下で1分 ~ 3日間、好ましくは15分 ~ 24時間程度で行えばよい。

【0135】

化合物(9-d-1) から化合物(3-d-1) を得る反応は、適当な溶媒中で行われる。

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、水などがあげられる。

上記還元を使用する還元剤としては、例えば二酸化白金、パラジウム - 炭素(Pd - C)、ラネーニッケルなどがあげられ、とりわけ二酸化白金は、選択的な還元に優れている。

30

【0136】

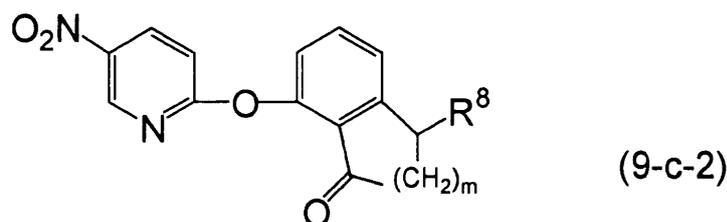
3 - ニトロピリジン誘導体(9-d-1) に対する還元剤の使用割合は、通常0.01 ~ 5倍モル量、好ましくは0.02 ~ 0.1倍モル量である。

反応は、通常 - 10 ~ 150、好ましくは0 ~ 50 にて行われ、10分 ~ 30時間程度で終了する。

また、3 - ニトロピリジン誘導体(9-c-1) に代えて、一般式(9-c-2) :

【0137】

【化32】



40

【0138】

(式中、 R^8 および m は前記と同じである。)

で表される3 - ニトロピリジン誘導体を用いる以外は反応工程式(VII-a) に従い同様にし

50

て反応させることにより、上記(i)の3-アミノピリジン誘導体(3-d)においてYが基：
 $=CH(CH_2)_{m-1}-$ であるピリジン誘導体(3-d-2)を製造することができる。

また、3-ニトロピリジン誘導体(9-c-1)に代えて、3-ニトロピリジン誘導体(9-c')を用いる以外は反応工程式(VII-a)に従い同様にして反応させることにより、上記(ii)の3-アミノピリジン誘導体(3-d')を製造することができる。

【0139】

また、上記3-アミノピリジン誘導体(3)において、下記の(iii)~(iv)に示す3-アミノピリジン誘導体(3-e)~(3-e')は、上記反応工程式(VII-a)で得られる化合物(9-d-11)等の、 R^8 の少なくとも一つがアセチルオキシ基である3-アミノピリジン誘導体または、 R^8 の少なくとも一つがアセチルオキシ基である3-アミノピリジン誘導体(9-d'-11)~(9-d'-21)を出発原料として用いて製造してもよい。

10

【0140】

(iii) 前記A中の基 A^2 におけるYが基： $=CH(CH_2)_{m-1}-$ 、または基： $-(CH_2)_{m-1}CH=$ であって、かつ、 R^8 の少なくとも一つがアロイルオキシ基、またはアセトキシ基を除く低級アルカノイルオキシ基である3-アミノピリジン誘導体(3-e)。

(iv) 前記A中の基 A^3 におけるZが基： $=CH(CH_2)_{n-1}-$ 、または基： $-(CH_2)_{n-1}CH=$ であって、かつ、 R^9 の少なくとも一つがアロイルオキシ基、またはアセトキシ基を除く低級アルカノイルオキシ基である3-アミノピリジン誘導体(3-e')

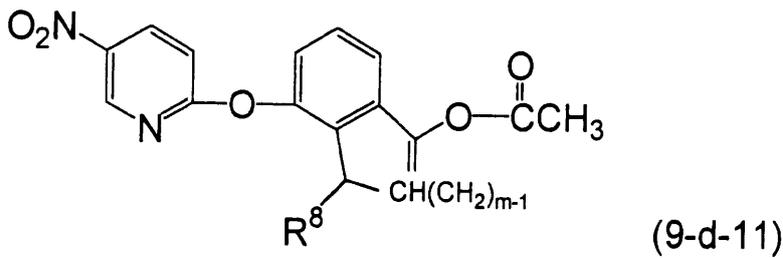
ここで、上記(iii)の基 A^2 におけるYが基： $-(CH_2)_{m-1}CH=$ である3-アミノピリジン誘導体(3-e-1)の製造方法を、下記反応工程式(VII-b)を用いて説明する。

20

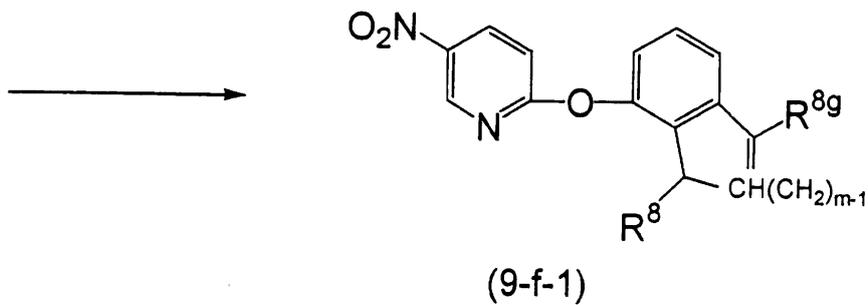
反応工程式(VII-b)：

【0141】

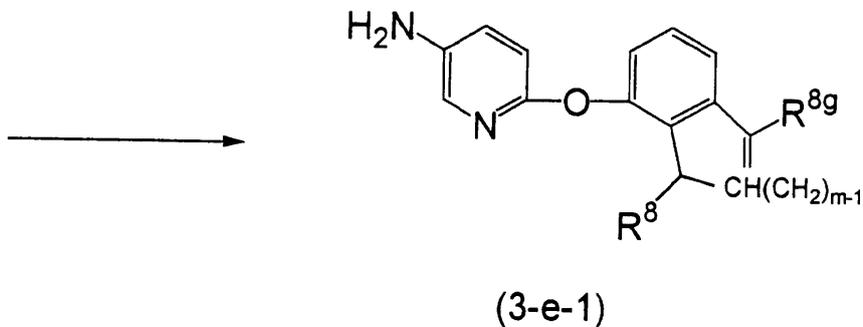
【化33】



10



20



30

【 0 1 4 2 】

(式中、 R^8 および m は前記と同じである。 R^{8g} はアロイルオキシ基、またはアセトキシ基を除く低級アルカノイルオキシ基を示す。)

この反応は、反応工程式(VII-a) で得られる化合物(9-d-11)と、酸ハロゲン化剤とを無溶媒または適当な溶媒中、酸存在下で反応させることにより、一般式(9-f-1) で表される化合物を得、ついでこの化合物(9-f-1) を上記反応工程式(VII-a) と同様に接触還元法によって還元することにより、上記3 - アミノピリジン誘導体(3-e-1) を得るものである。

40

【 0 1 4 3 】

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、四塩化炭素、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素などがあげられる。

酸ハロゲン化物としては、 R^{8g} のアシル部分に対応する酸ハロゲン化物を使用すればよく、例えばプロピオニルハロゲン化物、イソブチリルハロゲン化物、ピバロイルハロゲン化物、ヘキサノイルハロゲン化物およびベンゾイルハロゲン化物があげられる。具体的に説明すると、アシルオキシ基のアシル部分がベンゾイルである化合物(3-e-11)を得る場合には、塩化ベンゾイル、臭化ベンゾイル、ヨウ化ベンゾイル、フッ化ベンゾイルなどのハロ

50

ゲン化ベンゾイルを使用すればよい。

【 0 1 4 4 】

上記酸としては、例えば三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、塩化第二スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素 - エチルエーテル錯体、塩化亜鉛等のルイス酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、塩酸、臭化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸等の無機酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、p - トルエンスルホン酸等の有機酸、さらに陰イオン交換樹脂などがあげられる。

3 - ニトロピリジン誘導体(9-d-11)に対する酸ハロゲン化物の使用割合は、通常 1 ~ 10 0 倍モル量、好ましくは 5 ~ 10 倍モル量である。また、3 - ニトロピリジン誘導体(9-d-11)に対する酸または塩基の使用割合は、通常 0 . 0 1 ~ 10 倍モル量、好ましくは 0 . 0 2 ~ 0 . 1 倍モル量である。

10

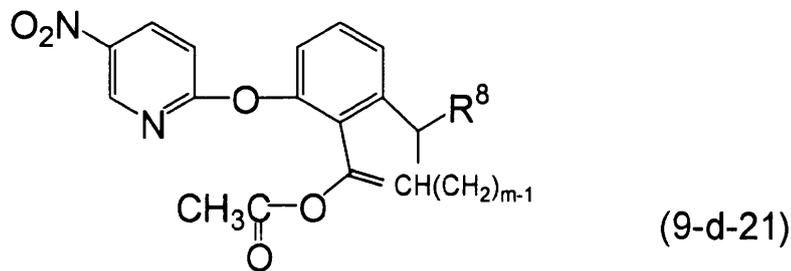
【 0 1 4 5 】

反応は、通常 - 7 8 ~ 1 5 0 の条件下で 1 分 ~ 3 日間、好ましくは 1 5 分 ~ 2 4 時間程度で行えばよい。

また上記ピリジン誘導体(9-d-11)に代えて、一般式(9-d-21) :

【 0 1 4 6 】

【 化 3 4 】



20

【 0 1 4 7 】

(式中、R⁸ および m は前記と同じである。)

30

で表されるピリジン誘導体を用いる以外は、反応工程式(VII-b)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、上記(iii)の3 - アミノピリジン誘導体(3-e)において Y が基 : = CH (CH₂)_{m-1} - であるピリジン誘導体(3-e-2)を製造することができる。

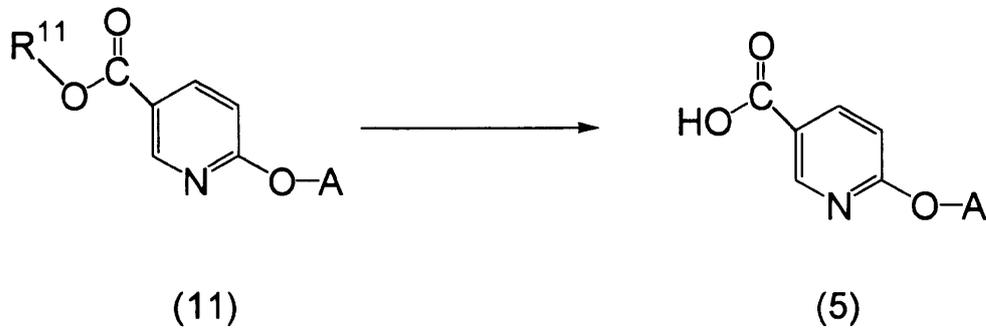
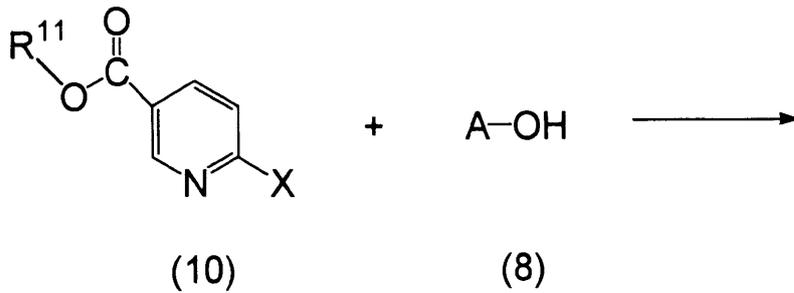
なお、上記ピリジン誘導体(9-d-11)に代えて、Z が基 : = CH (CH₂)_{n-1} -、または基 : - (CH₂)_{n-1} CH = であって、かつ R⁹ の少なくとも一つがアセチルオキシ基であるピリジン誘導体(9-d'-11) または(9-d'-21) を用いる以外は、上記反応工程式(VII-b)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、上記(iv)の3 - アミノピリジン誘導体(3-e')を製造することができる。

反応工程式(VIII) :

【 0 1 4 8 】

40

【 化 3 5 】



10

20

【0149】

(式中、A、XおよびR¹¹は前記と同じである。)

この反応は、モノハロゲノピリジンカルボン酸エステル(10)を化合物(8)と反応させることにより、ピリジンカルボン酸エステル誘導体(11)を得、ついでこの化合物(11)中のカルボキシル基の保護基を加水分解して、反応工程式(11)の出発原料である前記カルボン酸(5)を得るものである。

モノハロゲノピリジンカルボン酸エステル(10)からピリジンカルボン酸エステル誘導体(11)を得るには、上記反応工程式(V)と同様にして反応を行えばよい。モノハロゲノピリジンカルボン酸エステル(10)に対する化合物(8)の使用割合は、通常1倍モル量、好ましくは1~5倍モル量であるのが適当である。

30

【0150】

反応は、通常0~150、好ましくは20~80で行われ、1~30時間程度で終了する。

ピリジンカルボン酸エステル誘導体(11)の加水分解は、塩基性化合物存在下、適当な溶媒中にて行われる。

上記塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等、トリエチルアミン、トリブチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ピコリン、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタンなどの有機塩基があげられる。

40

【0151】

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類、水、またはこれらの混合溶媒などがあげられる。

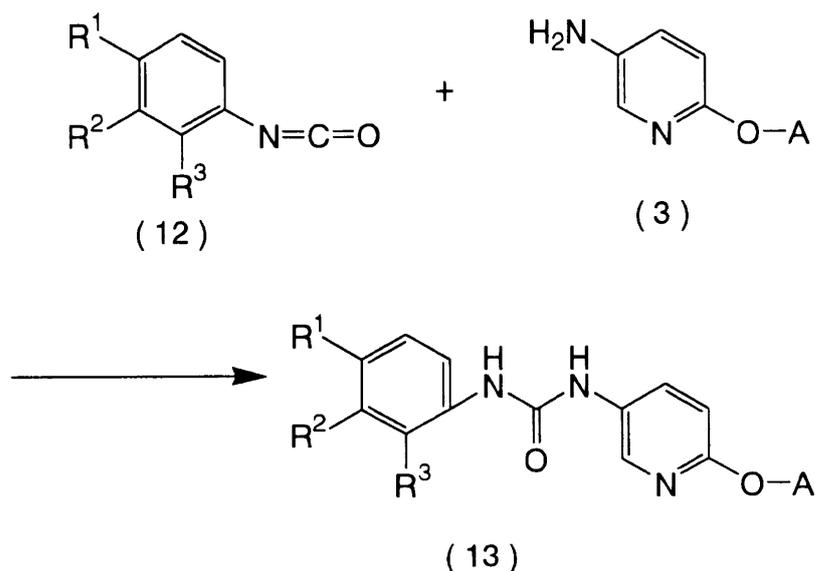
この加水分解反応は、通常-10~200、好ましくは30~60で行われ、30分~24時間程度で終了する。

反応工程式(IX):

【0152】

【化36】

50



10

20

【0153】

(式中、R¹、R²およびR³は前記と同じである。)

この反応は、前記一般式(1)において、Vが基：-NH-C(=O)-NH-の化合物であるピリジン誘導体(13)を得る方法である。

この反応は、無溶媒または不活性溶媒中、3-アミノピリジン誘導体(3)をイソシアナート化合物(12)に添加することにより尿素誘導体(13)を得るものであり、この反応系にはアミンを添加してもよい。

【0154】

上記溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、ジクロロメタン、アセトン、テトラヒドロフラン等があげられる。アミンとしては、例えば、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、およびピリジン等の第三アミンがあげられる。イソシアナート化合物(12)に対するアミンの使用割合は、通常1~5倍モル量、好ましくは1~2倍モル量である。

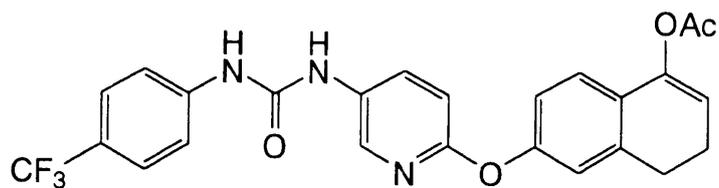
30

イソシアナート化合物(12)に対する3-アミノピリジン誘導体の使用割合は、通常1~10倍モル量、好ましくは1~3倍モル量である。この反応は、通常-10~150で行われ、10分~24時間程度で終了する。

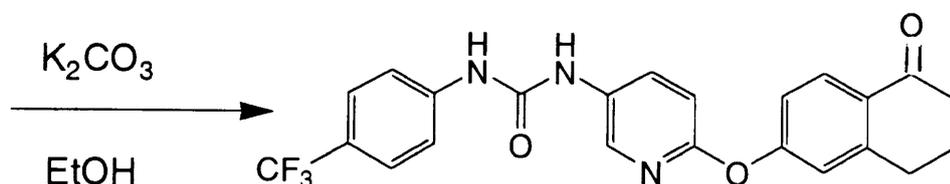
反応工程式(X)：

【0155】

【化37】



(14)



(15)

10

20

【0156】

この反応は、エノールエステル誘導体(14)をアルカリによりケン化することにより化合物(15)を得るものであり、適当な溶媒中で行われる。アルカリとしてはアルカリ金属水酸化物、塩類や、アルカリ土類金属の水酸化物、塩類およびアミンが挙げられる。溶媒としてはプロトン性溶媒であればよく、水や、メタノールおよびジオキサン等のアルコール類、およびこれらとテトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル、アセトニトリルおよびジメチルホルムアミドとの混合溶媒があげられる。化合物(14)に対するアルカリの使用割合は、通常1~10倍モル量、好ましくは1~3倍モル量である。反応は、通常-10~150で行われ、30分~24時間程度で終了する。

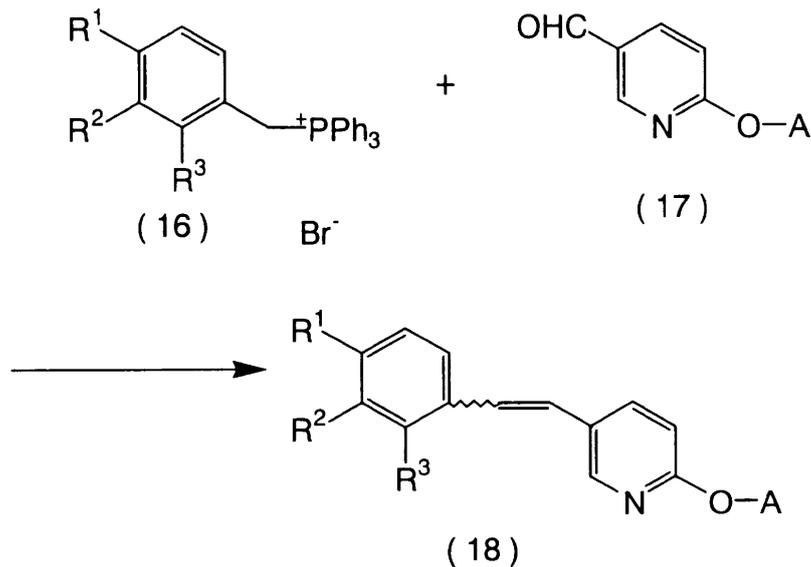
【0157】

反応工程式(XI):

【0158】

【化38】

30



10

20

【0159】

この反応は、前記一般式(1)において、Vが基：-CH=CH-の化合物であるピリジン誘導体(18)を得る方法である。

この反応は、化合物(16)から生成されるリン-イリドをアルデヒド化合物(17)と縮合(ウィッティング反応)させることによりピリジン誘導体(18)を得るものである。

上記リン-イリドは塩基と溶媒の適当な組み合わせにおいて、無水状態で、ホスホニウム塩(16)より生成される。

【0160】

上記の組み合わせとしては、ナトリウムエトキシド-エタノール、N,N-ジメチルフォルムアミド；ナトリウムメトキシド-メタノール-エーテル、N,N-ジメチルフォルムアミド；カリウムt-ブトキシド-テトラヒドロフラン、ジクロロメタン；n-ブチルリチウム-エーテル；フェニルリチウム-エーテル等があげられる。ホスホニウム塩(16)に対する塩基の使用割合は、通常1~10倍モル量、好ましくは1~2倍モル量である。この反応は、通常-10~150で行われ、30分~24時間程度で終了する。リン-イリドは上記溶媒中でアルデヒド化合物(17)と反応し、化合物(16)に対する化合物(17)の使用割合は、通常1~10倍モル量、好ましくは1~3倍モル量である。この反応は、通常-10~150で行われ、30分~24時間程度で終了する。

30

【0161】

本発明におけるピリジン誘導体(1)は、医薬的に許容される塩を包含する。かかる塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩などの有機酸塩などがあげられる。

40

次に、本発明のピリジン誘導体(1)またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する医療製剤について説明する。

【0162】

上記医療製剤は、本発明のピリジン誘導体(1)を通常の医療製剤の形態に製剤したものであって、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤などの希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。

この医療製剤としては、治療目的に応じて種々の形態のなかから選択でき、その代表的な

50

ものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、座剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）などがあげられる。

【0163】

錠剤の形態に成形する際、担体としては従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤などが使用できる。さらに錠剤は、必要に応じて通常の錠皮を施した錠剤、たとえば糖衣剤、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

10

【0164】

丸剤の形態に成形する際、担体としては従来公知のものを広く使用でき、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノールなどの結合剤、ラミナラン、寒天などの崩壊剤などが使用できる。

20

座剤の形態に成形する際、担体としては従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドなどが使用できる。

【0165】

注射剤として調製される場合は、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これらの液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形する際、希釈剤としては従来より広く用いられているものを使用することができ、例えば水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルベタン脂肪酸エステル類などが使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤などを、さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品を含有させてもよい。

30

【0166】

医療製剤中に含有される本発明のピリジン誘導体(1) またはその塩の量は、特に限定されず広範囲に選択することができるが、通常、全組成物中に1~70重量%とするのが好ましい。

本発明に係る医療製剤の投与方法としては特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の状態、その他の条件に応じた方法で投与される。例えば、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。

40

【0167】

また、注射剤の場合には、単独であるいはブドウ糖、アミノ酸などの通常の補液と混合して静脈内に投与したり、さらには必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内に投与することができる。座剤の場合には、直腸内に投与される。

上記医療製剤の投与量は用法、患者の年齢、性別、疾患の程度、その他の条件に応じて適宜選択すればよく、通常、1日あたり体重1kgに対して0.01~100mg、好ましくは0.1~50mgを1~数回に分けて投与される。

【0168】

50

もちろん、前記のように投与量は種々の条件で変動するので、上記範囲より少ない投与量で十分な場合もあるし、また上記範囲を超えた投与量が必要な場合もある。

【0169】

【実施例】

以下、参考例、実施例、製剤例および試験例を挙げて本発明を詳細に説明する。

参考例 1

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノン 1.0 g、2 - クロル - 5 - ニトロピリジン 1.07 g および無水炭酸カリウム 5 g を、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) 10 ml に溶かし、室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、反応液に 50 ml の水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機 (酢酸エチル) 層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルを用いて再結晶することにより、標記化合物を得た (1.36 g, 淡黄色粉末)。融点: 130 ~ 132。

10

参考例 2

6 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて 6 - ヒドロキシ - 1 - インダノンを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

【0170】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.76 ~ 2.80 (m, 2H), 3.17 ~ 3.21 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.53 ~ 7.58 (m, 2H), 8.48 ~ 8.53 (m, 1H), 9.01 (d, 1H)。

20

参考例 3

2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル (5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) エーテルの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて 5 - インダノールを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 2.1 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 6.8 ~ 9.0 (m, 6H)。

参考例 4

5 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 (2H) - ナフトアレノンの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて 5 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 (2H) - ナフトアレノンを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.05 ~ 2.15 (m, 2H), 2.65 ~ 2.69 (m, 2H), 2.74 ~ 2.79 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.42 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 9.01 (d, 1H)。

30

参考例 5

3 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ [a] シクロヘプテン - 5 - オンの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて 3 - ヒドロキシ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ (a) シクロヘプテン - 5 - オンを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 1.85 ~ 1.95 (m, 4H), 2.76 ~ 2.80 (m, 2H), 2.96 ~ 3.01 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 9.03 (d, 1H)。

40

参考例 6

1 - { 3 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノンの合成

50

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.63 (s, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.36 ~ 7.41 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.87 ~ 7.90 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 9.02 (d, 1H)。

参考例 7

1 - { 2 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノンの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて1 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.6 (s, 3H), 7.0 ~ 9.0 (m, 7H)。

参考例 8

1 - { 4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノンの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.6 (s, 3H), 7.1 ~ 9.0 (m, 7H)。

参考例 9

{ 4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } (フェニル) メタノンの合成

20

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて(4 - ヒドロキシフェニル) (フェニル) メタノンを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 7.14 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.48 ~ 7.65 (m, 3H), 7.82 ~ 7.92 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.54 (dd, 1H), 9.07 (d, 1H)。

参考例 10

1 - { 2 - メチル - 4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノンの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて1 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.58 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 7.05 ~ 7.11 (m, 3H), 7.83 (d, 1H), 8.49 ~ 8.54 (m, 1H), 9.05 (d, 1H)。

参考例 11

1 - { 4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - プロパノンの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - プロパノンを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.25 (t, 3H), 3.02 (q, 2H), 7.10 ~ 7.13 (m, 1H), 7.23 ~ 7.29 (m, 2H), 8.06 ~ 8.11 (m, 2H), 8.50 ~ 8.55 (m, 1H), 9.03 ~ 9.04 (m, 1H)。

参考例 12

2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル (5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) エーテルの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて4 - インダノールを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.02 ~ 2.13 (m, 2H), 2.67 ~ 2.73 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 6.90 ~ 6.94 (m, 1H), 7.0

50

1 (d, 1H), 7.17 - 7.26 (m, 2H), 8.44 ~ 8.48 (m, 1H), 9.03 ~ 9.04 (m, 1H)。

参考例 13

2, 3 - ジヒドロ - 7 - メチル - 1H - インデン - 4 - イル (5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) エーテルの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて 7 - メチル - 4 - インダノールを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.28 (s, 3H), 2.02 ~ 2.13 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.99 ~ 7.06 (m, 2H), 8.43 ~ 8.48 (m, 1H), 9.04 (d, 1H)

10

参考例 14

5 - ニトロ - 2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニルオキシ) ピリジンの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレノールを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 1.75 ~ 1.78 (m, 4H), 2.49 ~ 2.54 (m, 2H), 2.81 ~ 2.85 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 8.44 ~ 8.48 (m, 1H), 9.04 (d, 1H)。

20

参考例 15

2 - (2, 3 - ジメチルフェノキシ) - 5 - ニトロピリジンの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて 2, 3 - ジメチルフェノールを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.06 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 6.90 ~ 6.93 (m, 1H), 6.98 ~ 7.02 (m, 1H), 7.11 ~ 7.21 (m, 2H), 8.44 ~ 8.49 (m, 1H), 9.04 (d, 1H)。

参考例 16

5 - ニトロ - 2 - フェノキシピリジンの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えてフェノールを同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 7.00 ~ 7.05 (m, 1H), 7.13 ~ 7.24 (m, 2H), 7.26 ~ 7.34 (m, 1H), 7.42 ~ 7.50 (m, 2H), 8.44 ~ 8.50 (m, 1H), 9.05 (d, 1H)。

30

参考例 17

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンの合成

参考例 1 で得られた 4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノン 1 g をメタノール 25 ml に溶かし、10% パラジウム炭素 100 mg 存在下、室温で常圧接触還元した。20 時間後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して褐色の固体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) で精製することにより、淡黄色粉末の標記化合物 840 mg を得た。

40

融点 119 ~ 123

参考例 18

6 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 2 で得られた 6 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.70 ~ 2.74 (m, 2H), 3.09 ~ 3.13 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.09 ~ 7.13 (m, 1H), 7.3

50

3 ~ 7.37 (m, 2H), 7.44 ~ 7.48 (m, 1H), 7.69 (d, 1H)。

参考例 19

6 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イルオキシ) - 3 - ピリジニルアミンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 3 で得られた 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル (5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) エーテルを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.0 (m, 2H), 2.8 (m, 4H), 3.5 (brs, 2H), 6.8 ~ 9.0 (m, 6H)。

10

参考例 20

5 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 (2H) - ナフタレノンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 4 で得られた 5 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 (2H) - ナフタレノンを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

【0171】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.05 ~ 2.15 (m, 2H), 2.62 ~ 2.67 (m, 2H), 2.85 ~ 2.90 (m, 2H), 3.53 (brs, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H)。

20

参考例 21

3 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ [a] シクロヘプテン - 5 - オンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 5 で得られた 3 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ [a] シクロヘプテン - 5 - オンを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 1.81 ~ 1.88 (m, 4H), 2.69 ~ 2.74 (m, 2H), 2.87 ~ 2.92 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.11 ~ 7.19 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.66 (d, 1H)。

30

参考例 22

1 - {3 - [5 - アミノ - 2 - ピリジニル] オキシ} フェニル} - 1 - エタノンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 6 で得られた 1 - {3 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル} - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

【0172】

酢酸エチル / ヘキサン (2 : 1) を展開溶媒とするシリカゲル薄層クロマトグラフィーにおいて、R_f 値が 0.36 である黄色の油状物。

40

参考例 23

1 - {2 - (5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ} フェニル} - 1 - エタノンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 7 で得られた 1 - {2 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ} フェニル} - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.6 (s, 3H), 3.6 (brs, 2H), 6.8 ~ 7.8 (m, 7H)。

参考例 24

1 - {4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル} - 1 - エタノンの合成

50

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 8 で得られた 1 - { 4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 2.5 (s, 3H), 3.6 (brs, 2H), 6.8 ~ 7.9 (m, 7H)。

参考例 25

{ 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } (フェニル)メタノンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 9 で得られた { 4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } (フェニル)メタノンを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 3.6 (brs, 2H), 6.8 ~ 7.8 (m, 12H)。

10

参考例 26

1 - { 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - 1 - エタノンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 10 で得られた 1 - { 2 - メチル - 4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 2.53 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 6.88 ~ 6.92 (m, 2H), 7.09 ~ 7.13 (m, 1H), 7.30 ~ 7.76 (m, 2H)。

参考例 27

1 - { 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - プロパノンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 11 で得られた 1 - { 4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - プロパノンを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

30

【 0 1 7 3 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 1.22 (t, 3H), 2.97 (q, 2H), 3.63 (brs, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.05 ~ 7.07 (m, 2H), 7.10 ~ 7.14 (m, 1H), 7.74 ~ 7.76 (m, 1H), 7.94 ~ 7.99 (m, 2H)。

参考例 28

6 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イルオキシ) - 3 - ピリジニルアミンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 12 で得られた 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル (5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) エーテルを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 1.98 ~ 2.03 (m, 2H), 2.71 ~ 2.77 (m, 2H), 2.91 ~ 2.97 (m, 2H), 6.70 ~ 6.73 (m, 1H), 6.80 ~ 6.83 (m, 1H), 7.02 ~ 7.09 (m, 2H), 7.10 ~ 7.16 (m, 1H), 7.69 ~ 7.70 (m, 1H)。

参考例 29

6 - [(7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニルアミンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 13

50

で得られた 2, 3 - ジヒドロ - 7 - メチル - 1H - インデン - 4 - イル (5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) エーテルを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.97 ~ 2.08 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 2.81 ~ 2.87 (m, 2H), 3.40 (brs, 2H), 6.69 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.02 ~ 7.05 (m, 1H), 7.66 (d, 1H)。

参考例 30

6 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニルオキシ) - 3 - ピリジニルアミンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 14 で得られた 5 - ニトロ - 2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニルオキシ) ピリジンを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.21 ~ 1.80 (m, 4H), 2.63 ~ 2.65 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.76 ~ 6.79 (m, 1H), 6.89 ~ 6.91 (m, 1H), 7.03 ~ 7.11 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H)。

参考例 31

6 - (2, 3 - ジメチルフェノキシ) - 3 - ピリジニルアミンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 15 で得られた 2 - (2, 3 - ジメチルフェノキシ) - 5 - ニトロピリジンを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.12 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.65 ~ 6.69 (m, 1H), 6.81 ~ 6.84 (m, 1H), 6.96 ~ 6.99 (m, 1H), 7.03 ~ 7.10 (m, 1H), 7.68 ~ 7.69 (m, 1H)。

参考例 32

6 - フェノキシ - 3 - ピリジニルアミンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 16 で得られた 5 - ニトロ - 2 - フェノキシピリジンを同モル量使用した以外は参考例 17 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 6.75 ~ 6.78 (m, 1H), 7.02 ~ 7.15 (m, 4H), 7.31 ~ 7.38 (m, 2H), 7.72 ~ 7.73 (m, 1H)。

参考例 33

2 - [4 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェノキシ] - 5 - ニトロピリジンの合成

1 - {4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル} - 1 - エタノン 380 mg をベンゼン 5 ml に溶かし、エチレングリコール 98 μl と (±) - 10 - カンファスルホン酸 3 mg とを加えた後、加熱還流を行った。3 時間後、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル / n - ヘキサン (1 : 4)) にて精製し、標記化合物を得た (280 mg)。

【0174】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.6 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 7.0 ~ 9.0 (m, 7H)。

参考例 34

2 - [3 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェノキシ] - 5 - ニトロピリジンの合成

1 - {4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル} - 1 - エタノンに代え

10

20

30

40

50

て、参考例 6 で得られた 1 - { 3 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノンをを使用した以外は参考例 3 3 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

【 0 1 7 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1 . 7 (s , 3 H) , 3 . 6 (m , 2 H) , 3 . 8 (m , 2 H) , 7 . 0 (d , 1 H) , 7 . 1 (d d , 1 H) , 7 . 3 (d d d , 1 H) , 7 . 4 (d d d , 1 H) , 7 . 6 (d d , 1 H) , 8 . 4 (d d , 1 H) , 9 . 0 (d , 1 H) 。

参考例 3 5

6 - [4 - (2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェノキシ] - 3 - ピリジニルアミンの合成 10

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 3 3 で得られた 2 - { 4 - [(2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェノキシ] - 5 - ニトロピリジン } を使用した以外は参考例 1 7 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

【 0 1 7 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1 . 6 (s , 3 H) , 3 . 5 (b r s , 2 H) , 3 . 8 (m , 2 H) , 4 . 0 (m , 2 H) , 6 . 7 ~ 7 . 7 (m , 7 H) 。

参考例 3 6

6 - [3 - (2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェノキシ] - 3 - ピリジニルアミンの合成 20

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 3 4 で得られた 2 - { 3 - [(2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェノキシ] - 5 - ニトロピリジン } を使用した以外は参考例 1 7 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

【 0 1 7 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1 . 9 (s , 3 H) , 3 . 8 (m , 2 H) , 4 . 0 (m , 2 H) , 6 . 8 (d , 1 H) , 7 . 0 (d d , 1 H) , 7 . 2 (m , 2 H) , 7 . 3 (d d , 1 H) , 7 . 6 (d d , 1 H) , 7 . 7 (d , 1 H) 。

参考例 3 7

1 - { 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノールの合成 30

1 - { 4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノン 8 . 1 4 g を酢酸エチル 1 5 m l に溶かし、1 0 % パラジウム炭素 2 g を加え、水素分圧下 0 で一晩攪拌した。反応終了後、反応液をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。溶出液 (酢酸エチル / n - ヘキサン (2 : 1)) で得られるフラクションから参考例 2 4 で合成した化合物を得、溶出液 (酢酸エチル / n - ヘキサン (3 : 1)) で得られるフラクションから標記化合物を得た (1 9 3 m g) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1 . 5 0 (d , 3 H) , 3 . 5 2 (b r s , 2 H) , 4 . 9 0 (q , 1 H) , 6 . 7 7 (d , 1 H) , 7 . 0 2 ~ 7 . 1 1 (m , 3 H) , 7 . 3 3 ~ 7 . 3 8 (m , 2 H) , 7 . 7 2 (m , 1 H) 。

参考例 3 8

6 - [(1 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] ニコチン酸エチルの合成

6 - クロロニコチン酸エチル 1 . 8 6 g と 4 - ヒドロキシ - 1 - インダノン 1 . 4 8 g とを DMF 1 5 m l に溶かし、得られた溶液に炭酸カリウム 0 . 9 7 g を加え、1 2 0 で攪拌した。1 時間後、反応液に酢酸エチルと水とを加えて有機層と水層とに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残留する油状物をカラムクロマトグラフィー (溶出液 : 酢酸エチル / n - ヘキサン (1 : 4)) で 50

精製し、油状物の標記化合物を得た (2.52 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.39 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$), 2.68 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 4.38 (q, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 7.05 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.38 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.46 (t, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.69 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 8.33 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 8.78 (s, 1H)。

参考例 39

6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) オキシ] ニコチン酸エチルの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて 5 - ヒドロキシ - 1 - インダノンを同モル量使用した以外は参考例 38 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.39 (t, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 4.39 (q, 2H), 7.04 ~ 8.83 (m, 6H)。

参考例 40

6 - [(5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) オキシ] ニコチン酸エチルの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて 5 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 (2H) - ナフタレノンを同モル量使用した以外は参考例 38 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.4 (t, 3H), 2.1 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 4.4 (dd, 2H), 7.0 ~ 8.8 (m, 6H)。 20

参考例 41

6 - (4 - アセチルフェノキシ) ニコチン酸エチルの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は参考例 38 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.4 (t, 3H), 2.6 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 7.0 ~ 8.8 (m, 6H)。

参考例 42

6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] ニコチン酸の合成 30

6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] ニコチン酸エチル 1.49 g をテトラヒドロフラン 10 ml とエタノール 10 ml との混合溶媒に溶かし、得られた溶液に 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 15 ml を加え、室温で攪拌した。30 分後、反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に水を加えた後、1 規定の塩酸で中和した。析出した結晶を濾過し、水で洗浄した後、減圧下、40 で乾燥して淡黄色結晶の標記化合物 1.27 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.63 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 7.24 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.56 (m, 3H), 8.33 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 8.65 (s, 1H), 13.25 (brs, 1H)。 40

参考例 43

6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) オキシ] ニコチン酸の合成

6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] ニコチン酸エチルに代えて、参考例 39 で得られた 6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) オキシ] ニコチン酸エチルを同モル量使用した以外は参考例 42 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 2.67 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 7.20 ~ 7.25 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.31 ~ 8.36 (m, 1H), 8.69 ~ 8.70 (m, 1H), 13.2 (brs 50

, 1 H)。

参考例 4 4

6 - [(5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) オキシ] ニコチン酸の合成

6 - [(1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] ニコチン酸エチルに代えて、参考例 4 0 で得られた 6 - [(5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) オキシ] ニコチン酸エチルを同モル量使用した以外は参考例 4 2 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) ppm: 2 . 0 (m, 2 H), 2 . 6 (m, 4 H), 7 . 2 ~ 8 . 6 (m, 6 H)。

10

参考例 4 5

6 - (4 - アセチルフェノキシ) ニコチン酸の合成

6 - [(1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] ニコチン酸エチルに代えて、参考例 4 1 で得られた 6 - (4 - アセチルフェノキシ) ニコチン酸エチルを同モル量使用した以外は参考例 4 2 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

【0178】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) ppm: 2 . 6 (s, 3 H), 7 . 2 ~ 8 . 7 (m, 6 H), 13 . 3 (brs, 1 H)。

参考例 4 6

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノン エチレン ケタールの合成

1 - {4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル} - 1 - エタノンに代えて、参考例 1 で得られた 4 - {(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ} - 1 - インダノンを使用した以外は参考例 3 3 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

【0179】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2 . 29 (t, 2 H, J = 6 . 93 Hz), 2 . 73 (t, 2 H, J = 6 . 93 Hz), 4 . 09 ~ 4 . 22 (m, 4 H), 7 . 02 (d, 1 H, J = 9 . 24 Hz), 7 . 10 ~ 7 . 13 (m, 1 H), 7 . 32 ~ 7 . 37 (m, 2 H), 8 . 45 ~ 8 . 49 (m, 1 H), 9 . 03 (d, 1 H, J = 2 . 31 Hz)。

30

参考例 4 7

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノン エチレン ケタールの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 4 6 で得られた 4 - {(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ} - 1 - インダノン エチレン ケタールを使用した以外は参考例 1 7 と同様にして反応を行い、標記化合物を油状物として得た。

【0180】

MS m/e = 284 (M⁺) for C₁₆H₁₆N₂O₃

参考例 4 8

3 - アセチルオキシ - 7 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 H - インデンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノン 5 . 00 g に酢酸イソプロピル 10 ml および p - トルエンスルホン酸 70 mg を加え、80 °C で攪拌した。7 . 5 時間後、反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した。酢酸エチル抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣を熱時イソプロピルエーテルで洗浄することにより、標記化合物 4 . 70 g を得た。

【0181】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2 . 35 (s, 3 H), 3 . 26 (d, 2 H, J

50

= 2.31 Hz), 6.34 (t, 1H, J = 2.31 Hz), 7.03 ~ 7.09 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, J = 9.24 Hz), 7.38 ~ 7.44 (m, 1H), 8.48 (dd, 1H, J = 9.24, 2.97 Hz), 9.01 (d, 1H, J = 2.97 Hz)。

参考例 49

3 - アセチルオキシ - 7 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1H - インデンの合成

参考例 48 で得られた 3 - アセチルオキシ - 7 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1H - インデン 4.00 g のテトラヒドロフラン 120 ml 溶液に、触媒としての二酸化白金 47 mg を加え、水素気流下室温で攪拌した。1 時間後、反応液から触媒を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン/酢酸エチル(1:1)) で精製することにより、標記化合物 1.67 g を得た。

10

【0182】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.32 (s, 3H), 3.26 (d, 2H, J = 2.31 Hz), 3.42 (brs, 2H), 6.28 (t, 1H, J = 2.31 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 8.58 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 8.58, 2.97 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.26 Hz), 7.26 ~ 7.32 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 2.97 Hz)。

参考例 50

20

3 - ベンゾイルオキシ - 7 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1H - インデンの合成

3 - アセチルオキシ - 7 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1H - インデン 500 mg に塩化ベンゾイル 5 ml および p - トルエンスルホン酸 15 mg を加え、100 で攪拌した。1.5 時間後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した。酢酸エチル抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン/酢酸エチル(10:1)) で精製することにより、白色粉末の標記化合物 130 mg を得た。

【0183】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 3.34 (d, 2H, J = 2.31 Hz), 6.52 (t, 1H, J = 2.31 Hz), 7.06 ~ 7.12 (m, 2H), 7.38 ~ 7.70 (m, 5H), 8.23 ~ 8.27 (m, 2H), 8.51 (dd, 1H, J = 8.91, 2.64 Hz), 9.04 (d, 1H, J = 2.64 Hz)。

30

参考例 51

7 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3 - ベンゾイルオキシ - 1H - インデンの合成

3 - アセチルオキシ - 7 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1H - インデンに代えて、参考例 50 で得られた 3 - ベンゾイルオキシ - 7 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1H - インデンを同モル量使用した以外は参考例 49 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

40

【0184】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 3.34 (d, 2H, J = 2.31 Hz), 6.46 (t, 1H, J = 2.31 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 8.57 Hz), 6.93 ~ 6.96 (m, 1H), 7.04 ~ 7.09 (m, 1H), 7.22 ~ 7.32 (m, 2H), 7.49 ~ 7.69 (m, 4H), 8.22 ~ 8.25 (m, 2H)。

参考例 52

3 - イソブチリルオキシ - 7 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1H - インデンの合成

塩化ベンゾイルに代えて塩化イソブチリルを用いた以外は参考例 50 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

50

【 0 1 8 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.35 (d , 6 H , $J = 7 \text{ Hz}$) , 2.81 ~ 2.92 (m , 1 H) , 3.26 (d , 2 H , $J = 2 \text{ Hz}$) , 6.35 (t , 1 H , $J = 2 \text{ Hz}$) , 7.03 ~ 7.09 (m , 2 H) , 7.25 ~ 7.44 (m , 2 H) , 8.47 ~ 8.52 (m , 1 H) , 9.02 (d , 1 H , $J = 3 \text{ Hz}$) 。

参考例 5 3

7 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3 - ピバロイルオキシ - 1 H - インデンの合成

塩化ベンゾイルに代えて塩化ピバロイルを用いた以外は参考例 5 0 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1.40 (s , 9 H) , 3.26 (d , 2 H , $J = 2 \text{ Hz}$) , 6.34 (t , 1 H , $J = 2 \text{ Hz}$) , 7.03 ~ 7.08 (m , 2 H) , 7.25 ~ 7.27 (m , 1 H) , 7.39 ~ 7.44 (m , 1 H) , 8.49 (dd , 1 H , $J = 9 \text{ Hz}$, 3 Hz) , 9.01 (d , 1 H , $J = 3 \text{ Hz}$) 。

参考例 5 4

1 - アセトキシ - 5 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3 , 4 - ジヒドロナフタレンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 4 で得られた 5 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] 3 , 4 - ジヒドロ - 1 (2 H) - ナフタレノンを用いて参考例 4 8 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.32 (s , 3 H) , 2.40 ~ 2.44 (m , 2 H) , 2.66 ~ 2.72 (m , 2 H) , 5.75 (t , 1 H , $J = 5 \text{ Hz}$) , 6.98 ~ 7.26 (m , 4 H) , 8.48 (dd , 1 H , $J = 3 \text{ Hz}$, 9 Hz) , 9.03 (t , 1 H , $J = 1 \text{ Hz}$) 。

参考例 5 5

1 - アセトキシ - 5 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3 , 4 - ジヒドロナフタレンの合成

3 - アセチルオキシ - 7 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 H - インデンに代えて参考例 5 4 で得られた 1 - アセトキシ - 5 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3 , 4 - ジヒドロナフタレンを用いて参考例 4 9 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.30 (s , 3 H) , 2.32 ~ 2.44 (m , 2 H) , 2.80 (t , 2 H , $J = 8 \text{ Hz}$) , 5.71 (t , 1 H , $J = 5 \text{ Hz}$) , 6.69 (d , 1 H , $J = 9 \text{ Hz}$) , 6.89 ~ 6.95 (m , 2 H) , 7.07 (dd , 1 H , $J = 9 \text{ Hz}$, 3 Hz) , 7.15 (t , 1 H , $J = 8 \text{ Hz}$) , 7.68 (d , 1 H , $J = 3 \text{ Hz}$) 。

参考例 5 6

6 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 (2 H) - ナフタレンの合成

4 - ヒドロキシ - 1 - インダノンに代えて 6 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 (2 H) - ナフタレノンと同モル量使用した以外は参考例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.14 ~ 2.32 (m , 2 H) , 2.66 ~ 2.71 (m , 2 H) , 2.98 ~ 3.03 (m , 2 H) , 7.07 ~ 7.12 (m , 3 H) , 8.15 (d , 1 H , $J = 3 \text{ Hz}$) , 8.50 ~ 8.54 (m , 1 H) , 9.05 (d , 1 H , $J = 3 \text{ Hz}$) 。

参考例 5 7

1 - アセトキシ - 6 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3 , 4 - ジヒドロナフタレンの合成

4 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 5 6 で得

10

20

30

40

50

られた4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレノンを用いて参考例48と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.31 (s, 3H), 2.45~2.53 (m, 2H), 2.90 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 5.73 (t, 1H, $J=5\text{ Hz}$), 6.95~6.97 (m, 2H), 7.03 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.16 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 8.47 (dd, 1H, $J=9\text{ Hz}$, 3 Hz), 9.05 (d, 1H, $J=3\text{ Hz}$)。

参考例58

1-アセトキシ-6-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレンの合成

3-アセチルオキシ-7-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]-1H-インデンに代えて参考例57で得られた1-アセトキシ-6-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレンをを用いて参考例49と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.28 (s, 3H), 2.41~2.47 (m, 2H), 2.83 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 5.63 (t, 1H, $J=5\text{ Hz}$), 6.74~6.85 (m, 3H), 7.04~7.10 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J=3\text{ Hz}$)。

参考例59

4-[(5-シアノ-2-ピリジニル)オキシ]-1-インダノンの合成

2-クロロ-5-ニトロピリジンに代えて5-シアノ-2-クロロピリジンをを用いた以外は参考例1と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.68~2.72 (m, 2H), 2.92~2.96 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H, $J=1\text{ Hz}$, 9 Hz), 7.37 (dd, 1H, $J=1\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.45~7.51 (m, 1H), 7.70~7.73 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 8.43 (dd, $J=1\text{ Hz}$, 2 Hz)。

参考例60

4-[(5-ホルミル-2-ピリジニル)オキシ]-1-インダノンの合成

参考例59で得られた4-[(5-シアノ-2-ピリジニル)オキシ]-1-インダノン4.6gの水4.4ml、ぎ酸11mlの懸濁溶液に60℃でラネーニッケル2.6gを加えた。

【0186】

反応溶液を同温下5時間攪拌後、濾過した。濾液に酢酸エチルを加え、氷冷した。反応溶液を5N水酸化ナトリウム溶液で中和後、有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製して2.98gの標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 2.68~2.72 (m, 2H), 2.93~2.98 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.39~7.42 (m, 1H), 7.46~7.52 (m, 1H), 7.70~7.73 (m, 1H), 8.25 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 8.59 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 10.00 (s, 1H)。

実施例1

3,4-ジクロロ-N1-{6-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}ベンズアミドの合成

参考例17で得られた4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-1-インダノン300mgおよび3,4-ジクロロ安息香酸240mgを溶かしたDMF溶液5mlに、氷冷下で塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸250mgを加えて、室温で攪拌した。24時間後、反応液に水10mlを注ぎ、酢酸エチルで

10

20

30

40

50

抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶させることにより、白色粉末の標記化合物 380 mg を得た。

融点 202 ~ 204

実施例 2

N1 - { 6 - [(1 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

3, 4 - ジクロロ安息香酸に代えて 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸を同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.65 ~ 2.69 (m, 2H), 2.95 ~ 2.98 (m, 2H), 7.06 ~ 7.09 (m, 1H), 7.37 ~ 7.44 (m, 2H), 7.60 ~ 7.79 (m, 3H), 7.94 (brs, 1H), 7.90 ~ 8.02 (m, 2H), 8.24 ~ 8.36 (m, 2H)。 10

実施例 3

4 - クロロ - N1 - { 6 - [(1 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

3, 4 - ジクロロ安息香酸に代えて 4 - クロロ安息香酸を同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.64 ~ 2.68 (m, 2H), 2.94 ~ 2.98 (m, 2H), 7.02 ~ 7.06 (m, 1H), 7.25 ~ 7.48 (m, 4H), 7.61 ~ 7.64 (m, 1H), 7.82 ~ 7.85 (m, 2H), 8.04 (brs, 1H), 8.23 ~ 8.29 (m, 2H)。 20

実施例 4

2, 4 - ジクロロ - N1 - { 6 - [(1 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

3, 4 - ジクロロ安息香酸に代えて 2, 4 - ジクロロ安息香酸を同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.66 ~ 2.70 (m, 2H), 2.95 ~ 3.00 (m, 2H), 7.05 ~ 7.08 (m, 1H), 7.34 ~ 7.49 (m, 4H), 7.62 ~ 7.75 (m, 2H), 8.03 (brs, 1H), 8.23 ~ 8.30 (m, 2H)。 30

実施例 5

3, 4 - ジクロロ - N1 - { 6 - [(3 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 18 で得られた 6 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.72 ~ 2.76 (m, 2H), 3.14 (t, 2H), 7.00 ~ 7.03 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.21 ~ 8.24 (m, 2H)。 40

実施例 6

N1 - { 6 - [(3 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

3, 4 - ジクロロ安息香酸に代えて 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸を同モル量使用し、4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 18 で得られた 6 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.04 ~ 2.76 (m, 2H), 3.12 ~ 3.17 (m, 2H), 7.01 ~ 7.04 (m, 1H), 7.37 ~ 7.41 (m, 1H) 50

) , 7 . 4 6 ~ 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 5 0 ~ 7 . 5 9 (m , 1 H) , 7 . 7 4 ~ 7 . 7 7 (m , 2 H) , 7 . 9 9 ~ 8 . 0 2 (m , 2 H) , 8 . 1 0 (b r s , 1 H) , 8 . 2 5 ~ 8 . 2 9 (m , 2 H) 。

実施例 7

3 , 4 - ジクロロ - N 1 - { 6 - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 1 9 で得られた 6 - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニルアミンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 2 . 0 (m , 2 H) , 2 . 8 (m , 4 H) , 6 . 8 ~ 8 . 5 (m , 9 H) , 1 0 . 5 (b r s , 1 H) 。

実施例 8

N 1 - { 6 - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミドの合成

3 , 4 - ジクロロ安息香酸に代えて 3 , 4 - ジフルオロ安息香酸を同モル量使用し、4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 1 9 で得られた 6 - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニルアミンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 2 . 0 (m , 2 H) , 2 . 8 (m , 4 H) , 6 . 8 ~ 8 . 5 (m , 9 H) , 1 0 . 4 (b r s , 1 H) 。

実施例 9

3 , 4 - ジクロロ - N 1 - { 6 - [(5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 2 0 で得られた 5 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 (2 H) - ナフタレノン を同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 2 . 0 5 ~ 2 . 1 4 (m , 2 H) , 2 . 6 3 ~ 2 . 6 7 (m , 2 H) , 2 . 8 1 ~ 2 . 8 5 (m , 2 H) , 6 . 9 9 ~ 7 . 0 2 (m , 1 H) , 7 . 2 5 ~ 7 . 3 9 (m , 2 H) , 7 . 5 7 ~ 7 . 6 0 (m , 1 H) , 7 . 7 0 ~ 7 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 9 2 ~ 7 . 9 9 (m , 3 H) , 8 . 1 9 ~ 8 . 2 5 (m , 2 H) 。

実施例 1 0

3 , 4 - ジクロロ - N 1 - { 6 - [(9 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [a] シクロヘプテン - 2 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 2 1 で得られた 3 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [a] シクロヘプテン - 5 - オンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1 . 8 1 ~ 1 . 9 1 (m , 4 H) , 2 . 7 2 ~ 2 . 7 6 (m , 2 H) , 2 . 9 1 ~ 2 . 9 5 (m , 2 H) , 6 . 9 4 (d , 1 H) , 7 . 1 7 ~ 7 . 2 6 (m , 2 H) , 7 . 4 5 (d , 1 H) , 7 . 5 3 (d , 1 H) , 7 . 7 0 (d d , 1 H) , 7 . 9 7 (d , 1 H) , 8 . 1 7 (d d , 1 H) , 8 . 2 4 (m , 1 H) 。

実施例 1 1

N 1 - [6 - (3 - アセチルフェノキシ) - 3 - ピリジニル] - 3 , 4 - ジクロロベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 2 2 で

得られた 1 - { 3 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 2.61 (s , 3 H) , 7.01 (d , 1 H) , 7.33 ~ 7.37 (m , 1 H) , 7.47 ~ 7.58 (m , 2 H) , 7.70 ~ 7.80 (m , 3 H) , 7.98 ~ 8.04 (m , 2 H) , 8.20 ~ 8.26 (m , 2 H) 。

実施例 1 2

N 1 - [6 - (2 - アセチルフェノキシ) - 3 - ピリジニル] - 3 , 4 - ジクロロベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 2 3 で得られた 1 - { 2 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 2.5 (s , 3 H) , 7.2 ~ 8.4 (m , 10 H) , 10.6 (b r s , 1 H) 。

実施例 1 3

N 1 - [6 - (2 - アセチルフェノキシ) - 3 - ピリジニル] - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミドの合成

3 , 4 - ジクロロ安息香酸に代えて 3 , 4 - ジフルオロ安息香酸を同モル量使用し、4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 2 3 で得られた 1 - { 2 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 2.5 (s , 3 H) , 7.2 ~ 8.4 (m , 10 H) , 10.5 (b r s , 1 H) 。

実施例 1 4

N 1 - [6 - (4 - アセチルフェノキシ) - 3 - ピリジニル] - 3 , 4 - ジクロロベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 2 4 で得られた 1 - { 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 2.6 (s , 3 H) , 7.2 ~ 8.6 (m , 11 H) , 10.6 (b r s , 1 H) 。

実施例 1 5

N 1 - [6 - (4 - アセチルフェノキシ) - 3 - ピリジニル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

3 , 4 - ジクロロ安息香酸に代えて 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を同モル量使用し、4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 2 4 で得られた 1 - { 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 2.6 (s , 3 H) , 7.2 ~ 8.6 (m , 11 H) , 10.7 (b r s , 1 H) 。

実施例 1 6

N 1 - [6 - (4 - ベンゾイルフェノキシ) - 3 - ピリジニル] - 3 , 4 - ジクロロベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 2 5 で得られた { 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } (フェニル) メタノンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 7.21 ~ 8.59 (m , 15 H) , 10.57 (b r s , 1 H) 。

実施例 1 7

N 1 - [6 - (4 - ベンゾイルフェノキシ) - 3 - ピリジニル] - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミドの合成

3, 4 - ジクロロ安息香酸に代えて3, 4 - ジフルオロ安息香酸を同モル量使用し、4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 25 で得られた { 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } (フェニル) メタノンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) ppm: 7.2 ~ 8.6 (m, 15H), 10.6 (brs, 1H)。

実施例 18

3, 4 - ジフルオロ - N1 - { 6 - [4 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェノキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

3, 4 - ジクロロ安息香酸に代えて3, 4 - ジフルオロ安息香酸を同モル量使用し、4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 35 で得られた 6 - [4 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェノキシ] - 3 - ピリジニルアミンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) ppm: 1.5 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 7.0 ~ 8.5 (m, 10H), 10.5 (brs, 1H)。

実施例 19

3, 4 - ジクロロ - N1 - { 6 - [3 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェノキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 36 で得られた 6 - [3 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェノキシ] - 3 - ピリジニルアミンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) ppm: 1.6 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 7.0 ~ 8.5 (m, 10H), 10.6 (brs, 1H)。

実施例 20

N1 - { 6 - [4 - (1 - ヒドロキシエチル) フェノキシ] - 3 - ピリジニル } - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

3, 4 - ジクロロ安息香酸に代えて4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を同モル量使用し、4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 37 で得られた 1 - { 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - エタノールを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) ppm: 1.3 (d, 3H), 4.7 (m, 1H), 5.1 (d, 1H), 7.0 ~ 8.5 (m, 11H), 10.6 (brs, 1H)。

実施例 21

N1 - [6 - (4 - アセチル - 3 - メチルフェノキシ) - 3 - ピリジニル] - 3, 4 - ジクロロベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて、参考例 26 で得られた 1 - { 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - 1 - エタノールを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: . 2.55 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 6.99 ~ 7.04 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.70 ~ 7.73 (m, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.21 ~ 8.26 (m, 1H), 8.33 (d, 1H)。

実施例 22

N1 - [6 - (4 - アセチル - 3 - メチルフェノキシ) - 3 - ピリジニル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

3, 4 - ジクロロ安息香酸に代えて4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を同モル量使用し、4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 26 で

10

20

30

40

50

得られた 1 - { 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - 1 - エタノンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 2.56 (s , 3 H) , 2.58 (s , 3 H) , 6.99 ~ 7.06 (m , 2 H) , 7.76 ~ 7.81 (m , 3 H) , 7.95 (brs , 1 H) , 7.99 ~ 8.02 (m , 2 H) , 8.25 ~ 8.32 (m , 2 H) 。

実施例 2 3

3 , 4 - ジクロロ - N 1 - [6 - (4 - プロピオニルフェノキシ) - 3 - ピリジニル] ベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 2 7 で得られた 1 - { 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - プロパノンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.23 (t , 3 H) , 3.00 (q , 2 H) , 7.04 (d , 1 H) , 7.17 ~ 7.20 (m , 2 H) , 7.58 (d , 1 H) , 7.70 ~ 7.74 (m , 1 H) , 7.96 (brs , 1 H) , 7.99 ~ 8.03 (m , 3 H) , 8.23 ~ 8.30 (m , 2 H) 。

実施例 2 4

N 1 - [6 - (4 - プロピオニルフェノキシ) - 3 - ピリジニル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

3 , 4 - ジクロロ安息香酸に代えて 4 - トリフルオロメチル安息香酸を同モル量使用し、4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 2 7 で得られた 1 - { 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] フェニル } - 1 - プロパノンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.23 (t , 3 H) , 3.00 (q , 2 H) , 7.04 ~ 7.07 (m , 1 H) , 7.18 ~ 7.22 (m , 2 H) , 7.76 ~ 7.79 (m , 2 H) , 7.98 (brs , 1 H) , 8.00 ~ 8.27 (m , 4 H) , 8.28 ~ 8.32 (m , 2 H) 。

実施例 2 5

3 , 4 - ジクロロ - N 1 - [6 - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル] ベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 2 8 で得られた 6 - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニルアミンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.99 ~ 2.10 (m , 2 H) , 2.70 ~ 2.75 (m , 2 H) , 2.94 ~ 2.99 (m , 2 H) , 6.88 ~ 6.93 (m , 2 H) , 7.09 ~ 7.12 (m , 1 H) , 7.16 ~ 7.22 (m , 1 H) , 7.57 (d , 1 H) , 7.68 ~ 7.72 (m , 1 H) , 7.79 (brs , 1 H) , 7.97 (d , 1 H) , 8.14 ~ 8.19 (m , 1 H) , 8.22 (d , 1 H) 。

実施例 2 6

3 , 4 - ジクロロ - N 1 - { 6 - [(7 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 2 9 で得られた 6 - [(7 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニルアミンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 1.99 ~ 2.10 (m , 2 H) , 2.25 (s , 3 H) , 2.70 ~ 2.76 (m , 2 H) , 2.84 ~ 2.89 (m , 2 H) , 6.82 (d , 1 H) , 6.90 (d , 1 H) , 7.00 (d , 1 H) , 7.56 (d , 1 H) , 7.67 ~ 7.71 (m , 1 H) , 7.80 (brs , 1 H) , 7.97 (d , 1 H)

10

20

30

40

50

, 8.12 ~ 8.16 (m, 1H), 8.20 (d, 1H)。

実施例 27

N1 - {6 - [(7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル} - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

3, 4 - ジクロロ安息香酸に代えて4 - (トリフルオロメチル)安息香酸を同モル量使用し、4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 29 で得られた6 - [(7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニルアミンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 1.99 ~ 2.11 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.71 ~ 2.76 (m, 2H), 2.84 ~ 2.90 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.74 ~ 7.77 (m, 2H), 7.83 (brs, 1H), 7.97 ~ 8.00 (m, 2H), 8.16 ~ 8.22 (m, 2H)。

10

実施例 28

3, 4 - ジクロロ - N1 - [6 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) オキシ] - 3 - ピリジニル]ベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 30 で得られた6 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) オキシ] - 3 - ピリジニルアミンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 1.73 ~ 1.77 (m, 4H), 2.56 ~ 2.60 (m, 2H), 2.79 ~ 2.81 (m, 2H), 6.84 ~ 6.91 (m, 2H), 6.96 ~ 6.98 (m, 1H), 7.10 ~ 7.16 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.68 ~ 7.71 (m, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.13 ~ 8.17 (m, 1H), 8.20 (d, 1H)。

実施例 29

3, 4 - ジクロロ - N1 - [6 - (2, 3 - ジメチルフェノキシ) - 3 - ピリジニル]ベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 31 で得られた6 - (2, 3 - ジメチルフェノキシ) - 3 - ピリジニルアミンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.09 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 6.87 ~ 6.90 (m, 2H), 7.03 ~ 7.06 (m, 1H), 7.10 ~ 7.16 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.68 ~ 7.72 (m, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.13 ~ 8.17 (m, 1H), 8.20 (d, 1H)。

実施例 30

3, 4 - ジクロロ - N1 - (6 - フェノキシ - 3 - ピリジニル) ベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 32 で得られた6 - フェノキシ - 3 - ピリジニルアミンを同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 6.86 (d, 1H), 7.04 ~ 7.07 (m, 2H), 7.14 ~ 7.19 (m, 1H), 7.32 ~ 7.38 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.63 ~ 7.67 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.08 ~ 8.12 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.63 (brs, 1H)。

実施例 31

N1 - (6 - フェノキシ - 3 - ピリジニル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

3, 4 - ジクロロ安息香酸に代えて4 - (トリフルオロメチル)安息香酸を同モル量使用し

50

、4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-1-インダノンに代えて参考例32で得られた6-フェノキシ-3-ピリジニルアミンを同モル量使用した以外は実施例1と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 6.96 (d, 1H), 7.11~7.15 (m, 2H), 7.17~7.24 (m, 1H), 7.38~7.43 (m, 2H), 7.74~7.77 (m, 2H), 7.94 (brs, 1H), 7.97~8.00 (m, 2H), 8.19~8.24 (m, 1H), 8.26 (d, 1H)。

実施例32

3,4-ジクロロ-N1-{6-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}ベンズアミド塩酸塩の合成

実施例1で得られた3,4-ジクロロ-N1-{6-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}ベンズアミド0.27gを、酢酸エチル5mlおよびメタノール2mlの混合溶媒に熱時溶解させた後、4規定の塩化水素の酢酸エチル溶液1.3mlを攪拌しながら加えた。ついで、反応液を氷冷し、析出した結晶を濾取して減圧下で乾燥することにより、白色粉末の標記化合物0.27gを得た。

融点 200~207

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 2.62~2.67 (m, 2H), 2.84~2.88 (m, 2H), 7.18~7.22 (m, 1H), 7.45~7.52 (m, 3H), 7.83~7.98 (m, 2H), 8.24~8.28 (m, 2H), 8.50 (m, 1H), 10.64 (s, 1H)。

実施例33

3,4-ジクロロ-N1-{6-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェノキシ]-3-ピリジニル}ベンズアミドの合成

4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-1-インダノンに代えて、参考例35で得られた6-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェノキシ]-3-ピリジニルアミンを同モル量使用した以外は実施例1と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.5 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 7.0~8.5 (m, 10H), 10.5 (brs, 1H)。

実施例34

3,4-ジクロロ-N1-{6-[(1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}ベンズアミドの合成

3,4-ジクロロ-N1-{6-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}ベンズアミド413mgを、テトラヒドロフラン4mlと水1mlとの混合溶媒に溶解させた後、テトラヒドロほう酸ナトリウム23mgを加え、室温で攪拌した。4時間後、反応液にアセトンを加え、過剰のテトラヒドロほう酸ナトリウムを分解した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機(酢酸エチル)層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた油状物にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取することにより、標記化合物289mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm: 1.8 (m, 1H), 2.3~2.7 (m, 3H), 5.1 (m, 1H), 5.3 (d, 1H), 6.9~8.4 (m, 9H), 10.5 (brs, 1H)。

実施例35

3,4-ジクロロ-N1-{6-[(1H-インデン-7-イル)オキシ]-3-ピリジニル}ベンズアミドの合成

実施例34で得られた3,4-ジクロロ-N1-[6-(1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]ベンズアミド1.50gを酢酸15mlに溶かし、得られた反応液にピリジニウムブロミドパーブロミド1.16g

10

20

30

40

50

を加え、80 で攪拌した。4時間後、反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル/n-ヘキサン(1:3)）で精製することにより、標記化合物430mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 3.0 (d, 1H), 3.5 (dd, 1H), 5.1 (d, 1H), 6.0 (s, 1H), 7.1~8.5 (m, 9H), 10.6 (brs, 1H)。

実施例36

3,4-ジクロロ-N1-{6-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-3-ピリジニル}ベンズアミドの合成

4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-1-インダノンに代えて、参考例37で得られた1-{4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]フェニル}-1-エタノールを同モル量使用した以外は実施例1と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.3 (d, 3H), 4.7 (m, 1H), 5.7 (d, 1H), 7.0~8.5 (m, 10H), 10.6 (brs, 1H)。

実施例37

N3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]ニコチンアミドの合成

参考例42で得られた6-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]ニコチン酸188mgと3,4-ジクロロアニリン113mgとをDMF 20 mlに溶かし、得られた反応溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール114mgと塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド161mgとを加え、室温で攪拌した。2時間後、反応液に水を加え、析出した固体を濾取し、濾液を酢酸エチルとテトラヒドロフラン(THF)との混合溶媒(前者:後者=1:1)で抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄することにより、淡黄色結晶の標記化合物を72mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 7.3~8.7 (m, 9H), 10.6 (brs, 1H)。

実施例38

N3-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]ニコチンアミドの合成

3,4-ジクロロアニリンに代えて3,4-ジフルオロアニリンを同モル量使用した以外は実施例37と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 2.6 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 7.3~8.7 (m, 9H), 10.5 (brs, 1H)。

実施例39

6-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-N3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチンアミドの合成

3,4-ジクロロアニリンに代えて4-(トリフルオロメチル)アニリンを同モル量使用した以外は実施例37と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

【0187】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 2.65 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J=8Hz), 7.54 (m, 3H), 7.74 (d, 2H, J=8Hz), 7.98 (d, 2H, J=8Hz), 8.43 (d, 1H, J=8Hz), 8.71 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)。

実施例40

N3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]ニコチンアミドの合成

6-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]ニコチン酸

10

20

30

40

50

に代えて参考例 4 3 で得られた 6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) オキシ]ニコチン酸を同モル量使用した以外は実施例 3 7 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 2.6 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 7.2 ~ 8.7 (m, 9H), 10.4 (brs, 1H)。

実施例 4 1

N 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - [(5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) オキシ]ニコチンアミドの合成

6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ]ニコチン酸に代えて、参考例 4 4 で得られた 6 - [(5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) オキシ]ニコチン酸を同モル量使用し、3, 4 - ジクロロアニリンに代えて 3, 4 - ジフルオロアニリンを同モル量使用した以外は実施例 3 7 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 2.0 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 7.0 ~ 8.6 (m, 9H), 10.5 (brs, 1H)。

実施例 4 2

N 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - [(5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) オキシ]ニコチンアミドの合成

6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ]ニコチン酸に代えて、参考例 4 4 で得られた 6 - [(5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) オキシ]ニコチン酸を同モル量使用した以外は実施例 3 7 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 2.0 (m, 2H), 2.7 (m, 4H), 7.2 ~ 8.7 (m, 9H), 10.5 (brs, 1H)。

実施例 4 3

6 - (4 - アセチルフェノキシ) - N 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ニコチンアミドの合成

6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ]ニコチン酸に代えて、参考例 4 5 で得られた 6 - (4 - アセチルフェノキシ) ニコチン酸を同モル量使用した以外は実施例 3 7 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 2.6 (s, 3H), 7.3 ~ 8.7 (m, 10H), 10.6 (brs, 1H)。

実施例 4 4

6 - (4 - アセチルフェノキシ) - N 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル]ニコチンアミドの合成

6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ]ニコチン酸に代えて参考例 4 5 で得られた 6 - (4 - アセチルフェノキシ) ニコチン酸を同モル量使用し、3, 4 - ジクロロアニリンに代えて 4 - (トリフルオロメチル) アニリンを同モル量使用した以外は実施例 3 7 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 2.6 (s, 3H), 7.3 ~ 8.8 (m, 10H), 10.7 (brs, 1H)。

40

実施例 4 5

3, 4 - ジクロロ - N 1 - [6 - {[1 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル] オキシ} - 3 - ピリジニル]ベンズアミドの合成

参考例 4 7 で得られた 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンエチレン ケタール (1.97 g) およびトリエチルアミン (2.9 ml) のテトラヒドロフラン溶液 (35 ml) に、氷冷下で 3, 4 - ジクロロ安息香酸クロリド (1.45 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下した後、反応液を 0 で 5 分間攪拌した。ついで、反応液に酢酸エチルおよび水を加えて抽出し、得られた酢酸エチル抽出液を無水硫酸マグ

50

ネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をエーテル、ついで熱時ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、標記化合物 2.69 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 2.14 ~ 2.20 (m, 2H), 2.57 ~ 2.62 (m, 2H), 3.98 ~ 4.17 (m, 4H), 7.06 ~ 7.11 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H, $J = 7.58\text{ Hz}$, $J = 0.98\text{ Hz}$), 7.29 ~ 7.34 (m, 1H), 7.84 (d, 1H, $J = 8.57\text{ Hz}$), 7.92 ~ 7.96 (m, 1H), 8.18 ~ 8.23 (m, 2H), 8.45 (d, 1H, $J = 2.63\text{ Hz}$), 10.55 (s, 1H)。

実施例 46

N1 - { 6 - [(3 - アセトキシ - 1H - インデン - 7 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } - 3, 4 - ジクロロベンズアミドの合成 10

実施例 1 で得られた 3, 4 - ジクロロ - N1 - [6 - (1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル] ベンズアミド 1.00 g、p - トルエンスルホン酸 50 mg および酢酸イソプロペニル 5 ml の混合物を 70 で一晩攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。ついで、この抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン/酢酸エチル (2 : 1)) で精製することにより、標記化合物を得た (230 mg, 白色粉末)。

融点: 161 ~ 164

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.35 (s, 3H), 3.29 (d, 2H, $J = 1.98\text{ Hz}$), 6.32 (t, 1H, $J = 1.98\text{ Hz}$), 6.97 ~ 7.04 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, $J = 7.58\text{ Hz}$), 7.38 (t, 1H, $J = 7.58\text{ Hz}$), 7.59 (d, 1H, $J = 8.25\text{ Hz}$), 7.73 ~ 7.75 (m, 1H), 7.88 (brs, 1H), 8.01 (d, 1H, $J = 1.65\text{ Hz}$), 8.26 ~ 8.29 (m, 2H)。

実施例 47

3, 4 - ジクロロ - N1 - { 6 - [(1 - ヒドロキシイミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

実施例 1 で得られた 3, 4 - ジクロロ - N1 - { 6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミド 800 mg、およびヒドロキシアンモニウムクロライド (ヒドロキシルアミン・塩酸塩) 670 mg をエタノール 40 ml に懸濁させ、得られた懸濁液にピリジン 5.4 ml を加えた後、60 にて攪拌した。30 分後、反応液を減圧下で留去し、得られた残渣に酢酸エチル 60 ml を加え、水、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ついで、酢酸エチルを留去した後、エーテルを加え、析出した粉末を濾過し、エーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た (430 mg, 白色粉末)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 2.76 (s, 4H), 7.09 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.33 (t, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.43 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.84 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.94 (dd, 1H, $J = 8\text{ Hz}$, 2Hz), 8.21 (dd, 1H, $J = 8\text{ Hz}$, 2Hz), 8.22 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$), 10.56 (s, 1H), 10.96 (s, 1H)。

40

実施例 48

3, 4 - ジクロロ - N1 - { 6 - [(1 - メトキシイミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

ヒドロキシアンモニウムクロライドに代えて、O - メチルヒドロキシアンモニウムクロライドを同モル量使用した以外は実施例 47 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た (530 mg, 白色粉末)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 2.77 (m, 4H), 3.09 (s, 3H

50

), 7.13 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.58 (s, 1H)。

実施例 49

N1 - {6 - [(1 - アセトキシイミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル} - 3, 4 - ジクロロベンズアミドの合成

実施例 47 で得られた N1 - {6 - [(1 - ヒドロキシイミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル} ベンズアミド 650 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、得られた反応液にピリジン 1.2 ml および無水酢酸 0.7 ml を加え、室温にて攪拌した。17 時間後、反応液を減圧下で留去し、得られた残渣に酢酸エチル 15 ml および水 15 ml を加え、析出した粉末を濾過後、水、酢酸エチルの順で洗浄することにより、標記化合物を得た (310 mg)。

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm: 2.20 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.44 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.47 (s, 1H), 10.59 (s, 1H)。

実施例 50

3, 4 - ジクロロ - N1 - {6 - (3 - エトキシ - 1H - インデン - 7 - イルオキシ) - 3 - ピリジニル} ベンズアミドの合成

実施例 1 で得られた 3, 4 - ジクロロ - N1 - {6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル} ベンズアミド 3.5 g をエタノール 140 ml に懸濁させ、その懸濁液にオルトギ酸エチル 14 ml、(±) - 10 - カンファースルホン酸 820 mg および 4A モレキュラーシーブ 3.5 g を加え、30 分間加熱還流した。放冷後、反応液を濾過し、濾液に 1N の水酸化ナトリウム水溶液 8.5 ml を加え、減圧下で溶媒を留去した。ついで、得られた残渣に酢酸エチル 100 ml を加え、水、飽和重曹水の順で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン/酢酸エチル (4:1)) で精製することにより、標記化合物を得た (白色粉末, 530 mg)。

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm: 1.38 (t, 3H, J = 7 Hz), 3.05 (d, 2H, J = 2 Hz), 4.07 (q, 2H, J = 7 Hz), 5.37 (t, 1H, J = 2 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.20 (dd, 1H, J = 8 Hz, 3 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 3 Hz), 10.56 (s, 1H)。

実施例 51

N1 - {6 - [(3 - アセチルオキシ - 1H - インデン - 7 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル} - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノンに代えて参考例 49 で得られた 3 - アセチルオキシ - 7 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1H - インデンを同モル量使用し、また、3, 4 - ジクロロ安息香酸に代えて 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を同モル量使用した以外は実施例 1 と同様にして反応を行うことにより、標記化合物を得た。

【0188】

MS m/e = 454 (M⁺) for C₂₄H₁₇F₃N₂O₄

¹H - NMR (CDCl₃) ppm: 2.35 (s, 3H), 3.28 (d, 2H, J = 2.31 Hz), 6.32 (t, 1H, J = 2.31 Hz), 6.97 ~ 7.04 (m

, 2 H), 7.19 ~ 7.40 (m, 2 H), 7.68 (d, 2 H, J = 8.10 Hz), 7.89 (brs, 1 H), 7.99 (d, 2 H, J = 7.83 Hz), 8.23 ~ 8.25 (m, 2 H)。

実施例 5 2

N1 - { 6 - [(3 - ベンゾイルオキシ - 1 H - インデン - 7 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } - 3, 4 - ジクロロベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノン エチレン ケタールに代えて、参考例 5 1 で得られた 7 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3 - ベンゾイルオキシ - 1 H - インデンを同モル量使用した以外は実施例 4 5 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 3.35 (d, 2 H, J = 2.31 Hz), 6.49 (t, 1 H, J = 2.31 Hz), 6.98 ~ 7.06 (m, 2 H), 7.30 ~ 7.39 (m, 2 H), 7.52 ~ 7.73 (m, 5 H), 7.82 (brs, 1 H), 7.99 (d, 1 H, J = 1.98 Hz), 8.20 ~ 8.26 (m, 4 H)。

実施例 5 3

3, 4 - ジクロロ - N1 - { 6 - [(3 - イソブチリルオキシ - 1 H - インデン - 7 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

参考例 5 2 で得られた 3 - イソブチリルオキシ - 7 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 H - インデン (280 mg) の THF 溶液 (50 ml) に酸化白金 10 mg を加え水素気流下、室温常圧で接触還元を行った。45 分後反応溶液を濾過し、濾液にトリエチルアミン 0.125 ml を加えた。反応溶液に氷冷下 3, 4 - ジクロロベンゾイルクロリド (170 mg) の THF (5 ml) 溶液を加え、10 分間攪拌した。反応溶液を濾過濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をエーテルで洗浄し標記化合物 72 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 1.35 (d, 6 H, J = 7 Hz), 2.81 ~ 2.91 (m, 1 H), 3.23 (d, 2 H, J = 2 Hz), 6.28 (t, 1 H, J = 2 Hz), 6.92 ~ 7.00 (m, 2 H), 7.16 (dd, 1 H, J = 7 Hz, 1 Hz), 7.31 ~ 7.36 (m, 1 H), 7.53 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7.68 (dd, 1 H, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.96 (d, 1 H, J = 2 Hz), 8.12 ~ 8.21 (m, 3 H)。

実施例 5 4

3, 4 - ジクロロ - N1 - { 6 - [(3 - ピバロイルオキシ - 1 H - インデン - 7 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドの合成

3 - イソブチリルオキシ - 7 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 H - インデンに代えて参考例 5 3 で得られた 7 - [(5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3 - ピバロイルオキシ - 1 H - インデンを用いた以外は実施例 5 3 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 1.40 (s, 9 H), 3.25 (d, 2 H, J = 2 Hz), 6.95 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.17 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.17 (d, 1 H, J = 7 Hz), 7.32 ~ 7.38 (m, 1 H), 7.55 (d, 1 H, J = 7 Hz), 7.69 ~ 7.73 (m, 1 H), 7.98 (d, 1 H, J = 2 Hz), 8.06 ~ 8.23 (m, 3 H)。

実施例 5 5

N1 - { 6 - [(1 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 5 - イル) オキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3, 4 - ジクロロベンズアミドの合成

4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 - インダノン エチレン ケタールに代えて参考例 5 5 で得られた 1 - アセトキシ - 5 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロナフタレンを用いた以外は実施例 4 5 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.31 (s, 3 H), 2.35 ~ 2.43 (m

10

20

30

40

50

, 2 H), 2.74 (t, 2 H, J = 8 Hz), 5.72 (t, 1 H, J = 5 Hz), 6.91 (d, 1 H, J = 9 Hz), 6.97 ~ 7.02 (m, 2 H), 7.18 ~ 7.24 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.68 ~ 7.72 (m, 1 H), 7.85 (bs, 1 H), 7.98 (d, 1 H, J = 2 Hz), 8.15 ~ 8.21 (m, 2 H)。

実施例 56

N1 - { 6 - [(1 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 6 - イル) オキシ]ピリジン - 3 - イル} - N3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) 尿素の合成

参考例 58 で得られた 1 - アセトキシ - 6 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロナフタレン (360 mg) 及び トリエチルアミン (0.34 ml) の THF (10 ml) 溶液に氷冷下 3, 4 - ジクロロフェニル 230 mg の THF 10 ml 溶液を滴下した。反応溶液を徐放所に室温に戻しながら 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(溶出液: ヘキササン / 酢酸エチル (1:1)) 340 mg の標記化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm: 2.30 (s, 3 H), 2.39 ~ 2.44 (m, 2 H), 2.75 ~ 2.81 (m, 2 H), 5.66 (t, 1 H, J = 5 Hz), 6.83 ~ 6.86 (m, 3 H), 7.04 ~ 7.14 (m, 2 H), 7.25 ~ 7.28 (m, 1 H), 7.48 (d, 1 H, J = 2 Hz), 7.67 (bs, 1 H), 7.80 (bs, 1 H), 7.91 ~ 7.96 (m, 2 H)。

実施例 57

N1 - { 6 - [(3 - アセトキシ - 1 H - インデン - 7 - イル) オキシ]ピリジン - 3 - イル} - N3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) 尿素の合成

1 - アセトキシ - 6 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロナフタレンに代えて、参考例 49 で得られた 3 - アセチルオキシ - 7 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 H - インデンを使用した以外は実施例 56 と同様にして反応を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d₆) ppm: 9.10 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H, J = 2 Hz), 8.01 (dd, 1 H, J = 9 Hz, 2 Hz), 7.87 (d, 1 H, J = 2 Hz), 7.52 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7.37 (t, 1 H, J = 8 Hz), 7.35 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7.17 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.08 (d, 1 H, J = 9 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 8 Hz), 6.26 (s, 1 H), 3.21 (s, 2 H), 2.35 (s, 3 H)。

実施例 58

N1 - { 6 - [(3 - アセトキシ - 1 H - インデン - 7 - イル) オキシ]ピリジン - 3 - イル} - N3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]尿素の合成

1 - アセトキシ - 6 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロナフタレンに代えて、参考例 49 で得られた 3 - アセチルオキシ - 7 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 1 H - インデンを使用し、イソシアン酸 3, 4 - ジクロロフェニルに代えてイソシアン酸 4 - (トリフルオロメチル)フェニルを使用した以外は実施例 56 と同様にして反応を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d₆) ppm: 9.19 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H, J = 3 Hz), 8.03 (dd, 1 H, J = 9 Hz, 3 Hz), 7.64 (s, 4 H), 7.36 (t, 1 H, J = 8 Hz), 7.17 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.08 (d, 1 H, J = 9 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 8 Hz), 6.26 (s, 1 H), 3.21 (s, 2 H), 2.35 (s, 3 H)。

実施例 59

N1 - { 6 - [(1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ]ピリジン - 3 - イル} - N3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]尿素の合成

1 - アセトキシ - 6 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロナフタレンに代えて、参考例 17 で得られた 4 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ

10

20

30

40

50

] - 1 - インダノンを使用し、イソシアン酸 3, 4 - ジクロロフェニルに代えてイソシアン酸 4 - (トリフルオロメチル)フェニルを使用した以外は実施例 56 と同様にして反応を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 9.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$), 8.04 (dd, 1H, $J = 9\text{ Hz}$, 2 Hz), 7.65 (s, 4H), 7.35 ~ 7.55 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, $J = 9\text{ Hz}$), 2.87 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$), 2.64 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$)。

実施例 60

N1 - { 6 - [(1 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 6 - イル) オキシ]ピリジン - 3 - イル} - N3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]尿素の合成
イソシアン酸 3, 4 - ジクロロフェニルに代えてイソシアン酸 4 - (トリフルオロメチル)フェニルを使用した以外は実施例 56 と同様にして反応を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 2.28 (s, 3H), 2.34 ~ 2.42 (m, 2H), 2.76 ~ 2.81 (m, 2H), 5.67 (t, 1H, $J = 5\text{ Hz}$), 6.87 ~ 7.12 (m, 4H), 7.64 ~ 7.69 (m, 4H), 7.98 ~ 8.03 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 8.90 (s, 1H), 9.20 (s, 1H)。

実施例 61

N1 - { 6 - [(1 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 5 - イル) オキシ]ピリジン - 3 - イル} - N3 - (3, 4 - ジクロロフェニル)尿素の合成
1 - アセトキシ - 6 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロナフタレンに代えて、参考例 55 で得られた 1 - アセトキシ - 5 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロナフタレンを使用した以外は実施例 56 と同様にして反応を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 9.07 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 7.99 (dd, 1H, $J = 9\text{ Hz}$, 3 Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 7.52 (d, 1H, $J = 9\text{ Hz}$), 7.34 (dd, 1H, $J = 9\text{ Hz}$, 3 Hz), 7.23 (t, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.02 (d, 1H, $J = 9\text{ Hz}$), 6.99 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$), 5.74 (t, 1H, $J = 5\text{ Hz}$), 2.62 (t, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

実施例 62

N1 - { 6 - [(5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル) オキシ]ピリジン - 3 - イル} - N3 - (3, 4 - ジクロロフェニル)尿素の合成
1 - アセトキシ - 6 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロナフタレンに代えて、参考例 20 で得られた 5 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 (2H) - ナフタレンを使用した以外は実施例 56 と同様にして反応を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 9.09 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 8.00 (dd, 1H, $J = 9\text{ Hz}$, 3 Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 7.77 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.52 (d, 1H, $J = 9\text{ Hz}$), 7.30 ~ 7.45 (m, 3H), 7.08 (d, 1H, $J = 9\text{ Hz}$), 2.74 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$), 2.60 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$), 2.00 (m, 2H)。

実施例 63

N1 - { 6 - [(1 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 5 - イル) オキシ]ピリジン - 3 - イル} - N3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]尿素の合成
1 - アセトキシ - 6 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロナフタレンに代えて、参考例 55 で得られた 1 - アセトキシ - 5 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジニル) オキシ] - 3, 4 - ジヒドロナフタレンを使用し、イソシアン酸 3, 4 - ジク

10

20

30

40

50

ロクロフェニルに代えてイソシアン酸4-(トリフルオロメチル)フェニルを使用した以外は実施例56と同様にして反応を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 9.35 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 8.01 (dd, 1H, $J = 9\text{ Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$), 7.62 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$), 7.23 (t, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.03 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 6.99 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 5.74 (t, 1H, $J = 5\text{ Hz}$), 2.62 (t, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 2.32 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

実施例64

N1-{6-[(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)オキシ]ピリジン-3-イル}-N3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素の合成
1-アセトキシ-6-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレンに代えて、参考例20で得られた5-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレンを使用し、イソシアン酸3,4-ジクロロフェニルに代えてイソシアン酸4-(トリフルオロメチル)フェニルを使用した以外は実施例56と同様にして反応を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 9.31 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 8.02 (dd, 1H, $J = 9\text{ Hz}$, 3 Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$), 7.40 (t, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.33 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.08 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 2.74 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$), 2.61 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$), 1.99 (m, 2H)。

実施例65

N1-{6-[(3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレノン-6-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}-N3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素の合成

N1-{1-アセトキシ-6-[(3,4-ジヒドロナフタレン-6-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}-N3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素(450mg)のエタノール(20ml)溶液に炭酸カリウム980mgを加え、室温下40分間攪拌した。反応溶液を濾過濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をエーテルで洗浄し、290mgの標記化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.99~2.08 (m, 2H), 2.56~2.61 (m, 2H), 2.92 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$), 7.00~7.02 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, $J = 9\text{ Hz}$), 7.62~7.70 (m, 4H), 7.88~7.92 (m, 1H), 8.03~8.08 (m, 1H), 8.29 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 8.97 (s, 1H), 9.24 (s, 1H)。

実施例66

E-1-{6-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテンの合成

参考例60で得た4-[(5-ホルミル-2-ピリジニル)オキシ]-1-インダノン(1.0g)のジクロロメタン(5ml)溶液に臭化[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンジルトリフェニルホスホニウム(2.0g)及びカリウムt-ブトキシド(0.46g)を氷冷下加えた。反応溶液を徐々に室温に戻しながら5時間攪拌した。反応溶液にジクロロメタン及び水を加えた後、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=3:2)160mgの標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) ppm: 2.63~2.68 (m, 2H), 2.92~2.96 (m, 2H), 6.60 (d, 1H, $J = 12\text{ Hz}$), 6.69 (d, 1H, $J = 12\text{ Hz}$), 6.87 (d, 1H, $J = 9\text{ Hz}$), 7.39~7.44 (m, 1H), 7.50~7.56 (m, 3H), 7.61~7.64 (m, 1H), 8.00 (d, 1H

10

20

30

40

50

, $J = 2 \text{ Hz}$)。

実施例 67

Z - 1 - { 6 - [(1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エテンの合成

実施例 66 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 2.66 ~ 2.71 (m , 2 H) , 2.96 ~ 3.00 (m , 2 H) , 7.03 ~ 7.17 (m , 3 H) , 7.37 ~ 7.40 (m , 1 H) , 7.43 ~ 7.48 (m , 1 H) , 7.57 ~ 7.64 (m , 4 H) , 7.65 ~ 7.68 (m , 1 H) , 7.94 ~ 7.98 (m , 1 H) , 8.24 (d , 1 H , $J = 2 \text{ Hz}$)。

10

実施例 68

E - 1 - { 6 - [(1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エテンの合成

臭化 (4 - トリフルオロフェニル) ベンジルトリフェニルホスホニウムに代えて臭化 (3 , 4 - ジクロロフェニル) ベンジルトリフェニルホスホニウムを用いた以外は実施例 66 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 2.66 ~ 2.71 (m , 2 H) , 2.95 ~ 2.99 (m , 2 H) , 6.92 (d , 1 H , $J = 17 \text{ Hz}$) , 7.00 ~ 7.06 (m , 2 H) , 7.32 (dd , 1 H , $J = 2 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$) , 7.36 ~ 7.40 (m , 1 H) , 7.41 ~ 7.48 (m , 2 H) , 7.58 (d , 1 H , $J = 2 \text{ Hz}$) , 7.65 ~ 7.68 (m , 1 H) , 7.90 ~ 7.95 (m , 1 H) , 8.21 (d , 1 H , $J = 2 \text{ Hz}$)。

20

実施例 69

Z - 1 - { 6 - [(1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エテンの合成

実施例 68 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 2.64 ~ 2.68 (m , 2 H) , 2.91 ~ 2.95 (m , 2 H) , 6.57 (s , 2 H) , 6.87 ~ 6.91 (m , 1 H) , 7.05 (dd , 1 H , $J = 2 \text{ Hz}$, 8 Hz) , 7.29 (d , 1 H , $J = 2 \text{ Hz}$) , 7.31 (d , 1 H , $J = 8 \text{ Hz}$) , 7.34 ~ 7.37 (m , 1 H) , 7.39 ~ 7.45 (m , 1 H) , 7.54 ~ 7.58 (m , 1 H) , 7.61 ~ 7.64 (m , 1 H) , 7.98 (d , 1 H , $J = 2 \text{ Hz}$)。

30

実施例 70

6 - [(3 - アセトキシ - 1 H - インデン - 7 - イル) オキシ] - N3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ニコチンアミドの合成

3 - 4 - ジクロロ - N1 - { 6 - [(1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミドに代えて、参考例 39 で得られた 6 - [(1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - N3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ニコチンアミドを同モル量使用した以外は実施例 46 と同様にして反応を行い、標記化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm : 10.63 (s , 1 H) , 8.70 (s , 1 H) , 8.40 (dd , 1 H , $J = 9 \text{ Hz}$, 3 Hz) , 7.98 (d , 2 H , $J = 9 \text{ Hz}$) , 7.74 (d , 2 H , $J = 9 \text{ Hz}$) , 7.42 (t , 1 H , $J = 8 \text{ Hz}$) , 7.25 (m , 2 H) , 7.11 (d , 1 H , $J = 8 \text{ Hz}$) , 6.28 (s , 1 H) , 3.23 (s , 2 H) , 2.36 (s , 3 H)。

製剤例

以下、製剤例を挙げる。

製剤例 1

3 , 4 - ジクロロ - N1 - { 6 - [(1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] -

50

3 - ピリジニル } ベンズアミド	1 0 0 g
アピセル (商標名、旭化成 (株) 製)	4 0 g
コーンスターチ	3 0 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
TC - 5 (商標名、信越化学工業 (株) 製、 ヒドロキシプロピルメチルセルロース)	1 0 g
ポリエチレングリコール - 6 0 0 0	3 g
ひまし油	4 0 g
エタノール	適 量

実施例 1 で得られた 3 , 4 - ジクロロ - N 1 - { 6 - [(1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) オキシ] - 3 - ピリジニル } ベンズアミド、アピセル、コーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣 R 1 0 mm のキネで打錠する。得られた錠剤を TC - 5、ポリエチレングリコール - 6 0 0 0、ひまし油およびエタノールからなるフィルムコーティング剤被膜を行い、上記組成のフィルムコーティング錠を製造した。

10

試験例

実施例 1 ~ 2、9 ~ 1 0、2 1、2 5、2 9、3 3 ~ 3 7、3 9、4 2、4 4 および 4 6 で得られたピリジン誘導体 (試験化合物) について、下記のコラーゲン合成試験を行った。

[コラーゲン合成阻害試験]

20

(Plasma Derived Serum (P D S) の調製)

ウサギ血液を遠心して得られた血漿を、血小板を除去するために再度遠心し、得られた上清を、0 . 0 1 % (w / v) 塩化カルシウムおよび 0 . 0 1 % (w / v) 塩化マグネシウムを含む Phosphate Buffered Saline (P B S) で透析を行った。ついで、析出する残渣を除去するために遠心して、得られた上清を 5 6 で 3 0 分間の非動化を行った。これを (0 . 2 2 μ m) のフィルターで滅菌して Plasma Derived Serum (P D S) を調製した。

(測定方法)

ヒト伊東細胞 (L I 9 0) を、1 0 % の牛胎児血清を含む D U L B E C C O ' S m o d i f i e d e a g l e m e d i u m (D M E M) で播種して、5 % の二酸化炭素 (C O ₂) 存在下、インキュベーター中で 3 7 にて 2 4 時間培養した後、上記 P B S で洗浄し、2 % の P D S を含む E a g l e ' s m i n i m u m e s s e n t i a l m e d i u m (M E M) で、さらに 3 日間培養した。ついで、培養した細胞を上記 P B S で洗浄して、試験化合物と共に 1 0 P M h T G F (トランスフォーミンググロースファクター) - 1 を含む M E M (M E M 全量に対して 2 % P D S 含有) で 1 6 時間培養した。ついで、培養した L I 9 0 を上記 P B S で洗浄し、放射性標識化合物である ³H p r o l i n e と、0 . 2 5 m M のアスコルビン酸とを含む M E M で 2 4 時間 R I (放射性同位体) ラベリング (標識化) を行った。この培養した上清をトリクロル酢酸 (T C A) 沈澱した後、酸可溶性画分中の放射活性を測定して、得られた測定値をコラーゲン合成活性とした。

30

【 0 1 8 9 】

40

供試化合物を含む培養した上清中の放射活性を、供試化合物を含まない培養した上清中の放射活性 (コントロール) と比較して、コラーゲン合成阻害活性 (T / C) が下記式により算出された。

$T / C = (\text{試験化合物を含む培養上清中の放射活性}) / (\text{コントロールの培養上清中の放射活性})$ 。
I C ₅₀ は、コラーゲン合成を 5 0 % 阻害する濃度 (μ M) (I C ₅₀ = T / C が 0 . 5 に相当する供試化合物の濃度) として求められた。

【 0 1 9 0 】

これらの試験結果を表 1 に示す。

【 0 1 9 1 】

【 表 1 】

50

	I C ₅₀ (μ M)
実施例 1	2. 1 4
実施例 2	2. 9 0
実施例 9	2. 3 4
実施例 1 0	2. 6 0
実施例 2 1	2. 9 2
実施例 2 5	2. 7 0
実施例 2 9	1. 5 8
実施例 3 3	3. 8 8
実施例 3 4	2. 1 5
実施例 3 5	2. 4 3
実施例 3 6	3. 7 2
実施例 3 7	2. 5 2
実施例 3 9	0. 5 5
実施例 4 2	2. 2 9
実施例 4 4	0. 9 2
実施例 4 6	1. 1 2

10

20

30

【 0 1 9 2 】

【 発明の効果 】

本発明のピリジン誘導体は、コラーゲン産生を抑制する効果に優れている。また本発明のピリジン誘導体は、薬効の持続時間、安定性、吸収 / 排泄性などの特性に優れている。したがって、コラーゲン産生の増加によって生じる線維症（例えば肝線維症、肺線維症など）の予防または治療に対して使用可能である。

日本国特願平 1 0 - 7 8 0 8 3 号 (1 9 9 8 年 3 月 2 5 日出願) および 1 0 - 2 5 1 5 5 2 号 (1 9 9 8 年 9 月 4 日出願) の開示事項が、本願に引用されるものである。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/75	(2006.01)	C 0 7 D 213/75	
C 0 7 D 213/82	(2006.01)	C 0 7 D 213/82	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	

(72)発明者 小島 裕
日本国滋賀県大津市美空町2番7-504号

(72)発明者 坂元 誠
日本国滋賀県滋賀郡志賀町和邇春日1丁目879番地18

(72)発明者 安村 貢一
日本国滋賀県大津市鶴の里8番2号

審査官 新留 素子

(56)参考文献 特開平6-49030(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 213/64
A61K 31/44
A61K 31/455
A61P 1/16
A61P 11/00
A61P 43/00
C07D 213/75
C07D 213/82
C07D 405/12
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)