

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7692481号
(P7692481)

(45)発行日 令和7年6月13日(2025.6.13)

(24)登録日 令和7年6月5日(2025.6.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 295/03 (2006.01)

C 0 7 D 295/03

C S P

C 0 7 D 295/073 (2006.01)

C 0 7 D 295/073

C 0 7 D 295/096 (2006.01)

C 0 7 D 295/096

C 0 7 D 233/06 (2006.01)

C 0 7 D 233/06

C 0 7 D 233/22 (2006.01)

C 0 7 D 233/22

請求項の数 13 (全64頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-532770(P2023-532770)

(86)(22)出願日 令和3年9月30日(2021.9.30)

(65)公表番号 特表2023-551319(P2023-551319
A)

(43)公表日 令和5年12月7日(2023.12.7)

(86)国際出願番号 PCT/KR2021/013410

(87)国際公開番号 WO2022/119090

(87)国際公開日 令和4年6月9日(2022.6.9)

審査請求日 令和5年5月30日(2023.5.30)

(31)優先権主張番号 10-2020-0165497

(32)優先日 令和2年12月1日(2020.12.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)

(73)特許権者 304039548

コリア・インスティテュート・オブ・サ
イエンス・アンド・テクノロジー
大韓民国, ソウル 136-791, ソ
ンブクーク, ファランノ 14-ギル 5

(74)代理人 110000338

弁理士法人 HARAKENZO WOR
LD PATENT & TRADEMA
RK

(72)発明者 チュ, ヒョンア

大韓民国, 02792, ソウル, ソンブ
クーク, ファランノ 14-ギル, 5
ジョン, ビョンソン

(72)発明者

大韓民国, 02792, ソウル, ソンブ
クーク, ファランノ 14-ギル, 5
最終頁に続く(54)【発明の名称】 5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用ビフェニルピロリジン及びビフェニルジヒドロイ
ミダゾール誘導体並びにこれを有効成分として含む薬学組成物

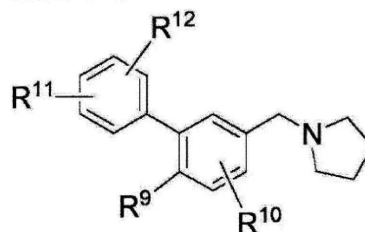
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

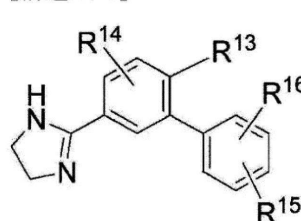
下記構造式3又は4で表示されることを特徴とする、5-HT₇セロトニン受容体活性
阻害用化合物又はその薬学的に許容可能な塩；

【化1】

[構造式3]



[構造式4]



構造式 3 又は 4 で、

(i) R^9 及び R^{13} は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、ハロゲン基、置換又は非置換された $C1 \sim C10$ アルキル基、又は置換又は非置換された $C1 \sim C10$ アルコキシ基であり、

$R^{10} \sim R^{12}$ 及び $R^{14} \sim R^{16}$ は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、非置換された $C1 \sim C10$ アルキル基、又は置換又は非置換された $C1 \sim C10$ アルコキシ基であるか、又は、

(ii) R^9 及び R^{10} は水素原子であり、 R^{11} 及び R^{12} は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、ハロゲン基、 $C1 \sim C10$ アルキル基、又は $C2 \sim C10$ アルコキシ基である。

10

【請求項 2】

(i) R^9 及び R^{13} は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、クロロ基、 $C1 \sim C4$ アルキル基、又は $C1 \sim C4$ アルコキシ基であり、

$R^{10} \sim R^{12}$ 及び $R^{14} \sim R^{16}$ は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、クロロ基、 $C1 \sim C4$ アルキル基、又は $C1 \sim C4$ アルコキシ基であるか、又は、

(ii) R^9 及び R^{10} は水素原子であり、 R^{11} 及び R^{12} は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、クロロ基、 $C1 \sim C4$ アルキル基、又は $C2 \sim C4$ アルコキシ基であることを特徴とする、請求項 1 に記載の 5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 3】

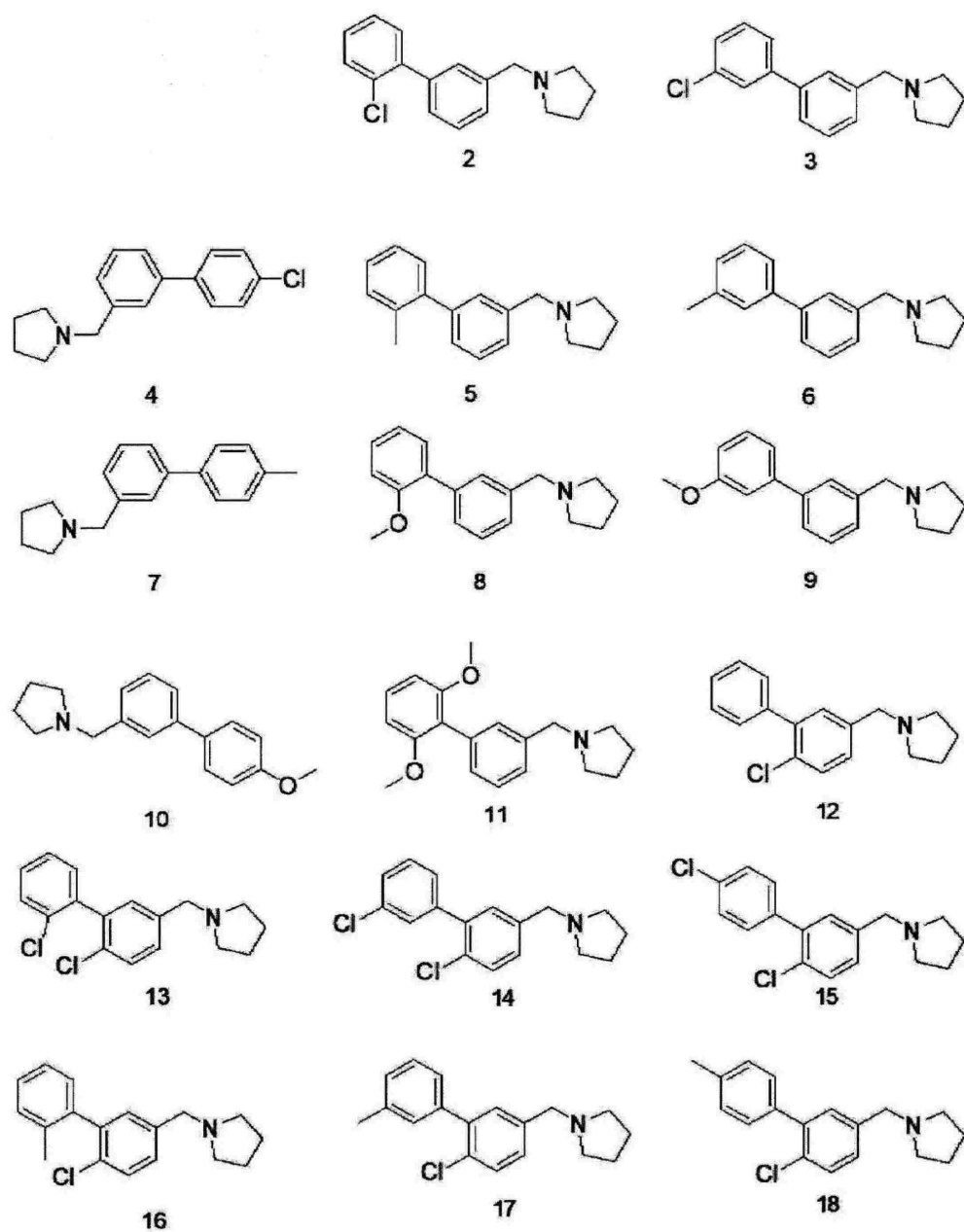
下記化合物 2～22、24～28、32～44 から選ばれるいずれか一つであることを特徴とする、5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

30

40

50

【化 2】



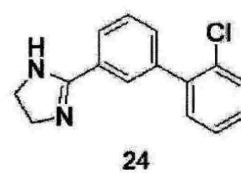
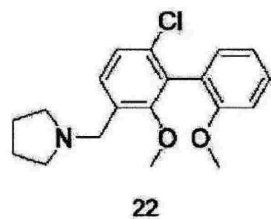
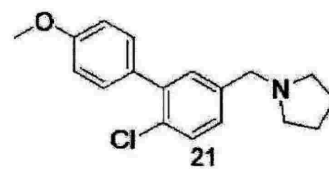
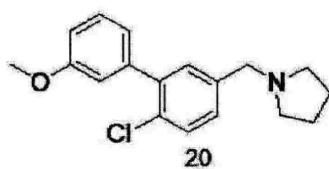
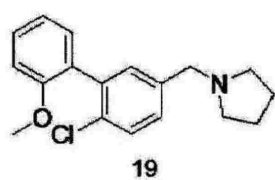
10

20

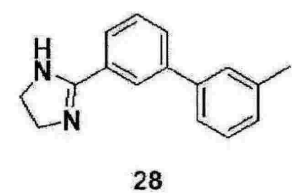
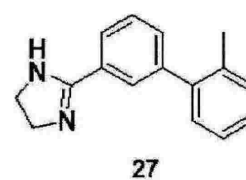
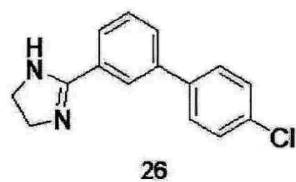
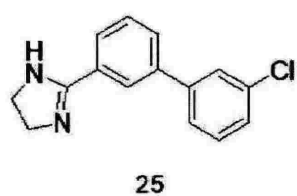
30

40

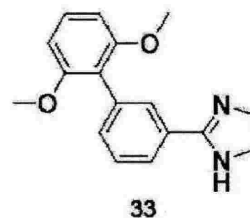
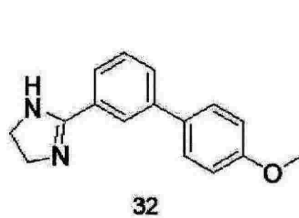
50



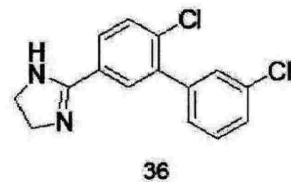
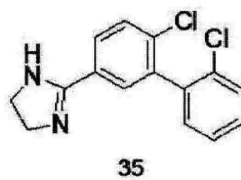
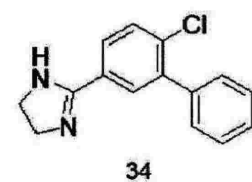
10



20

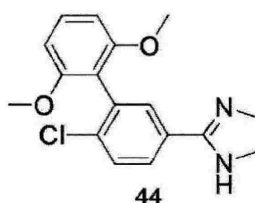
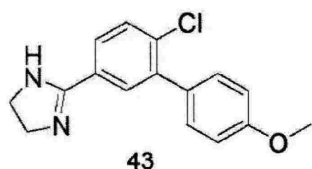
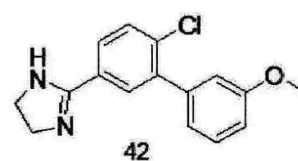
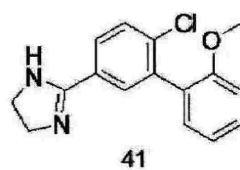
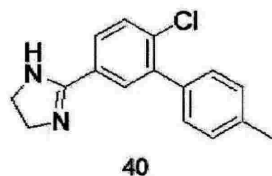
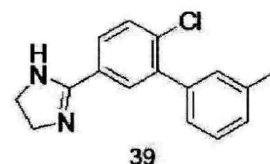
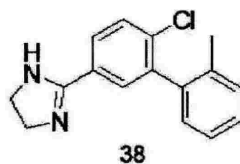
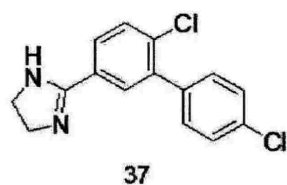


30



40

50



【請求項 4】

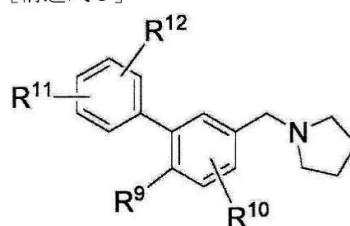
前記薬学的に許容可能な塩は、塩酸、ブロム酸、スルホン酸、アミド硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、パラトルエンスルホン酸及びメタンスルホン酸から選ばれるいずれか一つの無機酸又は有機酸を用いて形成された塩であることを特徴とする、請求項 1 又は 3 に記載の 5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

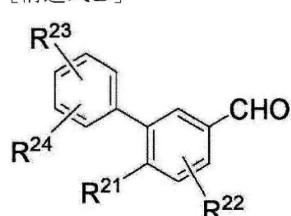
下記構造式 B で表示される化合物をピロリジンと反応させる段階を含む、下記構造式 3 で表示される 5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物の製造方法；

【化 3】

[構造式 3]



[構造式 B]



構造式 3 で、

R⁹ は、ハロゲン基、置換又は非置換された C₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換された C₁～C₁₀アルコキシ基であり、

R¹⁰～R¹² は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、非置換された C₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換された C₁～C₁₀アルコキシ基であり、

構造式 B で、

R^{21} は、ハロゲン基、置換又は非置換されたC1～C10アルキル基、又は置換又は非置換されたC1～C10アルコキシ基であり、

$R^{22} \sim R^{24}$ は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換されたC1～C10アルキル基、又は置換又は非置換されたC1～C10アルコキシ基であるか、又は、

構造式3で、

R^9 及び R^{10} は、水素原子であり、 R^{11} 及び R^{12} は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、ハロゲン基、C1～C10アルキル基、又はC2～C10アルコキシ基であり、

構造式Bで、

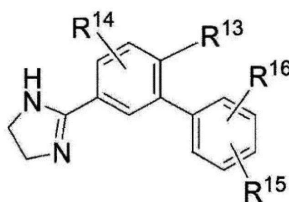
R^{21} 及び R^{22} は、水素原子であり、 R^{23} 及び R^{24} は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、ハロゲン基、C1～C10アルキル基、又はC2～C10アルコキシ基である。

【請求項6】

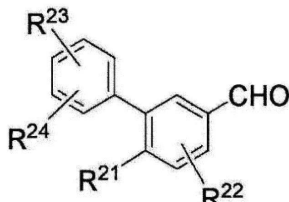
下記構造式Bで表示される化合物をエチレンジアミンと反応させる段階を含む、下記構造式4で表示される5-HT7セロトニン受容体活性阻害用化合物の製造方法；

【化4】

〔構造式4〕



〔構造式B〕



構造式4で、

R^{13} は、ハロゲン基、置換又は非置換されたC1～C10アルキル基、又は置換又は非置換されたC1～C10アルコキシ基であり、

$R^{14} \sim R^{16}$ は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換されたC1～C10アルキル基、又は置換又は非置換されたC1～C10アルコキシ基であり、

構造式Bで、

R^{21} は、ハロゲン基、置換又は非置換されたC1～C10アルキル基、又は置換又は非置換されたC1～C10アルコキシ基であり、

$R^{22} \sim R^{24}$ は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換されたC1～C10アルキル基、又は置換又は非置換されたC1～C10アルコキシ基である。

【請求項7】

前記構造式Bで表示される化合物は、下記構造式Cで表示される化合物と下記構造式Dで表示される化合物とを鈴木反応させて製造されることを特徴とする、請求項5に記載の5-HT7セロトニン受容体活性阻害用化合物の製造方法；

10

20

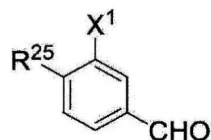
30

40

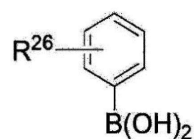
50

【化 5】

[構造式C]



[構造式D]



10

構造式 C 又は D で、

X_1 はブロモ基又はヨード基であり、

R^{25} は、ハロゲン基、置換又は非置換された C 1 ～ C 1 0 アルキル基、又は置換又は非置換された C 1 ～ C 1 0 アルコキシ基であり、

R^{26} は、水素原子、ハロゲン基、非置換された C 1 ～ C 1 0 アルキル基、又は置換又は非置換された C 1 ～ C 1 0 アルコキシ基であるか、

構造式 C 又は D で、

X_1 はブロモ基又はヨード基であり、

R^{25} は、水素原子であり、

R^{26} は、ハロゲン基、C 1 ～ C 1 0 アルキル基、又は C 2 ～ C 1 0 アルコキシ基である。

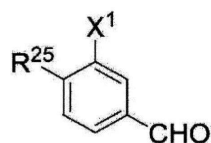
20

【請求項 8】

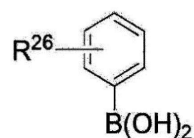
前記構造式 B で表示される化合物は、下記構造式 C で表示される化合物と下記構造式 D で表示される化合物とを鈴木反応させて製造されることを特徴とする、請求項 6 に記載の 5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物の製造方法；

【化 6】

[構造式C]



[構造式D]



30

構造式 C 又は D で、

X_1 はブロモ基又はヨード基であり、

R^{25} は、ハロゲン基、置換又は非置換された C 1 ～ C 1 0 アルキル基、又は置換又は非置換された C 1 ～ C 1 0 アルコキシ基であり、

R^{26} は、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換された C 1 ～ C 1 0 アルキル基、又は置換又は非置換された C 1 ～ C 1 0 アルコキシ基である。

【請求項 9】

R^{25} は水素原子であり、 X_1 はブロモ基であることを特徴とする、請求項 7 に記載の 5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物又はその薬学的に許容可能な塩の製造方法。

【請求項 10】

R^{26} はクロロ基であり、 X_1 はヨード基であることを特徴とする、請求項 7 又は 8 に記

40

50

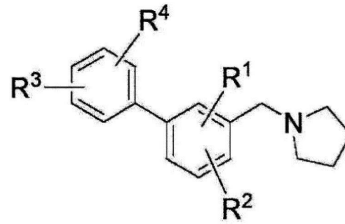
載の 5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物又はその薬学的に許容可能な塩の製造方法。

【請求項 11】

下記構造式 1 又は 2 で表示される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む中枢神経系疾患予防又は治療用薬学組成物；

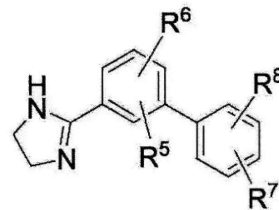
【化 7】

〔構造式 1〕



10

〔構造式 2〕



20

構造式 1 又は 2 で、

R¹～R⁸は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換された C₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換された C₁～C₁₀アルコキシ基である。

【請求項 12】

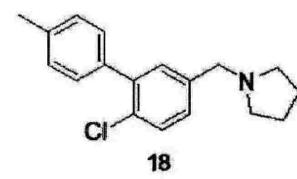
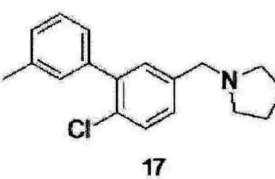
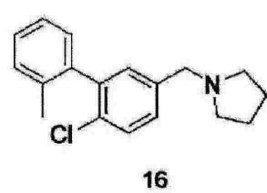
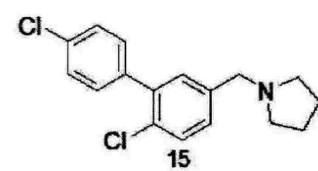
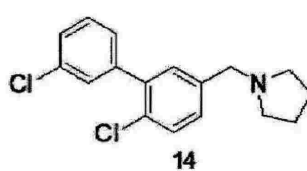
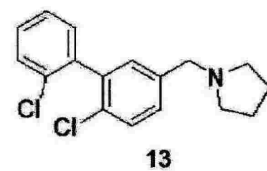
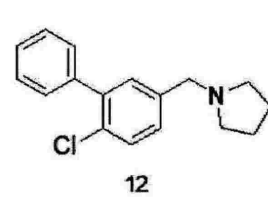
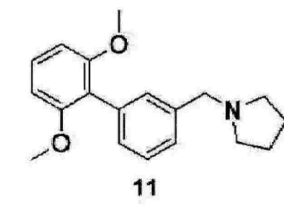
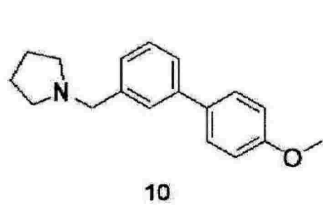
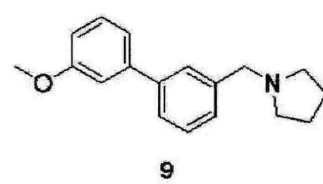
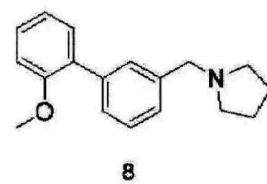
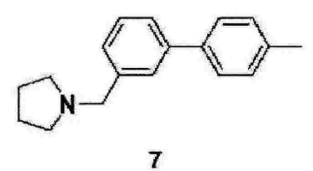
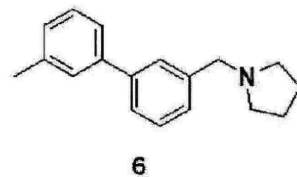
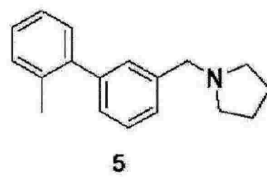
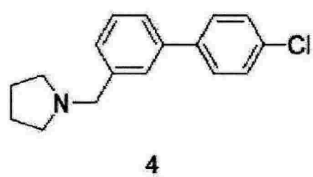
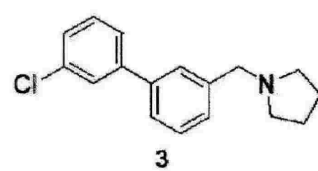
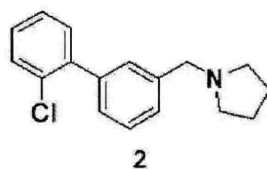
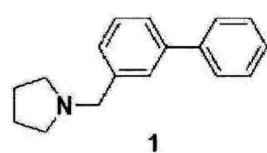
前記構造式 1 又は 2 で表示される化合物は、下記化合物 1～44 から選ばれるいずれか一つであることを特徴とする、請求項 11 に記載の中枢神経系疾患予防又は治療用組成物。

30

40

50

【化 8】



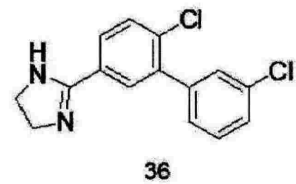
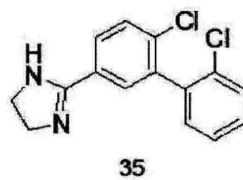
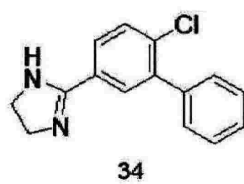
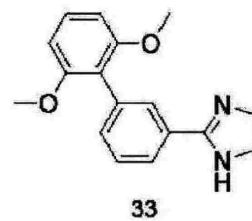
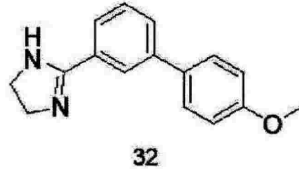
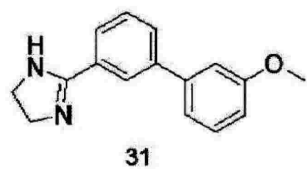
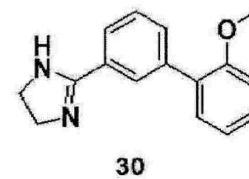
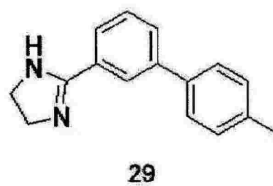
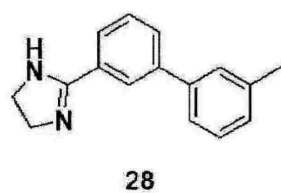
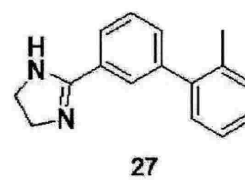
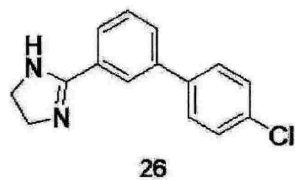
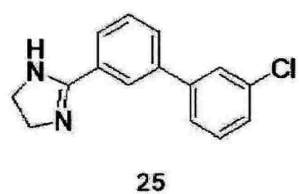
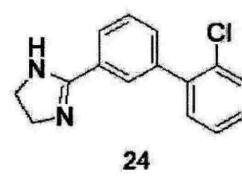
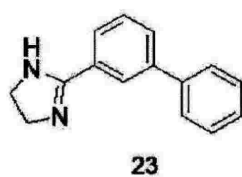
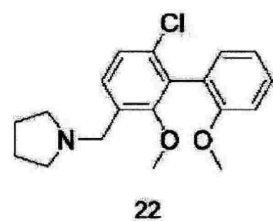
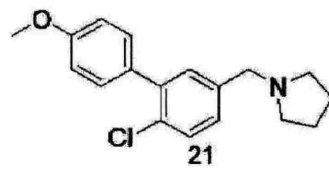
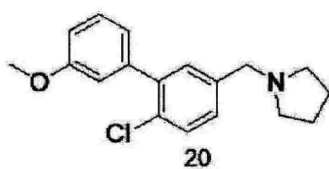
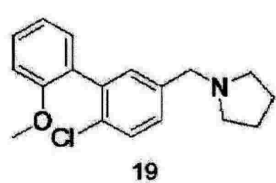
10

20

30

40

50



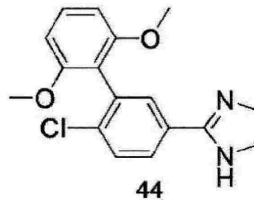
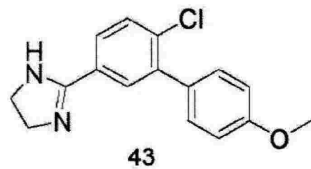
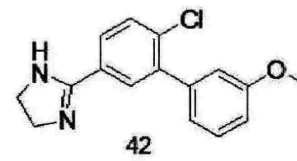
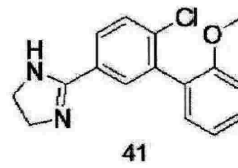
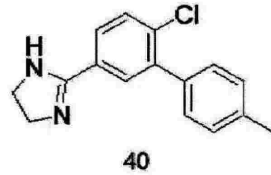
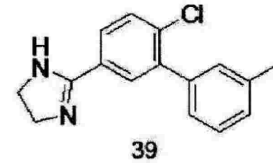
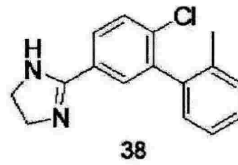
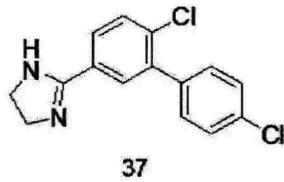
10

20

30

40

50



【請求項 13】

前記中枢神経系疾患は、睡眠障害、うつ病、片頭痛、不安、疼痛、炎症性疼痛、神経病性疼痛、体温調節障害、生体リズム調節障害、自閉スペクトラム障害及び平滑筋障害から選ばれるいずれか一つの疾患であることを特徴とする、請求項 11 に記載の中枢神経系疾患予防又は治療用薬学組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

〔技術分野〕

本発明は、5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用ビフェニルピロリジン及びビフェニルジヒドロイミダゾール誘導体並びにこれを有効成分として含む薬学組成物に関し、より詳細には、ベータアレスチン（ β -arrestin）シグナリング経路（signaling pathway）において5-HT₇セロトニン受容体の拮抗剤として働いて活性を阻害できるビフェニルピロリジン及びビフェニルジヒドロイミダゾール誘導体並びにこれを有効成分として含む薬学組成物に関する。

【0002】

〔背景技術〕

神経伝達物質であるセロトニンは、各器官に多様に分布している14個の異なるセロトニン受容体に働いて様々な生理学的現象を起こす。それぞれの受容体はセロトニンとの相互作用によって様々な生理反応を誘発する。このうち、5-HT₇受容体は、直近に発見されたセロトニンサブタイプ受容体であり、特に、視床下部、視床、海馬、皮質などに多く分布しており、体温調節、生体リズム、学習と記憶、睡眠、及び海馬信号伝達などのような重要な働きをするものと知られている。また、うつ病、片頭痛、不安、発達障害などの疾病と、炎症性疼痛、神経病性疼痛などの神経疾患にも関連していることが知られている。

【0003】

GPCRに対する研究が進行するにつれて、Gタンパク質活性による信号体系の他にベータアレスチン（ β -arrestin）活性による信号体系も存在し、GPCRリガンドの構造によって両信号体系の活性を調節できるということが知られ、様々なリガンドが開発されている。5-HT₇受容体は、GPCR（G-protein coupled receptor）の一つで、Gタンパク質信号体系とベータアレスチン信号体系が存在し、それらの活性を確認できるアッセイシステムも開発されている（Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 61, 7218）。

これによれば、5-HT₇受容体拮抗剤としてよく知られているSB-269970は、G-タンパク質信号体系に対する活性とベターアレスチンに対する活性がいずれも拮抗剤として働くことが知られている。

【0004】

しかしながら、ベターアレスチンに対する活性に関する研究はわずかな現状であり、様々なベターアレスチン拮抗剤の開発が必要である。

【0005】

〔先行技術文献〕

〔特許文献〕

〔特許文献1〕 韓国登録特許第10-1779991号

10

〔発明の概要〕

〔発明が解決しようとする課題〕

本発明の目的は、5-HT₇セロトニン受容体に対してベターアレスチン経路の拮抗剤として働くことによって5-HT₇セロトニン受容体の活性を抑制できるビフェニルピロリジン／ジヒドロイミダゾール誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を提供することである。

【0006】

本発明の他の目的は、前記ビフェニルピロリジン／ジヒドロイミダゾール誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含み、睡眠障害、うつ病、片頭痛、不安、疼痛、炎症性疼痛、神経病性疼痛、体温調節障害、生体リズム調節障害、自閉スペクトラム障害を含む発達障害、平滑筋障害などの中枢神経系疾患予防又は治療用薬学組成物を提供することにある。

20

【0007】

〔課題を解決するための手段〕

本発明の一側面によれば、

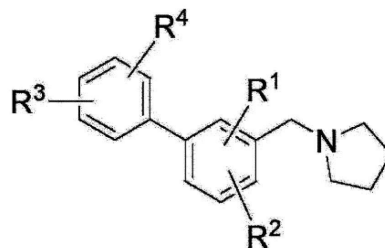
下記構造式1又は2で表示される5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0008】

〔化1〕

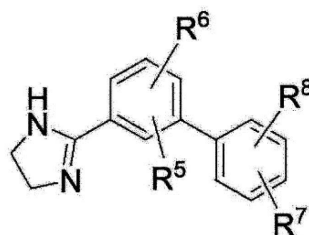
〔構造式1〕

30



〔構造式2〕

40



【0009】

構造式1又は2で、

R¹～R⁸は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換されたC₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換されたC₁～C₁

50

0 アルコキシ基である。

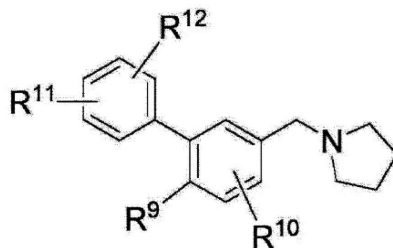
【0010】

好ましくは、前記構造式 1 又は 2 で表示される化合物は、下記構造式 3 又は 4 で表示されるものであってよい。

【0011】

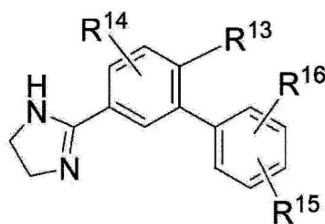
【化 2】

〔構造式 3〕



10

〔構造式 4〕



20

【0012】

構造式 3 又は 4 で、

R⁹～R¹⁶は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換された C₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換された C₁～C₁₀アルコキシ基である。

【0013】

好ましくは、R⁹～R¹⁶は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、クロロ基、C₁～C₄アルキル基、又は C₁～C₄アルコキシ基であってよい。

30

【0014】

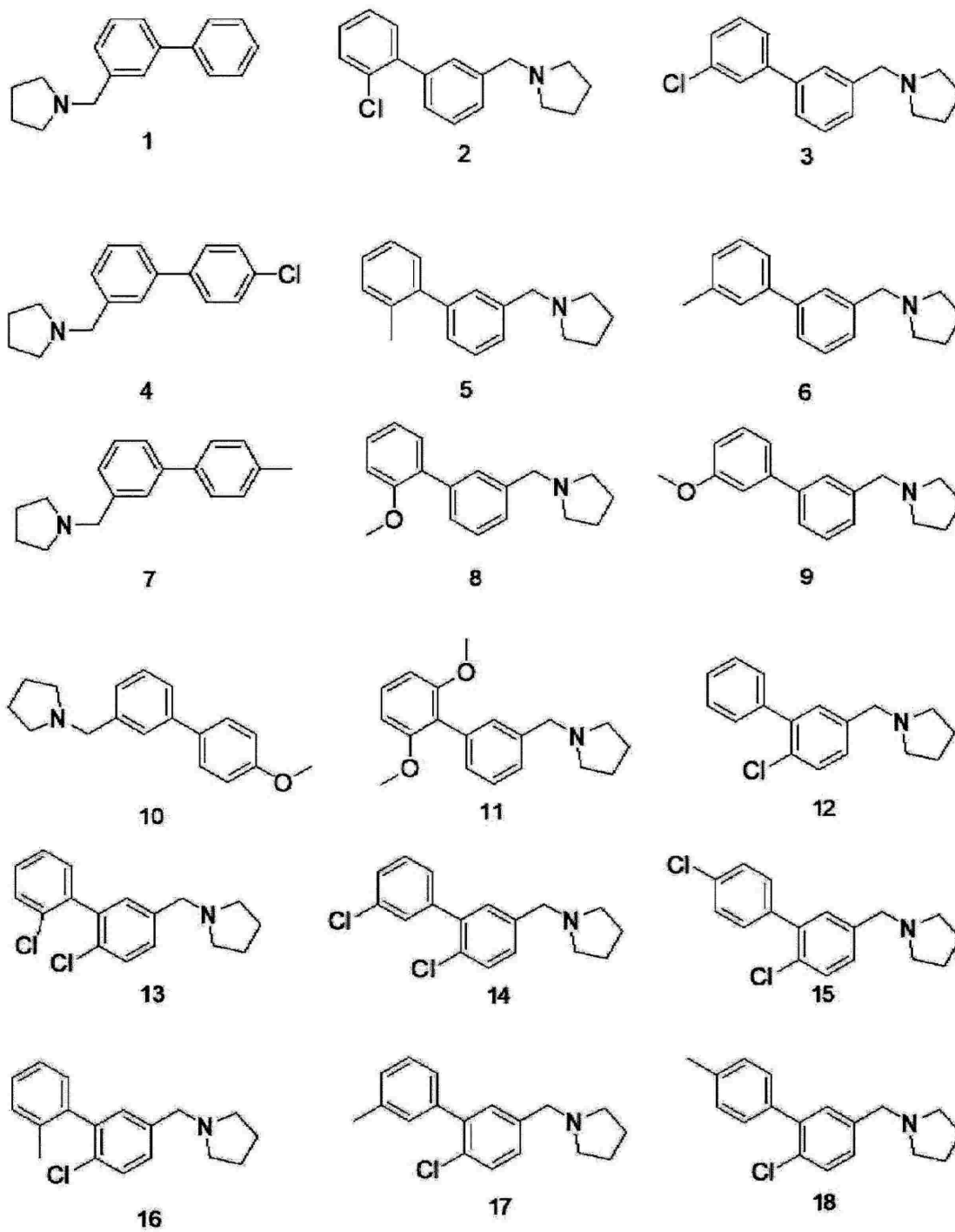
前記構造式 1 又は 2 で表示される化合物は、下記化合物 1～44 から選ばれるいずれか一つであってよい。

【0015】

40

50

【化 3】



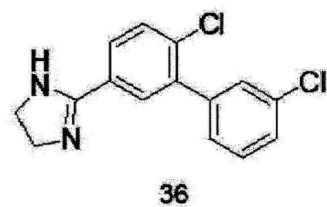
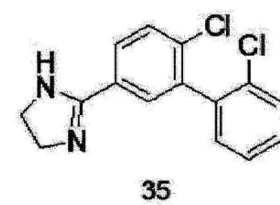
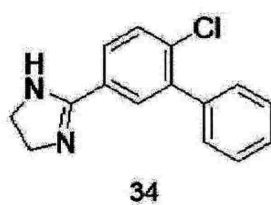
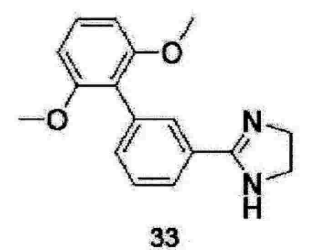
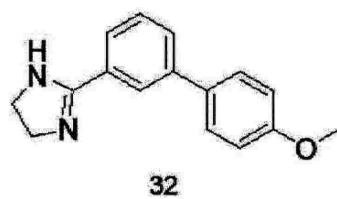
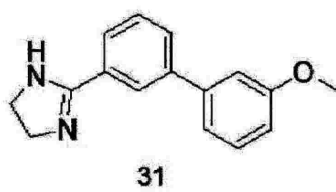
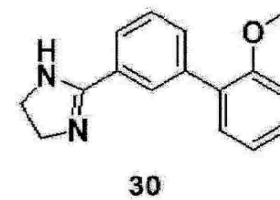
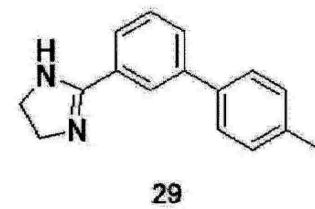
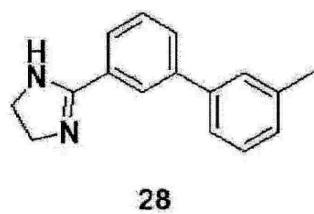
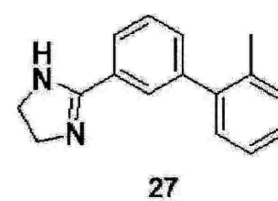
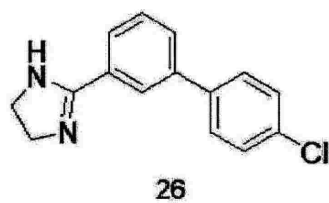
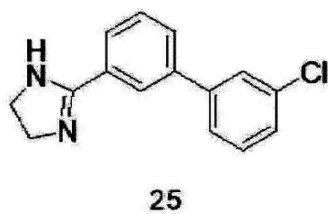
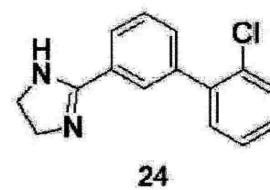
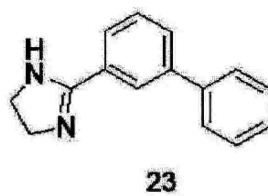
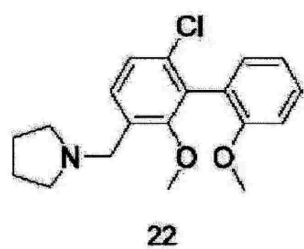
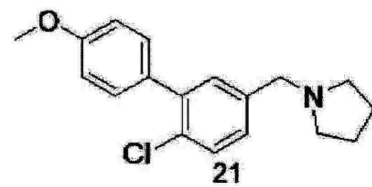
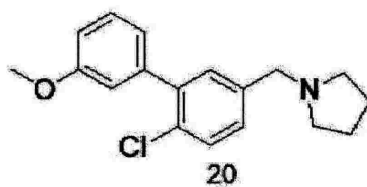
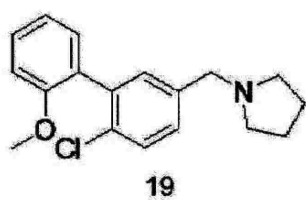
10

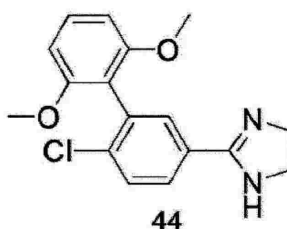
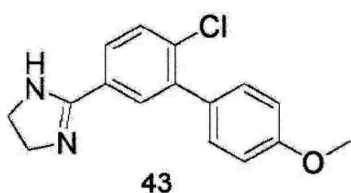
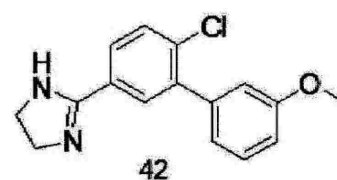
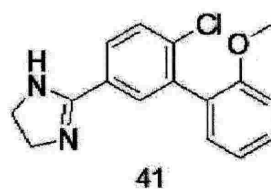
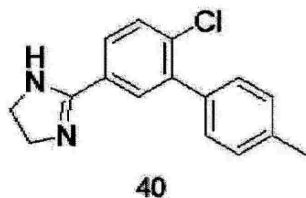
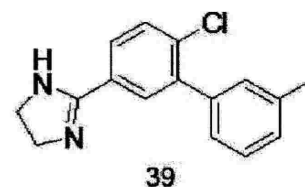
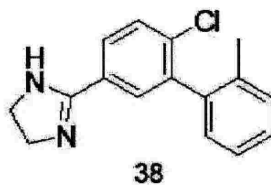
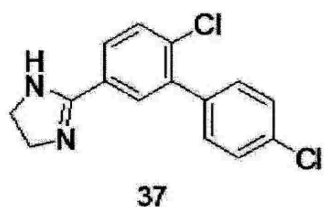
20

30

40

50





【0016】

前記薬学的に許容可能な塩は、塩酸、ブロム酸、スルホン酸、アミド硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、パラトルエンスルホン酸及びメタンスルホン酸から選ばれるいずれか一つの無機酸又は有機酸を用いて形成された塩であってよい。

【0017】

本発明の他の側面によれば、

下記構造式 A で表示される化合物をピロリジン又はエチレンジアミンと反応させる段階を含む、下記構造式 1 又は 2 で表示される 5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物の製造方法が提供される。

【0018】

10

20

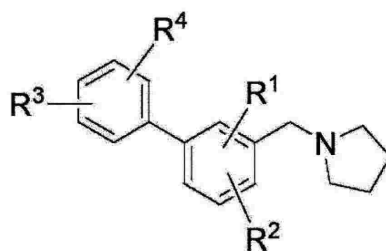
30

40

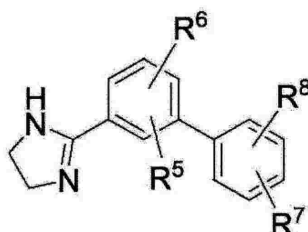
50

【化 4】

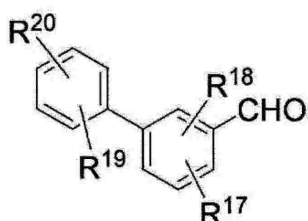
[構造式 1]



[構造式 2]



[構造式 A]



【0019】

構造式 1 又は 2 で、

R¹～R⁸は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換された C₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換された C₁～C₁₀アルコキシ基であり、

構造式 B で、

R¹⁷～R²⁰は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換された C₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換された C₁～C₁₀アルコキシ基である。

【0020】

好ましくは、前記構造式 1 又は 2 で表示される化合物は、下記構造式 3 又は 4 で表示され、

前記構造式 A で表示される化合物は、下記構造式 B で表示されるものであってよい。

【0021】

10

20

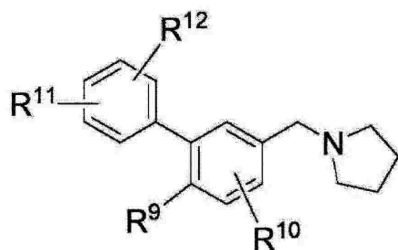
30

40

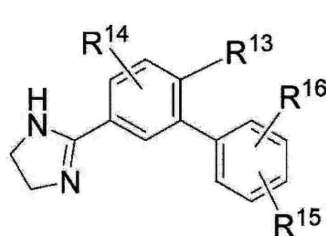
50

【化 5】

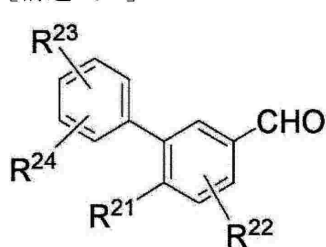
[構造式 3]



[構造式 4]



[構造式 B]



【0022】

構造式 3 又は 4 で、

R⁹～R¹⁶は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換された C₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換された C₁～C₁₀アルコキシ基であり、

構造式 B で、

R²¹～R²⁴は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換された C₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換された C₁～C₁₀アルコキシ基である。

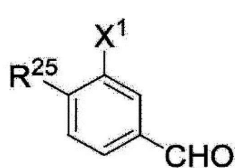
【0023】

前記構造式 B で表示される化合物は、下記構造式 C で表示される化合物と下記構造式 D で表示される化合物とを鈴木反応させて製造されてよい。

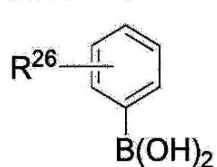
【0024】

【化 6】

[構造式 C]



[構造式 D]



10

20

30

40

50

【0025】

構造式C又はDで、

 X_1 は、ブロモ基又はヨード基であり、

R^{25} 及び R^{26} は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換されたC1～C10アルキル基、又は置換又は非置換されたC1～C10アルコキシ基である。

【0026】

好ましくは、 R^{25} は水素原子であり、 X_1 はブロモ基であってよい。

【0027】

また、好ましくは、 R^{26} はクロロ基であり、 X_1 はヨード基であってよい。

10

【0028】

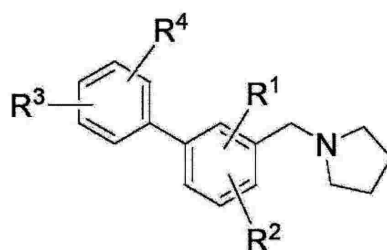
本発明のさらに他の側面によれば、

下記構造式1又は2で表示される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む中枢神経系疾患予防又は治療用薬学組成物；

【0029】

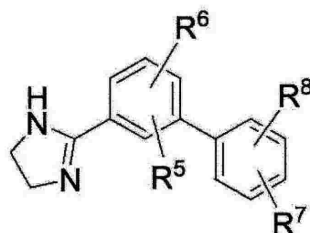
【化7】

[構造式1]



20

[構造式2]



30

【0030】

構造式1又は2で、

$R^1 \sim R^8$ は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換されたC1～C10アルキル基、又は置換又は非置換されたC1～C10アルコキシ基である。

【0031】

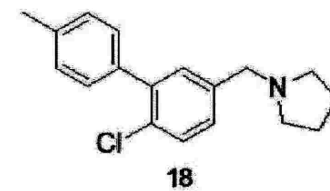
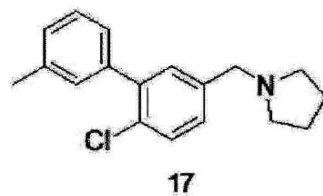
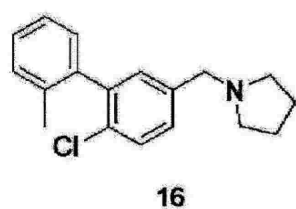
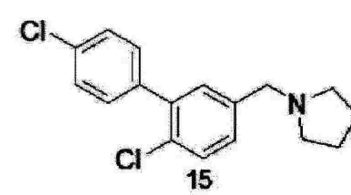
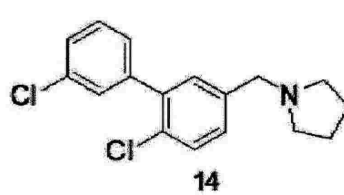
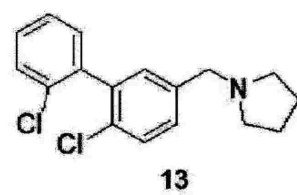
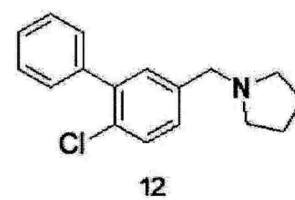
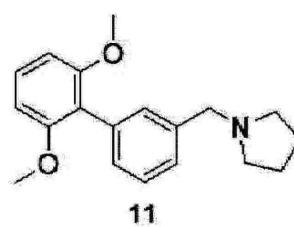
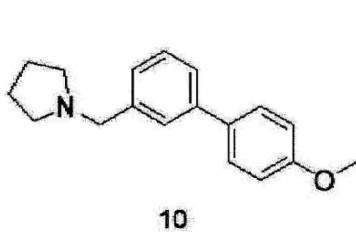
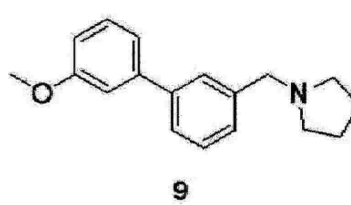
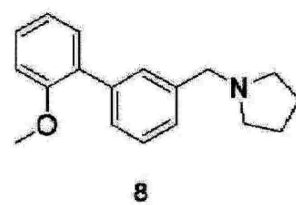
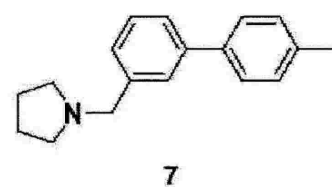
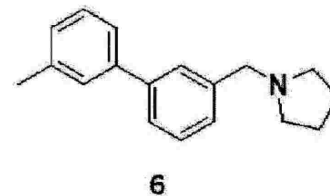
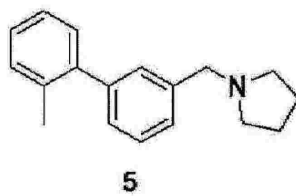
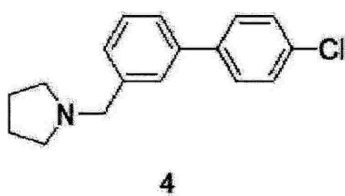
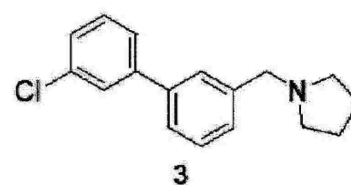
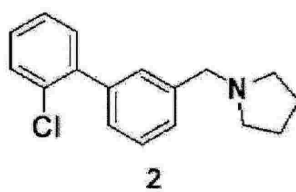
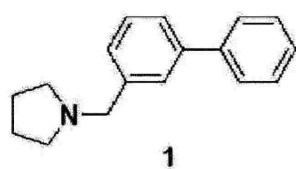
最も好ましくは、前記構造式1又は2で表示される化合物は、下記化合物1～44から選ばれるいずれか一つであってよい。

40

【0032】

50

【化 8】



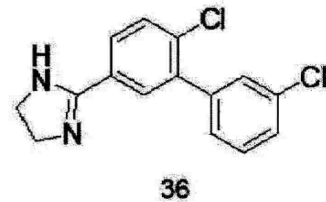
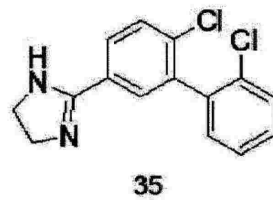
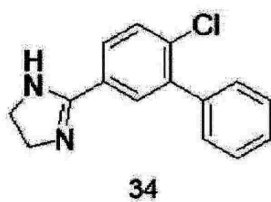
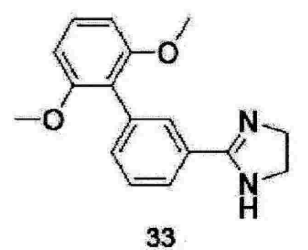
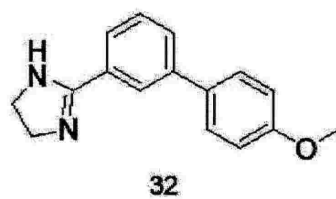
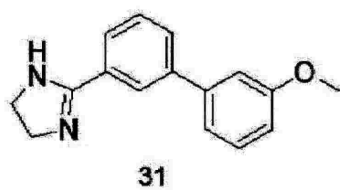
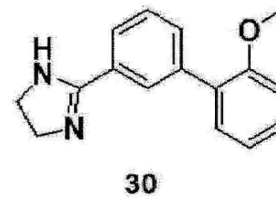
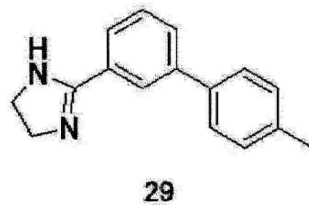
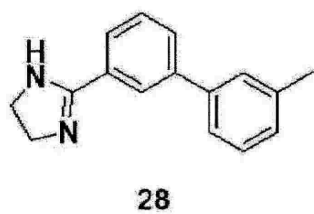
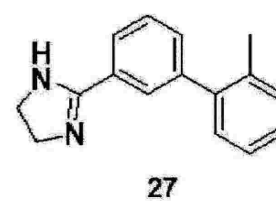
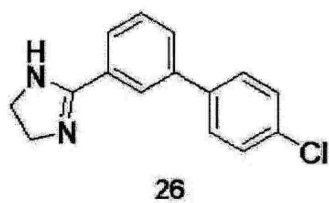
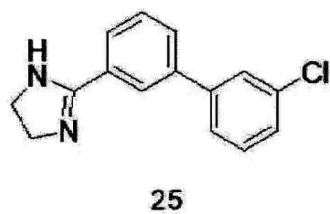
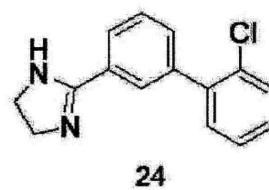
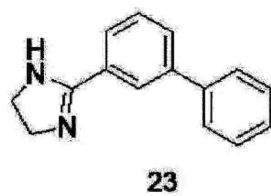
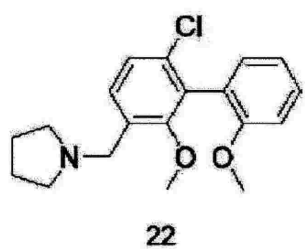
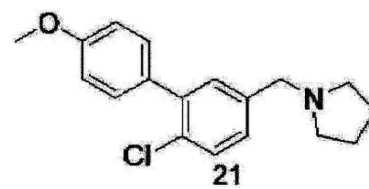
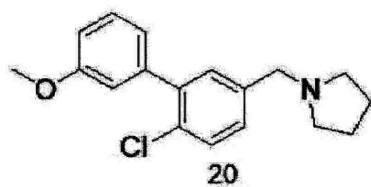
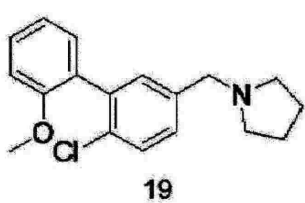
10

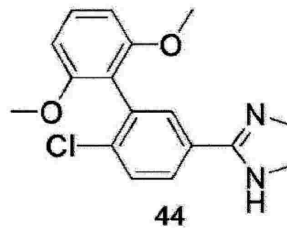
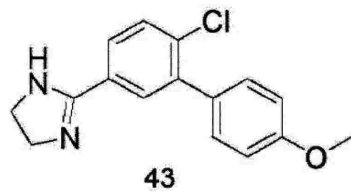
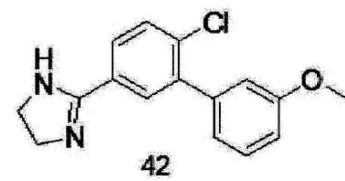
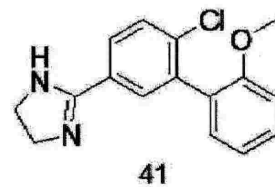
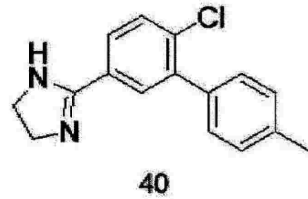
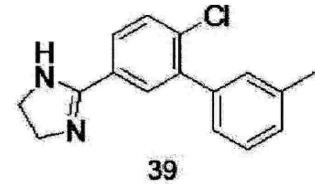
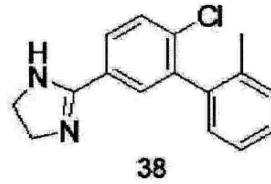
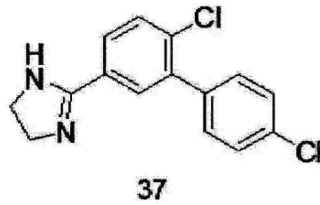
20

30

40

50





【0033】

前記中枢神経系疾患は、睡眠障害、うつ病、片頭痛、不安、疼痛、炎症性疼痛、神経病性疼痛、体温調節障害、生体リズム調節障害、自閉スペクトラム障害及び平滑筋障害から選ばれるいずれか一つの疾患であってよい。

【0034】

〔発明の効果〕

本発明のピフェニルピロリジン／ジヒドロイミダゾール誘導体及びその薬学的に許容可能な塩は、5-HT₇セロトニン受容体に対して優れた結合親和力と優れた拮抗活性を示すことにより、5-HT₇セロトニン受容体の活性を抑制することができる。したがって、これを有効成分として含む薬学組成物は、5-HT₇拮抗活性によって5-HT₇セロトニン受容体活性抑制が要求される中枢神経系疾患を含む脳疾患、具体的には、うつ病、片頭痛、不安、疼痛、炎症性疼痛、神経病性疼痛、体温調節障害、生体リズム調節障害、睡眠障害、自閉スペクトラム障害を含む発達障害及び平滑筋関連疾患などに対して予防又は治療効果がある。

【0035】

〔図面の簡単な説明〕

〔図1〕試験例2のTangoアッセイ（Tango assays）に対する実験結果である。

【0036】

〔図2〕試験例2のTangoアッセイに対してシルトプロット（Schild plot）を用いてpA₂値を測定した結果である。

【0037】

〔発明を実施するための形態〕

本発明は、様々な変換を加えることができ、様々な実施例を有し得るところ、特定実施例を例示し、詳細な説明に詳しく説明する。ただし、これは、本発明を特定の実施形態に対して限定しようとするものではなく、本発明の思想及び技術範囲に含まれるあらゆる変換、均等物又は代替物を含むものと理解しなければならない。本発明を説明するとき、関連する公知技術に関する具体的な説明が本発明の要旨を曖昧にさせ得ると判断される場合にはその詳細な説明を省略する。

【0038】

前記「置換された」とは、少なくとも一つの水素原子が重水素、C 1～C 30アルキル基、C 3～C 30シクロアルキル基、C 2～C 30ヘテロシクロアルキル基、C 1～C 30ハロゲン化アルキル基、C 6～C 30アリール基、C 1～C 30ヘテロアリール基、C 1～C 30アルコキシ基、C 3～C 30シクロアルコキシ基、C 1～C 30ヘテロシクロアルコキシ基、C 2～C 30アルケニル基、C 2～C 30アルキニル基、C 6～C 30アリールオキシ基、C 1～C 30ヘテロアリールオキシ基、シリルオキシ基 ($-\text{OSiH}_3$)、 $-\text{OSiR}^1\text{H}_2$ (R^1 は、C 1～C 30アルキル基又はC 6～C 30アリール基)、 $-\text{OSiR}^1\text{R}^2\text{H}$ (R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に、C 1～C 30アルキル基又はC 6～C 30アリール基)、 $-\text{OSiR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ 、(R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立に、C 1～C 30アルキル基又はC 6～C 30アリール基)、C 1～C 30アシル基、C 2～C 30アシルオキシ基、C 2～C 30ヘテロアリールオキシ基、C 1～C 30スルホニル基、C 1～C 30アルキルチオール基、C 3～C 30シクロアルキルチオール基、C 1～C 30ヘテロシクロアルキルチオール基、C 6～C 30アリールチオール基、C 1～C 30ヘテロアリールチオール基、C 1～C 30リン酸アミド基、シリル基 ($\text{SiR}^1\text{R}^2\text{R}^3$) (R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立に、水素原子、C 1～C 30アルキル基又はC 6～C 30アリール基)、アミン基 ($-\text{NRR}'$) (ここで、 R 及び R' は、それぞれ独立に、水素原子、C 1～C 30アルキル基、及びC 6～C 30アリール基からなる群から選ばれる置換基である。)、カルボキシ基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アゾ基、及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる置換基で置換されたことを意味する。

【0039】

また、前記置換基のうち、隣接した2個の置換基が融合して飽和又は不飽和環を形成することもできる。

【0040】

また、前記「置換又は非置換されたC 1～C 30アルキル基」又は「置換又は非置換されたC 6～C 30アリール基」などにおける前記アルキル基又はアリール基の炭素数の範囲は、前記置換基が置換された部分を考慮せずに非置換されたと見なした時のアルキル部分又はアリール部分を構成する全体炭素数を意味するものである。例えば、パラ位置にブチル基が置換されたフェニル基は、炭素数4のブチル基で置換された炭素数6のアリール基に該当するものを意味する。

【0041】

本明細書において、「水素」とは、特に定義がない限り、一重水素、二重水素、又は三重水素を意味する。

【0045】

アルキル基は分鎖状、又は直鎖状であってよい。

【0046】

アルキル基は、C 1～C 30アルキル基であってよい。より具体的には、C 1～C 20アルキル基、C 1～C 10アルキル基又はC 1～C 6アルキル基であってもよい。

【0047】

例えば、C 1～C 4アルキル基は、アルキル鎖に1～4個の炭素原子、すなわち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*i*s*o*-ブチル、*s*e*c*-ブチル及び*t*-ブチルからなる群から選ばれるものを表す。

【0048】

具体的な例を挙げると、前記アルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などを意味する。

【0049】

一方、本明細書において、用語「有効成分として含む」とは、2，6-ジアリールベンゾオキサゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩の効能又は活性を達成するのに十分な量を含むことを意味する。一例として、前記2，6-ジアリールベンゾオキサゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩は、10～1500 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 、好ましくは100～

1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で使用されてよいが、本発明の範囲がそれに限定されず、本発明の薬学組成物中に含まれる2,6-ジアリールベンゾオキサゾール誘導体の量的上限は当業者が適切な範囲内で選択して実施できる。

【0050】

以下、本発明の5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物又はその薬学的に許容可能な塩について説明する。

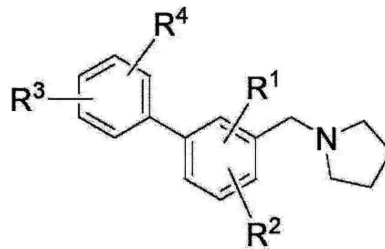
【0051】

本発明の5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物は、下記構造式1又は2で表示される。

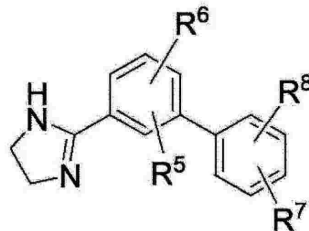
【0052】

【化9】

〔構造式1〕



〔構造式2〕



【0053】

構造式1又は2で、

R¹～R⁸は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換されたC₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換されたC₁～C₁₀アルコキシ基である。

【0054】

好ましくは、前記構造式1又は2で表示される化合物は、下記構造式3又は4で表示されるものであってよい。

【0055】

10

20

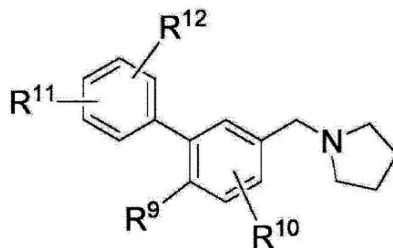
30

40

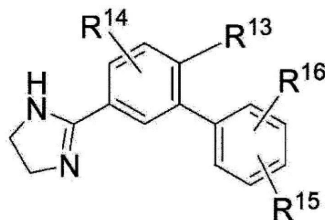
50

【化 10】

[構造式 3]



[構造式 4]



【0056】

構造式 3 又は 4 で、

R⁹～R¹⁶は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換された C₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換された C₁～C₁₀アルコキシ基である。

【0057】

好ましくは、R⁹～R¹⁶は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、クロロ基、C₁～C₄アルキル基、又は C₁～C₄アルコキシ基であってよい。

【0058】

最も好ましくは、前記構造式 1 又は 2 で表示される化合物は、下記化合物 1～44 から選ばれるいずれか一つであってよい。

【0059】

10

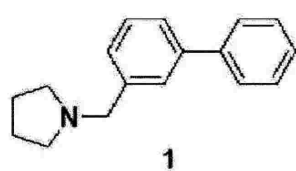
20

30

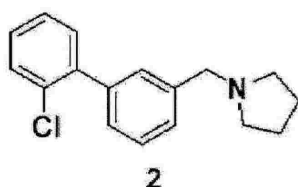
40

50

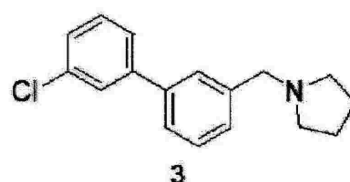
【化 1 1】



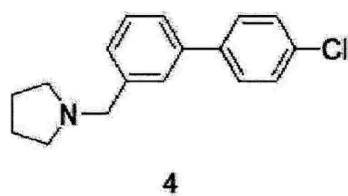
1



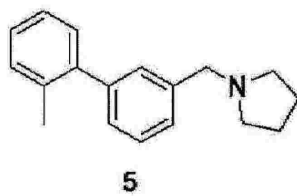
2



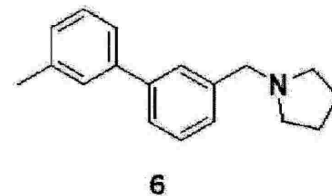
3



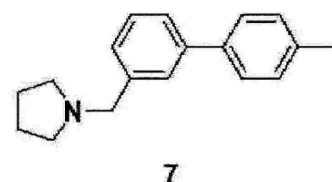
4



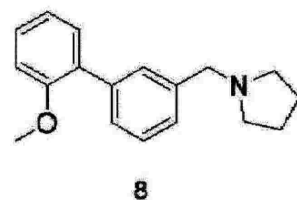
5



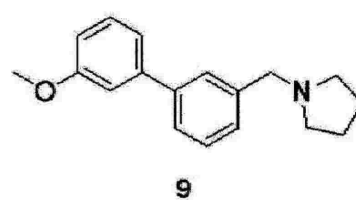
6



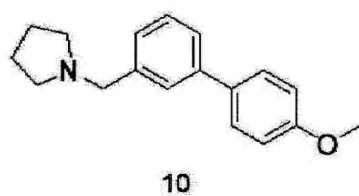
7



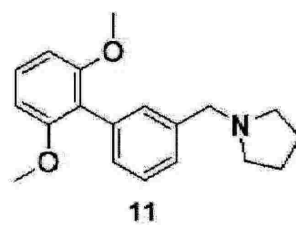
8



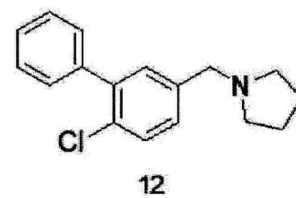
9



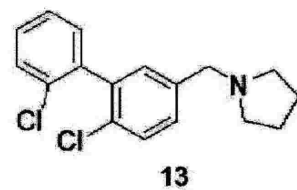
10



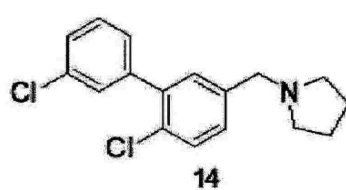
11



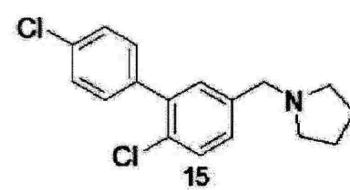
12



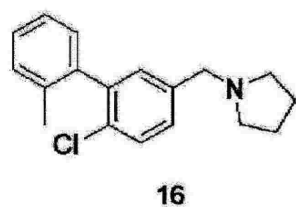
13



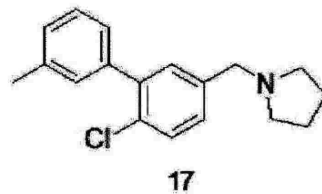
14



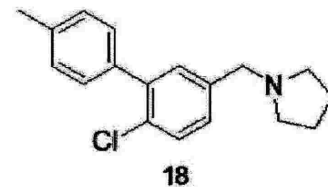
15



16



17



18

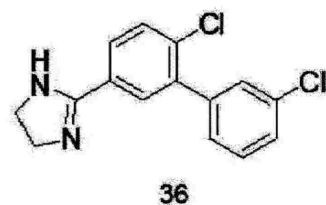
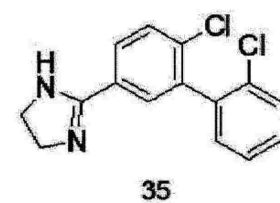
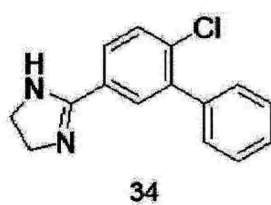
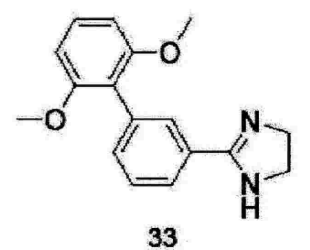
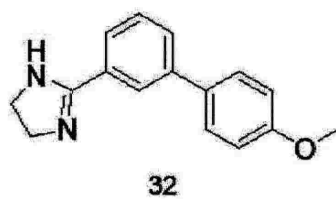
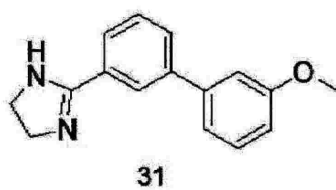
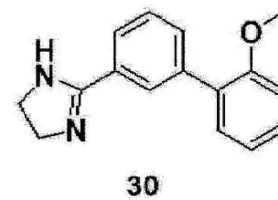
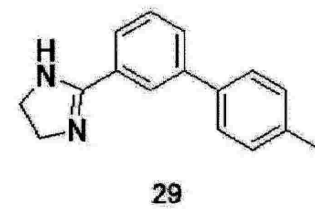
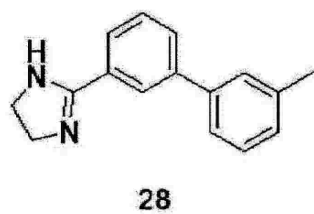
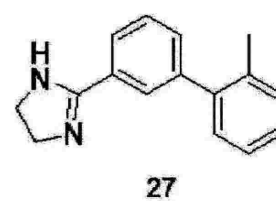
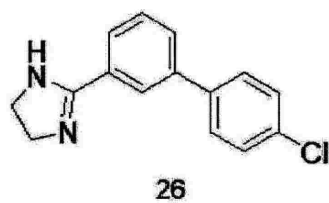
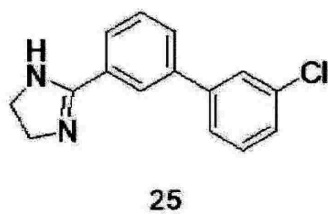
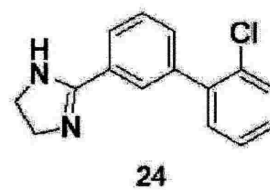
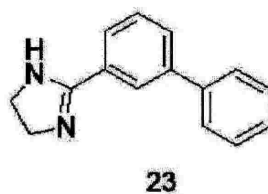
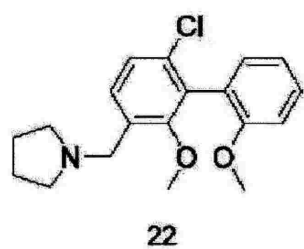
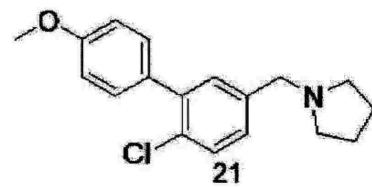
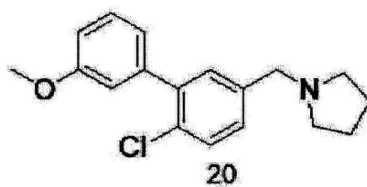
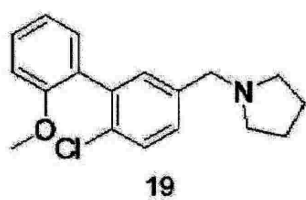
10

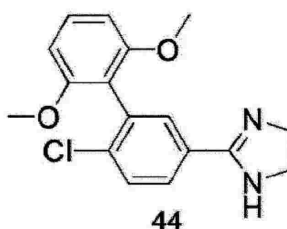
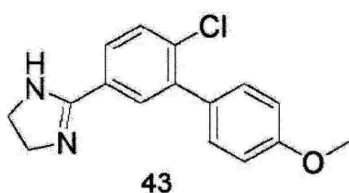
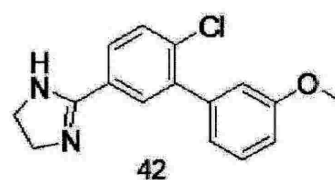
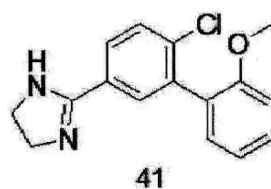
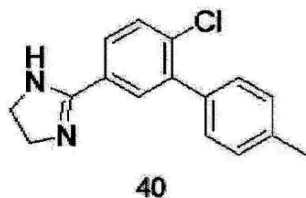
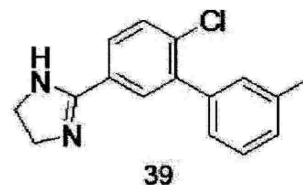
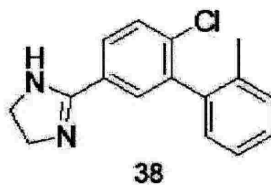
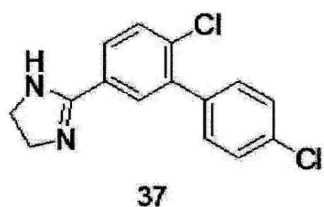
20

30

40

50





【0060】

前記薬学的に許容可能な塩は、塩酸、ブロム酸、スルホン酸、アミド硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、パラトルエンスルホン酸及びメタンスルホン酸から選ばれるいずれか一つの無機酸又は有機酸を用いて形成された塩であってよい。

【0061】

以下、本発明の5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物又はその薬学的に許容可能な塩の製造方法について説明する。

【0062】

本発明の下記構造式1又は2で表示される5-HT₇セロトニン受容体活性阻害用化合物又はその薬学的に許容可能な塩の製造方法は、下記構造式Aで表示される化合物をピロリジン又はエチレンジアミンと反応させる段階を含むことができる。

【0063】

10

20

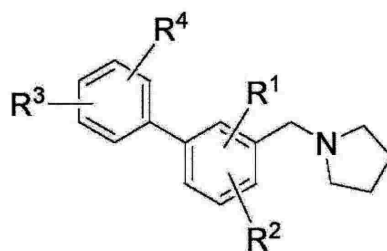
30

40

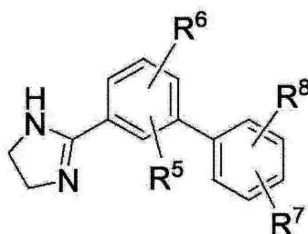
50

【化 1 2】

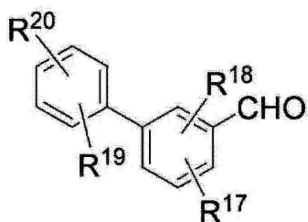
[構造式 1]



[構造式 2]



[構造式 A]



【0064】

構造式 1 又は 2 で、

R¹～R⁸は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換されたC₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換されたC₁～C₁₀アルコキシ基であり、

構造式 B で、

R¹⁷～R²⁰は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換されたC₁～C₁₀アルキル基、又は置換又は非置換されたC₁～C₁₀アルコキシ基である。

【0065】

好ましくは、前記構造式 1 又は 2 で表示される化合物は、下記構造式 3 又は 4 で表示され、前記構造式 A で表示される化合物は、下記構造式 B で表示されてよい。

【0066】

10

20

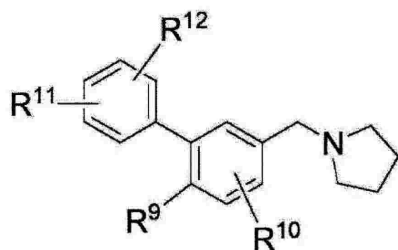
30

40

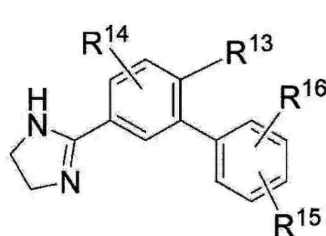
50

【化 1 3】

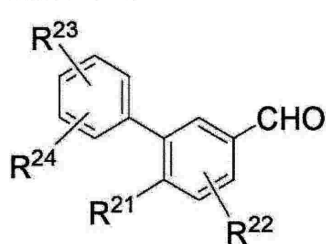
[構造式 3]



[構造式 4]



[構造式 B]



【0067】

構造式 3 又は 4 で、

$R^9 \sim R^{16}$ は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換された C1～C10 アルキル基、又は置換又は非置換された C1～C10 アルコキシ基であり、

構造式 B で、

$R^{21} \sim R^{24}$ は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換された C1～C10 アルキル基、又は置換又は非置換された C1～C10 アルコキシ基である。

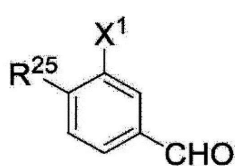
【0068】

前記構造式 B で表示される化合物は、下記構造式 C で表示される化合物と下記構造式 D で表示される化合物とを鈴木反応させて製造されてよい。

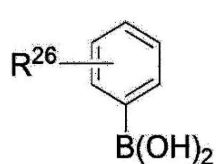
【0069】

【化 1 4】

[構造式 C]



[構造式 D]



10

20

30

40

50

【0070】

構造式C又はDで、

X_1 は、ブロモ基又はヨード基であり、

R^{25} 及び R^{26} は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換されたC1～C10アルキル基、又は置換又は非置換されたC1～C10アルコキシ基である。

【0071】

好ましくは、 R^{25} は水素原子であり、 X_1 はブロモ基であってよい。

【0072】

また、好ましくは、 R^{26} はクロロ基であり、 X_1 はヨード基であってよい。

10

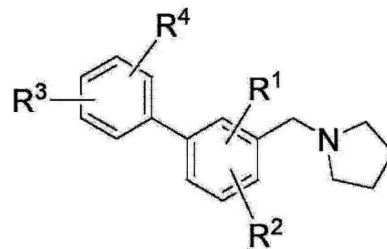
【0073】

本発明は、下記構造式1又は2で表示される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む中枢神経系疾患予防又は治療用薬学組成物を提供する。

【0074】

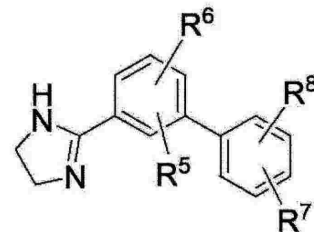
【化15】

[構造式1]



20

[構造式2]



30

【0075】

構造式1又は2で、

$R^1 \sim R^8$ は互いに同一であるか又は異なり、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン基、置換又は非置換されたC1～C10アルキル基、又は置換又は非置換されたC1～C10アルコキシ基である。

【0076】

前記構造式1又は2で表示される化合物に対する説明は上述した通りであり、具体的な内容はその部分を参照するものとする。

40

【0077】

前記中枢神経系疾患は、睡眠障害、うつ病、片頭痛、不安、疼痛、炎症性疼痛、神経病性疼痛、体温調節障害、生体リズム調節障害、自閉スペクトラム障害及び平滑筋障害から選ばれるいずれか一つの疾患であってよい。

【0078】

本発明の薬学組成物は、前記有効成分の他にも、薬剤学的に適合し、生理学的に許容される補助剤を用いて製造されてよく、前記補助剤としては、賦形剤、崩壊剤、甘味剤、結合剤、被覆剤、膨張剤、潤滑剤、滑沢剤又は香味剤などを使用することができる。

【0079】

前記薬学組成物は、投与のために、前記記載した有効成分の他にも、薬剤学的に許容可

50

能な担体を1種以上さらに含んで薬学組成物として好適に製剤化できる。

【0080】

前記薬学組成物の製剤形態は、顆粒剤、散剤、錠剤、被覆錠、カプセル剤、坐剤、液剤、シロップ、汁、懸濁剤、乳剤、点滴剤又は注射可能な液剤などであってよい。例えば、錠剤又はカプセル剤の形態への製剤化のために、有効成分は、エタノール、グリセロール、水などのような経口、無毒性の薬剤学的に許容可能な不活性担体と結合してよい。また、所望又は必要の場合、適切な結合剤、潤滑剤、崩壊剤及び発色剤も混合物に含まれてよい。適切な結合剤は、これに限定されるものではないが、澱粉、ゼラチン、グルコース又はベータラクトースのような天然糖、とうもろこし甘味剤、アカシア、トラガカント又はオレイン酸ナトリウムのような天然及び合成ガム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊剤は、これに限定されるものではないが、澱粉、メチルセルロース、アガー、ベントナイト、キサンタンガムなどを含む。

10

【0081】

液相溶液として製剤化される組成物において許容可能な薬剤学的担体としては、滅菌及び生体に適するもので、食塩水、滅菌水、リンゲル液、緩衝食塩水、アルブミン注射溶液、デキストロース溶液、マルトデキストリン溶液、グリセロール、エタノール及びこれらの成分のうち1成分以上を混合して使用することができ、必要によって、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤などの、他の通常の添加剤を添加することができる。また、希釈剤、分散剤、界面活性剤、結合剤及び潤滑剤をさらに添加して水溶液、懸濁液、乳濁液などのような注射用剤形、丸薬、カプセル、顆粒又は錠剤として製剤化できる。

20

【0082】

本発明の薬学組成物は、経口又は非経口で投与でき、非経口投与の場合には、静脈内注入、皮下注入、筋肉注入、腹腔注入、経皮投与などで投与でき、好ましくは、経口投与である。

【0083】

本発明の薬学組成物の適切な投与量は、製剤化方法、投与方式、患者の年齢、体重、性別、病的状態、食べ物、投与時間、投与経路、排泄速度及び反応感受性のような要因によって様々であり、熟練した通常の医師は、所望する治療又は予防に効果的な投与量が容易に決定及び処方できる。本発明の好ましい具現例によれば、本発明の薬学組成物の1日投与量は0.001~10g/kgである。

30

【0084】

本発明の薬学組成物は、薬剤学的に許容される担体及び／又は賦形剤を用いて製剤化することによって単位用量の形態で製造されたり又は多回用量容器内に内入させて製造されてよい。このとき、剤形は、オイル又は水性媒質中の溶液、懸濁液又は乳化液の形態であるか、エキス剤、粉末剤、顆粒剤、錠剤又はカプセル剤の形態であってもよく、分散剤又は安定化剤をさらに含んでよい。

【0085】

また、本発明は、中枢神経系疾患治療用薬剤を製造するための前記構造式1又は2で表示される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の用途を提供する。

40

【0086】

また、本発明は、前記構造式1又は2で表示される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む中枢神経系疾患の治療方法に関する。

【0087】

〔実施例〕

<実施例1. 化合物1の製造>

(段階1: [1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒドの製造)

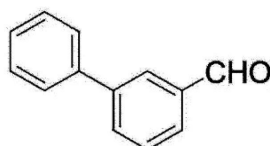
反応容器に3-ブロモベンズアルデヒド(1.0mmol)、フェニルボロン酸(1.2mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.1mmol)及びNa₂CO₃(4.0mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶かした後、70℃で24時間加熱還流し

50

た。温度を常温に下げ、反応混合物に蒸留水を添加し、ジクロロメタンで抽出して得た有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濾過した。濾過液を減圧濃縮させて得た濃縮液をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）で分離して化合物（91%収率）を得た。

【0088】

【化16】



10

【0089】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.12 (s, 1H), 8.13 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H)
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 192.35, 142.19, 139.72, 136.95, 133.08, 129.52, 129.03, 128.65, 128.22, 128.04, 127.17

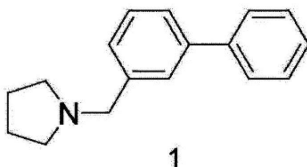
（段階2：1-（[1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル）ピロリジンの製造）

反応容器に、段階1で製造された[1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド（1.0 mmol）とピロリジン（2.0 mmol）を入れてメタノールに溶解させた後、酢酸（1.0 mmol）を入れて常温で2時間攪拌する。反応混合物にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（3.0 mmol）を入れて24時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加してジクロロメタンで抽出して得た有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濾過した。濾過液を減圧濃縮させて得た濃縮液をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で分離して化合物1（36%収率）を得た。

20

【0090】

【化17】



30

【0091】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 4H), 1.85 - 1.79 (m, 4H)
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 141.50, 140.80, 136.50, 128.99, 128.78, 128.47, 128.43, 127.42, 127.20, 126.65, 59.54, 53.30, 23.28

<実施例2：1-（（2'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）メチル）ピロリジンの製造>

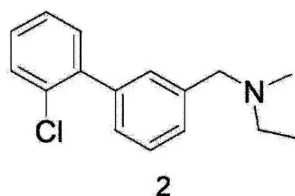
40

実施例1の合成方法で3-ブロモベンズアルデヒド（1.0 mmol）、2-クロロフェニルボロン酸（1.2 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （0.1 mmol）及び Na_2CO_3 （4.0 mmol）を用いて得た化合物2'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド（85%収率）とピロリジン（2.0 mmol）、酢酸（1.0 mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（3.0 mmol）を用いて化合物2（86%収率）を得た。

【0092】

50

【化18】



【0093】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.52 - 2.46 (m, 4H), 1.77 - 1.69 (m, 4H)

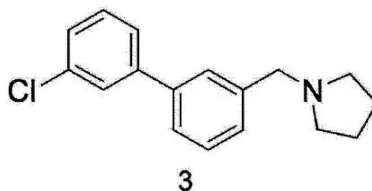
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 140.59, 139.32, 139.17, 132.55, 131.45, 130.00, 129.91, 128.45, 128.20, 127.98, 127.94, 126.76, 60.63, 54.19, 23.50

<実施例3：1-((3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)ピロリジンの製造>

実施例1の合成方法で3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、3-クロロフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (86%収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物 3 (85%収率) を得た。

【0094】

【化19】



【0095】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (dt, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (dt, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 4H), 1.87 - 1.80 (m, 4H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 143.11, 140.19, 139.77, 134.60, 129.93, 128.80, 128.48, 127.60, 127.35, 127.21, 125.69, 125.39, 60.74, 54.26, 23.51

<実施例4：1-((4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)ピロリジンの製造>

実施例1の合成方法で3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (78%収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物 4 (77%収率) を得た。

【0096】

10

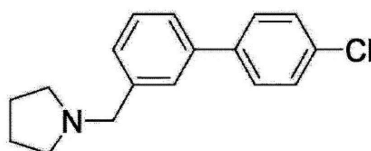
20

30

40

50

【化20】



4

【0097】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.47 (dt, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.36 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 1.87 - 1.79 (m, 4H)

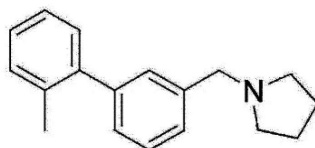
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 140.12, 139.95, 139.69, 133.30, 128.84, 128.78, 128.47, 128.20, 127.49, 125.57, 60.74, 54.25, 23.50

<実施例5：1-((2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)ピロリジンの製造>

実施例1の合成方法で3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、2-メチルフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (93%収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物5 (68%収率) を得た。

【0098】

【化21】



5

【0099】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.62 - 2.50 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 4H)

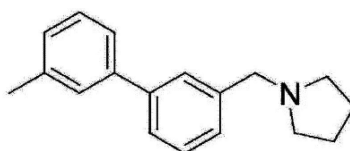
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 141.98, 141.84, 139.17, 135.35, 130.26, 129.83, 129.77, 127.96, 127.73, 127.40, 127.18, 125.70, 60.72, 54.19, 23.49, 20.53

<実施例6：1-((3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)ピロリジンの製造>

実施例1の合成方法で3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、3-メチルフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (95%収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物6 (83%収率) を得た。

【0100】

【化22】



6

【0101】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (dt, $J = 7.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.64 - 2.67 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 4H)

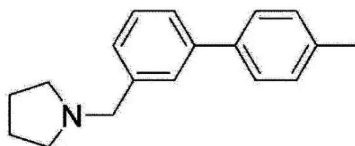
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 141.32, 141.19, 138.28, 128.65, 128.62, 128.03, 127.98, 127.91, 127.81, 125.86, 124.35, 60.72, 54.16, 23.46, 21.56

<実施例7：1-((4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)ピロリジンの製造>

実施例1の合成方法で3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、4-メチルフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (96%収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物7 (52%収率) を得た。

【0102】

【化23】



7

【0103】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (dt, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 4H)

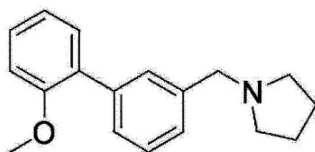
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 141.11, 139.67, 138.36, 136.95, 129.42, 128.63, 127.65, 127.56, 127.07, 125.59, 60.76, 54.18, 23.50, 21.11

<実施例8：1-((2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)ピロリジンの製造>

実施例1の合成方法で3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、2-メトキシフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (92%収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物8 (90%収率) を得た。

【0104】

【化24】



8

【0105】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (dt, $J = 7.3$, 1.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 4H), 7.08 - 7.02 (td, $J = 7.5$, 1.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (dd, $J = 8.2$, 1.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 4H),

1.90 - 1.80 (m, 4H)

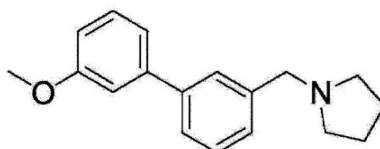
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 156.49, 138.46, 138.25, 130.96, 130.67, 130.24, 128.59, 128.30, 127.93, 127.68, 120.82, 111.24, 60.56, 55.58, 54.02, 23.46

<実施例 9 : 1 - ((3' - メトキシ - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メチル) ピロリジンの製造>

実施例 1 の合成方法で 3 - ブロモベンズアルデヒド (1 . 0 mmol) 、 3 - メトキシフェニルボロン酸 (1 . 2 mmol) 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0 . 1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4 . 0 mmol) を用いて得た化合物 3' - メトキシ - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルバルデヒド (96 % 収率) とピロリジン (2 . 0 mmol) 、 酢酸 (1 . 0 mmol) 、 ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3 . 0 mmol) を用いて化合物 9 (78 % 収率) を得た。

【 0 1 0 6 】

【 化 2 5 】



9

【 0 1 0 7 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (dt, $J = 7.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.14 - 7.09 (dt, $J = 7.7$, 1.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (ddd, $J = 8.2$, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.48 (m, 4H), 1.76 - 1.68 (m, 4H)

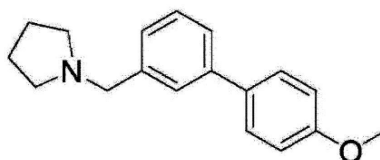
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 159.93, 142.79, 141.06, 139.74, 129.69, 128.66, 128.09, 127.78, 125.84, 119.80, 112.99, 112.65, 60.74, 55.35, 54.21, 23.50

<実施例 10 : 1 - ((4' - メトキシ - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メチル) ピロリジンの製造>

実施例 1 の合成方法で 3 - ブロモベンズアルデヒド (1 . 0 mmol) 、 4 - メトキシフェニルボロン酸 (1 . 2 mmol) 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0 . 1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4 . 0 mmol) を用いて得た化合物 4' - メトキシ - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルバルデヒド (91 % 収率) とピロリジン (2 . 0 mmol) 、 酢酸 (1 . 0 mmol) 、 ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3 . 0 mmol) を用いて化合物 10 (95 % 収率) を得た。

【 0 1 0 8 】

【 化 2 6 】



10

【 0 1 0 9 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 4H), 1.88 - 1.80 (m, 4H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 159.13, 140.78, 139.64, 133.77, 128.65, 128.24, 127.35, 127.32, 125.37, 114.15, 60.80, 55.36, 54.22, 23.50

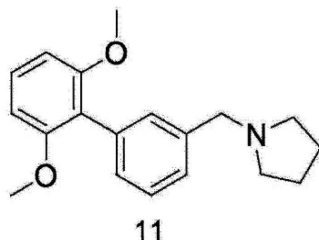
<実施例 11 : 1 - ((2' , 6' - ジメトキシ - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル)

メチル) ピロリジンの製造>

実施例 1 の合成方法で 3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、2,6-ジメトキシフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.1 mmol) 及び Na₂CO₃ (4.0 mmol) を用いて得た化合物 2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (89% 収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物 11 (66% 収率) を得た。

【0110】

【化27】



10

【0111】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 4H), 1.82 - 1.77 (m, 4H)

20

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.70, 137.63, 133.93, 131.80, 129.61, 128.59, 127.60, 127.55, 119.59, 104.31, 60.49, 55.93, 53.88, 23.47

<実施例 12: 1-(6-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)ピロリジンの製造>

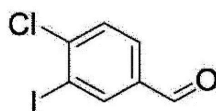
(段階 1: 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒドの製造)

反応容器にヨード (0.44 mmol) とヨード酸ナトリウム (0.22 mmol) を入れて硫酸 (10 ml) に溶かした後、30 分間攪拌する。反応混合物に 4-クロロベンズアルデヒドを入れて常温で 2 時間攪拌する。温度を 0℃ に下げ、反応混合物に蒸留水を添加し、生成される固体を濾過した。濾過した固体をチオ硫酸ナトリウム溶液に入れてジクロロメタンで抽出して得た有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濾過した。濾過液を減圧濃縮させて得た濃縮液をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で分離して化合物 (73% 収率) を得た。

30

【0112】

【化28】



【0113】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H)

40

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.41, 145.07, 141.38, 135.70, 130.01, 129.96, 98.84

(段階 2: 6-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒドの製造)

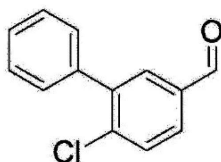
反応容器に 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、フェニルボロン酸 (1.2 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 mmol) 及び Na₂CO₃ (4.0 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶かした後、70℃ で 24 時間加熱還流した。温度を常温に下げて反応混合物に蒸留水を添加し、ジクロロメタンで抽出して得た有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濾過した。濾過液を減圧濃縮させて得た濃縮液をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で

50

分離して化合物（96%収率）を得た。

【0114】

【化29】



【0115】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 5H)

10

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 190.96, 141.56, 139.21, 138.09, 135.02, 132.62, 130.90, 129.33, 129.05, 128.32, 128.27.

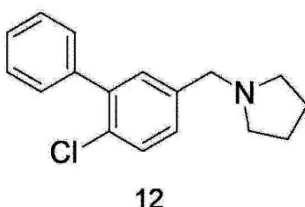
（段階3：1-（（6-クロロ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イル）メチル）ピロリジンの製造）

反応容器に6-クロロ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-カルバルデヒド（1.0 mmol）とピロリジン（2.0 mmol）を入れてメタノールに溶解させた後、酢酸（1.0 mmol）を入れて常温で2時間攪拌する。反応混合物にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（3.0 mmol）を入れて24時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加してジクロロメタンで抽出して得た有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濾過した。濾過液を減圧濃縮させて得た濃縮液をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で分離して化合物12（44%収率）を得た。

20

【0116】

【化30】



12

30

【0117】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 - 7.38 (m, 6H), 7.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.19, 139.48, 138.37, 131.75, 130.78, 129.73, 129.52, 128.96, 127.99, 127.54, 59.93, 54.19, 23.50

<実施例13：1-（（2', 6-ジクロロ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イル）メチル）ピロリジンの製造>

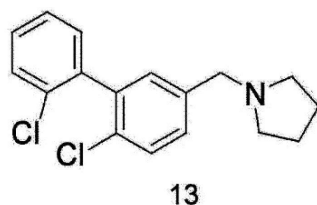
実施例12の合成方法で4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド（1.0 mmol）、2-クロロフェニルボロン酸（1.2 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （0.1 mmol）及び Na_2CO_3 （4.0 mmol）を用いて得た化合物2', 6-ジクロロ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-カルバルデヒド（87%収率）とピロリジン（2.0 mmol）、酢酸（1.0 mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（3.0 mmol）を用いて化合物13（58%収率）を得た。

40

【0118】

50

【化 3 1】



【0119】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 4H), 1.79 (m, 4H)

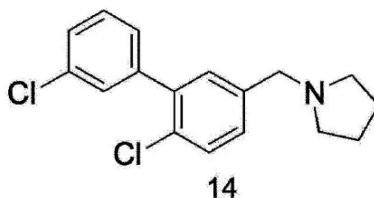
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 138.43, 138.09, 138.01, 133.55, 131.73, 131.52, 131.29, 129.64, 129.41, 129.18, 129.15, 126.44, 59.85, 54.14, 23.51

<実施例 14：1-((3', 6-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)ピロリジンの製造>

実施例 12 の合成方法で 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、3-クロロフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 3', 6-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (85% 収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物 14 (60% 収率) を得た。

【0120】

【化 3 2】



【0121】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 4H), 1.83 - 1.75 (m, 4H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 141.16, 138.82, 138.64, 133.86, 131.49, 130.64, 129.82, 129.59, 129.42, 129.22, 127.81, 127.66, 59.88, 54.21, 23.51

<実施例 15：1-((4', 6-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)ピロリジンの製造>

実施例 12 の合成方法で 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 4', 6-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (77% 収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物 15 (42% 収率) を得た。

【0122】

10

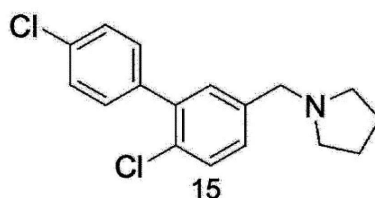
20

30

40

50

【化 3 3】



【0 1 2 3】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.37 (m, 5H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.55 - 2.48 (m, 4H), 1.82 - 1.75 (m, 4H)

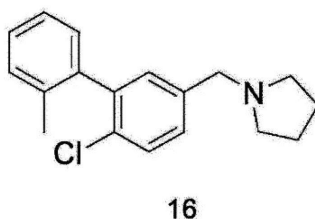
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.00, 138.62, 137.84, 133.64, 131.49, 130.88, 130.67, 129.82, 129.26, 128.22, 59.89, 54.21, 23.51

<実施例 16：1-((6-クロロ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)ピロリジンの製造>

実施例 12 の合成方法で 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、2-メチルフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 6-クロロ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (97%収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物 16 (62%収率) を得た。

【0 1 2 4】

【化 3 4】



【0 1 2 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.82 (m, 4H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.27, 139.44, 137.99, 136.24, 131.71, 131.40, 129.76, 129.45, 129.15, 129.04, 127.85, 125.46, 59.88, 54.13, 23.49, 19.84

<実施例 17：1-((6-クロロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)ピロリジンの製造>

実施例 12 の合成方法で 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、3-メチルフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 6-クロロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (97%収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物 17 (60%収率) を得た。

【0 1 2 6】

10

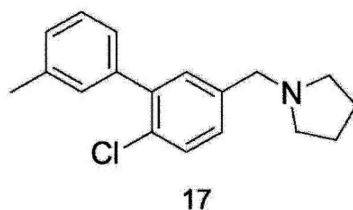
20

30

40

50

【化 3 5】



【0127】

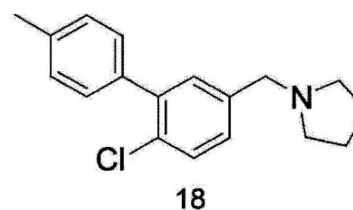
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 5H), 7.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 4H)
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.32, 139.41, 138.20, 137.61, 131.75, 130.79, 130.17, 129.68, 128.88, 128.29, 127.85, 126.60, 59.93, 54.17, 23.49, 21.49

<実施例 18：1-((6-クロロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イルメチル)ピロリジンの製造>

実施例 12 の合成方法で 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、4-メチルフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 6-クロロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (64% 収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物 (68% 収率) を得た。

【0128】

【化 3 6】



【0129】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 4H)
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.15, 138.20, 137.31, 136.57, 131.78, 130.85, 129.71, 129.38, 128.78, 128.72, 59.90, 54.15, 23.49, 21.27

<実施例 19：1-((6-クロロ-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イルメチル)ピロリジンの製造>

実施例 12 の合成方法で 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、2-メトキシフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 6-クロロ-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (55% 収率) とピロリジン (2.0 mmol)、酢酸 (1.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.0 mmol) を用いて化合物 19 (72% 収率) を得た。

【0130】

10

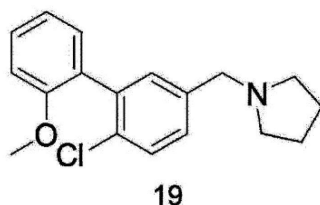
20

30

40

50

【化 3 7】



【0131】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.94 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 4H), 1.83 - 1.74 (m, 4H)

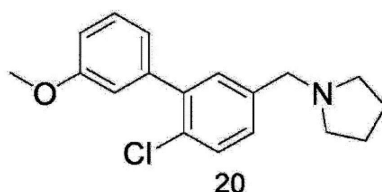
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.80, 137.78, 137.40, 132.23, 132.09, 131.10, 129.30, 129.07, 128.97, 128.67, 120.32, 111.01, 59.94, 55.64, 54.16, 23.51

<実施例 20 : 1 - ((6 - クロロ - 3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メチル) ピロリジンの製造>

実施例 12 の合成方法で 4 - クロロ - 3 - ヨードベンズアルデヒド (1 . 0 mmol) 、 3 - メトキシフェニルボロン酸 (1 . 2 mmol) 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0 . 1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4 . 0 mmol) を用いて得た化合物 6 - クロロ - 3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルバルデヒド (45 % 収率) とピロリジン (2 . 0 mmol) 、 酢酸 (1 . 0 mmol) 、 ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3 . 0 mmol) を用いて化合物 20 (86 % 収率) を得た。

【0132】

【化 3 8】



【0133】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.56 (m, 4H), 1.83 (m, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.20, 140.80, 140.07, 138.19, 131.69, 130.80, 129.77, 129.05, 129.02, 121.99, 115.24, 113.15, 59.87, 55.33, 54.18, 23.51

<実施例 21 : 1 - ((6 - クロロ - 4 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メチル) ピロリジンの製造>

実施例 12 の合成方法で 4 - クロロ - 3 - ヨードベンズアルデヒド (1 . 0 mmol) 、 4 - メトキシフェニルボロン酸 (1 . 2 mmol) 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0 . 1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4 . 0 mmol) を用いて得た化合物 6 - クロロ - 4 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルバルデヒド (55 % 収率) とピロリジン (2 . 0 mmol) 、 酢酸 (1 . 0 mmol) 、 ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3 . 0 mmol) を用いて化合物 21 (84 % 収率) を得た。

【0134】

10

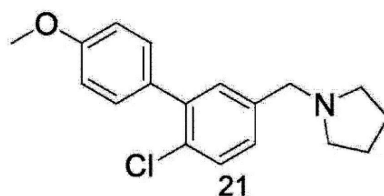
20

30

40

50

【化 3 9】



【0135】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 4H), 1.85 - 1.79 (m, 4H)

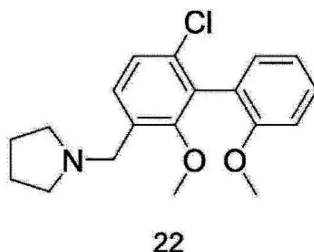
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.08, 139.81, 138.18, 131.86, 131.77, 130.92, 130.68, 129.73, 128.65, 113.43, 59.92, 55.30, 54.17, 23.49

<実施例 22 : 1 - ((6 - クロロ - 2 , 6 ' ジメトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イルメチル) ピロリジンの製造 >

実施例 12 の合成方法で 4 - クロロ - 3 - ヨードベンズアルデヒド (1 . 0 mmol) 、 2 , 6 - ジメトキシフェニルボロン酸 (1 . 2 mmol) 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0 . 1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4 . 0 mmol) を用いて得た化合物 6 - クロロ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルバルデヒド (92 % 収率) とピロリジン (2 . 0 mmol) 、酢酸 (1 . 0 mmol) 、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3 . 0 mmol) を用いて化合物 22 (70 % 収率) を得た。

【0136】

【化 4 0】



【0137】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 4H), 1.81 - 1.75 (m, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.85, 137.14, 133.43, 133.02, 133.00, 129.39, 128.93, 128.89, 117.17, 104.11, 59.88, 55.99, 53.98, 23.49

<実施例 23 : 2 - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾールの製造 >

(段階 1 : [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルバルデヒドの製造)

反応容器に 3 - ブロモベンズアルデヒド (1 . 0 mmol) 、フェニルボロン酸 (1 . 2 mmol) 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0 . 1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4 . 0 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶かした後、70℃で24時間加熱還流した。温度を常温に下げて反応混合物に蒸留水を添加し、ジクロロメタンで抽出して得た有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濾過した。濾過液を減圧濃縮させて得た濃縮液をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で分離して目的化合物 (91 % 収率) を得た。

【0138】

10

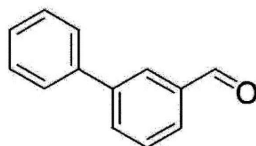
20

30

40

50

【化 4 1】



【0 1 3 9】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.12 (s, 1H), 8.13 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H)
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 192.35, 142.19, 139.72, 136.95, 133.08, 129.52, 129.03, 128.65, 128.22, 128.04, 127.17

10

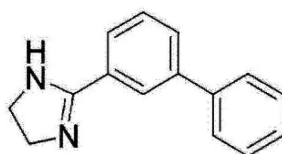
(段階 2 : 2 - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾールの製造)

反応容器に、段階 1 で製造された [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルバルデヒド (1 . 0 mmol) とエチレンジアミン (1 . 2 mmol) を入れてジクロロメタンに溶解させた後、0℃で1時間攪拌する。同じ温度条件で反応混合物に N - ブロモスクシンイミド (1 . 2 mmol) を添加した後、24時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加してジクロロメタンで抽出して得た有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濾過した。濾過液を減圧濃縮させて得た濃縮液をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1) で分離して化合物 23 (53 % 収率) を得た。

20

【0 1 4 0】

【化 4 2】



23

【0 1 4 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 3.64 (s, 4H)
 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 163.99, 140.54, 140.16, 131.73, 129.46, 129.33, 128.86, 128.17, 127.22, 126.64, 125.81, 50.12

30

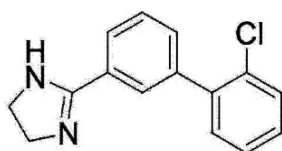
<実施例 24 : 2 - (2 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾールの製造>

実施例 23 の合成方法で 3 - ブロモベンズアルデヒド (1 . 0 mmol) 、 2 - クロロフェニルボロン酸 (1 . 2 mmol) 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0 . 1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4 . 0 mmol) を用いて得た化合物 2 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルバルデヒド (85 % 収率) とエチレンジアミン (1 . 2 mmol) 、 N - ブロモスクシンイミド (1 . 2 mmol) を用いて化合物 24 (90 % 収率) を得た。

40

【0 1 4 2】

【化 4 3】



24

【0 1 4 3】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 3.64 (s, 4H)

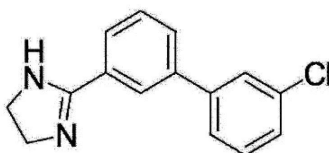
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.88, 139.75, 139.14, 131.97, 131.78, 131.68, 130.62, 130.33, 129.93, 128.68, 128.46, 128.05, 126.99, 49.81

<実施例 25：2-（3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例 23 の合成方法で 3-ブロモベンズアルデヒド（1.0 mmol）、3-クロロフェニルボロン酸（1.2 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （0.1 mmol）及び Na_2CO_3 （4.0 mmol）を用いて得た化合物 3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド（86%収率）とエチレンジアミン（1.2 mmol）、N-ブロモスクシンイミド（1.2 mmol）を用いて化合物 25（65%収率）を得た。

【0144】

【化 44】



25

【0145】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.84 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 16.0, 7.8 Hz, 2H), 7.46 (dt, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 4H)

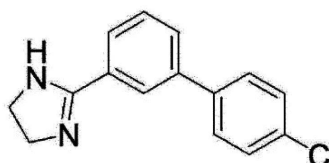
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164.03, 142.03, 139.07, 134.32, 131.30, 130.42, 129.63, 129.62, 128.11, 127.50, 126.97, 126.15, 125.94, 49.24

<実施例 26：2-（4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例 23 の合成方法で 3-ブロモベンズアルデヒド（1.0 mmol）、4-クロロフェニルボロン酸（1.2 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （0.1 mmol）及び Na_2CO_3 （4.0 mmol）を用いて得た化合物 4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド（78%収率）とエチレンジアミン（1.2 mmol）、N-ブロモスクシンイミド（1.2 mmol）を用いて化合物 26（58%収率）を得た。

【0146】

【化 45】



26

【0147】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 3H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 3.65 (s, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.89, 139.19, 138.91, 133.10, 131.62, 129.47, 129.43, 128.98, 128.88, 127.00, 125.74, 50.01

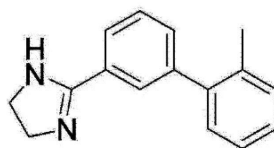
<実施例 27：2-（2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例 23 の合成方法で 3-ブロモベンズアルデヒド（1.0 mmol）、2-メチルフェニルボロン酸（1.2 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （0.1 mmol）及び

Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (93%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物 27 (27%収率) を得た。

【0148】

【化46】



27

10

【0149】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 - 7.84 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.79 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 3.64 (s, 4H), 2.23 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164.04, 141.69, 141.20, 135.19, 131.42, 130.83, 130.54, 129.97, 128.66, 128.14, 128.03, 126.46, 126.26, 49.77, 20.58

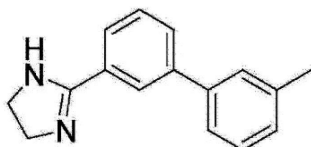
<実施例 28: 2-(3'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例 23 の合成方法で 3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、3-メチルフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 3'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (95%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物 28 (54%収率) を得た。

20

【0150】

【化47】



28

30

【0151】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 4H), 2.40 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.99, 140.62, 140.11, 138.62, 131.68, 129.35, 129.27, 128.83, 128.80, 127.85, 126.54, 125.77, 124.33, 50.21, 21.58

<実施例 29: 2-(4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

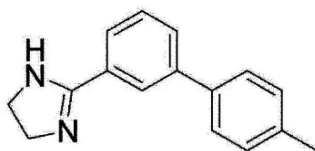
40

実施例 23 の合成方法で 3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、4-メチルフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (96%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物 29 (47%収率) を得た。

【0152】

50

【化 4 8】



29

【0153】

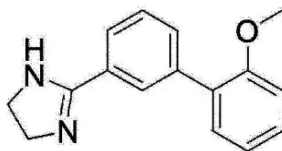
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 - 8.09 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 3.66 (s, 4H), 2.36 (s, 3H)
 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164.11, 140.47, 137.57, 137.14, 131.12, 130.06, 129.35, 128.85, 127.03, 126.40, 125.60, 49.75, 21.15

<実施例 30：2-(2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例 23 の合成方法で 3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、2-メトキシフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.1 mmol) 及び Na₂CO₃ (4.0 mmol) を用いて得た化合物 2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (92% 収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物 30 (82% 収率) を得た。

【0154】

【化 4 9】



30

【0155】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164.14, 156.58, 138.57, 131.56, 130.93, 130.90, 129.80, 129.60, 128.43, 128.29, 126.05, 121.25, 112.21, 55.99, 50.05

<実施例 31：2-(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例 23 の合成方法で 3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、3-メトキシフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.1 mmol) 及び Na₂CO₃ (4.0 mmol) を用いて得た化合物 3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (96% 収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物 31 (73% 収率) を得た。

【0156】

10

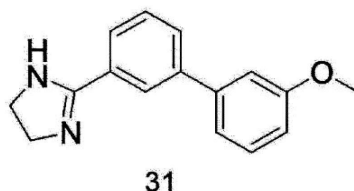
20

30

40

50

【化50】



【0157】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (ddd, J = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (s, 4H)

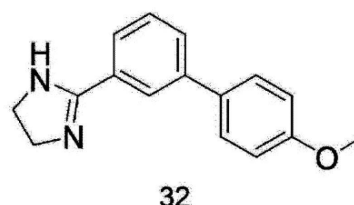
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.94, 160.27, 141.66, 140.42, 131.67, 130.53, 129.28, 128.98, 126.79, 125.83, 119.55, 113.73, 112.75, 55.64, 50.07

<実施例32：2-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例23の合成方法で3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.1 mmol) 及びNa₂CO₃ (4.0 mmol) を用いて得た化合物4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (91%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物32 (60%収率) を得た。

【0158】

【化51】



【0159】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164.08, 159.56, 140.17, 132.46, 131.64, 129.24, 128.33, 128.30, 125.93, 125.27, 114.88, 55.65, 50.06

<実施例33：2-(2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例23の合成方法で3-ブロモベンズアルデヒド (1.0 mmol)、2,6-ジメトキシフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.1 mmol) 及びNa₂CO₃ (4.0 mmol) を用いて得た化合物2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (89%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物33 (55%収率) を得た。

【0160】

10

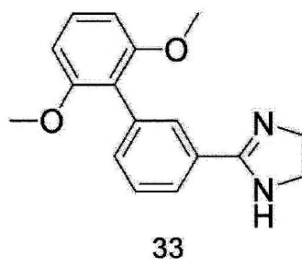
20

30

40

50

【化 5 2】



【0161】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 - 7.74 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.62 (s, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164.31, 157.61, 134.76, 133.36, 130.02, 129.98, 129.70, 128.00, 125.87, 118.56, 104.81, 56.16, 49.71

<実施例 34：2-（6-クロロ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イル）-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

（段階 1：4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒドの製造）

実施例 12 の段階 1 と同じ方法で目的化合物を合成した。

【0162】

（段階 2：6-クロロ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-カルバルデヒドの製造）

実施例 12 の段階 2 と同じ方法で目的化合物を合成した。

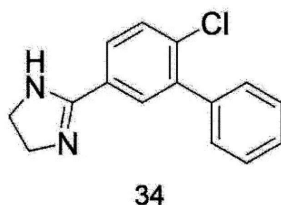
【0163】

（段階 3：2-（6-クロロ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イル）-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造）

反応容器に 6-クロロ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-カルバルデヒド（1.0 mmol）とエチレンジアミン（1.2 mmol）を入れてジクロロメタンに溶解させた後、0℃で 1 時間攪拌する。同じ温度条件で反応混合物に N-ブロモスクシンイミド（1.2 mmol）を添加した後、24 時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加してジクロロメタンで抽出して得た有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濾過した。濾過液を減圧濃縮させて得た濃縮液をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 20：1）で分離して化合物 34（34% 収率）を得た。

【0164】

【化 5 3】



【0165】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 5H), 3.64 (s, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.01, 140.09, 138.73, 133.68, 130.49, 130.33, 129.87, 129.69, 128.77, 128.47, 128.17, 49.92

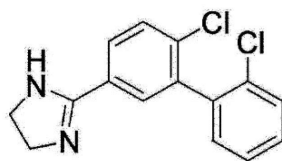
<実施例 35：2-（2', 6-ジクロロ-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イル）-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例 34 の合成方法で 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド（1.0 mmol）、2-クロロフェニルボロン酸（1.2 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （0.1 mmol）及び Na_2CO_3 （4.0 mmol）を用いて得た化合物 2', 6-ジクロロ-

1, 1'-ビフェニル] - 3-カルバルデヒド (87%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物 35 (50%収率) を得た。

【0166】

【化54】



35

10

【0167】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 3.63 (s, 4H)

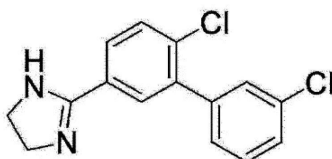
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 162.84, 138.08, 137.74, 134.85, 132.82, 131.73, 130.60, 130.26, 129.78, 129.76, 129.61, 128.92, 127.78, 49.93

<実施例 36: 2-(3', 6-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例 34 の合成方法で 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、3-クロロフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 3', 6-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (85%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物 36 (49%収率) を得た。

【0168】

【化55】



36

30

【0169】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 3.70 (s, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.10, 140.49, 138.74, 134.29, 133.46, 130.69, 130.68, 130.61, 129.45, 128.87, 128.68, 128.58, 128.57, 49.13

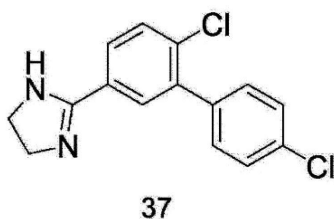
<実施例 37: 2-(4', 6-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例 34 の合成方法で 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 4', 6-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (77%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物 37 (43%収率) を得た。

【0170】

50

【化 5 6】



【0171】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 3.64 (s, 4H)

10

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 162.96, 138.84, 137.46, 133.71, 133.44, 131.59, 130.42, 129.82, 128.81, 128.52, 49.83

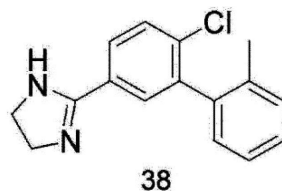
<実施例 38：2-(6-クロロ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例 34 の合成方法で 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、2-メチルフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 6-クロロ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (97% 収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物 38 (57% 収率) を得た。

20

【0172】

【化 5 7】



【0173】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 3.65 (s, 4H), 2.06 (s, 3H)

30

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.07, 140.29, 138.76, 135.93, 134.95, 130.34, 130.21, 129.82, 129.64, 129.10, 128.71, 128.39, 126.28, 49.59, 19.84

<実施例 39：2-(6-クロロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

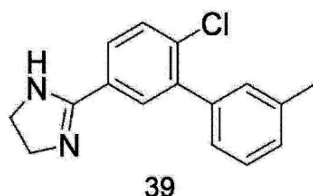
実施例 34 の合成方法で 4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、3-メチルフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物 6-クロロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (76% 収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物 39 (47% 収率) を得た。

40

【0174】

50

【化58】



【0175】

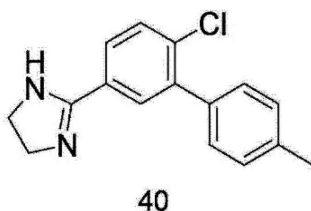
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.38 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 3H), 3.65 (s, 4H), 2.38 (s, 3H)
 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.08, 140.24, 138.66, 138.02, 133.82, 130.51, 130.33, 130.21, 129.56, 129.08, 128.62, 128.11, 126.80, 49.75, 21.46

<実施例40：2-(6-クロロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例34の合成方法で4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、4-メチルフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物6-クロロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (64%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、 N -ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物40 (76%収率) を得た。

【0176】

【化59】



【0177】

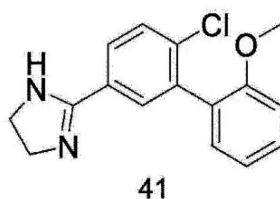
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 4H), 2.37 (s, 3H)
 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.17, 140.11, 137.87, 135.75, 134.03, 130.57, 130.37, 129.57, 129.32, 128.04, 49.58, 21.26

<実施例41：2-(6-クロロ-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例34の合成方法で4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、2-メトキシフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 mmol) 及び Na_2CO_3 (4.0 mmol) を用いて得た化合物6-クロロ-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (55%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、 N -ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物41 (96%収率) を得た。

【0178】

【化60】



【0179】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 - 7.81 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 4H)

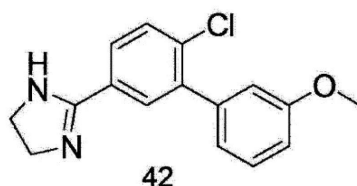
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.09, 156.78, 137.79, 135.38, 130.96, 130.81, 130.30, 129.51, 129.45, 128.02, 127.78, 120.80, 111.83, 55.88, 49.96

<実施例42：2-(6-クロロ-3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例34の合成方法で4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、3-メトキシフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.1 mmol) 及びNa₂CO₃ (4.0 mmol) を用いて得た化合物6-クロロ-3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (45%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物42 (37%収率) を得た。

【0180】

【化61】



【0181】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 4H)

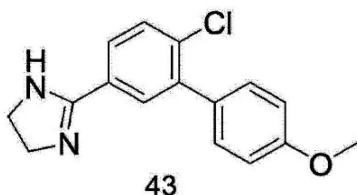
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 162.95, 159.50, 140.09, 139.92, 133.51, 130.35, 130.28, 130.13, 129.85, 128.17, 121.99, 115.35, 113.96, 55.65, 50.11

<実施例43：2-(6-クロロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例34の合成方法で4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.1 mmol) 及びNa₂CO₃ (4.0 mmol) を用いて得た化合物6-クロロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (55%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物43 (72%収率) を得た。

【0182】

【化62】



【0183】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.16, 159.51, 139.81, 133.99, 130.98, 130.85, 130.54, 130.37, 129.44, 127.80, 114.20, 55.68, 49.66

<実施例44：2-(6-クロロ-2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

3-イル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾールの製造>

実施例34の合成方法で4-クロロ-3-ヨードベンズアルデヒド (1.0 mmol)、2, 6-ジメトキシフェニルボロン酸 (1.2 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (0.1 mmol) 及びNa₂CO₃ (4.0 mmol) を用いて得た化合物6-クロロ-2', 6'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド (92%収率) とエチレンジアミン (1.2 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.2 mmol) を用いて化合物44 (67%収率) を得た。

【0184】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 - 7.94 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.69 (s, 6H)

10

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 164.29, 157.57, 140.66, 135.57, 132.84, 131.09, 130.55, 129.11, 121.70, 114.77, 104.69, 56.30, 45.21

〔製造例〕

前記実施例で合成したビフェニルピロリジン／ジヒドロイミダゾール誘導体を種々の形態で製剤化した。

【0185】

<製造例1：加圧方式の錠剤>

実施例で合成した活性成分5.0 mgを篩にかけた後、ラクトース14.1 mg、クロスポビドンUSNF0.8 mg及びステアリン酸マグネシウム0.1 mgを混合後に加圧して錠剤にした。

20

【0186】

<製造例2：湿式組立方式の錠剤>

実施例で合成した活性成分5.0 mgを篩にかけた後、ラクトース16.0 mgと澱粉4.0 mgを混ぜた。ポリソルベート800.3 mgを純水に溶かし、この溶液の適当量添加した後、微粒化した。乾燥後に微粒を篩にかけた後、コロイダルシリコンジオキシド2.7 mg及びステアリン酸マグネシウム2.0 mgと混ぜた。微粒を加圧して錠剤にした。

【0187】

<製造例3：粉末とカプセル剤>

実施例で合成した活性成分5.0 mgを篩にかけた後に、ラクトース14.8 mg、ポリビニルピロリドン10.0 mg、ステアリン酸マグネシウム0.2 mgと共に混ぜた後、堅いNo. 5ゼラチンカプセルに充填した。

30

【0188】

<製造例4：注射剤>

活性成分として実施例の化合物100 mgを含有させ、付加材料としてマンニトール180 mg、Na₂HPO₄・12H₂O 26 mg及び蒸留水2974 mgを含有させて注射剤を製造した。

【0189】

〔試験例〕

40

試験例1：5-HT₇セロトニン受容体活性阻害率 (inhibition) の測定

a) cAMPアッセイ (cAMP assays)

発光に基づくcAMPアッセイのために、HEK293細胞を150 mm容器に培養した。トランスフェクション (transfection) 前に、培養液を10% FBS、100 U/mLペニシリンと100 µg/mLストレプトマイシンが含まれたDMEMから、10%透析 (dialyzed) FBS、100 U/mLペニシリンと100 µg/mLストレプトマイシンが含まれたDMEMに変えた。4時間後に、ヒト5-HT₇Rプラスミド10 µgとGloSensor-22Fプラスミド (Promega) 10 µgでトランスフェクションを行った。トランスフェクションされた細胞を384ウェル平底白クリアボトムプレート (white, flat clear-bottom, 384

50

well plates) (Greiner) に用意した (15,000 cells/well、20 µg/well)。6時間して培養液を除去した後、各細胞に1X HBSS、1M HEPES、pH7.4緩衝液にルシフェリン (luciferin) が含まれた3% Glosensor cAMP reagent 20 µgを取った。また、本発明の実施例に係る化合物を0.1%ウシ血清アルブミンを含む分析バッファに濃度別に用意した。30分後に、各細胞に新規化合物溶液を10 µgずつ取った。Tecan microplate reader Sparkを用いて発光程度を測定したし、Prism 8.0 program (GraphPad Software) を用いてIC₅₀ 値を得た。

【0190】

下記表1は、ビフェニルピロリジン誘導体である実施例1～22の5-HT₇セロトニン受容体活性阻害率(%)に対する結果であり、表2は、ビフェニルジヒドロイミダゾール誘導体である実施例23～44の5-HT₇セロトニン受容体活性阻害率(%)に対する結果である。

【0191】

また、下記表3は、ビフェニルピロリジン誘導体である実施例のIC₅₀ 値の測定結果であり、表4は、ビフェニルジヒドロイミダゾール誘導体である実施例のIC₅₀ 値の測定結果である。

【0192】

【表1】

〔表1〕

化合物	阻害%(10 µM)
化合物1	42.1
化合物2	62.6
化合物3	85.9
化合物4	38.1
化合物5	49.5
化合物6	38.9
化合物7	32.5
化合物8	57.1
化合物9	67.2
化合物10	37.9
化合物11	32.8
化合物12	80.8
化合物13	90.7
化合物14	51.1
化合物15	63.8
化合物16	73.3
化合物17	51.8
化合物18	73.4
化合物19	51.8
化合物20	70.1
化合物21	44.7
化合物22	42.7

【0193】

【表 2】

〔表 2〕

化合物	阻害%(10 μ M)
化合物23	83.3
化合物24	47.6
化合物25	50.9
化合物26	43.0
化合物27	55.3
化合物28	44.6
化合物29	35.2
化合物30	94.1
化合物31	72.5
化合物32	40.8
化合物33	32.8
化合物34	48.4
化合物35	53.8
化合物36	52.4
化合物37	43.3
化合物38	51.4
化合物39	48.1
化合物40	48.9
化合物41	44.3
化合物42	49.8
化合物43	36.8
化合物44	48.4

10

20

【0194】

【表 3】

〔表 3〕

化合物	IC ₅₀ (μ M)
化合物2	9.51
化合物3	4.88
化合物9	6.44
化合物12	4.89
化合物13	3.20
化合物15	7.15
化合物16	6.42
化合物18	8.20
化合物20	7.48

30

40

【0195】

【表 4】

〔表 4〕

化合物	IC ₅₀ (μ M)
化合物23	5.10
化合物30	2.58
化合物31	5.77

【0196】

b) Tangoアッセイ (Tango assay)

50

ベーターアレスチン信号伝達体系における活性を調べるために、HTLA細胞ラインを用いてTangoアッセイを行った。培養液は、10% FBS、100U/μgペニシリンと100μg/mlストレプトマイシン、2μg/mlピューロマイシン、100μg/mlハイグロマイシンBが含まれたDMEMを使用したし、トランスフェクション前に、10%透析(dialyzed) FBS、100U/mLペニシリンと100μg/mlストレプトマイシンが含まれたDMEMに変えた。4時間後に、5-HT₇R-TCS-tTA construct (5-HT₇R Tango DNA) 20μgでトランスフェクションを行った。トランスフェクションされた細胞を1%透析FBS、100U/μgペニシリンと100μg/mlストレプトマイシンが含まれたDMEMを使用して384ウェル平底白クリアボトムプレート(Greiner)に用意した(15,000 cells/well、20μg/well)。6時間後に、同じ培養液に濃度別に用意した新規化合物溶液を10μgずつ取った。22時間培養後に、培養液を除去した後、1X HBSS、1M HEPES、pH7.4緩衝液に希釈したBrightGlo reagent(Promega)を20μLずつ取る。Tecan microplate reader Sparkを用いて発光程度を測定したし、Prism 8.0 program(GraphPad Software)を用いてグラフ及びIC₅₀値を得た。

【0197】

下記表5は、ビフェニルピロリジン誘導体である実施例1~22の5-HT₇セロトニン受容体活性阻害率(%)に対する結果であり、表6は、ビフェニルジヒドロイミダゾール誘導体である実施例23~44の5-HT₇セロトニン受容体活性阻害率(%)に対する結果である。

【0198】

また、下記表7は、ビフェニルピロリジン誘導体である実施例1とビフェニルジヒドロイミダゾール誘導体である実施例のIC₅₀値の測定結果である。

【0199】

10

20

30

40

50

【表 5】

〔表 5〕

化合物	阻害%(10 μ M)
実施例1	17.5
実施例2	29.9
実施例3	33.2
実施例4	14.1
実施例5	25.0
実施例6	22.0
実施例7	20.6
実施例8	18.0
実施例9	16.7
実施例10	23.1
実施例11	5.1
実施例12	26.1
実施例13	50.5
実施例14	27.9
実施例15	34.3
実施例16	30.9
実施例17	11.4
実施例18	21.5
実施例19	19.7
実施例20	26.0
実施例21	18.6
実施例22	3.3

10

20

【0200】

30

40

50

【表 6】

〔表 6〕

実験化合物	阻害%(10 μ M)
実施例23	44.2
実施例24	36.0
実施例25	43.6
実施例26	23.1
実施例27	23.0
実施例28	28.8
実施例29	17.2
実施例30	40.6
実施例31	27.8
実施例32	11.9
実施例33	14.0
実施例34	31.6
実施例35	42.0
実施例36	44.8
実施例37	39.6
実施例38	31.7
実施例39	27.0
実施例40	31.3
実施例41	27.7
実施例42	23.4
実施例43	21.5
実施例44	9.8

10

20

【0201】

【表 7】

〔表 7〕

実験化合物	IC ₅₀ (μ M)
実施例1	22.9
実施例23	47.9
実施例25	10.5
実施例30	39.8
実施例35	20.4
実施例36	10.0

30

【0202】

試験例2：Tangoアッセイに対するシルトプロット (Schild plot) 実験
 特定化合物に対して β -アレスチン媒介シグナリング経路 (β -arrestin mediated signaling pathway) の活性を調べるために、Tangoアッセイに対するシルトプロット実験を行った。試験例1のb)のように培養及び培養液を変え、トランスフェクション及びプレートに細胞を用意した。6時間後に、同じ培養液に濃度別に用意したセロトニン溶液10 μ g、そして特定化合物の最終濃度が5 μ M、10 μ M、30 μ Mとなる濃度別に10 μ gずつ取った。22時間培養後に、Tecan microplate reader Sparkを用いて発光程度を測定したし、Prism 8.0 program (GraphPad Software)を用いてグラフ及びEC₅₀値を求めたし、エクセルを活用してpA₂値を得た。本発明の実施例に係る化合物23と化合物30は、Tangoアッセイに対してシルトプロットを用いてpA₂値を測定したし、その結果を図1、図2及び下記表8に整理した。

40

50

【0203】

【表8】

〔表8〕

化合物	pA ₂
実施例23	5.24
実施例30	5.90

【0204】

これによれば、本発明に係るビフェニルピロリジン／ジヒドロイミダゾール誘導体は、5-HT₇受容体に対する拮抗活性を示し、シルトプロットの結果、メカニズム上で競合的阻害剤（competitive inhibitor）であることが把握された。

10

【0205】

置換基の種類による置換基の構造及び物性の差にもかかわらず、前記実施例の反応原理及び条件は、前記実施例が包括しない置換基を含む本発明に係る化合物に対しても適用されてよく、よって、当業者であれば、前記実施例の開示内容と当業界の常識に基づいて、前記実施例が包括しない置換基を含む化合物を別に困難なく製造して確認できるという点は明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0206】

【図1】試験例2のTangoアッセイ（Tango assays）に対する実験結果である。

20

【図2】試験例2のTangoアッセイに対してシルトプロット（Schild plot）を用いてpA₂値を測定した結果である。

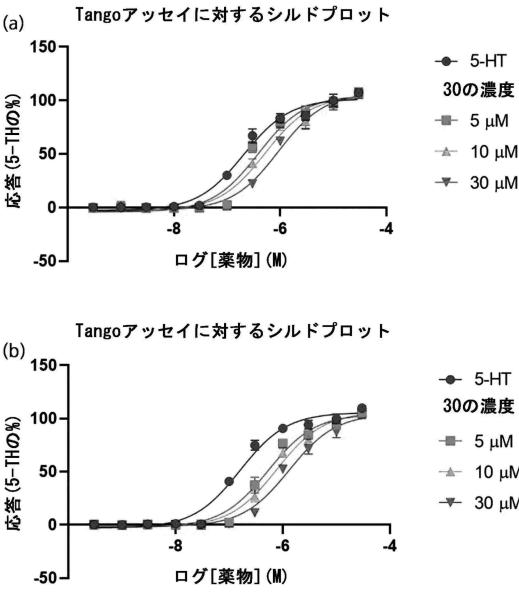
30

40

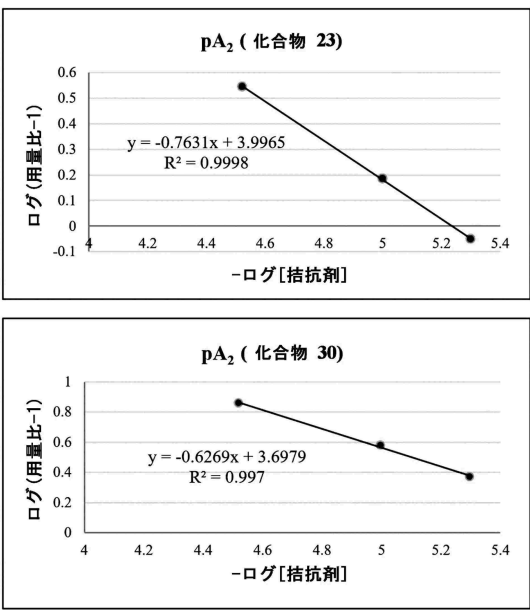
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D	233/20	(2006.01)	C 0 7 D	233/20	
A 6 1 K	31/40	(2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/4164	(2006.01)	A 6 1 K	31/4164	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	

(72)発明者 カン, テク

大韓民国, 0 2 7 9 2, ソウル, ソンブクーク, ファランーロ 1 4ーギル, 5

(72)発明者 キム, ドヨン

大韓民国, 0 2 7 9 2, ソウル, ソンブクーク, ファランーロ 1 4ーギル, 5

(72)発明者 イ, ジオン

大韓民国, 0 2 7 9 2, ソウル, ソンブクーク, ファランーロ 1 4ーギル, 5

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献

特表 2 0 0 7ー5 2 7 9 1 4 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 4／0 2 4 8 8 9 (W O, A 1)

特表 2 0 1 3ー5 0 8 3 7 3 (J P, A)

国際公開第 2 0 0 0／0 7 8 7 2 6 (W O, A 1)

特表 2 0 1 7ー5 2 1 4 3 4 (J P, A)

中国特許出願公開第 1 0 4 6 1 0 2 6 2 (C N, A)

特表 2 0 1 6ー5 2 9 2 3 8 (J P, A)

米国特許第 0 8 9 1 2 1 8 4 (U S, B 1)

特表 2 0 1 2ー5 1 1 5 7 7 (J P, A)

特表平 0 9ー5 0 0 8 9 5 (J P, A)

米国特許出願公開第 2 0 1 4／0 1 6 7 0 0 1 (U S, A 1)

国際公開第 9 9／0 3 1 0 6 2 (W O, A 1)

特表 2 0 1 0ー5 2 6 8 1 9 (J P, A)

File REGISTRY [online], Entered STN: 2018年11月19日, [検索日2024.11.05], CAS登録番号2249649-61-2

File REGISTRY [online], Entered STN: 2017年8月4日, [検索日2024.11.05], CAS登録番号2108651-46-1

File REGISTRY [online], Entered STN: 2011年3月21日, [検索日2024.11.05], CAS登録番号1269021-89-7

CARRIERI, A. et al., 2-D and 3-D Modeling of Imidazoline Receptor Ligands: Insights into Pharmacophore, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1997年, 5(5), pp. 843-856

BAURIN, N. et al., 3D-QSAR CoMFA Study on Imidazolinergic I2 Ligands: A Significant Model through a Combined Exploration of Structural Diversity and Methodology, Journal of Medicinal Chemistry, 2000年, 43(6), pp. 1109-1122

SEZEN, B. et al., Selective and Catalytic Arylation of N-Phenylpyrrolidine: sp³ C-H Bond Functionalization in the Absence of a Directing Group, Journal of the American Chemical Society, 2005年, 127(15), pp. 5284-5285, S1-S2

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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