

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4883909号
(P4883909)

(45) 発行日 平成24年2月22日 (2012. 2. 22)

(24) 登録日 平成23年12月16日 (2011. 12. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/30 (2006. 01)

C O 7 D 213/30 C S P

C O 7 D 213/38 (2006. 01)

C O 7 D 213/38

C O 7 D 401/10 (2006. 01)

C O 7 D 401/10

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 237/08 (2006. 01)

C O 7 D 237/08

請求項の数 16 (全 270 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-547566 (P2004-547566)
 (86) (22) 出願日 平成15年10月25日 (2003. 10. 25)
 (65) 公表番号 特表2006-511492 (P2006-511492A)
 (43) 公表日 平成18年4月6日 (2006. 4. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/011887
 (87) 国際公開番号 W02004/039780
 (87) 国際公開日 平成16年5月13日 (2004. 5. 13)
 審査請求日 平成17年8月17日 (2005. 8. 17)
 (31) 優先権主張番号 10250708. 2
 (32) 優先日 平成14年10月31日 (2002. 10. 31)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 503137975
 ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
 ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
 テル ハフツング ウント コンパニー
 コマンディトゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

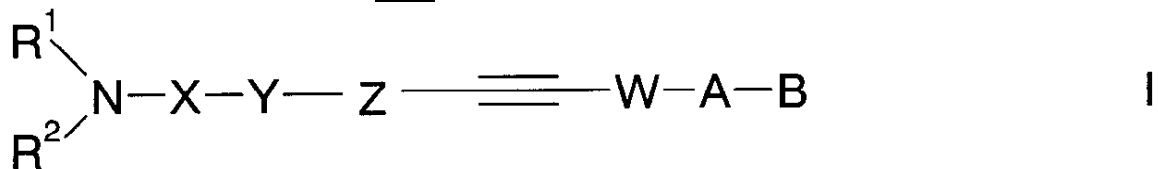
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 MCH拮抗活性を有する新規アルキン化合物及びこれらの化合物を含む薬物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I のアルキン化合物、ジアステレオマー、鏡像体又はこれらの塩。



〔式中、

R¹、R²は互いに独立にH、必要により基R¹¹により置換されていてもよいC₁₋₈-アルキル基もしくはC₃₋₇-シクロアルキル基（5員、6員又は7員シクロアルキル基の3位又は4位の-CH₂-基は-O-、-S-又は-NR¹³-により置換されていてもよい）、又は必要により基R¹²により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又はニトロにより一置換されていてもよいフェニル基もしくはピリジニル基を表し、又は

R¹及びR²はC₂₋₈-アルキレンブリッジを形成し、

－1個又は2個の-CH₂-基は互いに独立に-CH=N-又は-CH=CH-により置換されていてもよく、かつ／又は

－1個又は2個の-CH₂-基はヘテロ原子が互いに直接連結されないような様式で互いに独立に-O-、-S-、-SO-、-(SO₂)-、-C=N-R¹⁸-、-C=N-O-R¹⁸-、-CO-、-C(=CH₂)-又は-NR¹³-により置換されていてもよく、

10

20

先に定義されたアルキレンブリッジ中で、1個以上のH原子は R^{14} により置換されていてもよく、また

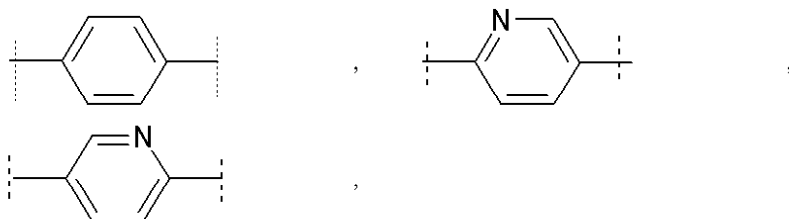
先に定義されたアルキレンブリッジはそのアルキレンブリッジと基Cyの間の結合が
 ー単結合又は二重結合を介して、
 ースピロ環式環を形成する共通のC原子を介して、
 ー縮合二環式環を形成する2個の共通の、隣接C原子及び／又はN原子を介して、又はーブリッジされた環を形成する3個以上のC原子及び／又はN原子を介して
 形成される1個又は2個の同じ、又は異なる基Cyにより置換されていてもよく、

Xは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ を表し、 R^1 及び／又は R^2 が NH_2 基（1又は両方の水素原子がまた置換されていてもよい）を有する場合、Xは単結合であつてもよく、かつ

Wは単結合を表し、

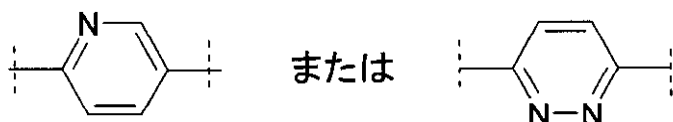
Zは単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、1,1-シクロプロピレン又は1,2-シクロプロピレン、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^4-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{NR}^4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し、かつ

Yは下記の基から選ばれ、



上記環式基は1個以上の水素原子が R^{20} により置換されていてもよく、またフェニル基の場合には更にニトロにより一置換されていてもよく、

Aは下記の基から選ばれ



上記環式基は1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、

Bは R^{20} により一置換又は多置換されていてもよいフェニル基を表し、

Cyは下記の意味

ー飽和3～7員炭素環式基、
 ー不飽和4～7員炭素環式基、
 ーフェニル基、
 ーヘテロ原子としてN原子、O原子又はS原子を有する飽和4～7員又は不飽和5～7員複素環基、
 ーヘテロ原子として2個以上のN原子又は1個もしくは2個のN原子とO原子もしくはS原子を有する飽和又は不飽和5～7員複素環基、
 ーN、O及び／又はSから選ばれた1個以上の同じ、又は異なるヘテロ原子を有する芳香族5又は6員複素環基
 の一つから選ばれた基を表し、

上記の飽和3～7員炭素環式基、ヘテロ原子としてN原子、O原子又はS原子を有する飽和4～7員複素環基、ヘテロ原子として2個以上のN原子又は1個もしくは2個のN原子とO原子もしくはS原子を有する飽和5～7員複素環基における、5、6又は7員基中で、1個又は2個の非隣接 $-\text{CH}_2-$ 基は互いに独立に $-\text{CO}-$ 基、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 基、 $-(\text{SO})-$ 基又は $-(\text{SO}_2)-$ 基により置換されていてもよく、かつ

上記の飽和 3～7 員炭素環式基における、飽和 6 又は 7 員基はまたイミノブリッジ、(C₁₋₄-アルキル)-イミノブリッジ、メチレンブリッジ、(C₁₋₄-アルキル)-メチレンブリッジ又はジ-(C₁₋₄-アルキル)-メチレンブリッジでブリッジされた環として存在してもよく、かつ

上記飽和 3～7 員炭素環式基、不飽和 4～7 員炭素環式基、フェニル基、ヘテロ原子として N 原子、O 原子又は S 原子を有する飽和 4～7 員又は不飽和 5～7 員複素環基、ヘテロ原子として 2 個以上の N 原子又は 1 個若しくは 2 個の N 原子と O 原子もしくは S 原子を有する飽和又は不飽和 5～7 員複素環基、N、O 及び／又は S から選ばれた 1 個以上の同じ、又は異なるヘテロ原子を有する芳香族 5 又は 6 員複素環基において、C 原子に結合する一つ以上の水素原子は R²⁰ で置換されていてもよく、フェニル基の場合には一つの水素原子はニトロで置換されていてもよく、かつ／又は 1 個以上の NH 基は R²¹ で置換されていてもよく、

R⁴ は R¹⁷ について示された意味の一つを有し、

R¹⁰ はヒドロキシ、ω-ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル、カルボキシ、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、アミノ、C₁₋₄-アルキル-アミノ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₁₋₃-アルキル、アミノ-C₂₋₃-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₃-アルコキシ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルコキシ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₃-アルコキシ、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノカルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノカルボニルを表し、

R¹¹ は C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-CO、R¹⁵-CO-O、R¹⁶R¹⁷N、R¹⁸R¹⁹N-CO 又は基 Cy を表し、

R¹² は R²⁰ について示された意味の一つを有し、

R¹³ はカルボキシを除いて、R¹⁷ について示された意味の一つを有し、

R¹⁴ はハロゲン、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-CO、R¹⁵-CO、R¹⁵-CO-O、R¹⁶R¹⁷N、R¹⁸R¹⁹N-CO、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O-CO-NH、R¹⁵-SO₂-NH、R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-CO-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-アルキル、R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-アルキル又は Cy-C₁₋₃-アルキルを表し、

R¹⁵ は H、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ピリジニル又はピリジニル-C₁₋₃-アルキルを表し、

R¹⁶ は H、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₄₋₇-シクロアルケニル、C₄₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、ω-ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₂₋₃-アルキル、アミノ-C₂₋₆-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₆-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₆-アルキル又はシクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₆-アルキルを表し、

R¹⁷ は R¹⁶ について示された意味の一つを有し、又はフェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ピリジニル、ジオキソラン-2-イル、-CHO、C₁₋₄-アルキルカルボニル、カルボキシ、ヒドロキシカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキルカルボニルアミノ-C₂₋₃-アルキル、N-(C₁₋₄-アルキルカルボニル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキルスルホニル、C₁₋₄-アルキルスルホニルアミノ-C₂₋₃-アルキルもしくは N-(C₁₋₄-アルキルスルホニル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルキルを表し、

R¹⁸、R¹⁹ は互いに独立に H 又は C₁₋₆-アルキルを表し、

R²⁰ はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、R²²-C₁₋₃-アルキルを表し、又は R²² について示された意味の一つを表し、

10

20

30

40

50

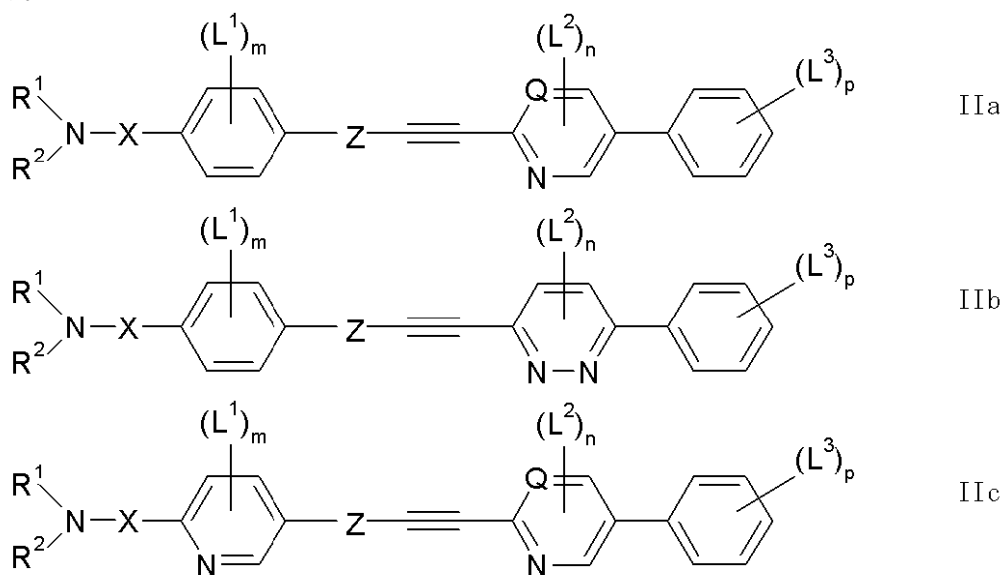
R^{21} は C_{1-4} -アルキル、 ω -ヒドロキシ- C_{2-6} -アルキル、 ω - C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-6} -アルキル、 ω - C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{2-6} -アルキル、 ω -ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- C_{2-6} -アルキル、 ω -シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{2-6} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、フェニルカルボニル又はフェニル- C_{1-3} -アルキル-カルボニルを表し、

R^{22} はピリジニル、フェニル、フェニル- C_{1-3} -アルコキシ、OHC、HO-N=HC、 C_{1-4} -アルコキシ-N=HC、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルチオ、カルボキシ、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノカルボニル、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル、シクロ- C_{3-6} -アルキル-アミノ-カルボニル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ-カルボニル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{2-4} -アルキル-アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-スルホニル、 C_{1-4} -アルキル-スルフィニル、 C_{1-4} -アルキル-スルホニルアミノ、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ、 C_{1-4} -アルキル-カルボニル-アミノ、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ、N- $(C_{1-4}$ -アルキル)-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルメチルアミノ、ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキルアミノカルボニル、(4-モルホリニル)カルボニル、(1-ピロリジニル)カルボニル、(1-ピペリジニル)カルボニル、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル、メチレンジオキシ、アミノカルボニルアミノ又はアルキルアミノカルボニルアミノを表し、

上記基A、B、W、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び $R^{10} \sim R^{22}$ 中で、夫々の場合に1個以上のCH、 CH_2 、又は CH_3 の水素原子は更にFにより置換されていてもよく、かつ/又は夫々の場合に1個又は2個のCH、 CH_2 、又は CH_3 は更に互いに独立に、その水素原子のうちの一つがCl又はBrにより置換されていてもよく、かつ/又は夫々の場合に1個以上のフェニル環は更に互いに独立にF、Cl、Br、I、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルキル-及びジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキルの中から選ばれた1個、2個又は3個の置換基を有してもよく、かつ/又はニトロにより一置換されていてもよい]

【請求項2】

一般式IIa、IIb又はIIcで表されるアルキン化合物である請求項1記載のアルキン化合物。



(式中、Qは-CH-を表し、かつ

L^1 、 L^2 、 L^3 はHを表し、又は R^{20} について示された意味の一つを有し、かつ

m、n、pは互いに独立に値0、1又は2を表し、またpは値3を有してもよく、 R^1 、 R^2 、 R^{20} 、X、Zは、請求項1において定義した意味を有する。)

【請求項3】

R^1 、 R^2 が互いに独立にH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 ω -ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル、 ω -(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル- C_{1-4} -アルキル、カルボキシル- C_{1-4} -アルキル、アミノ- C_{2-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{2-4} -アルキル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{2-4} -アルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{2-4} -アルキル、ピロリジン-3-イル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピロリジニル、ピロリジニル- C_{1-3} -アルキル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピロリジニル- C_{1-3} -アルキル、ピペリジニル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジニル、ピペリジニル- C_{1-3} -アルキル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジニル- C_{1-3} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、ピリジル又はピリジル- C_{1-3} -アルキルを表し、

10

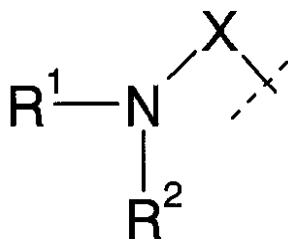
上記基中で、1個以上のCH、 CH_2 、又は CH_3 の水素原子はFにより置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のCH、 CH_2 、又は CH_3 は互いに独立に、その水素原子のうちの一つがClもしくはBrにより置換されていてもよく、また

フェニル基又はピリジル基が請求項1で定義された基 R^{12} により一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又はニトロにより一置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1記載のアルキン化合物。

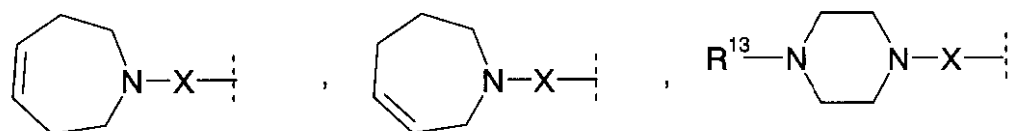
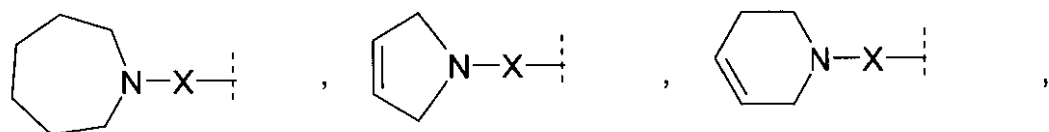
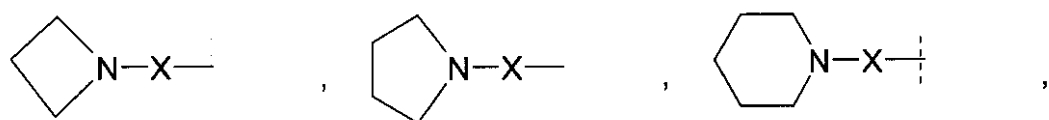
【請求項4】

基

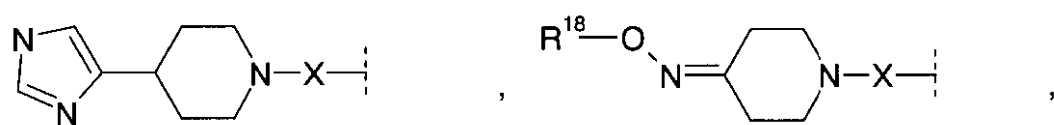
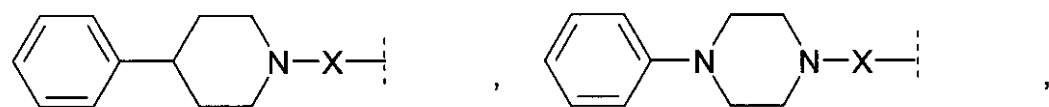
20



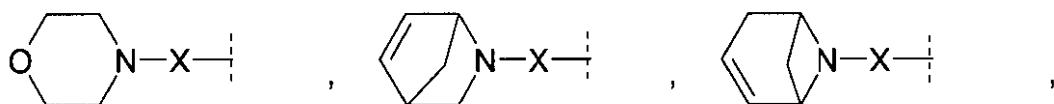
が下記の部分式

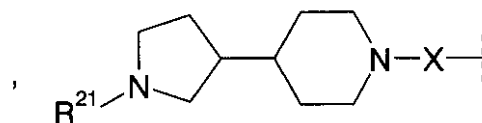
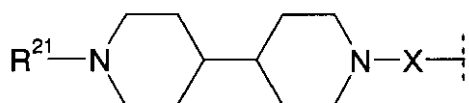
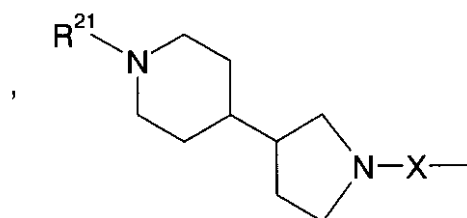
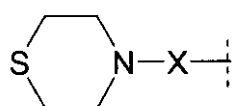


10

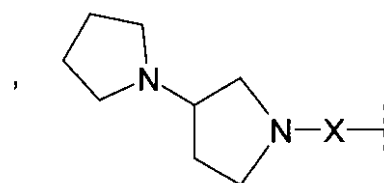
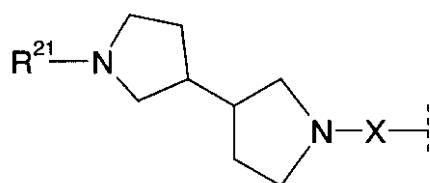
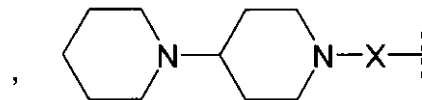
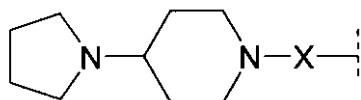


20

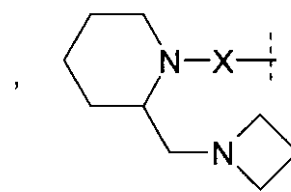
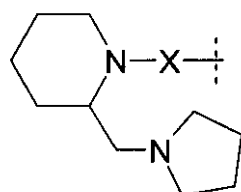
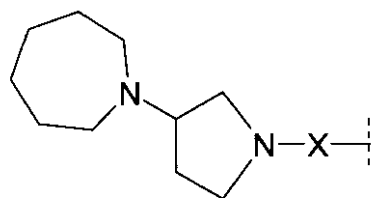




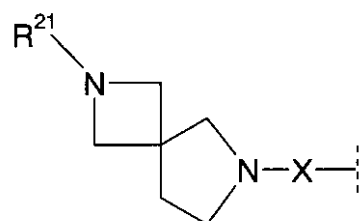
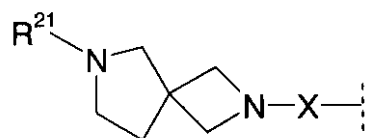
10



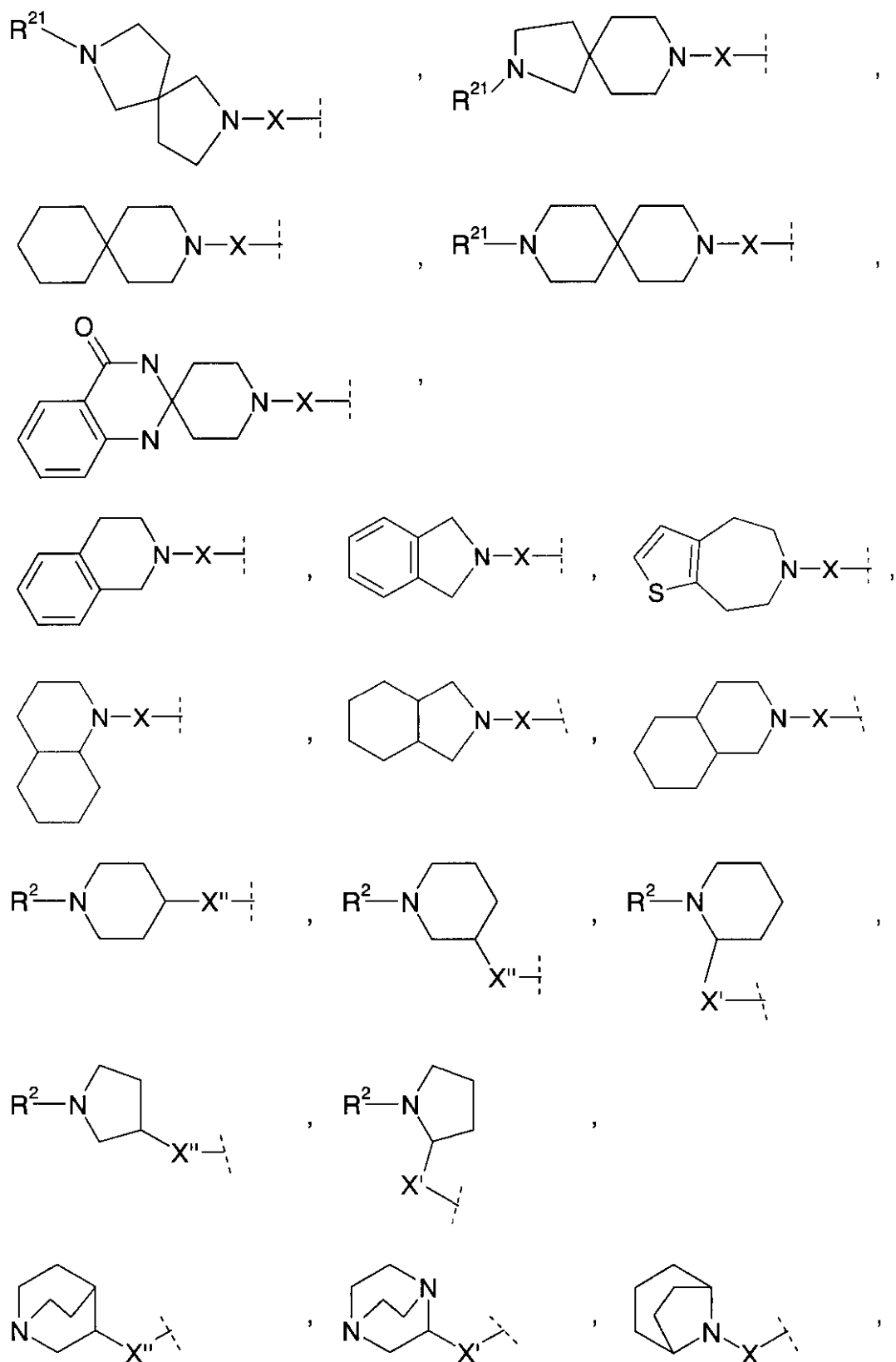
20



30



40



(式中、基 R^1R^2N -により形成された複素環の1個以上のH原子は R^{14} により置換されていてもよく、また基 R^1R^2N -により形成された複素環に結合された環において、C原子に結合する水素原子は R^{20} により置換されていてもよく、またフェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ

X' 、 X'' は単結合を表し、かつ

R^2 、 R^{10} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{20} 、 R^{21} 及び X は請求項1又は2に示された意味を有する)

10

20

30

40

50

の一つに従って特定されることを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項記載のアルキン化合物。

【請求項5】

Zが単結合である請求項1～4のいずれか1項記載のアルキン化合物。

【請求項6】

基Yが、1,4-フェニレン基であり、この基は水素原子が R^{20} により置換されていてもよく、また更にニトロにより一置換されていてもよく、 R^{20} は、請求項1に示された意味を有する、請求項1～5のいずれか1項記載のアルキン化合物。

【請求項7】

R^{20} がF、Cl、Br、I、OH、シアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はイソ-プロポキシを表し、繰り返して現れる置換基 R^{20} が同じ、又は異なる意味を有してもよい、請求項1～6のいずれか1項記載のアルキン化合物。

【請求項8】

化合物

- (1) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[5-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン-2-イル-エチニル]-ピリジン
- (2) [(R)-1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-エチル)-ピロリジン-2-イル]-メタノール
- (5) [1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-エチル)-ピペリジン-4-イル]-メタノール
- (6) 1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ}-エチル)-ピペリジン-3-オール
- (7) N-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェニル}-2-ピロリジン-1-イル-プロピオンアミド
- (9) 2-[4-(4-アゼチジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン
- (10) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン
- (11) 5-(4-ブロモ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン
- (12) 2-[(4-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-ブト-3-インイル}-ベンジル)-メチル-アミノ]-エタノール
- (13) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[4-((S)-2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ブト-1-インイル}-ピリジン
- (14) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[2-(4-プロピル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル}-ピリジン
- (16) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[4-(2-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ブト-1-インイル}-ピリジン
- (17) 3-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリダジン
- (18) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン
- (19) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[2-(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-3-メチル-フェニルエチニル}-ピリジン
- (20) メチル5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾエート
- (21) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-メチル-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

10

20

30

40

50

- (22) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- [3-メチル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリジン
- (23) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [4-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル] -ブト-1-インイル} -ピリジン
- (24) 1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-オール
- (25) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {3-メチル-4- [2-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン
- (26) {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミン 10
- (27) 4-(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-モルホリン
- (28) (4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
- (29) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- [3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェノキシ)-プロプ-1-インイル] -ピリジン
- (31) (1- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -ピロリジン-3-イル)-ジメチル-アミン
- (32) [(S)-1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピロリジン-2-イル] -メタノール 20
- (33) 5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン
- (34) {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -(2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-アミン
- (35) 1-(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-ピロリジン-3-イルアミン
- (36) 2- [3-ブromo-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン
- (37) 1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-アゼパン 30
- (39) 5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -N-メチル-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアミド
- (40) (2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-シクロプロピルメチル-プロピル-アミン
- (41) 1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-4-メチル-ピペリジン-4-オール
- (42) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {3-メチル-4- [2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン
- (43) 5-(4-クロロ-フェニル)-3-フルオロ-2- {4- [2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン 40
- (45) {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェニル} -(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン
- (46) メチル [1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-イル] -アセテート
- (47) {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン
- (48) tert-ブチル [1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピロリジン-3-イル] -カルバミネート
- (49) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- [3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリジン 50

- (50) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン
- (52) 2-[4-(2-アゼチジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン
- (53) 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド-0-メチル-オキシム
- (54) 1'-{5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル}-[1,3']-ビピロリジニル
- (55) (4-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-ブト-3-インイル}-ベンジル)-メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン 10
- (56) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン
- (57) (S)-1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ}-エチル)-ピロリジン-3-オール
- (58) [1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ}-エチル)-ピペリジン-4-イル]-ピリジン-2-イル-アミン
- (59) 5-(4-ブロモ-フェニル)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン
- (60) N-[1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-エチル)-ピペリジン-4-イルメチル]-N-メチル-アセトアミド 20
- (61) 5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン
- (62) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[2-(4-エチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル}-ピリジン
- (63) [1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ}-エチル)-ピペリジン-4-イル]-メタノール
- (64) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン
- (65) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル}-ピリジン 30
- (66) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[2-(2-メチル-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル}-ピリジン
- (67) (4-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-ブト-3-インイル}-ベンジル)-シクロプロピルメチル-アミン
- (68) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ブト-1-インイル}-ピリジン
- (69) 5-(4-メトキシ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン
- (70) 5-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン 40
- (71) 1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ}-エチル)-4-メチル-ピペリジン-4-オール
- (72) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[4-((R)-2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ブト-1-インイル}-ピリジン
- (74) 1-(4-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-ブト-3-インイル}-ベンジル)-4-メチル-ピペラジン
- (75) {5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル}-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン
- (76) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-(3-メチル-4-{2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-フェニルエチニル)-ピリジン 50

- (77) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-エトキシ] -3-メチル-フェニルエチニル} -ピリジン
- (78) (R)-1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピロリジン-3-オール
- (80) 1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-オール
- (81) 1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-4-フェニル-ピペリジン-4-オール
- (82) 1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)- [4,4'] ビピペリジニル
- (83) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- [3-エチニル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリジン
- (84) 5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-2- [4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル] -ピリジン
- (85) 1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-4-メチル-ピペリジン-4-イルアミン
- (86) 5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド-オキシム
- (87) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン
- (88) 5-(4-クロロ-フェニル)-2-(4- {2- [4-(1H-イミダゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -3-メチル-フェニルエチニル)-ピリジン
- (89) [1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-2-イル] -メタノール
- (90) (4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-メチル-ピリジン-2-イルメチル-アミン
- (91) 1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-カルボン酸アミド
- (92) 2- [(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-メチル-アミノ] -エタノール
- (93) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン
- (94) {2- [1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-イル] -エチル} -ジエチル-アミン
- (95) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(2,4,6-トリメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン
- (96) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -3-メチル-フェニルエチニル} -ピリジン
- (97) シス-2-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-デカヒドロ-イソキノリン
- (98) 6-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-2-メチル-2,6-ジアザ-スピロ [3.4] オクタン
- (100) [1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピロリジン-3-イル] -ジメチル-アミン
- (101) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- [3-フルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリジン
- (102) [1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-イル] -シクロペンチル-メチル-アミン
- (104) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン

10

20

30

40

50

- (105) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン
- (106) [1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-イルメチル] -ジメチル-アミン
- (107) 1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-4-メチル-ピペラジン
- (108) (4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-ピリジン-2-イルメチル-アミン
- (109) 1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-スピロ [ピペリジン-4,2' (1H')-キナゾリン] -4' (3'H) オン
- (110) 4- { [(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-メチル-アミノ] -メチル} -フェノール
- (111) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- [4-(3-ピペリジン-1-イル-ピロリジン-1-イル)-フェニルエチニル] -ピリジン
- (112) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- [2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン-5-イル-エチニル] -ピリジン
- (113) 3-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-9-メチル-3,9-ジアザ-スピロ [5.5] ウンデカン
- (114) (2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ジイソプロピル-アミン
- (115) 5-(4-クロロ-フェニル)-2- [4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-フェニルエチニル] -ピリジン
- (116) 2-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン
- (117) 3-(4-クロロ-フェニル)-6- [4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリダジン
- (122) トランス-2-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-デカヒドロ-イソキノリン

(これらのジアステレオマー、鏡像体、又はこれらの塩を含む)
から選ばれた請求項 1 記載のアルキン化合物。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載のアルキン化合物の生理学上許される塩。

【請求項 10】

必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は請求項 9 記載の塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は請求項 9 記載の塩を含有する、哺乳類の空腹を減少し又は食欲を抑制するための組成物。

【請求項 12】

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は請求項 9 記載の塩を含有する、哺乳類の体重を減少し、かつ／又は体重の増加を防止するための組成物。

【請求項 13】

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は請求項 9 記載の塩を含有する、肥満の予防及び／又は治療用医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は請求項 9 記載の塩を含有する、肥満を伴う疾患及び／又は障害の予防及び／又は治療用医薬組成物。

【請求項 15】

必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に、

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載のアルキン化合物及び／又は請求項 9 記載の塩から選ばれた第一活性物質、及び

糖尿病の治療のための活性物質からなる群から選ばれた第二活性物質を含むことを特徴とする糖尿病の治療のための医薬組成物。

【請求項 16】

必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に、

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載のアルキン化合物及び／又は請求項 9 記載の塩から選ばれた第一活性物質、及び

肥満の治療のための活性物質からなる群から選ばれた第二活性物質を含むことを特徴とする肥満を治療するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規アルキン化合物、それらの生理学上許される塩だけでなく、MCHにより引き起こされ、又は或るその他の様式でMCHと原因上関連する症候及び／又は疾患の予防及び／又は治療に適している医薬製剤を調製する際のそれらの使用に関する。また、本発明は食事挙動に影響し、また哺乳類の体重を減少し、かつ／又は体重の増加を防止するための本発明の化合物の使用に関する。更に、本発明は本発明の化合物を含む組成物及び薬物並びにそれらの調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

食物の摂取及び生体中のその転化は全ての生物の寿命に必須の部分である。それ故、食物の摂取及び転化の逸脱は一般に問題そしてまた病気をもたらす。特に工業化された国における、ヒトのライフスタイル及び栄養の変化は、最近の数十年で肥満を促進していた。冒された人々では、肥満が制限された運動及び生活の質の低下を直接もたらす。肥満がしばしばその他の疾患、例えば、糖尿病、異常脂血症、高血圧、動脈硬化及び冠心臓疾患をもたらすという付加的な因子がある。更に、高体重単独は支持及び運動装置に増大された歪を加え、これが慢性の痛み及び疾患、例えば、関節炎又は骨関節炎をもたらし得る。こうして、肥満は社会に重大な健康問題である。

肥満という用語は過剰の脂肪組織を意味する。これに関して、肥満は基本的には健康リスクをもたらす肥満の増大されたレベルと見られるべきである。過去の分析では、正常な個体と肥満を患っている個体の間の区別を正確に描くことは可能ではないが、肥満を伴う健康リスクは肥満のレベルが増大するにつれて絶えず上昇すると推定される。簡素化のために、本発明において、25の値より上、更に特に30より上の、体質量インデックス(BMI) (これは自乗された身長(メートル)により割られた測定された体重(キログラム)と定義される)を有する個体は肥満を患っていると見なされることが好ましい。

肉体的な活動及び栄養の変化は別にして、現在、体重を有効に減少するための確かな治療選択肢はない。しかしながら、肥満は重大かつ更には寿命に脅威の疾患の発生における主要なリスク因子であるので、肥満の予防及び／又は治療のための医薬活性物質を入手することはいっそう重要である。ごく最近提案された一つのアプローチはMCHアンタゴニストの治療上の使用である(とりわけ、WO 01/21577、WO 01/82925を参照のこと)。

【0003】

メラミン濃縮ホルモン(MCH)は19アミノ酸からなる環状ニューロペプチドである。それは主として哺乳類の視床下部中で合成され、そこから視床下部神経細胞の突起により脳のその他の部分に移動する。その生物学的活性はロドプシン関連GPCRのファミリーからの2種の異なるG-タンパク質結合受容体(GPCR)、即ち、MCH受容体1及び2(MCH-1R、MCH-2R)によりヒト中で媒介される。

動物モデルにおけるMCHの機能についての研究はエネルギーバランスを調節する際、即

10

20

30

40

50

ち、代謝活性及び食物摂取を変化する際のペプチドの役割について良好な指示を与えた〔1,2〕。例えば、ラットにおけるMCHの心室内投与後に、食物摂取が対照動物と較べて増大された。更に、対照動物より多くのMCHを生じるトランスジェニックラットは、高脂肪食を与えられた場合、実験で変化されたMCHレベルを生じない動物よりも有意に多い体重を得ることにより応答した。また、食物についての増大された欲求の段階とラットの視床下部中のMCH mRNAの量の間に顕著な相関関係があることがわかった。しかしながら、MCHノックアウトマウスによる実験がMCHの機能を示すのに特に重要である。ニューロペプチドの損失は減少された脂肪質量を有するやせた動物をもたらし、これらは対照動物よりも有意に少ない食物を摂取する。

MCHの食欲抑制の作用はげっ歯類でG_{As}-結合MCH-1Rにより媒介される〔3-6〕。霊長類、白イタチ及びイヌと違って、第二受容体がげっ歯類では従来見られなかった。MCH-1Rを失った後、ノックアウトマウスは一層低い脂肪質量、増大されたエネルギー転化を有し、高脂肪食で飼育された場合に、対照動物と較べて体重を増やさない。エネルギーバランスを調節する際のMCH-MCH-1R系の重要性の別の指示は受容体アンタゴニスト（SNAP-7941）による実験に由来する〔3〕。長期試験では、アンタゴニストで治療された動物はかなりの量の体重を失う。

【0004】

MCH-1RアンタゴニストSNAP-7941は、その食欲抑制作用に加えて、ラットについての挙動実験で付加的な不安除去作用及び抗鬱作用をまた奏する〔3〕。こうして、MCH-MCH-1R系はエネルギーバランスを調節するだけでなく、感情性にも関係するという明らかな指示がある。

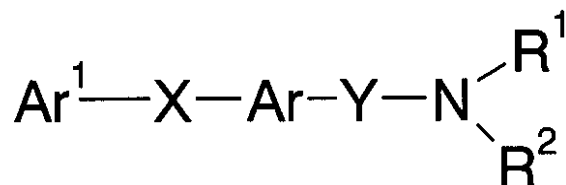
文献：

1. Qu, D.ら著“摂食挙動の重要な調節におけるメラニン濃縮ホルモンに関する役割”Nature, 1996. 380(6571): 243-7頁
2. Shimada, M.ら著“メラニン濃縮ホルモンを欠いているマウスは食が細く、やせている”Nature, 1998. 396(6712): 670-4頁
3. Borowsky, B.ら著“メラニン濃縮ホルモン-1受容体アンタゴニストの抗鬱作用、不安除去作用及び食欲抑制作用”Nat Med, 2002. 8(8): 825-30頁
4. Chen, Y.ら著“メラニン濃縮ホルモン受容体-1の標的分断は摂食亢進及び食事誘発肥満に対する耐性をもたらす”Endocrinology, 2002. 143(7): 2469-77頁
5. Marsh, D.J.ら著“メラニン濃縮ホルモン1受容体欠乏マウスはやせており、活動亢進であり、食が細く、変化した代謝を有する”Proc Natl Acad Sci USA, 2002. 99(5): 3240-5頁
6. Takekawa, S.ら著“T-226296：新規な、経口活性かつ選択的なメラニン濃縮ホルモン受容体アンタゴニスト”Eur J Pharmacol, 2002. 438(3): 129-35頁

特許文献に、或る種のアミン化合物がMCHアンタゴニストとして提案されている。こうして、WO 01/21577 (Takeda)は肥満の治療のためのMCHアンタゴニストとして式

【0005】

【化1】



【0006】

（式中、Ar¹は環式基を表し、Xはスペーサーを表し、Yは結合又はスペーサーを表し、Arは非芳香族環と縮合されてもよい芳香族環を表し、R¹及びR²は互いに独立にH又は炭化水素基を表し、R¹及びR²は隣接N原子と一緒になってN含有複素環を形成してもよく、R²はまたArとともにスピロ環式環を形成してもよく、Rは隣接N原子及びYと一緒になって

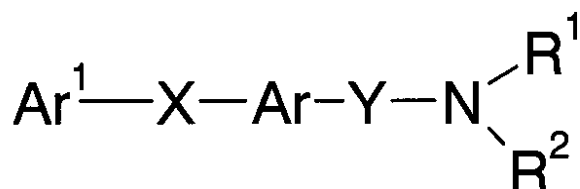
N含有複素環を形成してもよい)
の化合物を記載している。

更に、WO 01/82925 (Takeda)はまたとりわけ肥満の治療のためのMCHアンタゴニストとして式

10

【0007】

【化2】



【0008】

(式中、Ar¹は環式基を表し、X及びYはスペーサー基を表し、Arは必要により置換されていてもよい縮合多環式芳香族環を表し、R¹及びR²は互いに独立にH又は炭化水素基を表し、R¹及びR²は隣接N原子と一緒になってN含有複素環を形成してもよく、R²は隣接N原子及びYと一緒になってN含有複素環を形成してもよい)
の化合物を記載している。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は新規アルキン化合物、特にMCHアンタゴニストとしての活性を有する化合物を発見することである。

本発明の更なる目的は哺乳類の食事挙動に影響し、特に哺乳類の体重の減少を得、かつ／又は体重の増加を防止することを可能にする新規アルキン化合物を提供することである。

30

更に、本発明はMCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHに原因上関連する症候及び／又は疾患の予防及び／又は治療に適している新規医薬組成物を提供しようと試みる。特に、本発明の目的は代謝障害、例えば、肥満及び／又は糖尿病だけでなく、肥満及び糖尿病と関連する疾患及び／又は障害の治療のための医薬組成物を提供することである。本発明のその他の目的は本発明の化合物の有利な使用を実証することに関する。また、本発明は本発明のアルキン化合物の調製方法を提供しようと試みる。本発明のその他の目的は以上の言及及び以下の言及から当業者に直ちに明らかであろう。

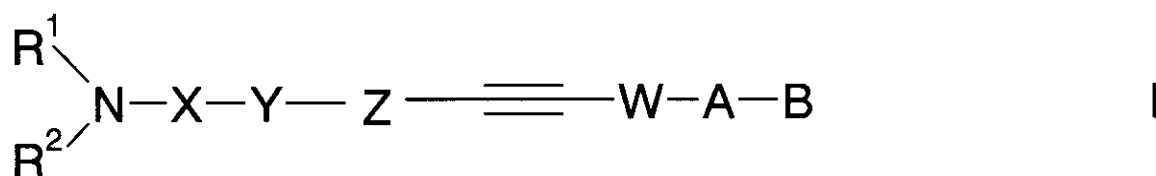
【課題を解決するための手段】

40

【0010】

本発明の第一の対象は一般式 I

【化3】



【0011】

50

のアルキン化合物、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及びこれらの塩を含む。

式中、

R^1 、 R^2 は互いに独立にH、必要により基 R^{11} により置換されていてもよい C_{1-8} -アルキル基もしくは C_{3-7} -シクロアルキル基（5員、6員又は7員シクロアルキル基の3位又は4位の $-CH_2-$ 基は $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{13}$ -により置換されていてもよい）、又は必要により基 R^{12} により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又はニトロにより一置換されていてもよいフェニル基もしくはピリジニル基を表し、又は

R^1 及び R^2 は C_{2-8} -アルキレンブリッジを形成し、

— 1個又は2個の $-CH_2-$ 基はヘテロ原子が互いに直接連結されないような様式で互いに独立に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-C=N-R^{18}$ 、 $-C=N-O-R^{18}$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 又は $-NR^{13}$ -により置換されていてもよく、

先に定義されたアルキレンブリッジ中で、1個以上のH原子は R^{14} により置換されていてもよく、また

先に定義されたアルキレンブリッジはそのアルキレンブリッジと基Cyの間の結合が

— 単結合又は二重結合を介して、

— スピロ環式環系を形成する共通のC原子を介して、

— 縮合二環式環系を形成する2個の共通の、隣接C原子及び／又はN原子を介して、又は

— ブリッジされた環系を形成する3個以上のC原子及び／又はN原子を介して形成されるような様式で1個又は2個の同じ、又は異なる炭素環基又は複素環基Cyにより置換されていてもよく、

Xは単結合又は C_{1-6} -アルキレンブリッジを表し、

— $-CH_2-$ 基は $-CH=CH-$ 又は $-C=C-$ により置換されていてもよく、かつ／又は

— 1個又は2個の $-CH_2-$ 基は夫々の場合に2個のO原子、S原子もしくはN原子又はO原子とS原子が互いに直接連結されない様式で互いに独立に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 又は $-NR^4-$ により置換されていてもよく、

ブリッジXは R^1 及びXに結合されたN原子を含む R^1 に結合されて複素環基を形成してもよく、ブリッジXは更にまた R^2 及びXに結合されたN原子を含む R^2 に結合されて複素環基を形成してもよく、また

アルキレンブリッジの2個のC原子又は1個のC原子と1個のN原子は付加的な C_{1-4} -アルキレンブリッジにより一緒に結合されてもよく、また

【0012】

C原子は R^{10} により置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合の1個もしくは2個のC原子は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{4-7} -シクロアルケニル及び C_{4-7} -シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキルから選ばれた1個又は2個の同じ、又は異なる置換基で置換されていてもよく、2個のアルキル置換基及び／又はアルケニル置換基は一緒に結合されて、炭素環式環系を形成してもよく、かつ

W、Zは互いに独立に単結合又は C_{1-4} -アルキレンブリッジを表し、

基W及び／又はZ中で、 $-C=C$ 基に隣接しない $-CH_2-$ 基は $-O-$ 又は $-NR^5-$ により置換されていてもよく、また

2個の隣接C原子又は1個のC原子と隣接N原子は付加的な C_{1-4} -アルキレンブリッジにより一緒に結合されていてもよく、

そのアルキレンブリッジ及び／又は付加的なアルキレンブリッジ中で、C原子は R^{10} により置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子は互いに独立に1個又は2個の同じ、又は異なる C_{1-6} -アルキル基により置換されていてもよく、2個のアルキル基は一緒に結合されて、炭素環を形成してもよく、かつ

YはCyについて示された意味の一つを表し、

R^1 は基X及び R^1 及びXに結合されたN原子を含むYに結合されて、Yに縮合された複素環基を形成してもよく、かつ／又は

10

20

30

40

50

XはYに結合されてYに縮合された炭素環基又は複素環基を形成してもよく、かつ

AはCyについて示された意味の一つを表し、かつ

BはCyについて示された意味の一つ又は

C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルケニル、C₁₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルケニルもしくはC₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキニルを表し、1個以上のC原子はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又はヒドロキシもしくはシアノにより一置換されていてもよく、かつ／又は環式基はR²⁰により一置換もしくは多置換されていてもよく、

【0013】

Cyは下記の意味

—飽和3～7員炭素環式基、

—不飽和4～7員炭素環式基、

—フェニル基、

—ヘテロ原子としてN原子、O原子又はS原子を有する飽和4～7員又は不飽和5～7員複素環基、

—ヘテロ原子として2個以上のN原子又は1個もしくは2個のN原子とO原子もしくはS原子を有する飽和又は不飽和5～7員複素環基、

—N、O及び／又はSから選ばれた1個以上の同じ、又は異なるヘテロ原子を有する芳香族5又は6員複素環基

の一つから選ばれた炭素環式基又は複素環基を表し、

上記4、5、6又は7員基はフェニル環又はピリジン環に縮合された2個の共通の隣接C原子を介して結合されてもよく、かつ

上記5、6又は7員基中で、1個又は2個の非隣接-CH₂-基は互いに独立に-CO-基、-C(=CH₂)-基、-(SO)-基又は-(SO₂)-基により置換されていてもよく、かつ

上記飽和6又は7員基はまたイミノブリッジ、(C₁₋₄-アルキル)-イミノブリッジ、メチレンブリッジ、(C₁₋₄-アルキル)-メチレンブリッジ又はジ-(C₁₋₄-アルキル)-メチレンブリッジでブリッジされた環系として存在してもよく、かつ

上記環式基は一つ以上のC原子の位置でR²⁰で一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基の場合にはそれらはまた更にニトロで一置換されていてもよく、かつ／又は1個以上のNH基はR²¹で置換されていてもよく、

R⁴、R⁵は互いに独立にR¹⁷について示された意味の一つを有し、

【0014】

R¹⁰はヒドロキシ、ω-ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル、カルボキシ、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、アミノ、C₁₋₄-アルキル-アミノ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₁₋₃-アルキル、アミノ-C₂₋₃-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₃-アルコキシ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルコキシ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₃-アルコキシ、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノカルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-カルボニルを表し、

R¹¹はC₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-CO、R¹⁵-CO-O、R¹⁶R¹⁷N、R¹⁸R¹⁹N-CO又はCyを表し、

R¹²はR²⁰について示された意味の一つを有し、

R¹³はカルボキシを除いて、R¹⁷について示された意味の一つを有し、

R¹⁴はハロゲン、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-CO、R¹⁵-CO、R¹⁵-CO-O、R¹⁶R¹⁷N、R¹⁸R¹⁹N-CO、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O-CO-NH、R¹⁵-SO₂-NH、R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-CO-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-アルキル、R¹⁸R¹⁹N-C₁₋₃-アルキル、R¹⁸R¹⁹N-CO又はCyを表し、

10

20

30

40

50

⁹N-CO-C₁₋₃-アルキル又はCy-C₁₋₃-アルキルを表し、

R¹⁵はH、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ピリジニル又はピリジニル-C₁₋₃-アルキルを表し、

R¹⁶はH、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₄₋₇-シクロアルケニル、C₄₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、ω-ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₂₋₃-アルキル、アミノ-C₂₋₆-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₆-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₆-アルキル又はシクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₆-アルキルを表し、

R¹⁷はR¹⁶について示された意味の一つを有し、又はフェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ピリジニル、ジオキソラン-2-イル、-CHO、C₁₋₄-アルキルカルボニル、カルボキシ、ヒドロキシカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキルカルボニルアミノ-C₂₋₃-アルキル、N-(C₁₋₄-アルキルカルボニル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキルスルホニル、C₁₋₄-アルキルスルホニルアミノ-C₂₋₃-アルキルもしくはN-(C₁₋₄-アルキルスルホニル)-N(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルキルを表し、

【0015】

R¹⁸、R¹⁹は互いに独立にH又はC₁₋₆-アルキルを表し、

R²⁰はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、R²²-C₁₋₃-アルキルを表し、又はR²²について示された意味の一つを表し、

R²¹はC₁₋₄-アルキル、ω-ヒドロキシ-C₂₋₆-アルキル、ω-C₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₆-アルキル、ω-C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₆-アルキル、ω-ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₆-アルキル、ω-シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₆-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキルカルボニル、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル、C₁₋₄-アルキルスルホニル、フェニルカルボニル又はフェニル-C₁₋₃-アルキル-カルボニルを表し、

R²²はピリジニル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルコキシ、OHC、HO-N=HC、C₁₋₄-アルコキシ-N=HC、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキルチオ、カルボキシ、C₁₋₄-アルキルカルボニル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノカルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキル-アミノ-カルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-カルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₄-アルキル-アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-スルホニル、C₁₋₄-アルキル-スルフィニル、C₁₋₄-アルキル-スルホニルアミノ、アミノ、C₁₋₄-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、C₁₋₄-アルキル-カルボニル-アミノ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ、フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ、N-(C₁₋₄-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルメチルアミノ、ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキルアミノカルボニル、(4-モルホリニル)カルボニル、(1-ピロリジニル)カルボニル、(1-ピペリジニル)カルボニル、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル、メチレンジオキシ、アミノカルボニルアミノ又はアルキルアミノカルボニルアミノを表し、

上記基及び残基、特にA、B、W、X、Y、Z、R¹~R⁵及びR¹⁰~R²²中で、夫々の場合に1個以上のC原子は更にFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個又は2個のC原子は更に互いに独立にCl又はBrにより一置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個以上のフェニル環は更に互いに独立にF、Cl、Br、I、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル-及びジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた1個、2個又は3個の置換基を有してもよく、かつ／又はニトロにより一置換されていてもよく、また

10

20

30

40

50

存在するいずれかのカルボキシ基のH原子又はN原子に結合されたH原子は夫々生体内で開裂し得る基により置換されている。

【0016】

また、本発明は個々の光学異性体、個々の鏡像体の混合物もしくはラセミ体の形態、互変異性体の形態及び遊離塩基又は薬理学上安全な酸との相当する酸付加塩の形態の化合物に関する。本発明の主題はまた1個以上の水素原子が重水素により置換されている、本発明の化合物（これらの塩を含む）を含む。

また、本発明は上記され、以下に記載される本発明のアルキン化合物の生理学上許される塩を含む。

また、本発明は必要により一種以上の生理学上許される賦形剤と一緒に本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩を含むことを特徴とする組成物に関する。

10

また、本発明により、必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩を含むことを特徴とする医薬組成物が含まれる。

また、本発明は哺乳類の食事挙動に影響するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

更に、本発明は哺乳類の体重を減少し、かつ／又は体重の増加を防止するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

【0017】

20

また、本発明はMCH-受容体拮抗活性、特にMCH-1受容体拮抗活性を有する医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

また、本発明はMCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHと原因上関連している症候及び／又は疾患の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

本発明の更なる対象は代謝障害及び／又は食事障害、特に肥満、多食症、神経性多食症、悪液質、拒食症、神経性食欲不振並びに過食症の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用である。

30

また、本発明は肥満と関連する疾患及び／又は障害、特に糖尿病、特にII型糖尿病、糖尿病の合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症、インスリン耐性、病的グルコーストレランスを含む）、脳出血、心不全、心血管疾患、特に動脈硬化及び高血圧、関節炎並びに膝関節炎の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

更に、本発明は高脂血症、蜂巣炎、脂肪蓄積、悪性肥満細胞症、全身性肥満細胞症、情緒障害、感情障害、鬱病、不安、睡眠障害、生殖障害、性的障害、記憶障害、癲癇、痴呆の形態及びホルモン障害の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

40

【0018】

また、本発明は排尿障害、例えば、尿失禁、活動亢進の膀胱、切迫排尿、夜間多尿及び遺尿症の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

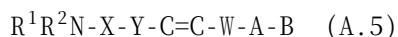
更に、本発明は本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩を非化学的方法により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤に混入することを特徴とする、本発明の医薬組成物の調製方法に関する。

また、本発明は必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に、本発明のアルキン化合物及び／又は相当する塩から選ばれる第一活性物質だけでなく、糖尿病の治療のための活性物質、糖尿病の合併症の治療のための活性物質、肥満の治療のための活性

50

物質、好ましくはMCHアンタゴニスト以外、高血圧の治療のための活性物質、動脈硬化を含む、高脂血症の治療のための活性物質、関節炎の治療のための活性物質、不安状態の治療のための活性物質及び鬱病の治療のための活性物質からなる群から選ばれる第二活性物質を含む医薬組成物に関する。

更に、本発明は式A.5



(式A.1、A.2、A.3、A.4及びA.5中、 R^1 、 R^2 、X、Y、W、A及びBは先に示され、また以下に示される意味の一つを有し、かつYはアリール又はヘテロアリールを表す)のアルキン化合物の調製方法であって、

式A.1



(式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは臭素又はヨウ素を表す)のハロゲン化合物を好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で好適な溶媒中で式A.2



のアルキン化合物と反応させ、そして

式A.3



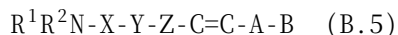
の得られる化合物をメタンスルホン酸クロリド(MsCl)と反応させてメタンスルホネート誘導体A.4



を生成し、更にこれを式H-NR¹R²のアミンと反応させて最終生成物A.5を得ることを特徴とする式A.5のアルキン化合物の調製方法に関する。

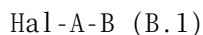
【0019】

更に、本発明は式B.5

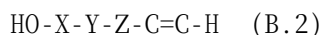


(式B.1、B.2、B.3、B.4及びB.5中、 R^1 、 R^2 、X、Y、Z、A及びBは先に示され、また以下に示される意味の一つを有し、特にAはアリール又はヘテロアリールを表す)のアルキン化合物の調製方法であって、

式B.1

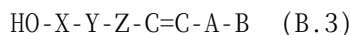


(式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは臭素又はヨウ素を表す)のハロゲン化合物を好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で好適な溶媒中で式B.2

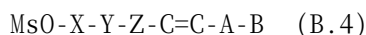


のアルキン化合物と反応させ、そして

式B.3



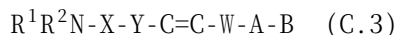
の得られる化合物をメタンスルホン酸クロリド(MsCl)と反応させてメタンスルホネート誘導体B.4



を生成し、更にこれを式H-NR¹R²のアミンと反応させて最終生成物B.5を得ることを特徴とする式B.5のアルキン化合物の調製方法に関する。

【0020】

更に、本発明は式C.3



(式C.1、C.2及びC.3中、 R^1 、 R^2 、X、Y、W、A及びBは先に示され、また以下に示される意味の一つを有し、かつYはアリール又はヘテロアリールを表す)のアルキン化合物の調製方法であって、

式C.1

$R^1R^2N-X-Y-Hal$ (C.1)

(式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは臭素又はヨウ素を表す)
のハロゲン化合物を好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で好適な溶媒中で式C.2

$H-C \equiv C-W-A-B$ (C.2)

のアルキン化合物と反応させて最終生成物C.3を得ることを特徴とする式C.3のアルキン化合物の調製方法に関する。

更に、本発明は式D.3

$R^1R^2N-X-Y-Z-C \equiv C-A-B$ (D.3)

(式D.1、D.2及びD.3中、 R^1 、 R^2 、X、Y、Z、A及びBは先に示され、また以下に示される意味の一つを有し、特にAはアリール又はヘテロアリールを表す)

のアルキン化合物の調製方法であって、

式D.2

$Hal-A-B$ (D.2)

(式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは臭素又はヨウ素を表す)
のハロゲン化合物を好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で好適な溶媒中で式D.1

$R^1R^2N-X-Y-Z-C \equiv C-H$ (D.1)

のアルキン化合物と反応させて最終生成物D.3を得ることを特徴とする式D.3のアルキン化合物の調製方法に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

特に明記されない限り、基、残基及び置換基、特に、A、B、W、X、Y、Z、 $R^1 \sim R^5$ 及び $R^{10} \sim R^{22}$ は、先に示され、また以下に示される意味を有する。

本発明の一実施態様によれば、基 R^1 、 R^2 、X、W、Z、B、 R^{10} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{22} は下記の意味を有する。

R^1 、 R^2 が互いに独立にH、必要により基 R^{11} により置換されていてもよい C_{1-8} -アルキル基もしくは C_{3-7} -シクロアルキル基又は必要により基 R^{12} により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又はニトロにより一置換されていてもよいフェニル基を表し、又は R^1 及び R^2 が C_{2-8} -アルキレンブリッジを形成し、

— 1個又は2個の $-CH_2-$ 基が互いに独立に $-CH=N-$ 又は $-CH=CH-$ により置換されていてもよく、かつ／又は

— 1個又は2個の $-CH_2-$ 基は互いに独立にヘテロ原子が互いに直接に結合されないように $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 又は $-NR^{13}-$ により置換されていてもよく、

先に定義されたアルキレンブリッジ中で、1個以上のH原子が R^{14} により置換されていてもよく、また

先に定義されたアルキレンブリッジはアルキレンブリッジと基Cyの間の結合が

— 単結合又は二重結合を介して、

— スピロ環式環系を形成する共通のC原子を介して、

— 縮合された二環式環系を形成する2個の共通の隣接C原子及び／又はN原子を介して、又は

— ブリッジされた環系を形成する3個以上のC原子及び／又はN原子を介して

なされるように1個又は2個の同じ、又は異なる炭素環基又は複素環基Cyにより置換されていてもよく、

【0022】

Xが単結合又は C_{1-6} -アルキレンブリッジを表し、

— $-CH_2-$ 基が $-CH=CH-$ 又は $-C \equiv C-$ により置換されていてもよく、かつ／又は

— 1個又は2個の $-CH_2-$ 基は夫々の場合に2個のO原子、S原子もしくはN原子又はO原子とS原子と一緒に直接結合されないような様式で互いに独立に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 又は $-NR^4-$ により置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

ブリッジXが R^1 及びXに結合されたN原子を含む R^1 に連結されて、複素環基を形成してもよく、また

アルキレンブリッジの2個のC原子又はC原子とN原子が付加的な C_{1-4} -アルキレンブリッジにより一緒に結合されてもよく、また

C原子が R^{10} により置換されていてもよく、かつ／又は1個又は2個のC原子が夫々の場合に1個又は2個の同じ、又は異なる C_{1-6} -アルキル基により置換されていてもよく、かつ

W、Zが互いに独立に単結合又は C_{1-4} -アルキレンブリッジを表し、

基W及び／又はZ中で、 $-C=C-$ 基に隣接しない $-CH_2-$ 基が $-O-$ 又は $-NR^5-$ により置換されていてもよく、また

10

2個の隣接C原子又はC原子と隣接N原子が付加的な C_{1-4} -アルキレンブリッジにより一緒に結合されてもよく、また

そのアルキレンブリッジ及び／又は付加的なアルキレンブリッジ中で、C原子が R^{10} により置換されていてもよく、かつ／又は1個又は2個のC原子が互いに独立に1個又は2個の同じ、又は異なる C_{1-6} -アルキル基により置換されていてもよく、かつ

BがCyについて示された意味の一つを有し、又は

C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルケニル、 C_{1-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルケニルもしくは C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキニルを表し、1個以上のC原子がフッ素により一置換又は多置換されていてもよく、また環式基が R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、

20

R^{10} がヒドロキシ、 ω -ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 ω -(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{1-3} -アルキル、アミノ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{1-3} -アルキル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{1-3} -アルキル、アミノ- C_{2-3} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{2-3} -アルコキシ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{2-3} -アルコキシ又はシクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{2-3} -アルコキシを表し、

【0023】

R^{13} が R^{17} について示された意味の一つを有し、

30

R^{14} がハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 $R^{15}-O$ 、 $R^{15}-O-CO$ 、 $R^{15}-CO$ 、 $R^{15}-CO-O$ 、 $R^{16}R^{17}N$ 、 $R^{18}R^{19}N-CO$ 、 $R^{15}-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}-O-CO-C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}-CO-C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}-CO-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{16}R^{17}N-C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{18}R^{19}N-CO-C_{1-3}$ -アルキル又はCy- C_{1-3} -アルキルを表し、

R^{15} がH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、フェニル又はフェニル- C_{1-3} -アルキルを表し、

R^{17} が R^{16} について示された意味の一つを有し、又はフェニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、ヒドロキシカルボニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルカルボニルアミノ- C_{2-3} -アルキル、N-(C_{1-4} -アルキルカルボニル)-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{2-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、 C_{1-4} -アルキルスルホニルアミノ- C_{2-3} -アルキル又はN-(C_{1-4} -アルキルスルホニル)-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{2-3} -アルキルを表し、

40

R^{20} がハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 $R^{22}-C_{1-3}$ -アルキルを表し、又は R^{22} について示された意味の一つを表し、

R^{22} がフェニル、フェニル- C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルチオ、カルボキシ、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノカルボニル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノカルボニル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ-カルボニル、 C_{1-4} -アルキル-スルホニル、 C_{1-4} -アルキル-スルフィニル、 C_{1-4} -アルキル-スルホニルアミノ、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-4} -アル

50

キル)-アミノ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ、フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ、N-(C₁₋₄-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルメチルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、(4-モルホリニル)カルボニル、(1-ピロリジニル)カルボニル、(1-ピペリジニル)カルボニル、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル、メチレンジオキシ、アミノカルボニルアミノ又はアルキルアミノカルボニルアミノを表し、

R⁴、R¹¹、R¹²、R¹⁶、R¹⁸、R¹⁹及びCyが先に定義されたとおりである。

【0024】

R¹及びR²がアルキレンブリッジを介して一緒に結合されない場合、R¹及びR²が互いに独立に必要により基R¹¹により置換されていてもよいC₁₋₈-アルキル基又はC₃₋₇-シクロアルキル基（5員、6員又は7員シクロアルキル基の3位又は4位の-CH₂-基が-O-、-S-もしくは-NH-、-N(C₁₋₄-アルキル)-又は-N(CO-O-C₁₋₄-アルキル)-により置換されていてもよい）、又は必要により基R¹²により一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又はニトロにより一置換されていてもよいフェニル基もしくはピリジニル基を表すことが好ましく、基R¹及びR²の一つがまたHを表してもよい。

R¹、R²が互いに独立にH、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ω-ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₂₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル-C₁₋₄-アルキル、カルボキシル-C₁₋₄-アルキル、アミノ-C₂₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₄-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₄-アルキル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₄-アルキル、ピロリジン-3-イル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピロリジニル、ピロリジニル-C₁₋₃-アルキル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピロリジニル-C₁₋₃-アルキル、ピペリジニル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピペリジニル、ピペリジニル-C₁₋₃-アルキル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピペリジニル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ピリジル又はピリジル-C₁₋₃-アルキルを表すことが好ましく、上記基及び残基中で、1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子が互いに独立にClもしくはBrにより一置換されていてもよく、またフェニル基又はピリジル基が先に定義された基R¹²により一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又はニトロにより一置換されていてもよい。上記フェニル基又はピリジル基の好ましい置換基は基F、Cl、Br、I、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル-及びジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキルから選ばれ、フェニル基はまたニトロにより一置換されていてもよい。

【0025】

特に好ましくは、基R¹、R²の少なくとも一つ、最も特に好ましくは両方の基がH以外の意味を有する。

R¹及びR²がアルキレンブリッジを形成する場合、それがC₃₋₇-アルキレンブリッジであることが好ましく、

-R¹R²N基のN原子に隣接しない-CH₂-基が-CH=N-又は-CH=CH-により置換されていてもよく、かつ／又は

-R¹R²N基のN原子に隣接しないことが好ましい-CH₂-基は、ヘテロ原子と一緒に直接結合されない様式で-O-、-S-、-C(=N-O-R¹⁸)-、-CO-、-C(=CH₂)-又は-NR¹³-により置換されていてもよく、

先に定義されたアルキレンブリッジ中で、1個以上のH原子がR¹⁴により置換されていてもよく、また

先に定義されたアルキレンブリッジはそのアルキレンブリッジと基Cyの間の結合が一単結合を介して、

一スピロ環式環系を形成する共通のC原子を介して、

10

20

30

40

50

—縮合二環式環系を形成する 2 個の共通の隣接 C 原子及び／又は N 原子を介して、又は—ブリッジされた環系を形成する 3 個以上の C 原子及び／又は N 原子を介してなされるような様式で炭素環基又は複素環基 Cy により置換されていてもよい。

【0026】

また、 R^1 及び R^2 は R^1R^2N - がアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、ピペラジンから選ばれた基を表すような様式でアルキレンブリッジを形成することが好ましく、その遊離イミン官能基が R^{13} 、ピペリジン-4-オン、ピペリジン-4-オン-オキシム、ピペリジン-4-オン-O- C_{1-4} -アルキル-オキシム、モルホリン及びチオモルホリンにより置換されており、 R^1 及び R^2 の一般の定義によれば、1 個以上の H 原子が R^{14} により置換されていてもよく、かつ／又は上記基が R^1 及び R^2 の一般の定義に従って明記された様式で 1 個又は 2 個の同じ、又は異なる炭素環基又は複素環基 Cy により置換されていてもよい。特に好ましい基 Cy は C_{3-7} -シクロアルキル、アザ- C_{4-7} -シクロアルキル、特にシクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノだけでなく、1- C_{1-4} -アルキル-アザ- C_{4-7} -シクロアルキルである。

10

R^1 及び R^2 により形成された C_{2-8} -アルキレンブリッジ (-CH₂-基が明記されたように置換されていてもよい) は記載された 1 個又は 2 個の同じ、又は異なる炭素環基又は複素環基 Cy により置換されていてもよい。

アルキレンブリッジが単結合を介して基 Cy に結合される場合、Cy は C_{3-7} -シクロアルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、1H-イミダゾール、チエニル及びフェニルの中から

20

選ばれることが好ましい。アルキレンブリッジがスピロ環式環系を形成する共通の C 原子を介して基 Cy に結合される場合、Cy は C_{3-7} -シクロアルキル、アザ- C_{4-8} -シクロアルキル、オキサ- C_{4-8} -シクロアルキル、2,3-ジヒドロ-1H-キナゾリン-4-オンの中から選ばれることが好ましい。

アルキレンブリッジが縮合された二環式環系を形成する 2 個の共通の隣接 C 原子及び／又は N 原子を介して基 Cy に結合される場合、Cy は C_{4-7} -シクロアルキル、フェニル、チエニルの中から選ばれることが好ましい。

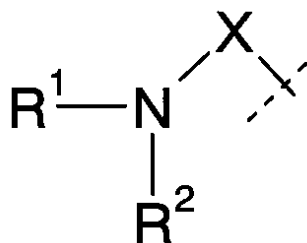
アルキレンブリッジがブリッジされた環系を形成する 3 個以上の C 原子及び／又は N 原子を介して基 Cy に結合される場合、Cy は C_{4-8} -シクロアルキル又はアザ- C_{4-8} -シクロアルキルを表すことが好ましい。

30

基

【0027】

【化 4】



40

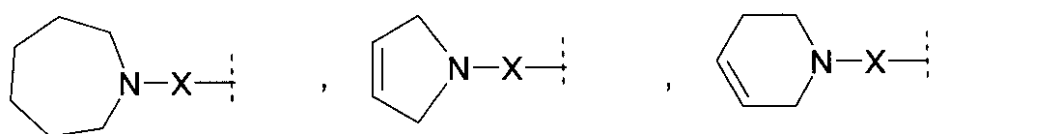
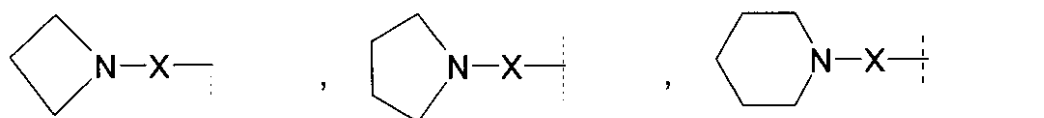
【0028】

が下記の部分式

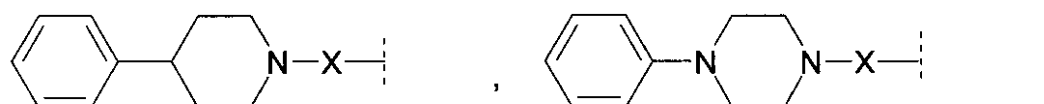
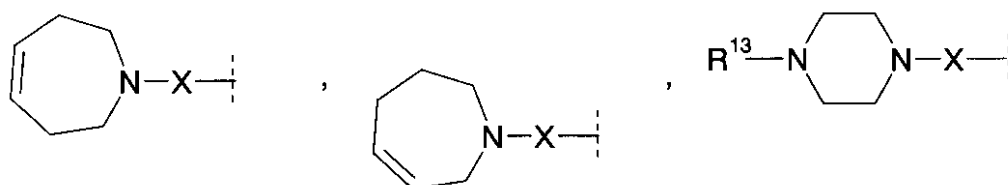
10

【0029】

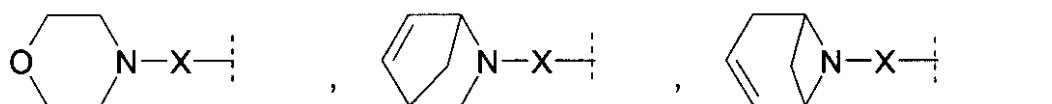
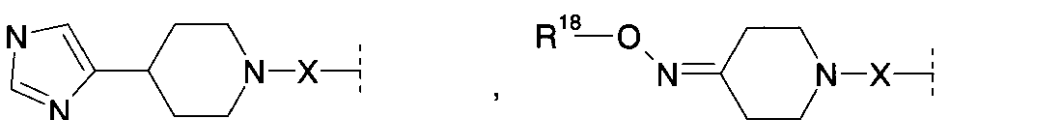
【化5】



20



30

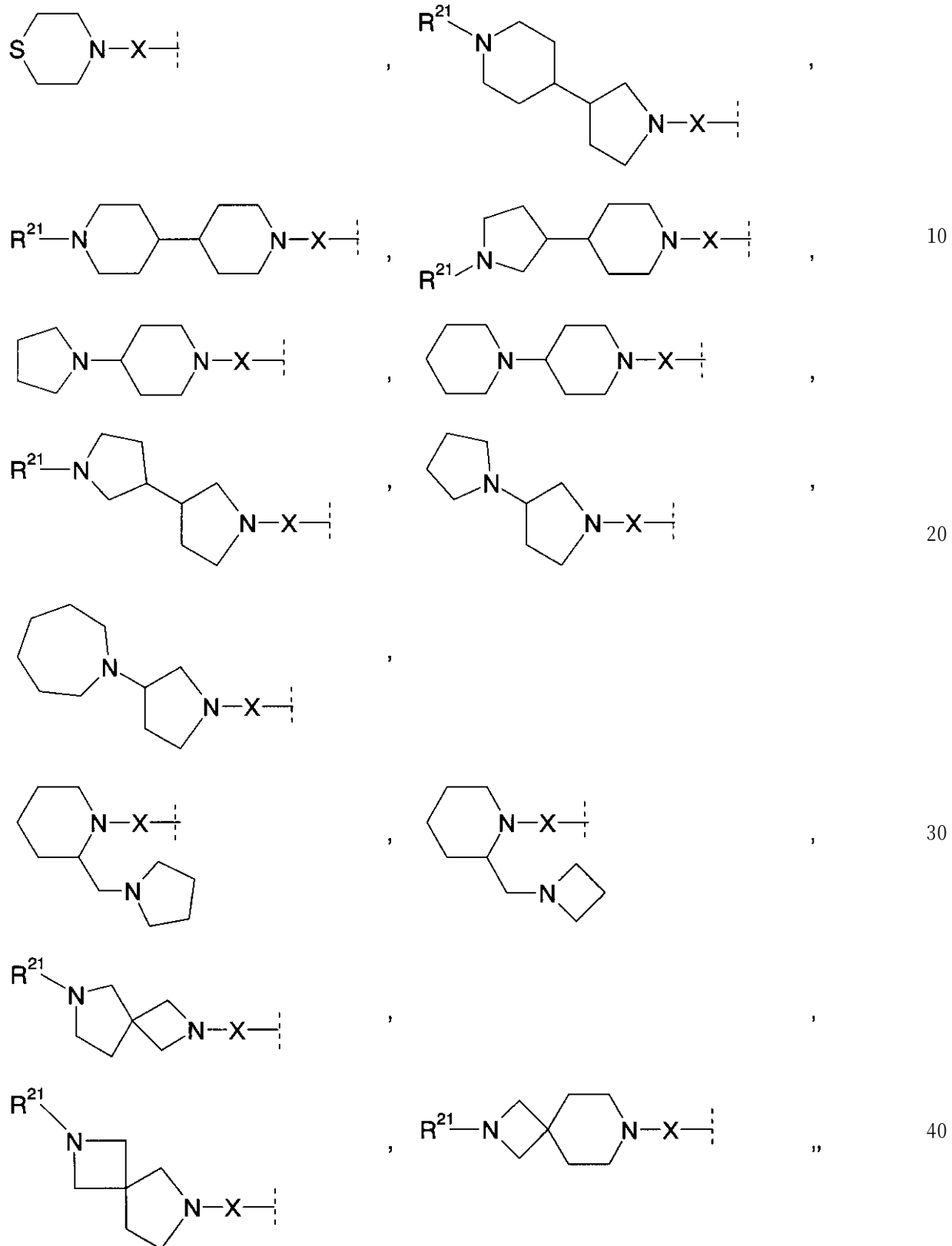


40

50

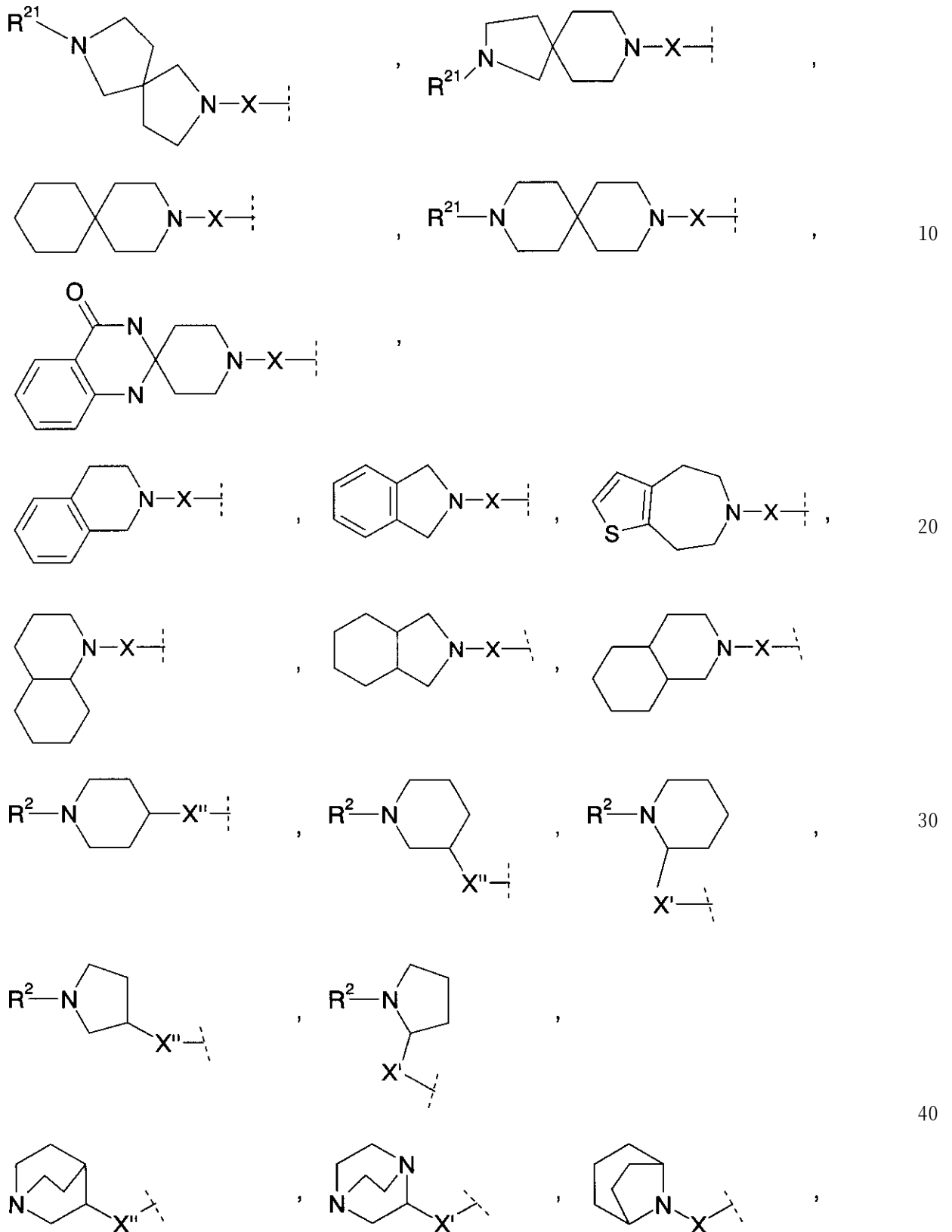
【 0 0 3 0 】

【化 6】



【 0 0 3 1 】

【化 7】



【0032】

(式中、基 R^1R^2N -により形成された複素環の1個以上のH原子は R^{14} により置換されていてもよく、また基 R^1R^2N -により形成された複素環に結合された環は1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、またフェニル環の場合には更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ

X'、X'' は互いに独立に単結合又はC₁₋₃-アルキレンを表し、また
 基YがC原子を介してX'又はX'' に結合されている場合には、また-C₁₋₃-アルキレン-O-
 、-C₁₋₃-アルキレン-NH-又は-C₁₋₃-アルキレン-N(C₁₋₃-アルキル)-を表し、また
 X'' は更にまた-O-C₁₋₃-アルキレン-、-NH-C₁₋₃-アルキレン-又は-N(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキレン-を表し、また

基YがC原子を介してX'' に結合されている場合には、また-NH-、-N(C₁₋₃-アルキル)-又は-O-を表し、

X'、X'' について先に示された意味中で、夫々の場合にC原子はR¹⁰、好ましくはヒドロキシ基、ω-ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル基、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル基及び／又はC₁₋₄-アルコキシ基により置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子は夫々の場合にC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₄₋₇-シクロアルケニル及びC₄₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキルから選ばれた1個又は2個の同じ、又は異なる置換基により置換されていてもよく、2個のアルキル置換基及び／又はアルケニル置換基は一緒に結合されて炭素環式環系を形成してもよく、また

X'、X'' 中で、互いに独立に夫々の場合に1個以上のC原子はFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子は互いに独立にClもしくはBrにより一置換されていてもよく、かつ

R²、R¹⁰、R¹³、R¹⁴、R²⁰、R²¹及びXは先に、また以下に示される意味を有する)
 の一つに従って特定されることが特に好ましい。

【0033】

先にリストされたR¹R²Nの好ましい定義及び特に好ましい定義において、置換基R¹⁴の下記の定義が好ましい：C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ、ω-ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-カルボニル、カルボキシ、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、ヒドロキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニルアミノ、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニルアミノ-C₁₋₃-アルキル、アミノ、C₁₋₄-アルキル-アミノ、C₃₋₇-シクロアルキル-アミノ、N-(C₃₋₇-シクロアルキル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、N-(C₃₋₇-シクロアルキル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₁₋₃-アルキル、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-カルボニル、C₃₋₇-シクロアルキル-アミノ-カルボニル、N-(C₃₋₇-シクロアルキル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-カルボニル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-カルボニル、ピリジニル-オキシ、ピリジニル-アミノ、ピリジニル-C₁₋₃-アルキル-アミノ。

置換基R¹⁴の最も特に好ましい意味はC₁₋₄-アルキル、ヒドロキシ、ω-ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ及びω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキルである。

Xは単結合又はC₁₋₄-アルキレンブリッジを表すことが好ましく、

—CH₂—基が—CH=CH—又は—C=C—により置換されていてもよく、かつ／又は

—CH₂—基は夫々の場合に2個のO原子、S原子もしくはN原子又はO原子とS原子と一緒に直接結合されない様式で-O-、-S-、-CO-又は-NR⁴-により置換されていてもよく、

ブリッジXがR¹及びXに結合されたN原子を含むR¹に結合されて、複素環基を形成してもよく、更にまたブリッジXがR²及びXに結合されたN原子を含むR²に結合されて、複素環基を形成してもよく、また

アルキレンブリッジの2個のC原子又はC原子とN原子が付加的なC₁₋₄-アルキレンブリッジにより一緒に結合されてもよく、また

C原子がR¹⁰により置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子が夫々の場合にC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₄₋₇-シクロアルケニル及びC₄₋₇-シクロアルケニ

10

20

30

40

50

ル-C₁₋₃-アルキルから選ばれた1個又は2個の同じ、又は異なる置換基により置換されていてもよく、2個のアルキル置換基及び／又はアルケニル置換基が一緒に結合されて、炭素環式環系、特にシクロプロピル基、シクロブチル基又はシクロペンチル基を形成してもよい。

【0034】

基X中で、アルキレンブリッジの-CH₂-基が本発明に従って置換される場合、この-CH₂-基はヘテロ原子、二重結合又は三重結合に直接結合されないことが好ましい。

アルキレンブリッジX、X'又はX''はイミノ基を有しないか、又はせいぜい1個のイミノ基を有することが好ましい。アルキレンブリッジX、X'又はX''内のイミノ基の位置はアミノ官能基がアミノ基NR¹R²もしくは別の隣接アミノ基と一緒に形成されないか、又は2個のN原子が互いに隣接しないように選ばれることが好ましい。

Xが単結合又はC₁₋₄-アルキレンを表すことが好ましく、また

基YがC原子を介してXに結合されている場合、それがまた-CH₂-CH=CH-、-CH₂-C≡C-、C₂₋₄-アルキレンオキシ、C₂₋₄-アルキレン-NR⁴、C₂₋₄-アルキレン-NR⁴-C₂₋₄-アルキレン-0、1,2-もしくは1,3-ピロリジニレン又は1,2-、1,3-もしくは1,4-ピペリジニレンを表し、ピロリジニレン基及びピペリジニレン基がイミノ基を介してYに結合され、

ブリッジXがR¹及びXに結合されたN原子を含むR¹に結合されて、複素環基を形成してもよく、またブリッジXが更にR²及びXに結合されたN原子を含むR²に結合されて、複素環基を形成してもよく、また

X中で、C原子がR¹⁰、好ましくはヒドロキシ基、ω-ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル基、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル基及び／又はC₁₋₄-アルコキシ基により置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子が夫々の場合にC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₄₋₇-シクロアルケニル及びC₄₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキルから選ばれた1個又は2個の同じ、又は異なる置換基により置換されていてもよく、2個のアルキル置換基及び／又はアルケニル置換基が一緒に結合されて、炭素環式環系を形成してもよく、また上記基及び残基中で、1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子が互いに独立にClもしくはBrにより一置換されていてもよく、かつ

R¹、R⁴及びR¹⁰が先に定義されたとおりである。

Xが-CH₂-、-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-CH₂-を表すことが特に好ましく、また

基YがC原子を介してXに結合されている場合には、それがまた-CH₂-C≡C-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-NR⁴-又は1,3-ピロリジニレンを表し、そのピロリジニレン基がイミノ基を介してYに結合され、また

ブリッジXがR¹及びXに結合されたN原子を含むR¹に結合されて、複素環基を形成してもよく、またブリッジXがR²及びXに結合されたN原子を含むR²に結合されて、複素環基を形成してもよく、また

【0035】

X中で、C原子がR¹⁰、好ましくはヒドロキシ基、ω-ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル基、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル基及び／又はC₁₋₄-アルコキシ基により置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子が夫々の場合にC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₄₋₇-シクロアルケニル及びC₄₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキルから選ばれた1個又は2個の同じ、又は異なる置換基により置換されていてもよく、2個のアルキル置換基及び／又はアルケニル置換基が一緒に結合されて、炭素環式環系を形成してもよく、また夫々の場合に1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が互いに独立にClもしくはBrにより一置換されていてもよい。

基X、X'又はX''中で、1個以上のC原子がヒドロキシ基及び／又はC₁₋₄-アルコキシ基により置換されている場合、置換されたC原子は別のヘテロ原子に直接隣接しないことが

好ましい。

X、X'又はX''中でC原子が置換される場合、好ましい置換基はC₁₋₄-アルキル基、C₂₋₄-アルケニル基、C₂₋₄-アルキニル基、C₃₋₇-シクロアルキル基、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル基、ヒドロキシ基、ω-ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル基、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル基及びC₁₋₄-アルコキシ基の中から選ばれる。更に、X、X'又はX''中で、C原子は二置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子が一置換もしくは二置換されていてもよく、好ましい置換基はC₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル及びC₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれ、また2個のC₁₋₄-アルキル置換基及び／又はC₂₋₄-アルケニル置換基と一緒に結合されて飽和又はモノ不飽和炭素環式環を形成してもよい。

10

【0036】

X、X'又はX''中の1個又は2個のC原子に最も特に好ましい置換基はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチルから選ばれ、また2個のアルキル置換基がC原子の位置で一緒に結合されて、炭素環式環を形成してもよい。

Xがアルキレンブリッジを表す場合、R¹R²N-基に隣接する-CH₂-基は-O-、-S-、-(SO)-、-(SO₂)-、-CO-又は-NR⁴-により置換されないことが好ましい。

Xは-CH₂-、-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-CH₂-を表すことが最も特に好ましく、基YがC原子を介してXに結合される場合には、また-CH₂-CH₂-O-、-CH(CH₃)-CH₂-O-、-CH₂-CH(CH₃)-O-、-CH₂-CH₂-NH-、-CH(CH₃)-CH₂-NH-又は-CH₂-CH₂-N(CH₃)-を表す。R¹及び／又はR²がアミン官能基（これはまた置換されていてもよい）を有する場合、Xの別の特に好ましい意味は単結合である。

20

本発明の第一の好ましい実施態様によれば、Zは単結合を表す。

本発明の第二の好ましい実施態様によれば、ZはC₁₋₄-アルキレンブリッジであり、これは置換されていてもよく、かつ／又は-CH₂-基が明記されたように置換されていてもよい。

基W及び／又はZ、特に基Zの好ましい定義は、互いに独立に単結合又は-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-CH(CH₃)-CH₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-、シクロプロピレン、-CH₂-CH(R¹⁰)-及び-CH(R¹⁰)-CH₂-の中から選ばれたブリッジである。また、基Wの追加の特に好ましい定義は-CH₂-O-又は-CH₂-NR⁴-である。また、基Zの追加の特に好ましい定義は-O-CH₂-又は-NR⁴-CH₂-である。

30

本発明の一つの好ましい実施態様によれば、Wが単結合を表す。

W及び／又はZが互いに独立に単結合、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、1,1-シクロプロピレン又は1,2-シクロプロピレンを表すことが好ましい。

Wはまた更に-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-NR⁴-又は-CH₂-CH₂-R⁴-を表してもよい。

先に示された定義に加えて、Zはまた-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-、-NR⁴-CH₂-又は-NR⁴-CH₂-CH₂-を表すことが好ましいかもしれない。

【0037】

基W及びZの上記定義において、C原子がR¹⁰、好ましくはヒドロキシ基、ω-ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル基、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル基及び／又はC₁₋₄-アルコキシ基により置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子が夫々互いに独立に1個又は2個の同じ、又は異なるC₁₋₄-アルキル基により置換されていてもよく、2個のアルキル基と一緒に結合されて、炭素環式基、特にシクロプロピル基、シクロブチル基又はシクロペンチル基を形成してもよい。更に夫々の場合に、基W及びZ中の1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が夫々互いに独立にClもしくはBrにより一置換されていてもよい。

40

ブリッジXがカルボニル基を含む場合には、W及びZは-O-ブリッジを含まないことが好ましい。

基W及び／又はZの定義中、R⁴が先に示された意味、好ましくは-H、メチル、エチル、プロピル又はイソ-プロピルを有する。

基W及び／又はZの定義中、R¹⁰が先に示された意味、好ましくは-OH、N-ピロリジニル

50

、アミノ-エトキシ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ-エトキシ又はジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ-エトキシを有する。

基W及び／又はZの上記定義中、夫々の場合に1個又は2個のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個又は2個のC原子が互いに独立にCl又はBrにより一置換されていてもよい。

基W及び／又はZ中、1個又は2個のC原子がヒドロキシ基及び／又は C_{1-3} -アルコキシ基により置換されている場合、置換されたC原子は別のヘテロ原子に直に隣接しないことが好ましい。

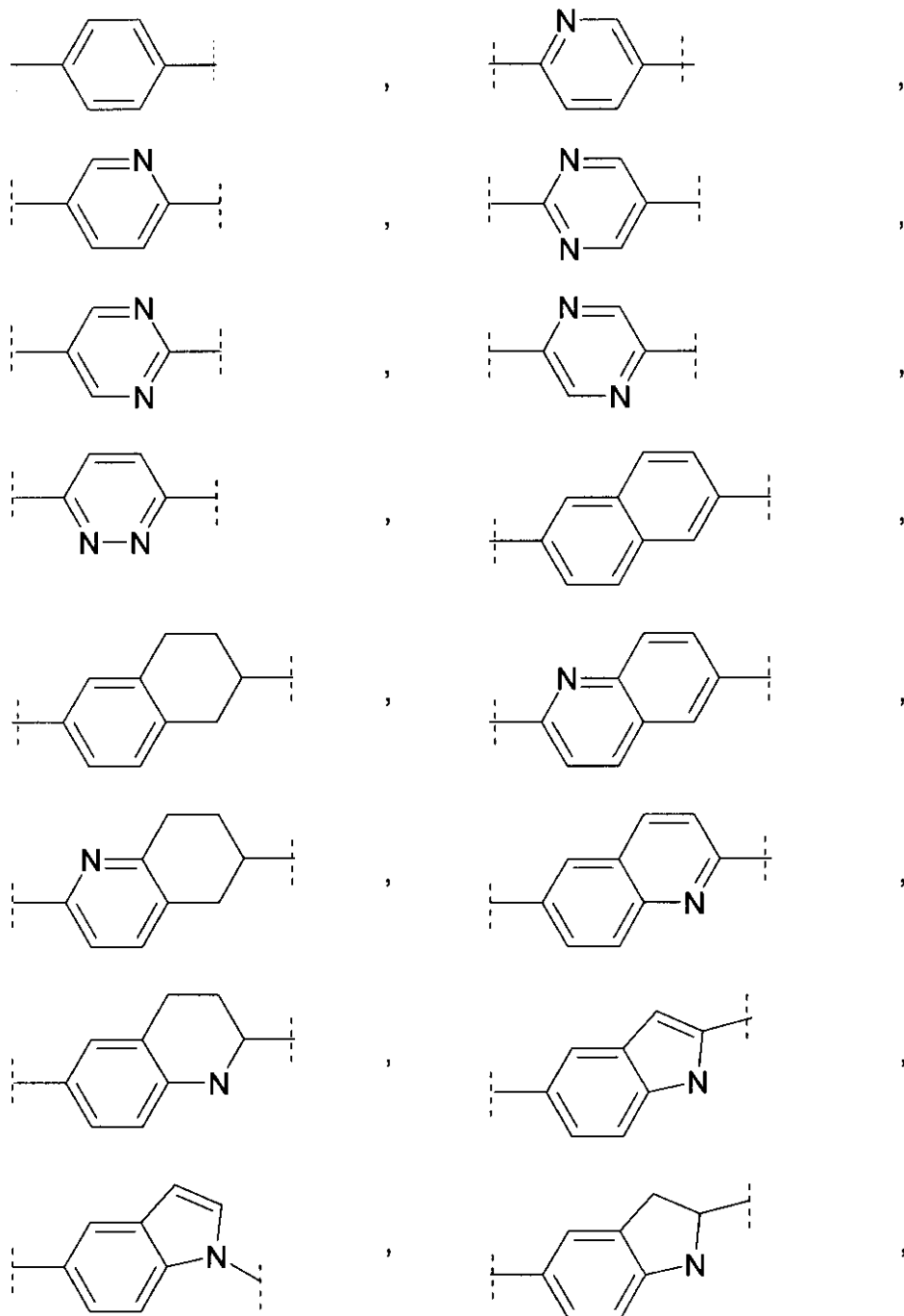
一実施態様によれば、本発明の式Iの化合物はWブリッジ及びZブリッジを有し、正確にはブリッジW及びZの一方又は両方が単結合を表す。

基Yの好ましい定義はアリール又はヘテロアリールである。

基Yは2価の環式基フェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、テトラヒドロナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロインドロニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル又はベンゾオキサゾリルの群から選ばれる意味を有することが好ましく、上記環式基が1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、またフェニル基の場合には更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は1個以上のN原子の位置で R^{21} により置換されていてもよい。 R^1 がYに結合されてもよく、かつ／又はXが先に定義されたようにYに結合されてもよい。

基Yの定義が2価の環式基

【化 8】



10

20

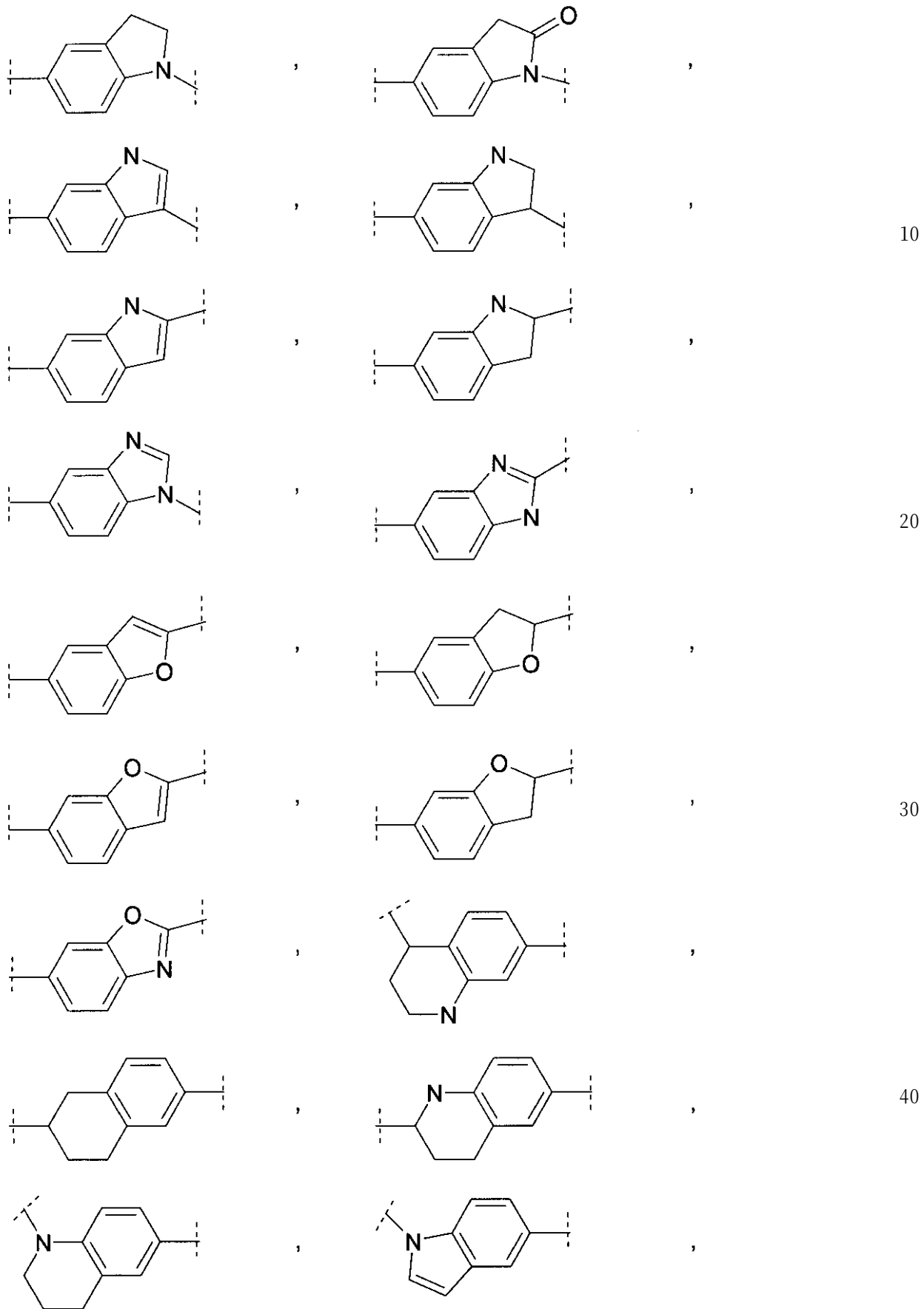
30

40

【0039】

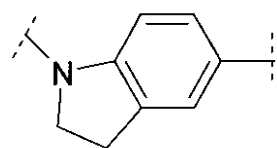
50

【化 9】

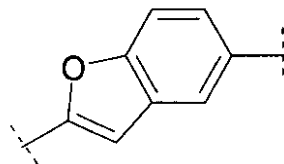


【0040】

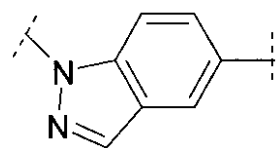
【化 1 0】



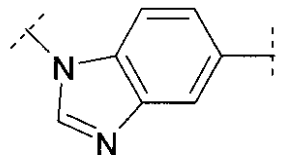
,



,

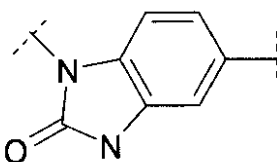


,



,

10



.

【0 0 4 1】

の中から選ばれることが特に好ましい。

先にリストされた環式基は1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、またフェニル基の場合には更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は1個以上のNH基が R^{21} により置換されていてもよい。

20

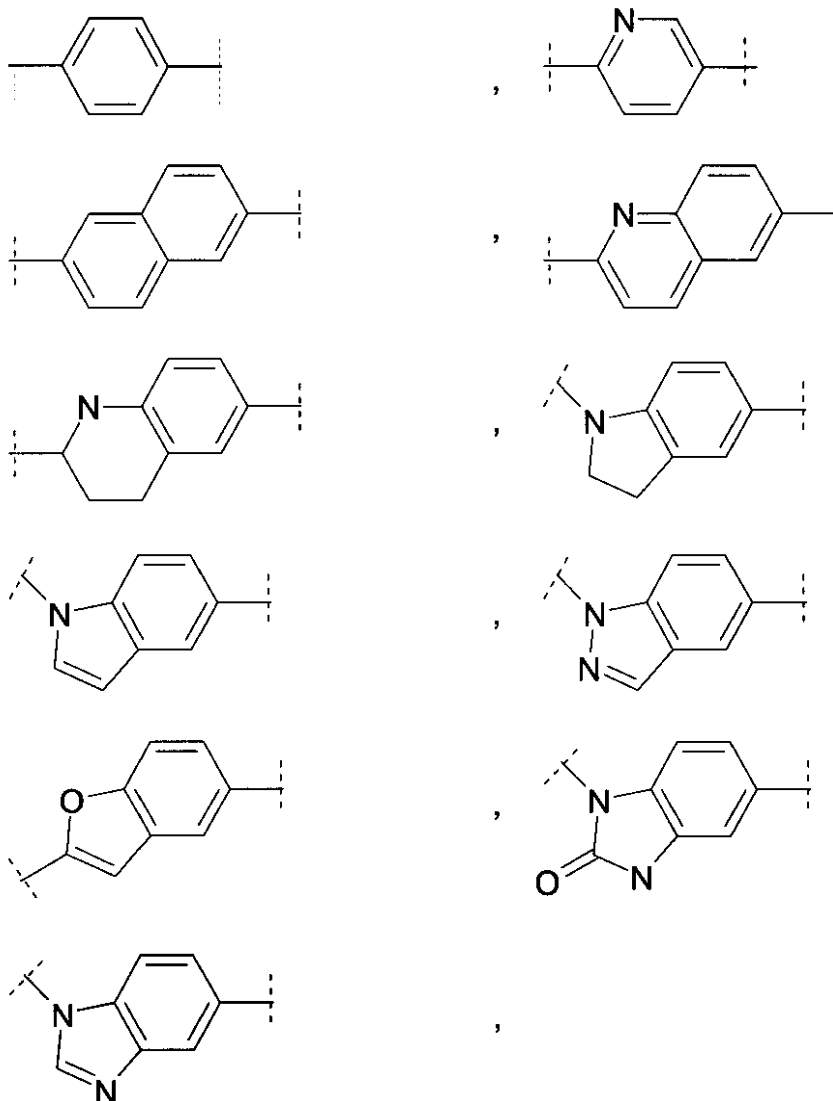
Yは以下にリストされる基

30

40

【0 0 4 2】

【化 1 1】



10

20

30

【0043】

の一つ、特に1,4-フェニレン基であることが最も特に好ましく、リストされた基は明記されたように置換されていてもよい。

基Yの特に好ましい置換基 R^{20} はフッ素、塩素、臭素、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、-CHO、ヒドロキシ、 ω -ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{2-4} -アルキニル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、 ω -(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニルアミノ、アミノ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ-カルボニル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニル、-CH=N-OH及び-CH=N-O- C_{1-4} -アルキルの中から選ばれる。

40

基Aの好ましい定義はアリール又はヘテロアリールである。

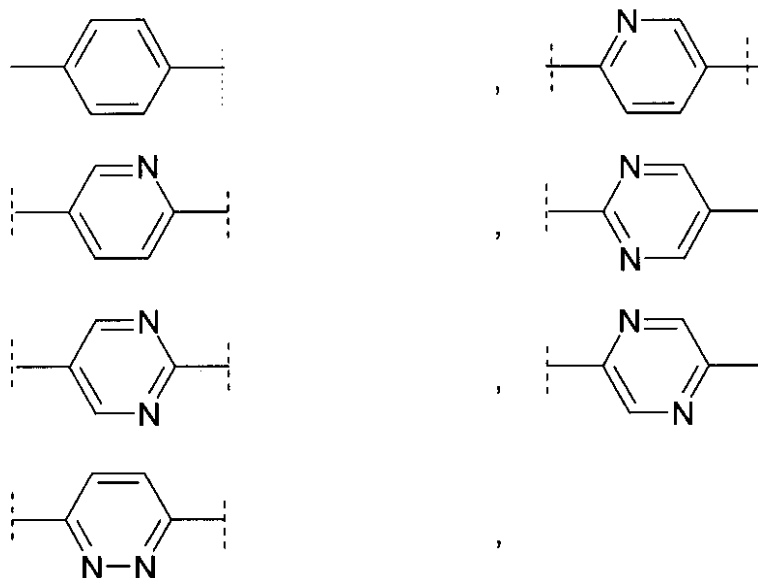
基Aは2個の環式基フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルの中から選ばれることが好ましく、これらは1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、またフェニル環の場合には更にニトロにより一置換されていてもよい。

Aは下記の基

【0044】

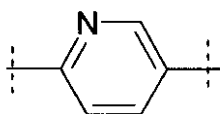
50

【化 1 2】

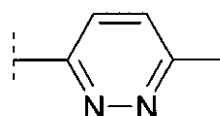


10

特に



または



20

【0045】

の一つであることが最も特に好ましく、リストされた基は先に明記されたように置換されていてもよい。

基Aに特に好ましい置換基 R^{20} はフッ素、塩素、臭素、メトキシ及び C_{1-3} -アルキルである。

基A及び／又はYは明記されたように置換されておらず、又は R^{20} により一置換されていることが好ましい。基Aは置換されておらず、又はモノフッ素化されていることが好ましい。

30

第一の実施態様によれば、基Bの定義は不飽和炭素環及び複素環フェニル、チエニル及びフラニルの中から選ばれることが好ましい。基Bはフェニルを表すことが特に好ましい。示された定義における基Bは R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、またフェニル基は更にニトロにより一置換されていてもよい。基Bは一置換、二置換又は三置換、特に一置換又は二置換されることが好ましい。一置換の場合、その置換基は基Aに対しパラ位にあることが好ましい。

基Bの特に好ましい置換基 R^{20} はフッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ、 ω -ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{2-4} -アルキニル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、 ω -(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニルアミノ、アミノ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ-カルボニル-及びジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニルの中から選ばれる。

40

基Bの最も特に好ましい置換基 R^{20} はフッ素、塩素、臭素、 CF_3 、 C_{1-3} -アルキル及び C_{1-4} -アルコキシの中から選ばれる。

第二実施態様によれば、基Bの定義は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルケニル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキニルから選ばれることが好ましく、先にBについて記載された基中の1個以上のC原子はフッ素により一

50

置換又は多置換されていてもよい。

前記実施態様記載の環式基中、1個以上のC原子が R^{20} により置換されていてもよい。

この実施態様によれば、基 C_{3-6} -アルキル、 C_{3-6} -アルケニル、 C_{3-6} -アルキニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロペンチル- C_{1-3} -アルキル、シクロペンテニル- C_{1-3} -アルキル、シクロヘキシル- C_{1-3} -アルキル、シクロヘキセニル- C_{1-3} -アルキル、シクロヘプチル- C_{1-3} -アルキル、シクロヘプテニル- C_{1-3} -アルキルが特に好ましく、先にBについて記載された基中の1個以上のC原子がフッ素により一置換又は多置換されていてもよい。

【0046】

R^4 及び／又は R^5 は R^{17} について示された意味の一つ、好ましくは R^{16} について示された意味の一つを有する。 R^4 及び／又は R^5 の特に好ましい意味はH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル及び C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルである。

R^{11} が C_{2-6} -アルケニル基又は C_{2-6} -アルキニル基である場合、意味-CH=CH₂、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂及び-C≡CH、-C≡C-CH₃が好ましい。

基 R^{20} の好ましい定義はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{3-7} -シクロアルキル及び C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキルであり、C原子がフッ素により一置換又は多置換されていてもよく、またCl又はBrにより一置換されていてもよい。 R^{20} はF、Cl、Br、I、OH、シアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はイソ-プロポキシを表すことが特に好ましい。

基 R^{21} の好ましい定義は C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH- C_{1-3} -アルキル、-SO₂-N(C_{1-3} -アルキル)₂及びシクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ-スルホニルである。

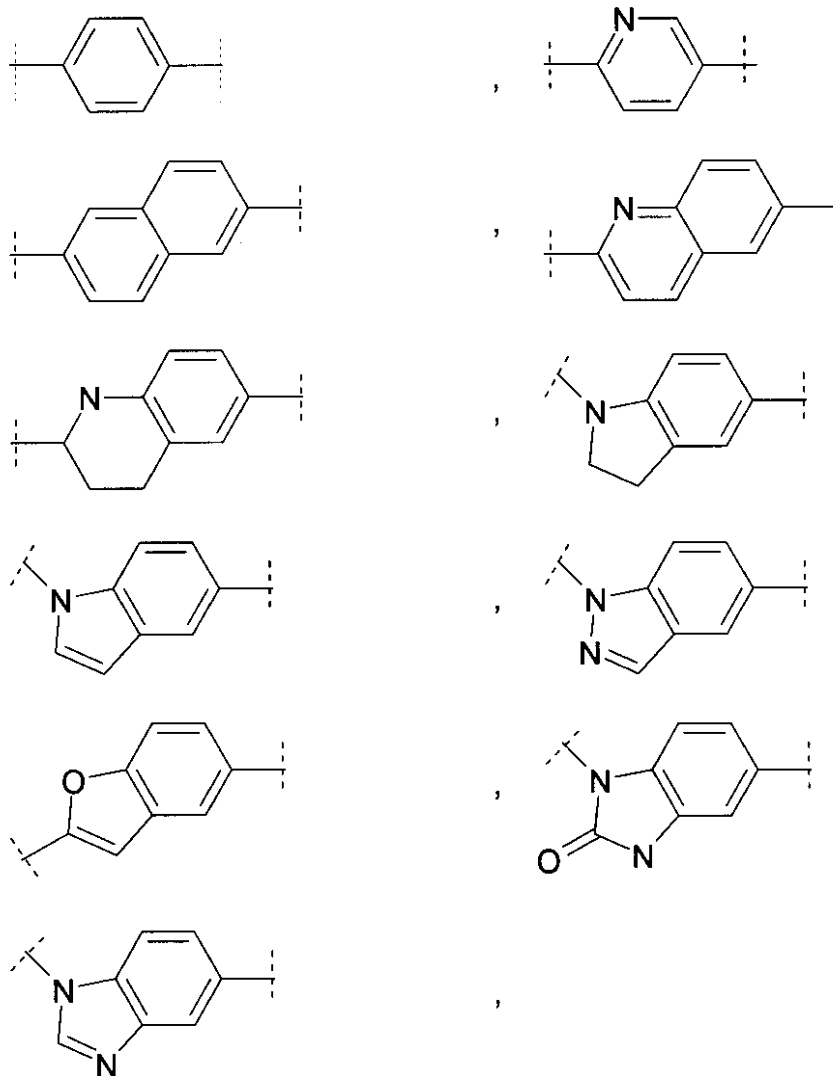
Cyは C_{3-7} -シクロアルキル、特に C_{5-7} -シクロアルキル基、 C_{5-7} -シクロアルケニル基、アリール又はヘテロアリールを表すことが好ましく、アリール又はヘテロアリールは単環式環系又は縮合された二環式環系を表すことが好ましく、また上記環式基は1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、またフェニル基の場合には更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は1個以上のNH基が R^{21} により置換されていてもよい。

本発明の好ましい化合物は基、残基、置換基及び／又は指数の一つ以上が好ましいと示された意味の一つを有する化合物である。

本発明の特に好ましい化合物は

Yが好ましいと上記された意味の一つ、最も好ましくは

【化 1 3】



10

20

30

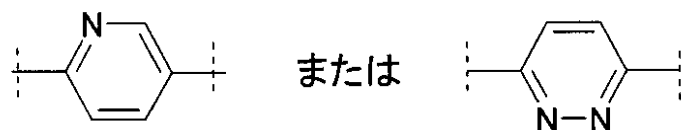
【0048】

から選ばれた基を有し、かつ／又は

Aが好ましいと上記された意味の一つを有し、最も好ましくは

【0049】

【化 1 4】



【0050】

を表し、かつ／又は

Bが好ましいと上記された意味の一つ、最も好ましくはフェニルを有する化合物であり、A、B及び／又はYは一置換又は二置換されていてもよく、Bはまた1個以上のC原子の位置でR²⁰により三置換されていてもよく、又は置換されていてもよく、フェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよい。

本発明の最も特に好ましい化合物はA、B、X、Y、Z、R¹、R²及びWが互いに独立に上記の好ましい意味を有する化合物である。

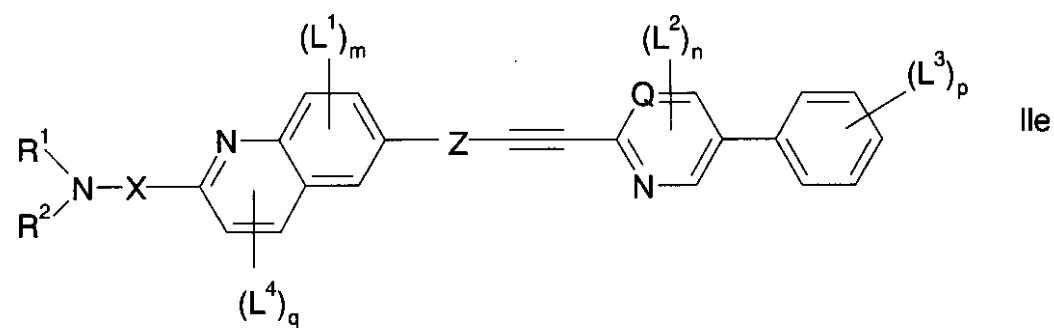
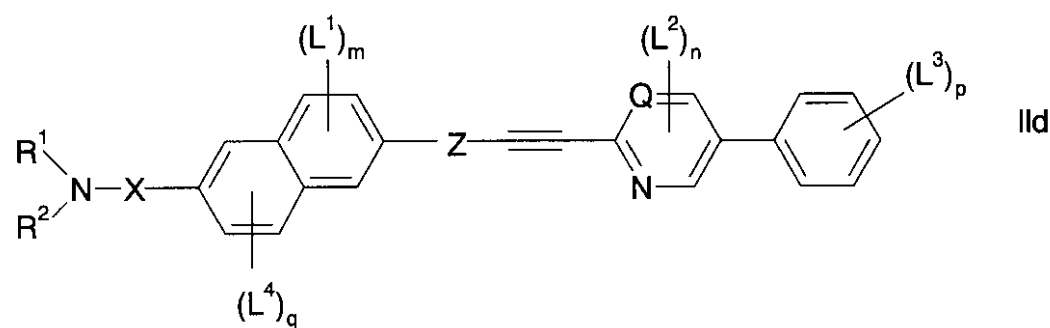
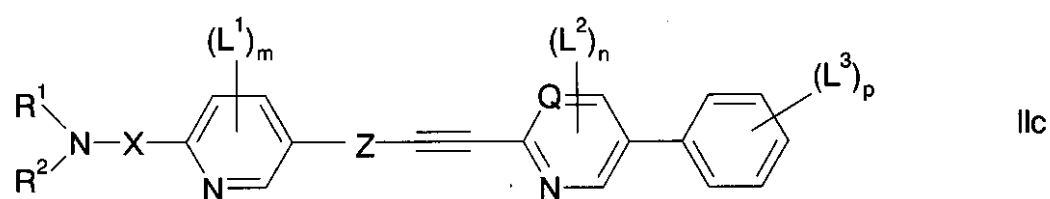
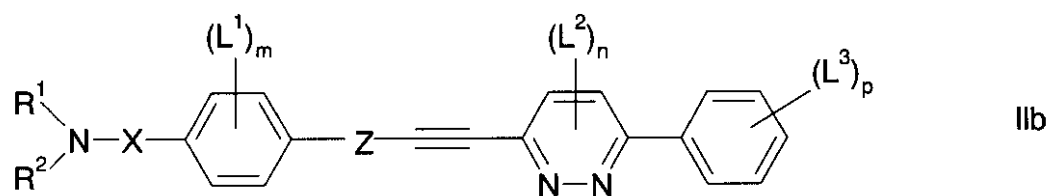
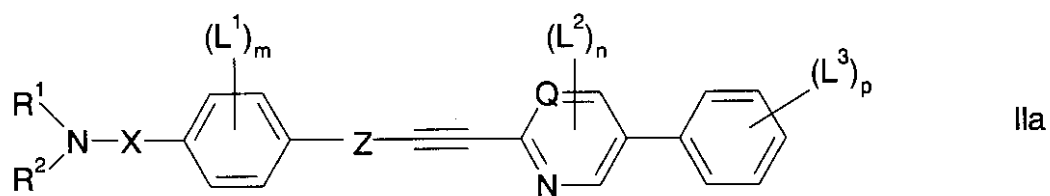
それ故、本発明の特に好ましい化合物は下記の一般式IIa~IILの一つにより記載される。

【0051】

40

50

【化 1 5】



【 0 0 5 2 】

10

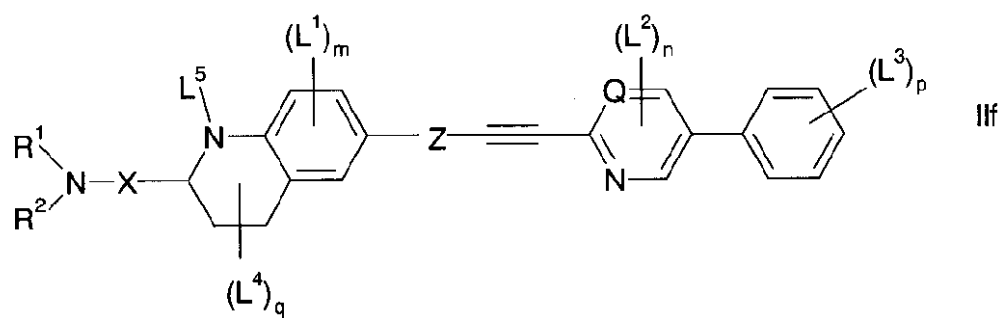
20

30

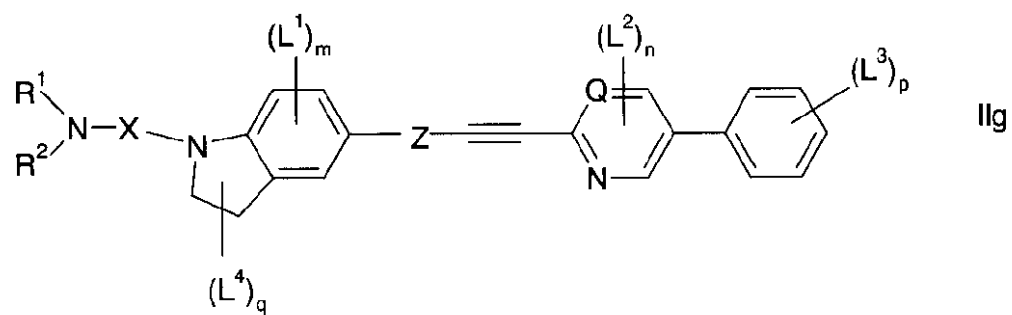
40

50

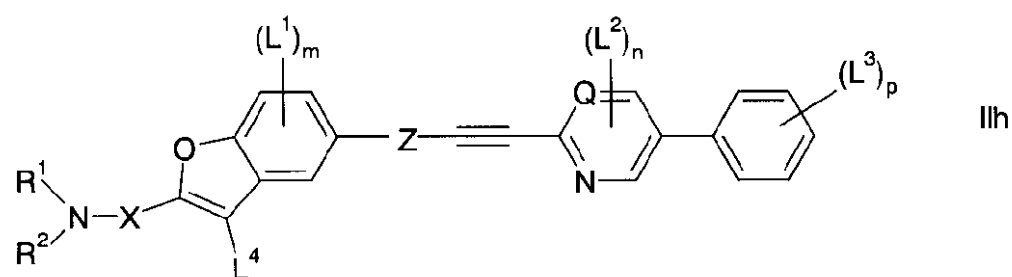
【化 1 6】



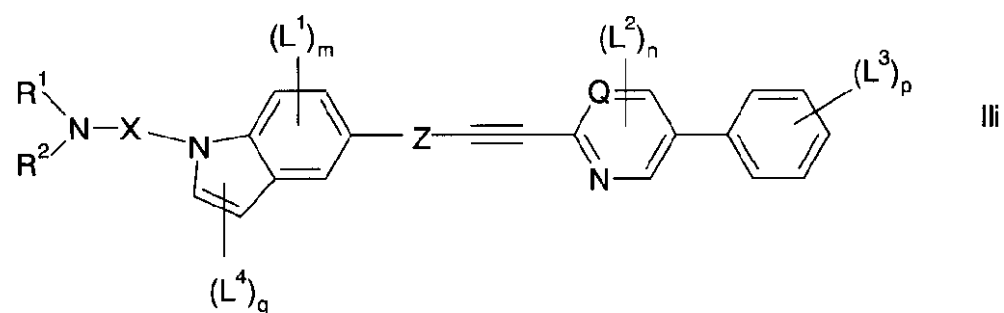
10



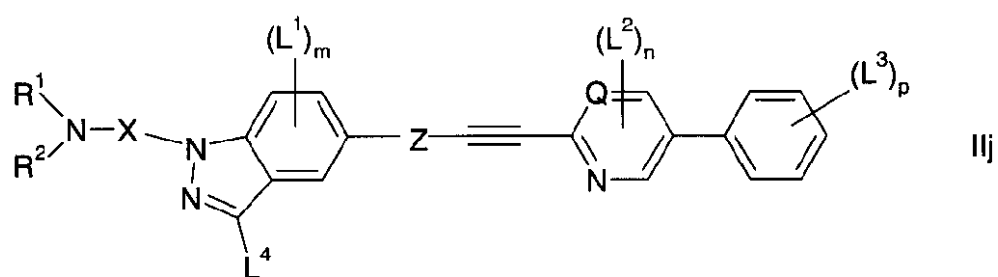
20



30



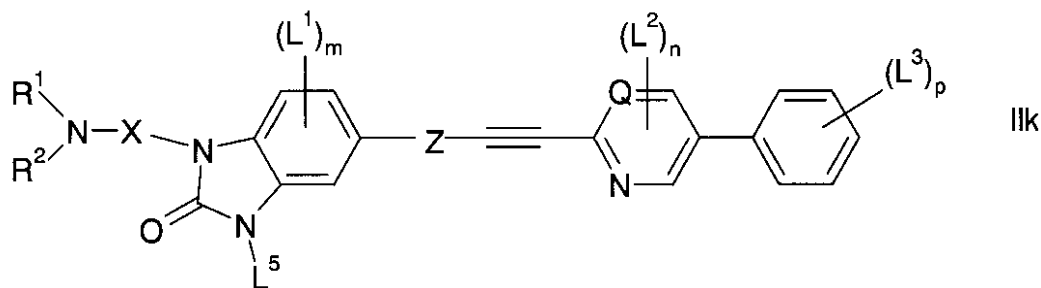
40



【 0 0 5 3】

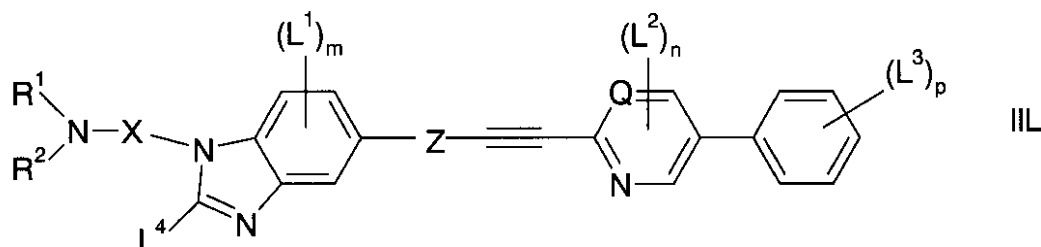
50

【化 17】



IIk

10



IIl

【0054】

式中、 R^1 、 R^2 、 X 及び Z は上記意味を有し、かつ

20

Q は-CH-又はN、好ましくは-CH-を表し、かつ

L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 はHを表し、又は R^{20} について示された意味の一つを有し、かつ

L^5 はHを表し、又は R^{21} について示された意味の一つを有し、かつ

m 、 n 、 p 、 q は互いに独立に値0、1又は2を表し、また p は値3を有してもよい。

最も特に好ましい化合物の一つのグループは基 Q が-CH-を表す式IIaにより記載し得る。

。

特に式IIa~IIl中で、上記基は下記の意味を有することが好ましい。

X が-CH₂-、-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-CH₂-を表し、

式IIa~IIe中で、それはまた-CH₂-C≡C-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-NR⁴-又は1,3-ピロリジニレンを表し、そのピロリジニレン基はイミノ基を介して Y に結合され、

30

先に示された定義中で、1個又は2個の-CH₂-基が1個又は2個のメチル基により置換されていてもよく、

ブリッジ X が R^1 及び X に結合されたN原子を含む R^1 により連結されて、複素環基を形成してもよく、かつ

Z が単結合又は-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-CH(CH₃)-CH₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-、シクロプロピレン、-CH₂-CH(R^{10})-及び-CH(R^{10})-CH₂-、-O-CH₂-又は-NR⁴-CH₂-の中から選ばれたブリッジを表す。

先に示された X 及び Z の定義中、夫々の場合にC原子はヒドロキシ基、 ω -ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル基、 ω -(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル基及び／又はC₁₋₄-アルコキシ基により置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子が互いに独立に夫々1個もしくは2個の同じ、もしくは異なるC₁₋₄-アルキル基により置換されていてもよく、アルキル基は一緒に結合されて、炭素環式環を形成してもよい。加えて、基 X 及び Z 中、夫々の場合に1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個又は2個のC原子が互いに独立にCl又はBrにより一置換されていてもよい。

40

X 及び Z の定義中、 R^4 は先に示された意味、好ましくは-H、メチル、エチル、プロピル又はイソ-プロピルを有する。

X 及び Z の定義中、 R^{10} は先に示された意味、好ましくは-OH、N-ピロリジニル、アミノ-エトキシ、C₁₋₄-アルキル-アミノ-エトキシ又はジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-エトキシを有する。

50

最も特に好ましくは、

Xが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し、

式IIa~IIe中で、それがまた $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ を表し、かつ／又は

Zが単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、特に単結合又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し、かつ／又は

L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 が互いに独立にF、Cl、Br、I、OH、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{1-4} -アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- $(\text{C}_{1-4}$ -アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルキルもしくはジ- $(\text{C}_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル又はニトロを表し、但し、フェニルのみがニトロにより一置換されていてもよいことを条件とし、かつ／又は

L^1 が更にまた $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 又は $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -アルキルを表し、

m、n、qが0又は1を表し、かつ／又は

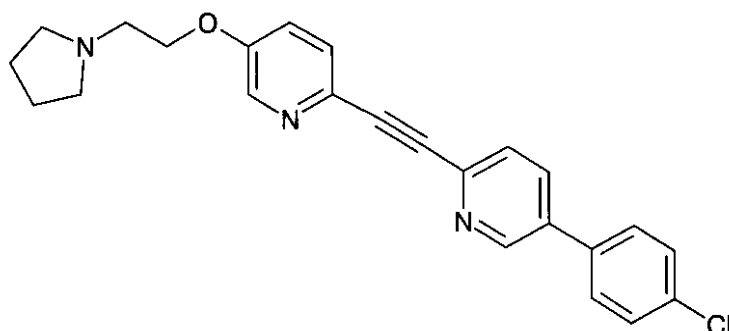
pが1、2又は3、特に1又は2を表す。

下記の個々の化合物が特に好ましい。

【0055】

【化18】

(1)



20

【0056】

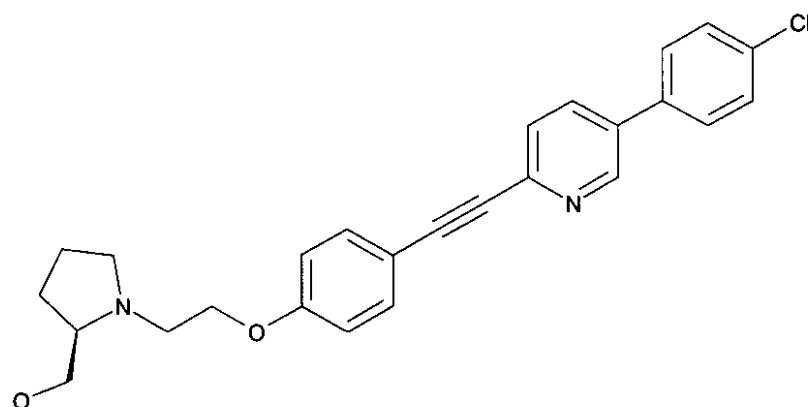
5-(4-クロロ-フェニル)-2-[5-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン-2-イル-エチニル]-ピリジン

30

【0057】

【化19】

(2)



40

【0058】

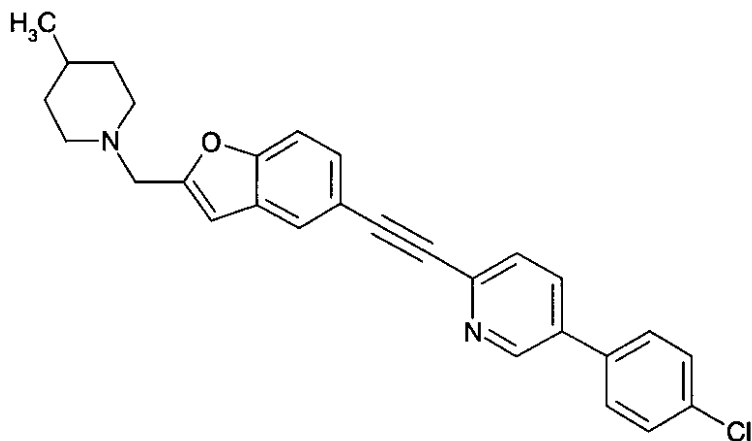
[(R)-1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-エチル)-ピロリジン-2-イル]-メタノール

【0059】

50

【化 2 0】

(3)



10

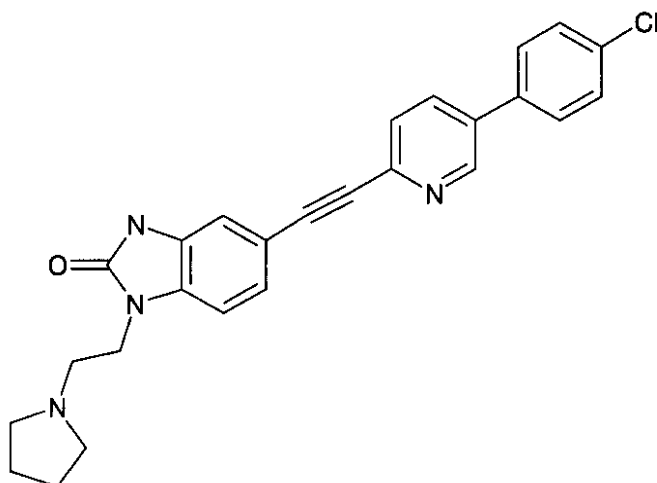
【0 0 6 0】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-ベンゾフラン-5-イルエチニル]-ピリジン

【0 0 6 1】

【化 2 1】

(4)



20

30

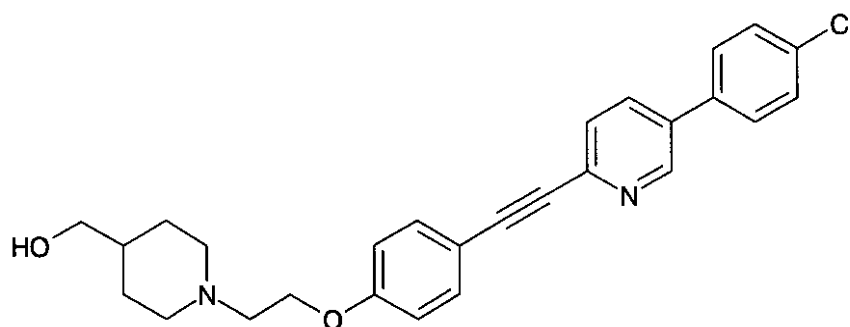
【0 0 6 2】

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

【0 0 6 3】

【化 2 2】

(5)



40

【0 0 6 4】

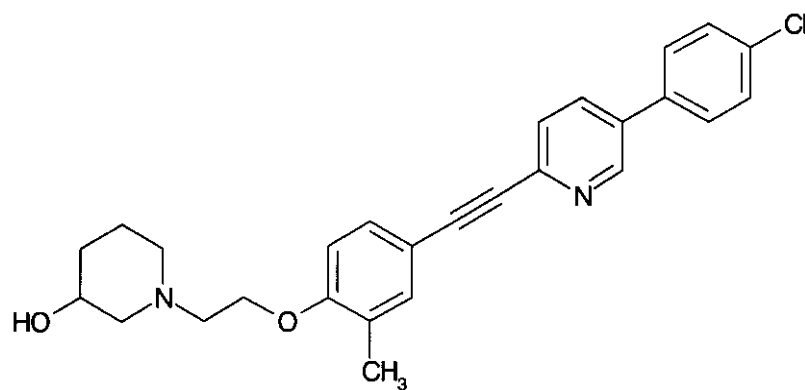
[1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-エチル)-ピペリジン-4-イル]-メタノール

50

【0065】

【化23】

(6)



10

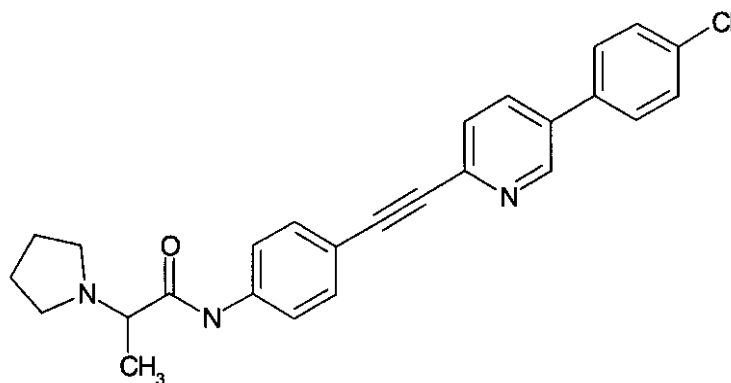
【0066】

1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ
}-エチル)-ピペリジン-3-オール

【0067】

【化24】

(7)



20

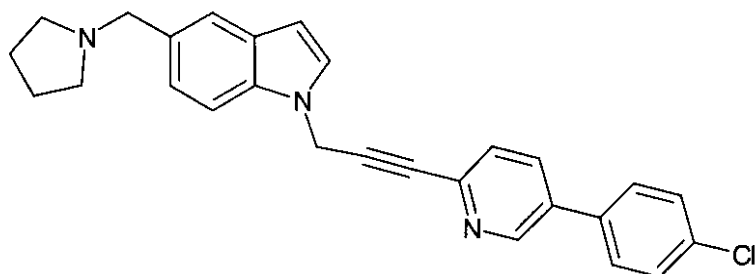
【0068】

N-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェニル}-2-ピロリジ
ン-1-イル-プロピオンアミド

【0069】

【化25】

(8)



40

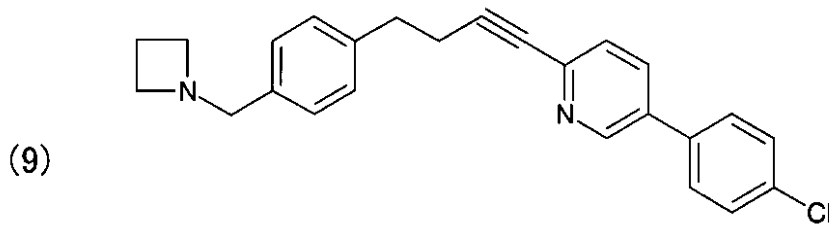
【0070】

1-{3-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-プロパ-2-インイル}-5-ピロリジ
ン-1-イルメチル-1H-インドール

50

【0071】

【化26】



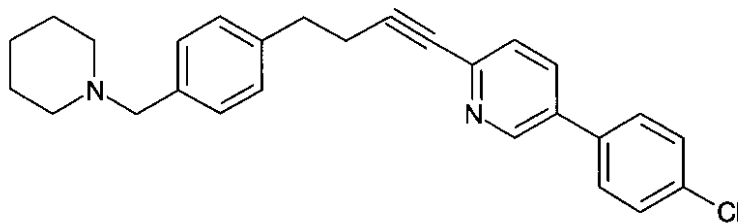
【0072】

2-[4-(4-アゼチジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン

【0073】

【化27】

(10)



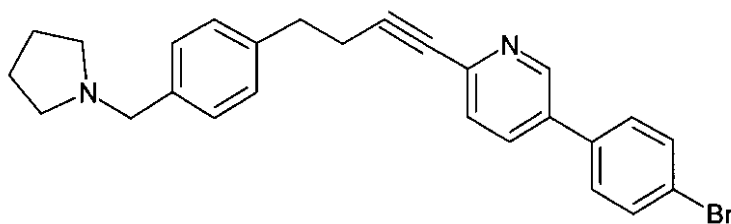
【0074】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン

【0075】

【化28】

(11)



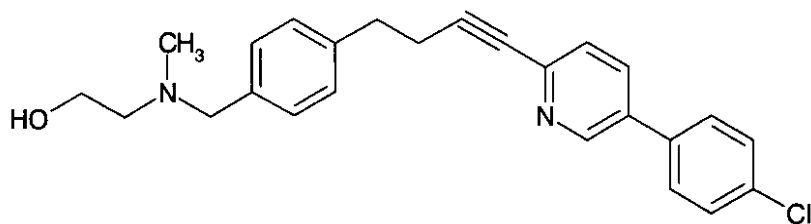
【0076】

5-(4-ブロモ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン

【0077】

【化29】

(12)



【0078】

2-[(4-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-ブト-3-インイル}-ベンジル)-メチル-アミノ]-エタノール

10

20

30

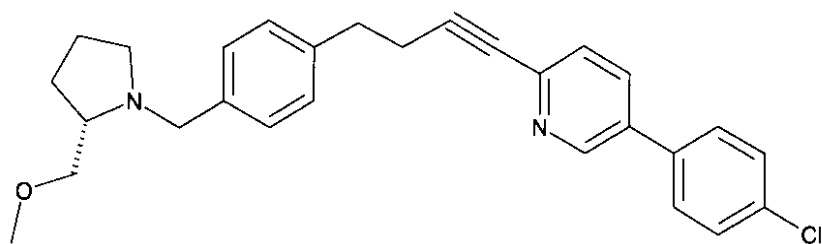
40

50

【0079】

【化30】

(13)



10

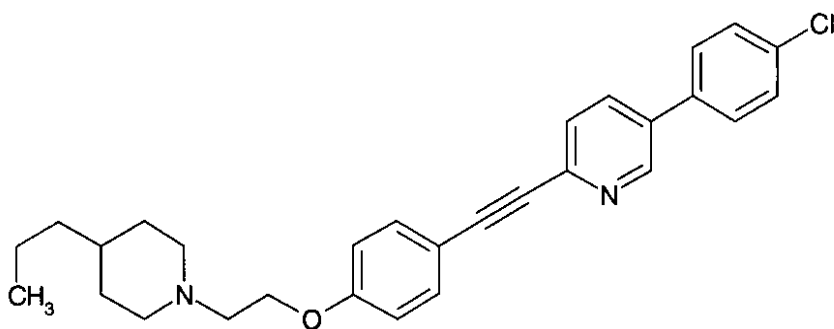
【0080】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [4-((S)-2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル] -ブト-1-インイル} -ピリジン

【0081】

【化31】

(14)



20

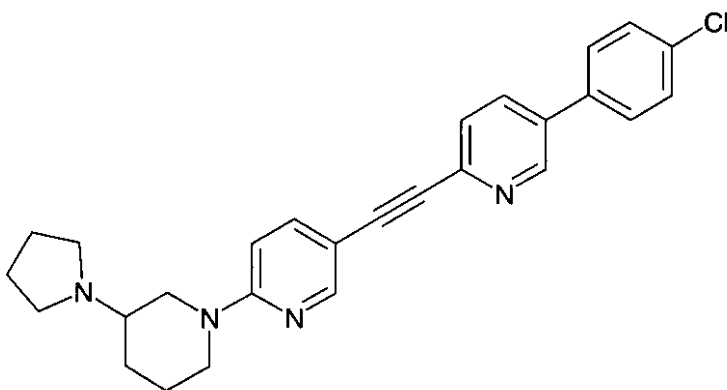
【0082】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(4-プロピル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン

【0083】

【化32】

(15)



40

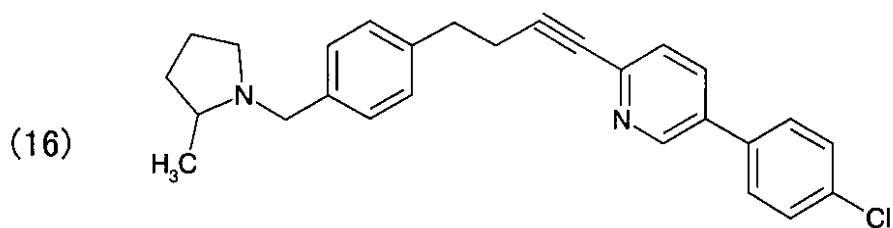
【0084】

5'- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -3-ピロリジン-1-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H- [1,2'] ビピリジニル

50

【0085】

【化33】



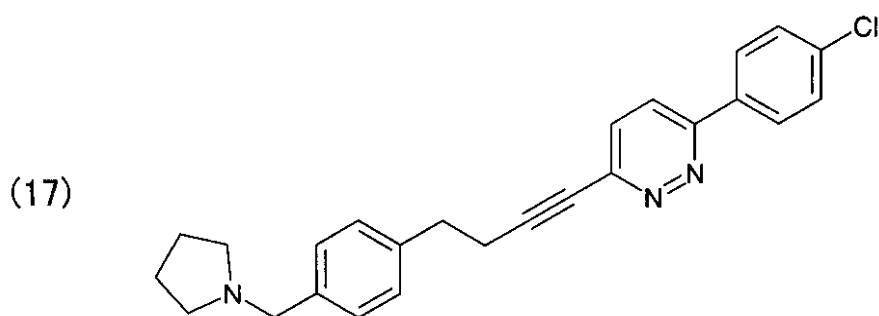
10

【0086】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [4-(2-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル] -
ブト-1-インイル} -ピリジン

【0087】

【化34】



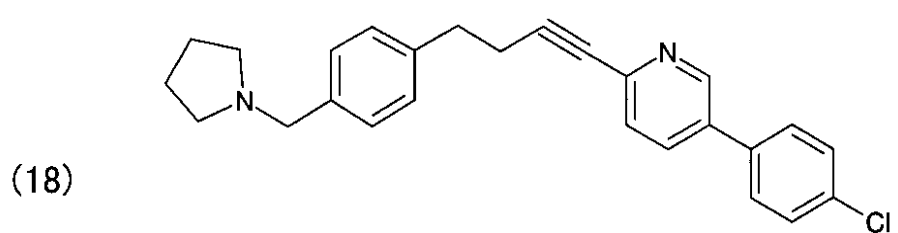
20

【0088】

3-(4-クロロ-フェニル)-6- [4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイ
ル] -ピリダジン

【0089】

【化35】



30

【0090】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- [4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイ
ル] -ピリジン

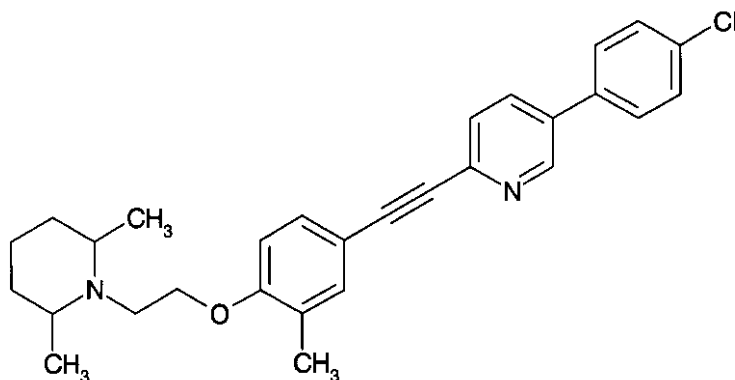
40

50

【0091】

【化36】

(19)



10

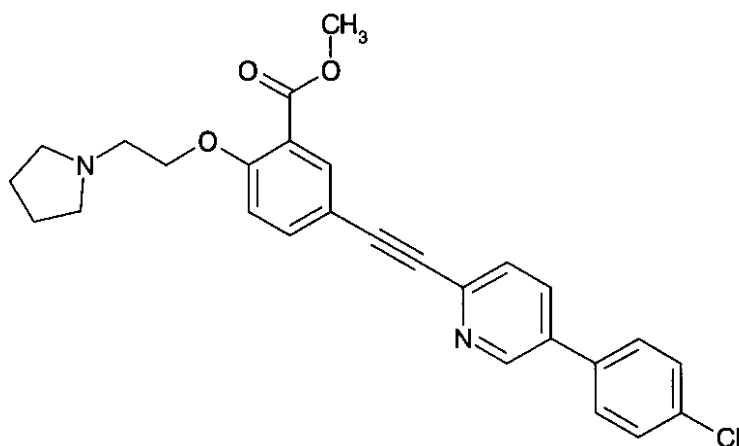
【0092】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -3-メチル-フェニルエチニル} -ピリジン

【0093】

【化37】

(20)



20

30

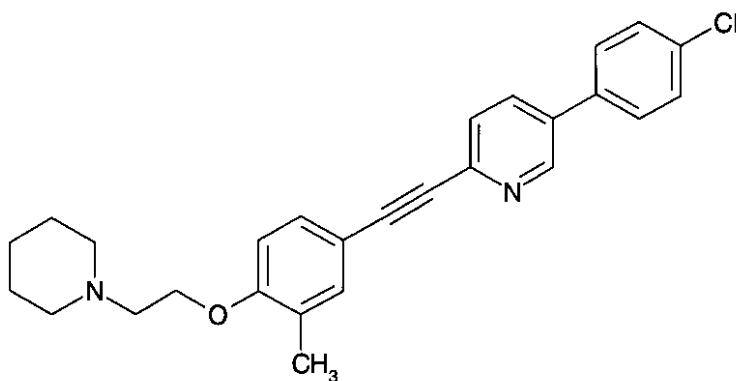
【0094】

メチル5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾエート

【0095】

【化38】

(21)



40

【0096】

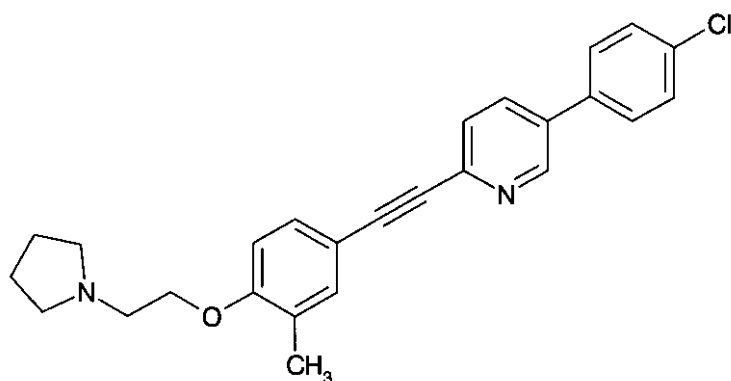
5-(4-クロロ-フェニル)-2- [3-メチル-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリジン

50

【0097】

【化39】

(22)



10

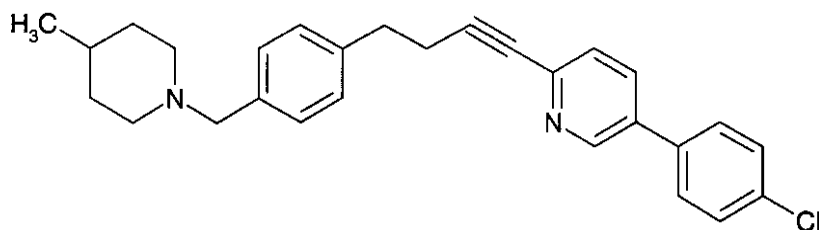
【0098】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-メチル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0099】

【化40】

(23)



20

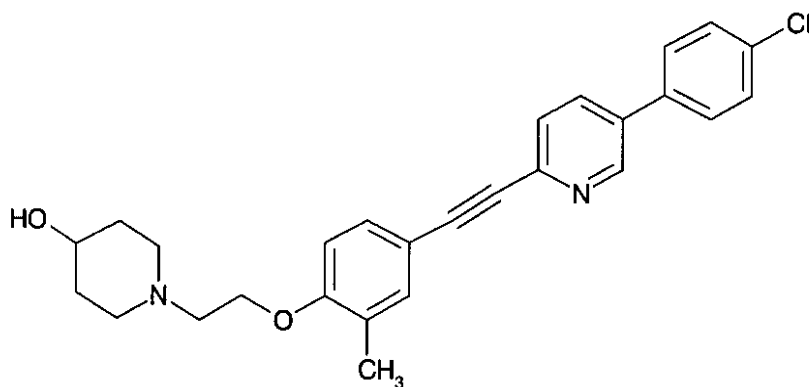
【0100】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[4-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)メチル]-フェニル}-ブト-1-インイル}-ピリジン

【0101】

【化41】

(24)



40

【0102】

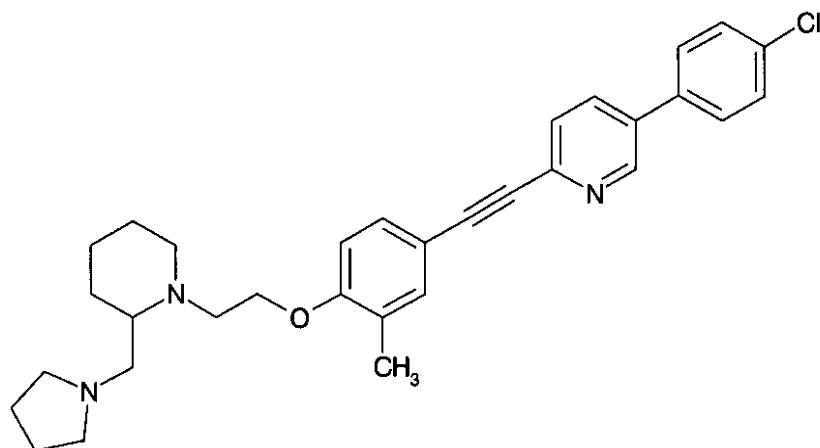
1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]エチニル}-2-メチル-フェノキシ)-エチル)-ピペリジン-4-オール

【0103】

50

【化 4 2】

(25)



10

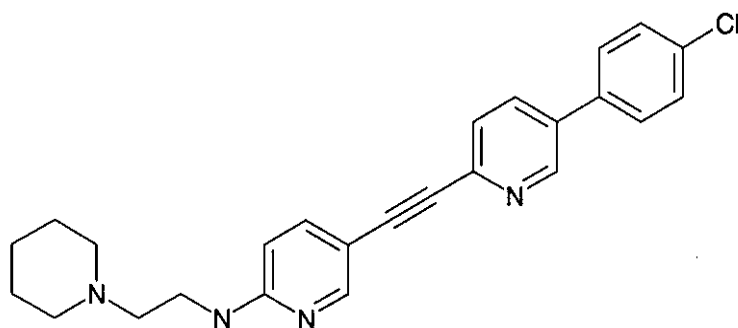
【0104】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {3-メチル-4- [2-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン

【0105】

【化 4 3】

(26)



20

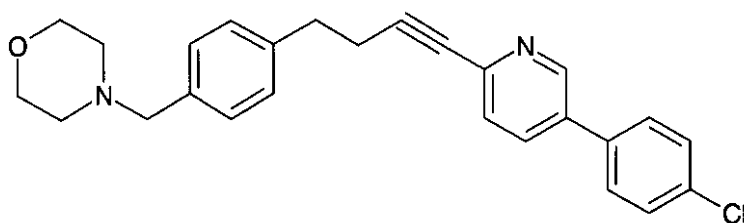
【0106】

{5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミン

【0107】

【化 4 4】

(27)



40

【0108】

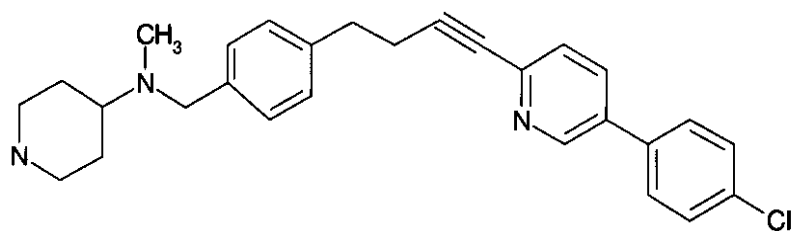
4-(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-モルホリン

50

【0109】

【化45】

(28)



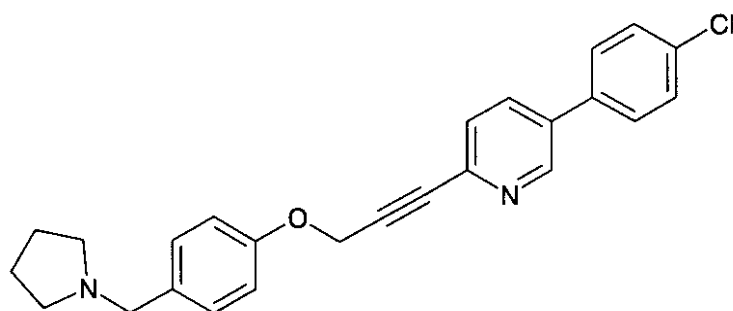
【0110】

(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-
メチル-ピペリジン-4-イル-アミン

【0111】

【化46】

(29)



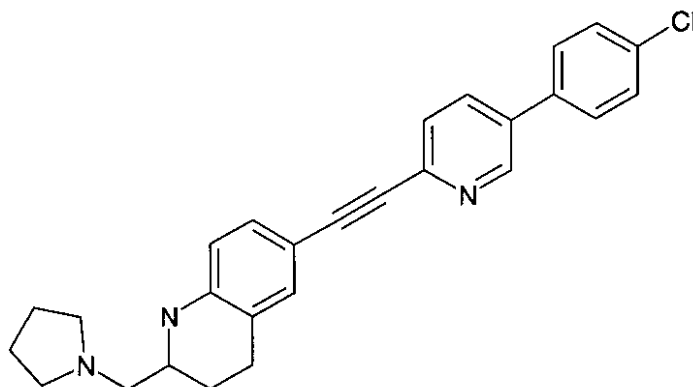
【0112】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェノキシ)-プロプ-1-イ
ンイル]-ピリジン

【0113】

【化47】

(30)



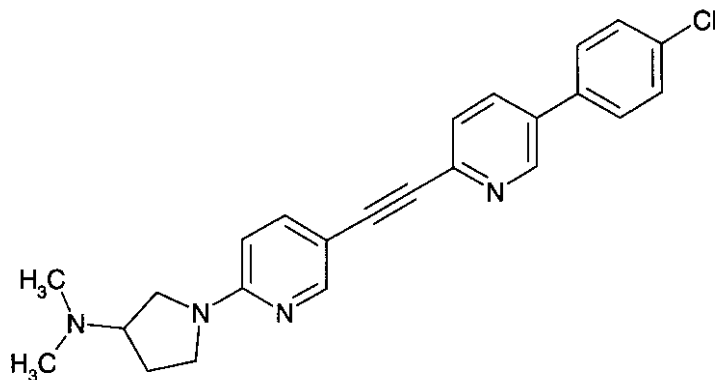
【0114】

6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-ピロリジン-1-イルメチル-
1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン

【0115】

【化 4 8】

(31)



10

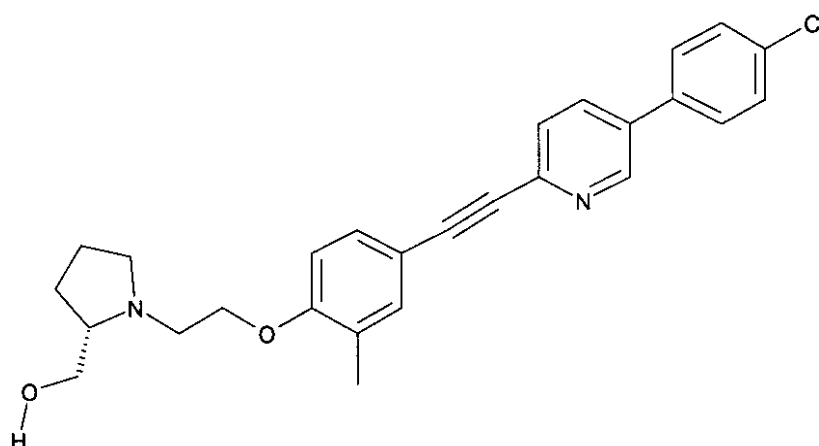
【 0 1 1 6】

(1- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -ピロリジン-3-イル)-ジメチル-アミン

【 0 1 1 7】

【化 4 9】

(32)



20

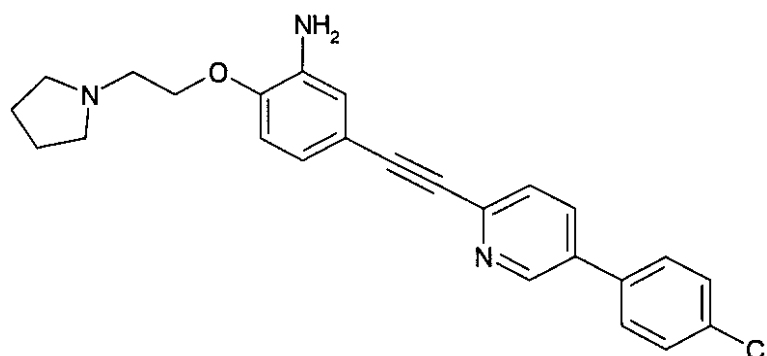
【 0 1 1 8】

[(S)-1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピロリジン-2-イル] -メタノール

【 0 1 1 9】

【化 5 0】

(33)



40

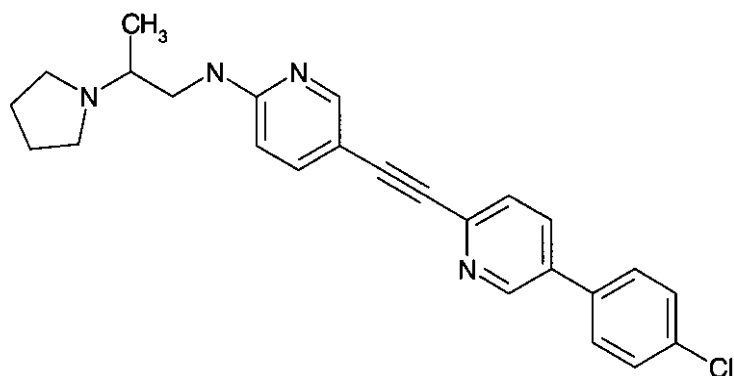
【 0 1 2 0】

5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン

【 0 1 2 1】

【化 5 1】

(34)



10

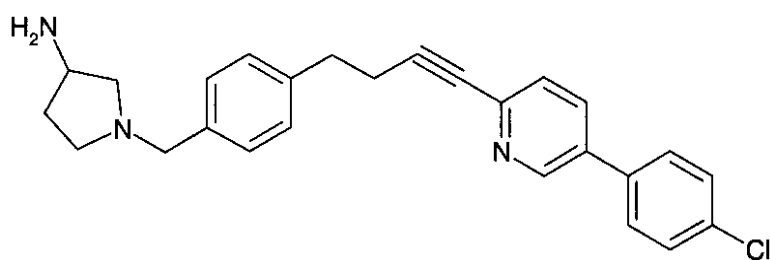
【0 1 2 2】

{5- [5- (4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} - (2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-アミン

【0 1 2 3】

【化 5 2】

(35)



20

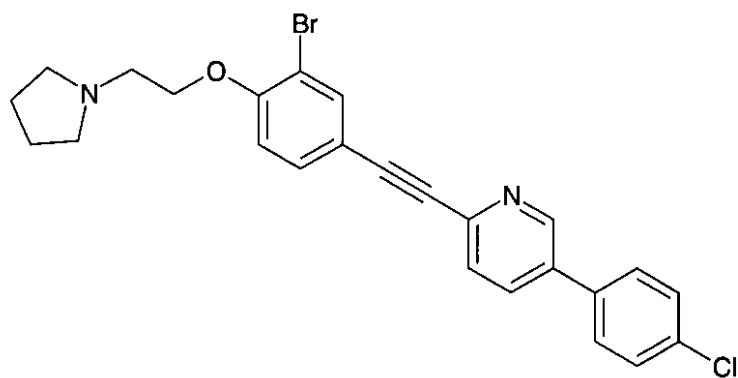
【0 1 2 4】

1-(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-ピロリジン-3-イルアミン

【0 1 2 5】

【化 5 3】

(36)



40

【0 1 2 6】

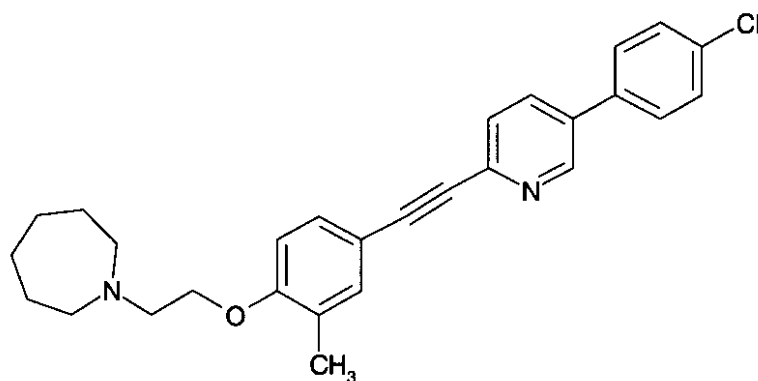
2- [3-ブromo-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン

50

【0127】

【化54】

(37)



10

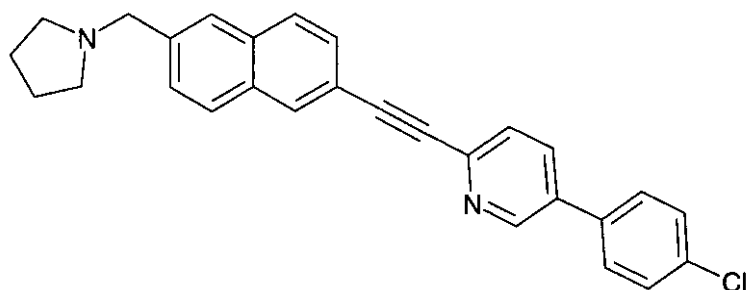
【0128】

1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ}-エチル)-アゼパン

【0129】

【化55】

(38)



20

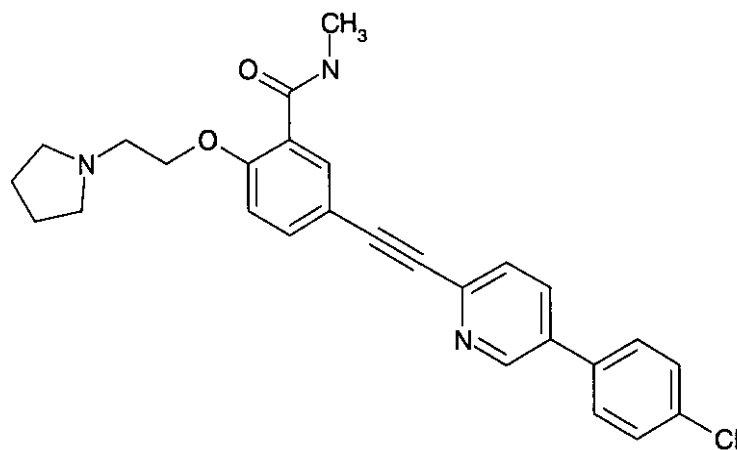
【0130】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ナフタレン-2-イルエチニル)-ピリジン

【0131】

【化56】

(39)



40

【0132】

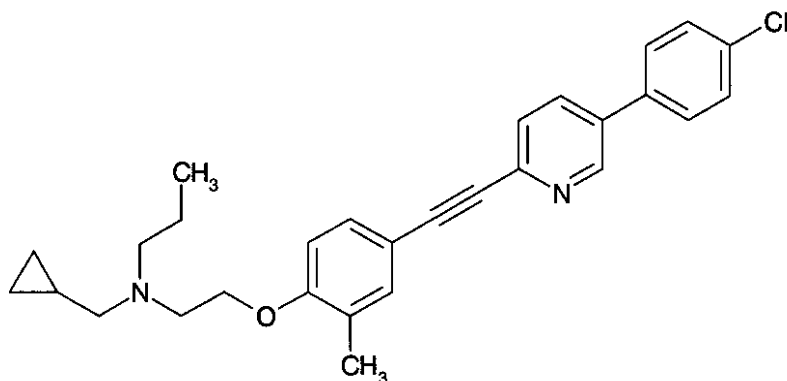
5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-N-メチル-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアミド

50

【0133】

【化57】

(40)



10

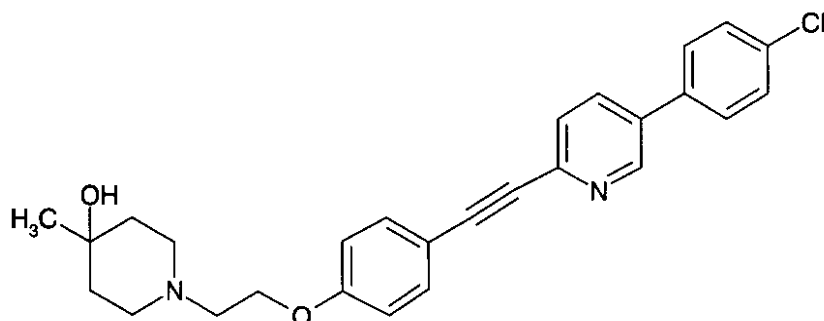
【0134】

(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-シクロプロピルメチル-プロピル-アミン

【0135】

【化58】

(41)



30

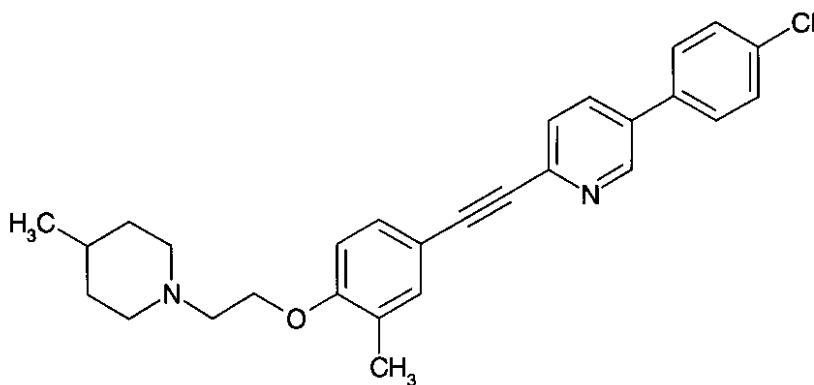
【0136】

1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-4-メチル-ピペリジン-4-オール

【0137】

【化59】

(42)



40

【0138】

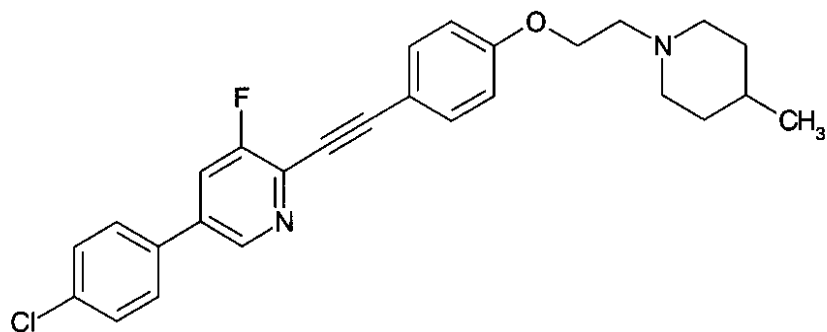
5-(4-クロロ-フェニル)-2- {3-メチル-4- [2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン

50

【0139】

【化60】

(43)



10

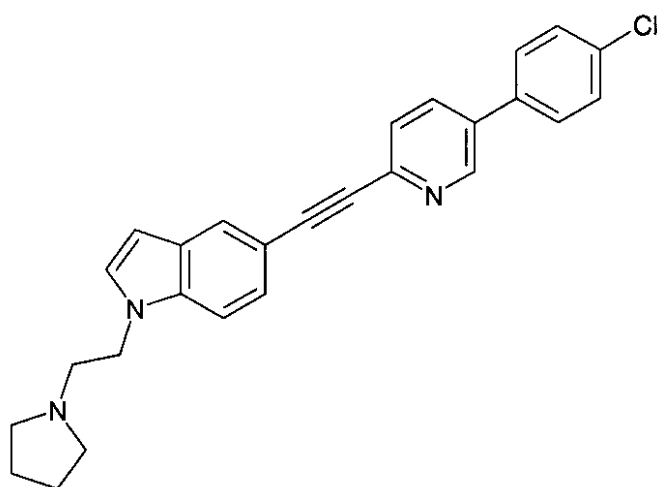
【0140】

5-(4-クロロ-フェニル)-3-フルオロ-2-{4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル}-ピリジン

【0141】

【化61】

(44)



20

30

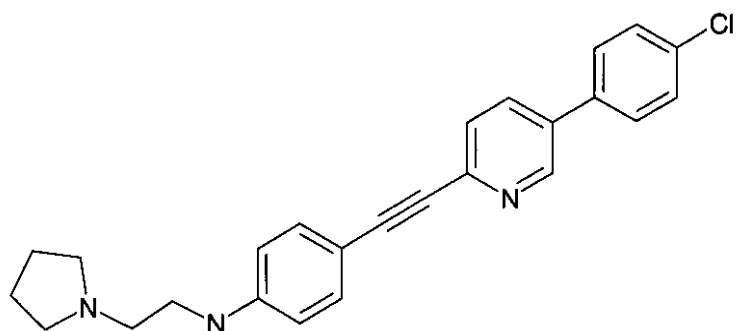
【0142】

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール

【0143】

【化62】

(45)



40

【0144】

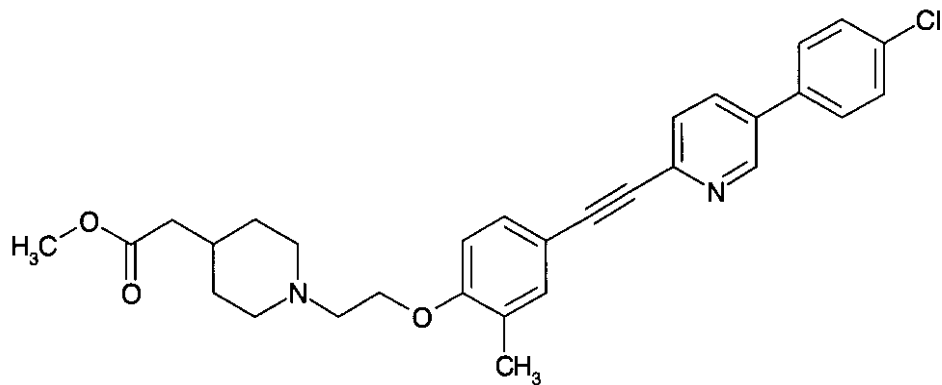
{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェニル}-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

50

【0145】

【化63】

(46)



10

【0146】

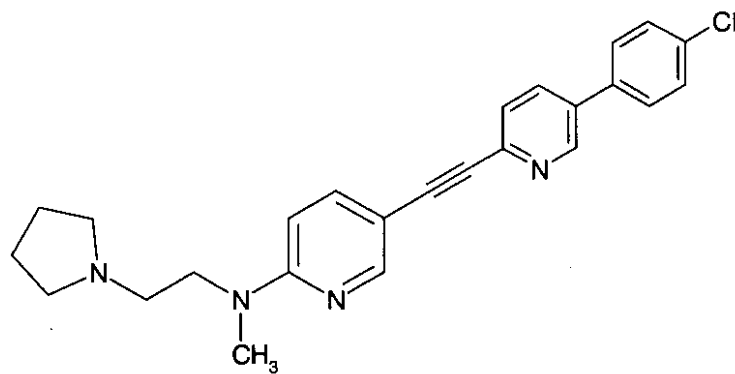
メチル [1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-イル] -アセテート

【0147】

【化64】

20

(47)



30

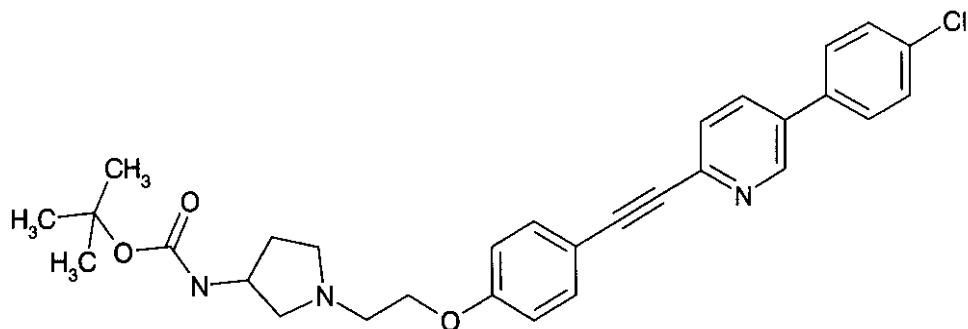
【0148】

{5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

【0149】

【化65】

(48)



40

【0150】

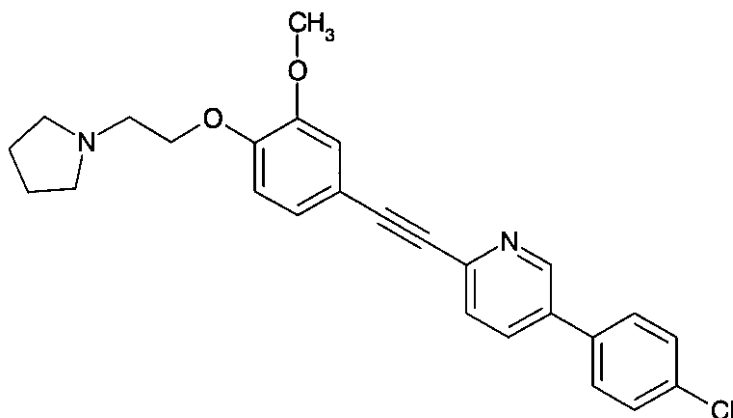
tert-ブチル [1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピロリジン-3-イル] -カルバミネート

50

【0151】

【化66】

(49)



10

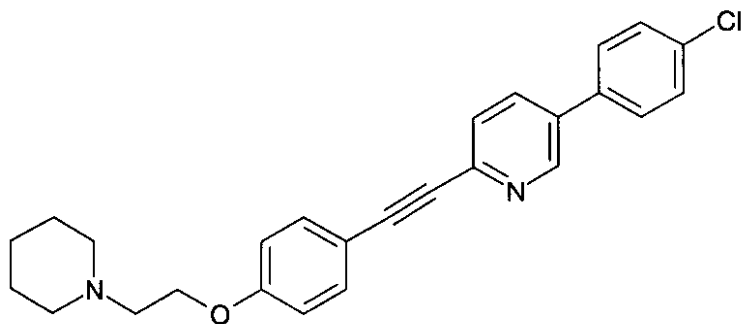
【0152】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル
エチニル]-ピリジン 20

【0153】

【化67】

(50)



30

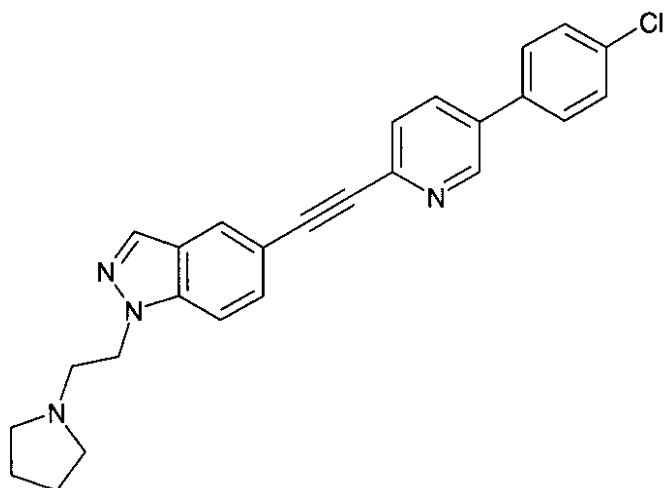
【0154】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-
ピリジン

【0155】

【化 6 8】

(51)



10

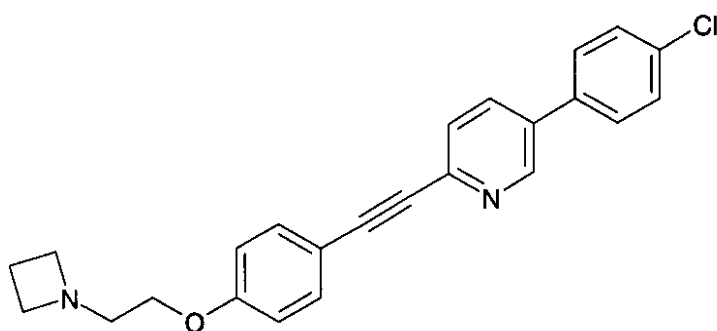
【0 1 5 6】

5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール

【0 1 5 7】

【化 6 9】

(52)



20

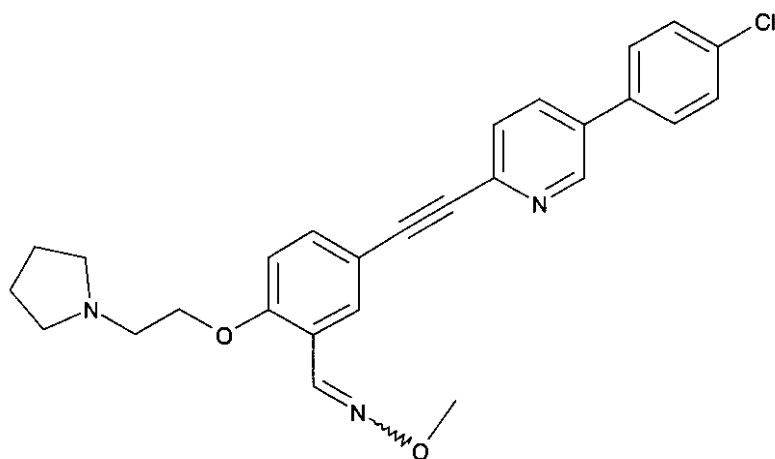
【0 1 5 8】

2- [4-(2-アゼチジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン

【0 1 5 9】

【化 7 0】

(53)



40

【0 1 6 0】

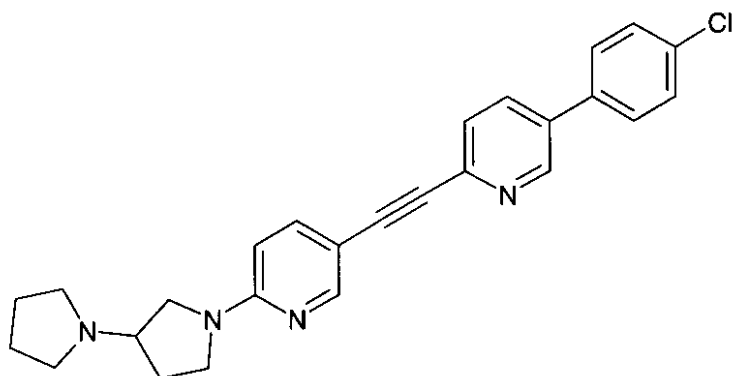
5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒドO-メチル-オキシム

【0 1 6 1】

50

【化 7 1】

(54)



10

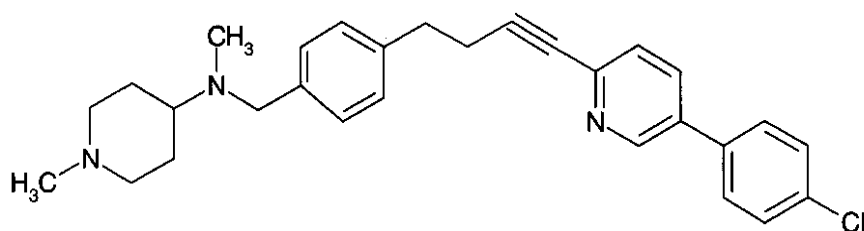
【0 1 6 2】

1' - {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} - [1,3'] ビピロリジニル

【0 1 6 3】

【化 7 2】

(55)



20

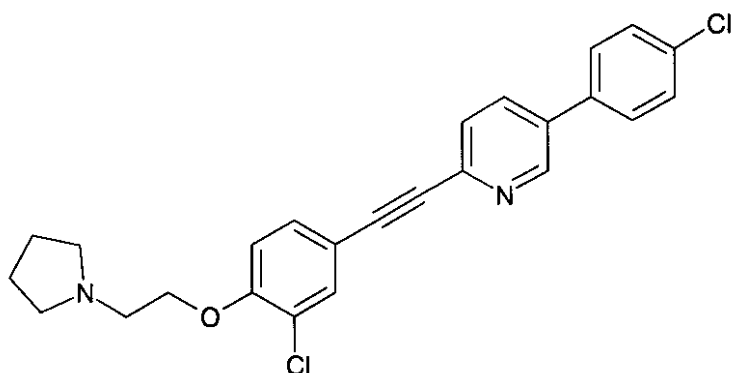
【0 1 6 4】

(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン

【0 1 6 5】

【化 7 3】

(56)



40

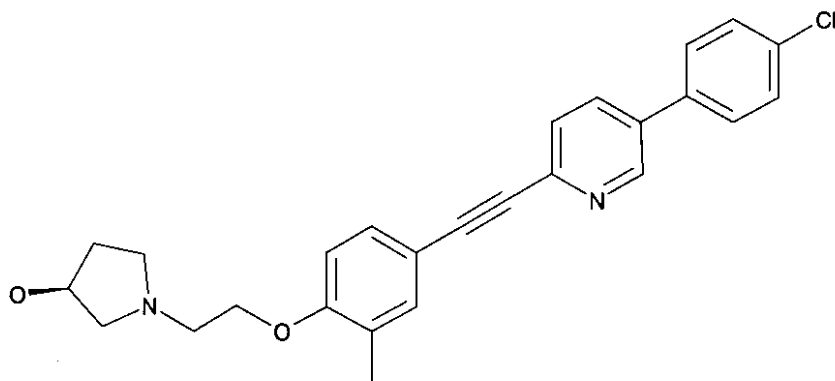
【0 1 6 6】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- [3-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリジン

【0 1 6 7】

【化 7 4】

(57)



10

【0 1 6 8】

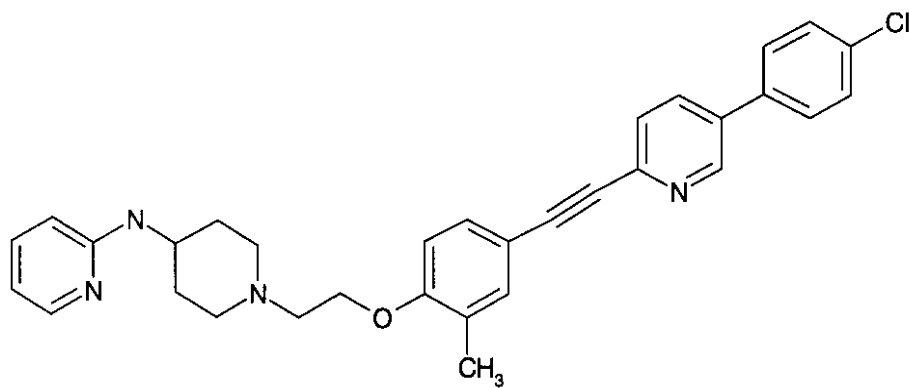
(S)-1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピロリジン-3-オール

20

【0 1 6 9】

【化 7 5】

(58)



30

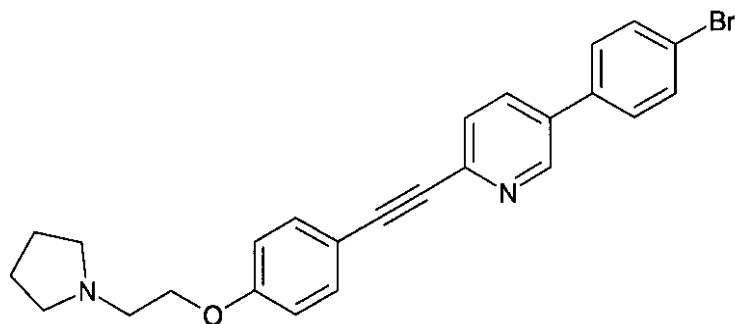
【0 1 7 0】

[1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-イル] -ピリジン-2-イル-アミン

【0 1 7 1】

【化 7 6】

(59)



40

【0 1 7 2】

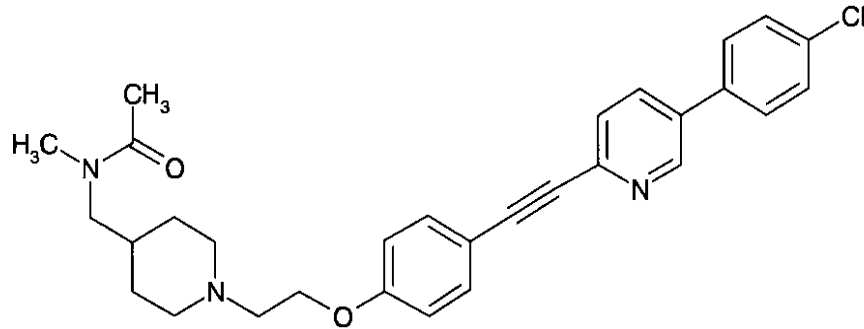
50

5-(4-ブロモ-フェニル)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-
ピリジン

【0173】

【化77】

(60)



10

【0174】

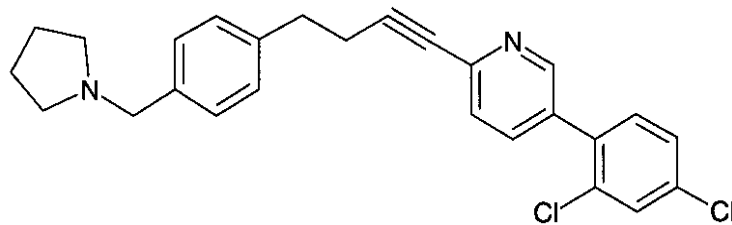
N-[1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-エチル)-ピペリジン-4-イルメチル]-N-メチル-アセトアミド

20

【0175】

【化78】

(61)



30

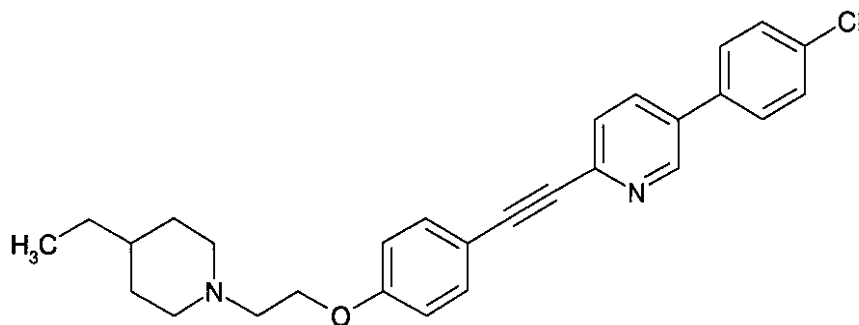
【0176】

5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-イル
エチル]-ピリジン

【0177】

【化79】

(62)



40

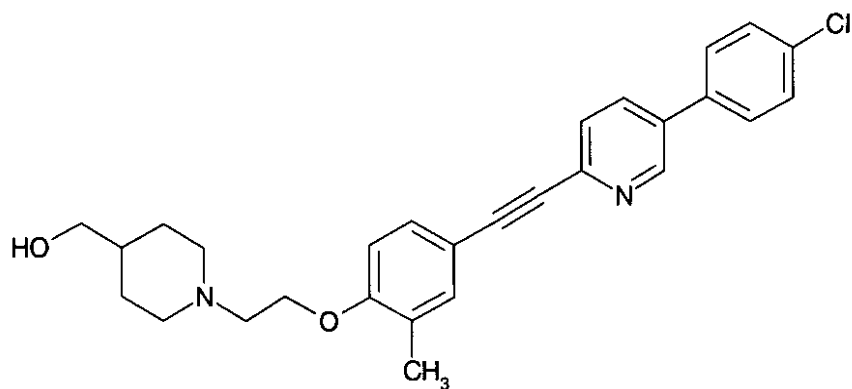
【0178】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[2-(4-エチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニル
エチニル}-ピリジン

【0179】

【化 8 0】

(63)



10

【0 1 8 0】

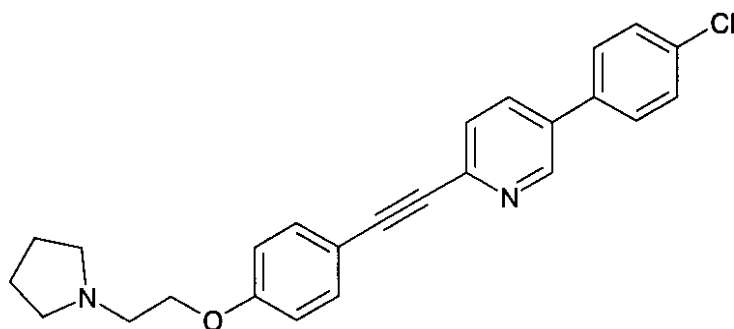
〔1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-イル] -メタノール

20

【0 1 8 1】

【化 8 1】

(64)



30

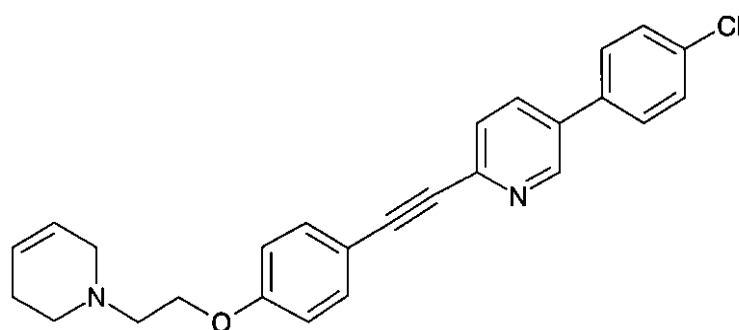
【0 1 8 2】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- [4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリジン

【0 1 8 3】

【化 8 2】

(65)



40

【0 1 8 4】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-エトキシ] -

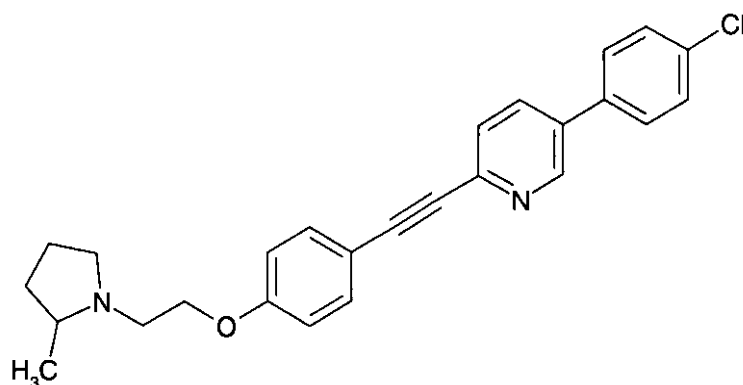
50

フェニルエチニル} -ピリジン

【0185】

【化83】

(66)



10

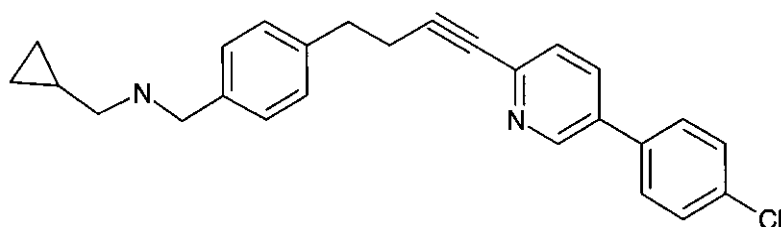
【0186】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(2-メチル-ピロリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン

20

【0187】

【化84】



(67)

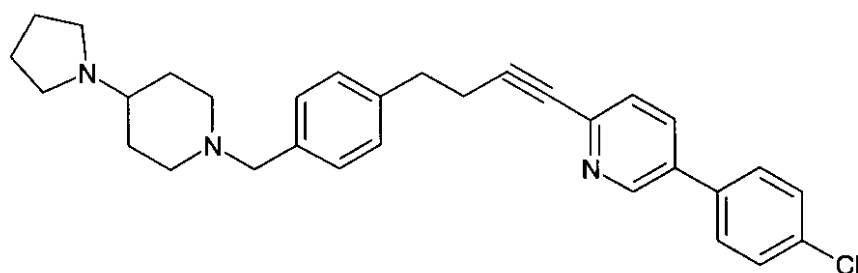
30

【0188】

(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-シクロプロピルメチル-アミン

【0189】

【化85】



(68)

40

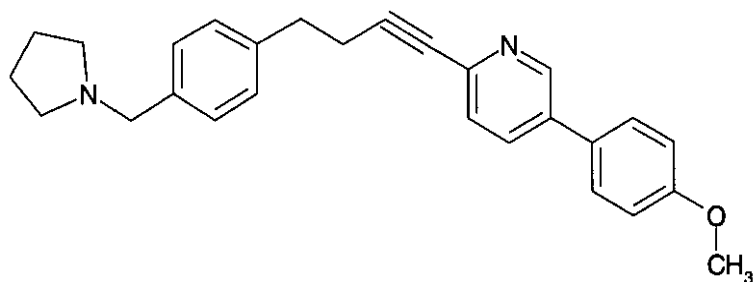
【0190】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [4-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル] -ブト-1-インイル} -ピリジン

【0191】

【化 8 6】

(69)



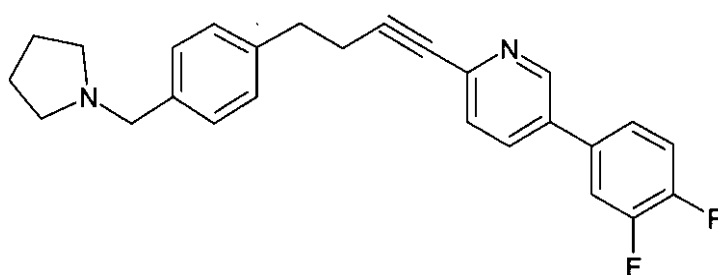
【0192】

5-(4-メトキシ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン

【0193】

【化 8 7】

(70)



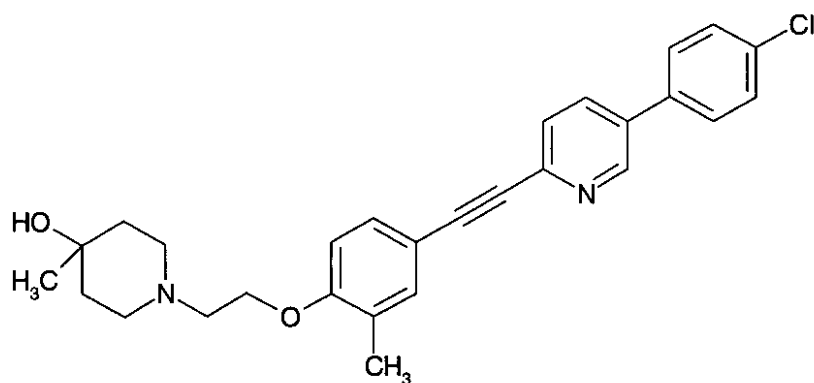
【0194】

5-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン

【0195】

【化 8 8】

(71)



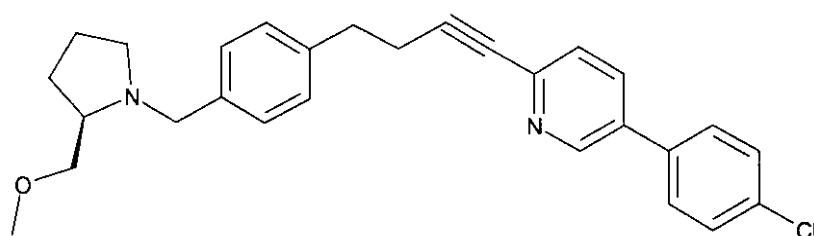
【0196】

1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ}-エチル)-4-メチル-ピペリジン-4-オール

【0197】

【化 8 9】

(72)



10

20

30

40

50

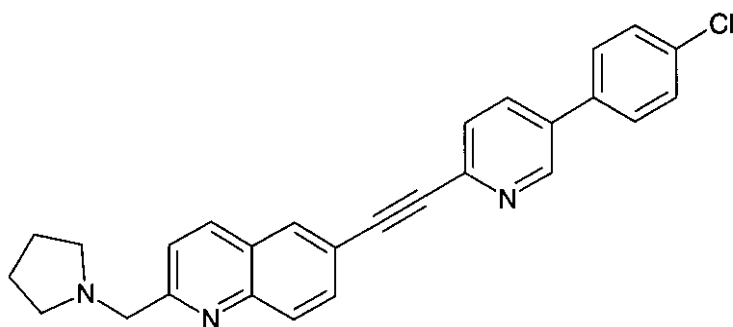
【0198】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [4-((R)-2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル] -ブト-1-インイル} -ピリジン

【0199】

【化90】

(73)



10

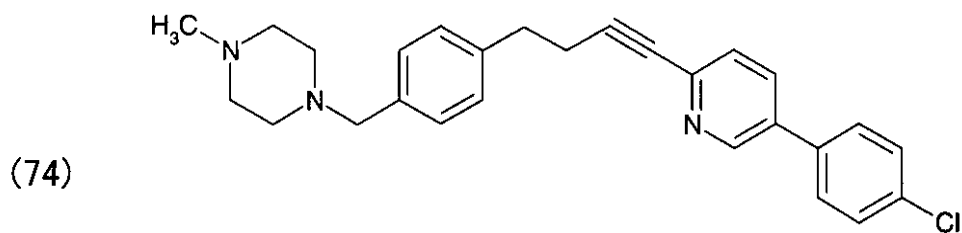
【0200】

6- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-ピロリジン-1-イルメチル-キノリン

20

【0201】

【化91】



(74)

30

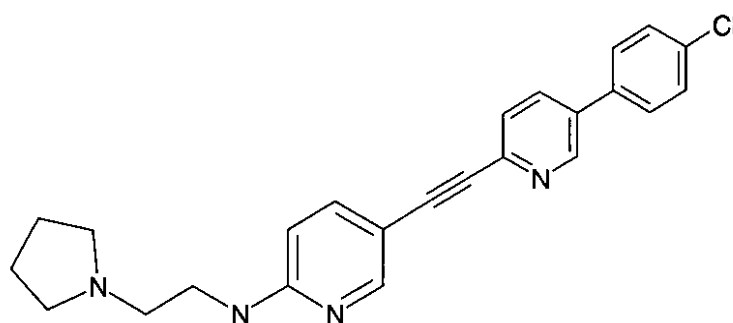
【0202】

1-(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-4-メチル-ピペラジン

【0203】

【化92】

(75)



40

【0204】

{5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -(2-ピ

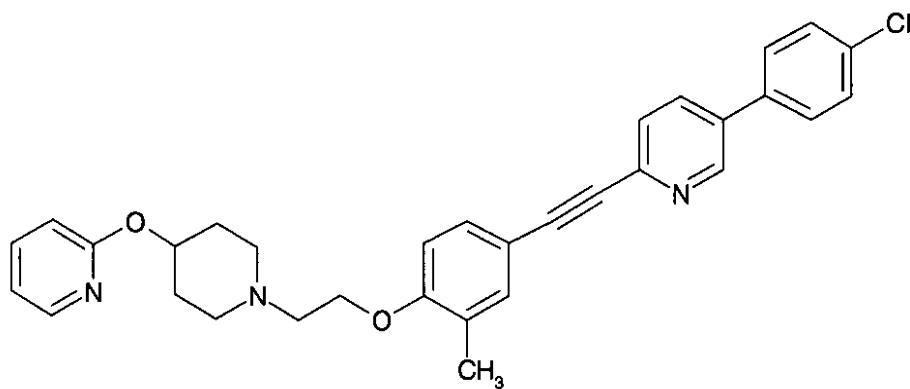
50

ロリジン-1-イル-エチル)-アミン

【0205】

【化93】

(76)



10

【0206】

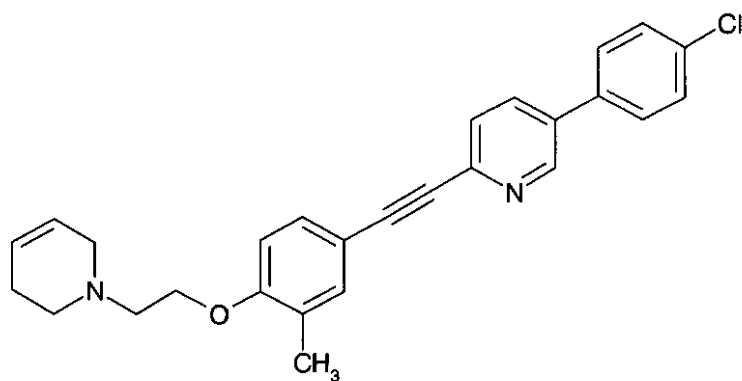
5-(4-クロロ-フェニル)-2-(3-メチル-4-{2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-フェニルエチニル)-ピリジン

20

【0207】

【化94】

(77)



30

【0208】

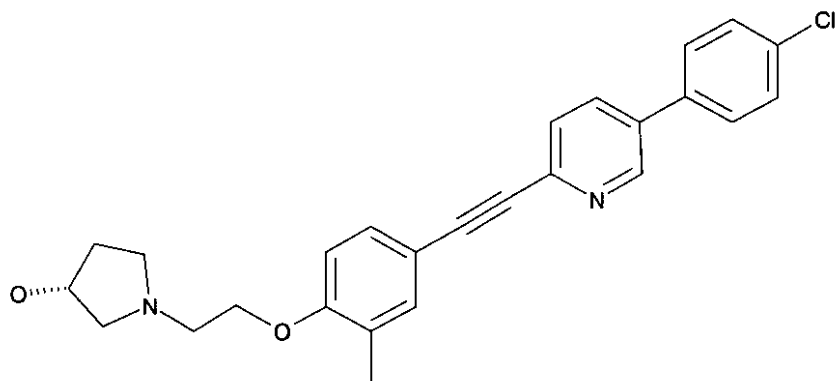
5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-エトキシ]-3-メチル-フェニルエチニル}-ピリジン

40

【0209】

【化 9 5】

(78)



10

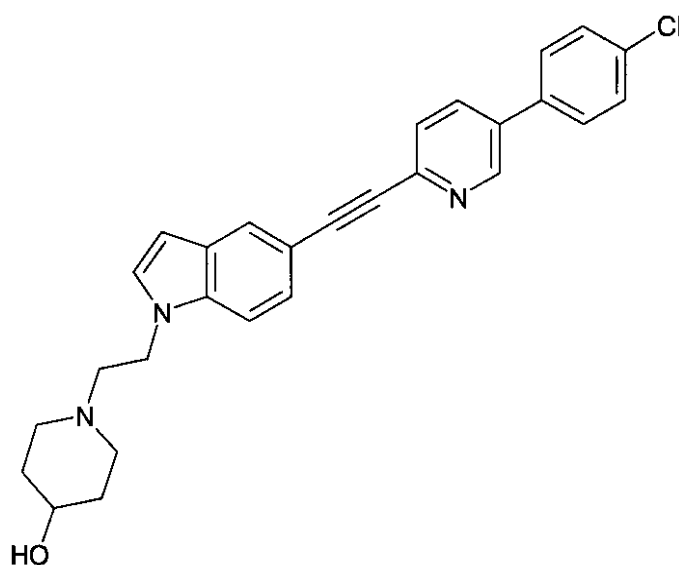
【0 2 1 0】

(R)-1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピロリジン-3-オール

【0 2 1 1】

【化 9 6】

(79)



20

30

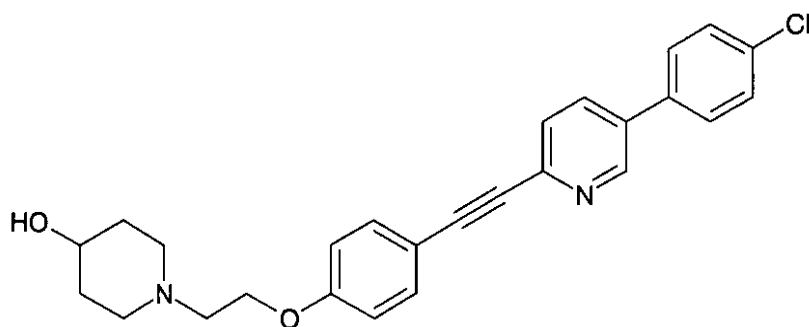
【0 2 1 2】

1-(2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチル)-ピペリジン-4-オール

【0 2 1 3】

【化 9 7】

(80)



40

【0 2 1 4】

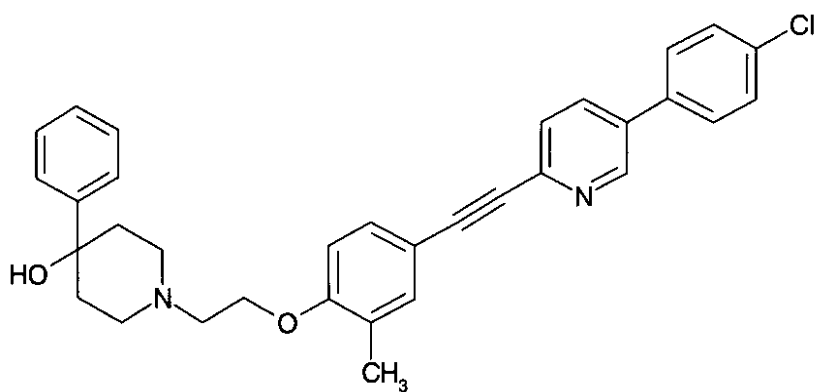
1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-オール

50

【0215】

【化98】

(81)



10

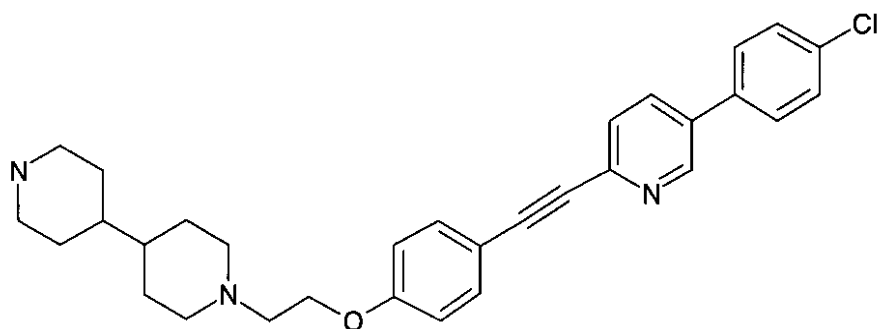
【0216】

1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ } -エチル)-4-フェニル-ピペリジン-4-オール

【0217】

【化99】

(82)



20

【0218】

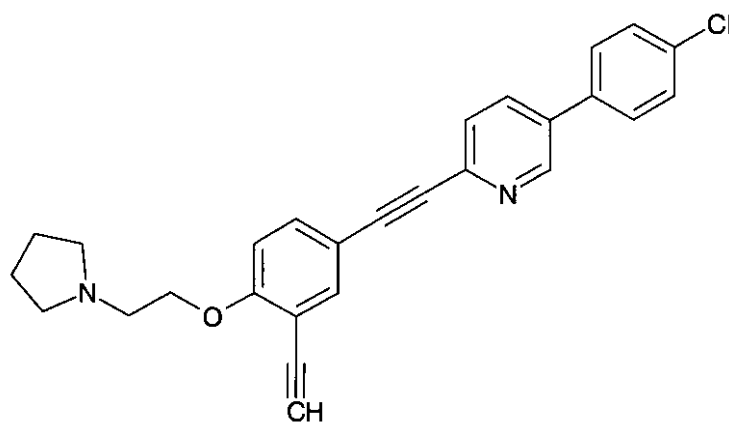
1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)- [4,4'] ビピペリジニル

30

【0219】

【化100】

(83)



40

【0220】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- [3-エチニル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル

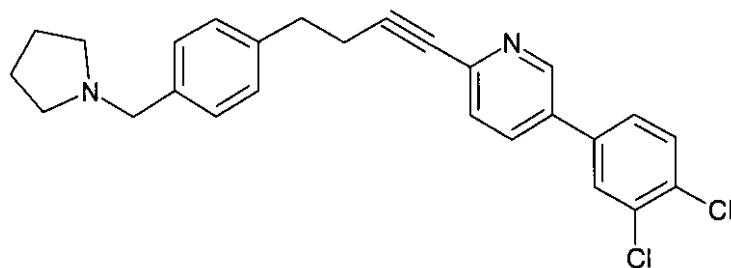
50

エチニル]-ピリジン

【0221】

【化101】

(84)



10

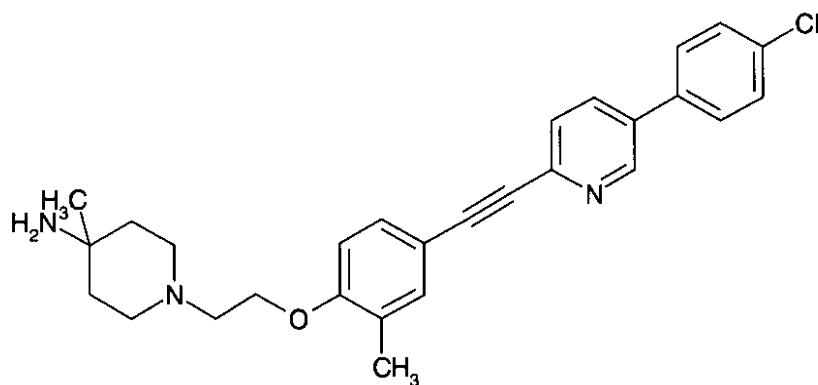
【0222】

5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン

【0223】

【化102】

(85)



20

【0224】

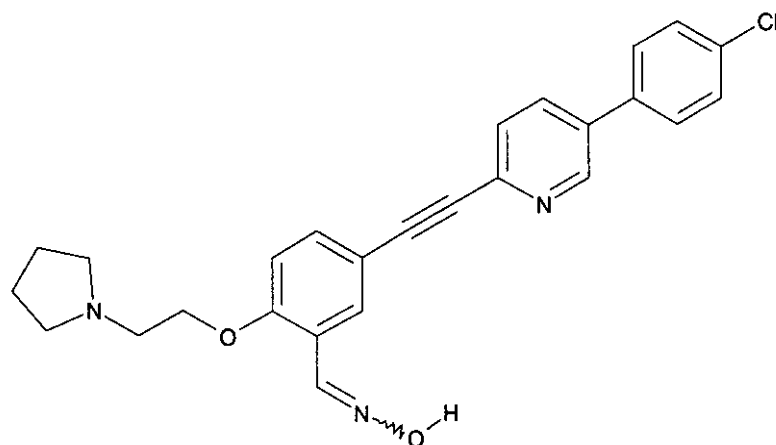
1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ}-エチル)-4-メチル-ピペリジン-4-イルアミン

30

【0225】

【化103】

(86)



40

【0226】

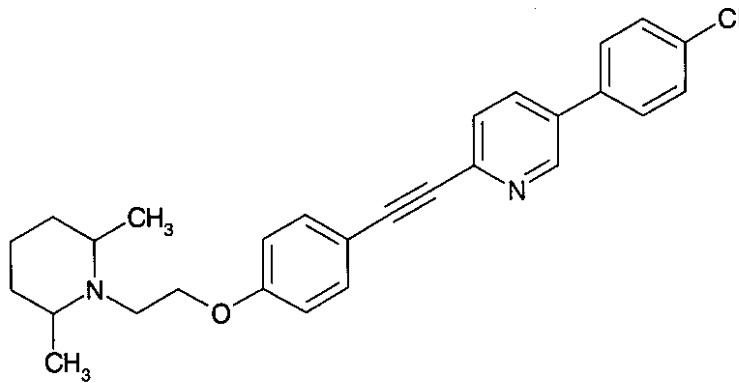
50

5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド-オキシム

【0227】

【化104】

(87)



10

【0228】

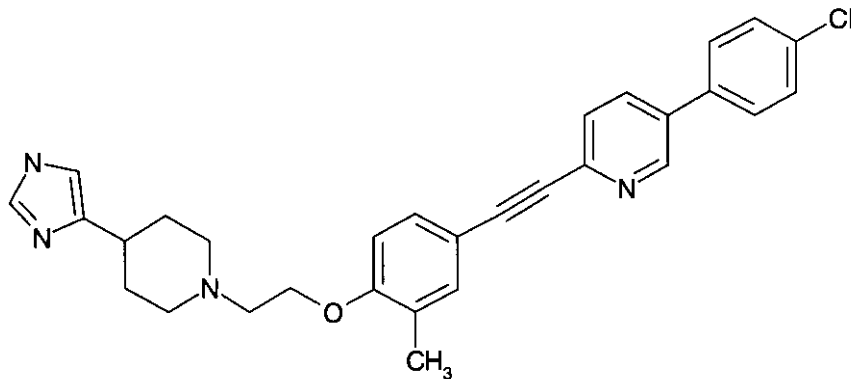
5-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[2-(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル}-ピリジン

【0229】

【化105】

20

(88)



30

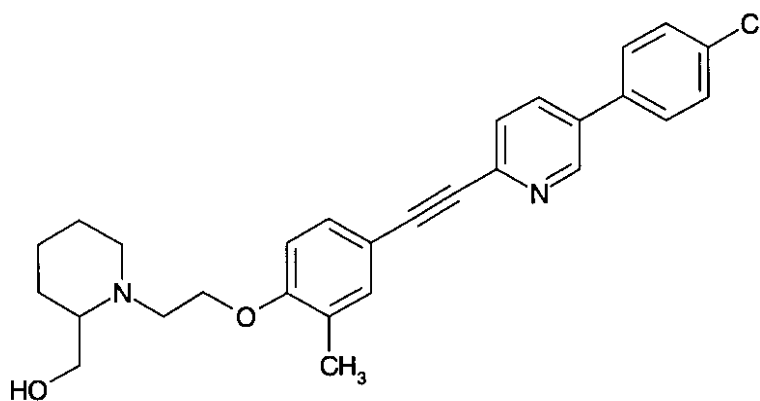
【0230】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-(4-{2-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-3-メチル-フェニルエチニル)-ピリジン

【0231】

【化106】

(89)



40

【0232】

〔1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキ

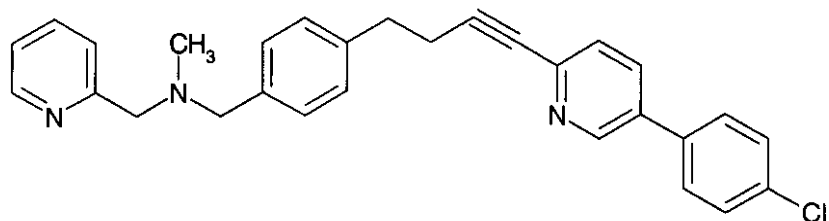
50

シ} -エチル)-ピペリジン-2-イル] -メタノール

【0233】

【化107】

(90)



10

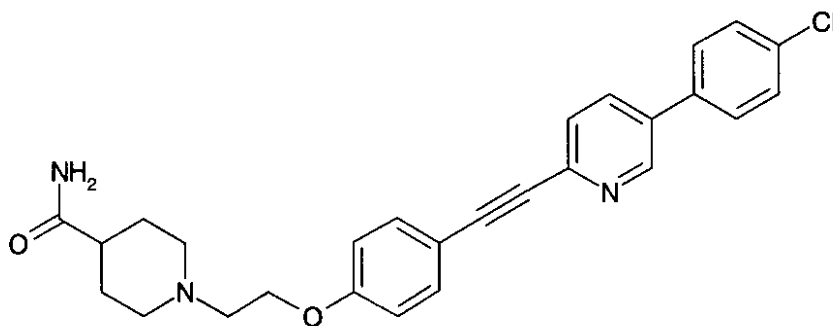
【0234】

(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-
メチル-ピリジン-2-イルメチル-アミン

【0235】

【化108】

(91)



20

【0236】

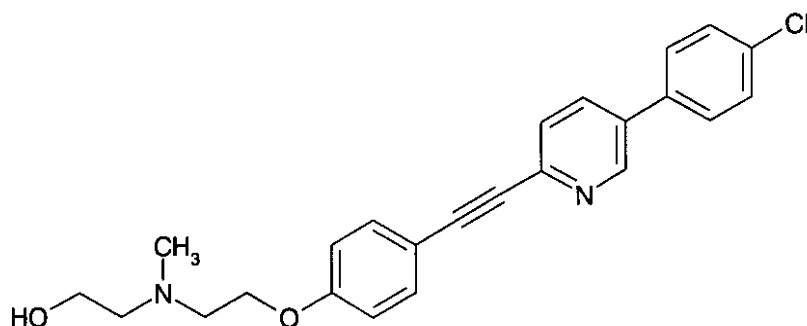
1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル
) -ピペリジン-4-カルボン酸アミド

30

【0237】

【化109】

(92)



40

【0238】

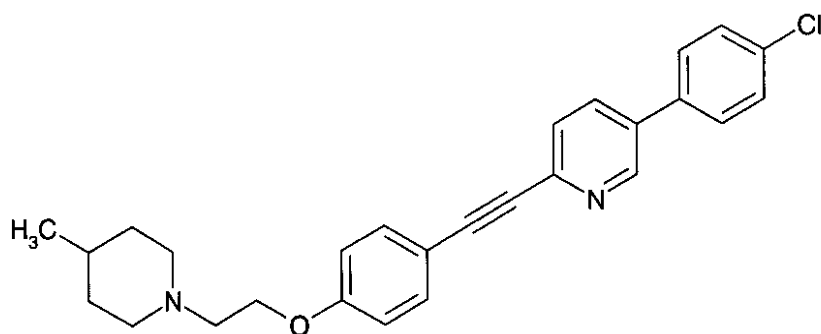
2- [(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-
メチル-アミノ] -エタノール

50

【0239】

【化110】

(93)



10

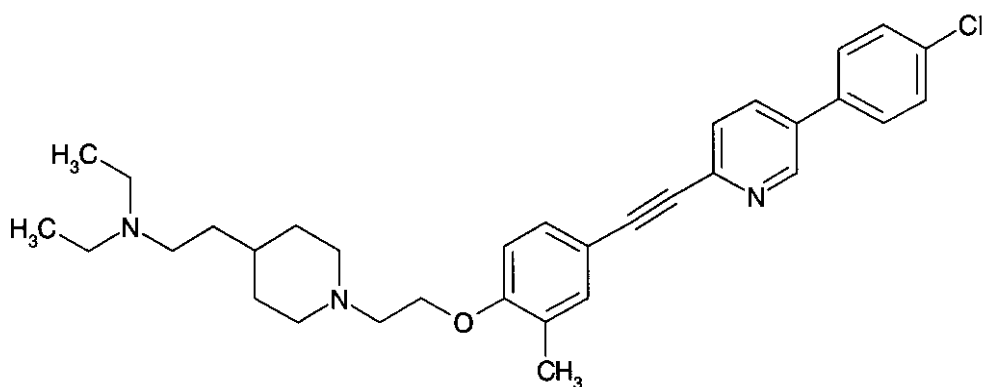
【0240】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン

【0241】

【化111】

(94)



20

【0242】

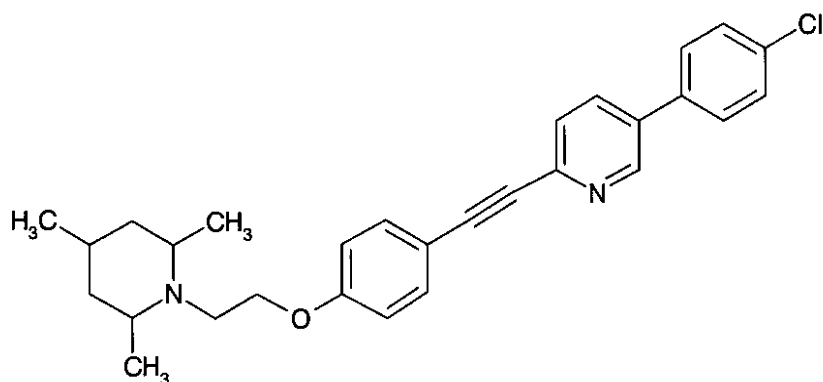
{2- [1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-イル] -エチル} -ジエチル-アミン

30

【0243】

【化112】

(95)



40

【0244】

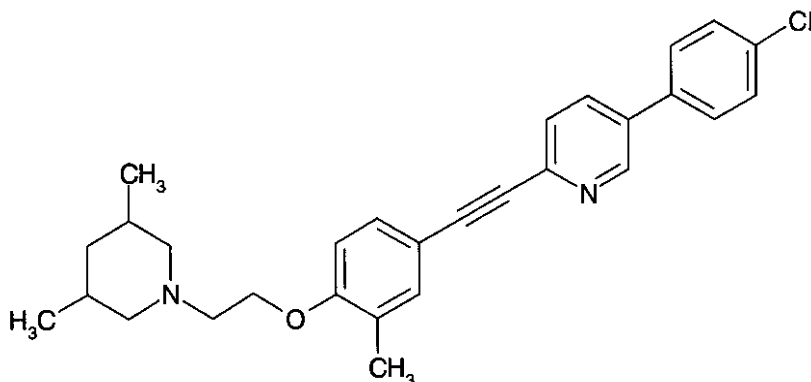
50

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(2,4,6-トリメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン

【0245】

【化113】

(96)



10

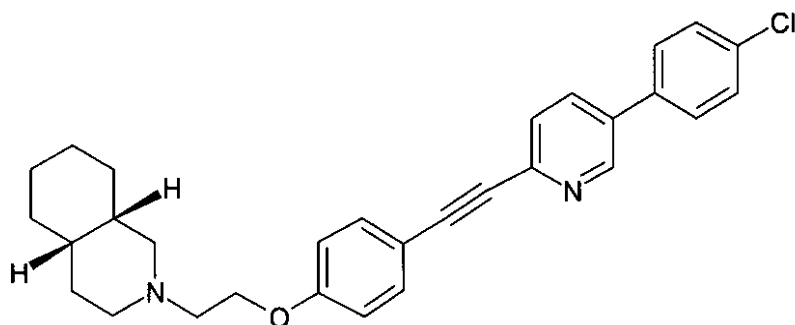
【0246】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -3-メチル-フェニルエチニル} -ピリジン

【0247】

【化114】

(97)



30

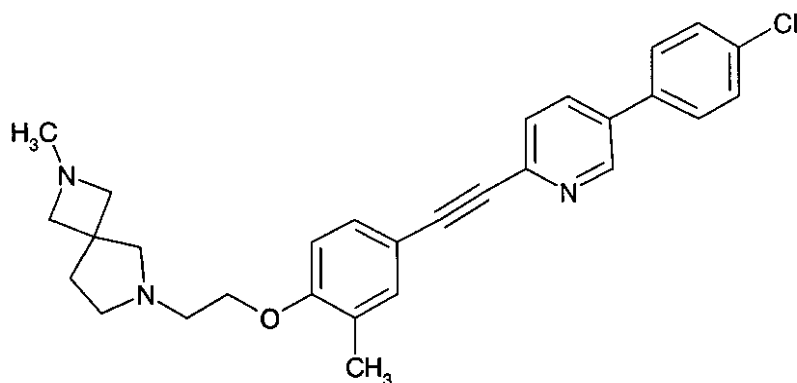
【0248】

シス-2-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-デカヒドロ-イソキノリン

【0249】

【化115】

(98)



40

【0250】

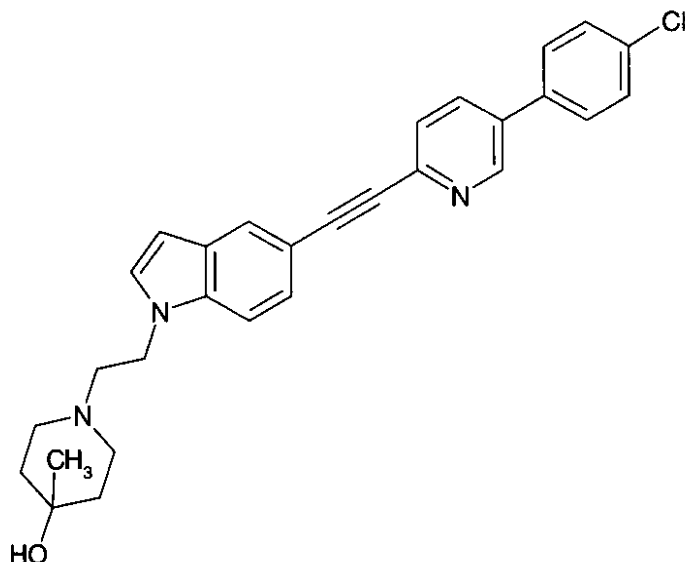
50

6-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ
 } -エチル)-2-メチル-2,6-ジアザ-スピロ [3.4] オクタン

【0251】

【化116】

(99)



10

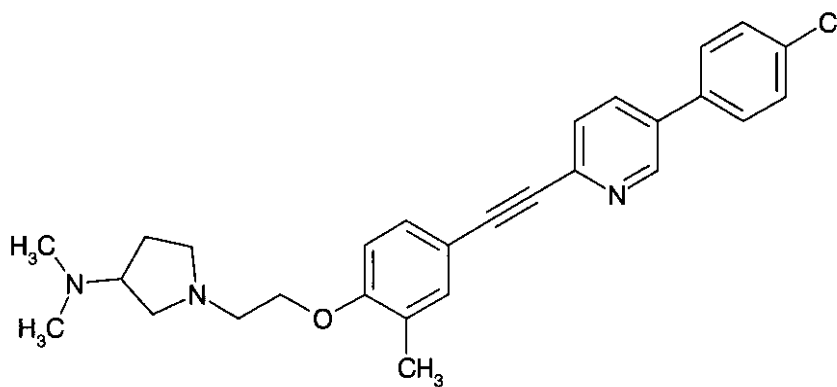
【0252】

1-(2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル}
 -エチル)-4-メチル-ピペリジン-4-オール

【0253】

【化117】

(100)



30

【0254】

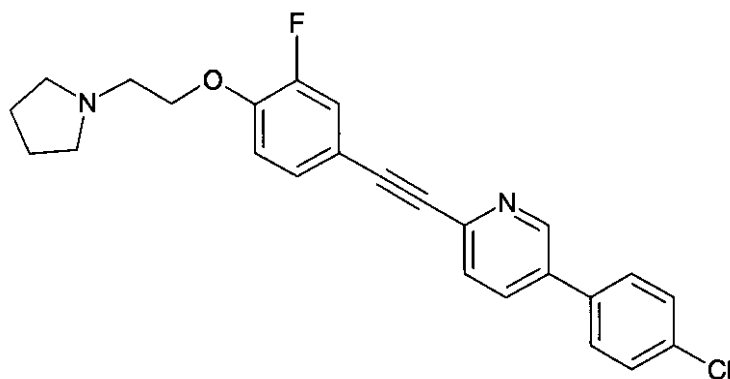
[1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ
 シ} -エチル)-ピロリジン-3-イル] -ジメチル-アミン

【0255】

40

【化 1 1 8】

(101)



10

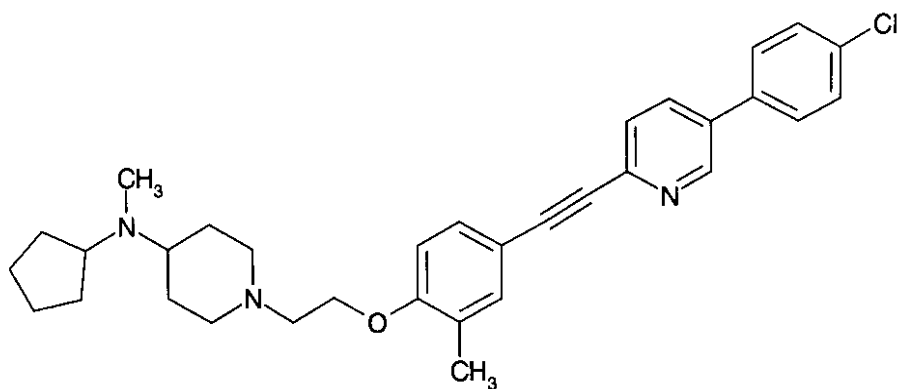
【 0 2 5 6】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-フルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル
エチニル]-ピリジン

【 0 2 5 7】

【化 1 1 9】

(102)



20

【 0 2 5 8】

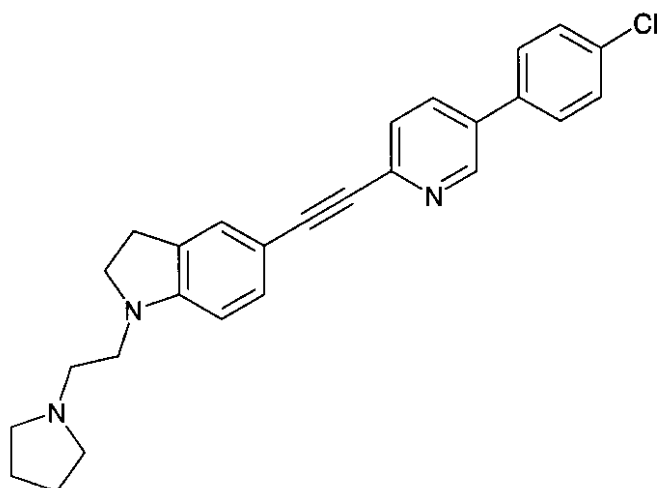
[1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ}-
エチル)-ピペリジン-4-イル]-シクロペンチル-メチル-アミン

30

【 0 2 5 9】

【化 1 2 0】

(103)



40

【 0 2 6 0】

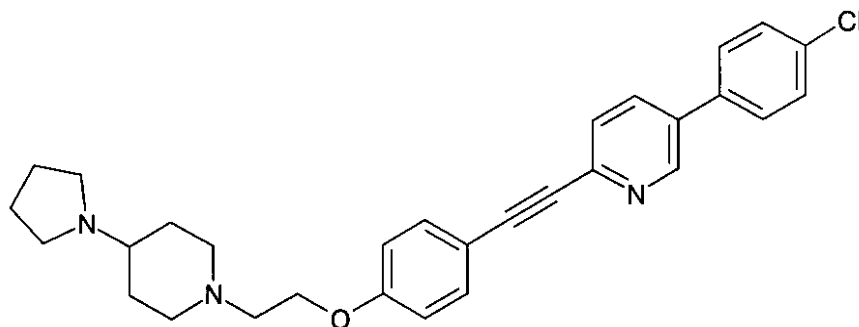
5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-(2-ピロリジン-1-イル-エ
チル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

50

【0261】

【化121】

(104)



10

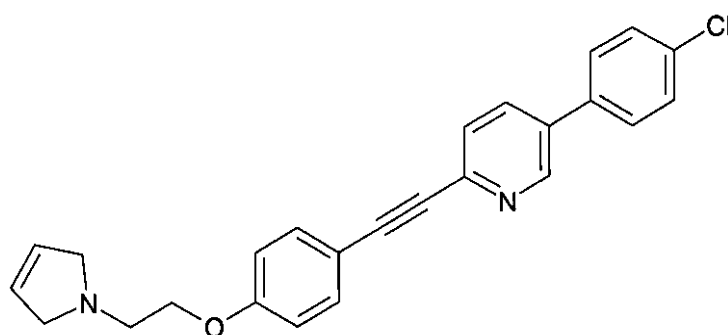
【0262】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン

【0263】

【化122】

(105)



20

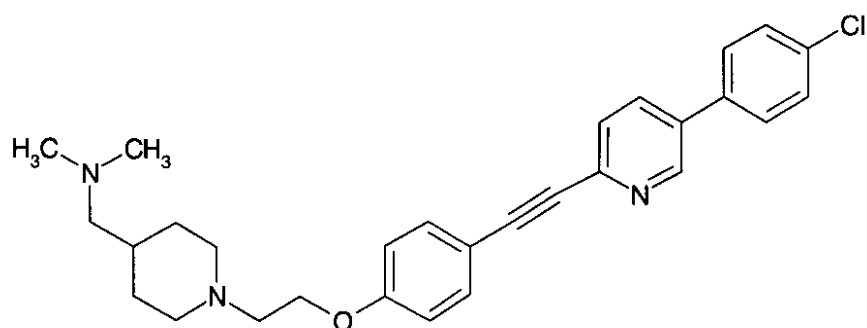
【0264】

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン

【0265】

【化123】

(106)



40

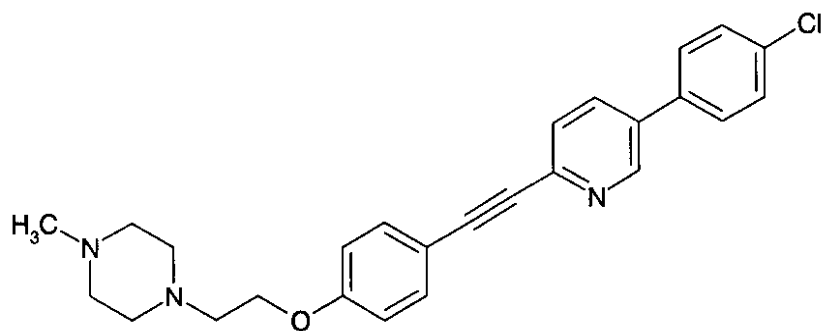
【0266】

[1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-イルメチル] -ジメチル-アミン

【0267】

【化 1 2 4】

(107)



10

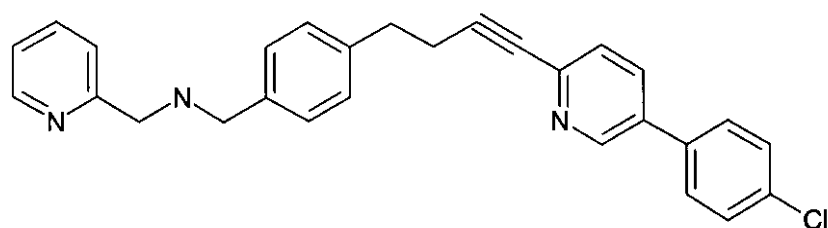
【0 2 6 8】

1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-エチル)-4-メチル-ピペラジン

【0 2 6 9】

【化 1 2 5】

(108)



20

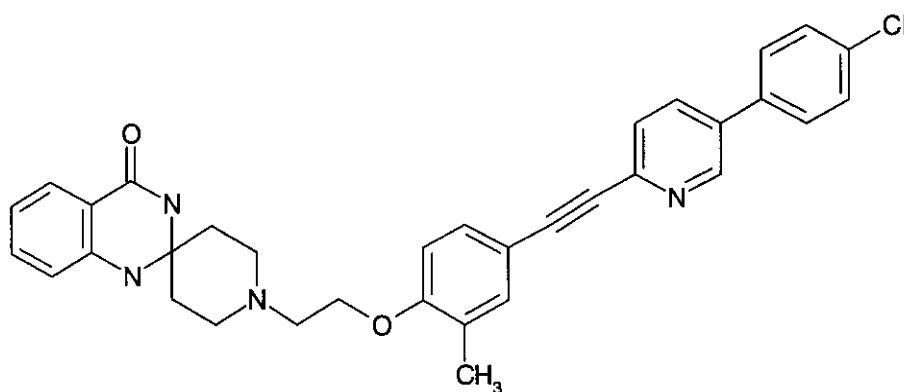
【0 2 7 0】

(4-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-ブト-3-インイル}-ベンジル)-ピリジン-2-イルメチル-アミン

【0 2 7 1】

【化 1 2 6】

(109)



30

【0 2 7 2】

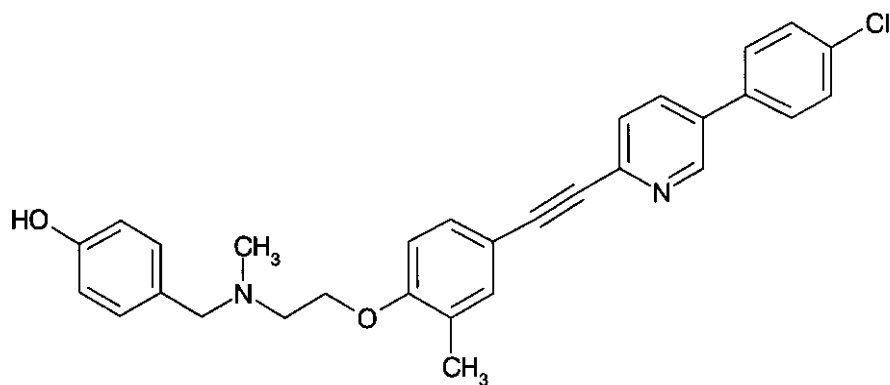
1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ}-エチル)-スピロ[ピペリジン-4,2'(1H')-キナゾリン]-4'(3'H)オン

40

【0 2 7 3】

【化 1 2 7】

(110)



10

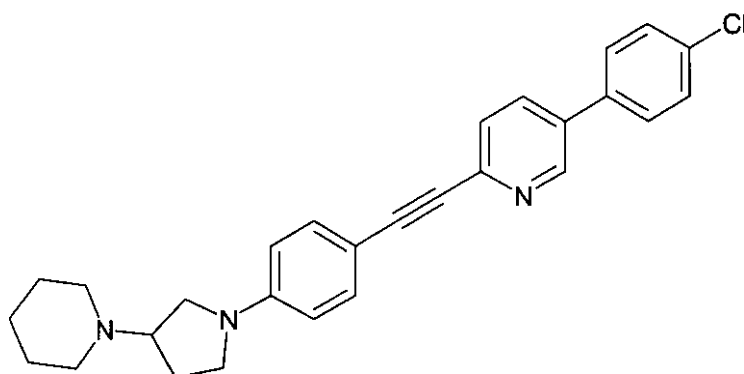
【 0 2 7 4】

4- { [(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-メチル-アミノ] -メチル} -フェノール

【 0 2 7 5】

【化 1 2 8】

(111)



20

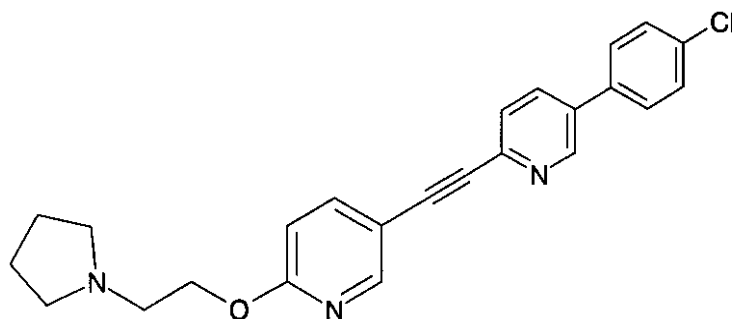
【 0 2 7 6】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(3-ピペリジン-1-イル-ピロリジン-1-イル)-フェニルエチニル]-ピリジン

【 0 2 7 7】

【化 1 2 9】

(112)



40

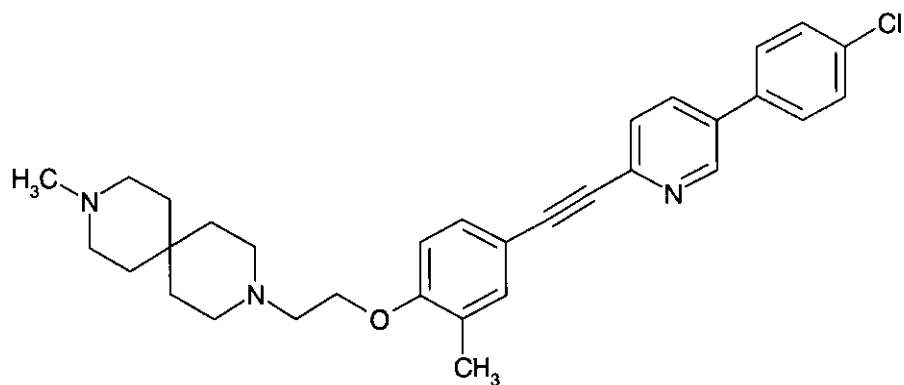
【 0 2 7 8】

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン-5-イル-エチニル]-ピリジン

【 0 2 7 9】

【化 1 3 0】

(113)



10

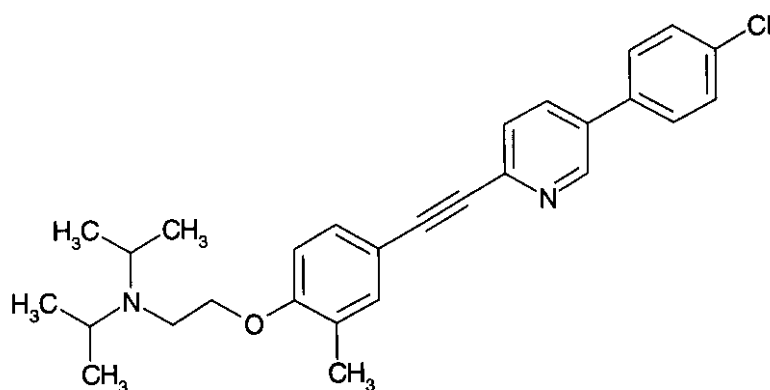
【 0 2 8 0】

3-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ } -エチル)-9-メチル-3,9-ジアザ-スピロ [5.5] ウンデカン

【 0 2 8 1】

【化 1 3 1】

(114)



20

【 0 2 8 2】

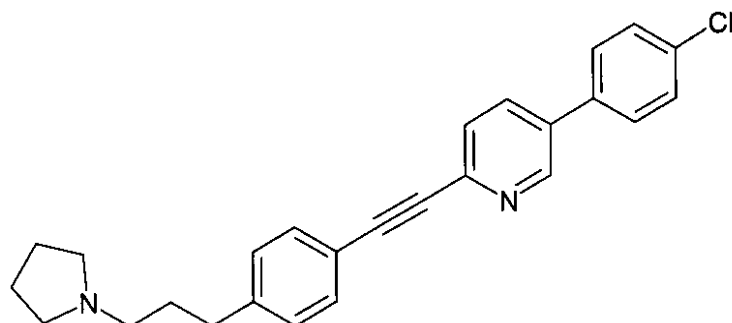
(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ } -エチル)-ジイソプロピル-アミン

30

【 0 2 8 3】

【化 1 3 2】

(115)



40

【 0 2 8 4】

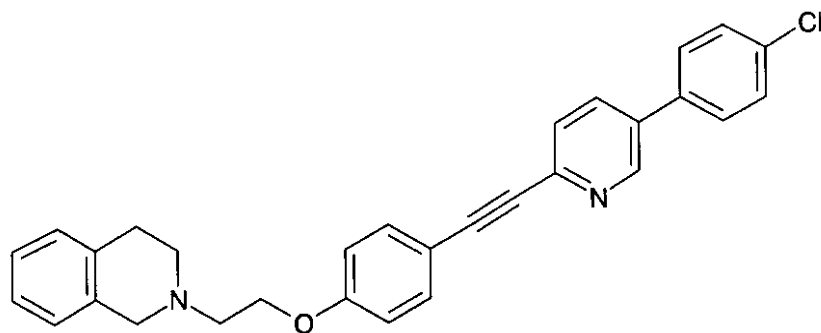
5-(4-クロロ-フェニル)-2- [4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-フェニルエチニル] -ピリジン

【 0 2 8 5】

50

【化 1 3 3】

(116)



10

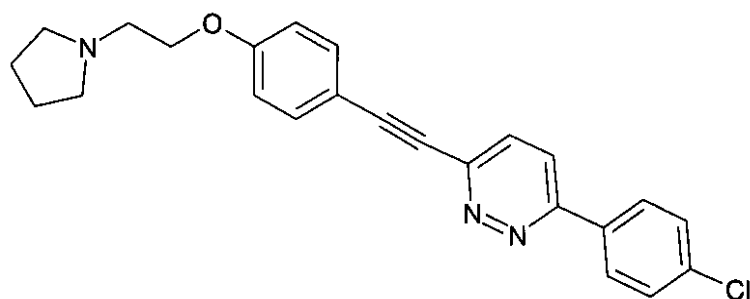
【0 2 8 6】

2-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン

【0 2 8 7】

【化 1 3 4】

(117)



20

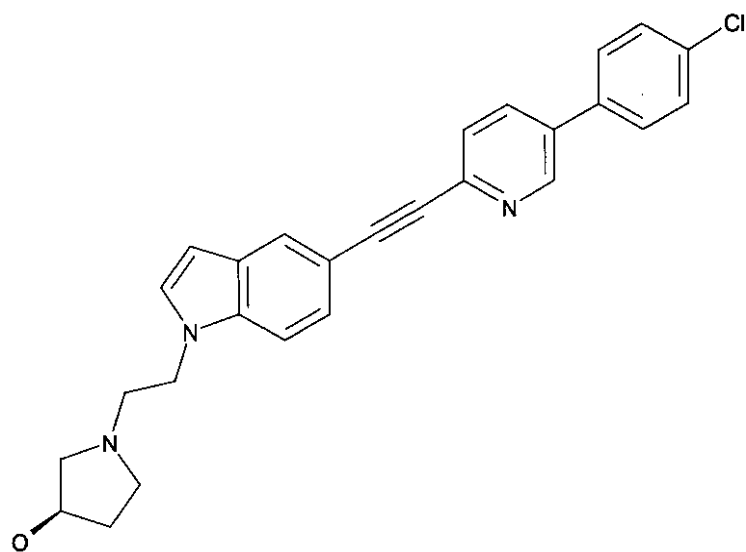
【0 2 8 8】

3-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリダジン

【0 2 8 9】

【化 1 3 5】

(118)



40

【0 2 9 0】

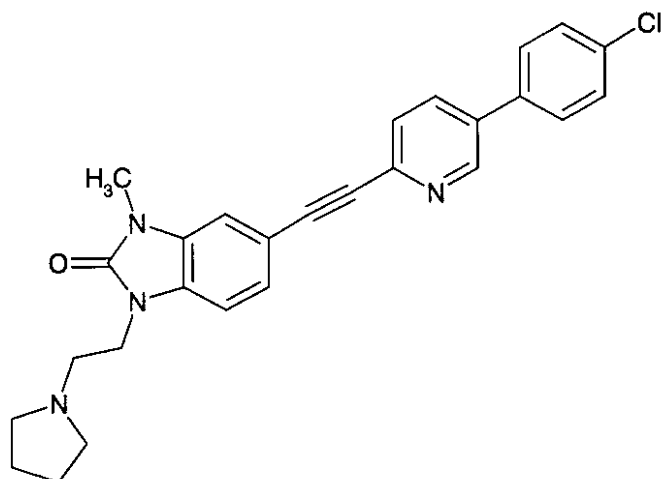
(R)-1-(2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチル)-ピロリジン-3-オール

【0 2 9 1】

50

【化 1 3 6】

(119)



10

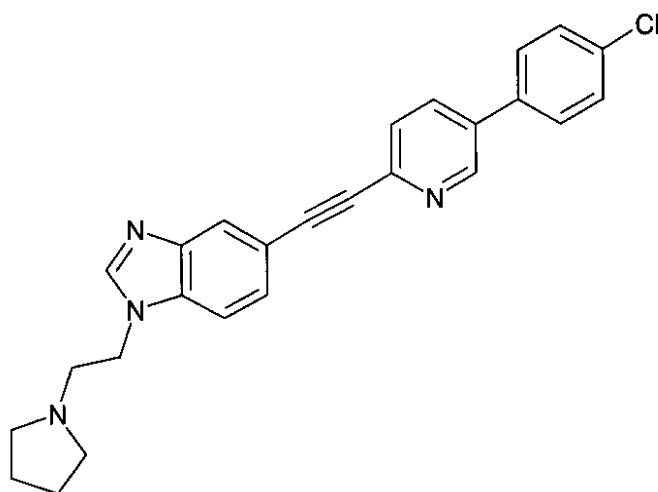
【0 2 9 2】

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

【0 2 9 3】

【化 1 3 7】

(120)



20

30

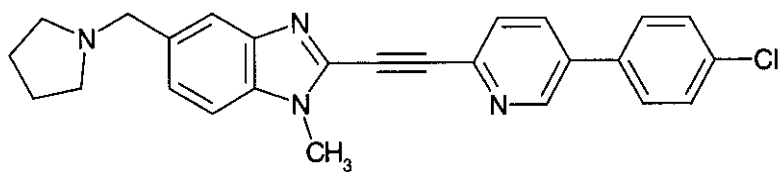
【0 2 9 4】

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンゾイミダゾール

【0 2 9 5】

【化 1 3 8】

(121)



40

【0 2 9 6】

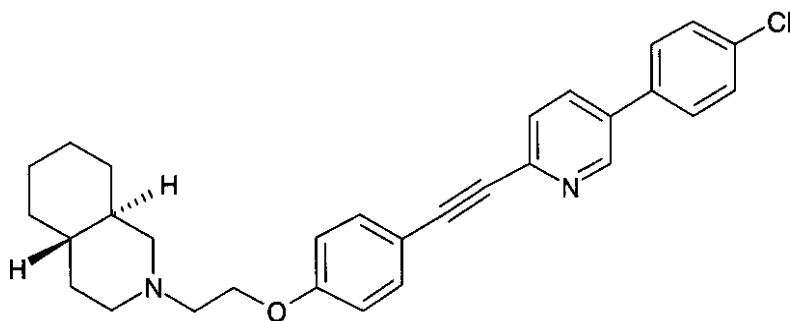
2-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-メチル-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール

50

【0297】

【化139】

(122)



10

【0298】

トランス-2-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-デカヒドロ-イソキノリン

(これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及びこれらの塩を含む)。

本発明の化合物を記載するのに先に使用され、また以下に使用される幾つかの表現が今更に十分に定義される。

ハロゲンという用語は F、Cl、Br 及び I、特に F、Cl 及び Br の中から選ばれた原子を表す。

C_{1-n} -アルキル (n は 3~8 の値を有する) という用語は、1~n 個の C 原子を有する飽和、分岐又は非分岐炭化水素基を表す。このような基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソ-ヘキシル等が挙げられる。

20

C_{1-n} -アルキレン (n は 1~8 の値を有してもよい) という用語は、1~n 個の C 原子を有する飽和、分岐又は非分岐炭化水素ブリッジを表す。このような基の例として、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂-CH₂-)、1-メチル-エチレン(-CH(CH₃)-CH₂-)、1,1-ジメチル-エチレン(-C(CH₃)₂-CH₂-)、n-プロプ-1,3-イレン(-CH₂-CH₂-CH₂-)、1-メチルプロプ-1,3-イレン(-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-)、2-メチルプロプ-1,3-イレン(-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-)等だけでなく、相当する鏡対称形態が挙げられる。

30

C_{2-n} -アルケニル (n は 3~6 の値を有する) という用語は、2~n 個の C 原子及び少なくとも一つの C=C-二重結合を有する分岐又は非分岐炭化水素基を表す。このような基の例として、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソ-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

C_{2-n} -アルキニル (n は 3~6 の値を有する) という用語は、2~n 個の C 原子及び C≡C 三重結合を有する分岐又は非分岐炭化水素基を表す。このような基の例として、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、イソ-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-メチル-1-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、3-メチル-2-ブチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。

40

【0299】

C_{1-n} -アルコキシという用語は C_{1-n} -アルキル-O-基 (C_{1-n} -アルキルは先に定義されたとおりである) を表す。このような基の例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソ-ペントキシ、ネオ-ペントキシ、tert-ペントキシ、n-ヘキソキシ、イソ-ヘキソキシ等が挙げられる。

C_{1-n} -アルキルチオという用語は C_{1-n} -アルキル-S-基 (C_{1-n} -アルキルは先に定義されたとおりである) を表す。このような基の例として、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピル

50

チオ、イソ-プロピルチオ、n-ブチルチオ、イソ-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソ-ペンチルチオ、ネオ-ペンチルチオ、tert-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソ-ヘキシルチオ等が挙げられる。

C_{1-n} -アルキルカルボニルという用語は C_{1-n} -アルキル-C(=O)-基 (C_{1-n} -アルキルは先に定義されたとおりである)を表す。このような基の例として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソ-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソ-ブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、イソ-ペンチルカルボニル、ネオ-ペンチルカルボニル、tert-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、イソ-ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

C_{3-n} -シクロアルキルという用語は3～n個のC原子を有する飽和モノ-、ビ-、トリ-又はスピロ炭素環式基を表す。このような基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビシクロ〔3.2.1〕オクチル、スピロ〔4.5〕デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が挙げられる。 C_{3-7} -シクロアルキルという用語は飽和単環式基を含むことが好ましい。

C_{5-n} -シクロアルケニルという用語は5～n個のC原子を有するモノ不飽和モノ-、ビ-、トリ-又はスピロ炭素環式基を表す。このような基の例として、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル等が挙げられる。

C_{3-n} -シクロアルキルカルボニルという用語は C_{3-n} -シクロアルキル-C(=O)基 (C_{3-n} -シクロアルキルは先に定義されたとおりである)を表す。

【0300】

アリールという用語は炭素環式、芳香族環系、例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、インデニル、ペンタレニル、アズレニル、ビフェニレニル等を表す。“アリール”の特に好ましい意味はフェニルである。シクロ- C_{3-7} -アルキレンイミノという用語は3～7個のメチレン単位だけでなく、イミノ基を有する4～7員環を表し、その分子の残部への結合はイミノ基を介してなされる。

シクロ- C_{3-7} -アルキレンイミノ-カルボニルという用語はイミノ基を介してカルボニル基に結合されている先に定義されたシクロ- C_{3-7} -アルキレンイミノ環を表す。

この出願に使用されるヘテロアリールという用語は少なくとも1個のC原子に加えてN、O及び／又はSから選ばれた1個以上のヘテロ原子を含む複素環の、芳香族環系を表す。このような基の例はフラニル、チオフエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,3,5-トリアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、テトラゾリル、チアジアジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル（チアナフテニル）、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、プリニル、キナゾリニル、キノジリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アゼピニル、ジアゼピニル、アクリジニル等である。また、ヘテロアリールという用語は部分水素化された複素環の、芳香族環系、特に先にリストされたものを含む。このような部分水素化された環系の例は2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ピロリニル、ピラゾリニル、インドリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゼピニル等である。ヘテロアリールはヘテロ芳香族の単環式又は二環式の環系を表すことが特に好ましい。

【0301】

アリール- C_{1-n} -アルキル、ヘテロアリール- C_{1-n} -アルキル等の如き用語はアリール基又

はヘテロアリール基で置換されている、先に定義されたような、 C_{1-n} -アルキルを表す。

先に示された用語の多くが式又は基の定義に繰り返して使用されてもよく、夫々の場合に互いに独立に、先に示された意味の一つを有する。

特に基Cyの定義に使用される、例えば、“不飽和炭素環式基”又は“不飽和複素環基”という用語は、完全不飽和基に加えて、相当する部分不飽和基、特にモノ-及びジ不飽和基を含む。

この出願に使用される“必要により置換されていてもよい”という用語はこうして表示された基が置換されておらず、又は明記された置換基により一置換もしくは多置換されていることを示す。当該基が多置換されている場合、置換基は同じであってもよく、また異なっている場合もよい。

存在するカルボキシ基のH原子又はN原子に結合されたH原子（イミノ基又はアミノ基）は夫々の場合に生体内で開裂し得る基により置換されていてもよい。N原子から生体内で開裂し得る基は、例えば、ヒドロキシ基、アシル基、例えば、ベンゾイル基もしくはピリジノイル基又は C_{1-16} -アルカノイル基、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブタノイル基、ペンタノイル基もしくはヘキサノイル基、アリルオキシカルボニル基、 C_{1-16} -アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert.ブトキシカルボニル基、ペントキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、ノニルオキシカルボニル基、デシルオキシカルボニル基、ウンデシルオキシカルボニル基、ドデシルオキシカルボニル基もしくはヘキサデシルオキシカルボニル基、フェニル- C_{1-6} -アルコキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェニルエトキシカルボニル基もしくはフェニルプロポキシカルボニル基、 C_{1-3} -アルキルスルホニル- C_{2-4} -アルコキシカルボニル基、 C_{1-3} -アルコキシ- C_{2-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルコキシカルボニル基又は $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ 基（式中、

R_e は C_{1-8} -アルキル基、 C_{5-7} -シクロアルキル基、フェニル基又はフェニル- C_{1-3} -アルキル基を表し、

R_f は水素原子、 C_{1-3} -アルキル基、 C_{5-7} -シクロアルキル基又はフェニル基を表し、かつ

R_g は水素原子、 C_{1-3} -アルキル基又は $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ 基（式中、 $R_e \sim R_g$ は先に定義されたとおりである）を表す）

を意味し、

更にフタルイミド基がアミノ基について可能であり、上記エステル基はまた生体内でカルボキシ基に変換し得る基として使用し得る。

【0302】

上記残基及び置換基は記載されたようにフッ素により一置換又は多置換されていてもよい。好ましいフッ素化されたアルキル基はフルオロメチル、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルである。好ましいフッ素化されたアルコキシ基はフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシである。好ましいフッ素化されたアルキルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基はトリフルオロメチルスルフィニル及びトリフルオロメチルスルホニルである。

本発明の一般式Iの化合物は酸基、主としてカルボキシ基を有してもよく、かつ／又は塩基性基、例えば、アミノ官能基を有してもよい。それ故、一般式Iの化合物は分子内塩として、また医薬上使用できる無機酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸もしくは有機酸（例えば、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸又は酢酸）との塩として、又は医薬上使用できる塩基、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物もしくは炭酸塩、水酸化亜鉛もしくは水酸化アンモニウム又は有機アミン、例えば、トリエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミンとの塩として存在してもよい。

本発明の化合物は原則として知られている合成の方法を使用して得られてもよい。化合物は以下に更に十分に記載される本発明の調製の方法により得られることが好ましい。

以下の二つの反応プランA及びBは本発明の化合物A.5及びB.5（式中、 R^1 、 R^2 、X、Y

、Z、W、A及びBは前記意味の一つを有する)の合成を説明する。反応プランAにおいて、基Yはアリール基又はヘテロアリール基を表し、一方、反応プランBにおいて、基Aはアリール基又はヘテロアリール基を表す。Halは塩素、臭素又はヨウ素、特に臭素又はヨウ素、特に好ましくはヨウ素を表す。

【0303】

一般反応プランAによれば、ハロゲン化合物A.1が、好適な溶媒中で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で保護ガス雰囲気下で約1.5:1~1:1.5のモル比でアルキン化合物A.2と反応させられる。ヨウ化銅(I)の好ましい量は遊離体A.1を基準として1~15モル%、特に5~10モル%の範囲である。好適なパラジウム触媒は、例えば、Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃、Pd(OAc)₂、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(CH₃CN)₂Cl₂、Pd(dppf)Cl₂である。パラジウム触媒は遊離体A.1を基準として1~15モル%、特に5~10モル%の量で使用されることが好ましい。

10

好適な塩基は特にアミン、例えば、トリエチルアミン又はエチルジイソプロピルアミンだけでなく、Cs₂CO₃である。塩基は遊離体A.1を基準として少なくとも等モル量、過剰で、又は同様に溶媒として使用されることが好ましい。その他の好適な溶媒はジメチルホルムアミド又はエーテル、例えば、テトラヒドロフラン(これらの混合物を含む)である。反応は約20℃から90℃までの温度範囲で約2時間から24時間の期間にわたって行なわれる。

得られたアルキン化合物A.3が直接に、又は予め精製後にメタンスルホン酸クロリドと反応させられてメタンスルホネート誘導体A.4を生成する。必要とされる反応条件はそのようなものとして当業者に知られている。有利な溶媒はハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタンである。好適な反応温度は通常0~30℃の範囲である。

20

好適な溶媒に溶解された、メタンスルホネート誘導体A.4又は精製メタンスルホネート誘導体A.4を含む反応溶液が、アミンH-NR¹R²と反応させられて最終生成物A.5を得、次いで必要により精製されてもよい。アミンH-NR¹R²が別の一級又は二級アミン官能基を有する場合、これは文献により知られている方法を使用して保護基(これは反応が終了した後再度開裂し得る)により前もって保護されることが有利である。こうして得られた生成物は、例えば、相当する酸との反応により塩形態に変換されてもよい。誘導体A.4対アミン化合物の好ましいモル比は1.5:1から1:1.5までの範囲である。好適な溶媒はジメチルホルムアミド又はエーテル、例えば、テトラヒドロフラン(これらの混合物を含む)である。生成物A.5を得るための反応は約20~90℃の温度範囲で行なわれることが有利である。反応プランA:

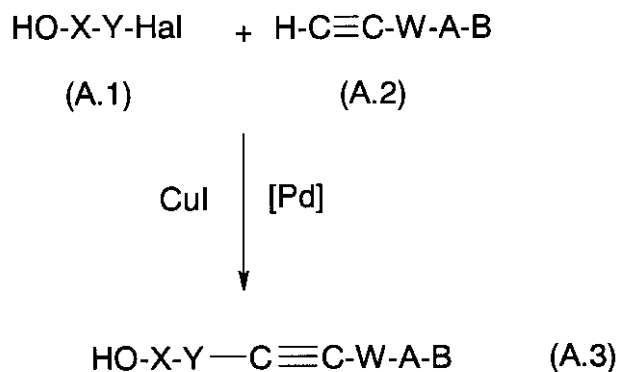
30

40

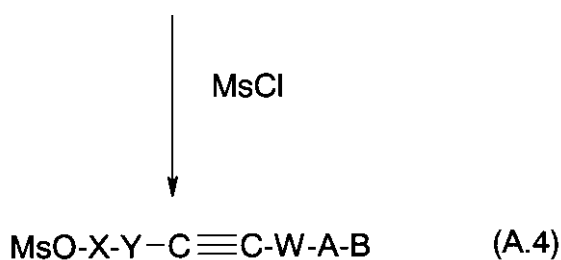
【0304】

50

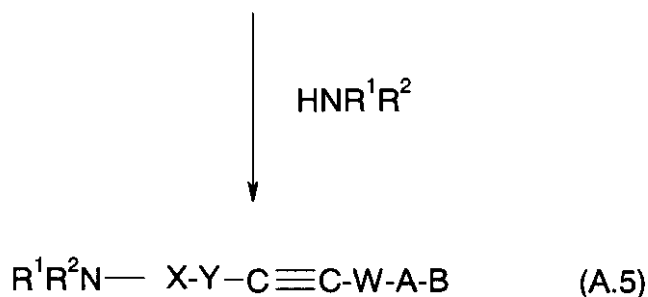
【化 1 4 0】



10



20



30

【0 3 0 5】

反応プラン B によれば、ハロゲン化合物 B.2 が保護ガス雰囲気下で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で好適な溶媒中で約 1.5:1~1:1.5 のモル比でアルキン化合物 B.1 と反応させられる。触媒、塩基及び溶媒を含む、好適な反応条件の詳細が反応プラン A の記載に見られる。

得られたアルキン化合物 B.3 が直接に、又は予め精製後にメタンスルホン酸クロリドと反応させられて、メタンスルホネート誘導体 B.4 を生成する。必要とされる反応条件は反応プラン A に関する記載に再度見られる。

好適な溶媒に溶解された、メタンスルホネート誘導体 B.4、又は精製メタンスルホネート誘導体 B.4 を含む反応溶液が、アミン $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ と反応させられて最終生成物 B.5 を得、次いで必要により精製されてもよい。もう一度、反応プラン A に関する備考が適用される。

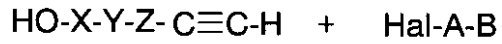
40

反応プラン B :

【0 3 0 6】

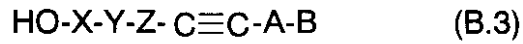
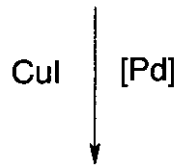
50

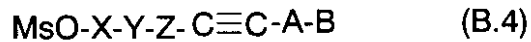
【化 1 4 1】

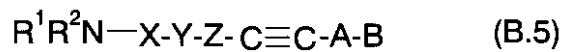


(B.1)

(B.2)



$$\downarrow \text{MsCl}$$


$$\downarrow \text{HNR}^1\text{R}^2$$


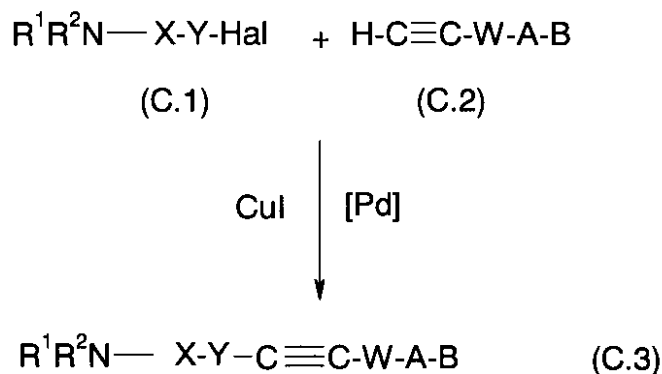
【 0 3 0 7】

付加的な反応プランCによれば、ハロゲン化化合物C.1が保護ガス雰囲気下で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で好適な溶媒中で約1.5:1~1:1.5のモル比でアルキン化合物C.2と直接に反応させられて生成物C.3を得る。触媒、塩基及び溶媒を含む、好適な反応条件の詳細が反応プランAの記載に見られる。

反応プランC：

【 0 3 0 8】

【化 1 4 2】



10

【0 3 0 9】

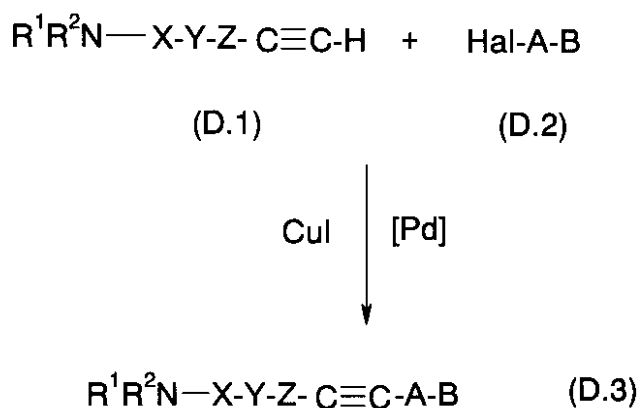
別の合成の方法が反応プランDに示される。これによれば、ハロゲン化合物D.2が保護ガス雰囲気下で好適なパラジウム触媒、好適な塩基及びヨウ化銅(I)の存在下で好適な溶媒中で約1.5:1~1:1.5のモル比でアルキン化合物D.1と直接に反応させられて生成物D.3を生成する。もう一度、触媒、塩基及び溶媒を含む、好適な反応条件の詳細が反応プランAの記載に見られる。

反応プランD：

【0 3 1 0】

【化 1 4 3】

20



30

【0 3 1 1】

プランA、B、C及びDの反応は相当するヨウ素化合物A.1、B.2、C.1及びD.2を用いて特に有利に行ない得る。Halが化合物A.1、B.2、C.1及びD.2中で臭素を表す場合、それを前もって相当するヨウ素化合物に変換することが有利である。特に有利な方法はアリール-フィンケルシュテイン反応 (Klapars, Artis; Buchwald, Stephen L., アリールハライドにおける銅触媒ハロゲン交換：芳香族フィンケルシュタイン反応 Journal of the American Chemical Society (2002), 124(50), 14884-14845) である。こうして、例えば、ハロゲン化合物A.1、B.2、C.1又はD.2がN,N'-ジメチル-エチレンジアミン及びヨウ化銅(I)の存在下で好適な溶媒中でヨウ化ナトリウムと反応させられて相当するヨウ素化合物を得てもよい。ハロゲン化合物対ヨウ化ナトリウムの有利なモル比は1:1.8~1:2.3である。N,N'-ジメチル-エチレンジアミンはハロゲン化合物A.1、B.2、C.1又はD.2を基準として10~30モル%のモル比で有利に使用される。ヨウ化銅(I)の好ましい量はハロゲン化合物A.1、B.2、C.1又はD.2を基準として5~20モル%の範囲である。好適な溶媒は、例えば、1,4-ジオキサンである。好適な反応温度は約20~110℃の範囲である。反応は2~72時間後に実質的に完結する。

40

本発明の化合物はまた下記の実施例に記載される方法を使用して有利に得られてもよく、これらの方法はまた、例えば、文献により当業者に知られている方法と組み合わせられて

50

もよい。

式(I)の立体異性化合物は原則として通常の方法により分離されてもよい。ジアステレオマーはそれらの異なる物理化学的性質に基づいて、例えば、好適な溶媒からの分別結晶化、キラル静止相又は好ましくは非キラル静止相を使用する、高压液体クロマトグラフィー又はカラムクロマトグラフィーにより分離されてもよい。

一般式(I)により含まれるラセミ体は、例えば、好適なキラル静止相（例えば、キラルAGP、キラルパクAD）によるHPLCにより分離されてもよい。塩基性又は酸性官能基を含むラセミ体はまた光学活性酸、例えば、(+)又は(-)-酒石酸、(+)又は(-)-ジアセチル酒石酸、(+)又は(-)-酒石酸モノメチル又は(+) - ショウノウスルホン酸、或いは光学活性塩基、例えば、(R)-(+)-フェニルエチルアミン、(S)-(-)-1-フェニルエチルアミン又は(S)-ブルシンとの反応で生成されるジアステレオマーの、光学活性塩を経由して分離し得る。

異性体を分離する通常の方法によれば、一般式(I)の化合物のラセミ体が溶媒中で等モル量の上記光学活性酸又は塩基の一種と反応させられ、得られるその結晶性の、ジアステレオマーの、光学活性塩がそれらの異なる溶解性を使用して分離される。この反応はあらゆる型の溶媒中で行なわれてもよいが、但し、それらが塩の溶解性に関して十分な相違を示すことを条件とする。メタノール、エタノール又は、例えば、50:50の容積比のこれらの混合物が使用されることが好ましい。次いで光学活性塩の夫々が水に溶解され、塩基、例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム、又は好適な酸、例えば、希塩酸もしくは水性メタンスルホン酸で慎重に中和され、この方法で相当する遊離化合物が(+)又は(-)形態で得られる。

一般式 I により含まれる(R)もしくは(S)鏡像体単独又は2種の光学活性ジアステレオマー化合物の混合物がまた(R)もしくは(S)配置の好適な反応成分を用いて上記合成を行なうことにより得られてもよい。

【0312】

既に記載されたように、式(I)の化合物はその塩、特に医薬上の使用のためにその生理学上かつ薬理学上許される塩に変換されてもよい。これらの塩は一方では無機酸又は有機酸との式(I)の化合物の生理学上かつ薬理学上許される酸付加塩として存在してもよい。他方で、酸により結合された水素の場合には、式(I)の化合物はまた無機塩基との反応により対イオンとしてのアルカリ又はアルカリ土類金属陽イオンとの生理学上かつ薬理学上許される塩に変換されてもよい。酸付加塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸を使用して調製し得る。更に、上記酸の混合物が使用されてもよい。酸により結合された水素を有する式(I)の化合物のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩を調製するために、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物及び水素化物が使用されることが好ましいが、アルカリ金属、特にナトリウム及びカリウムの水酸化物及び水素化物が好ましく、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが最も好ましい。

【0313】

生理学上許される塩を含む、本発明の化合物は、MCH受容体、特にMCH-1受容体のアンタゴニストとして有効であり、MCH受容体結合研究で良好なアフィニティーを示す。MCH拮抗特性に関する薬理学試験系が下記の実験部分に記載される。

MCH受容体のアンタゴニストとして、本発明の化合物はMCHにより引き起こされ、又は或るその他の様式でMCHと原因上関連している症候及び／又は疾患の予防及び／又は治療のための医薬上活性な物質として有利に適している。一般に、本発明の化合物は低毒性を有し、それらは経口経路により良く吸収され、かつ脳内推移性、特に脳接近性を有する。それ故、本発明の少なくとも一種の化合物を含むMCHアンタゴニストは、MCHにより引き起こされ、又はMCHと原因上関連している症候及び／又は疾患の予防及び／又は治療のために、哺乳類、例えば、ラット、マウス、モルモット、野ウサギ、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サルそしてまたヒトに特に適している。

MCHにより引き起こされ、又はMCHと原因上関連している疾患は特に代謝障害、例えば、

肥満、及び食事障害、例えば、神経性多食症を含む、多食症である。指示肥満として、特に外因性肥満、高インスリン性肥満、形質増殖性肥満、高成長(hyperphyseal)脂肪症、形質低形成性肥満、甲状腺機能低下性肥満、視床下部性肥満、症候性肥満、幼児性肥満、上体肥満、食事性肥満、性腺機能減退性肥満及び中枢性肥満が挙げられる。指示のこの範囲はまた悪液質、拒食症及び過食症を含む。

本発明の化合物は空腹を減少し、食欲を抑制し、食事挙動を制御し、かつ／又は飽満感を促進するのに特に適しているかもしれない。

【0314】

加えて、MCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHと原因上関連する疾患としてまた、高脂血症、蜂巣炎、脂肪蓄積、悪性肥満細胞症、全身性肥満細胞症、情緒障害、感情障害、鬱病、不安状態、睡眠障害、生殖障害、性的障害、記憶障害、癲癇、痴呆の形態及びホルモン障害が挙げられる。

本発明の化合物はまたその他の病気及び／又は障害、特に肥満を伴うもの、例えば、糖尿病、真性糖尿病、特にII型糖尿病、高血糖、特に慢性高血糖、糖尿病の合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症等を含む）、インスリン耐性、病的グルコーストレランス、脳出血、心不全、心血管疾患、特に動脈硬化及び高血圧、関節炎並びに膝関節炎の予防及び／又は治療のための活性物質として適している。

本発明のMCHアンタゴニスト及び製剤は食事療法、例えば、食事糖尿病治療、及び運動と組み合わせて有利に使用し得る。

本発明の化合物が有利に好適である指示の別の範囲は排尿障害、例えば、尿失禁、活動亢進の膀胱、切迫排尿、夜間多尿及び遺尿症の予防及び／又は治療であり、活動亢進の膀胱及び切迫排尿は良性前立腺過形成と関連していてもよく、また関連していなくてもよい。

このような効果を得るのに必要とされる用量は都合良くは、夫々の場合に毎日1～3回で、静脈内経路又は皮下経路により、体重1kg当り0.001～30mg、好ましくは体重1kg当り0.01～5mgであり、経口経路もしくは鼻内経路又は吸入により、体重1kg当り0.01～50mg、好ましくは体重1kg当り0.1～30mgである。

この目的のために、本発明に従って調製された式Iの化合物は一種以上の通常の不活性担体及び／又は希釈剤、例えば、トウモロコシ澱粉、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水／エタノール、水／グリセロール、水／ソルビトール、水／ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質、例えば、硬質脂肪又はこれらの好適な混合物と一緒に、必要により以下に記載されるようなその他の活性物質と一緒に製剤化されて、通常のカレン製剤、例えば、単錠剤もしくは被覆錠剤、カプセル、粉末、顆粒、溶液、エマルジョン、シロップ、吸入のためのエアロゾル、軟膏又は座薬を製造し得る。

医薬組成物に加えて、本発明はまた必要により一種以上の生理学上許される賦形剤と一緒に本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩を含む組成物を含む。このような組成物はまた、例えば、本発明の化合物が混入される、食品（これは固体又は液体であってもよい）であってもよい。

【0315】

上記組み合わせについて、付加的な活性物質として特に、例えば、上記指示の一つに関して本発明のMCHアンタゴニストの治療効果を強化するもの及び／又は本発明のMCHアンタゴニストの用量を減少することを可能にするものを使用することが可能である。一種以上の付加的な活性物質は

- －糖尿病の治療のための活性物質、
- －糖尿病の合併症の治療のための活性物質、
- －肥満の治療のための活性物質、好ましくはMCHアンタゴニスト以外の活性物質、
- －高血圧の治療のための活性物質、
- －動脈硬化を含む、高脂血症の治療のための活性物質、

－関節炎の治療のための活性物質、
－不安状態の治療のための活性物質、
－鬱病の治療のための活性物質
の中から選ばれることが好ましい。

活性物質の上記カテゴリーが今例により更に詳しく説明される。

糖尿病の治療のための活性物質の例はインスリン感作物質、インスリン分泌促進剤、ビグアニド、インスリン、 α -グルコシダーゼインヒビター、 β_3 アドレノ-受容体アゴニストである。

インスリン感作物質として、ピオグリタゾン及びその塩（好ましくは、塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾン及びその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、JTT-501、GI-26 2570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702、GW-1929が挙げられる。

10

【0316】

インスリン分泌促進剤として、スルホニル尿素、例えば、トルブタミド、クロロプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド及びそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドが挙げられる。インスリン分泌促進剤の更なる例はレバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド(KAD-1229)及びJTT-608である。

ビグアニドとして、メトホルミン、ブホルミン及びフェンホルミンが挙げられる。

インスリンとして、動物、特にウシ又はブタから得られたもの、動物から得られたインスリンから酵素により合成される半合成ヒトインスリン、例えば、エシェリキア・コリ又は酵母から遺伝子操作により得られたヒトインスリンが挙げられる。更に、インスリンという用語はまたインスリン-亜鉛（0.45~0.9重量%の亜鉛を含む）並びに塩化亜鉛、硫酸プロタミン及びインスリンから得られるプロタミン-インスリン-亜鉛を含む。インシュレーションはまたインスリンフラグメント又は誘導体（例えば、INS-1等）から得られてもよい。

20

インスリンはまた、例えば、効果の開始時間及び期間に関して異なる種類（“超即時作用型”、“即時作用型”、“2段階型”、“中間型”、“延長作用型”等）を含んでもよく、これらは患者の病状に応じて選ばれる。

α -グルコシダーゼインヒビターとして、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートが挙げられる。

30

β_3 アドレノ受容体アゴニストとして、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140が挙げられる。

上記以外の糖尿病の治療のための活性物質として、エルゴセツト、プラムリンチド、レプチン、BAY-27-9955だけでなく、グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、ソルビトールデヒドロゲナーゼインヒビター、タンパク質チロシンホスファターゼ1Bインヒビター、ジペプチジルプロテアーゼインヒビター、グリパジド、グリブリドが挙げられる。

【0317】

糖尿病の合併症の治療のための活性物質として、例えば、アルドースレダクターゼインヒビター、グリケーションインヒビター及びタンパク質キナーゼCインヒビターが挙げられる。

40

アルドースレダクターゼインヒビターは、例えば、トルレスタット、エパルレスタット、イミレスタット、ゼナレスタット、SNK-860、ゾボルレスタット、ARI-50i、AS-3201である。

グリケーションインヒビターの例はピマゲジンである。

タンパク質キナーゼCインヒビターは、例えば、NGF、LY-333531である。

糖尿病の合併症の治療のための上記以外の活性物質として、アルプロスタジル、チアプリド塩酸塩、シロスタゾール、メキシレチン塩酸塩、エチルエイコサペンテート、メマンチン、ピマゲジン(ALT-711)が挙げられる。

肥満の治療のための活性物質、好ましくはMCHアンタゴニスト以外のものとして、リパーゼインヒビター及び食欲抑制薬が挙げられる。

50

リパーゼインヒビターの好ましい例はオルリスタットである。

好ましい食欲抑制薬の例はフェンテルミン、マジンドール、デクスフェンフルラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミン、(S)-シブトラミン、SR-141716、NGD-95-1である。

肥満の治療のための上記以外の活性物質として、リプスタチンが挙げられる。

更に、この出願の目的のために、抗肥満活性物質の活性物質グループとして、食欲抑制薬がまた挙げられ、そのうちの β_3 アゴニスト、チロミメチック(thyromimetic)活性物質及びNPYアンタゴニストが強調されるべきである。ここで好ましい抗肥満／食欲抑制活性物質の範囲は例としての下記の追加のリストにより示される：フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、フェンテルミン、コレシストキニン-A（以下、CCK-Aと称される）アゴニスト、モノアミン再摂取インヒビター（例えば、シブトラミン）、交感神経様作用活性物質、セロトニン作動性活性物質（例えば、デクスフェンフルラミン又はフェンフルラミン）、ドーパミンアンタゴニスト（例えば、プロモクリプチン）、メラノサイト刺激ホルモン受容体アゴニスト又は模倣薬、メラノサイト刺激ホルモンの類似体、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、MCHアンタゴニスト、OBタンパク質（以下、レプチンと称する）、レプチン類似体、レプチン受容体アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、GIリパーゼインヒビター又はレデューサー（例えば、オルリスタット）。その他の食欲抑制薬として、ボンベシンアゴニスト、デヒドロエピアンドロステロン又はその類似体、グルココルチコイド受容体アゴニスト及びアンタゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニスト、ウロコルチン結合タンパク質アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1受容体のアゴニスト、例えば、エキセンジン並びに毛様体神経栄養因子、例えば、アキソキンが挙げられる。

【0318】

高血圧の治療のための活性物質として、アンギオテンシン変換酵素のインヒビター、カルシウムアンタゴニスト、カリウムチャンネル開放薬及びアンギオテンシンIIアンタゴニストが挙げられる。

アンギオテンシン変換酵素のインヒビターとして、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル（塩酸塩）、リシノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、マニジピン（塩酸塩）が挙げられる。

カルシウムアンタゴニストの例はニフェジピン、アムロジピン、エフォニジピン、ニカルジピンである。

カリウムチャンネル開放薬として、レブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121が挙げられる。

アンギオテンシンIIアンタゴニストとして、テルミサルタン、ロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル、バルサルタン、イルベアルタン、CS-866、E4177が挙げられる。

動脈硬化を含む、高脂血症の治療のための活性物質として、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、フィブレート化合物が挙げられる。

HMG-CoAレダクターゼインヒビターとして、プラバスタチン、シムバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522及びそれらの塩が挙げられる。

フィブレート化合物として、ベザフィブレート、クリノフィブレート、クロフィブレート及びシムフィブレートが挙げられる。

【0319】

関節炎の治療のための活性物質として、イブプロフェンが挙げられる。

不安状態の治療のための活性物質として、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、ブロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムが挙げられる。

鬱病の治療のための活性物質として、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、セルトラリンが挙げられる。

これらの活性物質に関する用量は最低の通常推奨される用量の1/5から通常推奨される

10

20

30

40

50

別の実施態様において、本発明はまた哺乳類の食事挙動に影響するための本発明の少なくとも一種のアルキン化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。この使用は本発明の化合物が空腹を減少し、食欲を制限し、食事挙動を制御し、かつ／又は飽満感を促進するのに適し得るという事実特にに基づいている。食事挙動は食物摂取を減少するように影響されることが有利である。それ故、本発明の化合物は体重を減少するのに有利に使用される。本発明の別の使用は、例えば、体重を失うための段階を既にとっており、彼らの減少された体重を維持するのに関心がある人々における、体重の増加の防止である。この実施態様によれば、それが非治療的使用であることが好ましい。このような非治療的使用は、例えば、外観を変えるための化粧上の使用、又は全般の健康を改善するための適用であるかもしれない。本発明の化合物は診断される食事障害を患っておらず、診断される肥満、多食症、糖尿病及び／又は診断される排尿障害、特に尿失禁のない哺乳類、特にヒトに非治療的に使用されることが好ましい。好ましくは、本発明の化合物は自乗された身長（メートル）により割られた体重（キログラム）と定義される、生体質量インデックス（BMI＝生体質量インデックス）が30以下、特に25以下であるヒトにおける非治療的使用に適している。

【实施例】

【 0 3 2 0 】

原則として、IR、¹H-NMR及び／又は質量スペクトルを調製された化合物について得た。特にことわらない限り、チャンバー飽和を用いないで既製シリカゲル60TLCプレートF₂₅₄

(E. Merck, Darmstadt, 品目番号1.05714)を使用して、 R_f 値を測定する。チャンバー飽和を用いずに既製酸化アルミニウム60F₂₅₄TLCプレート(E. Merck, Darmstadt, 品目番号1.05713)を使用して、名称Aloxの下に得られた R_f 値を測定する。溶離剤について示された比は当該溶媒の容積基準の単位に関する。NH₃についての容積基準の単位は水中のNH₃の濃厚溶液に関する。ミリポア製のシリカゲル(MATREX™、35-70my)をクロマトグラフィー精製に使用する。Alox(E. Merck, Darmstadt, 標準化酸化アルミニウム90, 63-200 μm, 品目番号1.01097.9050)をクロマトグラフィー精製に使用する。示されたHPLCデータを以下のパラメーターのもとに測定する：

分析カラム：ズルバクスカラム（Agilent Technologies）、SB（ステーブル・ボンド）-C18; 3.5 μ m; 4.6 x 75mm; カラム温度：30℃；流量：0.8mL/分；注入容積：5 μ L；254nmにおける検出（方法A及びB）

シンメトリイ300（ウォーターズ）、3.5 μm ; 4.6 x 75mm; カラム温度: 30°C; 流量: 0.8 mL/分; 注入容積: 5 μL ; 254nmにおける検出（方法C）

方法A：9分間にわたって水：アセトニトリル：ギ酸9:1:0.01→1:9:0.01

方法B：4分間にわたって水：アセトニトリル：ギ酸9:1:0.01→1:9:0.01、次いで6分間にわたって1:9:0.01

方法C：4分間にわたって水：アセトニトリル：ギ酸9:1:0.01→1:9:0.01、次いで6分間にわたって1:9:0.01

分取カラム：ゾルパクスカラム（Agilent Technologies）、SB（ステープル・ボンド）-C18; 3.5 μ m; 30 x 100mm; カラム温度：周囲温度；流量：30mL/分；254nmにおける検出

分取HPLC精製では、原則として、分析HPLCデータを生じるのに使用したのと同じ勾配を使用する。

生成物を質量制御のもとに回収し、生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥する。

配置について特別な情報がない場合、純粋な鏡像体があるか否か又は部分もしくは完全ラセミ化が起こったか否かは明らかではない。

【 0 3 2 1 】

下記の略号を先に、また以下に使用する。

カルボニルジイミダゾール

cyc	シクロヘキサン
DCM	ジクロロメタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Fp	融点
i.vac.	真空で
MeOH	メタノール
PE	石油エーテル
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
RT	周囲温度
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド三水合物
THF	テトラヒドロフラン

一般実験方法 I (ソノガシラカップリング)

アルゴン雰囲気下で、好適なパラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄（5モル%）、Pd(PPh₃)₂Cl₂（5モル%）、Pd(CH₃CN)Cl₂（5モル%）又はPd(dppf)Cl₂（5又は10モル%））、好適な塩基（例えば、炭酸セシウム（1.5当量）又はトリエチルアミン（1.5当量））及びCuI（5又は10モル%）をTHF又はDMF中のアリール又はヘテロアリールヨード又はブ
ロミド（1.0当量）及びアルキン（1.05当量）の溶液に連続して添加する。その反応溶液
を室温～90℃で2-24時間にわたって攪拌し、濾過し、溶媒を真空で除く。更なる精製をカ
ラムクロマトグラフィー又はHPLC-MSを使用する精製により行なう。

一般実験方法II (臭素-ヨウ素交換)

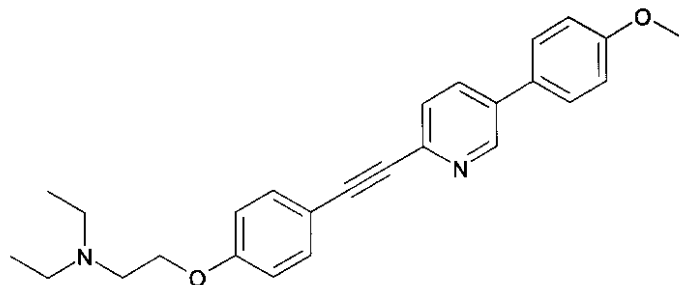
NaI（2.0当量）、N,N'-ジメチル-エチレンジアミン（0.2当量）及びCuI（0.1当量）をアルゴン雰囲気下で1,4-ジオキサン中のアリール又はヘテロアリールブロミド（1.0当量）の溶液に連続して添加する。その反応液を室温～110℃で2-72時間攪拌し、次いでNH₃で希釈する。水相をDCMで抽出し、有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。必要により、更なる精製をカラムクロマトグラフィーにより行なう。

実施例 1

ジエチル-(2- {4- [5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-アミン

【0 3 2 2】

【化 1 4 4】



【0 3 2 3】

1a [2-(4-ブromo-フェノキシ)-エチル]-ジエチル-アミン

DMF300ml中の4-ブromoフェノール31.4g（178ミリモル）、(2-クロロ-エチル)-ジエチル-アミン（塩酸塩として使用した）30.6g（178ミリモル）及びK₂CO₃ 61.5g（445ミリモル）の懸濁液を8時間にわたって80℃に加熱する。溶媒を真空で蒸発させ、残渣を水と合わせ、水相をEtOAcで徹底的に抽出し、合わせた有機相を再度水洗し、MgSO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1）により精製する。

収量:28.0 g (理論値の58%)

$C_{12}H_{18}BrNO$ (M= 272.187)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 272/274 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 272/274

R_f 値: 0.25 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

1b ジエチル- [2-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェノキシ)-エチル] -アミン

窒素雰囲気下で、ピペリジン50ml中の [2-(4-ブromo-フェノキシ)-エチル] -ジエチル-アミン5.44g (20ミリモル)、エチニル-トリメチル-シラン3.11ml (22ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム462mg (0.4ミリモル)、CuI 76mg (0.4ミリモル)の混合物を21時間にわたって70℃に加熱する。溶媒を真空で蒸留して除き、残渣を水に吸収させ、EtOAcで徹底的に抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後に、残渣をシリカゲル (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) で精製する。

10

収量:1.4 g (理論値の24%)

$C_{17}H_{27}NOSi$ (M= 289.497)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 290 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 290

R_f 値: 0.67 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

【0324】

1c ジエチル- [2-(4-エチニル-フェノキシ)-エチル] -アミン

窒素雰囲気下で、THF50ml中のジエチル- [2-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェノキシ)-エチル] -アミン1.4g (4.8ミリモル)の溶液をTBAF1.68g (5.3ミリモル)と合わせ、室温で一晩攪拌する。溶媒を真空で蒸留して除き、残渣を水に吸収させ、EtOAcで徹底的に抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲル (EtOAc/MeOH 95:5) で精製する。

20

収量:0.5 g (理論値の47%)

$C_{14}H_{19}NO$ (M= 217.314)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 218 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 218

R_f 値: 0.46 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

1d {2-[4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルエチニル)-フェノキシ]-エチル} -ジエチル-アミン

DMF50ml中のジエチル- [2-(4-エチニル-フェノキシ)-エチル] -アミン500mg (2.30ミリモル)、2,5-ジブromoピリジン545mg (2.30ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム161mg (0.23ミリモル)、CuI 13mg (0.07ミリモル)、エチルジイソプロピルアミン2ml及びジイソプロピルアミン2mlの混合物を窒素雰囲気下で20時間にわたって100℃に加熱する。溶媒を真空で蒸留して除き、残渣を水に吸収させ、EtOAcで徹底的に抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲル (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) で精製する。

30

収量:200 mg (理論値の23%)

$C_{19}H_{21}BrN_2O$ (M= 373.296)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 373/375 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 373/375

R_f 値: 0.50 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

【0325】

1e ジエチル-(2-{4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-エチル)-アミン

1,4-ジオキササン5ml中の {2-[4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルエチニル)-フェノキシ]-エチル} -ジエチル-アミン200mg (0.54ミリモル)、4-メトキシ-フェニルホウ酸163mg (1.07ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム31mg (0.03ミリモル)及び2MのNa₂CO₃水溶液0.27mlの混合物を窒素雰囲気下で20時間にわたって110℃に加熱する。溶媒を真空で蒸留して除き、残渣を水に吸収させ、EtOAcで徹底的に抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲル (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) で精製する。生成物画分を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルですり碎き、吸引濾過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄する。

40

50

収量:30 mg (理論値の14%)

$C_{26}H_{28}N_2O_2$ (M= 400.525)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 401 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 401

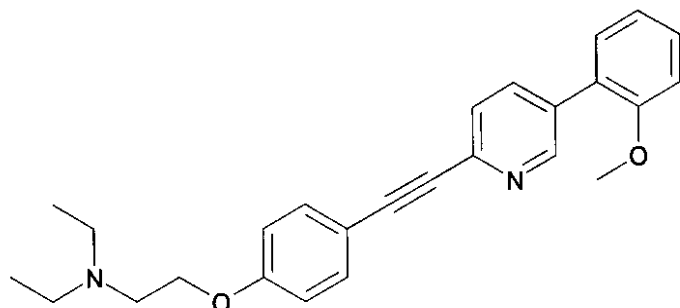
R_f 値: 0.46 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

実施例1.1

ジエチル-(2- {4- [5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-アミン

【0326】

【化145】



10

【0327】

実施例 1e と同様にして {2-[4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルエチニル)-フェノキシ]-エチル} -ジエチル-アミン200mg (0.54ミリモル) 及び2-メトキシ-フェニルホウ酸163mg (1.07ミリモル) から生成物を得る。

20

収量:40 mg (理論値の14%)

$C_{26}H_{28}N_2O_2$ (M= 400.525)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 401 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 401

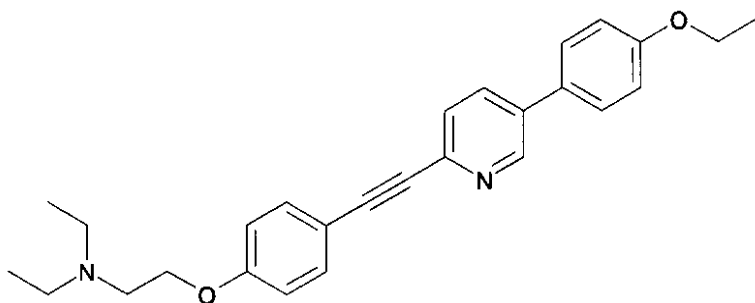
R_f 値: 0.23 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

実施例1.2

(2- {4- [5-(4-エトキシ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ジエチル-アミン

【0328】

【化146】



30

【0329】

実施例 1e と同様にして {2-[4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルエチニル)-フェノキシ]-エチル} -ジエチル-アミン200mg (0.54ミリモル) 及び4-エトキシ-フェニルホウ酸178mg (1.07ミリモル) から生成物を得る。

収量:83 mg (理論値の37%)

$C_{27}H_{30}N_2O_2$ (M= 414.552)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 414 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 414

R_f 値: 0.26 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

実施例1.3

(2- {4- [5-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチ

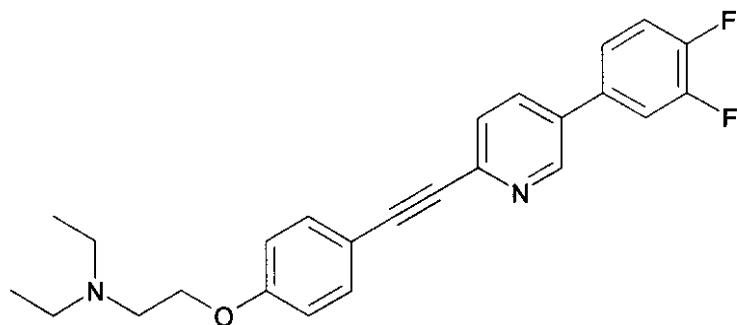
40

50

ル)-ジエチル-アミン

【0330】

【化147】



10

【0331】

実施例 1e と同様にして {2-[4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルエチニル)-フェノキシ]-エチル}-ジエチル-アミン200mg (0.54ミリモル) 及び3,4-ジフルオロ-フェニルホウ酸169mg (1.07ミリモル) から生成物を得る。

収量:35 mg (理論値の16%)

$C_{25}H_{24}F_2N_2O$ (M= 406.480)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 407 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 407

R_f 値: 0.34 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5)

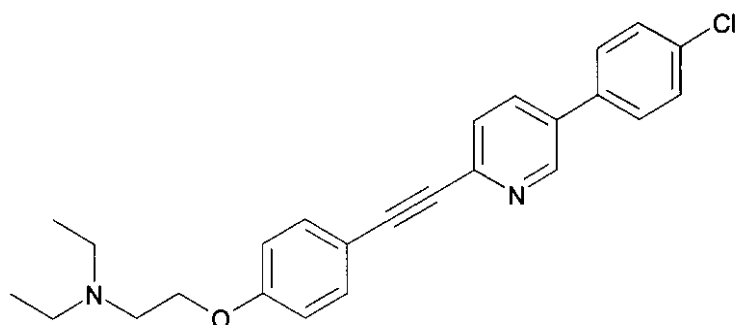
20

実施例1.4

(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-エチル)-ジエチル-アミン

【0332】

【化148】



30

【0333】

実施例 1e と同様にして {2-[4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルエチニル)-フェノキシ]-エチル}-ジエチル-アミン200mg (0.54ミリモル) 及び4-クロロ-フェニルホウ酸167mg (1.07ミリモル) から生成物を得る。

収量:51 mg (理論値の24%)

$C_{25}H_{25}ClN_2O$ (M= 404.944)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 405/407 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 405/407

R_f 値: 0.26 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5)

40

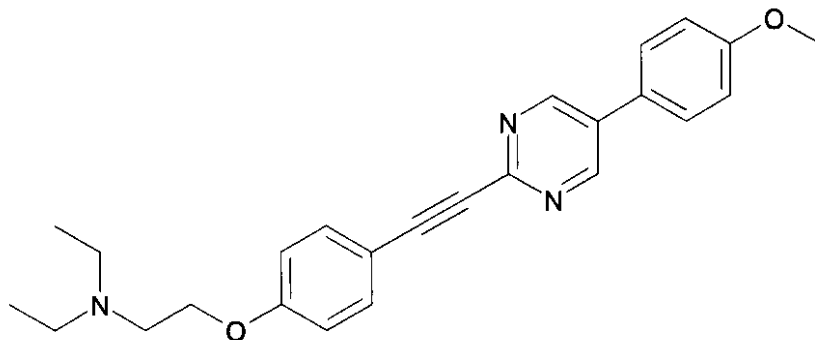
実施例1.5

ジエチル-(2-{4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-エチル)-アミン

【0334】

50

【化 1 4 9】



10

【0 3 3 5】

実施例 1d と同様にしてジエチル-[2-(4-エチニル-フェノキシ)-エチル]-アミン434mg (2.0ミリモル) 及び2-クロロ-5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリミジン441mg (2.0ミリモル) から生成物を得る。

収量:100 mg (理論値の13%)

$C_{25}H_{27}N_3O_2$ (M= 401.513)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 402 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 402

R_f 値: 0.65 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

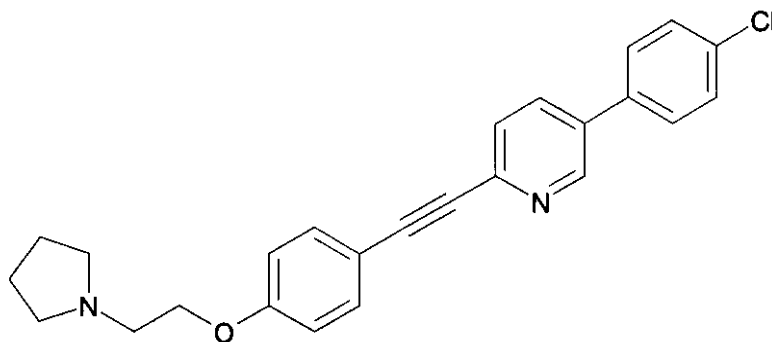
実施例1.6

20

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピロリジン

【0 3 3 6】

【化 1 5 0】



30

【0 3 3 7】

1.6a 1-[2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

DMF400ml中の4-ヨードフェノール22g (100ミリモル)、1-(2-クロロ-エチル)-ピロリジン (塩酸塩として使用した) 17g (100ミリモル) 及びK₂CO₃ 55.3g (400ミリモル) の懸濁液を室温で48時間攪拌する。溶媒を真空で蒸発させ、残渣を水と合わせ、水相をEtOAcで徹底的に抽出し、合わせた有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲル (EtOAc/MeOH/NH₃ 85:15:1.5) で精製する。

40

収量:18.0 g (理論値の57%)

$C_{12}H_{16}INO$ (M= 317.172)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 318 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 318

R_f 値: 0.59 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2)

1.6b 1-[2-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

窒素雰囲気下で、エチニル-トリメチル-シラン7.0ml (49.5ミリモル) をピペリジン140 ml中の1-[2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン14.3g (45ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム1.04g (0.9ミリモル) 及びCuI 171mg (0.4ミリモル) の混合物に徐々に添加し (発熱反応)、30分間攪拌する。溶媒を真空で蒸留して除

50

き、残渣を水に吸収させ、EtOAcで徹底的に抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲル (EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5) で精製する。

収量:12.8 g (理論値の99%)

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NOSi}$ (M= 287.481)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 288 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 288

R_f 値: 0.42 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1)

【0338】

1.6c 1-〔2-(4-エチニル-フェノキシ)-エチル〕-ピロリジン

窒素雰囲気下で、THF200ml中の1-〔2-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェノキシ)-エチル〕-ピロリジン12.8g (44.5ミリモル) の溶液をTBAF15.5g (49.0ミリモル) と合わせ、室温で3時間攪拌する。溶媒を真空中で蒸留して除き、残渣をEtOAcに吸収させ、有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、生成物を精製しないで更に反応させる。

収量:9.6 g (理論値の100%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ (M= 215.298)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 216 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 216

R_f 値: 0.76 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 80:20:2)

1.6d 5-ブromo-2-〔4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル〕-ピリジン

THF500ml中の1-〔2-(4-エチニル-フェノキシ)-エチル〕-ピロリジン9.6g (44.6ミリモル)、2,5-ジブromopiridin10.6g (44.6ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム626mg (0.9ミリモル)、CuCl 170mg (0.9ミリモル) 及びジイソプロピルアミン12.6mlの混合物をアルゴン雰囲気下で40℃で3時間加熱する。溶媒を真空中で蒸留して除き、残渣をEtOAcに吸収させ、有機相を水及び飽和NaCl水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲル (EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1) で精製する。

収量:8.9 g (理論値の54%)

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$ (M= 371.280)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 371/373 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 371/373

R_f 値: 0.47 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1)

【0339】

1.6e 5-(4-クロロ-フェニル)-2-〔4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル〕-ピリジン

1,4-ジオキササン100ml中の5-ブromo-2-〔4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル〕-ピリジン2.97g (8.0ミリモル)、4-クロロ-フェニルホウ酸2.50g (16.0ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム462mg (0.4ミリモル) 及び2Mの Na_2CO_3 水溶液8.0mlの混合物をアルゴン雰囲気下で4時間にわたって100℃で加熱する。溶媒を真空中で蒸留して除き、残渣を水/EtOAc (1/1, v/v)とともに攪拌し、ガラス繊維フィルターで吸引濾過し、有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (Alox, cyc/EtOAc 2:1) により精製する。生成物画分を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルですり碎き、吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄する。

収量:1.95 g (理論値の60%)

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ (M= 402.928)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405

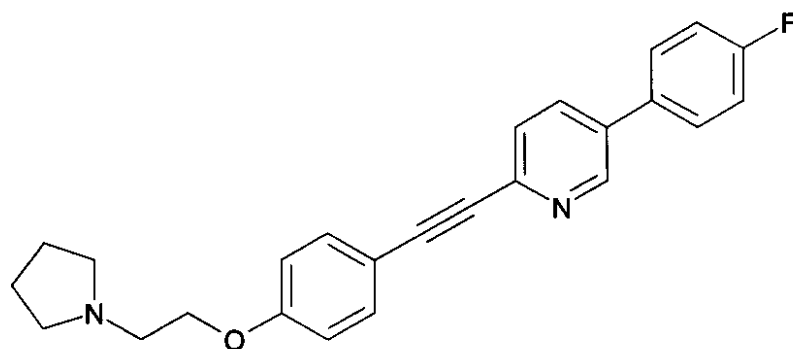
R_f 値: 0.47 (Alox, cyc/EtOAc 2:1)

実施例1.7

5-(4-フルオロ-フェニル)-2-〔4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル〕-ピリジン

【0340】

【化 1 5 1】



10

【0 3 4 1】

実施例 1.6e と同様にして5-ブromo-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン297mg (0.8ミリモル) 及び4-フルオロ-フェニルホウ酸224mg (1.6ミリモル) から生成物を得る。

収量:37 mg (理論値の12%)

$C_{25}H_{23}FN_2O$ (M= 386.473)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 387 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 387

R_f 値: 0.41 (Alox, cyc/EtOAc 2:1)

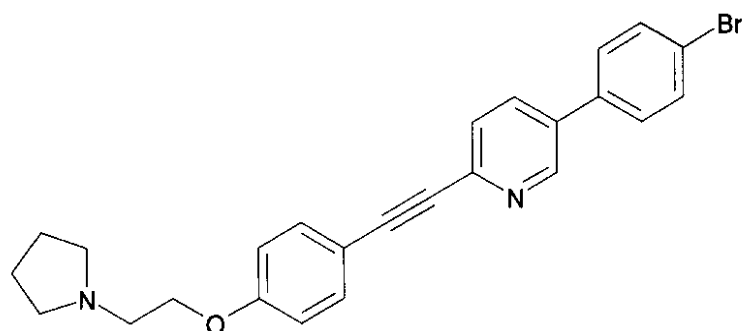
実施例1.8

20

5-(4-ブromo-フェニル)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0 3 4 2】

【化 1 5 2】



30

【0 3 4 3】

実施例1.6eと同様にして5-ブromo-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン297mg (0.8ミリモル) 及び4-ブromo-フェニルホウ酸321mg (1.6ミリモル) から生成物を得る。中性Alox (標準化メルク酸化アルミニウム90、63-200my; cyc/EtOAc 4:1) を使用して精製を行なう。こうして得られた生成物をEtOHから再結晶する。

収量:40 mg (理論値の11%)

40

$C_{25}H_{23}BrN_2O$ (M= 447.379)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 447/449 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 447/449

R_f 値: 0.45 (Alox, cyc/EtOAc 2:1)

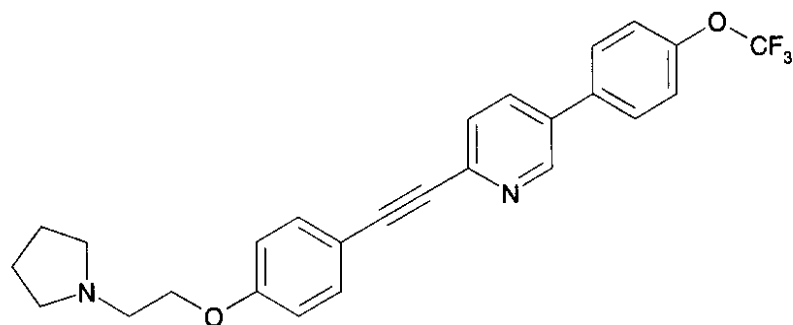
実施例1.9

2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリジン

【0 3 4 4】

50

【化 1 5 3】



10

【0 3 4 5】

実施例1.6eと同様にして5-ブロモ-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン297mg (0.8ミリモル) 及び4-トリフルオロメトキシ-フェニルホウ酸329mg (1.6ミリモル) から生成物を得る。中性Alox (標準化メルク酸化アルミニウム90、63-200my; cyc/EtOAc 4:1) を使用して精製を行なう。こうして得られた生成物をn-ヘキサンとともに攪拌し、吸引濾過する。

収量:190 mg (理論値の53%)

$C_{26}H_{23}F_3N_2O_2$ (M= 452.481)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 453 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 453

R_f 値: 0.46 (Alox, cyc/EtOAc 2:1)

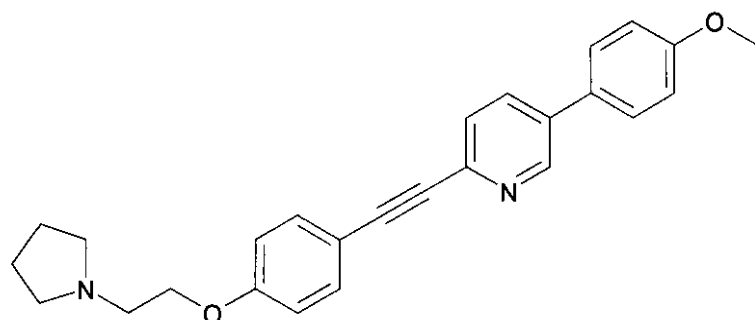
20

実施例1.10

2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン

【0 3 4 6】

【化 1 5 4】



30

【0 3 4 7】

実施例1.9と同様にして5-ブロモ-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン297mg (0.8ミリモル) 及び4-メトキシ-フェニルホウ酸243mg (1.6ミリモル) から生成物を得る。

収量:115 mg (理論値の53%)

$C_{26}H_{26}N_2O_2$ (M= 398.509)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 399 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 399

R_f 値: 0.30 (Alox, cyc/EtOAc 2:1)

40

実施例1.11

2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン

【0 3 4 8】

CCN1CCCC1CCOC2=CC=C(C#CC3=CC=CC=C3N4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C(F)(F)F)C=C2

10

実施例1.9と同様にして5-ブロモ-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン297mg (0.8ミリモル) 及び4-トリフルオロメチル-フェニルホウ酸304mg (1.6ミリモル) から生成物を得る。

$$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \quad (\text{M} = 436.481)$$

R_f 值: 0.45 (Alox, cyc/EtOAc 2:1)

1 实施例 2

20

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン

【化 1 5 6】

Clc1ccc(cc1)-c2cc(C#CCCCc3ccc(cc3)N4CCCC4)nc2

30

2a 1-(4-ブromo-ベンジル)-ピロリジン

4-プロモベンジルフロミド12.5g (50ミリモル) の溶液をTHF100ml中のピロリジン4.52m l (55ミリモル) 及びエチルジイソプロピルアミン10.3ml (60ミリモル) の溶液に徐々に滴下して添加し、室温で一夜攪拌する。沈殿を濾別し、溶媒を真空で除く。生成物を明褐色の液体として得、これを精製しないで更に反応させる。

収量: 9.0 g (理論値の75%)

$$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN} \quad (\text{M} = 240.145)$$

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 241/243 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 241/243

R_f 値: 0.74 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

2b 3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-プロプ-2-イン-1-オール

アセトニトリル100ml中の1-(4-ブromo-ベンジル)-ピロリジン4.8g (20.0ミリモル)、プロパルギルアルコール1.75ml (30.0ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム2.31g (2.0ミリモル)、CuI 381mg (2.0ミリモル) 及びジイソプロピルアミン7.07mlの混合物をアルゴン雰囲気下で14時間にわたって60℃で加熱する。溶媒を真空で蒸留して除き、残渣を水に吸収させ、EtOAcで徹底的に抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲル (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) で精製する。

40

50

収量:1.55 g (理論値の36%)

$C_{14}H_{17}NO$ (M= 215.298)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 216 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 216

R_f 値: 0.48 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

2c 3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-プロパン-1-オール

EtOH20ml中の3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-プロパン-2-イン-1-オール1.65g (7.66ミリモル)の溶液を10%Pd/C 200mgと合わせ、水素の理論的吸収が得られるまで、オートクレーブ中で室温で2.1kg/cm² (30psi)のH₂で水素化する。触媒を吸引濾過し、濾液を蒸発により濃縮し、残渣をシリカゲル (EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)で精製する。

収量:0.81 g (理論値の48%)

10

$C_{14}H_{21}NO$ (M= 219.330)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 220 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 220

R_f 値: 0.2 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

【0352】

2d 3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-プロピオンアルデヒド

ピリジン2.87ml (35.56ミリモル)及びデス-マーチン過ヨウ素酸塩2.11g (4.98ミリモル)をDCM30ml中の3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-プロパン-1-オール780mg (3.56ミリモル)の溶液に添加する。その反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃水溶液100mlに添加し、tert-ブチルメチルエーテルで徹底的に抽出し、有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、粗生成物を精製

20

しないです更に反応させる。

収量:750mg (理論値の97%)

2e 1-(4-ブト-3-インイル-ベンジル)-ピロリジン

ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソ-プロピル)-ホスホネート815mg (4.2ミリモル)をアルゴン雰囲気下で乾燥MeOH100ml中の3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-プロピオンアルデヒド760mg (3.5ミリモル)及びK₂CO₃ 970mg (7.0ミリモル)の混合物に添加し、室温で一晩攪拌する。その反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、有機相を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲル (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)で精製する。

収量:200 mg (理論値の27%)

30

$C_{15}H_{19}N$ (M= 213.325)

計算値.: モルピーク (M+H)⁺: 214 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 214

R_f 値: 0.74 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

2f 5-ブロモ-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン

THF10ml中の1-(4-ブト-3-インイル-ベンジル)-ピロリジン200mg (0.94ミリモル)、2,5-ジブロモピリジン222mg (0.94ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム13.2mg (0.02ミリモル)、CuI 3.6mg (0.02ミリモル)及びジイソプロピルアミン0.27mlの混合物をアルゴン雰囲気下で4時間にわたって40℃で加熱する。その反応混合物を水で希釈し、EtOAcで徹底的に抽出し、有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥

40

させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲル (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)で精製する。

収量:110 mg (理論値の32%)

$C_{20}H_{21}BrN_2$ (M= 369.308)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 369/371 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 369/371

R_f 値: 0.44 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

【0353】

2g 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン

1,4-ジオキササン10ml中の5-ブロモ-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト

50

-1-インイル]-ピリジン100mg (0.27ミリモル)、4-クロロ-フェニルホウ酸85mg (0.54ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム15.7mg (0.014ミリモル)、2Mの Na_2CO_3 水溶液0.28mlの混合物をアルゴン雰囲気下で8時間にわたって100℃で加熱する。溶媒を真空で蒸留して除き、残渣を水に吸収させ、EtOAcで徹底的に抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣を中性Alox (ICN アルミナN + 5% H_2O ; cyc/EtOAc 7:3)で精製する。生成物画分を蒸発させ、残渣をPEですり碎き、吸引濾過する。

収量: 12 mg (理論値の11%)

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$ (M= 400.956)

計算値: モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$: 401/403

実測値: モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$: 401/403

10

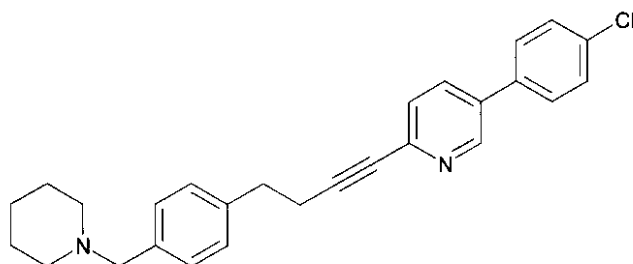
R_f 値: 0.41 (Alox, cyc/EtOAc 7:3)

実施例2.1

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン

【0354】

【化157】



20

【0355】

2.1a 3-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピオンアルデヒド

アリルアルコール10.5ml (152.8ミリモル)、テトラブチルアンモニウムクロリド水和物18.8g (62.2ミリモル)、 NaHCO_3 12.8g (152.8ミリモル)及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 0.75g (3.1ミリモル)を窒素雰囲気下で室温でDMF100ml中の4-ヨードベンジルアルコール15.0g (62.2ミリモル)の溶液に添加し、その反応溶液を3時間にわたって60℃に加熱する。溶媒を真空で除き、残渣をEtOAc 250ml及び水80mlと合わせ、ガラス繊維フィルターで吸引濾過する。 NaCl 溶液80mlを濾液に添加し、相を分離し、有機相を MgSO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (勾配: cyc/EtOAc 1:1後にcyc/EtOAc 3:1)により精製する。

30

収量: 7.43 g (理論値の72.7%)

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (M= 164.206)

計算値: モルピーク $(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$: 147

実測値: モルピーク $(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$: 147

HPLC 保持時間: 5.26 分 (方法 A)

2.1b (4-ブト-3-インイル-フェニル)-メタノール

K_2CO_3 8.5g (61.5ミリモル)をMeOH100ml中の3-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピオンアルデヒド5.0g (30.4ミリモル)の溶液に添加し、次いでMeOH50ml中のジメチル(1-ジアゾ-2-オキソ-プロピル)-ホスホネート7.0g (36.4ミリモル)の溶液を滴下して添加し、室温で3時間攪拌する。その反応混合物をEtOAc 200mlで希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液80mlで洗浄し、水相をEtOAc 100mlで抽出し、合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (cyc/EtOAc 3:1)により精製する。

40

収量: 3.42 g (理論値の70.1%)

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$ (M= 160.218)

計算値: モルピーク $(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$: 143 実測値: モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$: $(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$: 143

R_f 値: 0.36 (シリカゲル, cyc/EtOAc 2:1)

50

【0356】

2.1c (4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -フェニル)-メタノール

窒素雰囲気下で、CuI 76mg (0.4ミリモル) 及びPd(PPh₃)₂Cl₂ 281mg (0.4ミリモル) をトリエチルアミン40ml及びDMF20ml中の(4-ブト-3-インイル-フェニル)-メタノール1.27g (7.92ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-ヨード-ピリジン2.5g (7.92ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を65℃で2時間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣を少量のEtOAc及びMeOHに溶解し、シリカゲルによるクロマトグラフィー (勾配: cyc/EtOAc 3:1→cyc/EtOAc 1:1) により精製する。

収量: 1.48 g (理論値の53.6 %)

10

C₂₂H₁₈ ClNO (M= 347.848)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 348/350 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 348/350

R_f 値: 0.23 (シリカゲル, cyc/EtOAc 2:1)

2.1d 5-(4-クロロ-フェニル)-2- [4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル] -ピリジン

メタンスルホン酸クロリド20 μL (0.26ミリモル) 及びエチルジイソプロピルアミン45 μL (0.26ミリモル) をDCM5ml中の4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -フェニル)-メタノール75mg (0.22ミリモル) の、0℃に冷却された、溶液に添加し、この温度で30分間攪拌する。次いでピペリジン108 μL (1.09ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で72時間攪拌する。その反応溶液を真空で蒸発させ、残渣をHPLCにより精製する。

20

収量: 9.3 mg (理論値の53.6 %)

C₂₇H₂₇ ClN₂ (M= 414.983)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 415/417 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 415/417

HPLC 保持時間: 7.62 分 (方法 A)

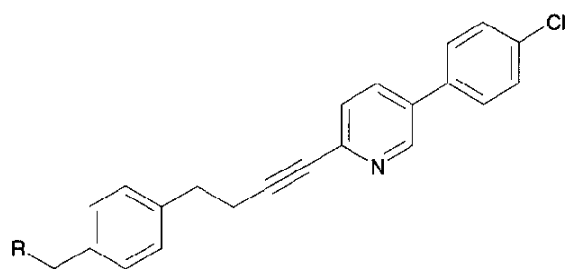
下記の化合物を実施例2.1dに記載されたようにして調製する。

30

40

【0357】

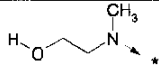
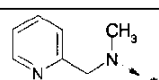
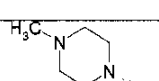
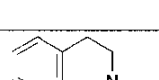
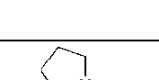
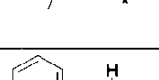
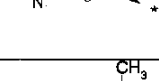
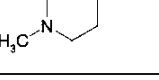
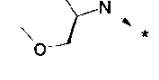
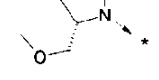
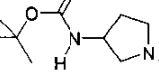
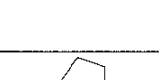
【化 1 5 8】



実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	HPLC 保持時間(分) (方法)
2.2		19.3	$C_{25}H_{23}ClN_2$	387/389 [M+H] ⁺	7.04 (A)
2.3		24.4	$C_{31}H_{34}ClN_3$	484/486 [M+H] ⁺	5.96 (A)

【 0 3 5 8】

【化 1 5 9】

2.4		13.1	$C_{25}H_{25}ClN_2O$	405/407 [M+H] ⁺	6.95 (A)
2.5		22.4	$C_{29}H_{26}ClN_3$	452/454 [M+H] ⁺	7.71 (A)
2.6		11.4	$C_{27}H_{28}ClN_3$	430/432 [M+H] ⁺	6.87 (A)
2.7		25.9	$C_{31}H_{27}ClN_2$	463/465 [M+H] ⁺	8.26 (A)
2.8		24.7	$C_{27}H_{27}ClN_2$	415/417 [M+H] ⁺	7.53 (A)
2.9		28.1	$C_{28}H_{24}ClN_3$	438/440 [M+H] ⁺	7.47 (A)
2.10		15.7	$C_{29}H_{32}ClN_3$	458/460 [M+H] ⁺	5.82 (A)
2.11		19.7	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	7.81 (A)
2.12		10.1	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	7.83 (A)
2.13		21.4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_2$	516/518 [M+H] ⁺	8.18 (A)
2.14		25.1	$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$	459/461 [M+H] ⁺	7.56 (A)
2.15		23.8	$C_{28}H_{29}ClN_2$	429/431 [M+H] ⁺	8.18 (A)

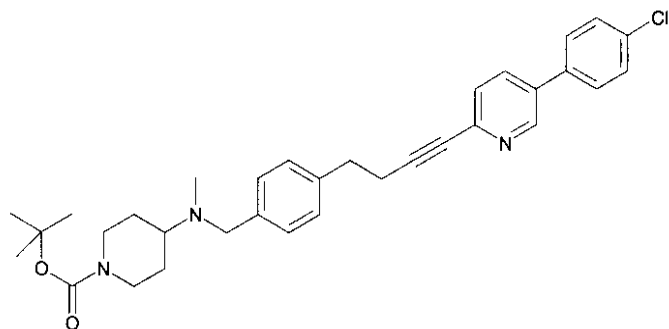
【 0 3 5 9】

実施例2.16

tert-ブチル4- [(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-メチル-アミノ] -ピペリジン-1-カルボキシレート

【 0 3 6 0】

【化 1 6 0】



10

【 0 3 6 1】

実施例2.1dと同様にして4- {4- [5-(4-クロロフェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -フェニル)-メタノール75mg (0.22ミリモル) 及び4-tert-ブチル-メチルアミノ-ピペリジン-1-カルボキシレート20 μ L (1.09ミリモル) から、室温で7日間攪拌して調製した。反応を完結するために、同じ量の試薬を使用して記載された反応順序を再度繰り返し、24時間の反応後にその混合物を処理する。

収量: 8.5 mg (理論値の7.2 %)

$C_{33}H_{38}ClN_3O_2$ (M= 544.143)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 544/546

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 544/546

20

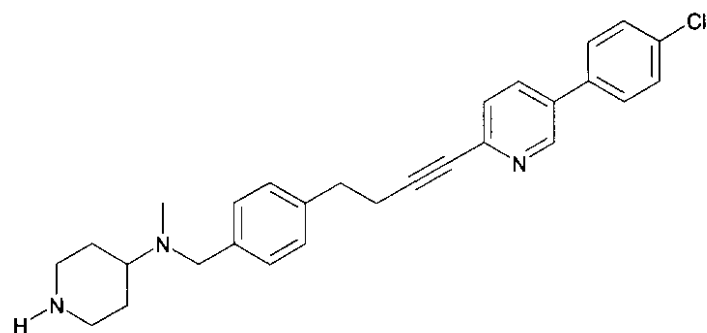
HPLC 保持時間: 8.46 分 (方法 A)

実施例2.17

(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン

【 0 3 6 2】

【化 1 6 1】



30

【 0 3 6 3】

トリフルオロ酢酸0.5mlをDCM3ml中のtert-ブチル4- [(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-メチル-アミノ] -ピペリジン-1-カルボキシレート35mg (0.06ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣をNaHCO₃溶液10mlと合わせ、DCM20mlで抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、所望の生成物を得る。

40

収量: 8.0 mg (理論値の28.2 %)

$C_{28}H_{30}ClN_3$ (M= 444.024)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 444/446

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 444/446

HPLC 保持時間: 5.83 分 (方法 A)

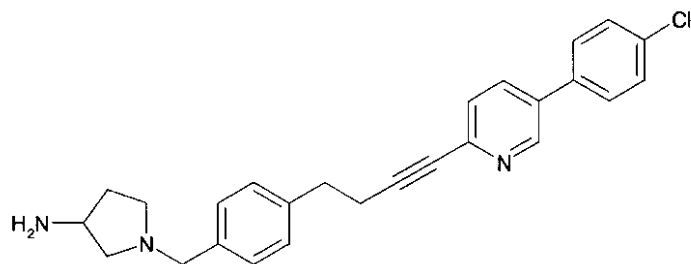
実施例2.18

1-(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-ピロリジン-3-イルアミン

【 0 3 6 4】

50

【化 1 6 2】



【 0 3 6 5】

10

実施例2.17と同様にしてtert-ブチル〔1-(4-〔4-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル〕-ブト-3-インイル〕-ベンジル)-ピロリジン-3-イル〕-カルバミネート（実施例2.13）から調製した。

収量：12.0 mg（理論値の87.4 %）

$C_{26}H_{26}ClN_3$ (M= 415.970)

計算値：モルピーク (M+H)⁺: 416/418

実測値：モルピーク (M+H)⁺: 416/418

HPLC 保持時間：5.83 分（方法 A）

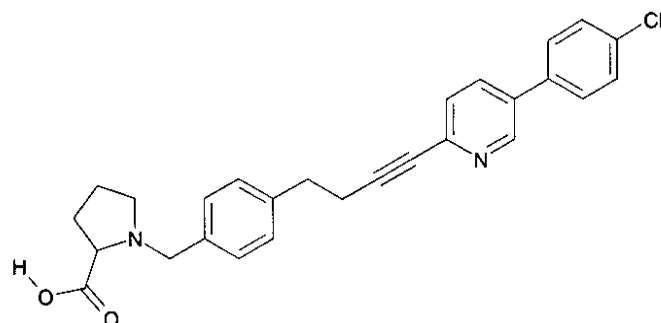
実施例2.19

1-(4-〔4-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル〕-ブト-3-インイル〕-ベンジル)-ピロリジン-2-カルボン酸

20

【 0 3 6 6】

【化 1 6 3】



30

【 0 3 6 7】

1MのNaOH溶液0.5mlをMeOH5ml中のメチル1-(4-〔4-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル〕-ブト-3-インイル〕-ベンジル)-ピロリジン-2-カルボキシレート（実施例2.14）33mg（0.07ミリモル）の溶液に添加し、その反応混合物を室温で4時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、水5mlと合わせ、EtOAc10mlで抽出し、水相をNaClで飽和し、その時間中に生成物を沈殿させる。それを真空で再度蒸発させ、残渣をEtOHと合わせ、濾過し、溶媒を除く。

収量：30.0 mg（理論値の93.6 %）

$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 444.966)

計算値：モルピーク (M+H)⁺: 445/447

実測値：モルピーク (M+H)⁺: 445/447

HPLC 保持時間：7.28 分（方法 A）

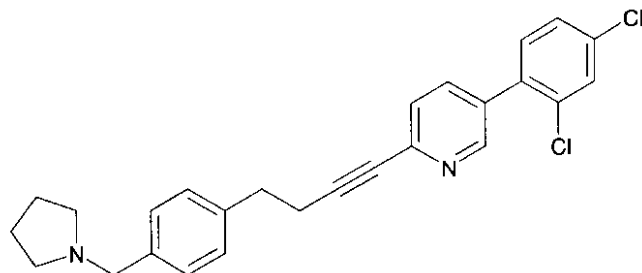
実施例2.20

5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-2-〔4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル〕-ピリジン

40

【 0 3 6 8】

【化 1 6 4】



【 0 3 6 9】

10

2.20a {4-[4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-ブト-3-インイル]-フェニル}-メタノール
窒素雰囲気下で、CuI 130mg (0.67ミリモル) 及びPd(PPh₃)₂Cl₂ 300mg (0.42ミリモル)
)をトリエチルアミン80ml中の(4-ブト-3-インイル-フェニル)-メタノール2.0g (12.48ミ
リモル) 及び2,5-ジブromoピリジン3.2g (13.1ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合
物を50℃で1.5時間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣を少量のDCMに溶解し、シリカゲル
によるクロマトグラフィー (勾配: cyc/EtOAc4:1→cyc/EtOAc3:1) により精製する。

収量: 2.76 g (理論値の66.6 %)

C₁₆H₁₄ BrNO (M= 316.20)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 316/318 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 316/318

R_f 値: 0.28 (シリカゲル, cyc/EtOAc 2:1)

20

2.20b 5-ブromo-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリ
ジン

メタンスルホン酸クロリド0.24ml (3.04ミリモル) をDCM17ml中の {4-[4-(5-ブromo-
ピリジン-2-イル)-ブト-3-インイル]-フェニル}-メタノール800mg (2.53ミリモル) の
、0℃に冷却された、溶液に添加し、次いでDCM3ml中のエチルジイソプロピルアミン0.52
mlの溶液を滴下して添加する。その混合物を0℃で更に30分間攪拌し、ピロリジン0.51ml
(6.08ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温に加熱し、この温度に5時間保つ。反
応を完結するために、ピロリジン更に0.26ml (3ミリモル) を添加し、室温で1時間攪拌
する。その混合物を真空で蒸発させ、水10ml及びEtOAc20mlと合わせ、1MのHClで酸性にし
、有機相を分離する。水相を2MのNa₂CO₃溶液でアルカリ性にし、EtOAc20mlで抽出し、有
機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、所望の生成物を得る。

30

収量: 630.0 mg (理論値の67.4 %)

C₂₀H₂₁ BrN₂ (M= 369.308)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 369/371 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 369/371

HPLC 保持時間: 6.08 分 (方法 A)

【 0 3 7 0】

2.20c 5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-
1-インイル]-ピリジン

テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム10mg (0.01ミリモル) を1,4-ジオキサ
ン4ml及び2MのNa₂CO₃溶液1ml中の5-ブromo-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-
ブト-1-インイル]-ピリジン60mg (0.16ミリモル) 及び2,4-ジクロロフェニルホウ酸63
mg (0.32ミリモル) の懸濁液に添加し、その反応混合物を110℃で1時間攪拌する。その
混合物を真空で蒸発させ、残渣を夫々の場合にEtOH15mlで2回抽出する。溶媒を除去し、
残渣をHPLCにより精製する。

40

収量: 22.7 mg (理論値の32.2 %)

C₂₆H₂₄ Cl₂N₂ (M= 435.401)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 435/437/439 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 435/437/439

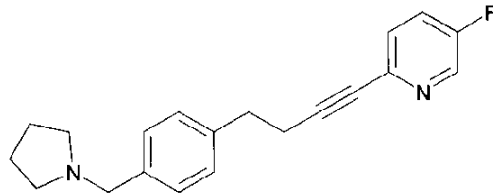
HPLC 保持時間: 5.53 分 (方法 C)

下記の化合物を実施例2.20cに記載されたようにして調製する。

【 0 3 7 1】

50

【化 1 6 5】



実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	HPLC保持時間(分) (方法)
2.21		13.0	$C_{26}H_{25}BrN_2$	445/447 [M+H] ⁺	5.53 (C)
2.22		41.4	$C_{27}H_{25}N_2O$	397 [M+H] ⁺	3.39 (C)
2.23		30.8	$C_{26}H_{24}Cl_2N_2$	435/437/439 [M+H] ⁺	3.70 (A)
2.24		21.8	$C_{26}H_{24}F_2N_2$	403 [M+H] ⁺	7.21 (A)
2.25		7.5	$C_{28}H_{30}N_2O$	411 [M+H] ⁺	7.30 (A)

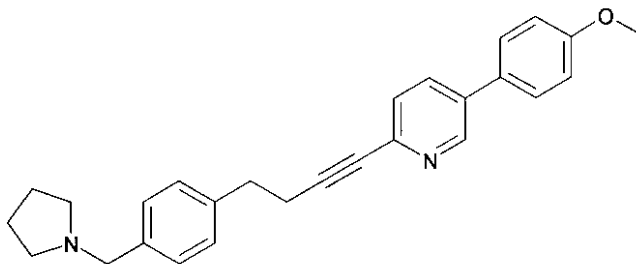
【 0 3 7 2 】

実施例2.26

5-(4-メトキシ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリジン

【 0 3 7 3 】

【化 1 6 6】



【 0 3 7 4 】

実施例2.20cと同様にして調製し、反応が終了した後、反応混合物を水10ml及びEtOAc20 mlと合わせ、ガラス繊維フィルターで濾過し、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒を除去し、残渣をHPLCにより精製する。

収量: 17.4 mg (理論値の23.1 %)

$C_{27}H_{28}N_2O_2$ (M= 396.537)

計算値：モルピーク (M+H)⁺: 397 実測値：モルピーク (M+H)⁺: 397

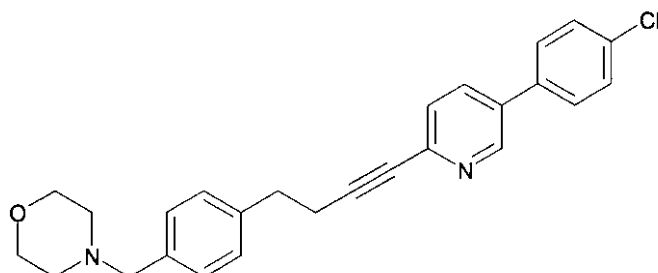
HPLC 保持時間：8.15 分 (方法 A)

実施例2.27

4-(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-
モルホリン

【0375】

【化167】



10

【0376】

2.27a 4- {4- [4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-ブト-3-インイル] -ベンジル} -モルホリン

メタンスルホン酸クロリド36 μ L (0.46ミリモル)をDCM5ml中の {4- [4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-ブト-3-インイル] -フェニル} -メタノール (実施例2.20a) 120mg (0.38ミリモル) の、0℃に冷却された、溶液に添加する。DCM1ml中のエチルジイソプロピルアミン78 μ L (0.46ミリモル) の溶液を徐々に滴下して添加し、その混合物を0℃で更に30分間攪拌し、次いでモルホリン80 μ L (0.92ミリモル) を添加し、その混合物を室温に上昇させ、2時間にわたって室温に保つ。その混合物を真空で蒸発させ、残渣をEtOAc20ml及び水10mlと合わせ、1MのHClで酸性にし、相を分離する。水相を2MのNa₂CO₃溶液と合わせ、EtOAc20mlで抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、生成物を得る。

20

収量：146 mg (理論値の100 %)

C₂₀H₂₁BrN₂O (M= 385.307)

計算値：モルピーク (M+H)⁺: 385/387 実測値：モルピーク (M+H)⁺: 385/387

30

HPLC 保持時間：5.92 分 (方法 A)

2.27b 4-(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-モルホリン

実施例2.20cと同様にして4- {4- [4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-ブト-3-インイル] -ベンジル} -モルホリン90mg (0.23ミリモル) 及び4-クロロフェニルホウ酸73mg (0.47ミリモル) から調製した。

収量：17.5 mg (理論値の17.9 %)

C₂₆H₂₅ClN₂O (M= 416.955)

計算値：モルピーク (M+H)⁺: 417/419 実測値：モルピーク (M+H)⁺: 417/419

40

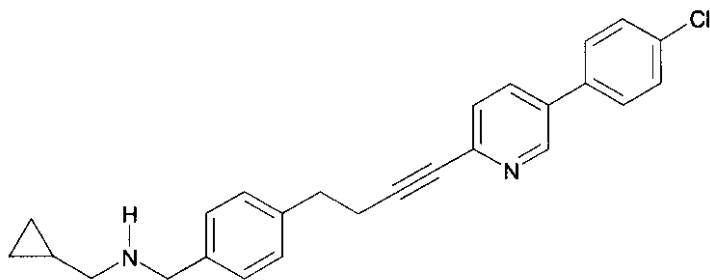
HPLC 保持時間：7.51 分 (方法 A)

実施例2.28

(4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -ブト-3-インイル} -ベンジル)-シクロプロピルメチル-アミン

【0377】

【化 1 6 8】



【0 3 7 8】

10

2.28a (4- {4- [4-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-ブト-3-インイル] -ベンジル} -シクロプロピルメチル-アミン

メタンスルホン酸クロリド36 μ L (0.46ミリモル) をDCM5ml中の {4- [4-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-ブト-3-インイル] -フェニル} -メタノール (実施例2.20a) 120mg (0.38ミリモル) の、0 $^{\circ}$ Cに冷却された、溶液に添加する。DCM1ml中のエチルジイソプロピルアミン78 μ L (0.46ミリモル) の溶液を徐々に滴下して添加し、0 $^{\circ}$ Cで更に30分間攪拌し、次いでC-シクロプロピル-メチルアミン70 μ L (0.92ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温に上昇させ、21時間にわたって室温に保つ。反応を完結するために、C-シクロプロピル-メチルアミン更に78 μ Lを添加し、室温で更に5.5時間攪拌する。その反応混合物を真空で蒸発させ、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (勾配: cyc/EtOAc2:1 $\rightarrow$ cyc/EtOAc1:1) により精製する。

20

収量: 70.0 mg (理論値の49.9 %)

$C_{20}H_{21}BrN_2$ (M= 369.308)

計算値: モルピーク (M+H) $^{+}$: 369/371

実測値: モルピーク (M+H) $^{+}$: 369/371

HPLC 保持時間: 6.55 min (方法 A)

2.28b (4- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-ブト-3-インイル} -ベンジル)-シクロプロピルメチル-アミン

実施例2.20cと同様にして(4- {4- [4-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-ブト-3-インイル] -ベンジル} -シクロプロピルメチル-アミン65mg (0.18ミリモル) 及び4-クロロ-フェニルホウ酸55mg (0.35ミリモル) から調製した。

30

収量: 15.4 mg (理論値の21.8 %)

$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M= 400.956)

計算値: モルピーク (M+H) $^{+}$: 401/403

実測値: モルピーク (M+H) $^{+}$: 401/403

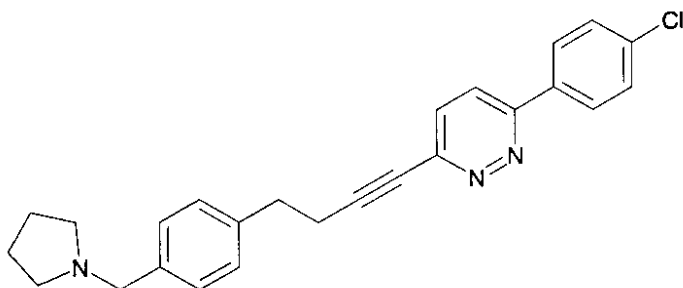
HPLC 保持時間: 7.63 分 (方法 A)

実施例2.29

3-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリダジン

【0 3 7 9】

【化 1 6 9】



40

【0 3 8 0】

2.29a 3-クロロ-6-(4-クロロ-フェニル)-ピリダジン

50

アルゴン雰囲気下で、1,4-ジオキサン150ml中の3,6-ジクロロ-ピリダジン1.08g (7.05ミリモル)、2MのNa₂CO₃溶液10ml及び塩素(ジ-2-ノルボルニルホスフィノ)(2'-ジメチルアミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)80mg (0.14ミリモル)の溶液を110℃に加熱する。この温度で、1,4-ジオキサン50ml中の4-クロロフェニル-ホウ酸1.13g (7.05ミリモル)を2時間以内に滴下して添加し、その反応混合物を更に1時間加熱する。冷却後、それを水100mlと合わせ、EtOAc100mlで抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、cyc/EtOAc8:2)により精製する。

収量: 567 mg (理論値の35.7 %)

C₁₀H₆Cl₂N₂ (M= 225.079)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 225/227 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 225/227

R_f 値: 0.29 (シリカゲル, cyc/EtOAc 8:2)

2.29b 3-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ピリダジン

アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン0.1ml (0.72ミリモル)、CuI 3mg (0.02ミリモル)及びビス-トリフェニルホスフィン-パラジウム(II)-クロリド8mg (0.01ミリモル)をDMF4ml中の3-クロロ-6-(4-クロロ-フェニル)-ピリダジン77mg (0.34ミリモル)及び1-(4-ブト-3-インイル-ベンジル)-ピロリジン(実施例2e)73mg (0.34ミリモル)の溶液に添加し、その反応混合物をマイクロウェーブ中で100℃で300Wで20分間攪拌する。その反応混合物を水10mlと合わせ、EtOAc10mlで抽出し、有機相を水洗し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)により精製する。

収量: 6 mg (理論値の4.4 %)

C₂₅H₂₄BrN₃ (M= 401.943)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 402/404 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 402/404

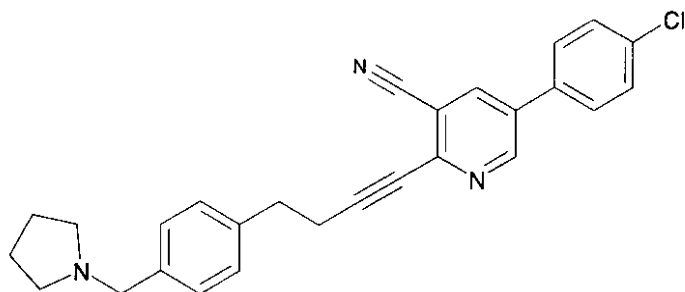
R_f 値: 0.66 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

実施例2.30

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ブト-1-インイル]-ニコチノニトリル

【0381】

【化170】



【0382】

アルゴン雰囲気下で、CuI 1.9mg (0.1ミリモル)及びPd(PPh₃)₂Cl₂ 7mg (0.1ミリモル)をDMF2ml及びトリエチルアミン5ml (0.2ミリモル)中の2-クロロ-5-(4-クロロ-フェニル)-ニコチノニトリル50mg (0.2ミリモル)及び1-(4-ブト-3-インイル-ベンジル)-ピロリジン43mg (0.2ミリモル)の溶液に添加し、その反応混合物を50℃で18時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を水に吸収させ、EtOAcで徹底的に抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をHPLCにより精製する。

収量: 6.5 mg (理論値の7.6 %)

C₂₇H₂₄BrN₃ (M= 425.965)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 425 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 425

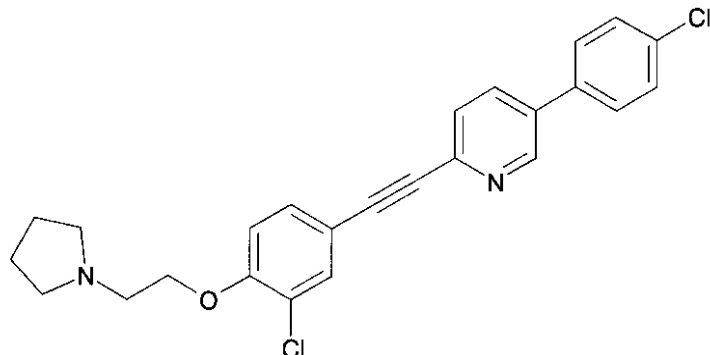
HPLC 保持時間: 6.80 分 (方法 A)

実施例3.1

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0383】

【化171】



【0384】

3.1a 5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルアミン

2Mの Na_2CO_3 溶液300ml (600ミリモル) 及びテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム3.45g (3.0ミリモル) をアルゴン雰囲気下で1,4-ジオキサン1.0L及びメタノール250ml中の2-アミノ-5-ブロモピリジン53.5g (300ミリモル) 及び4-クロロフェニルホウ酸50.0g (313ミリモル) の溶液に連続して添加する。その反応混合物を110℃で2.5時間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣をEtOAc及び水に吸収させる。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空で除く。更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (勾配: DCM $\rightarrow$ DCM/MeOH20:1) により行なう。

収量: 47 g (理論値の76.5 %)

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2$ (M= 204.661)

計算値: モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$: 205/207 実測値: モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$: 205/207

HPLC 保持時間: 5.15 分 (方法 A)

3.1b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-ヨード-ピリジン

tert-ブチルニトリト40.5ml (33ミリモル) 及びヨウ素54g (210ミリモル) を光から保護されたフラスコ中の四塩化炭素400ml中の5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルアミン38g (190ミリモル) の溶液に添加し、その混合物を室温で72時間攪拌する。tert-ブチルニトリト更に40.5ml (33ミリモル)、ヨウ素54g (210ミリモル) 及びDCM100mlを添加する。その反応溶液を室温で更に24時間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣をEtOAc125ml及び水50mlに吸収させる。水相をEtOAcで1回抽出する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、活性炭上で一夜攪拌する。濾過後、溶媒を真空で除く。更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc9:1) により行なう。

収量: 35 g (理論値の58.4 %)

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClIN}$ (M= 315.543)

計算値: モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$: 316/318 実測値: モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$: 316/318

R_f 値: 0.87 (シリカゲル, PE/EtOAc 6:4)

【0385】

3.1c 5-(4-クロロ-フェニル)-2-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン

トリエチルアミン34.9ml (250ミリモル) 及びエチニル-トリメチル-シラン20.8ml (150.0ミリモル) をアルゴン雰囲気下でアセトニトリル300ml及びTHF150ml中の5-(4-クロロ-フェニル)-2-ヨード-ピリジン34g (110ミリモル) の溶液に連続して添加する。次いでPd(dppf) Cl_2 803mg (1.10ミリモル) 及びCuI 209mg (1.10ミリモル) を添加する。その反応溶液を室温で一夜攪拌する。溶媒を真空で除き、更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc8:2) により行なう。

収量: 15.3 g (理論値の48.7 %)

$C_{16}H_{16}ClNSi$ (M= 285.852)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 286/288 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 286/288

HPLC 保持時間: 7.10 分 (方法 A)

3.1d 5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン

アルゴン雰囲気下で、TBAF6.6g (21.0ミリモル) を 0 °C の DCM200ml 中の 5-(4-クロロ-フェニル)-2-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン5.8g (20.3ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を 3 時間攪拌し、その間に反応温度が徐々に室温に上昇する。それを水 50ml に添加し、有機相を水 50ml で 4 回抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、活性炭で濾過する。溶媒を真空で除き、更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc1: 1) により行なう。

10

収量: 3.9 g (理論値の90.0 %)

$C_{13}H_8ClN$ (M= 213.668)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 214/216 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 214/216

R_f 値: 0.87 (シリカゲル, cyc/EtOAc 8:2)

【0386】

3.1e 1-[2-(4-ブromo-2-クロロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

K_2CO_3 415mg (3.00ミリモル) 及び N-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩170mg (1.00ミリモル) を DMF5ml 中の 4-ブromo-2-クロロ-フェノール207mg (1.00ミリモル) の溶液に添加し、その混合物を室温で24時間攪拌する。その反応混合物を EtOAc 50ml で希釈し、水 30ml で 1 回そして半飽和 NaHCO₃ 溶液30ml で 2 回抽出する。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を真空で除く。更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (勾配: DCM → DCM/MeOH9:1) により行なう。

20

収量: 100 mg (理論値の32.8 %)

$C_{12}H_{15}BrClNO$ (M= 304.616)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 304/306/308

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 3

04/306/308

HPLC 保持時間: 5.59 分 (方法 A)

3.1f 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

30

アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン0.14ml (1.00ミリモル)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 11mg (0.02ミリモル) 及び CuI 2.9mg (0.015ミリモル) を DMF3.0ml 中の 5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン71mg (0.33ミリモル) 及び 1-[2-(4-ブromo-2-クロロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン100mg (0.33ミリモル) の溶液に連続して添加する。その混合物をマイクロウェーブ中で 100 °C で 200 ワットで 10 分間攪拌する。その反応溶液を EtOAc 30ml で希釈し、半飽和 NaCl 溶液で 2 回洗浄し、有機相を $MgSO_4$ で乾燥させる。溶媒を真空で除き、更なる精製を HPLC-MS によるカラムクロマトグラフィーにより行なう。

収量: 12 mg (理論値の8.3 %)

$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O$ (M= 437.373)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 437/439/441 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 437/439/441

40

R_f 値: 0.28 (シリカゲル, DCM/MeOH 9:1)

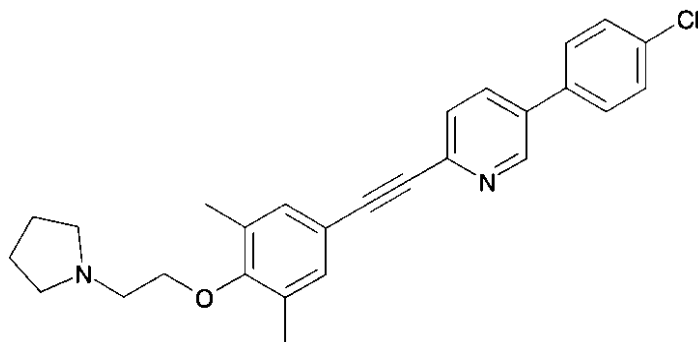
実施例3.2

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3,5-ジメチル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0387】

50

【化 1 7 2】



10

【0 3 8 8】

3.2a 1-[2-(4-ブromo-2,6-ジメチル-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

実施例 3.1e と同様にして4-ブromo-2,6-ジメチル-フェノール201mg (1.00ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩170mg (1.00ミリモル) から生成物を得る。

収量: 200 mg (理論値の67.1 %)

 $C_{14}H_{20}BrNO$ (M= 298.226)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 298/300実測値: モルピーク (M+H)⁺: 298/300

HPLC 保持時間: 5.76 分 (方法 A)

3.2b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3,5-ジメチル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

20

実施例 3.1f と同様にして1-[2-(4-ブromo-2,6-ジメチル-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン200mg (0.67ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン143mg (0.67ミリモル) から生成物を得る。

収量: 5 mg (理論値の1.7 %)

 $C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M= 430.982)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 431/433実測値: モルピーク (M+H)⁺: 431/433R_f 値: 0.29 (シリカゲル, DCM/MeOH 9:1)

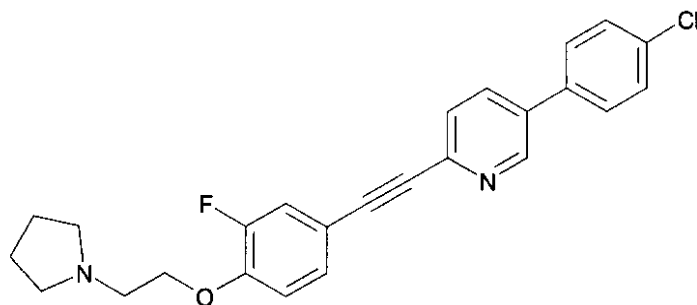
実施例3.3

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-フルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

30

【0 3 8 9】

【化 1 7 3】



40

【0 3 9 0】

3.3a 1-[2-(4-ブromo-2-フルオロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

実施例 3.1e と同様にして(DMFに代えてアセトニトリル) 4-ブromo-2-フルオロ-フェノール0.57ml (5.24ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩1.02g (6.00ミリモル) から生成物を得る。

収量: 1.16 g (理論値の76.6 %)

 $C_{12}H_{15}BrFNO$ (M= 288.162)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 288/290実測値: モルピーク (M+H)⁺: 288/290

50

R_f 値: 0.21 (シリカゲル, EtOAc/MeOH 9:1).

3.3b 1-[2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

一般実施方法IIに従って1-[2-(4-ブromo-2-フルオロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン (1.10 g, 3.82 ミリモル)から調製した。

収量: 1.13 g (理論値の88.3 %)

C₁₂H₁₅FINO (M= 335.162)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 336 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 336

HPLC 保持時間: 4.79 分 (方法 A)

3.3c 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-フルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

10

一般実施方法 I に従って1-[2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン (300 mg, 0.90 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (201 mg, 0.94 ミリモル)から調製した。

収量: 150 mg (理論値の39.8 %)

C₂₅H₂₂ClFIN₂O (M= 420.918)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 421/423 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 421/423

HPLC 保持時間: 7.18 分 (方法 A)

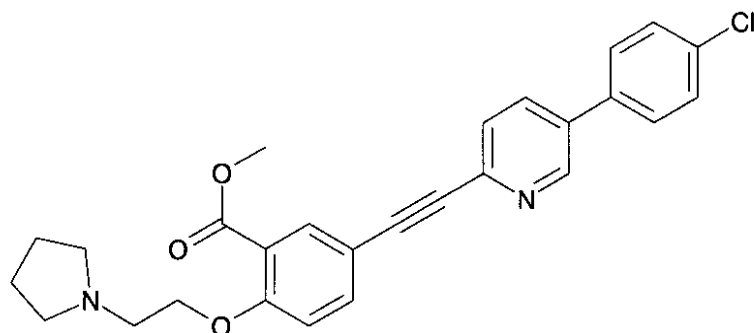
実施例3.4

メチル5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾエート

20

【0391】

【化174】



30

【0392】

3.4a メチル5-ヨード-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾエート

実施例 3.1.e と同様にして(DMFに代えてアセトニトリル) メチル5-ヨード-サリチレート10.0g (36.0ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩6.12g (36.0ミリモル) から生成物を得る。

収量: 12.0 g (理論値の88.8 %)

C₁₄H₁₈INO₃ (M= 375.209)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 376 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 376

40

R_f 値: 0.40 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.4b メチル 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾエート

一般実施方法 I に従ってメチル5-ヨード-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾエート (3.0 g, 8.0 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (1.76 g, 8.24 ミリモル)から調製した。

収量: 1.02 g (理論値の26.9 %)

C₂₇H₂₅ClN₂O₃ (M= 460.965)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 461/463 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 461/463

HPLC 保持時間: 7.49 分 (方法 A)

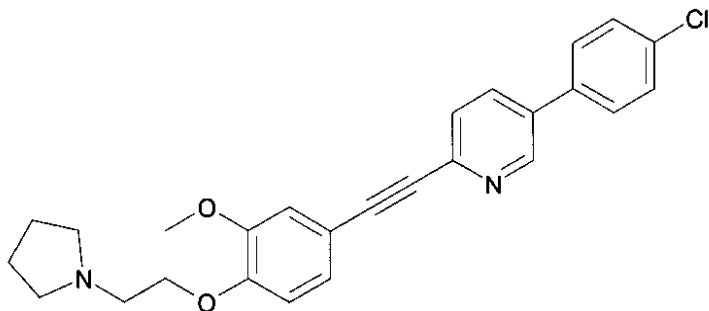
50

実施例3.5

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0393】

【化175】



10

【0394】

3.5a 1-[2-(4-ブromo-2-メトキシ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

実施例 3.1e と同様にして(DMFに代えてアセトニトリル) 4-ブromo-2-メトキシ-フェノール6.0g (29.6ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩5.63g (33.1ミリモル) から生成物を得る。

収量: 3.96 g (理論値の44.6 %)

20

$C_{13}H_{18}BrNO_2$ (M= 300.198)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 300/302 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 300/302

HPLC 保持時間: 4.67 分 (方法 A)

3.5b 1-[2-(4-ヨード-2-メトキシ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

一般実施方法IIに従って1-[2-(4-ブromo-2-メトキシ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン (3.90 g, 13.0 ミリモル)から調製した。

収量: 4.19 g (理論値の92.9 %)

$C_{13}H_{18}INO_2$ (M= 347.198)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 348 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 348

HPLC 保持時間: 4.65 分 (方法 A)

30

3.5c 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

一般実施方法 I に従って1-[2-(4-ヨード-2-メトキシ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン (300 mg, 0.86 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (194 mg, 0.91 ミリモル)から調製した。

収量: 106 mg (理論値の28.3 %)

$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 432.954)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 433/435 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 433/435

HPLC 保持時間: 7.44 分 (方法 A)

実施例3.6

40

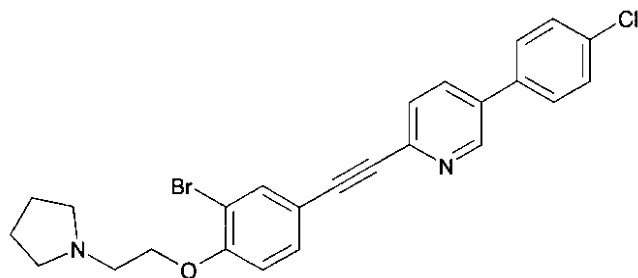
5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-3-トリフルオロメトキシ-フェニルエチニル]-ピリジン

50

エニル)-ピリジン

【0398】

【化177】



10

【0399】

3.7a 2-ブromo-4-ヨード-フェノール

EtOAc15ml中の臭素1.55ml (30.3ミリモル)を室温のEtOAc35ml中の4-ヨード-フェノール4.0g (18.2ミリモル)の溶液に滴下して添加する。その反応溶液を室温で2時間攪拌する。次いでNa₂SO₃溶液75mlを添加し、オレンジ色が消失するまで攪拌する。その溶液をDCMで希釈し、有機相をNaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。2-ブromo-4-ヨード-フェノール：2,4-ジブromo-フェノール：4-ブromo-フェノールの3.4:1.4:1.0混合物を得、これを更に精製しないで更に反応させる。

2-ブromo-4-ヨード-フェノールの収量：2.60 g (理論値の47.9 %)

20

C₆H₄BrIO (M= 298.907)

計算値：モルピーク (M-H)⁻：297/299 実測値：モルピーク (M-H)⁻：297/299

R_f 値：0.40 (シリカゲル, EtOAc/MeOH 9:1)

3.7b 1-[2-(2-ブromo-4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

実施例3.1eと同様にして2-ブromo-4-ヨード-フェノール1.0g (1.15ミリモル、59%)及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩626mg (3.68ミリモル)から生成物を得る。1-[2-(2-ブromo-4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン：1-[2-(2,4-ジブromo-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン：1-[2-(2-ブromo-フェノキシ)-エチル]-ピロリジンの4.7:1.0:1.0混合物を得、これを更に精製しないで更に反応させる。

収量 1-[2-(2-ブromo-4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン：0.37 g (理論値の47.7 %)

30

C₁₂H₁₅ BrINO (M= 396.068)

計算値：モルピーク (M+H)⁺：397/399 実測値：モルピーク (M+H)⁺：397/399

R_f 値：0.25 (シリカゲル, EtOAc/MeOH 9:1)

3.7c 2-[3-ブromo-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン

一般実施方法Iに従って1-[2-(2-ブromo-4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン (278 mg, 0.34 ミリモル, 70%)及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (110 mg, 0.52 ミリモル)から調製した。

収量：152 mg (理論値の64.3 %)

40

C₂₅H₂₂BrClN₂O (M= 481.824)

計算値：モルピーク (M+H)⁺：481/483/485 実測値：モルピーク (M+H)⁺：481/483/485

R_f 値：0.25 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

実施例3.8

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-3-トリフルオロメチル-フェニルエチニル]-ピリジン

【0400】

50

Clc1ccc(cc1)-c2ccncc2C#Cc3ccc(cc3C(F)(F)F)OCCN4CCCC4

10

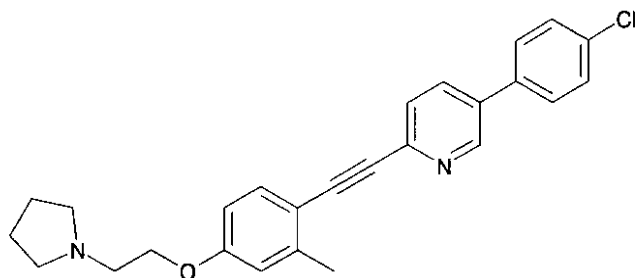
20

30

40

【 0 4 0 3 】

【化 1 7 9】



【0 4 0 4】

10

3.9a 1-[2-(4-ブロモ-3-メチル-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

実施例 3.1e と同様にして(DMFに代えてアセトニトリル) 4-ブロモ-3-メチル-フェノール1.0g (5.35ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩909mg (5.35ミリモル) から生成物を得る。

収量: 1.20 g (理論値の79.0 %)

 $C_{13}H_{18}BrNO$ (M= 284.199)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 284/286 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 284/286

HPLC 保持時間: 3.64 分 (方法 B)

3.9b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-メチル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

20

トリエチルアミン0.13ml (1.00ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム22mg (0.02ミリモル) 及びCuI 3.7mg (0.02ミリモル) をアルゴン雰囲気下でDMF3.0ml中の5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン80mg (0.37ミリモル) 及び1-[2-(4-ブロモ-3-メチル-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン106mg (0.37ミリモル) の溶液に連続して添加する。その混合物をマイクロウェーブ中で100℃で200ワットで15分間攪拌する。その反応溶液をEtOAc30mlで希釈し、半飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、有機相をMgSO₄で乾燥させる。溶媒を真空で除き、残渣をtert-ブチルメチルエーテルですり碎く。溶媒を真空で除き、更にHPLC-MSにより精製する。

収量: 5.0 mg (理論値の3.2 %)

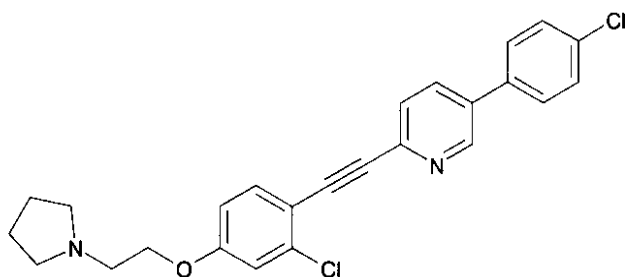
 $C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416.955)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 417/419 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 417/419R_f 値: 0.38 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

実施例3.10

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0 4 0 5】

【化 1 8 0】



【0 4 0 6】

3.10a 1-[2-(4-ブロモ-3-クロロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

実施例3.1eと同様にして(DMFに代えてアセトニトリル)、4-ブロモ-3-クロロ-フェノール820mg (4.82ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩1.0g (4.82ミリモル) から生成物を得る。

50

40

収量: 1.20 g (理論値の81.7 %)

$C_{12}H_{15}BrClNO$ (M= 304.616)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 304/306/308 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 304/306/308

HPLC 保持時間: 3.69 分 (方法 B)

3.10b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン0.13ml (1.00ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム22mg (0.02ミリモル) 及びCuI 3.7mg (0.02ミリモル) をDMF3.0ml中の5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン80mg (0.37ミリモル) 及び1-[2-(4-ブロモ-3-クロロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン114mg (0.37ミリモル) の溶液に連続して添加する。その混合物をマイクロウェーブ中で100℃で200ワットで15分間攪拌する。その反応溶液をEtOAc40mlで希釈し、半飽和NaHCO₃溶液で2回洗浄し、有機相をMgSO₄で乾燥させる。溶媒を真空で除き、残渣をtert-ブチルメチルエーテルですり碎く。溶媒を真空で除き、更なる精製をHPLC-MSによるカラムクロマトグラフィーにより行なう。

収量: 12.0 mg (理論値の7.3 %)

$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O$ (M= 437.373)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 437/439/441 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 437/439/441

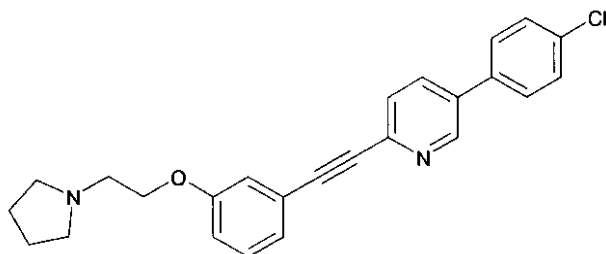
HPLC 保持時間: 4.91 分 (方法 B)

実施例3.11

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0407】

【化181】



【0408】

3.11a 1-[2-(3-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

実施例 3.1e と同様にして(DMFに代えてアセトニトリル) 3-ヨード-フェノール1.06g (4.82ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩820mg (4.82ミリモル) から生成物を得る。

収量: 1.20 g (理論値の78.5 %)

$C_{12}H_{16}INO$ (M= 317.172)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 318 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 318

HPLC 保持時間: 5.01 分 (方法 A)

3.11b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

一般実施方法 I に従って1-[2-(3-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン (119 mg, 0.37 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (80 mg, 0.37 ミリモル) から調製した。

収量: 14 mg (理論値の9.3 %)

$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M= 402.928)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405

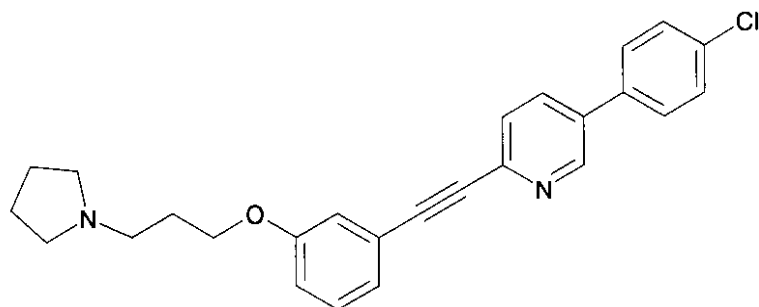
HPLC 保持時間: 4.07 分 (方法 A)

実施例3.12

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0409】

【化182】



10

【0410】

3.12a 1-[3-(3-ヨード-フェノキシ)-プロピル]-ピロリジン

実施例 3.1e と同様にして(DMFに代えてアセトニトリル) 3-ヨード-フェノール2.7g (12.2ミリモル) 及びN-(3-クロロプロピル)-ピロリジン1.80mg (12.2ミリモル) から生成物を得る。

収量: 3.60 g (理論値の89.2 %)

$C_{13}H_{18}INO$ (M= 331.199)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 332

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 332

HPLC 保持時間: 5.42 分 (方法 A)

3.12b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

一般実施方法 I に従って1-[3-(3-ヨード-フェノキシ)-プロピル]-ピロリジン (124 mg, 0.37 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (80 mg, 0.37 ミリモル)から調製した。

収量: 54 mg (理論値の34.6 %)

$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416.955)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 416/418

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 416/418

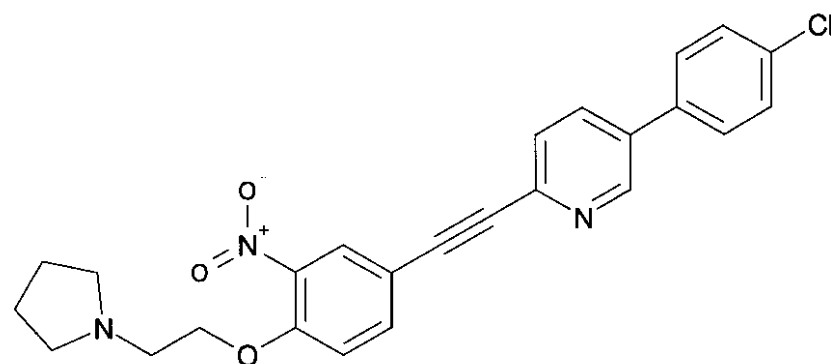
HPLC 保持時間: 4.99 分 (方法 B)

実施例3.13

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-ニトロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0411】

【化183】



40

【0412】

3.13a 1-[2-(4-ブロモ-2-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

実施例 3.1e と同様にして(DMFに代えてアセトニトリル) 4-ブロモ-3-ニトロ-フェノール10.5g (48.2ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩8.2mg (48.2ミリモ

50

ル) から生成物を得る。

収量: 1.0 g (理論値の6.6 %)

$C_{12}H_{15}BrN_2O_3$ (M= 315.17)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 315/317 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 315/317

R_f 値: 0.30 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.13b 1-[2-(4-ヨード-2-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

一般実施方法IIに従って1-[2-(4-ブロモ-2-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン (1.0 g, 2.22 ミリモル)から調製した。

収量: 600 mg (理論値の74.6 %)

$C_{12}H_{15}I N_2O_3$ (M= 362.17)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 363 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 363

R_f 値: 0.35 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.13c 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-ニトロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

一般実施方法 I に従って1-[2-(4-ヨード-2-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン (600 mg, 1.66 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (363 mg, 1.70 ミリモル)から調製した。

収量: 100 mg (理論値の13.1 %)

$C_{25}H_{22}ClN_3 O_3$ (M= 447.93)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 448/450 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 448/450

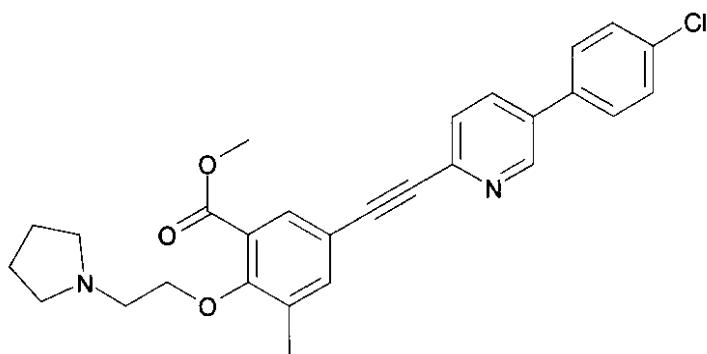
R_f 値: 0.35 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

実施例3.14

メチル5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-3-メチル-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾエート

【0413】

【化184】



【0414】

3.14a 2-ヒドロキシ-5-ヨード-3-メチル-安息香酸

次亜塩素酸ナトリウム溶液 (水中10重量%) 14.9ml (24.1ミリモル) を40分間にわたって-5°CのMeOH100ml中のメチル2-ヒドロキシ-3-メチル-ベンゾエート4.0g (24.1ミリモル)、NaI 3.6g (24.1ミリモル)、NaOH0.96g (24.1ミリモル) の溶液に滴下して添加する。その反応液を-5°Cで30分間そして室温で5日間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣を水80ml及びDCM50mlに吸収させる。有機相をNaClで飽和した後、それをDCMで2回抽出する。合わせた有機抽出液を濾過し、溶媒を真空で除く。生成物を更に精製しないで更に反応させる。

収量: 7.25 g (理論値の108 %)

$C_8H_7IO_3$ (M= 278.048)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 279 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 279

HPLC 保持時間: 8.41 分 (方法 A)

3.14b メチル2-ヒドロキシ-5-ヨード-3-メチル-ベンゾエート

塩化チオニル5.0ml (69.0ミリモル) 中の2-ヒドロキシ-5-ヨード-3-メチル-安息香酸2.0g (7.19ミリモル) の溶液を80℃で20分間攪拌する。塩化チオニルを真空で除き、残渣をMeOH20mlと合わせ、室温で20分間攪拌する。生成物を反応液から沈殿させる。MeOHを真空で5mlまで除き、残渣を吸引濾過する。生成物を更に精製しないで更に反応させる。

収量: 1.14 g (理論値の54.3 %)

$C_9H_9IO_3$ (M= 292.075)

計算値: モルピーク (M-H)⁻: 291 実測値: モルピーク (M-H)⁻: 291

R_f 値: 0.96 (シリカゲル, EtOAc)

【0415】

3.14c メチル 5-ヨード-3-メチル-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾエート

10

実施例 3.1e と同様にしてメチル2-ヒドロキシ-5-ヨード-3-メチル-ベンゾエート1.1g (3.77ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩641mg (3.77ミリモル) から生成物を得る。

収量: 347 mg (理論値の23.7 %)

$C_{15}H_{20}INO_3$ (M= 389.236)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 390 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 390

HPLC 保持時間: 6.20 分 (方法 A)

3.14d メチル 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-3-メチル-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾエート

一般実施方法 I に従ってメチル5-ヨード-3-メチル-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾエート (150 mg, 0.39 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (112 mg, 0.53 ミリモル) から調製した。

20

収量: 31 mg (理論値の17.1 %)

$C_{28}H_{27}ClN_2O_3$ (M= 474.992)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 475/477 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 475/477

HPLC 保持時間: 8.11 分 (方法 A)

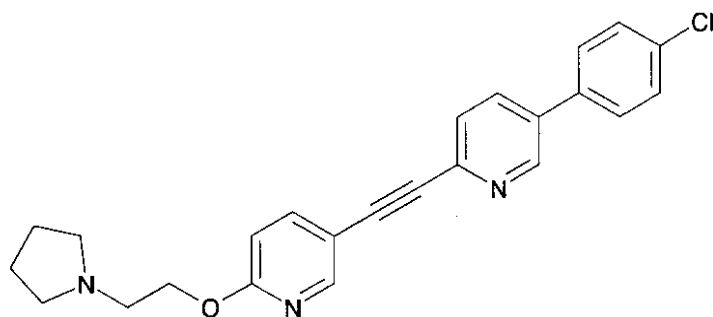
実施例3.15

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン-5-イル-エチニル]-ピリジン

【0416】

30

【化185】



40

【0417】

3.15a 5-ブロモ-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン

NaH 280mg (7.00ミリモル、60%) を室温のDMF20ml中のN-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン0.76ml (6.14ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を室温で45分間攪拌し、次いで2,5-ジブロモピリジン1.35g (5.53ミリモル) を添加する。その溶液を70℃で16時間攪拌し、溶媒を真空で除く。残渣をEtOAc100ml及び水50mlに吸収させ、有機相を飽和NaCl溶液40mlで抽出する。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (勾配: cyc/EtOAc1:1→EtOAc) により行なう。

収量: 926 mg (理論値の61.8 %)

$C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M= 271.159)

50

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 271/273 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 271/273

R_f 値: 0.05 (シリカゲル, cyc/EtOAc 2:1)

3.15b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン-5-イルエチニル]-ピリジン

一般実施方法 I に従って5-ブromo-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン (90 mg, 0.33 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (80 mg, 0.37 ミリモル) から調製した。

収量: 19 mg (理論値の13.8 %)

C₂₄H₂₂ClN₃O (M= 403.915)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 404/406 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 404/406

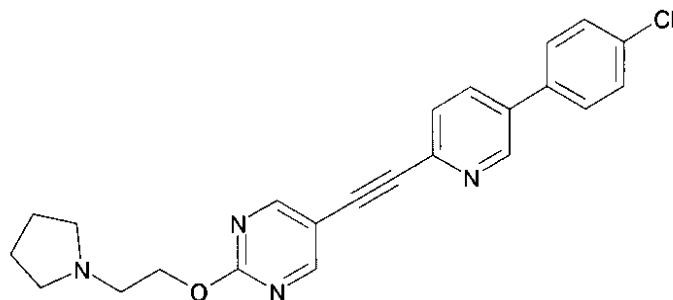
R_f 値: 0.38 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

実施例3.16

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリミジン

【0418】

【化186】



【0419】

3.16a 5-ブromo-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリミジン

NaH 50mg (1.15ミリモル、60%) を室温のTHF10ml中のN-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン0.17ml (1.38ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を室温で15分間攪拌し、次いで5-ブromo-2-クロロピリミジン200mg (1.03ミリモル) を添加する。その溶液を室温で16時間攪拌する。水10mlを添加し、水相をEtOAc20mlで抽出する。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)により行なう。

収量: 200 mg (理論値の71.1 %)

C₁₀H₁₄BrN₃O (M= 272.147)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 272/274 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 272/274

R_f 値: 0.47 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.16b 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリミジン

アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン0.11ml (0.79ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム7mg (0.01ミリモル) 及びCuI 1.3mg (0.01ミリモル) をDMF 3.0ml中の5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン56mg (0.26ミリモル) 及び5-ブromo-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリミジン71mg (0.26ミリモル) の溶液に連続して添加する。その混合物をマイクロウェーブ中で20分間にわたって100℃で300ワットで攪拌する。その反応溶液を水10mlで希釈し、水相をEtOAc20mlで抽出する。有機相を飽和NaCl溶液で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を真空で除き、更なる精製をHPLC-MSによるカラムクロマトグラフィーにより行なう。

収量: 7 mg (理論値の6.6 %)

C₂₃H₂₁ClN₄O (M= 404.903)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 405/407 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 405/407

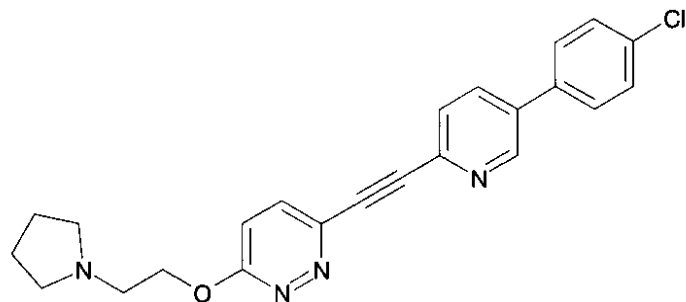
R_f 値: 0.39 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

実施例3.17

3-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-6-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリダジン

【0420】

【化187】



10

【0421】

3.17a 3-クロロ-6-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリダジン

NaH 175mg (4.01ミリモル、55%) を 0 °C の THF 50ml 中の N-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン 0.50ml (4.04ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を 60 分間攪拌し、室温に加熱する。3,6-ジクロロ-ピリダジン 500mg (3.26ミリモル) を添加する。その溶液を室温で 5 時間攪拌する。水 50ml を添加し、水相を EtOAc 100ml で抽出する。有機相を飽和 NaCl 溶液で 1 回抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させる。溶媒を真空中で除き、更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (勾配: EtOAc → EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1) により行なう。

20

収量: 652 mg (理論値の 87.9 %)

C₁₀H₁₄ClN₃O (M= 227.696)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 228/230 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 228/230

R_f 値: 0.45 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.17b 3-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-6-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリダジン

アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン 0.11ml (0.79ミリモル)、塩素 (ジ-2-ノルボルニルホスフィノ) (2'-ジメチルアミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) 4mg (0.01ミリモル) 及び CuI 1.2mg (0.01ミリモル) を DMF 3.0ml 中の 5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン 57mg (0.27ミリモル) 及び 3-クロロ-6-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリダジン 61mg (0.26ミリモル) の溶液に連続して添加する。その混合物をマイクロウェーブ中で 100 °C で 300 ワットで 20 分間攪拌する。その反応溶液を水 10ml で希釈し、水相を EtOAc 20ml で抽出する。有機相を飽和 NaCl 溶液で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させる。溶媒を真空中で除き、更なる精製を HPLC-MS によるカラムクロマトグラフィーにより行なう。

30

収量: 3 mg (理論値の 2.9 %)

C₂₃H₂₁ClN₄O (M= 404.903)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 405/407 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 405/407

40

HPLC 保持時間: 6.39 分 (方法 A)

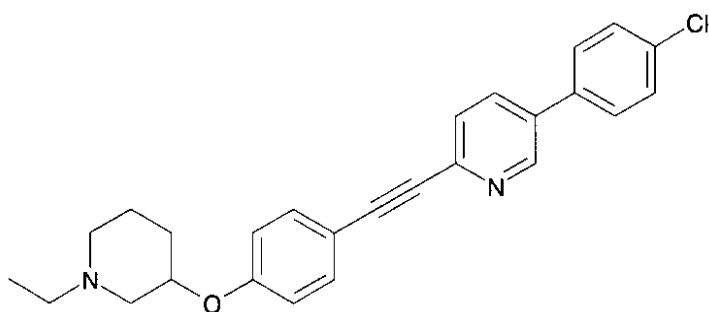
実施例3.18

5-(4-クロロ-フェニル)-2-〔4-(1-エチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニルエチニル〕-ピリジン

50

【0422】

【化188】



10

【0423】

3.18a 3-(4-ブromo-フェノキシ)-1-エチル-ピペリジン

炭酸セシウム652mg (2.00ミリモル)、1,10-フェナントロリン36mg (0.20ミリモル) 及びCuI 19mg (0.10ミリモル) をトルエン1.0ml中の1-ブromo-4-ヨードベンゼン289mg (1.00ミリモル) 及びN-エチル-3-ヒドロキシピペリジン0.27ml (2.00ミリモル) の溶液に添加する。その反応混合物を110℃で36時間攪拌し、次いで水10ml及びEtOAc10mlと合わせる。濾過後、水相をEtOAc10mlで抽出し、合わせた有機抽出液を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を真空で除き、更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により行なう。

20

収量: 100 mg (理論値の35.2 %)

C₁₃H₁₈BrNO (M= 284.199)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 284/286実測値: モルピーク (M+H)⁺: 284/286R_f 値: 0.50 (シリカゲル, EtOAc)

3.18b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(1-エチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

一般実施方法 I に従って3-(4-ブromo-フェノキシ)-1-エチル-ピペリジン (90 mg, 0.32 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (68 mg, 0.32 ミリモル) から調製した。

収量: 24 mg (理論値の18.1 %)

30

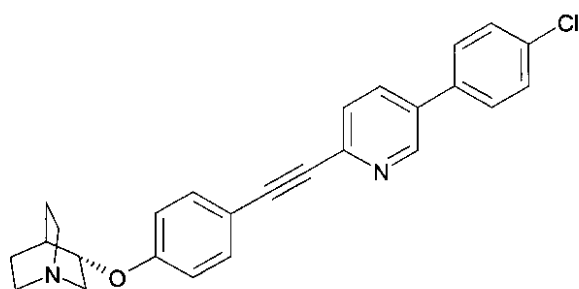
C₂₆H₂₅ClN₂O (M= 416.955)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 417/419実測値: モルピーク (M+H)⁺: 417/419R_f 値: 0.69 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

実施例3.19

(S)-3-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-1-アザ-ビスクロ[2.2.2]オクタン

【0424】

【化189】



40

【0425】

3.19a (S)-3-(4-ブromo-フェノキシ)-1-アザ-ビスクロ[2.2.2]オクタン

実施例 3.18a と同様にして1-ブromo-4-ヨードベンゼン577mg (2.00ミリモル) 及び(S)-(+)-3-ヒドロキシキヌクリジン254mg (2.00ミリモル) から生成物を得る。

50

収量: 170 mg (理論値の30.1 %)

$C_{13}H_{16}BrNO$ (M= 282.183)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 282/284 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 282/284

R_f 値: 0.28 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.19b (S)-3- {4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ} -1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン

一般実施方法 I に従って(S)-3-(4-ブromo-フェノキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン (170 mg, 0.62 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (100 mg, 0.47 ミリモル) から調製した。

収量: 3.4 mg (理論値の1.8 %)

10

$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M= 414.939)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 415/417 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 415/417

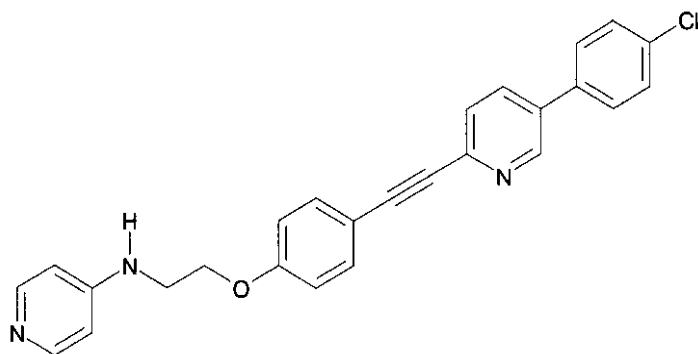
R_f 値: 0.11 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

実施例3.20

(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピリジン-4-イル-アミン

【0 4 2 6】

【化 1 9 0】



20

【0 4 2 7】

3.20a tert-ブチルピリジン-4-イル- [2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル] -カルバミネート

30

NaH 309mg (7.72ミリモル、60%) を 0 °C のDMF80ml中のtert-ブチルピリジン-4-イル-カルバミネート1.50g (7.72ミリモル) の溶液に添加する。その反応液を1時間攪拌し、同時に室温に加熱する。DMF20ml中の2-(2-ブromoエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン2.09g (10.00ミリモル) を10分以内に添加する。その反応混合物を室温で16時間攪拌し、水50ml及びEtOAc100mlと合わせる。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (cyc/EtOAc7:3) により行なう。

収量: 1.08 g (理論値の43.4 %)

$C_{17}H_{26}BrN_2O_4$ (M= 322.408)

R_f 値: 0.25 (シリカゲル, EtOAc/cyc 8:2)

40

3.20b 2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エタノール

トリフルオロ酢酸を 0 °C のDCM中のtert-ブチルピリジン-4-イル- [2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル] -カルバミネート1.08g (3.35ミリモル) の溶液に添加し、室温に加熱し、16時間攪拌する。その反応混合物を 0 °C に冷却し、飽和K₂CO₃溶液でアルカリ性にする。水相をEtOAc50mlで抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1) により行なう。

収量: 120 mg (理論値の25.9 %)

$C_7H_{10}N_2O$ (M= 138.171)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 139 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 139

50

R_f 値: 0.18 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

【0428】

3.20c [2-(4-ブromo-フェノキシ)-エチル]-ピリジン-4-イル-アミン

実施例 3.18a と同様にして1-ブromo-4-ヨードベンゼン251mg (0.87ミリモル) 及び2-(ピリジン-4-イルアミノ)-エタノール120mg (0.86ミリモル) から生成物を得る。

収量: 90 mg (理論値の35.4 %)

C₁₃H₁₃BrN₂O (M= 293.165)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 293/295 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 293/295

R_f 値: 0.50 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.20d [2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピリジン-4-イル-アミン

10

一般実施方法IIに従って[2-(4-ブromo-フェノキシ)-エチル]-ピリジン-4-イル-アミン (90 mg, 0.31 ミリモル)から調製した。

収量: 95 mg (理論値の91.0 %)

C₁₃H₁₃IN₂O (M= 340.166)

HPLC 保持時間: 5.86 分 (方法 A)

3.20e (2- {4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ} -エチル)-ピリジン-4-イル-アミン

一般実施方法 I に従って[2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピリジン-4-イル-アミン (95 mg, 0.28 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (70 mg, 0.33 ミリモル)から調製した。

20

収量: 30 mg (理論値の25.2 %)

C₂₆H₂₀ClN₃O (M= 425.922)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 426/428 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 426/428

R_f 値: 0.38 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

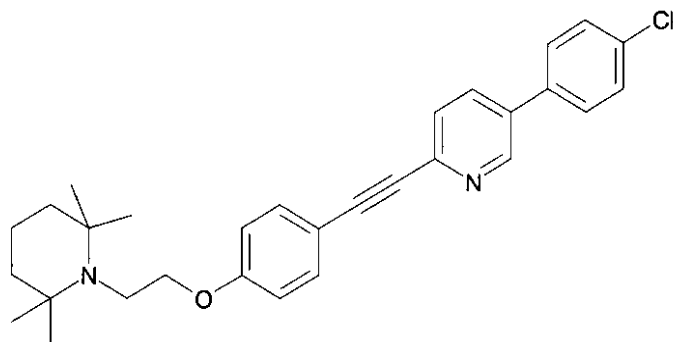
実施例3.21

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル} -ピリジン

【0429】

【化191】

30



【0430】

40

3.21a 1-[2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン

実施例 3.1e と同様にして4-ヨード-フェノール500mg (2.27ミリモル) 及び1-(2-クロロ-エチル)-2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン500mg (2.08ミリモル) から生成物を得る。

収量: 673 mg (理論値の83.5 %)

C₁₇H₂₆INO (M= 387.307)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 388 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 388

R_f 値: 0.79 (シリカゲル, cyc/EtOAc 4:1)

3.21b 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4-[2-(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル} -ピリジン

50

一般実施方法 I に従って1-[2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン (260 mg, 0.67 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (155 mg, 0.73 ミリモル)から調製した。

収量: 31 mg (理論値の9.8 %)

$C_{30}H_{33}ClN_2O$ (M= 473.063)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 473/475 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 473/475

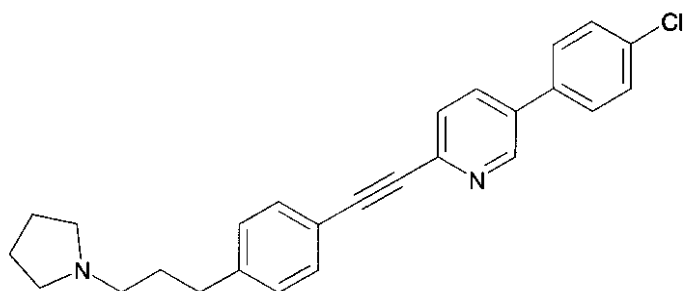
R_f 値: 0.21 (シリカゲル, cyc/EtOAc 3:1)

実施例3.22

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0431】

【化192】



【0432】

3.22a 3-(4-ブromo-フェニル)-プロピオンアルデヒド

$Pd(OAc)_2$ 210mg (0.86ミリモル)、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド5.23g (17.32ミリモル) 及び $NaHCO_3$ 3.6gをDMF30ml中の4-ブromo-ヨード-ベンゼン5.0g (17.32ミリモル) 及びアリルアルコール3.0ml (43.67ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を60℃で2時間攪拌し、水50mlで希釈する。水相をEtOAc50mlで抽出し、合わせた有機抽出液を飽和NaCl溶液50mlで洗浄する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空で除く。更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (cyc/EtOAc3:1) により行なう。

収量: 2.48 g (理論値の67.2 %)

C_9H_9BrO (M= 213.075)

計算値: モルピーク $(M-H)^-$: 211/213 実測値: モルピーク $(M-H)^-$: 211/213

R_f 値: 0.43 (シリカゲル, cyc/EtOAc 4:1)

3.22b 1-[3-(4-ブromo-フェニル)-プロピル]-ピロリジン

MeOH50ml中の3-(4-ブromo-フェニル)-プロピオンアルデヒド1.03g (4.82ミリモル) 及びピロリジン0.41ml (4.82ミリモル) の溶液を氷酢酸でpH 4-5に調節する。次いで $NaBH_3CN$ 400mg (6.05ミリモル) を回分添加し、その反応溶液を室温で3日間攪拌する。その反応溶液を水30mlで希釈し、水相をEtOAc50mlで抽出する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空で除く。更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1) により行なう。

収量: 1.06 g (理論値の82.1 %)

$C_{13}H_{18}BrN$ (M= 268.199)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 268/270 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 268/270

R_f 値: 0.50 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

3.22c 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-フェニルエチニル]-ピリジン

実施例3.16bと同様にして (テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウムに代えて $Pd(PPh_3)_2Cl_2$) 1-[3-(4-ブromo-フェニル)-プロピル]-ピロリジン72mg (0.27ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン57mg (0.27ミリモル) から生成物を得る。

収量: 10 mg (理論値の9.6 %)

$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M= 400.956)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 401/403

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 401/403

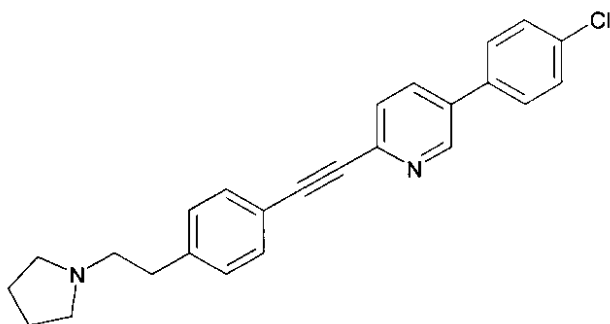
HPLC 保持時間: 6.94 分 (方法 A)

実施例3.23

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0 4 3 3】

【化 1 9 3】



【0 4 3 4】

3.23a 1-[2-(4-ブromo-フェニル)-エチル]-ピロリジン

アセトニトリル20ml中の1,4-ジブromobutan 0.51ml (4.23ミリモル) を75℃のアセトニトリル100ml中の4-ブromo-フェネチルアミン塩酸塩1.0g (4.23ミリモル)、 K_2CO_3 1.8g(13.0ミリモル)及びKI 200mg (1.20ミリモル) の溶液に徐々に添加し、その反応混合物を75℃で更に4時間攪拌する。その反応溶液を水100mlで希釈し、水相をEtOAc100mlで抽出する。合わせた有機抽出液を飽和NaCl溶液で洗浄し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空で除く。更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1) により行なう。

収量: 540 mg (理論値の50.2 %)

$C_{12}H_{16}BrN$ (M= 254.172)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 254/256

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 254/256

R_f 値: 0.54 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

3.23b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-フェニルエチニル]-ピリジン

実施例 3.16b と同様にして1-[2-(4-ブromo-フェニル)-エチル]-ピロリジン60mg (0.23ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン50mg (0.23ミリモル) から生成物を得る。

収量: 8 mg (理論値の8.7 %)

$C_{25}H_{23}ClN_2$ (M= 386.928)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 387/389

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 387/389

HPLC 保持時間: 6.45 分 (方法 A)

実施例3.24

1-{5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル}-4-メチル-[1,4]ジアゼパン

10

20

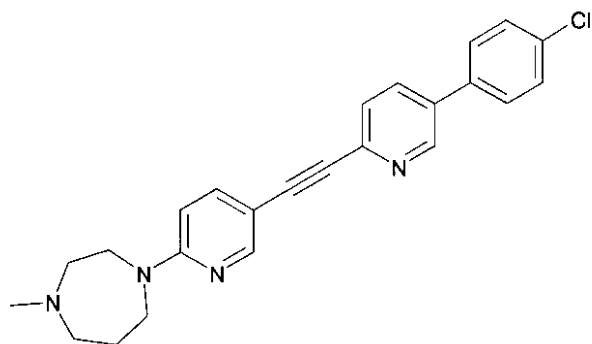
30

40

50

【0435】

【化194】



10

【0436】

3.24a 1-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-4-メチル-[1,4]ジアゼパン

5-ブロモ-2-ヨードベンゼン1.5g (5.29ミリモル) 及び1-メチルホモピペラジン1.5ml (11.7ミリモル) を1.5時間にわたって170℃に加熱する。反応混合物を冷却した後、半飽和 NaHCO₃ 溶液40ml 及び EtOAc100ml を添加する。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を真空で除く。更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH/NH₃ 85:15:1) により行なう。

収量: 1.10 g (理論値の77.1 %)

20

C₁₁H₁₆BrN₃ (M= 270.174)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 270/272 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 270/272R_f 値: 0.57 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2)

3.24b 1-(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-4-メチル-[1,4]ジアゼパン

一般実施方法IIに従って1-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-4-メチル-[1,4]ジアゼパン (472 mg, 1.75 ミリモル) から調製した。

収量: 546 mg (理論値の98.5 %)

C₁₁H₁₆IN₃ (M= 317.175)

HPLC 保持時間: 4.56 分 (方法 A)

3.24c 1- {5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル} -4-メチル-[1,4]ジアゼパン

30

一般実施方法 I に従って1-(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-4-メチル-[1,4]ジアゼパン (237 mg, 0.75 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (161 mg, 0.75 ミリモル) から調製した。

収量: 54 mg (理論値の17.9 %)

C₂₄H₂₃ClN₄ (M= 402.931)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405

HPLC 保持時間: 6.79 分 (方法 A)

実施例3.25

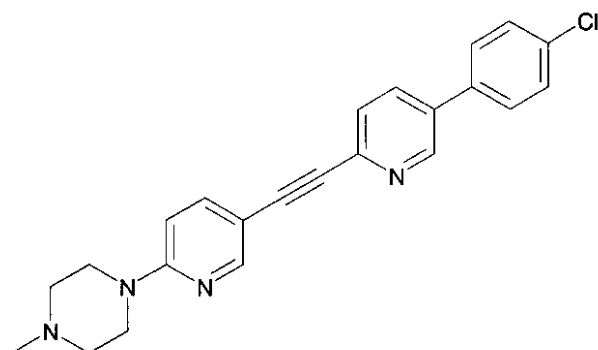
1- {5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル} -4-メチル-ピペラジン

40

【0437】

50

【化 1 9 5】



10

【0 4 3 8】

3.25a 1-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-4-メチル-ピペラジン

実施例 3.24a と同様にして5-ブromo-2-ヨードピリジン1.5g (5.28ミリモル) 及びN-メチルピペラジン1.3ml (11.7ミリモル) から生成物を得る。

収量: 1.15 g (理論値の85.1 %)

 $C_{10}H_{14}BrN_3$ (M= 256.147)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 256/258 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 256/258R_f 値: 0.50 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.25b 1-(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-4-メチル-ピペラジン

20

一般実施方法IIに従って1-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-4-メチル-ピペラジン (500 mg, 1.95 ミリモル)から調製した。

収量: 532 mg (理論値の89.9 %)

 $C_{10}H_{14}IN_3$ (M= 303.148)

HPLC 保持時間: 4.59 分 (方法 A)

3.25c 1- {5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル} -4-メチル-ピペラジン

一般実施方法 I に従って1-(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-4-メチル-ピペラジン (235 mg, 0.78 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (167 mg, 0.78 ミリモル)から調製した。

30

収量: 15 mg (理論値の5.0 %)

 $C_{23}H_{21}ClN_4$ (M= 388.904)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 389/391 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 389/391

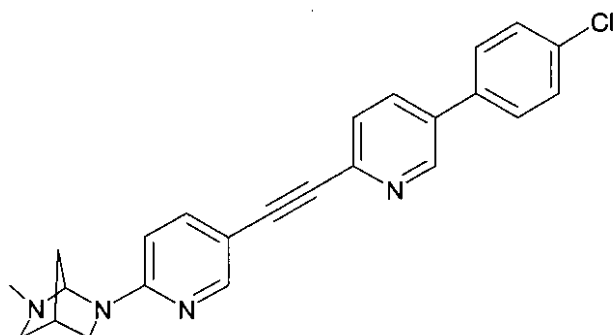
HPLC 保持時間: 6.79 分 (方法 A)

実施例3.26

(1S, 4S)-2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -6-メチル-2,6-ジアザ-ビシクロ [2.2.1] ヘプタン

【0 4 3 9】

【化 1 9 6】



40

【0 4 4 0】

50

3.26a (1S, 4S)-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-6-メチル-2,6-ジアザ-ビスクロ [2.2.1] ヘプタン

n-ブタノール1.5ml中の(1S, 4S)-2-メチル-2,5-ジアザビスクロ [2.2.1] ヘプタンジヒドロブromid 300mg (1.10ミリモル)、エチルジイソプロピルアミン0.75ml (4.40ミリモル) 及び2,5-ジブromopiridin 270mg (1.11ミリモル) の溶液を115℃で18時間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣をEtOAc10mlと合わせ、1MのHClで酸性にする。水相を2MのK₂CO₃溶液で2回アルカリ性にし、EtOAc30mlで抽出する。合わせた有機抽出液をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

収量: 70 mg (理論値の23.8 %)

C₁₁H₁₄BrN₃ (M= 268.158)

HPLC 保持時間: 4.07 分 (方法 A)

R_f 値: 0.05 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.26b (1S, 4S)-2-(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-6-メチル-2,6-ジアザ-ビスクロ [2.2.1] ヘプタン

一般実施方法IIに従って(1S, 4S)-2-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-6-メチル-2,6-ジアザ-ビスクロ [2.2.1]ヘプタン (70 mg, 0.26 ミリモル)から調製した。

収量: 45 mg (理論値の54.7 %)

C₁₁H₁₄IN₃ (M= 315.159)

HPLC 保持時間: 4.18 分 (方法 A)

R_f 値: 0.06 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.26c (1S, 4S)-2- {5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル} -6-メチル-2,6-ジアザ-ビスクロ [2.2.1]ヘプタン

一般実施方法 I に従って(1S, 4S)-2-(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-6-メチル-2,6-ジアザ-ビスクロ [2.2.1]ヘプタン (45 mg, 0.14 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (51 mg, 0.24 ミリモル)から調製した。

収量: 6 mg (理論値の10.3 %)

C₂₄H₂₁ClN₄ (M= 400.915)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 401/403

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 401/403

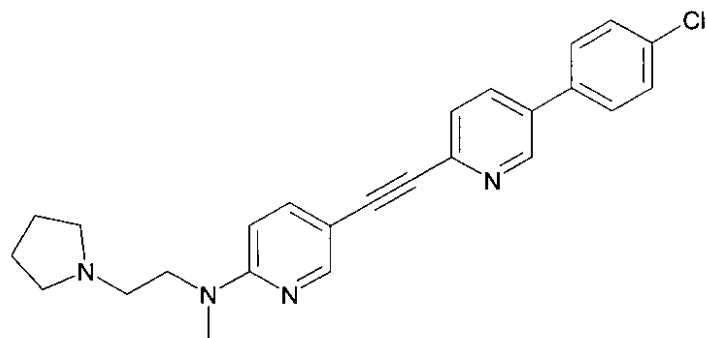
HPLC 保持時間: 6.44 分 (方法 A)

実施例3.27

{5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

【0 4 4 1】

【化 1 9 7】



【0 4 4 2】

3.27a (5-ブromo-ピリジン-2-イル)-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

実施例 3.24a と同様にして(反応時間2.5 時間) 5-ブromo-2-ヨードピリジン11.5g (40.5ミリモル) 及びメチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン6.3ml (11.7ミリモル) から生成物を得る。

収量: 4.0 g (理論値の34.8 %)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M= 284.201)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 284/286 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 284/286

R_f 値: 0.37 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

HPLC 保持時間: 5.09 分 (方法 A)

3.27b (5-ヨード-ピリジン-2-イル)-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

一般実施方法IIに従って(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン (1.1 g, 3.87 ミリモル)から調製した。

収量: 1.0 g (理論値の81.1 %)

$C_{12}H_{18}IN_3$ (M= 331.202)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 332 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 332

10

HPLC 保持時間: 5.19 分 (方法 A)

3.27c {5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル}-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

一般実施方法 I に従って(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン (100 mg, 0.30 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (65 mg, 0.30 ミリモル)から調製した。

収量: 43 mg (理論値の34.2 %)

$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M= 416.958)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 417/419 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 417/419

R_f 値: 0.25 (Alox, cyc/EtOAc 2:1).

20

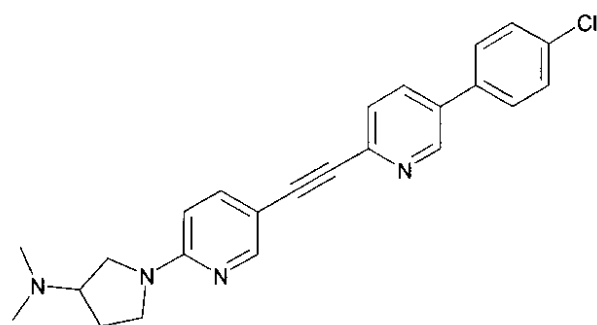
HPLC 保持時間: 7.57 分 (方法 A)

実施例3.28

(1-{5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-ジメチル-アミン

【0443】

【化198】



30

【0444】

3.28a [1-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-ピロリジン-3-イル]-ジメチル-アミン

n-ブタノール0.5ml中の2,5-ジブロモベンゼン215mg (0.88ミリモル)、3-(ジメチルアミノ)-ピロリジン100mg (0.88ミリモル) 及びエチルジイソプロピルアミン0.60ml (3.51ミリモル) の溶液をマイクロウェーブ中で150℃で30分間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣をEtOAc20ml及び水10mlに吸収させる。水相を1MのHClで酸性にする。相を分離し、次いで水相を2MのNa₂CO₃溶液でアルカリ性にし、EtOAc40mlで抽出する。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

40

収量: 179 mg (理論値の75.6 %)

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M= 270.174)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 270/272 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 270/272

R_f 値: 0.30 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.28b [1-(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-ピロリジン-3-イル]-ジメチル-アミン

一般実施方法IIに従って[1-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-ピロリジン-3-イル]-ジメチル-アミン (160 mg, 0.59 ミリモル)から調製した。

50

収量: 168 mg (理論値の89.5 %)

$C_{11}H_{16}IN_3$ (M= 317.175)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 318 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 318

HPLC 保持時間: 3.56 分 (方法 A)

3.28c {1- [5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル} -ピロリジン-3-イル)-ジメチル-アミン

一般実施方法 I に従って[1-(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-ピロリジン-3-イル]-ジメチル-アミン (160 mg, 0.50 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (108 mg, 0.50 ミリモル) から調製した。

収量: 8 mg (理論値の3.9 %)

10

$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M= 402.931)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405

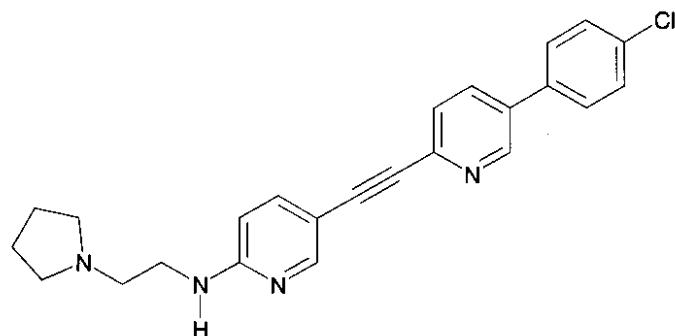
HPLC 保持時間: 6.37 分 (方法 A)

実施例3.29

{5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル} -ピリジン-2-イル} -(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

【0 4 4 5】

【化 1 9 9】



20

【0 4 4 6】

3.29a (5-ブromo-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

30

K_2CO_3 13.8g (100.0ミリモル)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル79mg (0.12ミリモル) 及びPd(OAc)₂ 28mg (0.12ミリモル) をトルエン60ml中の2,5-ジブromoピリジン1.5g (6.33ミリモル) 及び1-(2-アミノエチル)-ピロリジン0.98ml (7.60ミリモル) の溶液に連続して添加する。その反応溶液を40時間還流する。溶媒を真空で除き、残渣をEtOAc150ml及び水100mlに吸収させる。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (勾配: EtOAc/MeOH/NH₃ 1 9:1:0.1→EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1) により行なう。

収量: 145 mg (理論値の8.5 %)

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M= 270.174)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 270/272 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 270/272

40

R_f 値: 0.05 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.29b {5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル} -(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

実施例 3.16b と同様にして(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン90mg (0.33ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン88mg (0.41ミリモル) から生成物を得る。

収量: 4 mg (理論値の5.8 %)

$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M= 402.931)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405

HPLC 保持時間: 6.71 分 (方法 A)

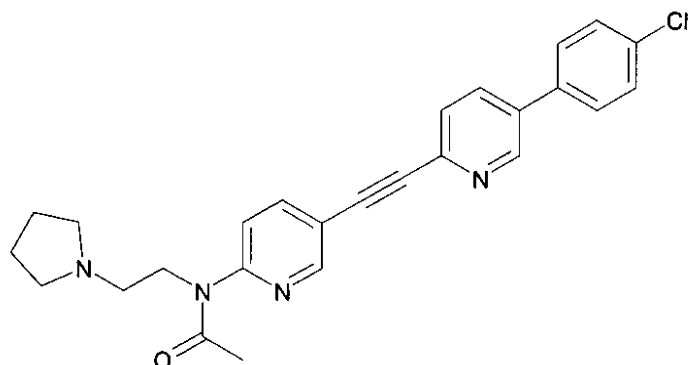
50

実施例3.30

N- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アセトアミド

【0447】

【化200】



10

【0448】

無水酢酸45 μ L (0.48ミリモル) をDCM2ml中の {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン89mg (0.22ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を室温で16時間攪拌する。溶媒を真空で除き、更なる精製をHPLC-MSにより行なう。

20

収量: 62 mg (理論値の63.0 %)

$C_{26}H_{25}ClN_4O$ (M= 444.968)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 445/447

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 445/447

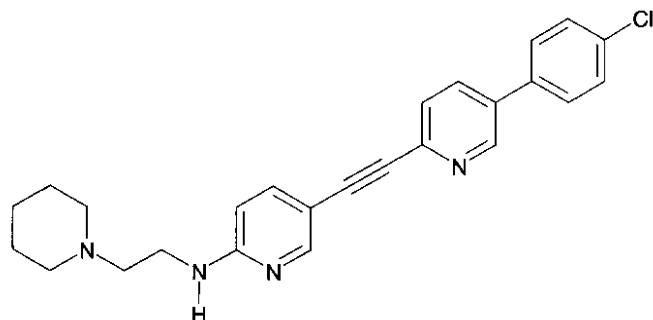
R_f 値: 0.38 (Alox, cyc/EtOAc 1:1).

実施例3.31

{5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -ピリジン-2-イル} -(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミン

【0449】

【化201】



30

【0450】

3.31a (5-ブromo-ピリジン-2-イル)-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミン

2,5-ジブromobenzen 800mg (3.38ミリモル) 及びN-(2-アミノエチル)ピペリジン1.0g (7.80ミリモル) を45分間にわたって170°Cに加熱する。反応混合物を冷却した後、EtOAc 80mlを添加し、濾過する。濾液を飽和NaHCO₃溶液40mlで2回洗浄し、MgSO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/MeOH/NH₃ 85:15:2) により精製する。

収量: 720 mg (理論値の75.0 %)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M= 284.201)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 284/286

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 284/286

R_f 値: 0.30 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

40

50

3.31b (5-ヨード-ピリジン-2-イル)-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミン

一般実施方法IIに従って(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミン (720 mg, 2.53 ミリモル)から調製した。

収量: 750 mg (理論値の89.4 %)

$C_{12}H_{18}IN_3$ (M= 331.202)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 332 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 332

HPLC 保持時間: 4.32 分 (方法 A)

3.31c {5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル}-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミン

一般実施方法 I に従って(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミン (397 mg, 1.20 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (256 mg, 1.20 ミリモル)から調製した。

収量: 230 mg (理論値の46.0 %)

$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M= 416.958)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 417/419 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 417/419

R_f 値: 0.55 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

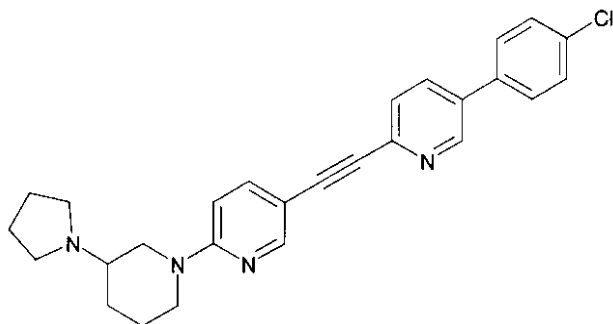
HPLC 保持時間: 7.26 分 (方法 A)

実施例3.32

5'-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-3-ピロリジン-1-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル

【0 4 5 1】

【化 2 0 2】



【0 4 5 2】

3.32a 5'-ブromo-3-ピロリジン-1-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル

実施例 3.31a と同様にして(反応時間: 160°Cで35 分) 2,5-ジブromoピリジン2.37g (10.0ミリモル) 及び3-ピロリジン-1-イル-ピペリジン1.6g (10.4ミリモル) から生成物を得る。

収量: 700 mg (理論値の21.8 %)

$C_{14}H_{20}BrN_3$ (M= 310.240)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 310/312 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 310/312

HPLC 保持時間: 5.06 分 (方法 B)

3.32b 5'-ヨード-3-ピロリジン-1-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル

一般実施方法IIに従って5'-ブromo-3-ピロリジン-1-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル (700 mg, 2.26 ミリモル)から調製した。

収量: 700 mg (理論値の86.9 %)

$C_{14}H_{20}IN_3$ (M= 357.240)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 358 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 358

HPLC 保持時間: 5.20 分 (方法 A)

3.32c 5'-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-3-ピロリジン-1-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル

一般実施方法 I に従って5'-ヨード-3-ピロリジン-1-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1

,2']ビピリジニル (179 mg, 0.50 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (107 mg, 0.50 ミリモル)から調製した。

収量: 120 mg (理論値の54.2 %)

$C_{27}H_{27}ClN_4$ (M= 442.996)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 443/445 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 443/445

R_f 値: 0.38 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

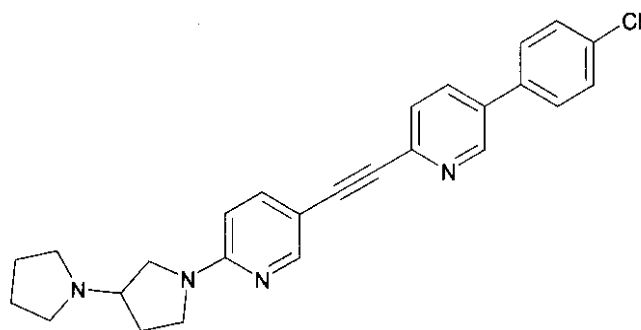
HPLC 保持時間: 7.40 分 (方法 A)

実施例3.33

1'-{5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル}-[1,3']ビピロリジニル

【0453】

【化203】



【0454】

3.33a 1'-ベンジル-[1,3']ビピロリジニル

NaBH(OAc)₃ 3.82g (18.0ミリモル)をTHF100ml中のピロリジン1.23ml (15.0ミリモル) 及びN-ベンジルピロリジノン2.41ml (15.0ミリモル)の溶液に添加し、酢酸2mlで酸性にする。その反応溶液を室温で一夜攪拌する。その反応溶液を飽和NaHCO₃溶液200mlと合わせ、EtOAc200mlで2回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2) により行なう。

収量: 1.80 g (理論値の52.1 %)

$C_{15}H_{22}N_2$ (M= 230.356)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 231 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 231

R_f 値: 0.05 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.33b [1,3']ビピロリジニル

10%Pd/C180mgをMeOH80ml中の1'-ベンジル-[1,3']ビピロリジニル1.80g (7.42ミリモル)の溶液に添加する。その反応溶液を5時間にわたって室温で3バールのH₂で攪拌する。10%Pd/C更に180mgを添加し、4時間後に水酸化パラジウム100mgを添加する。その反応溶液を室温で3バールのH₂で更に6時間攪拌する。触媒を吸引濾過し、溶媒を真空で除く。

収量: 900 mg (理論値の86.5 %)

$C_8H_{16}N_2$ (M= 140.230)

R_f 値: 0.05 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2)

【0455】

3.33c 1'-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-[1,3']ビピロリジニル

実施例 3.31a と同様にして(反応時間: 170°Cで60 分) 2,5-ジブromoピリジン1.52g (6.40ミリモル) 及び[1,3']ビピロリジニル0.90g (6.42ミリモル) から生成物を得る。

収量: 700 mg (理論値の36.8 %)

$C_{13}H_{18}BrN_3$ (M= 296.213)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 296/298 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 296/298

R_f 値: 0.42 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.33d 1'-(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-[1,3']ビピロリジニル

一般実施方法IIに従って1'-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-[1,3']ビピロリジニル (700 mg, 2.36 ミリモル)から調製した。

収量: 650 mg (理論値の80.1 %)

$C_{13}H_{18}IN_3$ (M= 343.213)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 344 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 344

HPLC 保持時間: 3.95 分 (方法 A)

3.33e 1'-{5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル}-[1,3']ビピロリジニル

一般実施方法 I に従って1'-(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-[1,3']ビピロリジニル (172 mg, 0.50 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (107 mg, 0.50 ミリモル)から調製した。

収量: 65 mg (理論値の30.3 %)

$C_{26}H_{25}ClN_4$ (M= 428.969)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 429/431 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 429/431

R_f 値: 0.50 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

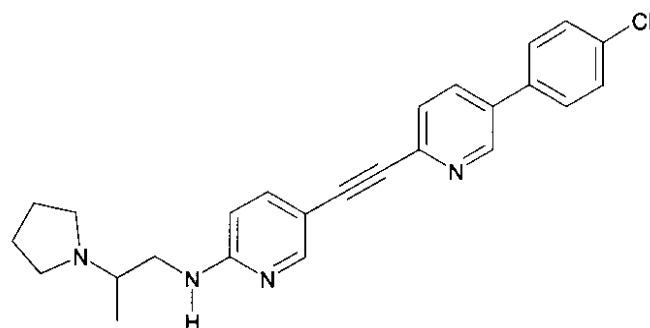
HPLC 保持時間: 6.71 分 (方法 A)

実施例3.34

{5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル}-(2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-アミン

【0456】

【化204】



【0457】

3.34a N-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-2-クロロ-プロピオンアミド

DCM5ml中の2-クロロプロピオン酸クロリド2.14ml (22.0ミリモル)を0℃のDCM80ml中の2-アミノ-5-ブromoピリジン3.46g (20.0ミリモル)及びトリエチルアミン6.12ml (44.0ミリモル)の溶液に滴下して添加する。氷浴を除去し、反応溶液を室温で更に1.5時間攪拌する。2-クロロプロピオン酸クロリド更に0.40ml (4.12ミリモル)を添加し、その溶液を室温で更に1時間攪拌する。その反応混合物を水80mlと合わせ、飽和NaCl溶液80mlで1回洗浄し、MgSO₄で乾燥させる。溶媒を真空で除き、残渣を少量のEtOAcですり碎き、吸引濾過し、乾燥させる。

収量: 3.50 g (理論値の66.4 %)

$C_8H_8BrClN_2O$ (M= 263.523)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 263/265/267 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 263/265/267

R_f 値: 0.85 (シリカゲル, PE/EtOAc 6:4)

3.34b N-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-2-ピロリジン-1-イル-プロピオンアミド

K₂CO₃ 4.01g (29.0ミリモル)及びピロリジン1.19ml (14.5ミリモル)をDMF50ml中のN-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-2-クロロ-プロピオンアミド3.5g (13.3ミリモル)の溶液に連続して添加する。その反応溶液を室温で3日間攪拌し、水150mlと合わせる。水相をEtOAcで2回抽出し、有機相をMgSO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、勾配: EtOAc後にPE/EtOAc4:6)により精製する。

収量: 1.80 g (理論値の45.4 %)

$C_{12}H_{16}BrN_3O_3$ (M= 298.185)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 298/300

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 298/300

HPLC 保持時間: 4.21 分 (方法 A)

【0458】

3.34c (5-ブromo-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-アミン

窒素雰囲気下で、THF中の1Mの水素化リチウムアルミニウム溶液6.00ml (6.00ミリモル) を、内部温度が4℃を越えないように、THF30ml中のN-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-2-ピロリジン-1-イル-プロピオンアミド1.8g (6.04ミリモル) の、0℃に冷却された、溶液に添加する。その反応溶液を0℃で更に20分間攪拌する。EtOAcを慎重に添加し、アルミニウム錯体を水0.2ml、次いで15%の水酸化ナトリウム溶液0.2ml、最後に水0.6mlで分解する。生成した沈殿を吸引濾過し、濾液をEtOAc50mlで希釈する。有機相を飽和NaHCO₃溶液30mlで洗浄し、MgSO₄で乾燥させる。溶媒を真空で除き、更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1) により行なう。

収量: 700 mg (理論値の40.8 %)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M= 284.201)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 284/286

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 284/286

R_f 値: 0.32 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

HPLC 保持時間: 4.63 分 (方法 A)

3.34d (5-ヨード-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-アミン

一般実施方法IIに従って(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-アミン (600 mg, 2.11 ミリモル)から調製した。

収量: 560 mg (理論値の80.1 %)

3.34e {5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル}-(2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-アミン

一般実施方法Iに従って(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-アミン (250 mg, 0.76 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (165 mg, 0.77 ミリモル)から調製した。

収量: 95 mg (理論値の29.5 %)

$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M= 416.958)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 417/419

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 417/419

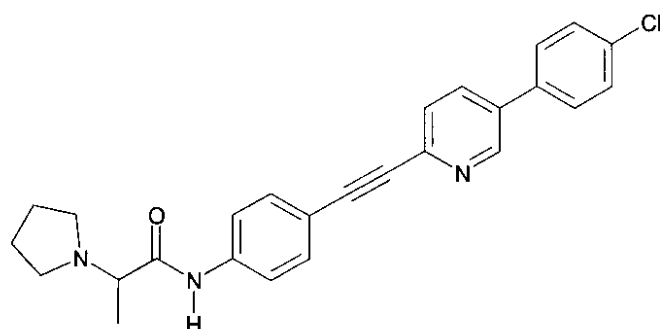
HPLC 保持時間: 7.19 分 (方法 A)

実施例3.35

N-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェニル}-2-ピロリジン-1-イル-プロピオンアミド

【0459】

【化205】



【0460】

3.35a 4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェニルアミン

一般実施方法Iに従って4-ヨードアニリン (732mg、3.28ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (700mg、3.28ミリモル) から調製した。

収量: 440 mg (理論値の44.1 %)

10

20

30

40

50

$C_{19}H_{13}ClN_2$ (M= 304.782)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 305/307

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 305/307

HPLC 保持時間: 5.70 分 (方法 A)

3.35b N- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェニル} -2-ピロリジン-1-イル-プロピオンアミド

トリエチルアミン0.18ml (1.31ミリモル) 及びTBTU269mg (0.84ミリモル) をTHF10ml中の2-ピロリジン-1-イル-プロピオン酸100mg (0.70ミリモル) の溶液に連続して添加する。その溶液を室温で1時間攪拌し、次いで4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェニルアミン200mg (0.66ミリモル) を添加する。その反応溶液を室温で一
 夜攪拌する。その反応は不完全である。それ故、THF10ml中の2-ピロリジン-1-イル-プロ
 ピオン酸100mg (0.70ミリモル) をその反応混合物 (トリエチルアミン0.18ml (1.31ミリ
 モル) 及びTBTU269mg (0.84ミリモル) とともに1時間攪拌することにより活性化された
) に添加する。その反応溶液を更に16時間攪拌し、 $NaHCO_3$ 溶液で希釈する。水相をEtOAc
 で抽出し、有機相を $MgSO_4$ で乾燥させる。溶媒を真空中で除き、更なる精製をシリカゲルに
 よるカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH/ NH_3 8:2:0.2) により行なう。

収量: 40 mg (理論値の14.2 %)

$C_{26}H_{24}ClN_3O$ (M= 429.954)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 430/432

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 430/432

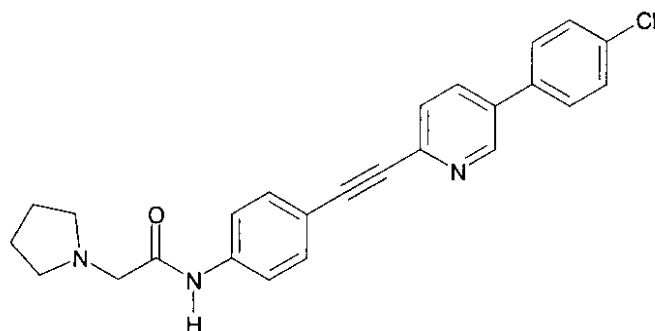
HPLC 保持時間: 7.29 分 (方法 A)

実施例3.36

N- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェニル} -2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド

【0461】

【化206】



【0462】

実施例 3.35b と同様にして4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェニルアミン200mg (0.66ミリモル) 及びピロリジン-1-イル-酢酸100mg (0.77ミリモル) から生成物を得る。

収量: 5 mg (理論値の1.8 %)

$C_{25}H_{22}ClN_3O$ (M= 415.927)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 416/418

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 416/418

HPLC 保持時間: 6.75 分 (方法 B)

実施例3.37

5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

10

20

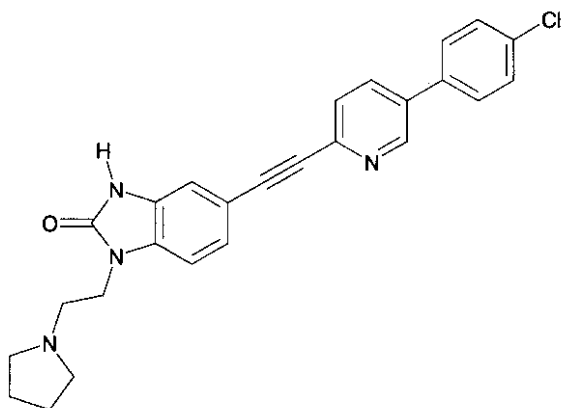
30

40

50

【0463】

【化207】



10

【0464】

3.37a (4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

K_2CO_3 4.42g (32.0ミリモル) をアセトニトリル20ml中の2-ブロモ-5-フルオロニトロベンゼン5.00g (22.7ミリモル) 及び1-(2-アミノ)-ピロリジン2.59g (22.7ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を室温で一夜攪拌する。その溶液を濾過し、溶媒を真空で除く。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (勾配: DCM→DCM/MeOH9:1) により行なう。

20

収量: 5.90 g (理論値の82.6 %)

 $C_{12}H_{16}BrN_3O_2$ (M= 314.184)計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 314/316 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 314/316 R_f 値: 0.40 (シリカゲル, DCM/MeOH 9:1)3.37b 4-ブロモ- N^1 -(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンゼン-1,2-ジアミン

ラネーニッケル100mgをMeOH100ml中の(4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン1.00g (3.18ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を3バルの H_2 で室温で15分間攪拌する。濾過後、溶媒を真空で除き、生成物を精製しないで更に反応させる。

30

収量: 850 mg (理論値の94.0 %)

 $C_{12}H_{18}BrN_3$ (M= 284.201)計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 284/286 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 284/286

HPLC 保持時間: 4.56 分 (方法 A)

3.37c 5-ブロモ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

CDI 600mg (3.70ミリモル) を室温のTHF20ml中の4-ブロモ- N^1 -(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンゼン-1,2-ジアミン853mg (3.00ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を40℃に加熱し、この温度で30分間攪拌する。CDI 更に600mg (3.70ミリモル) を添加し、その反応溶液を40℃で更に30分間攪拌する。その溶液を半飽和 $NaHCO_3$ 溶液で希釈し、水相をEtOAcで2回抽出する。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を真空で除く。残渣をアセトニトリルですり碎き、沈殿を濾過し、空气中で乾燥させる。

40

収量: 500 mg (理論値の53.7 %)

 $C_{13}H_{16}BrN_3O$ (M= 310.196)計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 310/312 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 310/312

HPLC 保持時間: 4.30 分 (方法 A)

【0465】

3.37d 5-ヨード-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

一般実施方法IIに従って5-ブロモ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベ

50

ンゾイミダゾール-2-オン (150 mg, 0.48 ミリモル) から調製した。

収量: 140 mg (理論値の81.0 %)

$C_{13}H_{16}IN_3O$ (M= 357.196)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 358 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 358

HPLC 保持時間: 4.53 分 (方法 A)

3.37e 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

一般実施方法 I に従って5-ヨード-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (140 mg, 0.39 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (83 mg, 0.39 ミリモル) から調製した。

10

収量: 7 mg (理論値の3.7 %)

$C_{26}H_{23}ClN_4O$ (M= 442.952)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 443/445 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 443/445

HPLC 保持時間: 6.78 分 (方法 A)

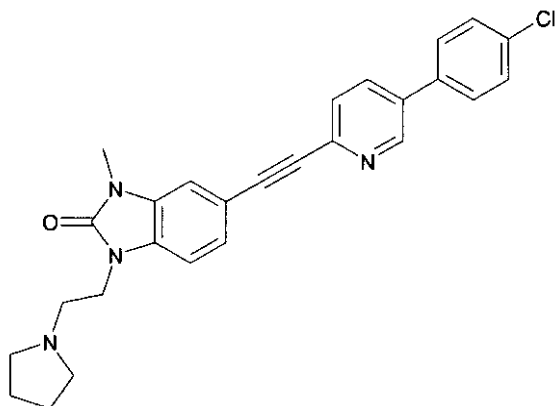
実施例3.38

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

【0466】

【化208】

20



30

【0467】

3.38a 5-ブロモ-3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

カリウム-tert-ブトキシド73mg (0.65ミリモル) を室温のDMSO4ml中の5-ブロモ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン200mg (0.65ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を30分間攪拌し、次いでヨードメタン40 μL (0.65ミリモル) を添加し、更に30分間攪拌する。その混合物を半飽和NaHCO₃溶液と合わせ、水相をEtOAc30mlで2回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

収量: 180 mg (理論値の86.1 %)

$C_{14}H_{18}BrN_3O$ (M= 324.223)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 324/326 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 324/326

HPLC 保持時間: 4.69 分 (方法 B)

3.38b 5-ヨード-3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

一般実施方法IIに従って5-ブロモ-3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (160 mg, 0.49 ミリモル) から調製した。

収量: 120 mg (理論値の65.6 %)

$C_{14}H_{18}IN_3O$ (M= 371.223)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 372 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 372

HPLC 保持時間: 5.02 分 (方法 A)

50

3.38c 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

一般実施方法 I に従って5-ヨード-3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (120 mg, 0.32 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (68 mg, 0.32 ミリモル) から調製した。

収量: 15 mg (理論値の9.8 %)

$C_{27}H_{25}ClN_4O$ (M= 456.980)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 457/459

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 457/459

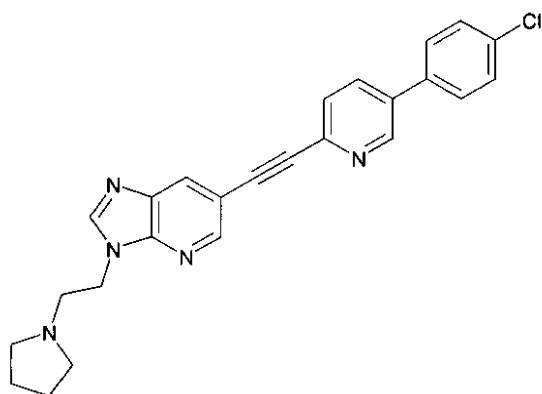
HPLC 保持時間: 7.11 分 (方法 A)

実施例3.39

6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン

【0468】

【化209】



【0469】

3.39a (5-ブromo-3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

エチルジイソプロピルアミン0.86ml (5.05ミリモル) をn-ブタノール3ml中の5-ブromo-2-クロロ-3-ニトロピリジン600mg (2.53ミリモル) 及び1-(2-アミノエチル)-ピロリジン0.32ml (2.53ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を50℃に加熱し、この温度で1時間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣を水40mlと合わせ、1MのHClで酸性にする。水相をEtOAc20mlで抽出し、次いで水相を飽和 K_2CO_3 溶液でアルカリ性にする。水相をEtOAc40mlで抽出する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

収量: 692 mg (理論値の86.9 %)

$C_{11}H_{15}BrN_4O_2$ (M= 315.172)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 315/317

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 315/317

HPLC 保持時間: 5.00 分 (方法 A)

R_f 値: 0.08 (シリカゲル, cyc/EtOAc 2:1)

3.39b 5-ブromo- N^2 -(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピリジン-2,3-ジアミン

塩化亜鉛(II)二水和物2.44g (10.8ミリモル) 及び $NaHCO_3$ 2.20g (26.2ミリモル) を室温のEtOAc40ml中の(5-ブromo-3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン680mg (2.16ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を1.5時間にわたって還流し、次いで水20mlで希釈する。水相を1MのHClで酸性にし、有機相から分離する。水相を飽和 K_2CO_3 溶液でアルカリ性にし、EtOAc40mlで2回抽出する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

収量: 479 mg (理論値の77.8 %)

$C_{11}H_{17}BrN_4$ (M= 285.189)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 285/287

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 285/287

HPLC 保持時間: 3.9 分 (方法 A)

【0470】

3.39c 6-ブromo-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

ギ酸10ml中の5-ブromo-N²-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピリジン-2,3-ジアミン470mg (1.65ミリモル) の溶液を1.5時間にわたって還流する。その混合物を飽和K₂CO₃でアルカリ性にし、EtOAc40mlで抽出する。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

収量: 466 mg (理論値の95.8 %)

C₁₂H₁₅BrN₄ (M= 295.184)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 295/297 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 295/297

HPLC 保持時間: 4.0 分 (方法 A)

3.39d 6-ヨード-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

一般実施方法IIに従って6-ブromo-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (450 mg, 1.52 ミリモル) から調製した。

収量: 510 mg (理論値の97.8 %)

C₁₂H₁₅IN₄ (M= 342.185)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 343 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 343

HPLC 保持時間: 4.08 分 (方法 A)

R_f 値: 0.09 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.39e 6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

一般実施方法Iに従って6-ヨード-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (300 mg, 0.88 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (187 mg, 0.88 ミリモル) から調製した。

収量: 67 mg (理論値の17.9 %)

C₂₅H₂₂ClN₅ (M= 427.941)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 428/430 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 428/430

R_f 値: 0.41 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

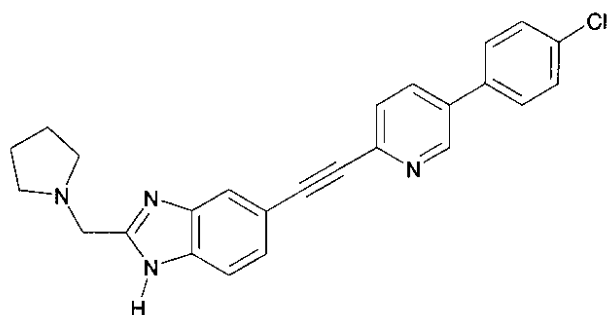
HPLC 保持時間: 6.52 分 (方法 A)

実施例3.40

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール

【0471】

【化210】



【0472】

3.40a (5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-メタノール

グリコール酸6.2g (81.5ミリモル) を半濃HCl 80ml中の4-ニトロ-o-フェニレンジアミン6.24g (40.8ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を4時間にわたって還流し、溶媒を真空で除く。残渣を水に吸収させ、2NのNaOHで塩基性にする。生成物が沈殿し、これを氷浴中で更に1時間攪拌する。沈殿を吸引濾過し、水及びPEで連続して洗浄する。生成物を40℃で乾燥させる。これは依然として40%の4-ニトロ-o-フェニレンジアミンを含む。それを再度半濃HClに吸収させ、グリコール酸(水中57%) 6.5mlの添加後に、それを3時間にわたって還流し、更に12時間にわたって80℃で加熱する。溶媒を真空で除き、残渣を水に溶解し、6NのNaOHでアルカリ性にし、その時間中に生成物を沈殿させる。沈殿を

10

20

30

40

50

吸引濾過し、水及びPEで連続して洗浄する。生成物を循環空気乾燥機中で50℃で乾燥させる。

収量: 6.40 g (理論値の81.3%)

$C_8H_7N_3O_3$ (M= 193.163)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 194 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 194

R_f 値: 0.13 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.40b 2-クロロメチル-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール

塩化チオニル20ml (275ミリモル) を10℃のDCM100ml中の(5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-メタノール6.4g (33.1ミリモル) の溶液に徐々に添加する。その反応溶液を室温で1時間攪拌し、溶媒を真空で除く。残渣をDCMですり碎き、吸引濾過し、DCM及びエーテルで洗浄し、循環空気乾燥機中で35℃で乾燥させる。

収量: 7.01 g (理論値の100 %)

$C_8H_6ClN_3O_3$ (M= 211.609)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 212/214 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 212/214

HPLC 保持時間: 4.1 分 (方法 B)

【0473】

3.40c 5-ニトロ-2-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール

ピロリジン9.47ml (113ミリモル) をDCM100ml中の2-クロロメチル-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール6.00g (28.4ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を室温で一夜攪拌する。その反応溶液を4回水洗する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

収量: 5.50 g (理論値の78.8 %)

$C_{12}H_{14}N_4O_2$ (M= 246.271)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 247 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 247

R_f 値: 0.22 (シリカゲル, EtOAc/MeOH 9:1)

3.40d 2-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン

ラネーニッケル1.00gをMeOH50ml中の5-ニトロ-2-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール5.50g (22.3ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を3バールのH₂で室温で30時間攪拌する。濾過後、溶媒を真空で除き、更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2) により行なう。

収量: 3.10 g (理論値の64.2 %)

$C_{12}H_{16}N_4$ (M= 216.288)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 217 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 217

3.40e 5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール

2-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン3.10g (14.3ミリモル) を48%の臭化水素酸32.2ml及び水32.2ml中で懸濁させ、その溶液を0℃に冷却する。2.5Mの亜硝酸ナトリウム溶液 (水9.7ml中1.68g) を徐々に滴下して添加し、その結果、内部温度が5℃を超えない。その反応溶液を0℃で10分間攪拌し、次いで48%の臭化水素酸11.3ml中のCuBr3.50g (24.37ミリモル) を滴下して添加する。その反応溶液を60℃に加熱し、この温度で1時間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣をイソプロパノールですり碎く。沈殿を吸引濾過し、イソプロパノールで洗浄する。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (MeOH/NH₃ 9:1) により行なう。

収量: 2.20 g (理論値の54.8 %)

$C_{12}H_{14}BrN_3$ (M= 280.169)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 280/282 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 280/282

HPLC 保持時間: 4.47 分 (方法 A)

【0474】

3.40f 5-ヨード-2-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール

一般実施方法IIに従って5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール (700 mg, 2.50 ミリモル) から調製した。

収量: 200 mg (理論値の24.5 %)

$C_{12}H_{14}IN_3$ (M= 327.170)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 328 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 328

HPLC 保持時間: 4.55 分 (方法 A)

3.40g 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール

一般実施方法 I に従って5-ヨード-2-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール (200 mg, 0.61 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (131 mg, 0.61 ミリモル)から調製した。

収量: 5 mg (理論値の2.0)

$C_{25}H_{21}ClN_4$ (M= 412.926)

計算値: モルピーク (M-H)⁻: 411/413 実測値: モルピーク (M-H)⁻: 411/413

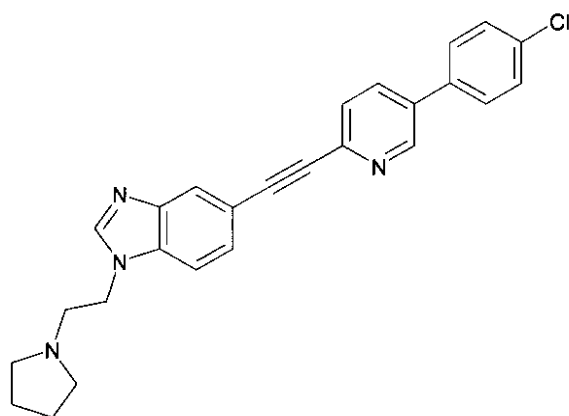
HPLC 保持時間: 3.94 分 (方法 A)

実施例3.41

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンゾイミダゾール

【0 4 7 5】

【化 2 1 1】



【0 4 7 6】

3.41a 5-ブロモ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンゾイミダゾール

ギ酸5ml中の4-ブロモ-N¹-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンゼン-1,2-ジアミン904mg (3.18ミリモル)の溶液を1.5時間にわたって還流する。それを半飽和NaHCO₃溶液でアルカリ性にし、EtOAc70mlで2回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

収量: 750 mg (理論値の80.2 %)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M= 294.197)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 294/296 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 294/296

HPLC 保持時間: 3.78 分 (方法 A)

3.41b 5-ヨード-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンゾイミダゾール

一般実施方法IIに従って5-ブロモ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンゾイミダゾール (750 mg, 2.55 ミリモル)から調製した。

収量: 680 mg (理論値の78.2 %)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M= 341.197)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 342 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 342

HPLC 保持時間: 4.04 分 (方法 A)

3.41c 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンゾイミダゾール

一般実施方法 I に従って5-ヨード-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンゾイミダゾール (150 mg, 0.44 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (94 mg, 0.44 ミリモル)から調製した。

収量: 26 mg (理論値の13.7 %)

$C_{26}H_{23}ClN_4$ (M= 426.953)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 427/429

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 427/429

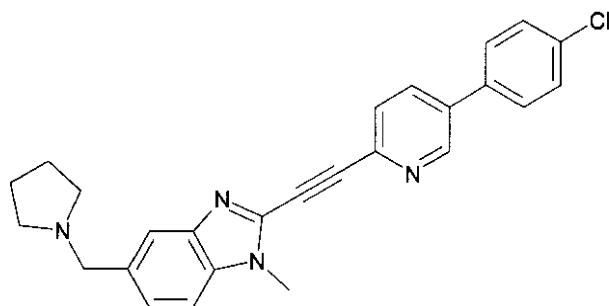
HPLC 保持時間: 6.51 分 (方法 A)

実施例3.42

2-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-1-メチル-5-ピロリジン-1-イル
メチル-1H-ベンゾイミダゾール

【0477】

【化212】



10

【0478】

3.42a メチル-(2-ニトロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-アミン

20

ピロリジン5.55g (78.0ミリモル)をTHF100ml中の4-メチルアミノ-3-ニトロ-ベンズアルデヒド4.70g (26.1ミリモル)の溶液に添加し、その反応混合物を氷酢酸で酸性にする。NaBH(OAc)₃ 6.36g (30.0ミリモル)を添加し、その反応混合物を室温で一夜攪拌する。その混合物を飽和NaHCO₃溶液と合わせ、水相をEtOAcで2回抽出する。合わせた有機抽出液を半飽和NaHCO₃溶液200mlで洗浄し、MgSO₄で乾燥させる。溶媒を真空で除き、更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(勾配: DCM→DCM/MeOH9:1)により行なう。

収量: 2.00 g (理論値の32.6 %)

$C_{12}H_{17}N_3O_2$ (M= 235.288)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 236

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 236

30

R_f 値: 0.15 (シリカゲル, DCM/MeOH 9:1)

3.42b N¹-メチル-4-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゼン-1,2-ジアミン

塩化スズ(II)二水和物4.85g (21.5ミリモル)及びNaHCO₃ 4.45g (53.0ミリモル)を室温のEtOAc60ml中のメチル-(2-ニトロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-アミン1.00g (4.25ミリモル)の溶液に添加する。その反応溶液を2時間にわたって還流し、次いで1MのKHSO₄溶液100ml及び若干の水で希釈する。その混合物を濾過する。水相をK₂CO₃と合わせ、EtOAc80mlで2回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

収量: 850 mg (理論値の97.4%)

$C_{12}H_{19}N_3$ (M= 205.305)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 206

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 206

40

R_f 値: 0.15 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

【0479】

3.42c 1-メチル-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール

ギ酸4ml中のN¹-メチル-4-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゼン-1,2-ジアミン850mg (4.14ミリモル)の溶液を1.5時間にわたって還流する。それを半飽和NaHCO₃溶液250mlでアルカリ性にし、EtOAc70mlで2回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

収量: 650 mg (理論値の72.9 %)

$C_{13}H_{17}N_3$ (M= 215.301)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 216

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 216

R_f 値: 0.25 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

50

3.42d 2-ヨード-1-メチル-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール

ヘキサン中の1.6Mのn-ブチルリチウム溶液0.80ml (1.28ミリモル) をTHF8ml中の1-メチル-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール250mg (1.16ミリモル) の、-75℃に冷却された、溶液に添加する。その反応混合物をこの温度で10分間攪拌し、次いでTHF5ml中のN-ヨードスクシンイミド288mg (1.28ミリモル) を添加する。冷却浴を除去し、その反応溶液を室温で1時間攪拌する。0.1MのHCl 12mlを添加し、水相をEtOAcで抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (勾配: DCM→DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1) により行なう。

収量: 140 mg (理論値の22.2 %)

C₁₃H₁₆IN₃ (M= 341.197)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 342 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 342

R_f 値: 0.20 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

HPLC 保持時間: 3.89 分 (方法 A)

3.42e 2-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-メチル-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール

一般実施方法 I に従って2-ヨード-1-メチル-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール (100 mg, 0.29 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (68 mg, 0.32 ミリモル) から調製した。

収量: 9 mg (理論値の7.2 %)

C₂₆H₂₃ClN₄ (M= 426.953)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 427/429 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 427/429

R_f 値: 0.20 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

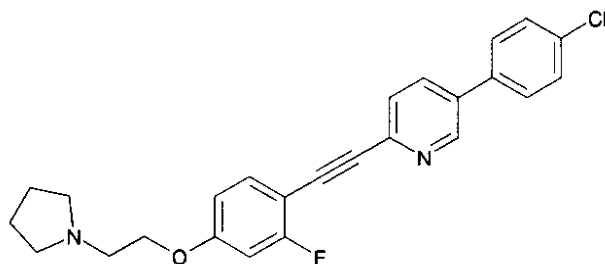
HPLC 保持時間: 6.69 分 (方法 A)

実施例3.43

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-フルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0480】

【化213】



【0481】

3.43a 1-[2-(3-フルオロ-4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

実施例 3.1e と同様にして3-フルオロ-4-ヨード-フェノール13.6g (57.0ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩9.69g (57.0ミリモル) から生成物を得る。

収量: 17.1 g (理論値の89.6 %)

C₁₂H₁₅FINO (M= 335.162)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 336 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 336

R_f 値: 0.57 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5).

3.43b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-フルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

一般実施方法 I に従って1-[2-(3-フルオロ-4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン (500 mg, 0.75 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (159 mg, 0.75 ミリモル) から調製した。

収量: 48 mg (理論値の15.4 %)

$C_{25}H_{22}ClFN_2O$ (M= 420.918)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 421/423 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 421/423

R_f 値: 0.65 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

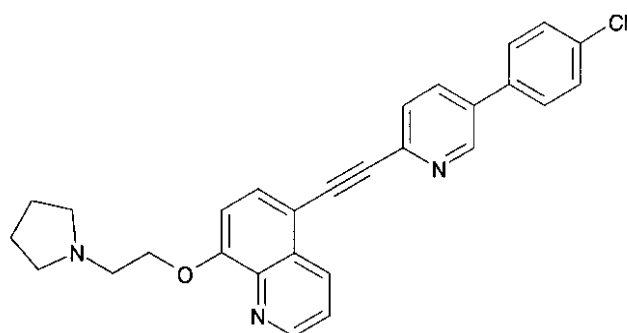
HPLC 保持時間: 7.74 分 (方法 A)

実施例3.44

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-8-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン

【0482】

【化214】



10

【0483】

3.44a 5-ヨード-8-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン

実施例 3.1e と同様にして5-ヨード-キノリン-8-オール700mg (2.58ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩450mg (2.59ミリモル) から生成物を得る。

収量: 829 mg (理論値の87.2 %)

$C_{15}H_{17}IN_2O$ (M= 368.220)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 369 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 369

HPLC 保持時間: 5.56 分 (方法 B)

3.44b 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-8-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン

一般実施方法 I に従って5-ヨード-8-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン (200 mg, 0.54 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (116 mg, 0.54 ミリモル) から調製した。

収量: 23 mg (理論値の9.4 %)

$C_{28}H_{24}ClN_3O$ (M= 453.976)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 454/456 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 454/456

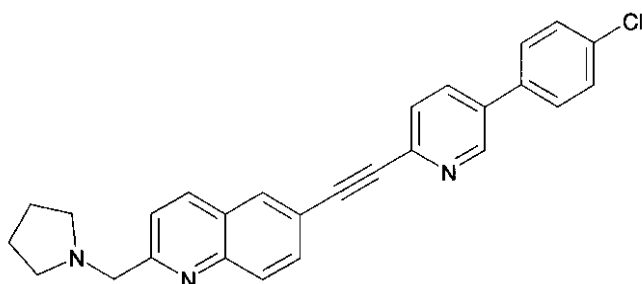
HPLC 保持時間: 7.40 分 (方法 A)

実施例3.45

6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-ピロリジン-1-イルメチル-キノリン

【0484】

【化215】



40

50

【0485】

3.45a 6-ブロモ-2-ブロモメチル-キノリン

α, α -アゾイソプロチロニトリル148mg (1.00ミリモル) 及びN-ブロモスクシンイミド8.01g (45.0ミリモル) を四塩化炭素60ml中の6-ブロモ-2-メチル-キノリン10.0g (45.0ミリモル) の溶液に連続して添加する。その反応混合物を8時間還流する。それを濾過し、濾液を2回水洗する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc4:1) により行なう。

収量: 5.10 g (理論値の37.7 %)

C₁₀H₇Br₂N (M= 300.982)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 300/302/304 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 300/302/304

HPLC 保持時間: 5.75 分 (方法 B)

10

3.45b 6-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルメチル-キノリン

6-ブロモ-2-ブロモメチル-キノリン4.60g (15.28ミリモル) をアセトニトリル50ml中のピロリジン1.40ml (16.8ミリモル) 及びK₂CO₃ 6.34g (45.9ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を室温で一夜攪拌し、次いで無機塩を濾別する。有機相を水洗し、水相をEtOAcで抽出する。合わせた有機抽出液をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

収量: 4.45 g (理論値の100 %)

C₁₄H₁₅BrN₂ (M= 291.193)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 291/293 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 291/293

R_f 値: 0.27 (シリカゲル, DCM/MeOH 9:1)

20

【0486】

3.45c 6-ヨード-2-ピロリジン-1-イルメチル-キノリン

一般実施方法IIに従って6-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルメチル-キノリン (500 mg, 1.72ミリモル) から調製した。

収量: 400 mg (理論値の59.9 %)

C₁₄H₁₅IN₂ (M= 338.193)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 339 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 339

HPLC 保持時間: 5.16 分 (方法 A)

3.45d 6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-ピロリジン-1-イルメチル-キノリン

30

一般実施方法Iに従って6-ヨード-2-ピロリジン-1-イルメチル-キノリン (151 mg, 0.45ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (80 mg, 0.37ミリモル) から調製した。

収量: 18 mg (理論値の11.4 %)

C₂₇H₂₂ClN₃ (M= 423.949)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 424/426 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 424/426

HPLC 保持時間: 4.78 分 (方法 B)

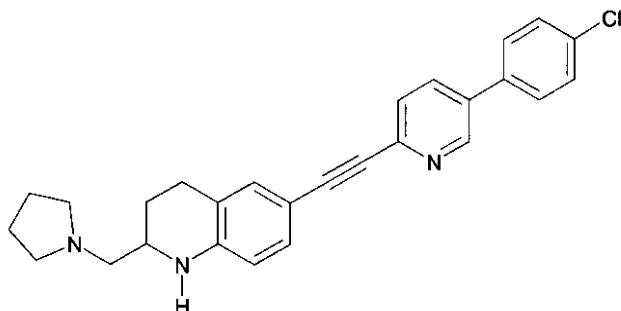
実施例3.46

6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-ピロリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン

40

【0487】

【化 2 1 6】



10

【0 4 8 8】

3.46a 6-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン

アルゴン雰囲気下で、ボラン-ピリジン錯体0.69ml (6.87ミリモル) を室温の酢酸10ml 中の6-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルメチル-キノリン (3.45bを参照のこと) 500mg (1.72ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を室温で7時間攪拌し、再度ボラン-ピリジン錯体0.35ml (3.46ミリモル) と合わせ、室温で更に1時間攪拌する。それを0℃に冷却し、その溶液を8%のNaOH溶液で塩基性にする。水相をEtOAcで抽出し、溶媒を真空で除く。残渣を水に吸収させ、12%のHClで酸性にする。水相をEtOAcで抽出し、次いで氷で冷却しながら20%のNaOHで塩基性にする。水相をEtOAcで抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

20

収量: 420 mg (理論値の82.9 %)

C₁₄H₁₉BrN₂ (M= 295.25)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 295/297 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 295/297

HPLC 保持時間: 5.01 分 (方法 B)

3.46b 6-ヨード-2-ピロリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン

一般実施方法IIに従って6-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン (280 mg, 0.95 ミリモル) から調製した。

収量: 260 mg (理論値の80.1 %)

C₁₄H₁₉IN₂ (M= 342.225)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 343 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 343

30

HPLC 保持時間: 5.34 分 (方法 A)

3.46c 6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-ピロリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン

一般実施方法Iに従って6-ヨード-2-ピロリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン (260 mg, 0.76 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (162 mg, 0.76 ミリモル) から調製した。

収量: 72 mg (理論値の22.1 %)

C₂₇H₂₆ClN₃ (M= 427.981)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 428 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 428

HPLC 保持時間: 4.66 分 (方法 B)

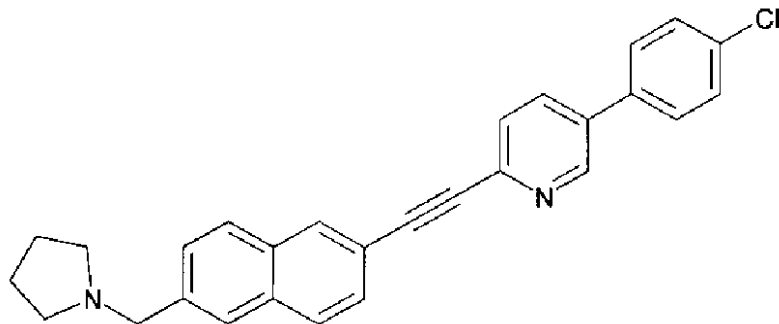
40

実施例3.47

5-(4-クロロ-フェニル)-2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ナフタレン-2-イルエチニル)-ピリジン

【0 4 8 9】

【化 2 1 7】



10

【0 4 9 0】

3.47a (6-ヨード-ナフタレン-2-イル)-メタノール

一般実施方法IIに従って(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-メタノール (500 mg, 2.11 ミリモル)から調製した。

収量: 450 mg (理論値の75.1 %)

 $C_{11}H_9IO$ (M= 284.10)計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 284 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 284

HPLC 保持時間: 8.30 分 (方法 A)

3.47b {6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ナフタレン-2-イル}-メタノール

20

一般実施方法 I に従って(6-ヨード-ナフタレン-2-イル)-メタノール (450 mg, 1.58 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (342 mg, 1.60 ミリモル)から調製した。

収量: 250 mg (理論値の42.8 %)

 $C_{24}H_{16}ClNO$ (M= 369.85)計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 370/372 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 370/372 R_f 値: 0.25 (シリカゲル, DCM/MeOH 19:1)

【0 4 9 1】

3.47c 5-(4-クロロ-フェニル)-2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ナフタレン-2-イルエチニル)-ピリジン

30

塩化チオニル58 μ L (0.80ミリモル) を0℃でDCM5ml中の {6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ナフタレン-2-イル}-メタノール148mg (0.40ミリモル) の溶液に添加する。その溶液を室温に加熱し、この温度で1時間攪拌する。その反応混合物をDCM30mlで希釈し、氷水と合わせ、飽和 $NaHCO_3$ 溶液でアルカリ性にし、有機相を水洗する。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過する。ピロリジン0.10ml (1.20ミリモル) を濾液に添加し、これを室温で2時間そして40℃で1時間攪拌する。溶媒を真空で除き、精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (勾配: DCM→DCM/MeOH/ NH_3 5:1:0.1) により行なう。

収量: 40 mg (理論値の23.6 %)

 $C_{28}H_{23}ClN_2$ (M= 422.96)計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 423/425 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 423/425 R_f 値: 0.10 (シリカゲル, DCM/MeOH/ NH_3 19:1:0.1)

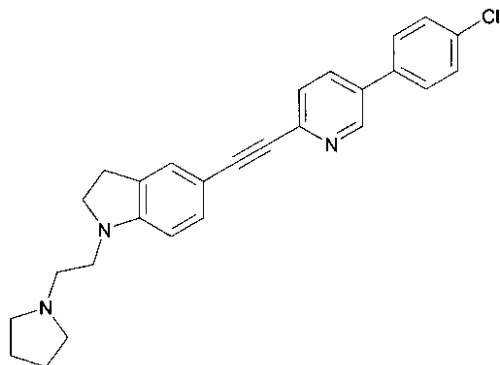
実施例3.48

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

40

【0 4 9 2】

【化 2 1 8】



10

【0 4 9 3】

3.48a 5-ブromo-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

窒素雰囲気下で、5-ブromoインドリン700mg (3.46ミリモル)をDMF10ml中のN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩722mg (4.16ミリモル)及びエチルジイソプロピルアミン1.19ml (6.93ミリモル)の溶液に添加する。その反応溶液を室温で21時間攪拌し、再度N-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩と合わせる。その反応溶液を70℃に加熱し、この温度で4時間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣を半飽和NaCl溶液50ml及びEtOAc50mlに吸収させる。水相をDCM50mlで2回抽出し、合わせた有機抽出液をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

20

収量: 226 mg (理論値の22.1 %)

C₁₄H₁₉BrN₂ (M= 295.225)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 295/297実測値: モルピーク (M+H)⁺: 295/297

HPLC 保持時間: 5.93 分 (方法 A)

3.48b 5-ヨード-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

一般実施方法IIに従って5-ブromo-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール (226 mg, 0.77 ミリモル)から調製した。

収量: 142 mg (理論値の54.2 %)

C₁₄H₁₉IN₂ (M= 342.225)

HPLC 保持時間: 6.10 分 (方法 A)

30

3.48c 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

一般実施方法 I に従って5-ヨード-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール (142 mg, 0.42 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (89 mg, 0.42 ミリモル)から調製した。

収量: 39 mg (理論値の22.1 %)

C₂₇H₂₆ClN₃ (M= 427.981)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 428/430実測値: モルピーク (M+H)⁺: 428/430R_f 値: 0.55 (Alox, cyc/EtOAc 2:1)

HPLC 保持時間: 7.98 分 (方法 A)

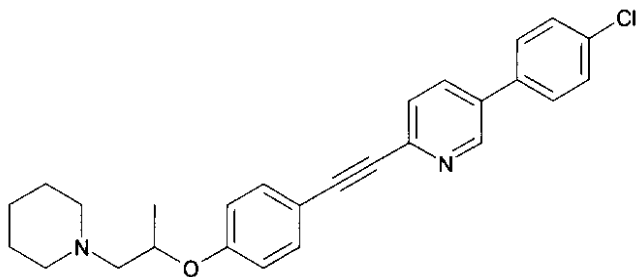
40

実施例3.49

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(1-メチル-2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0 4 9 4】

【化 2 1 9】



【0 4 9 5】

10

3.49a 1-[2-(4-ヨード-フェノキシ)-プロピル]-ピペリジン

ヨードベンゼン1.54g (7.00ミリモル) 及びトリフェニルホスフィン2.75g (10.5ミリモル) をDCM20ml中の1-ピペリジン-1-イル-プロパン-2-オール1.00g (6.98ミリモル) の溶液に連続して添加する。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート2.19ml (10.5ミリモル、95%) を室温で滴下して添加し、その反応溶液を室温で2時間攪拌する。それを水で希釈し、有機相を水洗し、MgSO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM/MeOH9:1) により精製する。油状残渣をジイソプロピルエーテルですり碎き、不溶性残渣から濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

収量: 500 mg (理論値の20.7 %)

C₁₄H₂₀INO (M= 345.226)

20

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 346 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 346R_f 値: 0.32 (シリカゲル, DCM/MeOH 9:1)

3.49b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(1-メチル-2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

一般実施方法 I に従って1-[2-(4-ヨード-フェノキシ)-プロピル]-ピペリジン (173 mg, 0.50 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (107 mg, 0.50 ミリモル) から調製した。

収量: 80 mg (理論値の37.1 %)

C₂₇H₂₇ClN₂O (M= 430.982)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 431/433 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 431/433

30

R_f 値: 0.25 (シリカゲル, EtOAc/MeOH 9:1)

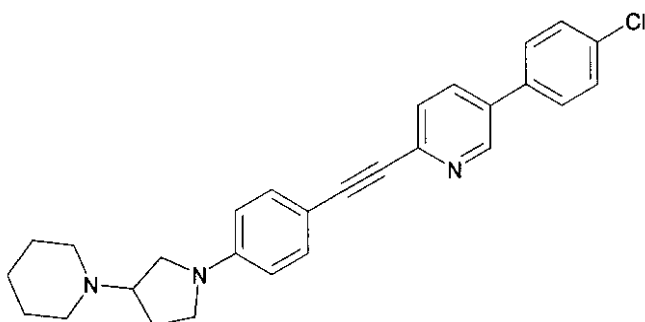
HPLC 保持時間: 5.03 分 (方法 A)

実施例3.50

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(3-ピペリジン-1-イル-ピロリジン-1-イル)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0 4 9 6】

【化 2 2 0】



【0 4 9 7】

3.50a 1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-ピペリジン

NaBH(OAc)₃ 12.7g (60.0ミリモル) 及び酢酸2.3mlをTHF200ml中のピペリジン4.94ml (50.0ミリモル) 及びN-ベンジルピロリジノン8.03ml (50.0ミリモル) の溶液に添加する。

50

40

その反応溶液を室温で一夜攪拌する。その反応溶液を飽和NaHCO₃溶液200mlと合わせ、EtOAc200mlで2回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2) により行なう。

収量: 5.50 g (理論値の45.0 %)

C₁₆H₂₄N₂ (M= 244.383)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 245 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 245

R_f 値: 0.25 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.50b 1-ピロリジン-3-イル-ピペリジン

10%のPd/C 550mgをMeOH200ml中の1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-ピペリジン5.50 g (22.5ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を室温で3バールのH₂で5時間攪拌する。水酸化パラジウム550mgを添加し、その反応溶液を室温で3バールのH₂で更に6時間攪拌する。触媒を吸引濾過し、溶媒を真空で除く。

収量: 900 mg (理論値の86.5 %)

C₉H₁₈N₂ (M= 154.257)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 155 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 155

R_f 値: 0.05 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2)

【0498】

3.50c 1-[1-(4-ブロモ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-ピペリジン

4-ブロモ-ヨードベンゼン283mg (1.00ミリモル)、CuI 10mg (0.05ミリモル)、エチレングリコール124mg (2.00ミリモル) 及びリン酸カリウム424mg (2.00ミリモル) を反応容器に添加し、その容器を排気し、アルゴンで数回すすぐ。次いでイソプロパノール1ml中の1-ピロリジン-3-イル-ピペリジン154mg (1.00ミリモル) を添加し、その反応溶液を80℃で15時間振とうする。その反応溶液をEtOAcで希釈し、5%のアンモニア溶液で2回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

収量: 230 mg (理論値の74.4 %)

C₁₅H₂₁BrN₂ (M= 309.252)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 309/311 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 309/311

R_f 値: 0.73 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.50d 1-[1-(4-ヨード-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-ピペリジン

一般実施方法IIに従って1-[1-(4-ブロモ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-ピペリジン (200 mg, 0.65 ミリモル) から調製した。

収量: 120 mg (理論値の52.1 %)

C₁₅H₂₁IN₂ (M= 356.252)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 357 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 357

HPLC 保持時間: 6.13 分 (方法 A)

3.50e 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(3-ピペリジン-1-イル-ピロリジン-1-イル)-フェニルエチニル]-ピリジン

一般実施方法Iに従って1-[1-(4-ヨード-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-ピペリジン (120 mg, 0.34 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (73 mg, 0.34 ミリモル) から調製した。

収量: 75 mg (理論値の50.4 %)

C₂₈H₂₈ClN₃ (M= 442.008)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 442/444 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 442/444

R_f 値: 0.30 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

HPLC 保持時間: 4.94 分 (方法 B)

実施例3.51

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[5-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン-2-イル-エチニル]-ピリジン

【0499】

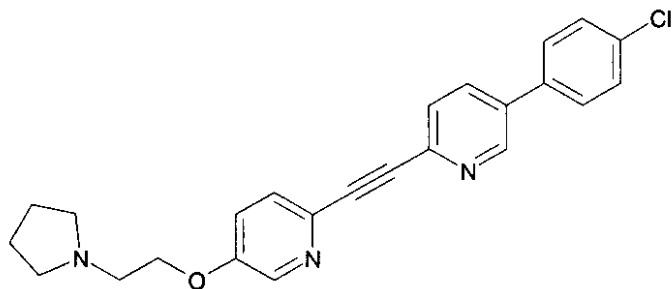
10

20

30

40

【化 2 2 1】



【0 5 0 0】

10

3.51a 2-ブromo-5-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン

実施例 3.1e と同様にして(DMFに代えてアセトン：アセトニトリルの1:1 混合物) 6-ブromo-ピリジン-3-オール3.90g (22.4ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩4.25g (25.0ミリモル) から生成物を得る。

収量：4.70 g (理論値の69.3 %)

 $C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M= 271.159)計算値：モルピーク (M+H)⁺: 271/273 実測値：モルピーク (M+H)⁺: 271/273R_f 値：0.27 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.51b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[5-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン

20

一般実施方法 I に従って2-ブromo-5-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン (271 mg, 0.50 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (106 mg, 0.50 ミリモル)から調製した。

収量：22 mg (理論値の10.9 %)

 $C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M= 403.915)計算値：モルピーク (M+H)⁺: 404/406 実測値：モルピーク (M+H)⁺: 404/406R_f 値：0.20 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

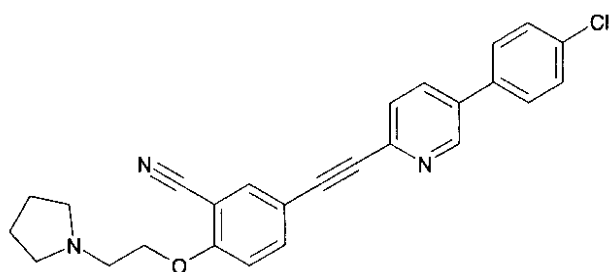
実施例3.52

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾニトリル

30

【0 5 0 1】

【化 2 2 2】



40

【0 5 0 2】

3.52a 5-ブromo-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾニトリル

実施例 3.1e と同様にして(DMFに代えてアセトニトリル) 5-ブromo-2-ヒドロキシ-ベンゾニトリル2.00g (10.1ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩2.00g (11.8ミリモル) から生成物を得る。

収量：1.32 g (理論値の44.3 %)

 $C_{13}H_{15}BrN_2O$ (M= 295.181)計算値：モルピーク (M+H)⁺: 295/297 実測値：モルピーク (M+H)⁺: 295/297

HPLC 保持時間：4.91 分 (方法 A)

3.52b 5-ヨード-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾニトリル

50

一般実施方法IIに従って5-ブromo-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾニトリル (350 mg, 1.19 ミリモル)から調製した。

収量: 324 mg (理論値の79.8 %)

$C_{13}H_{15}IN_2O$ (M= 342.182)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 343 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 343

HPLC 保持時間: 5.14 分 (方法 A)

3.52c 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾニトリル

一般実施方法 I に従って5-ヨード-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾニトリル (300 mg, 0.88 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (206 mg, 0.97 ミリモル)から調製した。

収量: 76 mg (理論値の20.3 %)

$C_{26}H_{22}ClN_3O$ (M= 427.938)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 428/430 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 428/430

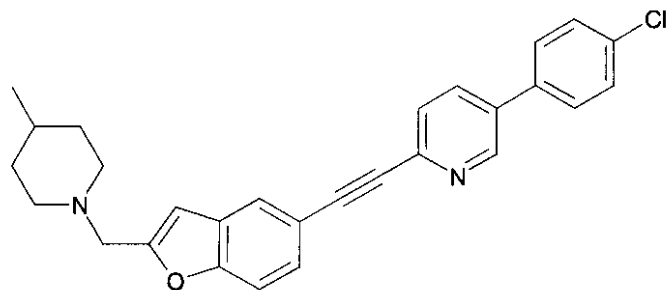
HPLC 保持時間: 7.31 分 (方法 A)

実施例3.53

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-ベンゾフラン-5-イルエチニル]-ピリジン

【0503】

【化223】



【0504】

3.53a エチル5-ブromo-ベンゾフラン-2-カルボキシレート

Na_2CO_3 13.8g (100ミリモル)をDMF50ml中の5-ブromo-サリチルアルデヒド4.02g (20.0ミリモル) 及びエチルブromoアセテート2.26ml (20.0ミリモル、98%)の溶液に添加する。その反応混合物を80℃に加熱し、この温度で2時間攪拌する。それを水200mlで希釈し、水相をtert-ブチルメチルエーテル100mlで3回抽出し、合わせた有機抽出液を水50mlで2回洗浄する。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、活性炭で濾過し、溶媒を真空で除く。

収量: 3.80 g (理論値の70.6 %)

$C_{11}H_9BrO_3$ (M= 269.097)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 269/271 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 269/271

R_f 値: 0.75 (シリカゲル, PE/EtOAc 8:2)

3.53b (5-ブromo-ベンゾフラン-2-イル)-メタノール

THF中の1Mの水素化リチウムアルミニウム溶液7.0ml (7.00ミリモル)を-5℃でTHF50ml中のエチル5-ブromo-ベンゾフラン-2-カルボキシレート3.70g (13.8ミリモル)の溶液に滴下して添加する。その反応溶液を室温に加熱し、次いで再度10℃に冷却する。THF中の1Mの水素化リチウムアルミニウム更に0.7ml (0.70ミリモル)を滴下して添加し、その反応溶液を室温で1時間攪拌する。水1.0ml、15%のNaOH1.0mlそして最後に水3.0mlを反応混合物に連続して添加し、不溶性沈殿を濾別する。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、活性炭で濾過し、溶媒を真空で除く。

収量: 2.10 g (理論値の67.3 %)

$C_9H_7BrO_2$ (M= 227.059)

計算値: モルピーク (M)⁺: 226/228 実測値: モルピーク (M)⁺: 226/228

R_f 値: 0.15 (シリカゲル, PE/EtOAc 8:2)

3.53c (5-ヨード-ベンゾフラン-2-イル)-メタノール

一般実施方法IIに従って(5-ブロモ-ベンゾフラン-2-イル)-メタノール (2.10 g, 9.25 ミリモル)から調製した。

収量: 2.53 g (理論値の100 %)

C₉H₇IO₂ (M= 274.059)

計算値: モルピーク (M)⁺: 274 実測値: モルピーク (M)⁺: 274

R_f 値: 0.26 (シリカゲル, PE/EtOAc 8:2)

【0505】

3.53d {5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ベンゾフラン-2-イル}-メタノール 10

一般実施方法Iに従って(5-ヨード-ベンゾフラン-2-イル)-メタノール (685 mg, 2.50 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (534 mg, 2.50 ミリモル) から調製した。

収量: 400 mg (理論値の44.5 %)

C₂₂H₁₄ClNO₂ (M= 359.815)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 360/362 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 360/362

R_f 値: 0.58 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.53e 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-ベンゾフラン-5-イルエチニル]-ピリジン 20

メタンスルホン酸クロリド32 μL (0.40ミリモル) を0℃のDCM5ml中の{5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ベンゾフラン-2-イル}-メタノール100mg (0.28ミリモル) 及びトリエチルアミン69 μL (0.50ミリモル) の溶液に添加し、その反応溶液をこの温度で1時間攪拌する。メタンスルホン酸クロリド更に70 μL (0.89ミリモル) を添加し、その反応溶液を室温で一夜攪拌する。次いで4-メチルピペリジン0.24ml (2.00ミリモル) を添加し、その反応溶液を室温で2時間攪拌する。その反応溶液を水で希釈し、水相をDCMで2回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (DCM/メタノール9:1) により行なう。

収量: 10 mg (理論値の8.1 %)

C₂₈H₂₅ClN₂O (M= 440.977)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 441/443 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 441/443

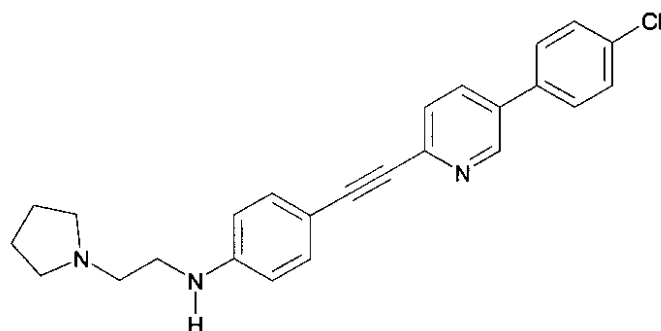
R_f 値: 0.27 (シリカゲル, DCM/MeOH 9:1)

実施例3.54

{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェニル}-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

【0506】

【化224】



【0507】

3.54a 2-クロロ-N-(4-ヨード-フェニル)-アセトアミド

DCM5ml中のクロロ-アセチルクロリド2.0ml (25.1ミリモル) を0℃のDCM100ml中の4-ヨード-フェニルアミン5.00g (22.83ミリモル) 及びトリエチルアミン7.0ml (50.2ミリモル) 50

）の溶液に添加する。氷浴を除去し、その反応溶液を室温で更に1.5時間攪拌する。その反応溶液を水80mlで希釈し、有機相を飽和NaCl溶液で洗浄する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。残渣をEtOAcですり碎き、吸引濾過し、空气中で乾燥させる。

収量：2.25 g (理論値の33.4 %)

C₈H₇ClINO (M= 295.508)

計算値：モルピーク (M+H)⁺: 296/298

実測値：モルピーク (M+H)⁺: 296/298

HPLC 保持時間：7.91 分 (方法 A)

3.54b N-(4-ヨード-フェニル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド

ピロリジン1.53ml (18.6ミリモル) をDCM50ml中の2-クロロ-N-(4-ヨード-フェニル)-アセトアミド2.20g (7.45ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を室温で一夜攪拌する。その混合物を濾過し、濾液をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

10

収量：1.65 g (理論値の67.1 %)

C₁₂H₁₅IN₂O (M= 330.171)

計算値：モルピーク (M+H)⁺: 331

実測値：モルピーク (M+H)⁺: 331

HPLC 保持時間：5.10 分 (方法 A)

【0508】

3.54c (4-ヨード-フェニル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

1Mの水素化リチウムアルミニウム溶液2.25ml (2.25ミリモル) を0℃のTHF10ml中のN-(4-ヨード-フェニル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド500mg (1.51ミリモル) の溶液に添加し、その反応溶液をこの温度で20分間攪拌する。EtOAcを添加し、次いで水85μL、15%のNaOH溶液85μLそして最後に水256μLを添加する。沈殿を吸引濾過により除去し、濾液をEtOAc50mlで希釈する。有機相を飽和NaHCO₃溶液30mlで洗浄する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

20

収量：450 mg (理論値の94.0 %)

C₁₂H₁₇IN₂ (M= 316.187)

計算値：モルピーク (M+H)⁺: 317

実測値：モルピーク (M+H)⁺: 317

R_f 値：0.17 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.54d {4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェニル}-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

一般実施方法 I に従って(4-ヨード-フェニル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン (450 mg, 1.42 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (450 mg, 2.11 ミリモル) から調製した。

30

収量：98 mg (理論値の17.1 %)

C₂₅H₂₄ClN₃ (M= 401.943)

計算値：モルピーク (M+H)⁺: 402/404

実測値：モルピーク (M+H)⁺: 402/404

HPLC 保持時間：7.08 分 (方法 A)

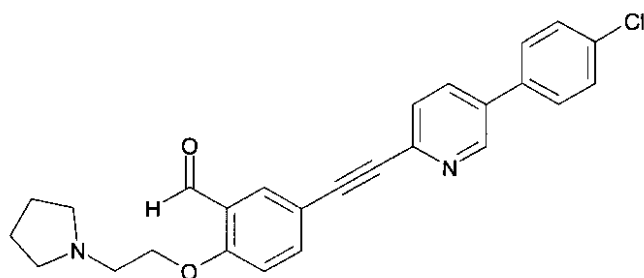
実施例3.55

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド

【0509】

40

【化225】



【0510】

50

3.55a 5-ヨード-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド

実施例 3.1eと同様にして (DMFに代えてアセトニトリル) 2-ヒドロキシ-5-ヨード-ベンズアルデヒド8.93g (36.0ミリモル) 及びN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩7.14g (4.2.0ミリモル) から生成物を得る。

収量: 4.80 g (理論値の38.6 %)

$C_{13}H_{16}INO_2$ (M= 345.182)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 346 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 346

HPLC 保持時間: 5.27 分 (方法 A)

3.55b 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド

一般実施方法 I に従って5-ヨード-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド (1.50 g, 4.35 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (214 mg, 5.00 ミリモル) から調製した。

収量: 320 mg (理論値の17.1 %)

$C_{26}H_{23}ClN_2O_2$ (M= 430.938)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 431/433 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 431/433

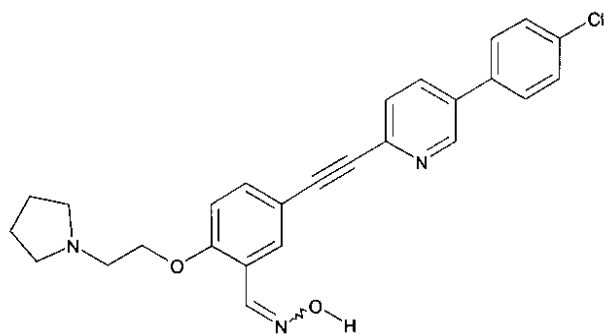
HPLC 保持時間: 7.31 分 (方法 A)

実施例3.56

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド-オキシム

【0511】

【化226】



【0512】

ヒドロキシルアミン27mg (0.38ミリモル) 及びトリエチルアミン53 μ L (0.38ミリモル) をアセトニトリル及びMeOHの1:1混合物2ml中の5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド (実施例3.55b) 200mg (0.35ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を85°Cに加熱する。反応が完結した後、その混合物を水及び飽和NaHCO₃溶液で希釈し、有機相をDCMで抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。HPLC-MSを使用して精製をカラムクロマトグラフィーにより行なう。

収量: 5 mg (理論値の3.2 %)

$C_{26}H_{24}ClN_3O_2$ (M= 445.953)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 446/448 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 446/448

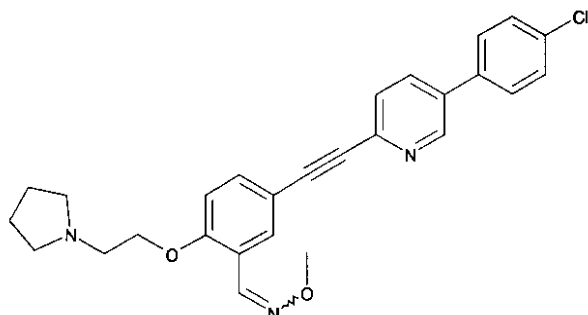
HPLC 保持時間: 5.25 分 (方法 A)

実施例3.57

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド0-メチル-オキシム

【0513】

【化227】



10

【0514】

実施例 3.56a と同様にして5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド (実施例 3.55b) 250mg (0.44ミリモル) 及び0-メチル-ヒドロキシルアミン50mg (0.60ミリモル) から生成物を得る。

収量: 40 mg (理論値の20.1 %)

20

$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M= 459.980)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 460/462

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 460/462

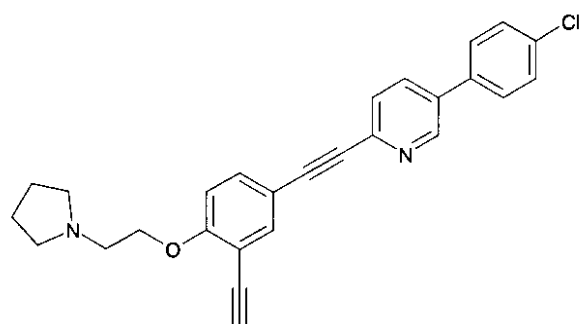
HPLC 保持時間: 8.11 分 (方法 A)

実施例3.58

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-エチニル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン

【0515】

【化228】



30

【0516】

MeOH2ml中のジメチル(1-ジアゾ-2-オキソ-プロピル)-ホスフェート152mg (0.79ミリモル) をMeOH9ml中の5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド (実施例3.55b) 300mg (0.66ミリモル) 及びK₂CO₃ 183mg (1.32ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を室温で3時間攪拌し、DCM 20mlで希釈する。有機相を飽和NaHCO₃溶液で2回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。精製をHPLC-MSにより行なう。

40

収量: 104 mg (理論値の37.0 %)

$C_{27}H_{23}ClN_2O$ (M= 426.950)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 427/429

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 427/429

HPLC 保持時間: 7.69 分 (方法 A)

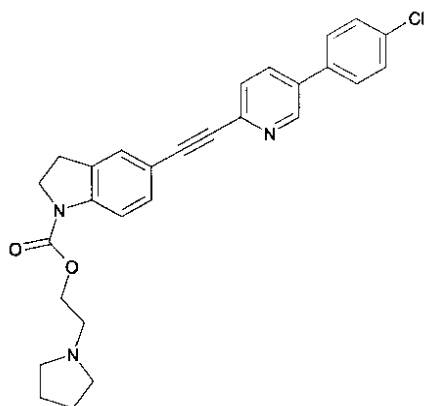
実施例3.59

50

2-ピロリジン-1-イル-エチル5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボキシレート

【0517】

【化229】



10

【0518】

3.59a 2-ピロリジン-1-イル-エチル5-ブromo-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボキシレート

5-ブromoインドリン1.00g (4.95ミリモル) をDMF15ml中のN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩868mg (5.00ミリモル) 及び K_2CO_3 1.70g (12.2ミリモル) の溶液に添加する。その反応溶液を70℃で4時間攪拌し、更にN-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩を添加する。その反応溶液を70℃で更に3時間攪拌し、次いで水25mlで希釈する。水相をEtOAc30mlで2回抽出する。有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空で除く。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (勾配: EtOAc/MeOH9:1→EtOAc/MeOH4:1) により行なう。

20

収量: 687 mg (理論値の47.0 %)

$C_{15}H_{19}BrN_2O_2$ (M= 339.235)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 339/341 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 339/341

R_f 値: 0.62 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

3.59b 2-ピロリジン-1-イル-エチル 5-ヨード-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボキシレート

30

一般実施方法IIに従って2-ピロリジン-1-イル-エチル 5-ブromo-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボキシレート (700 mg, 2.37 ミリモル)から調製した。

収量: 590 mg (理論値の64.4 %)

$C_{15}H_{19}IN_2O_2$ (M= 386.235)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 387 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 387

R_f 値: 0.37 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

3.59c 2-ピロリジン-1-イル-エチル 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボキシレート

一般実施方法Iに従って2-ピロリジン-1-イル-エチル 5-ヨード-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボキシレート (120 mg, 0.31 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (80 mg, 0.37 ミリモル)から調製した。

40

収量: 48 mg (理論値の32.8 %)

$C_{28}H_{26}ClN_3O_2$ (M= 471.991)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 472/474 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 472/474

HPLC 保持時間: 7.66 分 (方法 A)

実施例3.60

3-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-10-チア-7-アザ-ベンゾ [a] アズレン

【0519】

50

Clc1ccc(cc1)-c2ccncc2C#Cc3ccc4c(c3)c5c(s4)CCNCC5

10

20

30

40

50

【0522】

3.60e 3-ヨード-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-10-チア-7-アザ-ベンゾ [a] アズレン

一般実施方法IIに従って3-ブromo-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-10-チア-7-アザ-ベンゾ [a] アズレン (1.80 g, 6.38 ミリモル)から調製した。

収量: 1.80 g (理論値の85.7 %)

$C_{12}H_{12}INS$ (M= 329.205)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 330 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 330

HPLC 保持時間: 5.45 分 (方法 A)

3.60f 3-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-10-チア-7-アザ-ベンゾ [a] アズレン

10

一般実施方法 I に従って3-ヨード-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-10-チア-7-アザ-ベンゾ [a] アズレン (770 mg, 2.34 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (500 mg, 2.34 ミリモル)から調製した。

収量: 350 mg (理論値の36.0 %)

$C_{25}H_{19}ClN_2S$ (M= 414.961)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 415/417 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 415/417

HPLC 保持時間: 7.41 分 (方法 A)

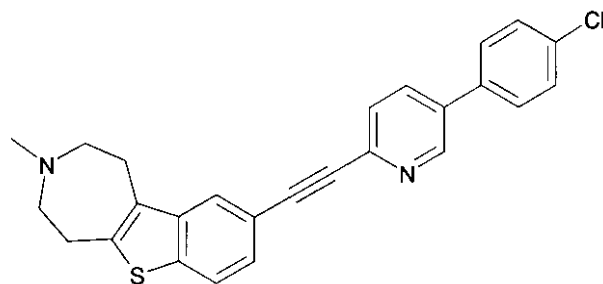
実施例3.61

3-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-7-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-10-チア-7-アザ-ベンゾ [a] アズレン

20

【0523】

【化231】



30

【0524】

水中37%のホルマリン溶液0.18ml (2.41ミリモル) をアセトニトリル5ml中の3-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-10-チア-7-アザ-ベンゾ [a] アズレン (3.60fを参照のこと) 100mg (0.24ミリモル) の溶液に添加する。次いで $NaBH_3CN$ 60mg (0.96ミリモル) 及び酢酸56 μL (0.96ミリモル) を添加し、その反応混合物を一夜攪拌する。その溶液を2MのNaOHと合わせ、EtOAcで抽出する。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を真空で除く。精製をHPLC-MSによるカラムクロマトグラフィーにより行なう。

40

収量: 3 mg (理論値の2.9 %)

$C_{26}H_{21}ClN_2S$ (M= 428.988)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 429/431 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 429/431

HPLC 保持時間: 4.97 分 (方法 B)

実施例3.62

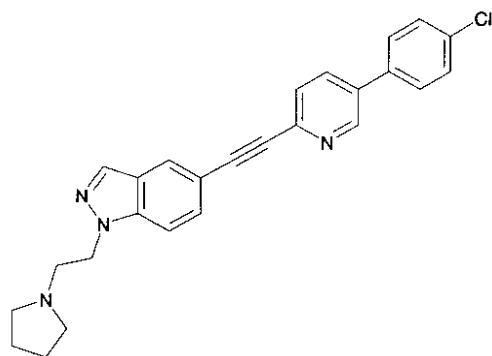
5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチ

50

ル)-1H-インダゾール

【0525】

【化232】



10

【0526】

3.62a 5-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール及び5-ニトロ-2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール

1-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩10.5g (62.0ミリモル) 及び K_2CO_3 12.9g (93.0ミリモル) をアセトニトリル100ml中の5-ニトロインダゾール5.00g (31.0ミリモル) の溶液に連続して添加する。その反応溶液を室温で2時間攪拌し、更に5時間にわたって還流する。その溶液を冷却した後、不溶性塩を濾別し、溶媒を真空で除く。残渣をEtOAc及び水に吸収させる。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を真空で除く。5-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール及び5-ニトロ-2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾールの4:1混合物を得る。精製をAloxによるカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc3:2) により行なう。

20

5-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール

収量: 4.00 g (理論値の49.6 %)

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M= 260.298)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 261 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 261

R_f 値: 0.78 (Alox, PE/EtOAc 1:1)

5-ニトロ-2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール

30

収量: 1.00 g (理論値の12.4 %)

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M= 260.298)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 261 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 261

R_f 値: 0.61 (Alox, PE/EtOAc 1:1)

【0527】

3.62b 1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール-5-イルアミン

ラネーニッケル0.50gをEtOAc50ml中の5-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール3.50g (13.4ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で1.4バールの H_2 で20時間攪拌する。濾過後に、溶媒を真空で除く。生成物を更に精製しないで更に反応させる。

40

収量: 2.90 g (理論値の93.6 %)

$C_{13}H_{18}N_4$ (M= 230.315)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 231 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 231

3.62c 5-ブromo-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール

1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール-5-イルアミン1.00g (4.34ミリモル) を48%の臭化水素酸9.76ml及び水9.76mlに溶解し、その溶液を0℃に冷却する。2.5Mの亜硝酸ナトリウム溶液 (水1.74ml中300mg) を徐々に滴下して添加する。その反応溶液を0℃で10分間攪拌し、次いで48%の臭化水素酸3.42ml中のCuBr935mg (6.51ミリモル) の溶液を滴下して添加する。その反応溶液を60℃に加熱し、この温度で1時間攪拌する。その混合物を水で希釈し、水相をEtOAcで抽出する。有機相を捨て、水相を飽和 $NaHCO_3$ 溶液

50

でアルカリ性にする。水相をEtOAcで抽出し、有機相を水洗する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。

収量: 500 mg (理論値の39.1 %)

C₁₃H₁₆BrN₃ (M= 294.197)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 294/296 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 294/296

R_f 値: 0.59 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

【0528】

3.62d 5-ヨード-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール

一般実施方法IIに従って5-ブromo-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール (500 mg, 1.70 ミリモル) から調製した。

収量: 230 mg (理論値の39.7 %)

C₁₃H₁₆IN₃ (M= 341.197)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 342 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 342

R_f 値: 0.55 (シリカゲル, DCM/MeOH 4:1)

3.62e 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾールヨウ化水素酸塩

一般実施方法Iに従って5-ヨード-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール (230 mg, 0.67 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (144 mg, 0.67 ミリモル) から調製した。

収量: 90 mg (理論値の24.1 %)

C₂₆H₂₃ClN₄*HI (M= 554.865)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 427/429 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 427/429

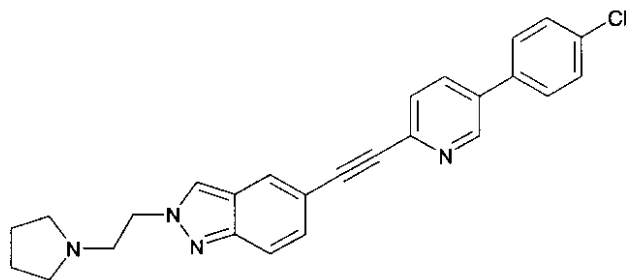
HPLC 保持時間: 4.59 分 (方法 B)

実施例3.63

5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール

【0529】

【化233】



【0530】

3.63a 2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール-5-イルアミン

実施例 3.62b と同様にして5-ニトロ-2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール (3.62aを参照のこと) 1.0g (3.84ミリモル) から生成物を得る。

収量: 840 mg (理論値の94.9 %)

C₁₃H₁₈N₄ (M= 230.315)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 231 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 231

3.63b 5-ブromo-2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール

実施例 3.62c と同様にして2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール-5-イルアミン 840mg (3.65ミリモル) から生成物を得る。

収量: 440 mg (理論値の41.0 %)

C₁₃H₁₆BrN₃ (M= 294.197)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 294/296 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 294/296

HPLC 保持時間: 5.04 分 (方法 A)

【0531】

3.63c 5-ヨード-2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール

一般実施方法IIに従って5-ブロモ-2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール (440 mg, 1.50 ミリモル) から調製した。

収量: 170 mg (理論値の33.3 %)

 $C_{13}H_{16}IN_3$ (M= 341.197)計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 342 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 342 R_f 値: 0.40 (シリカゲル, DCM/MeOH 4:1)

3.63d 5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール

一般実施方法 I に従って5-ヨード-2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール (170 mg, 0.50 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (106 mg, 0.50 ミリモル) から調製した。

収量: 100 mg (理論値の42.3 %)

 $C_{26}H_{23}ClN_4$ (M= 426.953)計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 427/429 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 427/429

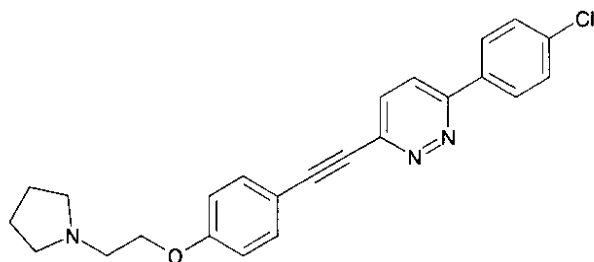
HPLC 保持時間: 4.61 分 (方法 B)

実施例3.64

3-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリダジン

【0532】

【化234】



【0533】

3.64a 3-クロロ-6-(4-クロロ-フェニル)-ピリダジン

アルゴン雰囲気下で、1,4-ジオキサン50ml中の4-クロロフェニルホウ酸11.3g (70.5ミリモル) の溶液を110°Cの1,4-ジオキサン150ml中の3,6-ジクロロピリダジン10.8g (70.5ミリモル)、2Mの Na_2CO_3 溶液10ml (20ミリモル) 及びPd(dppf) Cl_2 600mg (0.73ミリモル) の溶液に2時間にわたって添加する。その反応混合物を110°Cで1時間攪拌する。水100mlを添加し、水相をEtOAc100mlで抽出する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空で除く。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (cyc/EtOAc4:1) により行なう。

収量: 8.00 g (理論値の50.4 %)

 $C_{10}H_6Cl_2N_2$ (M= 225.079)計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 225/227/229 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 225/227/229

HPLC 保持時間: 5.20 分 (方法 A)

3.64b 3-(4-クロロ-フェニル)-6-トリメチルシラニルエチニル-ピリダジン

アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン3.48ml (25.0ミリモル) 及びエチニル-トリメチル-シラン2.08ml (15.0ミリモル) をアセトニトリル50ml及びTHF20ml中の3-クロロ-6-

4-クロロ-フェニル)-ピリダジン2.25g (10.0ミリモル) の溶液に連続して添加する。次いでPd(dppf)Cl₂ 292mg (0.40ミリモル) 及びCuI 76mg (0.40ミリモル) を添加する。その反応溶液を室温で一晩攪拌する。溶媒を真空中で除き、更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc1:1) により行なう。

収量: 1.00 g (理論値の34.9 %)

C₁₅H₁₅ClN₂Si (M= 286.839)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 287/289 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 287/289

R_f 値: 0.45 (シリカゲル, DCM)

【0534】

3.64c 3-(4-クロロ-フェニル)-6-エチニル-ピリダジン

10

TBAF1.10g (3.49ミリモル) をDCM10ml中の3-(4-クロロ-フェニル)-6-トリメチルシリルエチニル-ピリダジン1.00g (3.49ミリモル) の溶液に0℃で添加する。氷浴を除去し、その反応溶液を30分間攪拌する。水を添加し、水相をEtOAcで抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除く。生成物を更に精製しないで反応させる。

収量: 700 mg (理論値の93.5 %)

C₁₂H₇ClN₂ (M= 214.656)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 215/217 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 215/217

HPLC 保持時間: 5.16 分 (方法 B)

3.64d 3-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリダジン

20

一般実施方法 I に従って1-[2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン (200 mg, 0.63 ミリモル) 及び3-(4-クロロ-フェニル)-6-エチニル-ピリダジン (135 mg, 0.63 ミリモル) から調製した。

収量: 15 mg (理論値の5.9 %)

C₂₄H₂₂ClN₃O (M= 403.915)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 404/406 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 404/406

HPLC 保持時間: 5.01 分 (方法 A)

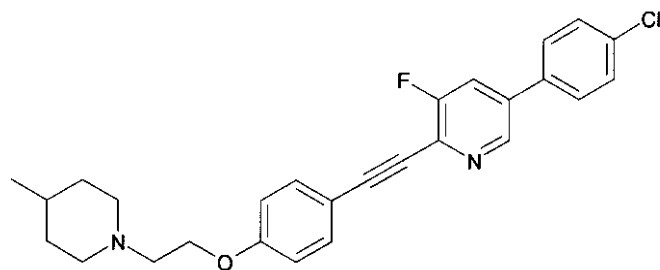
実施例3.65

5-(4-クロロ-フェニル)-3-フルオロ-2-{4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル}-ピリジン

30

【0535】

【化235】



40

【0536】

3.65a 1-[2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-4-メチル-ピペリジン

実施例3.1eと同様にして4-ヨード-フェノール5.72g (26.0ミリモル) 及び1-(2-クロロ-エチル)-4-メチル-ピペリジン4.20g (26.0ミリモル) から生成物を得る。

収量: 2.60 g (理論値の29.0 %)

C₁₄H₂₀INO (M= 345.226)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 346 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 346

HPLC 保持時間: 5.70 分 (方法 A)

3.65b 5-(4-クロロ-フェニル)-3-ニトロ-ピリジン-2-オール

4-クロロフェニル-ホウ酸23.5g (150ミリモル) をアルゴン雰囲気下でアセトン400ml及

50

び水80ml中の5-ブロモ-3-ニトロ-ピリジン-2-オール22.1g (101ミリモル)、2Mの Na_2CO_3 溶液200ml (400ミリモル) 及び Pd(dppf)Cl_2 731mg (1.00ミリモル) の溶液に添加する。その反応混合物を60℃で18時間攪拌する。アセトンを経過膜で除き、残渣を1Mのクエン酸160mlでpH 7に調節する。水相をEtOAcで3回抽出し、MeOHで1回抽出する。有機相を MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空で除く。残渣をEtOAcですり碎く。

収量: 9.70 g (理論値の22.0 %)

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3$ (M= 250.643)

計算値: モルピーク (M-H)⁻: 249/251 実測値: モルピーク (M-H)⁻: 249/251

HPLC 保持時間: 6.83 分 (方法 A)

【0537】

10

3.65c 2-ブロモ-5-(4-クロロ-フェニル)-3-ニトロ-ピリジン

五酸化リン13.2g (93.0ミリモル) をトルエン100ml中の5-(4-クロロ-フェニル)-3-ニトロ-ピリジン-2-オール9.70g (38.7ミリモル) 及びテトラブチルアンモニウムブロミド14.5g (45.0ミリモル) の溶液に添加する。その反応混合物を95℃で1.5時間攪拌する。冷却後、トルエン相をデカントし、残渣をトルエンと2回合わせ、デカントする。合わせた有機相を飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄する。有機相を MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空で除く。生成物を更に精製しないで更に反応させる。

収量: 4.90 g (理論値の40.4 %)

$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrClN}_2\text{O}_2$ (M= 313.540)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 313/315/317 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 313/315/317

20

HPLC 保持時間: 6.01 分 (方法 B)

3.65d 2-ブロモ-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イルアミン

EtOAc300ml中の2-ブロモ-5-(4-クロロ-フェニル)-3-ニトロ-ピリジン5.60g (17.9ミリモル)、塩化スズ(II)20.3g (90.0ミリモル) 及び NaHCO_3 18.9g (225ミリモル) の溶液を30時間にわたって還流する。濾過後、溶媒を真空で除く。残渣をDCMですり碎き、濾過後に、フィルター残渣を空気中で乾燥させる。

収量: 3.50 g (理論値の69.1 %)

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrClN}_2$ (M= 283.557)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 283/285/287 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 283/285/287

HPLC 保持時間: 5.45 分 (方法 B)

30

【0538】

3.65e 2-ブロモ-5-(4-クロロ-フェニル)-3-フルオロ-ピリジン

水0.5ml中の亜硝酸ナトリウム243mg (3.53ミリモル) を-5℃で水2ml及び濃HCl 2.04ml中の2-ブロモ-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イルアミン1.00g (3.53ミリモル) の溶液に滴下して添加する。次いで0℃で水中60%のヘキサフルオロリン酸1.56ml (10.6ミリモル) を添加し、その反応溶液を0℃で更に1時間攪拌する。ジアゾニウム塩を吸引濾過し、冷水、イソプロパノール及びエーテルで洗浄し、デシケーター中で室温で7ミリバールで一夜乾燥させる。次いでこれを90℃でPE (沸点100-140℃) 50mlに回分添加する。その反応溶液を冷却した後、その混合物を飽和 Na_2CO_3 溶液でアルカリ性にする。水相をEtOAcで抽出し、有機相を飽和 Na_2CO_3 溶液及び水で連続して洗浄する。有機相を MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空で除く。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(PE)により行なう。

収量: 460 mg (理論値の45.5 %)

$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrClFN}$ (M= 286.533)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 286/288/290 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 286/288/290

HPLC 保持時間: 6.24 分 (方法 B)

40

3.65f 5-(4-クロロ-フェニル)-3-フルオロ-2-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン

実施例 3.64b と同様にして2-ブロモ-5-(4-クロロ-フェニル)-3-フルオロ-ピリジン460mg (1.61ミリモル) 及びエチニル-トリメチル-シラン0.33ml (2.41ミリモル) から生成物を得る。

50

収量: 490 mg (理論値の100 %)

$C_{16}H_{15}ClFNSi$ (M= 303.842)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 304/306 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 304/306

【0539】

3.65g 5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-3-フルオロ-ピリジン

実施例 3.64c と同様にして5-(4-クロロ-フェニル)-3-フルオロ-2-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン490mg (1.61ミリモル) から生成物を得る。

収量: 300 mg (理論値の57.4 %)

$C_{13}H_7ClFN$ (M= 231.659)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 232/234 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 232/234

10

3.65h 5-(4-クロロ-フェニル)-3-フルオロ-2- {4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル} -ピリジン

一般実施方法 I に従って1-[2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル]-4-メチル-ピペリジン (164 mg, 0.48 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-3-フルオロ-ピリジン (110 mg, 0.48 ミリモル) から調製した。

収量: 14 mg (理論値の6.6 %)

$C_{27}H_{26}ClFN_2O$ (M= 448.972)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 449/451 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 449/451

HPLC 保持時間: 5.16 分 (方法 B)

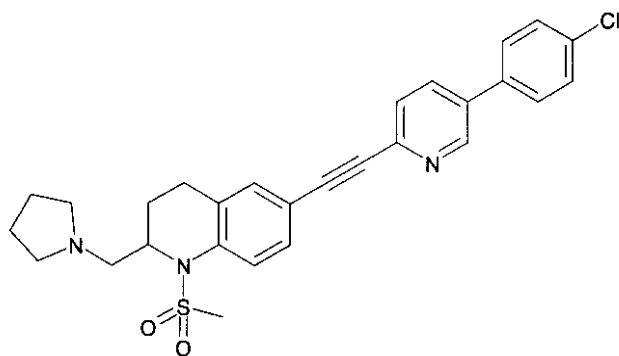
実施例3.66

20

6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-メタンスルホニル-2-ピロリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン

【0540】

【化236】



30

【0541】

トリエチルアミン0.13ml (0.93ミリモル) 及びメタンスルホン酸クロリド36 μ L (0.47ミリモル) を 0 °C でDCM5ml中の6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-ピロリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン (実施例3.46を参照のこと) 200mg (0.47ミリモル) の溶液に連続して添加する。その反応混合物を室温に加熱し、この温度で更に1時間攪拌する。メタンスルホン酸クロリド更に36 μ L (0.47ミリモル) を添加し、その混合物を室温で更に1時間攪拌する。その反応混合物を水に注ぎ、DCMで徹底的に抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。HPLC-MSを使用して精製をカラムクロマトグラフィーにより行なう。

40

収量: 9 mg (理論値の3.8 %)

$C_{28}H_{28}ClN_3O_2S$ (M= 506.071)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 506/508 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 506/508

HPLC 保持時間: 5.26 分 (方法 Aからのカラム; イソクラチック: 30% のアセトニトリル

50

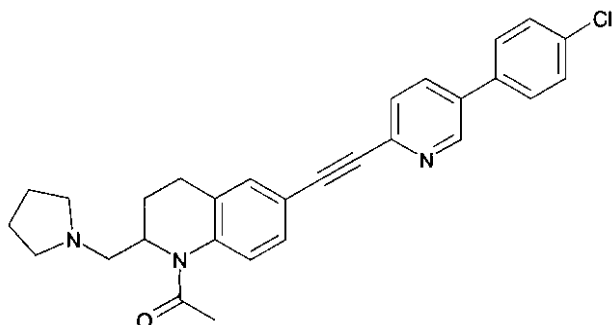
)

実施例3.67

1- {6- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-ピロリジン-1-イルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル} -エタノン

【0542】

【化237】



10

【0543】

無水酢酸74 μ L (0.77ミリモル) をDCM5ml中の6- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-ピロリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン (実施例3.46を参照のこと) 220mg (0.51ミリモル) の溶液に添加し、その混合物を室温で2時間攪拌する。無水酢酸更に0.37ml (3.85ミリモル) を添加し、その反応溶液を室温で更に4日間攪拌する。溶媒を真空で除く。HPLC-MSを使用して精製をカラムクロマトグラフィーにより行なう。

20

収量: 105 mg (理論値の43.5 %)

$C_{29}H_{28}ClN_3O$ (M= 470.019)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 470/472

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 470/472

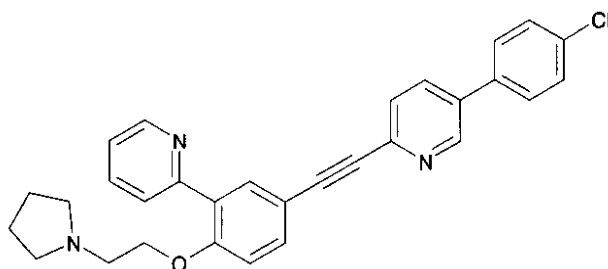
HPLC 保持時間: 7.08 分 (方法 A)

実施例3.68

5-(4-クロロ-フェニル)-2- [3-ピリジン-2-イル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリジン

【0544】

【化238】



30

【0545】

ピリジン-3-ホウ酸30mg (0.24ミリモル) を1,4-ジオキサン1ml及びメタノール0.3ml中の2- [3-ブromo-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン (実施例3.7を参照のこと) 115mg (0.24ミリモル)、2Mの Na_2CO_3 溶液0.5ml (1.00ミリモル) 及びテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム15mg (0.24ミリモル) の溶液に添加する。その反応混合物を6時間にわたって還流する。濾過後、溶媒を真空で除く。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (勾配: DCM $\rightarrow$ DCM/MeOH/ NH_3 1:1:0.1) により行なう。

40

収量: 1.8 mg (理論値の1.6 %)

$C_{30}H_{26}ClN_3O$ (M= 480.01)

計算値: モルピーク (M-H)⁻: 480/482 実測値: モルピーク (M-H)⁻: 480/482

50

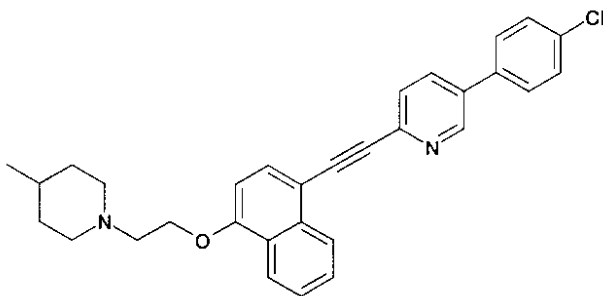
HPLC 保持時間: 6.50 分 (方法 A)

実施例3.69

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -ナフチル-1-イルエチニル} -ピリジン

【0546】

【化239】



10

【0547】

3.69a 1-[2-(4-ブromo-ナフチル-1-イルオキシ)-エチル]-4-メチル-ピペリジン

実施例 3.1e と同様にして4-ブromo-ナフチル-1-オール1.0g (5.35ミリモル) 及び1-(2-クロロ-エチル)-4-メチル-ピペリジン323mg (2.00ミリモル) から生成物を得る。

収量: 530 mg (理論値の97.0 %)

20

$C_{18}H_{22}BrNO$ (M= 348.286)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 348/350

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 348/350

HPLC 保持時間: 7.10 分 (方法 A)

3.69b 1-[2-(4-ヨード-ナフチル-1-イルオキシ)-エチル]-4-メチル-ピペリジン

一般実施方法IIに従って1-[2-(4-ブromo-ナフチル-1-イルオキシ)-エチル]-4-メチル-ピペリジン (530 mg, 1.52 ミリモル)から調製した。

収量: 500 mg (理論値の83.1 %)

$C_{18}H_{22}INO$ (M= 395.287)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 396

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 396

HPLC 保持時間: 6.74 分 (方法 A)

30

3.69c 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ナフチル-1-イルエチニル} -ピリジン

一般実施方法 I に従って1-[2-(4-ヨード-ナフチル-1-イルオキシ)-エチル]-4-メチル-ピペリジン (277 mg, 0.70 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (150 mg, 0.70 ミリモル)から調製した。

収量: 66 mg (理論値の19.6 %)

$C_{31}H_{29}ClN_2O$ (M= 481.043)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 481/483

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 481/483

R_f 値: 0.60 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

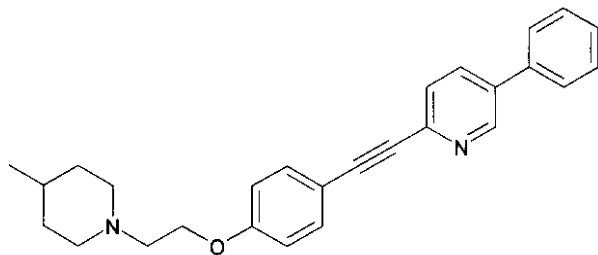
実施例3.70

40

2- {4- [2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -5-フェニル-ピリジン

【0548】

【化 2 4 0】



【0 5 4 9】

10

3.70a 5-ブromo-2- {4- [2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン

一般実施方法 I に従って1- [2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル] -4-メチル-ピペリジン (345mg、1.00ミリモル) 及び5-ブromo-2-エチニル-ピリジン (83mg、0.39ミリモル) から調製した。

収量: 100 mg (理論値の25.0 %)

$C_{21}H_{23}BrN_2O$ (M= 399.334)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 399/401 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 399/401

R_f 値: 0.83 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

3.70b 2- {4- [2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -5-フェニル-ピリジン

20

アルゴン雰囲気下で、フェニルホウ酸30mg (0.25ミリモル) を1,4-ジオキサン5ml及びMeOH2ml中の5-ブromo-2- {4- [2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン100mg (0.25ミリモル)、2MのNa₂CO₃溶液0.25ml (0.50ミリモル) 及びPd(dppf)Cl₂ 4mg (0.01ミリモル) の溶液に添加する。その反応混合物を90℃で3日間攪拌する。その反応混合物をEtOAcで希釈し、有機相を水40mlそして最後に飽和NaCl溶液で洗浄する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。HPLC-MSを使用して、そしてシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (勾配: DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0.5→DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1) により精製を行なう。

収量: 27 mg (理論値の27.2 %)

30

$C_{27}H_{28}N_2O$ (M= 396.537)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 397 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 397

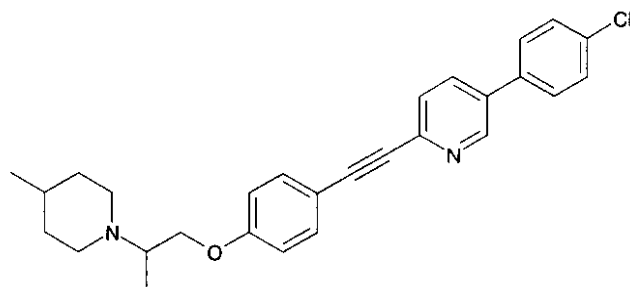
HPLC 保持時間: 7.61 分 (方法 A)

実施例3.71

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン

【0 5 5 0】

【化 2 4 1】



40

【0 5 5 1】

3.71a 1-(4-ヨード-フェノキシ)-プロパン-2-オール

実施例 3.1e と同様にして1-ブromo-2-プロパノール1.39g (10.0ミリモル) 及び4-ヨードフェノール2.20g (10.0ミリモル) から生成物を得る。

50

収量: 2.00 g (理論値の71.9 %)

$C_9H_{11}IO_2$ (M= 278.091)

計算値: モルピーク $(M+Na)^+$: 301 実測値: モルピーク $(M+Na)^+$: 301

R_f 値: 0.20 (シリカゲル, PE/EtOAc 4:1)

3.71b 1- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ} -プロパン-2-オール

一般実施方法 I に従って1-(4-ヨード-フェノキシ)-プロパン-2-オール (2.00 g, 7.19 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (1.54 g, 7.20 ミリモル) から調製した。

収量: 1.50 g (理論値の57.3 %)

10

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M= 363.847)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 364/366 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 364/366

R_f 値: 0.25 (シリカゲル, PE/EtOAc/DCM 1:1:8)

【0552】

3.71c 2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ} -1-メチル-エチルメタンスルホネート

メタンスルホン酸クロリド0.35ml (4.50ミリモル) を室温でTHF80ml中の1- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ} -プロパン-2-オール1.50g (4.12ミリモル) 及びトリエチルアミン1.14ml (8.20ミリモル) の溶液に添加し、その反応溶液をこの温度で3時間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣をtert-ブチルメチルエーテル40ml及び水60mlと合わせる。沈殿を吸引濾過し、更なる精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により行なう。

20

収量: 1.00 g (理論値の54.9 %)

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M= 441.937)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 442/444 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 442/444

R_f 値: 0.78 (シリカゲル, PE/EtOAc/DCM 1:1:8)

3.71d 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-フェニルエチニル} -ピリジン

4-メチルピペリジン0.21ml (1.80ミリモル) をDMF2ml中の2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ} -1-メチル-エチルメタンスルホネート133mg (0.30ミリモル) の溶液に添加し、その混合物を60℃で16時間そして80℃で6時間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣をイソプロパノールですり碎き、吸引濾過し、30℃で循環空気乾燥機中で乾燥させる。

30

収量: 65 mg (理論値の48.7 %)

$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M= 445.009)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 445/447 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 445/447

HPLC 保持時間: 5.37 分 (方法 B)

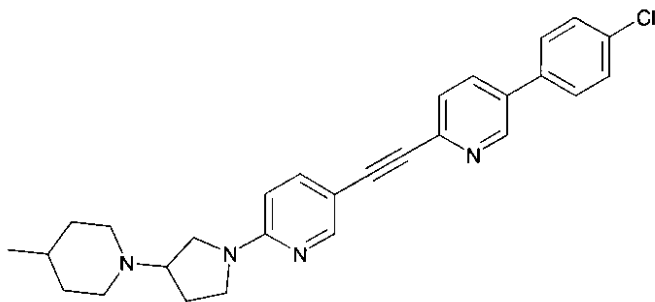
実施例3.72

(1- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル} -ピロリジン-3-イル)-4-メチルピペリジン

40

【0553】

【化 2 4 2】



10

【0 5 5 4】

3.72a (R)-1-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-ピロリジン-3-オール

実施例3.31aと同様にして(反応時間: 140℃で60分) 2,5-ジブロモピリジン2.72g (1.5ミリモル) 及び(R)-3-ピロリジノール1.00g (11.5ミリモル) から生成物を得る。

収量: 1.20 g (理論値の43.0 %)

 $C_9H_{11}BrN_2O$ (M= 243.105)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 242/244実測値: モルピーク (M+H)⁺: 242/244

HPLC 保持時間: 3.43 分 (方法 A)

3.72b (R)-1-(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-ピロリジン-3-オール

一般実施方法IIに従って(R)-1-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-ピロリジン-3-オール (1.20 g, 4.94 ミリモル)から調製した。

収量: 1.30 g (理論値の90.8 %)

 $C_9H_{11}IN_2O$ (M= 290.105)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 291実測値: モルピーク (M+H)⁺: 291

HPLC 保持時間: 3.48 分 (方法 A)

3.72c (R)-1- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル} -ピロリジン-3-オール

一般実施方法Iに従って(R)-1-(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-ピロリジン-3-オール (1.30 g, 4.48 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (957 mg, 4.48 ミリモル)から調製した。

収量: 1.36 g (理論値の80.7 %)

 $C_{22}H_{18}ClN_3O$ (M= 375.861)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 376/378実測値: モルピーク (M+H)⁺: 376/378

HPLC 保持時間: 6.76 分 (方法 A)

【0 5 5 5】

3.72d 1- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル} -ピロリジン-3-オン

DCM中のピリジン0.43ml (5.32ミリモル) 及びデス-マーチン過ヨウ素酸塩2.26g (0.80 ミリモル、15重量%) をDCM10ml中の(R)-1- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル} -ピロリジン-3-オール200mg (0.53ミリモル) の溶液に添加する。その反応混合物を室温で3時間攪拌し、半飽和NaHCO₃溶液及びtert-ブチルメチルエーテルの溶液に添加する。水相をEtOAcで2回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除く。生成物を精製しないで更に反応させる。

収量: 100 mg (理論値の35.2 %)

 $C_{22}H_{16}ClN_3O$ (M= 373.845)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 374/376実測値: モルピーク (M+H)⁺: 374/376

3.72e (1- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル} -ピロリジン-3-イル)-4-メチルピペリジン

NaBH(OAc)₃ 48mg (0.22ミリモル) 及び酢酸27 μL (0.47ミリモル) をTHF5ml中の1- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-ピリジン-2-イル} -ピロリジン-3

20

30

40

50

-オン100mg (0.19ミリモル、純度70%) 及び4-メチルピペリジン22 μ L (0.19ミリモル)の溶液に添加する。その反応混合物を一夜攪拌し、飽和NaHCO₃溶液と合わせる。有機相をEtOAcで2回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除く。HPLC-MSを使用して更なる精製をカラムクロマトグラフィーにより行なう。

収量: 11 mg (理論値の12.9 %)

C₂₈H₂₉ClN₄ (M= 457.023)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 457/459

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 457/459

HPLC 保持時間: 5.19 分 (方法 A)

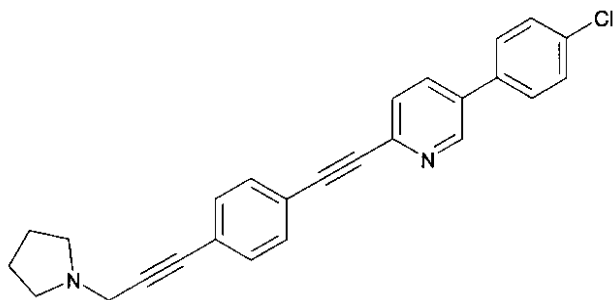
実施例3.73

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロプ-1-インイル)-フェニルエチニル]-ピリジン

10

【0 5 5 6】

【化 2 4 3】



20

【0 5 5 7】

3.73a 1-[3-(4-ブromo-フェニル)-プロプ-2-インイル]-ピロリジン

一般実施方法 I に従って4-ブromo-ヨードベンゼン (10.9 g, 38.5 ミリモル) 及び1-プロプ-2-インイル-ピロリジン (4.20 g, 純度71%, 27.3 ミリモル)から調製した。

収量: 6.40 g (理論値の88.7 %)

C₁₃H₁₄BrN (M= 264.167)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 264/266

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 264/266

3.73b 1-[3-(4-ヨード-フェニル)-プロプ-2-インイル]-ピロリジン

30

一般実施方法IIに従って1-[3-(4-ブromo-フェニル)-プロプ-2-インイル]-ピロリジン (3.2 g, 12.1 ミリモル)から調製した。

収量: 230 mg (理論値の4.6 %)

C₁₃H₁₄IN (M= 311.168)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 312

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 312

3.73c 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロプ-1-インイル)-フェニルエチニル]-ピリジン

一般実施方法 I に従って1-[3-(4-ヨード-フェニル)-プロプ-2-インイル]-ピロリジン (230 mg, 75%, 0.55 ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン (118 mg, 0.55 ミリモル)から調製した。

40

収量: 96 mg (理論値の43.7 %)

C₂₆H₂₁ClN₂ (M= 396.924)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 397/399

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 397/399

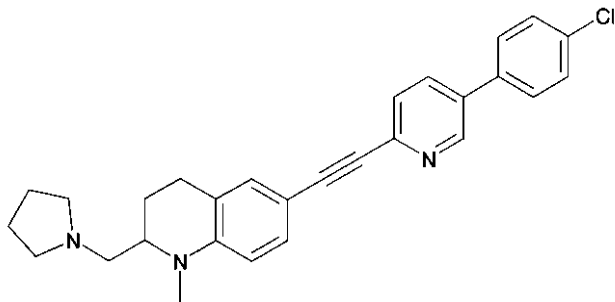
HPLC 保持時間: 5.03 分 (方法 B)

実施例3.74

6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-メチル-2-ピロリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン

【0 5 5 8】

【化 2 4 4】



10

【0 5 5 9】

THF1.8ml中のパラホルムアルデヒド37mg (1.23ミリモル) をTHF1.6ml中の6-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-ピロリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン (実施例3.46を参照のこと) 350mg (0.82ミリモル) の溶液に添加する。酢酸0.24ml及びTHF1.2mlをこの混合物に添加する。最後に、シアノホウ水素化物樹脂 (マクロ細孔ポリスチレン、配合量: 2.04ミリモル/g) 1.00g (2.05ミリモル) を添加し、その混合物を室温で16時間攪拌する。濾過後、濾液をトルエンスルホン酸樹脂 (マクロ細孔ポリスチレン、配合量: 1.43ミリモル/g) 1.50g (2.15ミリモル) と合わせ、30分間振とうし、吸引濾過する。溶媒を真空で除き、HPLC-MSを使用して精製をカラムクロマトグラフィーにより行なう。

20

収量: 33 mg (理論値の9.1 %)

$C_{28}H_{28}ClN_3$ (M= 442.008)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 442/444

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 442/444

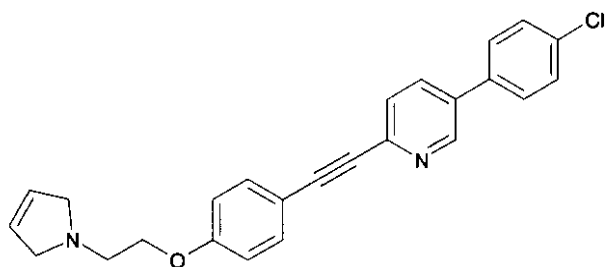
HPLC 保持時間: 5.22 分 (方法 B)

実施例 4

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-[2-(2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル)-エトキシ]-フェニルエチニル]-ピリジン

【0 5 6 0】

【化 2 4 5】



30

【0 5 6 1】

4a 2-(4-ヨード-フェノキシ)-エタノール

アセトン60ml中の4-ヨードフェノール11g (50ミリモル)、2-プロモエタノール3.88ml (55ミリモル) 及び K_2CO_3 8.3g (60ミリモル) の懸濁液を24時間還流する。溶媒を真空で除き、残渣を水と合わせ、EtOAcで徹底的に抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (cyc/EtOAc7:3) により精製する。

40

収量: 2.9 g (理論値の22.0 %)

$C_8H_9IO_2$ (M= 264.064)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 264

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 264

R_f 値: 0.24 (シリカゲル, cyc/EtOAc 2:1)

4b 2-[4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル-フェノキシ]-エタノール

50

アルゴン雰囲気下で、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム253mg (0.22ミリモル) 及びCuI 42mg (0.22ミリモル) をピペリジン50ml中の2-(4-ヨード-フェノキシ)-エタノール2.9g (11ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン2.35g (11ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で30分間攪拌する。溶媒を真空で除き、残渣を水と合わせ、EtOAcとともに攪拌する。沈殿した生成物を吸引濾過し、乾燥させる。

収量: 2.1 g (理論値の54.7 %)

$C_{21}H_{16}ClNO_2$ (M= 349.820)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 350 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 350

R_f 値: 0.42 (シリカゲル, cyc/EtOAc 1:1)

10

【0562】

4c 5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル)-エトキシ] -フェニルエチニル} -ピリジン

メタンスルホン酸クロリド23 μL (0.29ミリモル) をDCM10ml中の2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エタノール85mg (0.24ミリモル) 及びトリエチルアミン41 μL (0.29ミリモル) の、0 °Cに冷却された、溶液に滴下して添加し、その反応混合物をこの温度で1時間攪拌する。2,5-ジヒドロ-1H-ピロール46 μL (0.58ミリモル) を滴下して添加し、その混合物を室温に加熱し、一夜攪拌する。DMF1mlを添加し、その混合物を8時間にわたって70°Cに加熱する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を水と合わせ、EtOAcで徹底的に抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) により精製する。

20

収量: 16 mg (理論値の16.4 %)

$C_{25}H_{21}ClN_2O$ (M= 400.912)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 401/403 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 401/403

R_f 値: 0.16 (シリカゲル, DCM/MeOH 95:5)

実施例4.1

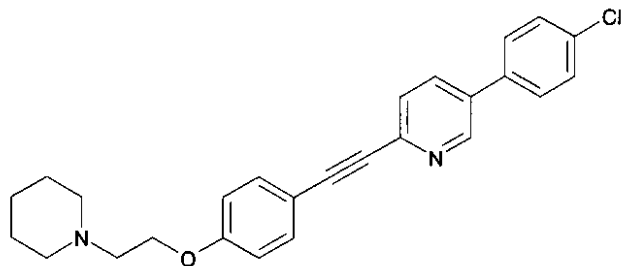
5-(4-クロロ-フェニル)-2- [4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリジン

30

40

【0563】

【化 2 4 6】



【0 5 6 4】

10

4.1a 2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチルメタンスルホネート

メタンスルホン酸クロリド0.59ml (7.55ミリモル) をTHF25ml中の2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エタノール2.2g (6.29ミリモル) 及びトリエチルアミン1.74ml (12.58ミリモル) の、0℃に冷却された、溶液に滴下して添加する。その反応混合物を室温に加熱し、2時間攪拌する。反応を完結するために、ピリジン5mlを添加し、更に18時間にわたって室温に保つ。溶媒を真空で除き、残渣を水と合わせ、ジエチルエーテルですり碎く。沈殿した生成物を吸引濾過し、乾燥させる。

収量: 2.4 g (理論値の89.2 %)

$C_{22}H_{18}ClNO_4S$ (M= 427.910)

20

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 428/430 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 428/430

R_f 値: 0.42 (シリカゲル, cyc/EtOAc 1:1)

4.1b 5-(4-クロロ-フェニル)-2- [4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリジン

ピペリジン99 μL (1.0ミリモル) をDMF2ml中の2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチルメタンスルホネート85.6mg (0.2ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で18時間攪拌する。溶媒を真空で蒸留して除き、残渣を水5ml及びDCM40mlとともに攪拌し、有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をジエチルエーテル20mlですり碎き、吸引濾過する。

収量: 62 mg (理論値の74.3 %)

30

$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416.955)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 417/419 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 417/419

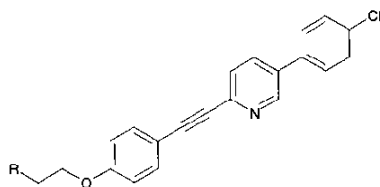
HPLC 保持時間: 6.51 分 (方法 A)

下記の化合物を実施例4.1bに記載されたようにして調製する。

40

【0 5 6 5】

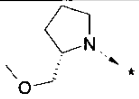
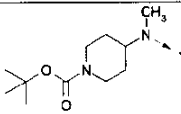
【化 2 4 7】



実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	HPLC保持時間(分) (方法)
4.2		48.9	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₂ O	389/391 [M+H] ⁺	6.15 (A)
4.3		27.5	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O	454/456 [M+H] ⁺	7.25 (A)
4.4		28.4	C ₂₇ H ₂₂ ClN ₃ O	440/442 [M+H] ⁺	7.46 (A)
4.5		50.3	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	7.46 (A)
4.6		27.2	C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O	460/462 [M+H] ⁺	5.86 (A)
4.7		69.9	C ₃₀ H ₂₅ ClN ₂ O	465/467 [M+H] ⁺	7.98 (A)
4.8		55.8	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O	403/405 [M+H] ⁺	6.24 (A)
4.9		72.0	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O	486/488 [M+H] ⁺	5.54 (A)
4.10		65.6	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	418/420 [M+H] ⁺	6.38 (A)
4.11		48.6	C ₂₆ H ₂₆ ClN ₃ O	432/434 [M+H] ⁺	5.78 (A)

【 0 5 6 6 】

【化 2 4 8】

4.12		50.3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	0.80 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 90:10:1)
4.13		33.0	$C_{32}H_{36}ClN_3O_3$	546/548 [M+H] ⁺	0.75 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 90:10:1)
4.14		54.0	$C_{26}H_{25}ClN_2O$	417/419 [M+H] ⁺	0.78 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 90:10:1)

10

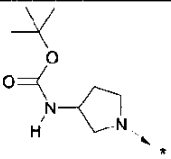
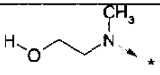
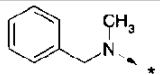
【 0 5 6 7】

下記の化合物を実施例4.1bに記載されたようにして調製するが、溶媒の除去後に、反応混合物を飽和NaHCO₃溶液5mlと合わせ、DCM40mlで抽出し、有機相を除去した後に、それをNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製する。

20

【 0 5 6 8】

【化 2 4 9】

実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	HPLC保持時間(分) (方法)
4.15		57.9	$C_{30}H_{32}ClN_3O_3$	518/520 [M+H] ⁺	7.94 (A)
4.16		73.7	$C_{24}H_{23}ClN_2O_2$	407/409 [M+H] ⁺	6.29 (A)
4.17		61.8	$C_{29}H_{25}ClN_2O$	453/455 [M+H] ⁺	7.81 (A)

30

【 0 5 6 9】

3当量の相当するアミンをDMF中の1当量の2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチルメタンスルホネートの溶液 (2ml/0.25ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を60-70℃で16-72時間攪拌する。処理を2つの別法により行なう。

40

別法A：反応混合物をHPLCにより直接精製する。

別法B：反応混合物が冷却した後、生成した沈殿をイソプロパノール1.5mlと合わせ、吸引濾過し、少量のイソプロパノールで洗浄し、循環空気乾燥機中で30℃で一夜乾燥させる。

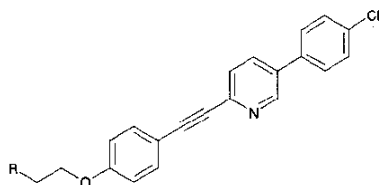
。

下記の化合物をこの方法により得る。

【 0 5 7 0】

50

【化 2 5 0】



実施例	R	収率 (%) (別法)	実験式	質量 スペクトル	HPLC保持時間(分) (方法)
4.18		53.6 (A)	C ₃₃ H ₃₈ ClN ₃ O ₃	560/562 [M+H] ⁺	5.44 (B)
4.19		37.6 (A)	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₃ O ₃	532/534 [M+H] ⁺	5.24 (B)
4.20		42.1 (A)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	7.19 (A)
4.21		41.3 (A)	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	7.95 (A)
4.22		40.3 (A)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	4.68 (B)
4.23		69.3 (A)	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₂	502/504 [M+H] ⁺	6.86 (A)

【 0 5 7 1】

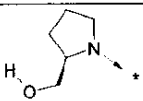
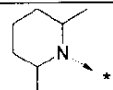
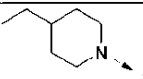
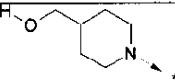
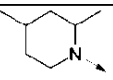
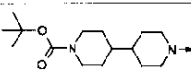
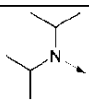
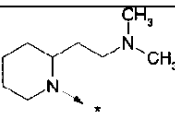
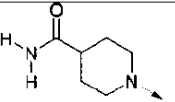
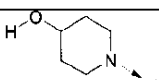
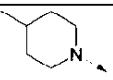
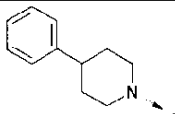
10

20

30

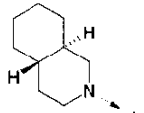
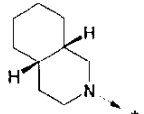
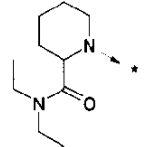
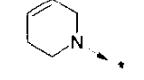
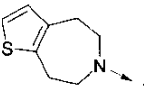
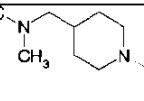
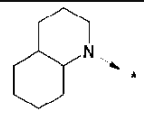
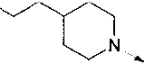
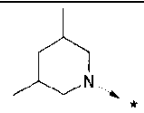
40

【化 2 5 1】

4.24		70.2 (A)	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 [M+H] ⁺	4.68 (A)
4.25		27.0 (A)	$C_{26}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	5.30 (B)
4.26		23.4 (A)	$C_{26}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	8.09 (A)
4.27		70.7 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	6.79 (A)
4.28		20.0 (B)	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5.49 (B)
4.29		66.6 (B)	$C_{36}H_{42}ClN_3O_3$	600/602 [M+H] ⁺	5.70 (B)
4.30		9.2 (A)	$C_{27}H_{29}ClN_2O$	433/435 [M+H] ⁺	5.20 (B)
4.31		22.9 (A)	$C_{30}H_{34}ClN_3O$	488/490 [M+H] ⁺	5.60 (A)
4.32		87.0 (B)	$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$	460/462 [M+H] ⁺	0.12 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.33		48.0 (B)	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 [M+H] ⁺	0.13 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.34		39.0 (B)	$C_{27}H_{27}ClN_2O$	431/433 [M+H] ⁺	0.28 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.35		61.7 (B)	$C_{31}H_{29}ClN_2O$	493/495 [M+H] ⁺	0.35 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)

【 0 5 7 2 】

【化 2 5 2】

4.36		20.4 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	0.25 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.37		75.6 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	0.23 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.38		69.0 (B)	$C_{31}H_{34}ClN_3O_2$	516/518 [M+H] ⁺	0.20 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.39		40.5 (B)	$C_{26}H_{23}ClN_2O$	415/417 [M+H] ⁺	0.22 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.40		63.5 (B)	$C_{29}H_{25}ClN_2OS$	485/487 [M+H] ⁺	0.18 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0.1)
4.41		38.8 (B)	$C_{29}H_{32}ClN_3O$	474/476 [M+H] ⁺	0.09 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.42		41.7 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	0.30 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.43		55.8 (B)	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	0.23 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.44		29.7 (B)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	0.32 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)

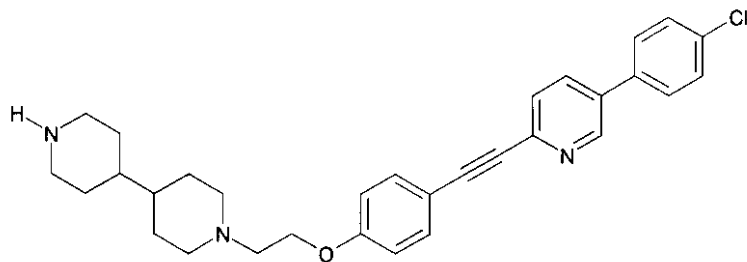
【0 5 7 3】

実施例4.45

1-(2-{4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-エチル)-[4,4']ピペリジン

【0 5 7 4】

【化 2 5 3】



【0 5 7 5】

10

イソプロパノール中の5NのHCl溶液3mlをDCM5ml中のtert-ブチル1'-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)- [4,4'] ビピペリジニル-1-カルボキシレート (実施例4.29) 200mg (0.33ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で4時間攪拌する。それをDCM30mlで希釈し、飽和NaHCO₃溶液で中和し、水30mlと合わせ、水相をDCMで徹底的に抽出し、合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、所望の生成物を得る。

収量: 127 mg (理論値の76.3 %)

C₃₁H₃₄ClN₃O (M= 500.089)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 500/502 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 500/502

R_f 値: 0.10 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

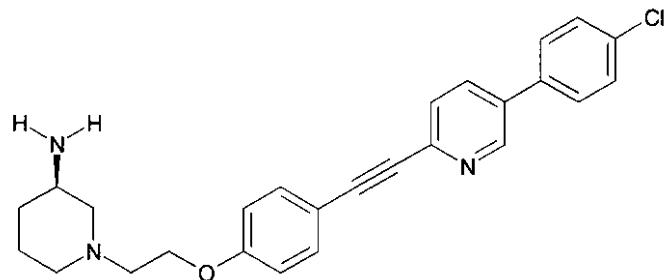
20

実施例4.46

(R)-1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-3-イルアミン

【0 5 7 6】

【化 2 5 4】



30

【0 5 7 7】

イソプロパノール中の5NのHCl溶液1.5mlをDCM5ml中のtert-ブチル [(R)-1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-3-イル] -カルバミネート (実施例4.19) 110mg (0.21ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で4時間攪拌する。生成した沈殿を少量のtert-ブチルメチルエーテルと合わせ、濾過し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、30℃で乾燥させる。

収量: 104 mg (理論値の99.5 %)

40

C₂₆H₂₆ClN₃O*2HCl (M= 504.892)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 432/434 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 432/434

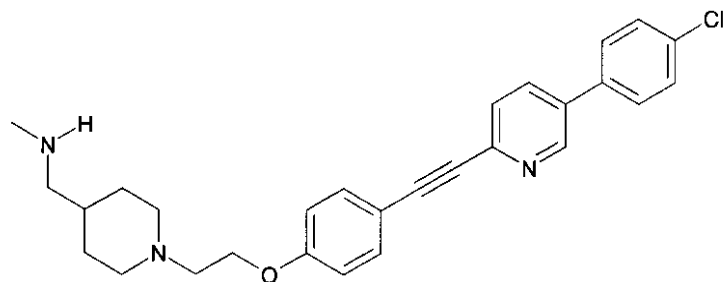
R_f 値: 0.27 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

実施例4.47

[1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-イルメチル] -メチル-アミン

【0 5 7 8】

【化 2 5 5】



【0 5 7 9】

10

実施例 4.46 と同様にしてtert-ブチル [1-(2- {4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-イルメチル]-メチル-カルバミネート (実施例 4.18) 160mg (0.29ミリモル) から調製した。

収量: 156 mg (理論値の100 %)

$C_{28}H_{30}ClN_3O \cdot 2HCl$ (M= 532.946)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 460/462 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 460/462

R_f 値: 0.13 (シリカゲル, DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

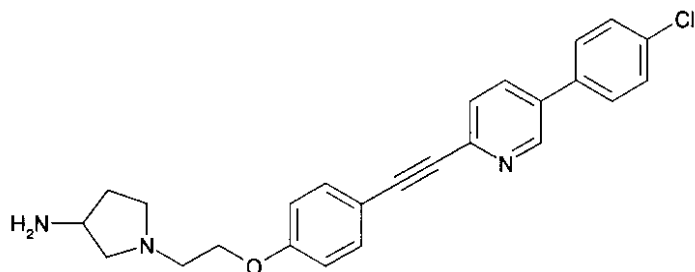
実施例4.48

1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピロリジン-3-イルアミン

20

【0 5 8 0】

【化 2 5 6】



30

【0 5 8 1】

トリフルオロ酢酸1mlをDCM5ml中のtert-ブチル [1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピロリジン-3-イル] -カルバミネート (実施例4.15) 45mg (0.09ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で24時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣をDCM20mlと合わせ、有機相を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、所望の生成物を得る。

収量: 15 mg (理論値の41.3 %)

$C_{25}H_{24}ClN_3O$ (M= 417.943)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 418/420 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 418/420

HPLC 保持時間: 5.86 分 (方法 A)

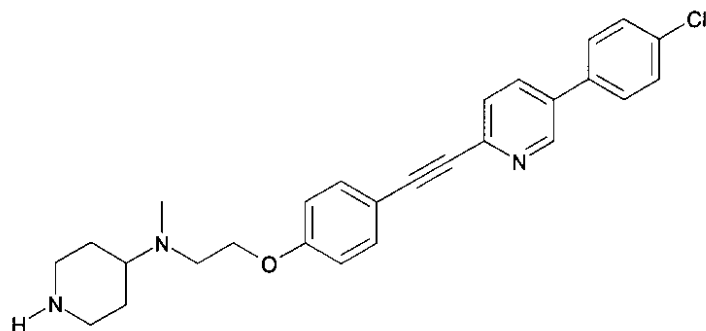
40

実施例4.49

(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン

【0 5 8 2】

【化 2 5 7】



10

【0 5 8 3】

トリフルオロ酢酸60 μ L (0.8ミリモル) をDCM5ml中のtert-ブチル4- [(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-メチル-アミノ] -ピペリジン-1-カルボキシレート22mg (0.04ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で24時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣をジエチルエーテルとともに攪拌する。沈殿を吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させる。

収量: 12 mg (理論値の67.3 %)

$C_{27}H_{28}ClN_3O_4CF_3COOH$ (M= 560.017)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 445/447

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 445/447

20

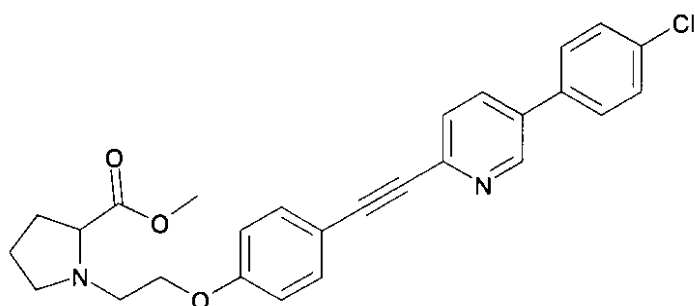
R_f 値: 0.07 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 80:20:2)

実施例4.50

メチル1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピロリジン-2-カルボキシレート

【0 5 8 4】

【化 2 5 8】



30

【0 5 8 5】

エチルジイソプロピルアミン0.15ml及びプロリン-メチルエステル (塩酸塩として使用した) 73mg (0.44ミリモル) をDMF2ml中の2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチルメタンスルホネート171mg (0.4ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で18時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣をHPLCにより精製する。

40

収量: 10 mg (理論値の5.4 %)

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (M= 460.965)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 461/463

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 461/463

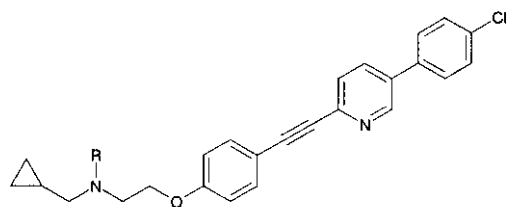
R_f 値: 0.79 (シリカゲル, cyc/EtOAc 1:1)

下記の化合物を記載された方法により調製し得る。

【0 5 8 6】

50

【化 2 5 9】



実施例	R
4.51	
4.52	
4.53	
4.54	
4.55	
4.56	
4.57	

【0 5 8 7】

実施例4.58

〔1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピペリジン-4-イルメチル] -ジメチル-アミン塩酸塩

【0 5 8 8】

10

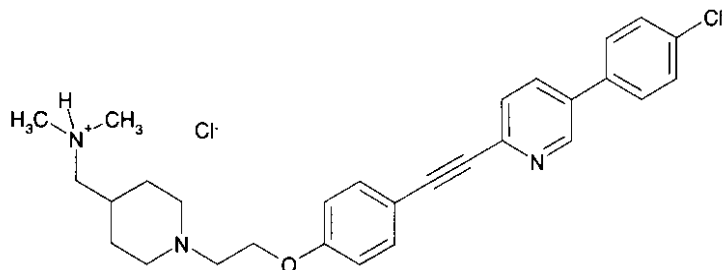
20

30

40

50

【化 2 6 0】



【0 5 8 9】

10

飽和エーテル性HCl溶液を沈殿が添加中に更に生成されなくなるまでDCM6ml及びアセトン4ml中の〔1-(2-〔4-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-フェノキシ〕-エチル)-ピペリジン-4-イルメチル〕-ジメチル-アミン（実施例4.41）15mg（0.03ミリモル）の溶液に添加する。生成した塩を窒素流中で吸引濾過し、乾燥させる。

収量：10 mg（理論値の61.2 %）

$C_{29}H_{32}ClN_3O \cdot HCl$ (M= 510.512)

計算値：モルピーク (M+H)⁺: 474/476

実測値：モルピーク (M+H)⁺: 474/476

Fp: >250°C

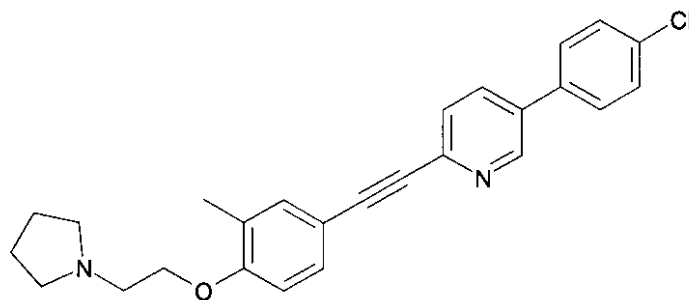
実施例 5

5-(4-クロロ-フェニル)-2-〔3-メチル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル〕-ピリジン

20

【0 5 9 0】

【化 2 6 1】



【0 5 9 1】

5a 2-(4-ヨード-2-メチル-フェノキシ)-エタノール

窒素雰囲気下で、4-ヨード-2-メチル-フェノール2.34g（10ミリモル）をTHF50ml中のNaH0.48g（11ミリモル）の、0°Cに冷却された、懸濁液に回分添加し、この温度で更に30分間攪拌する。次いでTHF5mlに溶解された、2-ブロモエタノール0.85ml（12ミリモル）を滴下して添加し、その混合物を室温で18時間攪拌する。DMF5mlを添加し、その反応混合物を8時間にわたって70°Cに加熱する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣を水に吸収させ、EtOAcで徹底的に抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー（cyc/EtOAc7:3）により精製する。

収量：0.39 g（理論値の14.0 %）

$C_9H_{11}IO_2$ (M= 278.091)

計算値：モルピーク (M+H)⁺: 279

実測値：モルピーク (M+H)⁺: 279

R_f 値：0.28（シリカゲル, cyc/EtOAc 2:1）

5b 2-〔4-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-2-メチル-フェノキシ〕-エタノール

実施例 4b と同様にしてピペリジン38ml中で2-(4-ヨード-2-メチル-フェノキシ)-エタノール380mg（1.37ミリモル）及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン292mg（1.37ミリモル）から調製した。

収量：340 mg（理論値の68.4 %）

30

40

50

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M= 363.847)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 364 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 364

R_f 値: 0.26 (シリカゲル, cyc/EtOAc 1:1)

【0592】

5c 2- {4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ} -エチルメタンスルホネート

実施例 4.1a と同様にして2- {4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ} -エタノール310mg (0.93ミリモル) 及びメタンスルホン酸クロリド88 μ L (1.12 ミリモル) から調製した。

収量: 300 mg (理論値の72.7 %)

10

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M= 441.937)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 442/444 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 442/444

R_f 値: 0.35 (シリカゲル, cyc/EtOAc 1:1)

5d 5-(4-クロロ-フェニル)-2- [3-メチル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリジン

ピロリジン2.11ml (25ミリモル) 中の2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチルメタンスルホネート110mg (0.25ミリモル) の溶液を3時間にわたって70℃に加熱する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣を水と合わせ、DCMで徹底的に抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、EtOHからの再結晶後に、所望の生成物を得る。

20

収量: 55 mg (理論値の52.8 %)

$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416.955)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 417/419 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 417/419

HPLC 保持時間: 7.19 分 (方法 A)

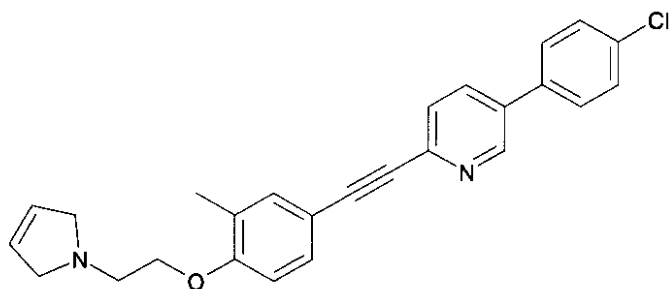
実施例5.1

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル)-エトキシ] -3-メチル-フェニルエチニル} -ピリジン

【0593】

【化262】

30



【0594】

実施例 5d と同様にして2- {4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-2-メチル-フェノキシ} -エチルメタンスルホネート110mg (0.25ミリモル) 及び2,5-ジヒドロ-1H-ピロール1.92ml (25ミリモル) から調製した。

40

収量: 10 mg (理論値の9.6 %)

$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M= 414.939)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 415/417 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 415/417

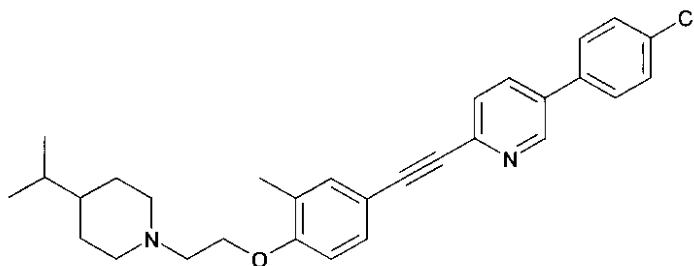
R_f 値: 0.50 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5)

実施例5.2

5-(4-クロロ-フェニル)-2- {4- [2-(4-イソプロピル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ] -3-メチル-フェニルエチニル} -ピリジン

【0595】

【化 2 6 3】



【0 5 9 6】

10

4-イソプロピル-ピペリジン（塩酸塩として使用した）164mg（1.0ミリモル）をDMF1.8ml中の2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチルメタンスルホネート88mg（0.2ミリモル）及びエチルジイソプロピルアミン0.34ml（2ミリモル）の溶液に添加し、その反応混合物を室温で24時間攪拌する。注入フィルターを使用してそれを濾過し、反応混合物をHPLCにより精製する。

収量：18 mg（理論値の19.4 %）

$C_{30}H_{33}ClN_2O$ (M= 473.063)

計算値：モルピーク $(M+H)^+$: 473/475

実測値：モルピーク $(M+H)^+$: 473/475

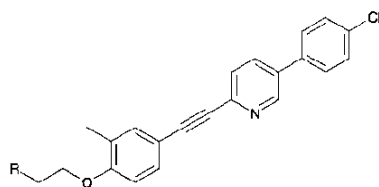
HPLC 保持時間：5.70 分（方法 B）

下記の化合物を実施例5.2に記載されたようにして調製する。

20

【0 5 9 7】

【化 2 6 4】



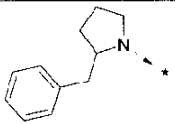
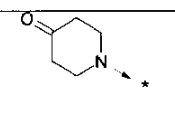
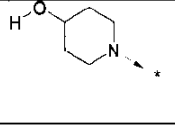
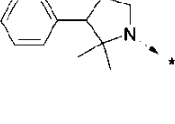
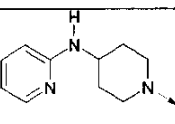
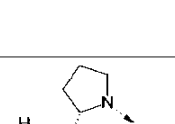
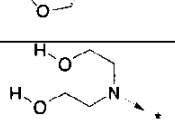
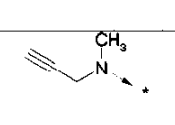
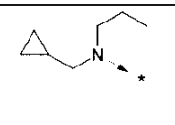
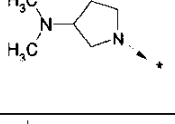
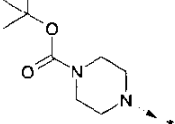
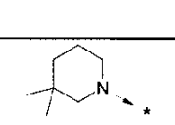
実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	HPLC保持時間(分) (方法)
5.3		18.3	$C_{32}H_{29}ClN_2O$	493/495 [M+H] ⁺	5.70 (B)
5.4		48.9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 [M+H] ⁺	4.22 (B)
5.5		10.9	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5.49 (B)

30

40

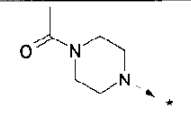
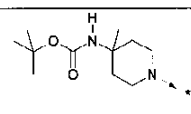
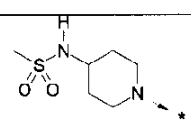
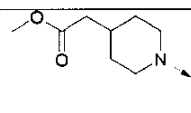
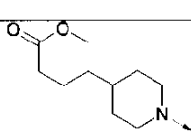
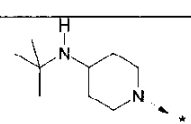
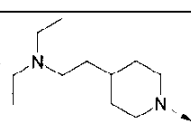
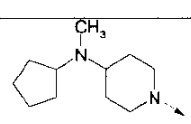
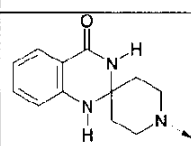
【0 5 9 8】

【化 2 6 5】

5.6		25.6	$C_{33}H_{31}ClN_2O$	507/509 [M+H] ⁺	5.73 (B)
5.7		20.2	$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$	445/447 [M+H] ⁺	4.82 (B)
5.8		24.6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	4.69 (B)
5.9		17.3	$C_{34}H_{33}ClN_2O$	521/523 [M+H] ⁺	5.83 (B)
5.10		40.1	$C_{32}H_{31}ClN_4O$	523/525 [M+H] ⁺	4.25 (B)
5.11		12.3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	4.89 (B)
5.12		31.0	$C_{26}H_{27}ClN_2O_3$	451/453 [M+H] ⁺	4.62 (B)
5.13		17.7	$C_{26}H_{23}ClN_2O$	415/417 [M+H] ⁺	5.03 (B)
5.14		29.8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5.46 (B)
5.15		52.9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 [M+H] ⁺	4.15 (B)
5.16		21.4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_3$	532/534 [M+H] ⁺	5.43 (B)
5.17		19.8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5.43 (B)

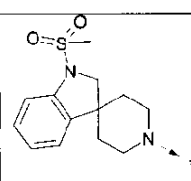
【 0 5 9 9 】

【化 2 6 6】

5.18		28.1	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 [M+H] ⁺	4.66 (B)
5.19		11.4	$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$	560/562 [M+H] ⁺	5.60 (B)
5.20		7.4	$C_{28}H_{30}ClN_3O_3S$	524/526 [M+H] ⁺	4.79 (B)
5.21		13.5	$C_{30}H_{31}ClN_2O_3$	503/505 [M+H] ⁺	5.16 (B)
5.22		14.0	$C_{32}H_{35}ClN_2O_3$	531/533 [M+H] ⁺	5.39 (B)
5.23		16.6	$C_{31}H_{36}ClN_3O$	502/504 [M+H] ⁺	4.15 (B)
5.24		24.5	$C_{33}H_{40}ClN_3O$	530/532 [M+H] ⁺	4.19 (B)
5.25		4.8	$C_{33}H_{38}ClN_3O$	528/530 [M+H] ⁺	4.22 (B)
5.26		24.0	$C_{34}H_{31}ClN_4O_2$	563/565 [M+H] ⁺	4.92 (B)

【 0 6 0 0】

【化 2 6 7】

5.27		36.8	$C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$	612/614 [M+H] ⁺	5.43 (B)
------	---	------	-------------------------	-------------------------------	----------

【 0 6 0 1】

10

下記の化合物を実施例5.2に記載されたようにして調製するが、反応が終了した後、反応混合物を真空で蒸発させ、残渣を水と合わせ、水相をDCMで徹底的に抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー（DCM/MeOH95:5又は8:2）により精製する。

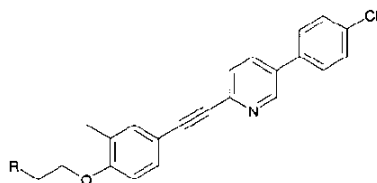
20

30

40

【 0 6 0 2】

【化 2 6 8】



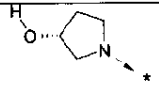
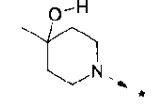
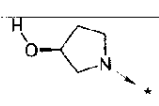
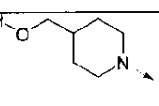
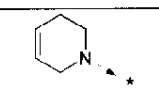
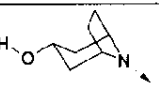
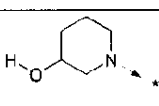
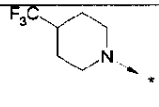
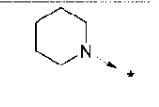
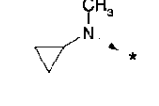
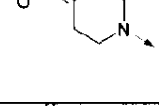
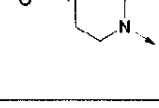
実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	HPLC 保持時間(分) (方法)
5.28		37.6	$C_{29}H_{30}ClN_3O$	472/474 [M+H] ⁺	4.05 (B)
5.29		35.8	$C_{32}H_{30}ClN_3O_2$	524/526 [M+H] ⁺	5.43 (B)
5.30		60.7	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	446/448 [M+H] ⁺	5.26 (B)
5.31		37.1	$C_{33}H_{31}ClN_2O_2$	523/525 [M+H] ⁺	5.33 (B)
5.32		53.2	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5.53 (B)
5.33		48.8	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	5.26 (B)
5.34		46.1	$C_{30}H_{25}ClN_2O$	465/467 [M+H] ⁺	5.33 (B)

【0 6 0 3】

下記の化合物を実施例5.2に記載されたようにして調製するが、反応混合物を必要により4～18時間にわたって60℃に加熱する。反応が終了した後、反応混合物を真空で蒸発させ、残渣を水と合わせ、水相をDCMで徹底的に抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をAloxによるクロマトグラフィーにより精製する。

【0 6 0 4】

【化 2 6 9】

実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	AloxIに関する R_f 値 (溶離剤)
5.35		64.7	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 [M+H] ⁺	0.52 (EtOAc)
5.36		74.8	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H] ⁺	0.31 (cyc/EtOAc 1:1)
5.37		48.5	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 [M+H] ⁺	0.52 (cyc/EtOAc 1:2)
5.38		78.1	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H] ⁺	0.38 (cyc/EtOAc 1:3)
5.39		65.3	$C_{27}H_{25}ClN_2O$	429/431 [M+H] ⁺	0.70 (cyc/EtOAc 2:1)
5.40		49.7	$C_{29}H_{29}ClN_2O_2$	473/475 [M+H] ⁺	0.34 (cyc/EtOAc 1:1)
5.41		52.6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	0.21 (cyc/EtOAc 1:1)
5.42		81.8	$C_{28}H_{26}ClF_3N_2O_2$	499/501 [M+H] ⁺	0.57 (cyc/EtOAc 3:1)
5.43		47.0	$C_{27}H_{27}ClN_2O$	431/433 [M+H] ⁺	0.72 (cyc/EtOAc 2:1)
5.44		12.0	$C_{26}H_{25}ClN_2O$	417/419 [M+H] ⁺	0.52 (cyc/EtOAc 4:1)
5.45		32.6	$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$	461/463 [M+H] ⁺	0.27 (cyc/EtOAc 1:1)
5.46		44.3	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 [M+H] ⁺	0.25 (cyc/EtOAc 4:1)

【0 6 0 5】

下記の化合物を実施例5.2に記載されたようにして調製するが、反応混合物を18時間にわたって60℃に加熱する。

【0 6 0 6】

10

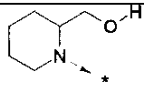
20

30

40

50

【化 2 7 0】

実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	Aloxに関するR _f 値 (溶離剤)
5.47		28.2	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	0.40 (cyc/EtOAc 1:1)
5.48		6.7	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O	447/449 [M+H] ⁺	0.63 (cyc/EtOAc 4:1)

10

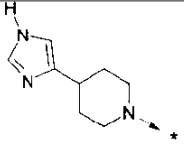
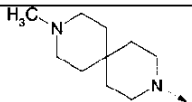
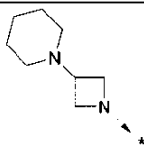
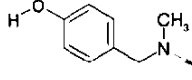
【0 6 0 7】

下記の化合物を実施例5.2に記載されたようにして調製するが、反応混合物を必要により6～14時間にわたって60℃に加熱する。反応が終了した後、反応混合物を真空で蒸発させ、残渣を飽和K₂CO₃溶液と合わせ、水相をDCMで徹底的に抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をAloxによるクロマトグラフィーにより精製する。

【0 6 0 8】

20

【化 2 7 1】

実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	Aloxに関するR _f 値 (溶離剤)又はHPLC 保持時間(分) (方法)
5.49		5.5	C ₃₀ H ₂₉ ClN ₄ O	497/499 [M+H] ⁺	0.36 (cyc/EtOAc 1:1)
5.50		8.3	C ₃₂ H ₃₆ ClN ₃ O	514/516 [M+H] ⁺	4.12 (B)
5.51		3.9	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O	486/488 [M+H] ⁺	4.46 (B)
5.52		36.2	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	483/485 [M+H] ⁺	0.54 (cyc/EtOAc 1:1)

30

40

【0 6 0 9】

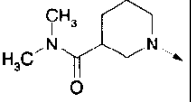
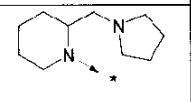
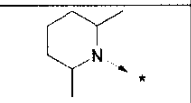
下記の化合物を実施例5.2に記載されたようにして調製するが、反応混合物を必要により3～18時間にわたって100℃に加熱する。反応が終了した後、反応混合物を真空で蒸発させ、残渣を飽和K₂CO₃溶液と合わせ、水相をDCMで徹底的に抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾

50

燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をAloxによるクロマトグラフィーにより精製する。

【0610】

【化272】

実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	Aloxに関するR _f 値 (溶離剤)又は HPLC保持時間 (分) (方法)
5.53		75.7	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₂	502/504 [M+H] ⁺	0.31 (cyc/EtOAc 1:1)
5.54		23.3	C ₃₂ H ₃₆ ClN ₃ O	514/516 [M+H] ⁺	4.22 (B)
5.55		15.2	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	5.39 (B)

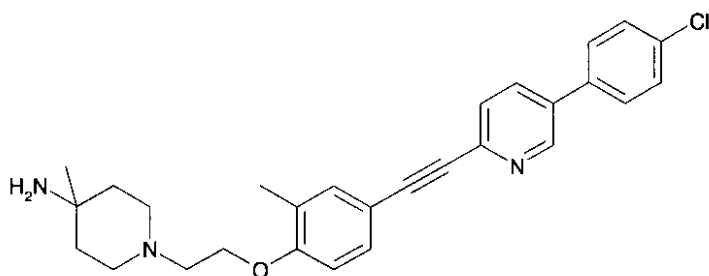
【0611】

実施例5.56

1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-4-メチル-ピペリジン-4-イルアミン

【0612】

【化273】



【0613】

トリフルオロ酢酸1mlをDCM10ml中のtert.ブチル [1-(2- {4- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-メチル-フェノキシ} -エチル)-4-メチル-ピペリジン-4-イル]-カルバミネート (実施例5.19) 130mg (0.23ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で14時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ (水浴温度: 最高30℃)、残渣を希薄なK₂CO₃溶液と合わせ、DCMで徹底的に抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をジイソプロピルエーテルですり碎き、沈殿を吸引濾過し、空气中で乾燥させる。

収量: 65 mg (理論値の60.9 %)

C₂₈H₃₀ClN₃O (M= 460.024)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 460/462

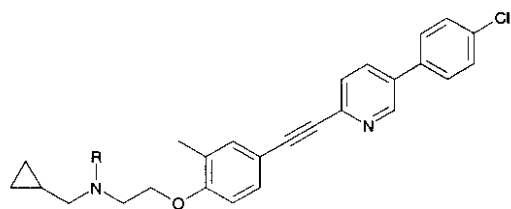
実測値: モルピーク (M+H)⁺: 460/462

HPLC 保持時間: 4.09 分 (方法 B)

下記の化合物を記載された方法により調製し得る。

【0614】

【化 2 7 4】



実施例	R
5.57	
5.58	
5.59	
5.60	
5.61	
5.62	
5.63	

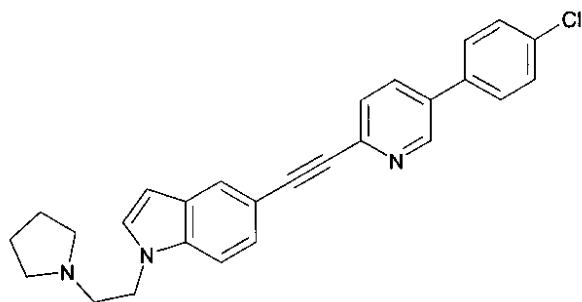
【0 6 1 5】

実施例 6

5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール

【0 6 1 6】

【化 2 7 5】



10

【0 6 1 7】

6a 2-(5-ヨード-インドール-1-イル)-エタノール

窒素雰囲気下で、5-ヨードインドール30g (121ミリモル)をDMSO150ml中のKOH27.1g (484ミリモル)の懸濁液に添加する。その反応混合物を室温で1時間保ち、氷水で0℃に冷却し、DMSO30ml中の2-クロロエタノール9.7ml (145ミリモル)を徐々に滴下して添加し、室温で4.5時間攪拌する。その反応混合物をEtOAc 1リットルと合わせ、夫々の場合に水800mlで4回そして飽和NaCl溶液400mlで1回洗浄し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除き、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、cyc/EtOAc3:1)により精製する。

収量: 20.5 g (理論値の59.1 %)

20

C₁₀H₁₀INO (M= 287.102)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 288実測値: モルピーク (M+H)⁺: 288

HPLC 保持時間: 7.98 分 (方法 A)

6b 2-(5-トリメチルシラニルエチニル-インドール-1-イル)-エタノール

CuI 398mg (2.1ミリモル)及びPd(PPh₃)₂Cl₂ 1.47g (2.1ミリモル)をトリエチルアミン480ml及びTHF120ml中の2-(5-ヨード-インドール-1-イル)-エタノール30g (104ミリモル)及びエチニル-トリメチル-シラン18ml (125ミリモル)の、0℃に冷却された、溶液に添加し、0℃で30分間そして室温で2時間攪拌する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣をEtOAc300mlに吸収させ、有機相を水150mlで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除き、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、勾配: cyc/EtOAc4:1→2:1)により精製する。

30

収量: 26.85 g (理論値の100 %)

C₁₅H₁₉NOSi (M= 257.411)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 258実測値: モルピーク (M+H)⁺: 258R_f 値: 0.25 (シリカゲル, cyc/EtOAc 2:1)

【0 6 1 8】

6c 2-(5-エチニル-インドール-1-イル)-エタノール

窒素雰囲気下で、TBAF29g (91.8ミリモル)をTHF500ml中の2-(5-トリメチルシラニルエチニル-インドール-1-イル)-エタノール21.5g (83.5ミリモル)の溶液に添加し、その反応混合物を室温で1.5時間攪拌する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣をEtOAc300mlに吸収させ、有機相を夫々の場合に水200mlで2回そして飽和NaCl溶液200mlで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、所望の生成物を褐色の油の形態で得る。

40

収量: 15.46 g (理論値の100 %)

C₁₂H₁₁NO (M= 185.228)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 186実測値: モルピーク (M+H)⁺: 186

HPLC 保持時間: 7.04 分 (方法 A)

6d 2-[5-(5-ブromo-ピリジン-2-イルエチニル)-インドール-1-イル]-エタノール

窒素雰囲気下で、2,5-ジブromo-ピリジン29.4g (124ミリモル)、CuI 241mg (1.3ミリモル)及びPd(PPh₃)₂Cl₂ 888mg (1.3ミリモル)をTHF1150ml中の2-(5-エチニル-インドール-1-イル)-エタノール30g (104ミリモル)の溶液に添加し、その反応混合物を室温で1.5時間攪拌する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣をEtOAc300mlに吸収させ、有機相を夫々の場合に水200mlで2回そして飽和NaCl溶液200mlで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、所望の生成物を褐色の油の形態で得る。

50

ル-1-イル)-エタノール23.0g (124ミリモル) 及びジイソプロピルアミン35ml (248ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を3.5時間にわたって50℃に加熱する。更にCuI 241mg及びPd(PPh₃)₂Cl₂ 888mg並びに2,5-ジブromo-ピリジン9g (38ミリモル) を添加し、その混合物を50℃で更に2.5時間、室温で64時間更に60℃で8時間攪拌する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣を3%のNH₃溶液500ml及びEtOAc800mlと合わせる。生成した沈殿を濾過し、水洗し、50℃で乾燥させる。

濾液の2相を分離し、有機相を真空中で蒸発させる。残渣をPE/ジイソプロピルエーテル(1:1)500mlとともに激しく攪拌し、吸引濾過する。次いで二つの生成物画分を合わせる。

収量: 24.96 g (理論値の58.9 %)

C₁₇H₁₃BrN₂O (M= 341.210)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 340/342 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 340/342

R_f 値: 0.39 (シリカゲル, cyc/EtOAc 1:1)

【0619】

6e 2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エタノール

窒素雰囲気下で、2MのNa₂CO₃溶液56ml及びテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム1.29g (1.1ミリモル) を1,4-ジオキサン320ml及びMeOH80ml中の2- [5-(5-ブromo-ピリジン-2-イルエチニル)-インドール-1-イル] -エタノール19.0g (55.7ミリモル) 及び4-クロロフェニル-ホウ酸11.55g (72.4ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を16時間にわたって110℃に加熱する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣を水300mlと合わせ、その懸濁液を激しく攪拌する。沈殿を濾過し、水200mlで洗浄する。沈殿を毎回PE/DCM(5:1)600mlで3回懸濁させ、吸引濾過し、最後に一定重量が得られるまで空気中で乾燥させる。

収量: 17.11 g (理論値の82.4 %)

C₂₃H₁₇ClN₂O (M= 372.858)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 373/375 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 373/375

R_f 値: 0.42 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

6f 2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチルメタンスルホネート

アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン7.1ml (51.5ミリモル) をTHF480ml及びピリジン30ml中の2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エタノール16.0g (42.9ミリモル) の溶液に添加し、これを0℃に冷却する。次いでTHF20ml中のメタンスルホン酸クロリド4ml (51.5ミリモル) の溶液を徐々に滴下して添加し、その混合物を室温に温め、室温で更に2時間攪拌する。その反応溶液を濾過し、真空中で蒸発させる。残渣をDCM1リットルと合わせ、水400mlで洗浄し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をPE/DCM(5:1)600mlで懸濁させ、吸引濾過し、最後に一定重量が得られるまで空気中で乾燥させる。

収量: 17.10 g (理論値の88.4 %)

C₂₄H₁₉ClN₂O₃S (M= 450.948)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 451/453 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 451/453

R_f 値: 0.9 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

【0620】

6g 5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール

ピロリジン1.1ml (13.3ミリモル) をDMF12ml中の2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチルメタンスルホネート600mg (1.33ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で24時間攪拌する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣を少量のDCMに吸収させ、生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル, cyc/EtOAc2:1) により精製する。

収量: 301 mg (理論値の53.1 %)

10

20

30

40

50

$C_{27}H_{24}ClN_3$ (M= 425.965)

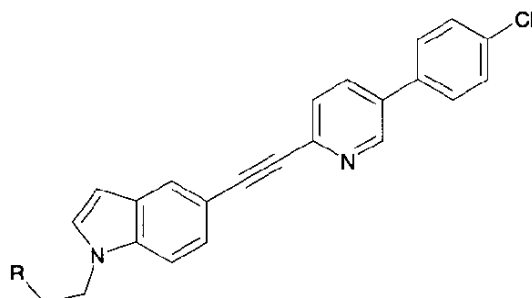
計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 426/428 実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 426/428

R_f 値: 0.44 (シリカゲル, cyc/EtOAc 2:1)

下記の化合物を実施例6gに記載されたようにして調製し、夫々の場合に5-20当量のアミンを使用し、反応混合物を室温で24時間（方法A）もしくは室温で24時間そして60℃で24時間（方法B）又は80℃で7.5時間（方法C）或いは80℃で48時間（方法D）攪拌する。DCM及び水を添加し、相を分離し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をAloxによるクロマトグラフィーにより精製する。

【0621】

【化276】



10

20

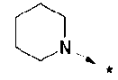
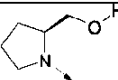
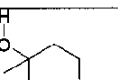
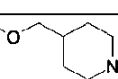
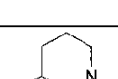
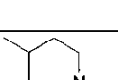
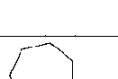
実施例 (方法)	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	Aloxに関する R_f 値 (溶離剤)又はHPLC 保持時間(分) (方法)
6.1 (A)		33.1	$C_{27}H_{24}ClN_3O$	442/444 $[M+H]^+$	0.24 (DCM/MeOH/ NH_3 19:1:0.1)
6.2 (B)		35.2	$C_{27}H_{24}ClN_3O$	442/444 $[M+H]^+$	0.46 (DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)
6.3 (B)		34.7	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0.32 (DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

30

40

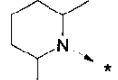
【0622】

【化 2 7 7】

6.4 (B)		22.1	$C_{28}H_{26}ClN_3$	440/442 [M+H] ⁺	0.85 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0.1)
6.5 (B)		26.3	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 [M+H] ⁺	0.42 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.6 (B)		21.9	$C_{29}H_{28}ClN_3O$	470/472 [M+H] ⁺	0.21 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.7 (B)		27.0	$C_{29}H_{28}ClN_3O$	470/472 [M+H] ⁺	0.07 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.8 (B)		21.1	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 [M+H] ⁺	0.28 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.9 (B)		17.2	$C_{29}H_{28}ClN_3$	454/456 [M+H] ⁺	0.33 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.10 (C)		55.7	$C_{29}H_{28}ClN_3$	454/456 [M+H] ⁺	0.16 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)

【 0 6 2 3】

【化 2 7 8】

6.11 (D)		11.6	$C_{30}H_{30}ClN_3$	468/470 [M+H] ⁺	0.18 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
-------------	---	------	---------------------	-------------------------------	--

【 0 6 2 4】

実施例6.12

(2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチル)-シクロプロピルメチル-プロピル-アミン

【 0 6 2 5】

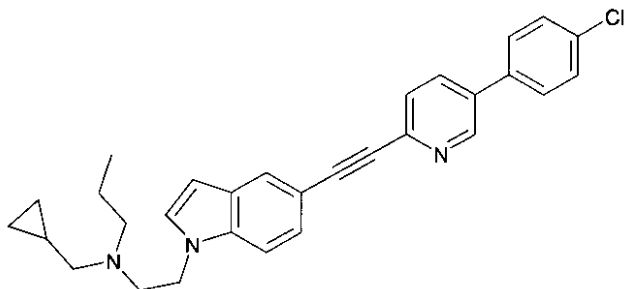
10

20

30

40

【化 2 7 9】



【0 6 2 6】

10

シクロプロピルメチル-プロピル-アミン63 μ L (0.44ミリモル) をDMF2ml中の2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチルメタンスルホネート100mg (0.22ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を60℃で16時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣をDCMに吸収させ、有機相を水及び希薄な K_2CO_3 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (Alox, cyc/EtOAc8:2そしてcyc/DCM1:1) により2回精製する。

収量: 21 mg (理論値の20.2 %)

$C_{30}H_{30}ClN_3$ (M= 468.047)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 468/470

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 468/470

R_f 値: 0.37 (Alox, cyc/EtOAc 8:2)

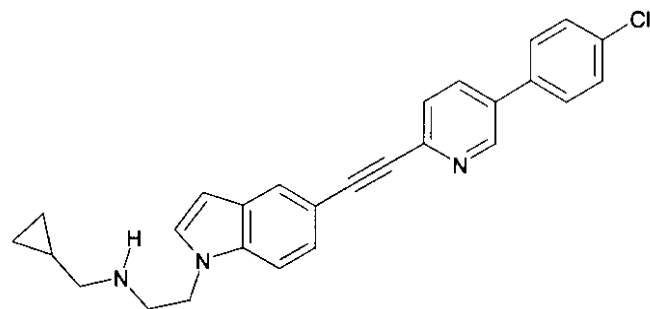
20

実施例6.13

(2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチル)-シクロプロピルメチル-アミン

【0 6 2 7】

【化 2 8 0】



【0 6 2 8】

30

C-シクロプロピル-メチルアミン0.46ml (5.4ミリモル) をDMF20ml中の2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチルメタンスルホネート2.03g (4.5ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を60℃で4時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣をDCMとともに攪拌し、沈殿を吸引濾過し、空气中で乾燥させる。生成物をメタンスルホン酸塩として沈殿させる。

収量: 600 mg (理論値の25.5 %)

$C_{27}H_{24}ClN_3 \cdot CH_4O_3S$ (M= 522.07)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 426/428

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 426/428

HPLC 保持時間: 5.23 分 (方法 B)

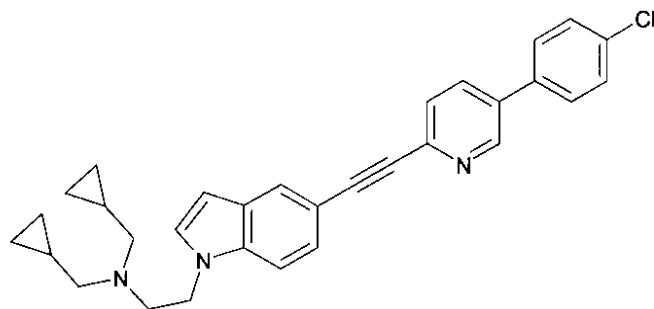
40

実施例6.14

(2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチル)-ビス-シクロプロピルメチル-アミン

【0 6 2 9】

【化 2 8 1】



10

【0 6 3 0】

シクロプロパンカルボアルデヒド36 μ L (0.47ミリモル) を室温でMeOH20ml中の(2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチル)-シクロプロピルメチル-アミン100mg (0.24ミリモル) の溶液に添加し、15分後にNaBH₄ 59 mg (0.94ミリモル) 及び氷酢酸1滴を添加する。その混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で蒸発させ、残渣を希薄なK₂CO₃溶液に吸収させ、EtOAcで徹底的に抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をPEですり碎き、吸引濾過し、乾燥させる。

収量: 105 mg (理論値の93.1 %)

C₃₁H₃₀ClN₃ (M= 480.058)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 480/482

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 480/482

20

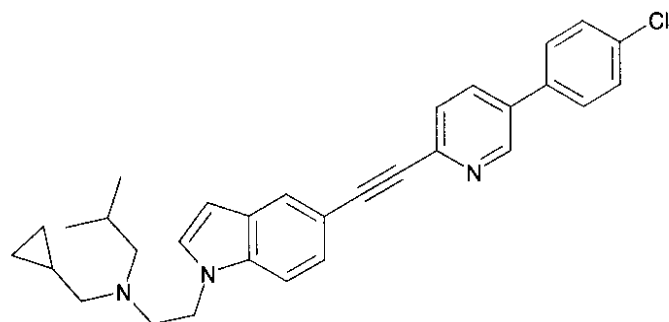
HPLC 保持時間: 5.53 分 (方法 B)

実施例6.15

(2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチル)-シクロプロピルメチル-イソブチル-アミン

【0 6 3 1】

【化 2 8 2】



30

【0 6 3 2】

実施例6.14と同様にして調製した。記載された処理後に、粗生成物をクロマトグラフィー (Alox, cyc/EtOAc4:1) により精製する。

収量: 35 mg (理論値の41.5 %)

C₃₁H₃₂ClN₃ (M= 482.074)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 482/484

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 482/484

40

R_f 値: 0.83 (Alox, cyc/EtOAc 4:1)

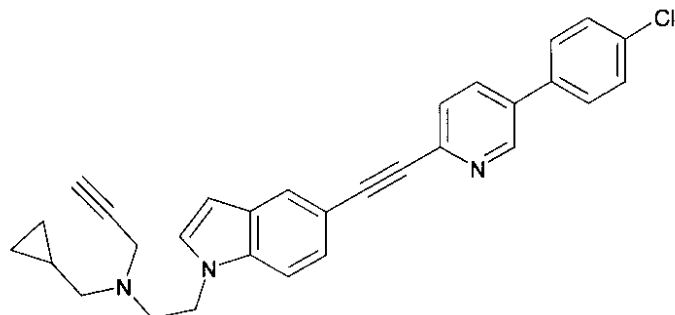
HPLC 保持時間: 5.7 分 (方法 B)

実施例6.16

(2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチル)-シクロプロピルメチル-プロパ-2-インイル-アミン

【0 6 3 3】

【化 2 8 3】



10

【0 6 3 4】

K_2CO_3 45mg (0.33ミリモル) 及び3-プロモ-プロピン13 μ L (0.18ミリモル) を室温でDMF2ml中の(2- {5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -インドール-1-イル} -エチル)-シクロプロピルメチル-アミン70mg (0.16ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で4時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を水に吸収させ、DCMで徹底的に抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (Alox, cyc/EtOAc4:1) により精製する。

収量: 32 mg (理論値の42.1 %)

$C_{30}H_{26}ClN_3$ (M= 464.015)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 464/466

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 464/466

20

R_f 値: 0.35 (Alox, cyc/EtOAc 4:1)

HPLC 保持時間: 5.86 分 (方法 B)

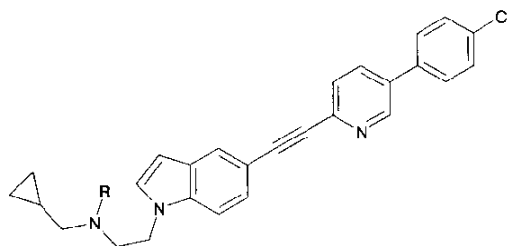
下記の化合物を実施例6.14及び6.16に記載された方法により調製し得る。

30

40

【0 6 3 5】

【化 2 8 4】



実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	HPLC保持時間(分) (方法)
6.17					
6.18					
6.19		30.1	C ₃₀ H ₂₆ ClN ₃	466/468 [M+H] ⁺	5.5 (B)
6.20					
6.21					

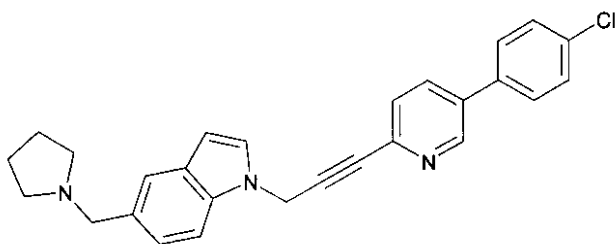
【0 6 3 6】

実施例 7

1- {3- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] -プロプ-2-インイル} -5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール

【0 6 3 7】

【化 2 8 5】



【0 6 3 8】

7a 1-プロプ-2-インイル-1H-インドール-5-カルボアルデヒド

NaH 0.65g (鉱油中50%、13.5ミリモル) をTHF80ml中の1H-インドール-5-カルボアルデヒド2.0g (13.5ミリモル) の、0℃に冷却された、溶液に回分添加し、室温に加熱した後

、15分間攪拌する。次いでTHF20ml中のプロパルギルブロミド1.6ml（トルエン中80%、15ミリモル）の溶液を徐々に滴下して添加し、その反応混合物を室温で一夜攪拌する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣を水と合わせ、水相をEtOAcで徹底的に抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、勾配：cyc/EtOAc4:1→2:1）により精製する。

収量：0.65 g（理論値の26.4 %）

C₁₂H₉NO（M= 183.212）

計算値：モルピーク（M+H）⁺：184 実測値：モルピーク（M+H）⁺：184

R_f 値：0.34（シリカゲル，cyc/EtOAc 3:1）

7b 1-プロプ-2-インイル-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール

10

THF50ml中の1-プロプ-2-インイル-1H-インドール-5-カルボアルデヒド250mg（1.37ミリモル）及びピロリジン200 μL（2.37ミリモル）の溶液を氷酢酸でpH 5に調節し、NaBH(OAc)₃ 550mg（2.47ミリモル）と合わせ、室温で24時間攪拌する。飽和K₂CO₃溶液20mlを添加し、その混合物をEtOAc50mlで抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5）により精製する。

収量：325 mg（理論値の100 %）

C₁₆H₁₈N₂（M= 238.335）

計算値：モルピーク（M+H）⁺：239 実測値：モルピーク（M+H）⁺：239

R_f 値：0.38（シリカゲル，EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5）

20

【0639】

7c 1-〔3-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-プロプ-2-インイル〕-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール

アルゴン雰囲気下で、CuI 5mg（0.03ミリモル）及びPd(PPh₃)₂Cl₂ 18mg（0.03ミリモル）をTHF50ml及びジイソプロピルアミン0.4ml中の1-プロプ-2-インイル-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール337mg（1.41ミリモル）及び2,5-ジブromo-ピリジン345mg（1.41ミリモル）の溶液に添加し、その反応混合物を室温で17時間攪拌する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣をEtOAc30mlに吸収させ、有機相を水30ml及び飽和NaCl溶液30mlで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5）により精製する。

30

収量：145 mg（理論値の26.0 %）

C₂₁H₂₀BrN₃（M= 394.318）

計算値：モルピーク（M+H）⁺：394/396 実測値：モルピーク（M+H）⁺：394/396

R_f 値：0.62（シリカゲル，EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1）

7d 1-〔3-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル〕-プロプ-2-インイル〕-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール

アルゴン雰囲気下で、2MのNa₂CO₃溶液0.5ml及びテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム10mg（0.01ミリモル）を1,4-ジオキサン5ml中の1-〔3-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-プロプ-2-インイル〕-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール59mg（0.15ミリモル）及び4-クロロフェニル-ホウ酸50mg（0.32ミリモル）の溶液に添加し、その反応混合物を110℃で2.5時間攪拌する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣を水3mlと合わせ、EtOAc5mlで抽出し、有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をHPLCにより精製する。

40

収量：21.8 mg（理論値の34.1 %）

C₂₇H₂₄ClN₃（M= 425.965）

計算値：モルピーク（M+H）⁺：426/428 実測値：モルピーク（M+H）⁺：426/428

HPLC 保持時間：6.75 分（方法 A）.

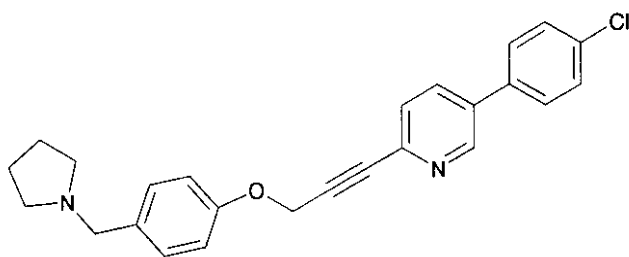
実施例 8

5-(4-クロロ-フェニル)-2-〔3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェノキシ)-プロプ-1-インイル〕-ピリジン

50

【0640】

【化286】



10

【0641】

8a 3-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2-イン-1-オール

窒素雰囲気下で、トリエチルアミン1ml (7.22ミリモル)、Pd(OAc)₂ 23mg (0.1ミリモル) 及びビフェニル-2-イル-ジ-tert-ブチル-ホスフィン57.5mg (0.19ミリモル) をDMF10 ml及び水2.5ml中の3-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-プロプ-2-イン-1-オール500mg (2.36ミリモル) 及び4-クロロフェニル-ホウ酸600mg (3.72ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を60℃で8時間攪拌する。次いで4-クロロフェニル-ホウ酸400mg (2.48ミリモル) を添加し、その混合物を60℃で更に19時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を水10ml及びEtOAc10mlと合わせ、水相をNaClで飽和し、有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、cyc/Et

20

収量: 228 mg (理論値の39.6 %)

C₁₄H₁₀ClNO (M= 243.695)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 244/246 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 244/246R_f 値: 0.23 (シリカゲル, cyc/EtOAc 1:1)

8b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェノキシ)-プロプ-1-インイル]-ピリジン

トリフェニルホスフィン131mg (0.5ミリモル) をTHF4ml中の3-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-プロプ-2-イン-1-オール100mg (0.41ミリモル) 及び4-ピロリジン-1-イルメチル-フェノール88mg (0.5ミリモル) の溶液に添加する。次いでジイソプロピルアゾ-ジカルボキシレート0.1ml (0.5ミリモル) を徐々に滴下して添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣をDMF1mlに吸収させ、HPLCにより精製する。得られた生成物 (これは依然としてトリフェニルホスフィンオキシドを含む) を再度クロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1後にEtOAc) により精製する。

30

収量: 6.5 mg (理論値の3.9 %)

C₂₅H₂₃ClN₂O (M= 402.928)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405R_f 値: 0.72 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

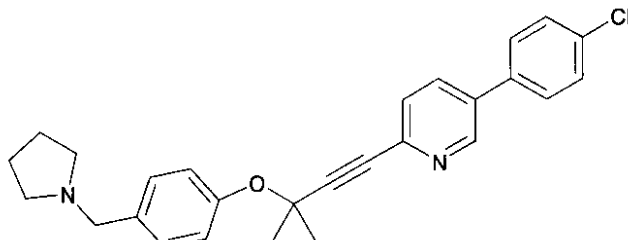
実施例 9

40

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-メチル-3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェノキシ)-プロプ-1-インイル]-ピリジン

【0642】

【化 2 8 7】



【0643】

9a 4-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-2-メチル-ブト-3-イン-2-オール

10

アルゴン雰囲気下で、CuI 38mg (0.2ミリモル) 及びPd(PPh₃)₂Cl₂ 143mg (0.2ミリモル) をTHF50ml及びジイソプロピルアミン2.8ml (20ミリモル) 中の2-メチル-ブト-3-イン-2-オール0.99ml (10.0ミリモル) 及び2,5-ジブロモ-ピリジン2.44g (10.0ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で15分間攪拌する。その反応混合物を水と合わせ、EtOAcで徹底的に抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、cyc/EtOAc2:1) により精製する。

収量: 2.0 g (理論値の83.3 %)

C₁₀H₁₀BrNO (M= 240.101)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 240/242 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 240/242R_f 値: 0.29 (シリカゲル, cyc/EtOAc 2:1)

20

9b 4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-2-メチル-ブト-3-イン-2-オール

アルゴン雰囲気下で、2MのNa₂CO₃溶液3ml及びテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム173mg (0.15ミリモル) を1,4-ジオキサン60ml中の4-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-2-メチル-ブト-3-イン-2-オール720mg (3.0ミリモル) 及び4-クロロフェニル-ホウ酸593mg (3.6ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を85℃で18時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を水と合わせ、EtOAcで徹底的に抽出し、有機相を水洗し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、PE/EtOAc1:1) により精製する。

収量: 420 mg (理論値の51.5 %)

C₁₆H₁₄ClNO (M= 271.749)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 272/274 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 272/274R_f 値: 0.42 (シリカゲル, PE/EtOAc 1:1)

30

9c 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-メチル-3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェノキシ)-ブト-1-インイル]-ピリジン

トリフェニルホスフィン131mg (0.5ミリモル) をTHF20ml中の4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-2-メチル-ブト-3-イン-2-オール136mg (0.5ミリモル) 及び4-ピロリジン-1-イルメチル-フェノール88mg (0.5ミリモル) の溶液に添加する。次いでジイソプロピルアゾ-ジカルボキシレート0.1ml (0.5ミリモル) を徐々に滴下して添加し、その反応混合物を室温で24時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を水に吸収させ、EtOAcで徹底的に抽出し、有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をHPLCにより精製する。

収量: 3 mg (理論値の1.4 %)

C₂₇H₂₇ClN₂O (M= 430.982)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 431/433 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 431/433

HPLC 保持時間: 7.78 分 (方法 A)

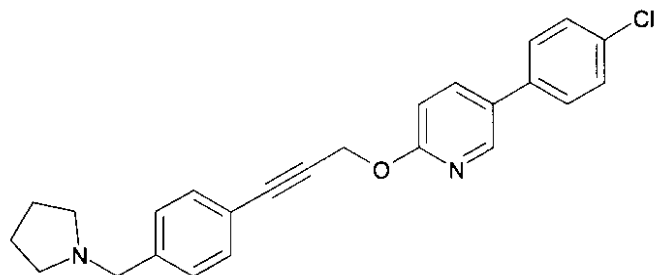
40

実施例10

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-プロポ-2-インイルオキシ]-ピリジン

【0644】

【化 2 8 8】



【0 6 4 5】

10

10a 5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-オール

窒素雰囲気下で、2Mの Na_2CO_3 溶液21.7ml及びテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム250mg (0.22ミリモル)を1,4-ジオキサン120ml及び乾燥MeOH30ml中の5-ヨード-ピリジン-2-オール8.0g (21.7ミリモル)及び4-クロロフェニル-ホウ酸3.81g (23.9ミリモル)の溶液に添加し、その反応混合物を110℃で19時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を水と合わせ、沈殿を濾過し、水洗し、一定重量が得られるまで循環空気乾燥機中で40℃で乾燥させる。

収量: 3.8 g (理論値の85.1 %)

 $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}$ (M= 205.646)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 206/208 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 206/208

20

 R_f 値: 0.56 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

10b 5-(4-クロロ-フェニル)-2-プロプ-2-インイルオキシ-ピリジン

3-ブromo-プロピン2ml (トルエン中80%、18.5ミリモル)をDMF50ml中の5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-オール3.8g (18.5ミリモル)及び K_2CO_3 5.1g (37ミリモル)の懸濁液に添加し、その反応混合物を室温で64時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を水80mlと合わせ、EtOAc150mlで抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、cyc/EtOAc2:1)により精製する。

収量: 216 mg (理論値の4.8 %)

 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ (M= 243.695)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 244/246 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 244/246

30

 R_f 値: 0.16 (シリカゲル, cyc/EtOAc 2:1)

10c 5-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-プロプ-2-インイルオキシ]-ピリジン

窒素雰囲気下で、 Cs_2CO_3 221mg (0.68ミリモル)、CuI 4mg (0.02ミリモル)及びテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム23mg (0.02ミリモル)をTHF9ml中の5-(4-クロロ-フェニル)-2-プロプ-2-インイルオキシ-ピリジン110mg (0.45ミリモル)及び1-(4-ヨード-ベンジル)-ピロリジン129mg (0.45ミリモル)の溶液に添加し、その反応混合物を室温で4.5時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を3%の NH_3 溶液20ml及びEtOAc40mlと合わせ、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣を最初にHPLC次いでクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM/MeOH/ NH_3 19:1:0.1)により精製する。

40

収量: 28 mg (理論値の15.5 %)

 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ (M= 402.928)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 403/405 R_f 値: 0.33 (シリカゲル, DCM/MeOH/ NH_3 19:1:0.1)

HPLC 保持時間: 6.43 分 (方法 A)

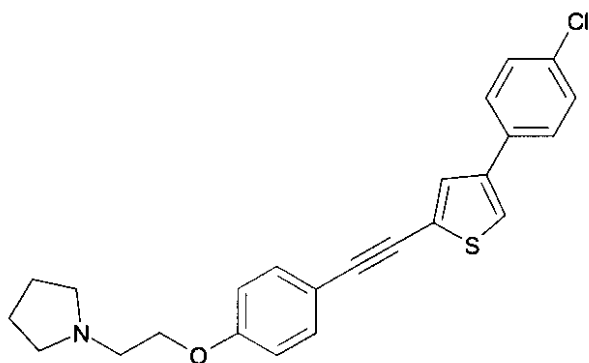
実施例11

1-(2-{4-[4-(4-クロロ-フェニル)-チオフェン-2-イルエチニル]-フェノキシ}-エチル)-ピロリジン

50

【0646】

【化289】



10

【0647】

11a (4-ブromo-チオフェン-2-イルエチニル)-トリメチル-シラン

アルゴン雰囲気下で、CuI 0.37g (1.94ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム2.24g (1.94ミリモル) 及びトリエチルアミン16.2mlをTHF300ml中の2,4-ジブromochlorophenyl 10.0g (38.85ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を-78℃に冷却し、次いでこの温度でTHF250ml中のエチニル-トリメチル-シラン5.6ml (38.85ミリモル) の溶液を徐々に滴下して添加する。添加が終了した後、その混合物を室温に徐々に加熱し、一夜攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を水と合わせ、DCMで徹底的に抽出し、合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をPEですり碎き、濾過して不溶性成分を除去し、溶媒を蒸発させる。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、PE) により精製する。

20

収量: 9.5 g (理論値の56.6 %)

C₉H₁₁BrSSi (M= 259.242)R_f 値: 0.77 (シリカゲル, PE)

11b 4-ブromo-2-エチニル-チオフェン

TBAF4.6g (14.58ミリモル) をTHF60ml中の(4-ブromo-チオフェン-2-イルエチニル)-トリメチル-シラン6.3g (14.58ミリモル) の、0℃に冷却された、溶液に添加する。冷却液を除去し、その混合物を更に30分間攪拌する。その反応混合物をEtOAcと合わせ、水洗し、有機相をMgSO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、PE) により精製する。

30

収量: 1.9 g (理論値の69.7 %)

C₆H₃BrS (M= 187.059)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 186/188実測値: モルピーク (M+H)⁺: 186/188

【0648】

11c 1- {2- [4-(4-ブromo-チオフェン-2-イルエチニル)-フェノキシ] -エチル} -ピロリジン

アルゴン雰囲気下で、ピペリジン0.3ml (3.13ミリモル)、CuI 14.9mg (0.08ミリモル) 及びテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム90.3mg (0.08ミリモル) をTHF10ml中の4-ブromo-2-エチニル-チオフェン293mg (1.56ミリモル) 及び1- [2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル] -ピロリジン620mg (1.56ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で一晩攪拌する。反応を完結するために、4-ブromo-2-エチニル-チオフェン更に150mg (0.8ミリモル) を添加し、その混合物を室温で更に24時間攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣をEtOAcですり碎き、不溶性成分を濾別する。溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2) により精製する。

40

収量: 300 mg (理論値の51.0 %)

C₁₈H₁₈BrNOS (M= 376.318)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 376/378実測値: モルピーク (M+H)⁺: 376/378R_f 値: 0.52 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

50

11d 1-(2- {4- [4-(4-クロロ-フェニル)-チオフェン-2-イルエチニル] -フェノキシ} -エチル)-ピロリジン

窒素雰囲気下で、2Mの Na_2CO_3 溶液5ml及びテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム47mg (0.41ミリモル) を1,4-ジオキサン10ml中の1- {2- [4-(4-ブromo-チオフェン-2-イルエチニル)-フェノキシ] -エチル} -ピロリジン310mg (0.82ミリモル) 及び4-クロロフェニル-ホウ酸129mg (0.82ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を1時間還流する。その熱溶液をガラス繊維フィルターで濾過し、濾液をEtOAcで抽出し、有機相を水洗し、 MgSO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/MeOH/ NH_3 8:2:0.2) により精製する。

収量: 23 mg (理論値の6.8 %)

10

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNOS}$ (M= 407.966)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 408/410

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 408/410

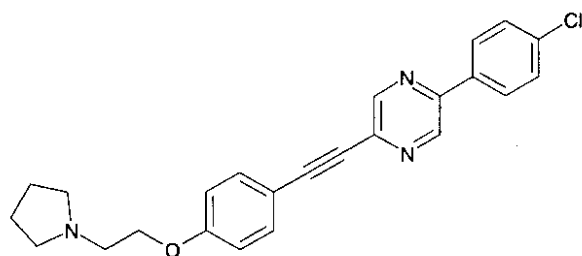
HPLC 保持時間: 5.35 分 (方法 B)

実施例12

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピラジン

【0649】

【化290】



20

【0650】

12a 5-(4-クロロ-フェニル)-ピラジン-2-イルアミン

アルゴン雰囲気下で、2Mの Na_2CO_3 溶液50ml及びテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム1.2g (1.0ミリモル) を1,4-ジオキサン150ml及びMeOH50ml中の5-ブromo-ピラジン-2-イルアミン8.7g (50.0ミリモル) 及び4-クロロフェニル-ホウ酸8.0g (50.0ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を2.5時間にわたって110°Cに加熱する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を水と合わせ、EtOAcで徹底的に抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、勾配: DCM → DCM/MeOH20:1) により精製する。

30

収量: 8.3 g (理論値の80.7 %)

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3$ (M= 205.648)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 206/208

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 206/208

HPLC 保持時間: 7.15 分 (方法 A)

12b 2-(4-クロロ-フェニル)-5-ヨード-ピラジン

40

光を排除して、tert-ブチルニトリト4.9ml (40.0ミリモル) 及びヨウ素7.6g (30ミリモル) を CCl_4 100ml及びDCM50ml中の5-(4-クロロ-フェニル)-ピラジン-2-イルアミン4.8g (23.3ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で一夜攪拌する。それを水100ml及び10%の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液50mlと合わせ、有機相を分離し、再度10%の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液50mlそして水50mlで2回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させる。それを活性炭で濾過し、真空で蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、勾配: PE → PE/EtOAc8:2) により精製する。

収量: 3.4 g (理論値の46.0 %)

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClIN}_2$ (M= 316.530)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 317/319

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 317/319

R_f 値: 0.55 (シリカゲル, PE/EtOAc 9:1)

50

【0651】

12c 2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピラジン

窒素雰囲気下で、CuI 19mg (0.1ミリモル)、[1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィン)-フェロセン]-パラジウム(II)-クロリド82mg (0.1ミリモル)をTHF50ml及びトリエチルアミン0.4ml (3ミリモル)中の2-(4-クロロ-フェニル)-5-ヨード-ピラジン316mg (1.0ミリモル)及び1-[2-(4-エチニル-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン215mg (1.0ミリモル)の溶液に添加し、その反応混合物を室温で一夜攪拌する。反応を完結するために、2-(4-クロロ-フェニル)-5-ヨード-ピラジン更に100mg (0.32ミリモル)を添加し、その混合物を一夜にわたって再度攪拌する。それを真空中で蒸発させ、残渣を10%のNa₂CO₃溶液と合わせ、DCMで徹底的に抽出し、合わせた有機相を3回水洗し、MgSO₄で乾燥させる。これを活性炭で濾過し、真空中で蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、勾配:EtOAc→EtOAc/MeOH/NH₃ 9:9:1)により精製する。

収量: 170 mg (理論値の42.1 %)

C₂₄H₂₂ClN₃O (M= 403.915)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 404/406 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 404/406

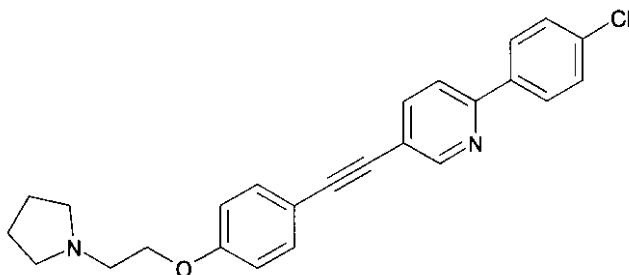
R_f 値: 0.58 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

実施例13

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピラジン

【0652】

【化291】



【0653】

13a 5-ブロモ-2-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン

窒素雰囲気下で、2MのNa₂CO₃溶液11ml及びテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム240mg (0.21ミリモル)を1,4-ジオキサン60ml及びMeOH15ml中の5-ブロモ-2-ヨード-ピリジン3.00g (10.6ミリモル)及び4-クロロフェニル-ホウ酸3.37g (21.1ミリモル)の溶液に添加し、その反応混合物を3時間にわたって110℃に加熱する。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣を水50ml、3%のNH₃溶液10ml及びEtOAc150mlと合わせ、有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、cyc)により精製する。

収量: 1.52 g (理論値の53.6 %)

C₁₁H₇BrClN (M= 268.542)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 268/270/272 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 268/270/272

R_f 値: 0.1 (シリカゲル, cyc)

13b 2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピラジン

窒素雰囲気下で、Cs₂CO₃ 773mg (2.25ミリモル)、CuI 14mg (0.08ミリモル)及びテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム87mg (0.08ミリモル)をTHF10ml中の5-ブロモ-2-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン403mg (1.5ミリモル)及び1-[2-(4-エチニル-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン322mg (1.5ミリモル)の溶液に添加し、その反応混合物を室温で4時間攪拌する。次いでそれを16時間にわたって60℃に加熱する。その混合物を真

空で蒸発させ、残渣を水30ml、3%のNH₃溶液5ml及びEtOAc60mlと合わせ、有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣を最初にクロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1）次いでHPLCにより精製する。

収量：9 mg（理論値の2.2 %）

C₂₅H₂₃ClN₂O（M= 402.928）

計算値：モルピーク（M+H）⁺：403/405

実測値：モルピーク（M+H）⁺：403/405

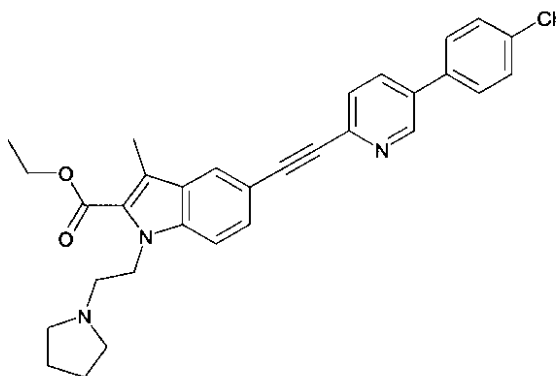
HPLC 保持時間：8.11 分（方法 A）

実施例14

エチル5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート

【0654】

【化292】



【0655】

14a エチル3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-5-トリメチルシラニルエチニル-1H-インドール-2-カルボキシレート

アルゴン雰囲気下で、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム577mg（0.5ミリモル）及びCuI 95mg（0.5ミリモル）をピペリジン3ml（30ミリモル）及びTHF30ml中のエチル5-ブromo-3-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート2.82g（10ミリモル）及びエチニル-トリメチル-シラン1.52ml（11ミリモル）の溶液に添加し、その反応混合物を60℃で14時間攪拌する。それを水で希釈し、EtOAcで徹底的に抽出し、合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、cyc/EtOAc9:1）により精製する。

収量：1.3 g（理論値の43.4 %）

C₁₇H₂₁NO₂Si（M= 299.448）

計算値：モルピーク（M+H）⁺：300

実測値：モルピーク（M+H）⁺：300

R_f 値：0.61（シリカゲル、cyc/EtOAc 7:3）

14b エチル5-エチニル-3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート

アルゴン雰囲気下で、1-(2-クロロ-エチル)-ピロリジン（塩酸塩として使用した）562mg（3.3ミリモル）をDMF10ml中のエチル3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-5-トリメチルシラニルエチニル-1H-インドール-2-カルボキシレート900mg（3.0ミリモル）及びK₂CO₃ 457mg（3.3ミリモル）の懸濁液に添加し、その反応混合物を60℃で42時間攪拌する。それを水で希釈し、EtOAcで徹底的に抽出し、合わせた有機相を水洗し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1）により精製する。

収量：250 mg（理論値の25.6 %）

C₂₀H₂₄N₂O₂（M= 324.426）

計算値：モルピーク（M+H）⁺：325

実測値：モルピーク（M+H）⁺：325

HPLC 保持時間：4.59 分（方法 B）

【0656】

14c エチル5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート

アルゴン雰囲気下で、Pd(PPh₃)₂Cl₂ 11mg (0.02ミリモル) 及びCuI 3mg (0.02ミリモル) をピペリジン1.52ml (15.4ミリモル) 及びTHF25ml中のエチル5-エチニル-3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート250mg (0.77ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-ヨード-ピリジン243mg (0.77ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で4時間攪拌する。それを水で希釈し、EtOAcで徹底的に抽出し、合わせた有機相を水及び飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣を最初にクロマトグラフィー (シリカゲル、cyc/EtOAc2:1) 次いでHPLC

10

収量: 7 mg (理論値の1.8 %)

C₃₁H₃₀ClN₃O₂ (M= 512.057)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 512/514

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 512/514

R_f 値: 0.67 (Alox, cyc/EtOAc 2:1)

HPLC 保持時間: 5.96 分 (方法 B)

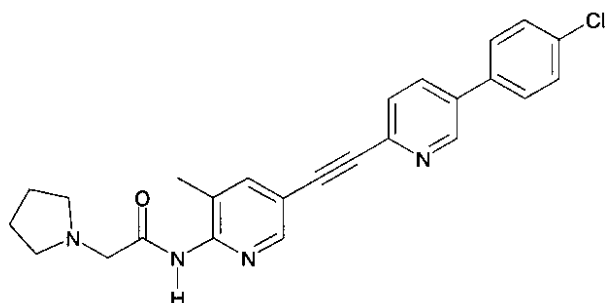
実施例15

N-〔5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-3-メチル-ピリジン-2-イル〕-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド

【0657】

20

【化293】



30

【0658】

15a N-(5-ブromo-3-メチル-ピリジン-2-イル)-2-クロロ-アセトアミド

塩化クロロアセチル1.75ml (22ミリモル) をDCM50ml中の2-アミノ-5-ブromo-3-メチルピリジン3.74g (20ミリモル) の、0℃に冷却された、溶液に添加し、次いでトリエチルアミン6.1ml (44ミリモル) を徐々に滴下して添加する。添加が終了した後、氷浴を除去し、その反応混合物を室温で4時間攪拌する。それを水に注ぎ、DCMで徹底的に抽出し、合わせた有機相を水及び飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、cyc/EtOAc2:1) により精製する。

収量: 2.7 g (理論値の51.2 %)

C₈H₈BrClN₂O (M= 263.523)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 263/265/267 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 263/265/267

R_f 値: 0.48 (シリカゲル, cyc/EtOAc 1:1)

15b N-(5-ブromo-3-メチル-ピリジン-2-イル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド

ピロリジン0.81ml (9.9ミリモル) をDMF22.5ml中のN-(5-ブromo-3-メチル-ピリジン-2-イル)-2-クロロ-アセトアミド2.37g (9.0ミリモル) 及びK₂CO₃ 2.49g (18ミリモル) の懸濁液に添加し、その反応混合物を室温で20時間攪拌する。それを水で希釈し、EtOAcで徹底的に抽出し、合わせた有機相を水洗し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣を少量のジイソプロピルエーテルに吸収させ、0℃に冷却し、沈殿した結晶を吸引濾過し、空気中で乾燥させる。

収量: 1.4 g (理論値の52.2 %)

50

$C_{12}H_{16}BrN_3O$ (M= 298.185)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 298/300 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 298/300

R_f 値: 0.48 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

【0659】

15c N-(3-メチル-5-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン-2-イル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド

アルゴン雰囲気下で、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム35mg (0.03ミリモル) 及びCuI 5.7mg (0.03ミリモル) をピペリジン0.45ml (4.5ミリモル) 及びTHF10ml 中のN-(5-ブromo-3-メチル-ピリジン-2-イル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド447mg (1.5ミリモル) 及びエチニル-トリメチル-シラン0.23ml (1.65ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で14時間攪拌する。反応を完結するために、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム更に35mgを添加し、その反応混合物を4時間にわたって50°Cに加熱する。それを水で希釈し、EtOAcで徹底的に抽出し、合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1) により精製する。

収量: 210 mg (理論値の44.4 %)

$C_{17}H_{25}N_3OSi$ (M= 315.494)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 316 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 316

R_f 値: 0.65 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

15d N-(5-エチニル-3-メチル-ピリジン-2-イル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド

アルゴン雰囲気下で、TBAF132mg (0.48ミリモル) をTHF10ml中のN-(3-メチル-5-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン-2-イル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド150mg (0.48ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で一夜攪拌する。その混合物を真空で蒸発させ、残渣をEtOAcに吸収させ、有機相を水及び飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、所望の生成物を得る。

収量: 110 mg (理論値の95.2 %)

$C_{14}H_{17}N_3O$ (M= 243.311)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 244 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 244

R_f 値: 0.48 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

【0660】

15e N-{5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-3-メチル-ピリジン-2-イル}-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド

アルゴン雰囲気下で、Pd(PPh₃)₂Cl₂ 4mg (0.01ミリモル) 及びCuI 1mg (0.01ミリモル) をピペリジン59μL (0.6ミリモル) 及びTHF10ml中のN-(5-エチニル-3-メチル-ピリジン-2-イル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド73mg (0.3ミリモル) 及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-ヨード-ピリジン95mg (0.3ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で30分間攪拌する。それを真空で蒸発させ、残渣をEtOAcに吸収させ、有機相を水及び飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣を最初にクロマトグラフィー (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) 次いでHPLCにより精製する。

収量: 22 mg (理論値の17.0 %)

$C_{25}H_{23}ClN_4O$ (M= 430.941)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 431/433 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 431/433

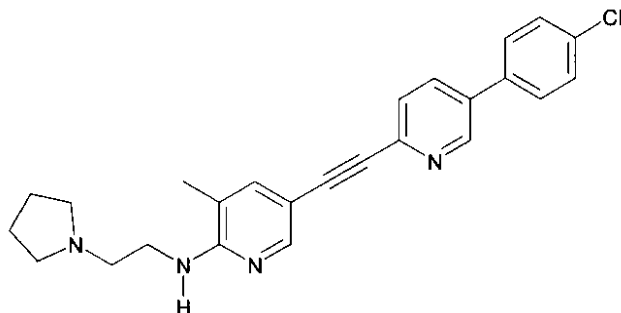
R_f 値: 0.39 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

実施例16

{5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-3-メチル-ピリジン-2-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エチル}-アミン

【0661】

【化 2 9 4】



10

【0 6 6 2】

16a (5-ブromo-3-メチル-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

アルゴン雰囲気下で、THF中の LiAlH_4 の1M溶液2mlをTHF10ml中のN-(5-ブromo-3-メチル-ピリジン-2-イル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド（実施例15b）800mg（2.68ミリモル）の、0℃に冷却された、溶液に徐々に滴下して添加し、その反応混合物をこの温度で3時間攪拌する。20%のNaOHを徐々に滴下して添加し、固体 K_2CO_3 をその懸濁液に添加し、これを激しく攪拌する。沈殿を濾過し、濾液を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc/MeOH/ NH_3 80:20:2）により精製する。

収量：500 mg（理論値の65.6 %）

 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrN}_3$ (M= 284.201)

20

計算値：モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$ ：284/286 実測値：モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$ ：284/286 R_f 値：0.25（シリカゲル，EtOAc/MeOH/ NH_3 80:20:2）

16b (3-メチル-5-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

実施例15cと同様にして(5-ブromo-3-メチル-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン500mg（1.76ミリモル）及びエチニル-トリメチル-シラン0.29ml（2.11ミリモル）から調製し、その間、反応混合物を12時間にわたって50℃に加熱する。

収量：400 mg（理論値の75.4 %）

 $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{Si}$ (M= 301.511)計算値：モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$ ：302 実測値：モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$ ：302

30

 R_f 値：0.27（シリカゲル，EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1）

【0 6 6 3】

16c (5-エチニル-3-メチル-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

実施例15dと同様にして(3-メチル-5-トリメチルシラニル-エチニル-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン400mg（1.33ミリモル）から調製した。

収量：250 mg（理論値の82.2 %）

 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3$ (M= 229.328) R_f 値：0.51（シリカゲル，EtOAc/MeOH/ NH_3 80:20:2）

16d {5-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-3-メチル-ピリジン-2-イル}-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン

40

実施例15eと同様にして(5-エチニル-3-メチル-ピリジン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン69mg（0.3ミリモル）及び5-(4-クロロ-フェニル)-2-ヨード-ピリジン95mg（0.3ミリモル）から調製し、処理後に、粗生成物をAloxによるクロマトグラフィー（cyc/EtOAc6:4）により精製する。

収量：12 mg（理論値の9.6 %）

 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_4$ (M= 416.958)計算値：モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$ ：417/419 実測値：モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$ ：417/419 R_f 値：0.42（Alox，cyc/EtOAc 1:1）

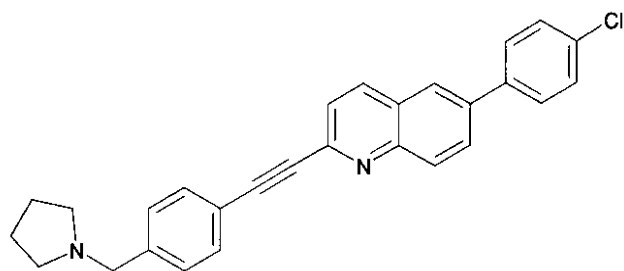
実施例17

6-(4-クロロ-フェニル)-2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルエチニル)-キノリン

50

【0664】

【化295】



10

【0665】

17a (E)-3-エトキシ-アクリル酸クロリド

(E)-3-エトキシ-アクリル酸20g (0.172モル) を室温のトルエン300ml中の塩化チオニル 14.99ml (0.206モル) の溶液に回分添加し、2時間にわたって90℃に加熱する。その反応混合物を蒸発、乾燥させ、残っている黄色の油を更に精製しないで更に反応させる。

17b (E)-N-(4-ブromo-フェニル)-3-エトキシ-アクリルアミド

4-ブromoアニリン26.63g (0.155モル) をピリジン120mlに溶解し、(E)-3-エトキシ-アクリル酸クロリド23.14g (0.172モル) を0℃～5℃の温度で滴下して添加し、その混合物を0℃で1時間攪拌する。次いでその反応混合物を室温に温め、14時間攪拌する。その反応混合物を水と合わせ、生成した沈殿を濾過し、水洗する。固体を乾燥カップボード中で65℃で乾燥させる。

20

収量: 37.84 g (理論値の90.4 %)

 $C_{11}H_{12}BrNO_2$ (M= 270.12)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 270/272 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 270/272R_f 値: 0.7 (シリカゲル, cyc/EtOAc 1:1)

【0666】

17c 6-ブromo-1H-キノリン-2-オン

(E)-N-(4-ブromo-フェニル)-3-エトキシ-アクリルアミド37.8g (0.14モル) を濃硫酸200mlに回分添加し、室温で2時間攪拌する。次いでその反応混合物を氷水に注ぎ、沈殿を濾過し、水洗する。固体を乾燥カップボード中で70℃で乾燥させる。

30

収量: 28.6 g (理論値の91.2 %)

 C_9H_6BrNO (M= 224.05)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 224/226 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 224/226R_f 値: 0.6 (シリカゲル, EtOAc)

【0667】

17d 6-(4-クロロ-フェニル)-1H-キノリン-2-オン

1,4-ジオキササン380ml及びMeOH380ml中の6-ブromo-1H-キノリン-2-オン22.7g (0.101モル) の溶液を2MのNa₂CO₃溶液141.5ml (0.283モル) と合わせ、アルゴンで飽和する。次いでテトラキス-トリフェニル-ホスフィン-パラジウム3.735g (3.23ミリモル) 及び4-クロロフェニルホウ酸を連続して添加する。その反応混合物を4時間にわたって110℃に加熱し、次いで300mlの容積まで蒸発させる。水1.2リットルを添加し、沈殿を濾過する。その固体を乾燥カップボード中で55℃で乾燥させ、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、再度乾燥させる。

40

収量: 25.4 (理論値の89.5 %)

 $C_{15}H_{10}ClNO$ (M= 255.70)計算値: モルピーク (M+H)⁺: 256/258 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 256/258R_f 値: 0.6 (シリカゲル, EtOAc/PE 3:1)

17e 2-ブromo-6-(4-クロロ-フェニル)-キノリン

オキシ臭化リン50g (0.174モル) を65℃に加熱し、6-(4-クロロ-フェニル)-1H-キノリン-2-オン10g (0.039モル) と合わせ、3時間にわたって110℃に加熱する。次いでその反

50

応混合物を氷水に注ぎ、アンモニア溶液でアルカリ性にする。沈殿を濾過し、乾燥カップボード中で60℃で乾燥させる。

収量: 12.28 g (理論値の98.8 %)

$C_{15}H_9BrClN$ (M= 318.60)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 318/320/322 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 318/320/322

R_f 値: 0.8 (シリカゲル, cyc/EtOAc 3:1)

【0668】

17f 4-〔6-(4-クロロ-フェニル)-キノリン-2-イルエチニル〕-ベンズアルデヒド

窒素雰囲気下で、CuI 0.6mg、Pd(PPh₃)₂Cl₂ 9.3mg及び2-ブロモ-6-(4-クロロ-フェニル)-キノリン318mg (1ミリモル) を無水DMF5ml及びアセトニトリル10ml中の4-エチニル-ベンズアルデヒド85mg (0.66ミリモル) 及びトリエチルアミン2.6ml (18.67ミリモル) の溶液に連続して添加する。その反応混合物を室温で14時間攪拌し、蒸発させる。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc1:1) により行なう。

収量: 290 mg (理論値の78.8 %)

$C_{24}H_{14}ClNO$ (M= 367.83)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 368/370 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 368/370

R_f 値: 0.84 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

17g 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルエチニル)-キノリン

p-トルエンスルホン酸3mg及び氷酢酸100 μLを室温のTHF10ml中の4-〔6-(4-クロロ-フェニル)-キノリン-2-イルエチニル〕-ベンズアルデヒド290mg (0.78ミリモル) 及びピロリジン56mg (0.78ミリモル) の溶液に添加し、30分間攪拌する。次いでNaBH(OAc)₃ 334mg (1.57ミリモル) を回分添加し、その反応混合物を14時間攪拌する。二三滴の水をその反応混合物に滴下して添加し、これを15分間攪拌する。次いでその反応混合物をK₂CO₃と合わせ、濾過する。濾液を蒸発させる。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1) により行なう。

収量: 150 mg (理論値の45 %)

融点: 170-193℃

$C_{28}H_{23}ClN_2$ (M= 422.96)

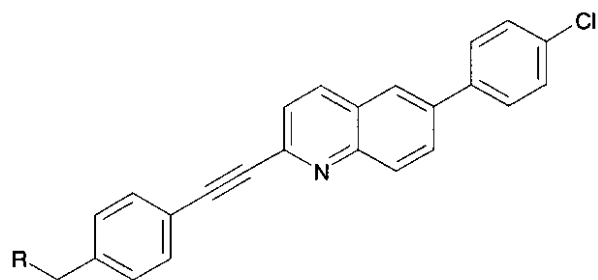
計算値: モルピーク (M+H)⁺: 423/425 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 423/425

R_f 値: 0.49 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

実施例17gと同様にして遊離体として17fを用いて下記の化合物を調製する。

【0669】

【化 2 9 6】



10

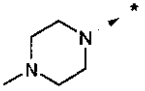
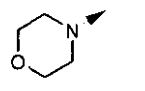
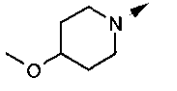
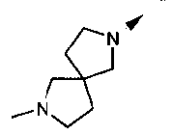
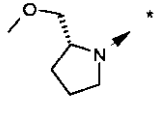
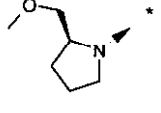
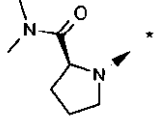
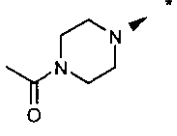
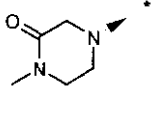
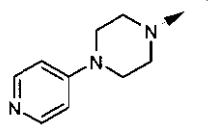
20

30

40

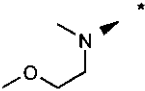
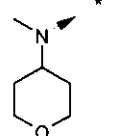
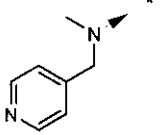
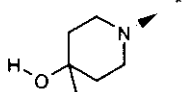
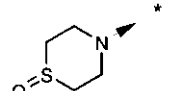
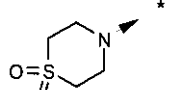
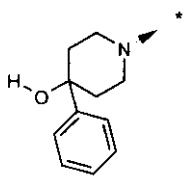
【0 6 7 0】

【化 2 9 7】

実施例	R	実験式	質量スペクトル	融点 [°C]	R _f 値
17.1		C ₂₉ H ₂₆ ClN ₃	452/54 [M+H] ⁺	176-18 2	0.33
17.2		C ₂₈ H ₂₃ ClN ₂ O	439/41 [M+H] ⁺	170-17 4	0.45
17.3		C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O	467/69 [M+H] ⁺	159-16 5	0.52
17.4		C ₃₂ H ₃₀ ClN ₃	492/94 [M+H] ⁺	140-14 8	0.21
17.5		C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O	467/69 [M+H] ⁺	139-14 7	0.61
17.6		C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O	467/69 [M+H] ⁺	143-17 3	0.61
17.7		C ₃₁ H ₂₈ ClN ₃ O	494/96 [M+H] ⁺	142-14 5	0.31
17.8		C ₃₀ H ₂₆ ClN ₃ O	480/82 [M+H] ⁺	165-17 0	0.30
17.9		C ₂₉ H ₂₄ ClN ₃ O	466/68 [M+H] ⁺	152-15 7	0.45
17.10		C ₃₃ H ₂₇ ClN ₄	515/17 [M+H] ⁺	214-21 9	0.47

【0 6 7 1】

【化 2 9 8】

17.11		$C_{28}H_{25}ClN_2O$	441/43 [M+H] ⁺	153	0.38
17.12		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 [M+H] ⁺	130-13 6	0.32
17.13		$C_{31}H_{24}ClN_3$	474/476 [M+H] ⁺	140-14 9	0.43
17.14		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 [M+H] ⁺	190-19 2	0.30
17.15		$C_{28}H_{23}ClN_2OS$	471/73 [M+H] ⁺	170-17 4	0.38
17.16		$C_{28}H_{23}ClN_2O_2S$	487/89 [M+H] ⁺	216-22 0	0.61
17.17		$C_{35}H_{29}ClN_2O$	529/31 [M+H] ⁺	208-21 9	0.34

【0 6 7 2】

明記された R_f 値を移動相としてDCM/MeOH/ NH_3 90:10:1を用いてシリカゲルで得る。

実施例18

6-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-キノリン

【0 6 7 3】

10

20

30

40

50

Clc1ccc(cc1)-c2ccc3nc(cc3c2)C#Cc4ccc(OCCN5CCCC5)cc4

10

20

30

40

50

収量: 148 mg (理論値の32.7 %)

融点: 176-185°C

$C_{29}H_{25}ClN_2O$ (M= 452.98)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 453/455 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 453/455

R_f 値: 0.71 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 80:20:1)

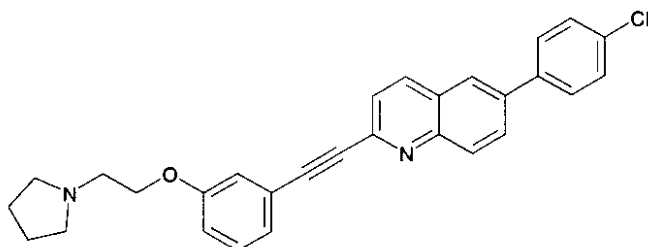
実施例19

6-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-キノリン

【0676】

【化300】

10



【0677】

19a 1-[2-(3-エチニル-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン

実施例18a と同様にして1-(2-クロロ-エチル)-ピロリジン塩酸塩及び3-エチニル-フェノールから調製した。

20

収量: 1.44 g (理論値の79 %)

$C_{14}H_{17}NO$ (M= 215.29)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 216 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 216

R_f 値: 0.37 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

19b 6-(4-クロロ-フェニル)-2-[3-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-キノリン

実施例18d と同様にして1-[2-(3-エチニル-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン及び2-ブロモ-6-(4-クロロ-フェニル)-キノリンから調製した。

収量: 135 mg (理論値の29.8 %)

30

融点: 114-117°C

$C_{29}H_{25}ClN_2O$ (M= 452.98)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 453/455 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 453/455

R_f 値: 0.61 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 80:20:1)

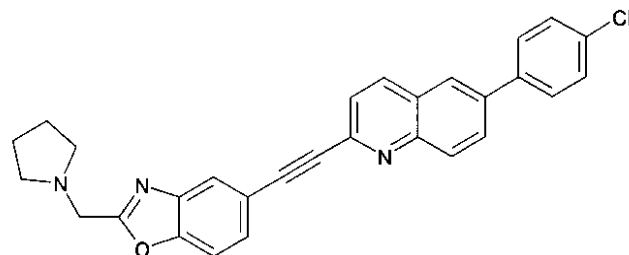
実施例20

6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾオキサゾール-5-イルエチニル)-キノリン

【0678】

【化301】

40



【0679】

20a 5-ブロモ-2-クロロメチル-ベンゾオキサゾール

2-クロロ-1,1,1-トリメトキシ-エタン1.79ml (13.3ミリモル) をエタノール20ml中の2-

50

アミノ-4-ブロモフェノール2.5g (13.29ミリモル) の溶液に室温で滴下して添加し、48時間攪拌する。次いで2-クロロ-1,1,1-トリメトキシ-エタン0.4mlを添加し、20時間攪拌する。その反応混合物を蒸発させる。精製をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (DCM/エタノール80:1) により行なう。

収量: 2 g (理論値の60.9 %)

$C_8H_5BrClNO$ (M= 246.49)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 246/248/250 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 246/248/250

R_f 値: 0.95 (シリカゲル, DCM/エタノール 20:1)

20b 5-プロモ-2-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾオキサゾール

DMF30ml中の5-プロモ-2-クロロメチル-ベンゾオキサゾール2g (8.11ミリモル) の溶液をK₂CO₃ 2.24g (16.22ミリモル) 及びピロリジン0.9ml (10.78ミリモル) と合わせ、室温で24時間攪拌する。その反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、乾燥剤を濾別し、濾液を蒸発させる。

収量: 2.2 g (理論値の96.4 %)

$C_{12}H_{13}BrN_2O$ (M= 281.15)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 281/283 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 281/283

R_f 値: 0.15 (シリカゲル, DCM/エタノール 50:1)

20c 5-ヨード-2-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾオキサゾール

CuI 71mg (0.36ミリモル)、5-プロモ-2-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾオキサゾール1g (3.55ミリモル) 及びNaI 1.07g (7.15ミリモル) をアルゴン雰囲気中でフラスコに連続して入れる。次いでN,N'-ジメチルエチレンジアミン0.08ml (0.73ミリモル) 及び1,4-ジオキサン3.5mlを添加し、その反応混合物を14時間還流する。次いでその反応混合物を室温で濃アンモニア溶液20mlと合わせ、水100mlで希釈し、DCMで抽出する。有機相を3回水で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。

収量: 1 g (理論値の72.8 %)

$C_{12}H_{13}IN_2O$ (M= 328.15)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 329 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 329

R_f 値: 0,35 (シリカゲル, cyc/EtOAc 1:1)

【0680】

20d 2-ピロリジン-1-イルメチル-5-トリメチルシラニルエチニル-ベンゾオキサゾール

実施例18bと同様にして5-ヨード-2-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾオキサゾール及びエチニル-トリメチル-シランから調製した。

収量: 0.5 g (理論値の91.6 %)

$C_{17}H_{22}N_2OSi$ (M= 298.46)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 299 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 299

R_f 値: 0.5 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

20e 5-エチニル-2-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾオキサゾール

実施例18cと同様にして2-ピロリジン-1-イルメチル-5-トリメチルシラニルエチニル-ベンゾオキサゾールから調製した。

収量: 0.265 g (理論値の69.9 %)

$C_{14}H_{14}N_2O$ (M= 226.28)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 227 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 227

R_f 値: 0.79 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 80:20:1)

20f 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾオキサゾール-5-イルエチニル)-キノリン

実施例18dと同様にして5-エチニル-2-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾオキサゾール及び2-プロモ-6-(4-クロロ-フェニル)-キノリンから調製した。

収量: 90 mg (理論値の13.9 %)

融点: 151-153°C

$C_{29}H_{22}ClN_3O$ (M= 463.97)

10

20

30

40

50

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 464/466 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 464/466

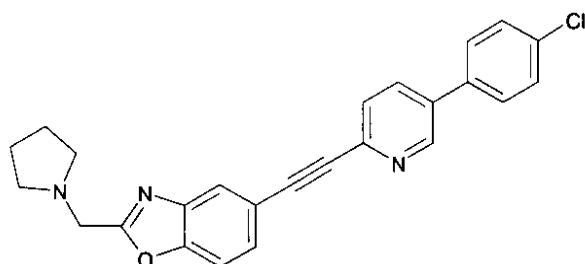
R_f 値: 0.53 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

実施例21

5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-2-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾオキサゾール

【0681】

【化302】



10

【0682】

THF10ml中の5-ヨード-2-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾオキサゾール260mg (0.792ミリモル)、5-(4-クロロ-フェニル)-2-エチニル-ピリジン171mg (0.8ミリモル)、テトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウム23mg (0.02ミリモル)、CuI 3.8mg (0.02ミリモル) 及びCs₂CO₃ 350mg (1.075ミリモル) の反応混合物をアルゴン雰囲気中で室温で14時間攪拌する。次いでその反応混合物を蒸発させ、残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH80:1) により精製する。

20

収量: 140 mg (理論値の42.7 %)

融点: 145°C

C₂₅H₂₀ClN₃O (M= 413.91)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 414/416 実測値: モルピーク (M+H)⁺: 414/416

R_f 値: 0.1 (シリカゲル, DCM/MeOH 50:1)

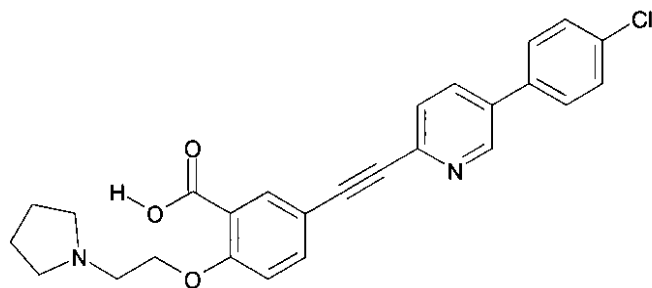
実施例22

5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-安息香酸

30

【0683】

【化303】



40

【0684】

1MのNaOH水溶液1.6mlをMeOH20ml中のメチル5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾエート (実施例3.4) 369mg (0.8ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を3時間にわたって70°Cに加熱する。それを1MのHCl 1.6mlと合わせ、真空中で蒸発させ、残渣を夫々の場合にMeOH20mlで2回同時蒸発させる。残渣を加熱しながらEtOHですり碎き、吸引濾過する。

収量: 340 mg (理論値の95.1 %)

C₂₆H₂₃ClN₂O₃ (M= 446.938)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 447/449

実測値: モルピーク (M+H)⁺: 447/449

HPLC 保持時間: 7.0 分 (方法 A)

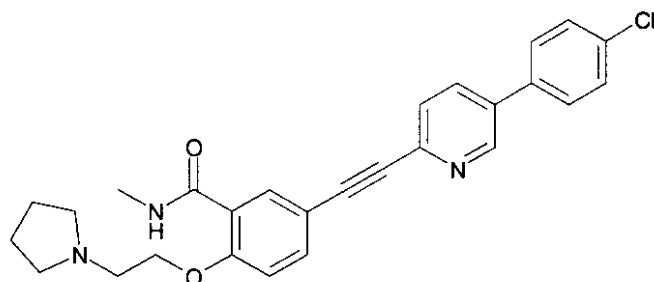
50

実施例22.1

5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-N-メチル-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアミド

【0685】

【化304】



【0686】

TBTU80mg (0.25ミリモル) 及びトリエチルアミン69 μ LをDMF5ml中の5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-安息香酸 (実施例22) 112mg (0.25ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌する。次いでメチルアミン31mg (1.0ミリモル) を添加し、攪拌を室温で更に2時間続ける。その混合物を真空で蒸発させ、残渣を希薄なNa₂CO₃溶液と合わせ、DCMで徹底的に抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM $\rightarrow$ DCM/MeOH/NH₃ 7:3:0.3) により精製する。

収量: 45 mg (理論値の39.1 %)

C₂₇H₂₆ClN₃O₂ (M= 459.980)

計算値: モルピーク (M+H)⁺: 460/462

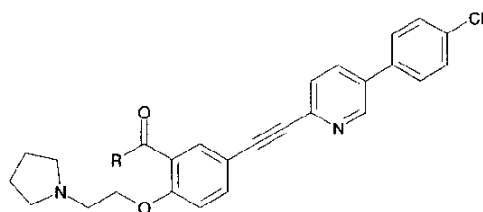
実測値: モルピーク (M+H)⁺: 460/462

HPLC 保持時間: 6.8 分 (方法 A)

下記の化合物を実施例22.1に記載されたようにして調製し、実施例22.5では、炭酸アンモニウムをアンモニア源として使用する。

【0687】

【化 3 0 5】



実施例	R	収率 (%)	実験式	質量 スペクトル	HPLC保持時間(分) (方法)
22.2		42.2	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	474/476 [M+H] ⁺	6.95 (A)
22.3		9.3	C ₃₂ H ₃₅ ClN ₄ O ₂	543/545 [M+H] ⁺	5.30 (A)
22.4		6.9	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	486/488 [M+H] ⁺	7.07 (A)
22.5		4.0	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₂	446/448 [M+H] ⁺	6.10 (A)

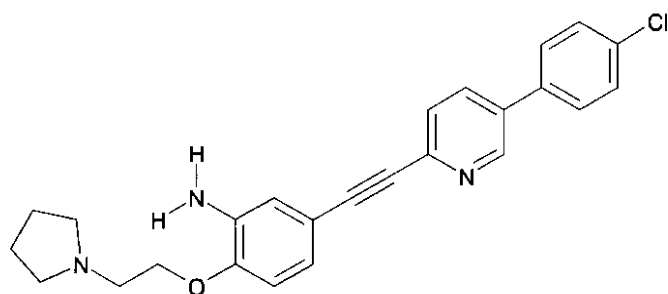
【 0 6 8 8】

実施例23

5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン

【 0 6 8 9】

【化 3 0 6】



【 0 6 9 0】

NaHCO₃ 200mg (2.5ミリモル) 及び塩化スズ(II)二水和物300mg (1.1ミリモル) をEtOAc 10ml中の5-(4-クロロ-フェニル)-2- [3-ニトロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル] -ピリジン (実施例3.13) 100mg (0.22ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を2時間還流する。反応を完結するために、NaHCO₃更に200mg (2.5ミリモル)、塩化スズ(II)二水和物300mg (1.1ミリモル) 及びMeOH1mlを添加し、その混合物を更に2時間還流する。冷却後、シリカゲル4gを添加し、溶媒を真空で除き、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM/MeOH/NH₃ 8:2:0.2) により精製する。

収量: 85 mg (理論値の39.1 %)

$C_{25}H_{24}ClN_3O$ (M= 417.943)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 418/420

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 418/420

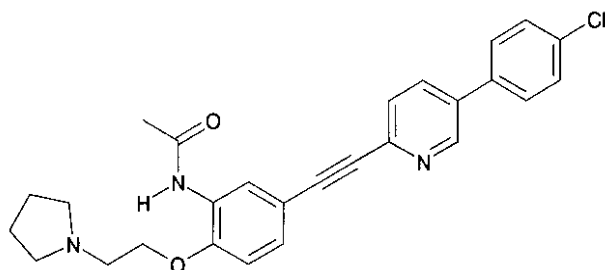
HPLC 保持時間: 7.1 分 (方法 A)

実施例23.1

N- [5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル] -アセトアミド

【0691】

【化307】



10

【0692】

無水酢酸16 μ L (170 μ モル) をDCM2ml中の5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン35mg (84 μ モル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で一夜攪拌し、次いで更に処理しないでシリカゲルによるクロマトグラフィー (勾配: EtOAc $\rightarrow$ EtOAc/MeOH/NH₃ 7:3:0.3) により精製する。

20

収量: 10 mg (理論値の26.0 %)

$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M= 459.980)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 460/462

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 460/462

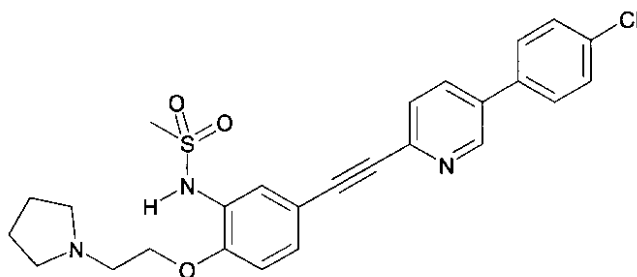
R_f 値: 0.55 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

実施例23.2

N- [5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル] -メタンスルホンアミド

【0693】

【化308】



30

【0694】

窒素雰囲気下で、メタンスルホン酸クロリド39 μ L (0.5ミリモル) をDCM10ml中の5- [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル] -2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン100mg (0.24ミリモル) 及びピリジン161 μ L (2ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌する。反応を完結するために、ピリジン更に160 μ L及びメタンスルホン酸クロリド39 μ Lを添加し、その混合物を一夜攪拌する。それを10%のNa₂CO₃溶液と合わせ、有機相を分離し、溶媒を真空で除く。残渣をHPLCにより精製する。

40

収量: 15 mg (理論値の13.0 %)

$C_{26}H_{26}ClN_3O_3S$ (M= 496.032)

計算値: モルピーク $(M+H)^+$: 496/498

実測値: モルピーク $(M+H)^+$: 496/498

HPLC 保持時間: 6.8 分 (方法 A)

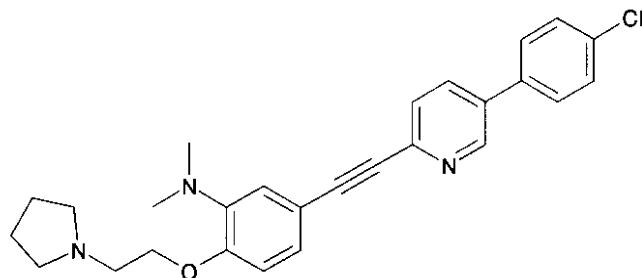
50

実施例23.3

〔5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル〕-ジメチル-アミン

【0695】

【化309】



10

【0696】

ホルマリン溶液（水中37%）180 μ L、 NaBH_3CN 63mg（1.0ミリモル）及び酢酸57 μ L（1.0ミリモル）をアセトニトリル5ml中の5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン100mg（0.24ミリモル）の溶液に添加し、その反応混合物を室温で一夜攪拌する。それを12%のHClで酸性にし、1時間にわたって激しく攪拌し、アルカリ性反応が得られるまで飽和 Na_2CO_3 溶液と合わせ、DCMで徹底的に抽出する。溶媒の除去後に、残渣をHPLCにより精製する。

20

収量：9 mg（理論値の8.4 %）

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}$ (M= 445.997)

計算値：モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$ ：446/448

実測値：モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$ ：446/448

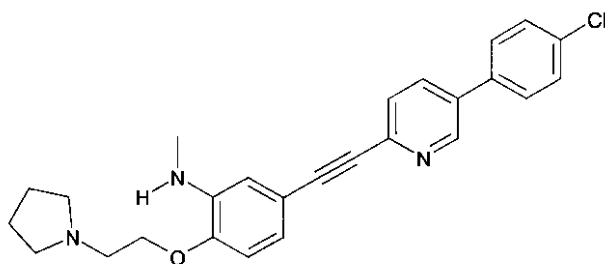
HPLC 保持時間：6.7 分（方法 A）

実施例23.4

〔5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル〕-メチル-アミン

【0697】

【化310】



30

【0698】

窒素雰囲気下で、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール178 μ L（1.35ミリモル）をDMF2ml中の5-〔5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イルエチニル〕-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン100mg（0.24ミリモル）の溶液に添加し、その反応混合物を60℃で5時間攪拌し、一夜にわたって室温に冷却する。次いで NaBH_4 32mg（0.85ミリモル）を添加し、その混合物を再度1時間にわたって60℃に加熱する。反応を完結するために、 NaBH_4 更に32mgを添加し、その混合物を更に4時間にわたって60℃に加熱する。冷却後、それを飽和 NaHCO_3 溶液と合わせ、EtOAcで徹底的に抽出し、有機相を MgSO_4 で乾燥させる。乾燥剤及び溶媒を除いた後、残渣をHPLCにより精製する。

40

収量：0.5 mg（理論値の0.5 %）

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$ (M= 431.970)

計算値：モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$ ：432/434

実測値：モルピーク $(\text{M}+\text{H})^+$ ：432/434

HPLC 保持時間：7.5 分（方法 A）

50

また、下記の化合物を上記実験部分に記載された方法により調製し得る。

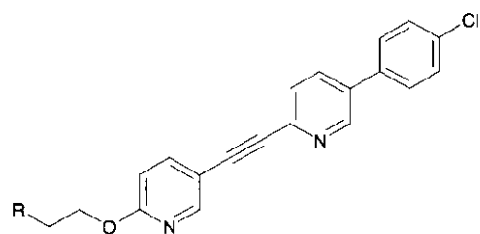
10

20

30

40

【化 3 1 1】



10

実施例	R
24.1	
24.2	
24.3	
24.4	
24.5	
24.6	
24.7	

20

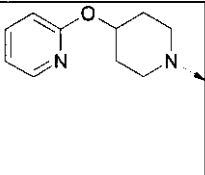
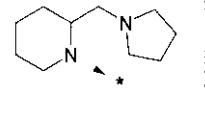
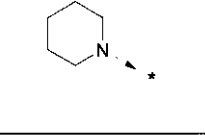
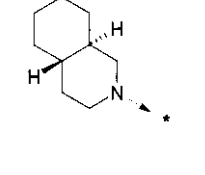
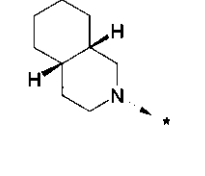
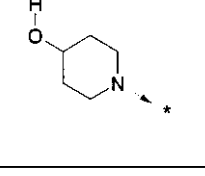
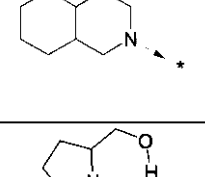
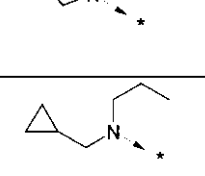
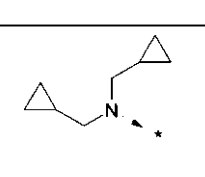
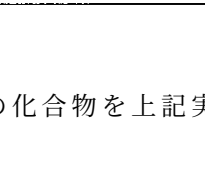
30

40

【0 7 0 0】

50

【化 3 1 2】

24.8	
24.9	
24.10	
24.11	
24.12	
24.13	
24.14	
24.15	
24.16	
24.17	

10

20

30

40

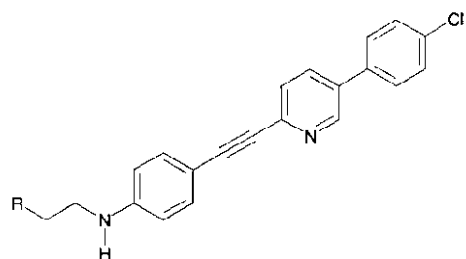
【0 7 0 1】

また、下記の化合物を上記実験部分に記載された方法により調製し得る。

【0 7 0 2】

50

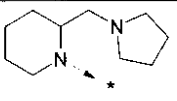
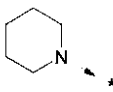
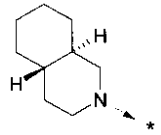
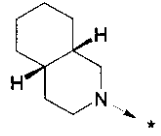
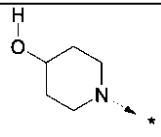
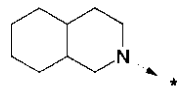
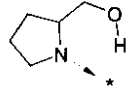
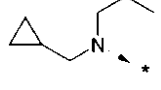
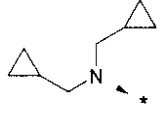
【化 3 1 3】



実施例	R
25.1	
25.2	
25.3	
25.4	
25.5	
25.6	
25.7	
25.8	

【0 7 0 3】

【化 3 1 4】

25.9	
25.10	
25.11	
25.12	
25.13	
25.14	
25.15	
25.16	
25.17	

10

20

30

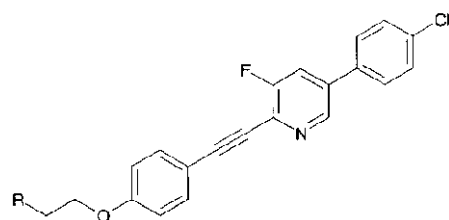
【0 7 0 4】

40

また、下記の化合物を上記実験部分に記載された方法により調製し得る。

【0 7 0 5】

【化 3 1 5】



10

実施例	R
26.1	
26.2	
26.3	
26.4	
26.5	
26.6	
26.7	
26.8	

20

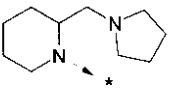
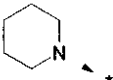
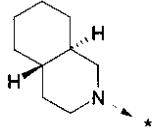
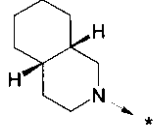
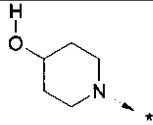
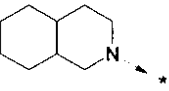
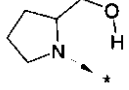
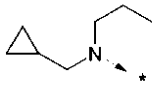
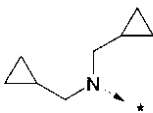
30

40

【 0 7 0 6】

50

【化 3 1 6】

26.9	
26.10	
26.11	
26.12	
26.13	
26.14	
26.15	
26.16	
26.17	

10

20

30

40

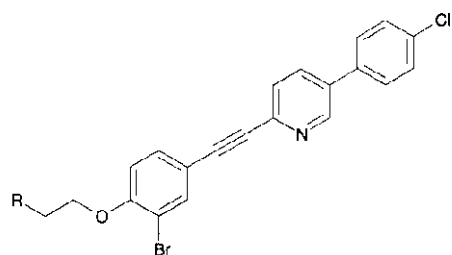
【0 7 0 7】

また、下記の化合物を上記実験部分に記載された方法により調製し得る。

【0 7 0 8】

50

【化 3 1 7】



10

実施例	R
27.1	
27.2	
27.3	
27.4	
27.5	
27.6	
27.7	
27.8	

20

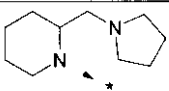
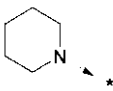
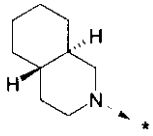
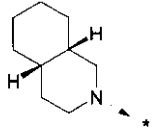
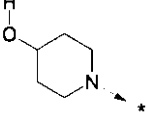
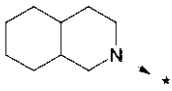
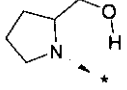
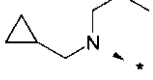
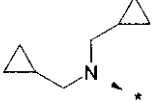
30

40

【0 7 0 9】

50

【化 3 1 8】

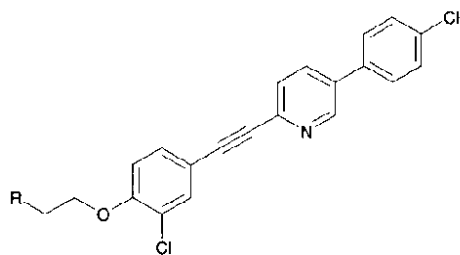
27.9	
27.10	
27.11	
27.12	
27.13	
27.14	
27.15	
27.16	
27.17	

【0 7 1 0】

また、下記の化合物を上記実験部分に記載された方法により調製し得る。

【0 7 1 1】

【化 3 1 9】



10

実施例	R
28.1	
28.2	
28.3	
28.4	
28.5	
28.6	
28.7	
28.8	

20

30

40

【 0 7 1 2】

50

【化 3 2 0】

28.9	
28.10	
28.11	
28.12	
28.13	
28.14	
28.15	
28.16	
28.17	

10

20

30

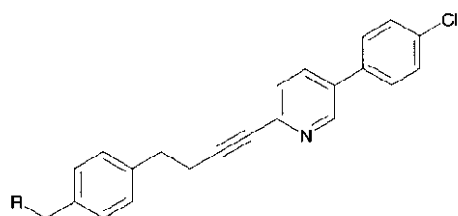
【0 7 1 3】

40

また、下記の化合物を上記実験部分に記載された方法により調製し得る。

【0 7 1 4】

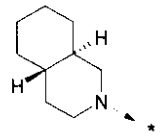
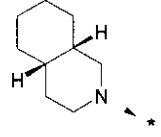
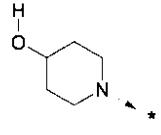
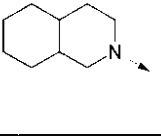
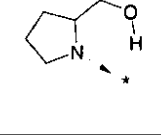
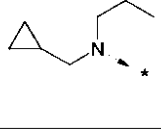
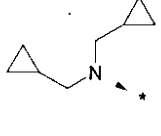
【化 3 2 1】



実施例	R
29.1	
29.2	
29.3	
29.4	
29.5	
29.6	
29.7	
29.8	

【0 7 1 5】

【化 3 2 2】

29.9	
29.10	
29.11	
28.12	
29.13	
29.14	
29.15	

10

20

30

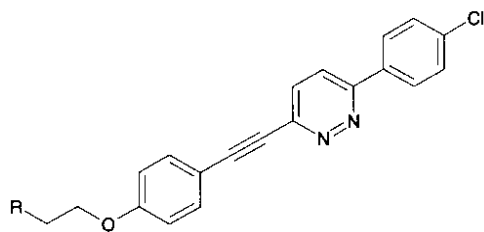
【0 7 1 6】

また、下記の化合物を上記実験部分に記載された方法により調製し得る。

40

【0 7 1 7】

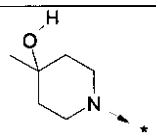
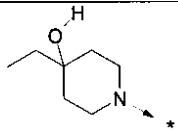
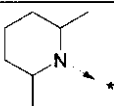
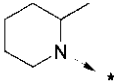
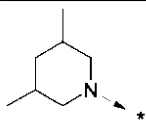
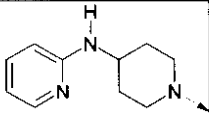
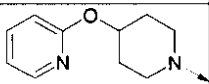
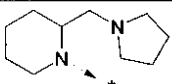
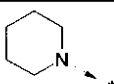
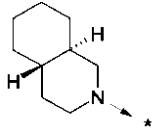
【化 3 2 3】



実施例	R
30.1	

【 0 7 1 8】

【化 3 2 4】

30.2	
30.3	
30.4	
30.5	
30.6	
30.7	
30.8	
30.9	
30.10	
30.11	

10

20

30

40

【0 7 1 9】

50

【化 3 2 5】

30.12	
30.13	
30.14	
30.15	
30.16	
30.17	

10

20

【0 7 2 0】

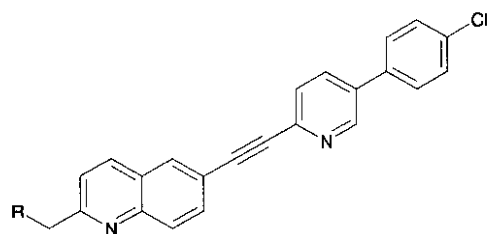
また、下記の化合物を上記実験部分に記載された方法により調製し得る。

30

40

【0 7 2 1】

【化 3 2 6】



10

実施例	R
31.1	
31.2	

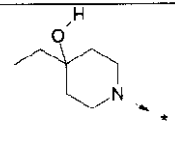
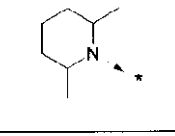
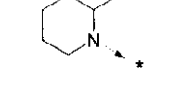
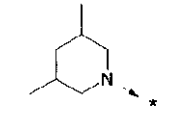
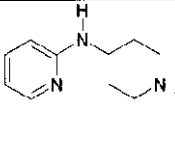
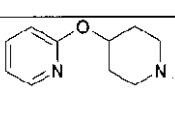
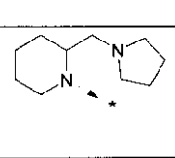
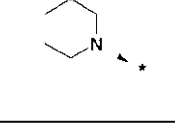
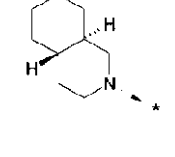
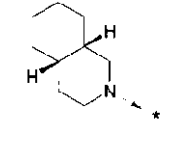
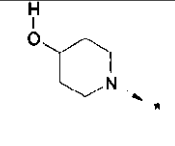
20

30

40

【0 7 2 2】

【化 3 2 7】

31.3	
31.4	
31.5	
31.6	
31.7	
31.8	
31.9	
31.10	
31.11	
31.12	
31.13	

【 0 7 2 3】

10

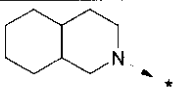
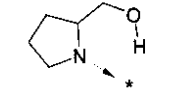
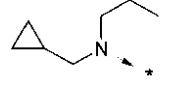
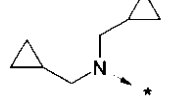
20

30

40

50

【化 3 2 8】

31.14	
31.15	
31.16	
31.17	

10

【 0 7 2 4】

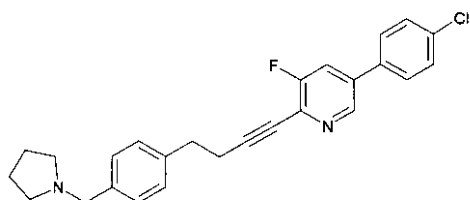
また、実施例32～32.12の化合物を上記実験部分に記載された方法により調製し得る。

20

【 0 7 2 5】

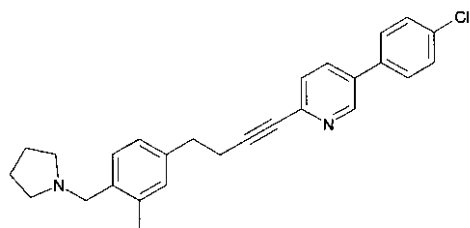
【化 3 2 9】

実施例 32



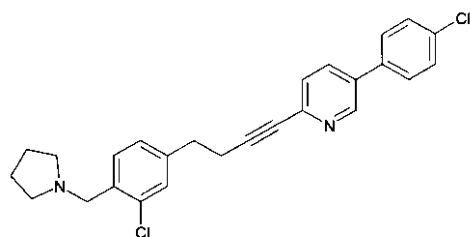
30

実施例 32.1



40

実施例 32.2

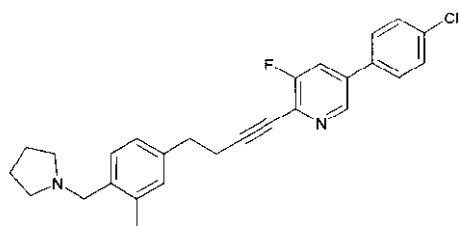


50

【0726】

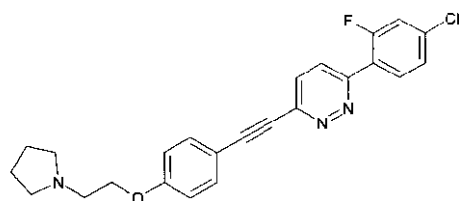
【化330】

実施例 32.3



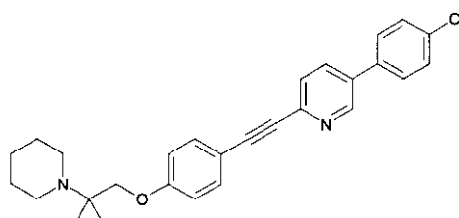
10

実施例 32.4



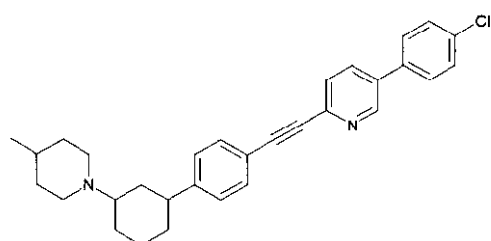
20

実施例 32.5



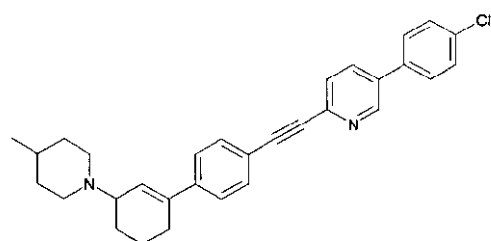
30

実施例 32.6



40

実施例 32.7

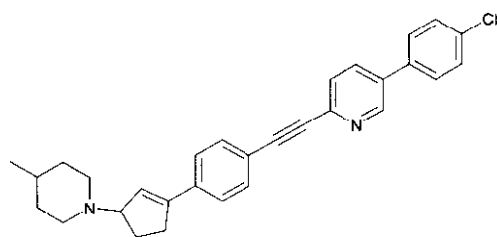


【0727】

50

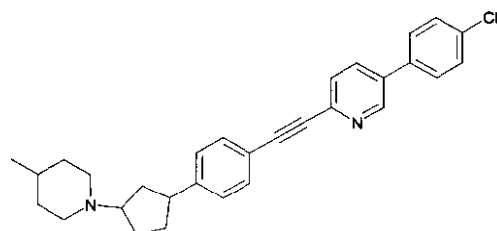
【化 3 3 1】

実施例 32.8



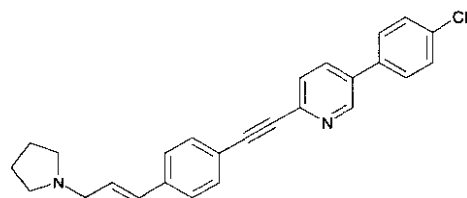
10

実施例 32.9



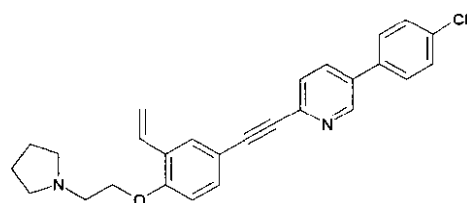
20

実施例 32.10



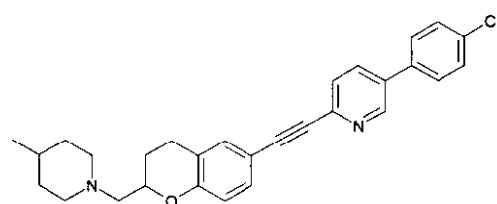
30

実施例 32.11



40

実施例 32.12



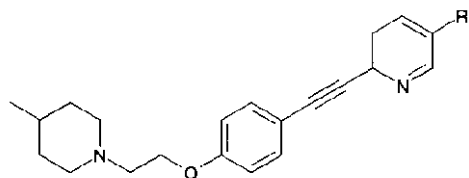
【0 7 2 8】

また、下記の化合物を上記実験部分に記載された方法により調製し得る。

【0 7 2 9】

50

【化 3 3 2】



実施例	R
33.1	
33.2	
33.3	
33.4	
33.5	
33.6	
33.7	
33.8	
33.9	
33.10	

10

20

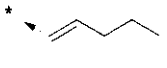
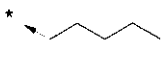
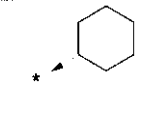
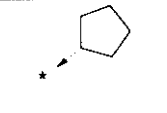
30

40

【0 7 3 0】

50

【化 3 3 3】

33.11	
33.12	
33.13	
33.14	

10

【0 7 3 1】

MCH-受容体拮抗活性を測定するための或る試験方法が今記載される。加えて、例えば、Hoogduijn Mら著“メラニン濃縮ホルモン及びその受容体はヒトの皮膚中で発現され、機能性である”, Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701により記載されているような、cAMP生成のMCH-受容体媒介抑制を抑制することにより、またKarlsson OP及びL ofas S.著“表面プラスモン共鳴バイオセンサーにおける適用のためのGプロテイン結合受容体のフロー媒介表面上の再生”, Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138により記載されているような、プラスモン共鳴による拮抗物質の存在下のMCH受容体へのMCHの結合のバイオセンサリー測定による、当業者に知られているその他の試験方法が使用される。MCH受容体に対する拮抗活性のその他の試験方法が前記文献及び特許書類に含まれ、使用される試験方法の記載がこの出願に含まれる。

20

MCH-1受容体結合試験

方法： hMCH-1Rトランスフェクト細胞へのMCH結合

種： ヒト

試験細胞： CHO/Gアルファ16細胞に安定にトランスフェクトされたhMCH-1R

30

結果： IC50値

シリンジ（ニードル0.6x25mm）を使用して、ヒトhMCH-1Rで安定にトランスフェクトされたCHO/Gアルファ16細胞からの膜を再懸濁させ、試験緩衝液（50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM EGTA、pH 7.00; 0.1% ウシ血清アルブミン（無プロテアーゼ）、0.021% バシトラシン、1 µg/mlのアプロチニン、1 µg/mlのロイペプチン及び1 µMのホスホルアミドン）中で5～15 µg/mlの濃度に希釈する。

この膜フラクション（タンパク質1～3 µgを含む）200マイクロリットルを250マイクロリットルの最終容積で100pMの¹²⁵I-チロシルメラミン濃縮ホルモン（NENから商業上得られる¹²⁵I-MCH）及び次第に増大する濃度の試験化合物とともに周囲温度で60分間インキュベートする。そのインキュベーション後に、細胞ハーベスターを使用してその反応液を0.5%PEI処理ガラス繊維フィルター（GF/B、ユニフィルター・パッカー）により濾過する。次いでフィルターに保持された膜結合放射能を測定装置（パッカーのトップカウンタ）中でシンチレーター物質（パッカー・マイクロシント20）の添加後に測定する。

40

非特異的結合をインキュベーション期間中の1マイクロモルのMCHの存在下で結合された放射能と定義する。

濃度結合曲線の分析を一つの受容体結合部位の仮定のもとに行なう。

標準：

非標識MCHは0.06～0.15nMのIC50値で受容体結合について標識¹²⁵I-MCHと競合する。

ラジオリガンドのKD値は0.156nMである。

【0 7 3 2】

50

MCH-1受容体結合Ca²⁺動態化試験方法： ヒトMCH(FLIPR³⁸⁴)によるカルシウム動態化試験

種： ヒト

試験細胞： hMCH-R1で安定にトランスフェクトされたCHO/Gアルファ16細胞

結果： 1 回目の測定：基準 (MCH 10⁻⁶M) の刺激%

2 回目の測定：pKB値

試薬： HBSS(10x) (ギブコ)

HEPES緩衝液(1M) (ギブコ)

プルロニックF-127 (モレキュラー・プローブス)

Fluo-4 (モレキュラー・プローブス) 10

プロベネシド (シグマ)

MCH (ビーチャム)

ウシ血清アルブミン (セルバ)

(無プロテアーゼ)

DMSO (セルバ)

ハムのF12 (バイオウィッテーカー)

FCS (バイオウィッテーカー)

L-グルタミン (ギブコ)

ハイグロマイシン B (ギブコ)

PENStrep (バイオウィッテーカー) 20

ゼオシン (インビトロゲン)

【0733】

クローンCHO/Gアルファ16hMCH-R1細胞をハムのF12細胞培地 (L-グルタミン; バイオウィッテーカー; カタログ番号: BE12-615Fを含む) 中で培養する。これは500ml当り10% FCS、1% PENStrep、L-グルタミン (200mM原液) 5ml、ハイグロマイシン B (PBS中50mg/ml) 3ml及びゼオシン (100 µg/mlの原液) 1.25mlを含む。実験の1日前に、細胞をキャピティ当り2500細胞の密度で384-ウェル・マイクロタイタ・プレート (コスターによりつくられた、透明ベースを備えた黒色の壁付き) に塗布し、上記培地中で37℃、5%のCO₂及び95%の相対湿度で一夜培養する。実験の日に、細胞を細胞培地 (2mM Fluo-4及び4.6mM プロベネシドが添加された) とともに37℃で45分間インキュベートする。蛍光色素を仕込んだ後、細胞をハanks緩衝液 (1xHBSS、20mM HEPES) で4回洗浄し、これを0.07%のプロベネシドと合わせる。試験物質をハanks緩衝液中で希釈し、2.5%のDMSOと合わせる。非刺激細胞のバックグラウンド蛍光をFLIPR³⁸⁴装置 (モレキュラー・デバイズ; 励起波長: 488nm; 発光波長: バンドパス510~570nm) 中で最後の洗浄工程の5分後に384-ウェル・マイクロタイタ・プレート中で物質の存在下で測定する。細胞を刺激するために、MCHを0.1%のBSAを含むハanks緩衝液中で希釈し、最後の洗浄工程の35分後に384-ウェル細胞培養プレートにピペットで入れ、次いでMCH-刺激蛍光をFLIPR³⁸⁴装置中で測定する。 30

【0734】

データ分析:

1 回目の測定: 細胞のCa²⁺動態化を相対的蛍光のピーク-バックグラウンドとして測定し、基準 (MCH 10⁻⁶M) の最大シグナルの%として表す。この測定は試験物質の可能な拮抗作用を同定するのに利用できる。 40

2 回目の測定: 細胞のCa²⁺動態化を相対的蛍光のピーク-バックグラウンドとして測定し、基準 (MCH 10⁻⁶M; シグナルが100%に標準化される) の最大シグナルの%として表す。試験物質 (特定濃度) を用い、また用いない、MCH用量活性曲線のEC50値をグラフパッド・プリズム2.01曲線プログラムによりグラフで測定する。MCHアンタゴニストはMCH刺激曲線をプロットされたグラフで右にシフトさせる。

抑制をpKB値として表す:

$$pKB = \log \left(\frac{EC_{50}(\text{試験物質} + \text{MCH})}{EC_{50}(\text{MCH})} - 1 \right) - \log c(\text{試験物質})$$

本発明の化合物 (それらの塩を含む) は、上記試験でMCH-受容体拮抗活性を示す。上記 50

MCH-1受容体結合試験を使用して、拮抗活性を約 10^{-10} ～ 10^{-5} M、特に 10^{-9} ～ 10^{-6} Mの用量範囲で得る。

上記MCH-1受容体結合試験を使用して、下記のIC50値を測定した。

【0735】

下記の実施例の化合物	物質の名称	IC50値
1.8	5-(4-ブromo-フェニル)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルエチニル]-ピリジン	8nM
1.3	(2-{ {4-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-ピリジン-2-イルエチニル]-フェノキシ} }-エチル)-ジエチル-アミン	74nM

10

【0736】

製剤の幾つかの実施例が以下に記載され、“活性物質”という用語は本発明の一種以上の化合物（それらの塩を含む）を表す。記載された一種以上の活性物質との組み合わせの一つの場合、“活性物質”という用語はまた追加の活性物質を含む。

実施例 A

活性物質1mgを含む粉末吸入用のカプセル

組成：

粉末吸入用の1カプセルは下記の成分を含む。

活性物質	1.0mg
ラクトース	20.0mg
硬質ゼラチンカプセル	<u>50.0mg</u>
	71.0mg

20

調製の方法：

活性物質を吸入に必要とされる粒子サイズに粉砕する。粉砕された活性物質をラクトースと均一に混合する。その混合物を硬質ゼラチンカプセルに詰める。

実施例 B

活性物質1mgを含むレスピマツト（登録商標）用の吸入可能な溶液

組成：

1回のスプレーは下記の成分を含む。

活性物質	1.0mg
塩化ベンザルコニウム	0.002mg
エデト酸二ナトリウム	0.0075mg
添加精製水	15.0 μ l

30

調製の方法：

活性物質及び塩化ベンザルコニウムを水に溶解し、レスピマツト（登録商標）カートリッジに詰める。

【0737】

実施例 C

活性物質1mgを含むネブライザー用の吸入可能な溶液

組成：

1個のバイアルは下記の成分を含む。

活性物質	0.1g
塩化ナトリウム	0.18g
塩化ベンザルコニウム	0.002g
添加精製水	20.0ml

40

調製の方法：

活性物質、塩化ナトリウム及び塩化ベンザルコニウムを水に溶解する。

実施例 D

50

活性物質1mgを含む噴射剤型計量用量エアロゾル

組成：

1回のスプレーは下記の成分を含む。

活性物質	1.0mg
レシチン	0.1%
添加噴射剤ガス	50.0 μ l

調製の方法：

微粉碎された活性物質をレシチン及び噴射剤ガスの混合物中で均一に懸濁させる。その懸濁物を計量弁を備えた加圧容器に移す。

【0738】

10

実施例 E活性物質1mgを含む鼻スプレー

組成：

活性物質	1.0mg
塩化ナトリウム	0.9mg
塩化ベンザルコニウム	0.025mg
エデト酸二ナトリウム	0.05mg
添加精製水	0.1ml

調製の方法：

活性物質及び賦形剤を水に溶解し、相当する容器に移す。

20

実施例 F5ml当り活性物質5mgを含む注射溶液

組成：

活性物質	5mg
グルコース	250mg
ヒト血清アルブミン	10mg
グリコフロール	250mg
注射用の水、添加	5ml

調製：

グリコフロール及びグルコースを注射用の水(WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、活性成分を加熱しながら溶解し、WfIを特定容積まで補給し、窒素ガスの下でアンプルに移す。

30

【0739】

実施例 G20ml当り活性物質100mgを含む注射溶液

組成：

活性物質	100mg
リン酸二水素一カリウム	
=KH ₂ PO ₄	12mg
リン酸水素二ナトリウム	
=Na ₂ HPO ₄ · 2H ₂ O	2mg
塩化ナトリウム	180mg
ヒト血清アルブミン	50mg
ポリソルベート80	20mg
注射用の水、添加	20ml

調製：

ポリソルベート80、塩化ナトリウム、リン酸二水素一カリウム及びリン酸水素二ナトリウムを注射用の水(WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、活性成分を加熱しながら溶解し、WfIを特定容積まで補給し、アンプルに移す。

40

実施例 H

50

活性物質10mgを含む凍結乾燥製剤

組成：

活性物質	10mg
マンニトール	300mg
ヒト血清アルブミン	20mg

調製：

マンニトールを注射用の水(WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、活性成分を加熱しながら溶解し、WfIを特定容積まで補給し、バイアルに移し、凍結乾燥する。

凍結乾燥製剤用の溶媒：

ポリソルベート80＝トウイーン80	20mg	10
マンニトール	200mg	
注射用の水、添加	10ml	

調製：

ポリソルベート80及びマンニトールを注射用の水(WfI)に溶解し、アンプルに移す。

【0740】

実施例 I活性物質20mgを含む錠剤

組成：

活性物質	20mg	
ラクトース	120mg	20
トウモロコシ澱粉	40mg	
ステアリン酸マグネシウム	2mg	
ポビドンK25	18mg	

調製：

活性物質、ラクトース及びトウモロコシ澱粉を均一に混合し、ポビドンの水溶液で造粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、錠剤プレス中で圧縮する。錠剤の重量200mg。

実施例 J活性物質20mgを含むカプセル

組成：

活性物質	20mg	30
トウモロコシ澱粉	80mg	
高度に分散されたシリカ	5mg	
ステアリン酸マグネシウム	2.5mg	

調製：

活性物質、トウモロコシ澱粉及びシリカを均一に混合し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、その混合物をカプセル充填機中でサイズ3硬質ゼラチンカプセルに詰める。

【0741】

実施例 K活性物質50mgを含む座薬

組成：

活性物質	50mg	40
硬質脂肪（アデプス・ソリダス）充分な量添加	1700mg	

調製：

硬質脂肪を約38℃で融解し、粉碎された活性物質を融解された硬質脂肪中に均一に分散させ、約35℃に冷却した後、それを冷却金型に注入する。

実施例 L1ml当り活性物質10mgを含む注射溶液

組成：

活性物質	10mg	
マンニトール	50mg	50

ヒト血清アルブミン	10mg
注射用の水、添加	1ml

調製：

マンニトールを注射用の水(WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、活性成分を加熱しながら溶解し、WfIを特定容積まで補給し、窒素ガスの下でアンプルに移す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 213/85 (2006.01)
 C 0 7 D 213/55 (2006.01)
 C 0 7 D 213/64 (2006.01)
 C 0 7 D 401/06 (2006.01)
 C 0 7 D 453/02 (2006.01)
 C 0 7 D 213/74 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 487/08 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 213/57 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 213/48 (2006.01)
 C 0 7 D 213/42 (2006.01)
 C 0 7 D 495/04 (2006.01)
 C 0 7 D 471/10 (2006.01)
 C 0 7 D 487/10 (2006.01)
 C 0 7 D 471/08 (2006.01)
 C 0 7 D 333/16 (2006.01)
 C 0 7 D 241/12 (2006.01)
 C 0 7 D 213/75 (2006.01)
 C 0 7 D 215/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/06 (2006.01)
 C 0 7 D 213/56 (2006.01)
 C 0 7 D 213/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4418 (2006.01)
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 C 0 7 D 239/26 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4409 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 A 6 1 K 31/529 (2006.01)
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 K 31/527 (2006.01)
 A 6 1 K 31/46 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)

F I

C 0 7 D 213/85
 C 0 7 D 213/55
 C 0 7 D 213/64
 C 0 7 D 401/06
 C 0 7 D 453/02
 C 0 7 D 213/74
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 487/08
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 Z
 C 0 7 D 213/57
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 213/48
 C 0 7 D 213/42
 C 0 7 D 495/04 1 0 8
 C 0 7 D 471/10 1 0 3
 C 0 7 D 471/10
 C 0 7 D 487/10
 C 0 7 D 471/08
 C 0 7 D 471/10 1 0 1
 C 0 7 D 333/16
 C 0 7 D 241/12
 C 0 7 D 213/75
 C 0 7 D 215/12
 C 0 7 D 413/06
 C 0 7 D 213/56
 C 0 7 D 213/40
 A 6 1 K 31/4418
 A 6 1 K 31/505
 C 0 7 D 239/26
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/4427
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/529
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/527
 A 6 1 K 31/46
 A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/46
 A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/47

A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/10
C 0 7 D 213/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
C 0 7 D 213/65 (2006.01)	A 6 1 P 13/02
C 0 7 D 213/53 (2006.01)	A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	C 0 7 D 213/36
	C 0 7 D 213/65
	C 0 7 D 213/53
	A 6 1 P 5/00

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ミューラー シュテファン ゲオルグ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン メールツェルシュトラッセ 1 3

(72)発明者 シュテンカンフ ディルク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ボニファッツ ローハー ヴェーク 8

(72)発明者 アールント キルシュテン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ローパッハヴェーク 2 2

(72)発明者 ロート ゲラルト ユールゲン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ アカジーンヴェーク 4 7

(72)発明者 ロッツ ラルフ リヒャルト ヘルマン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 3 シェンマーホーフェン シュールスレールシュトラッセ 2 8

(72)発明者 レーマン リンツ トルシュテン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 1 6 オッホゼンハウゼン アマイゼンベルク 1

(72)発明者 レンター マルティン

ドイツ連邦共和国 8 9 0 7 3 ウルム プロメナーデ 2 3

(72)発明者 ルシュテンベルガー フィリップ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン メールツェルシュトラッセ 8

(72)発明者 ルドルフ クラウス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン エーシュヴェーク 1 1

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2001-509504 (JP, A)

特開昭60-034940 (JP, A)

米国特許第05856510 (US, A)
米国特許第05622954 (US, A)
特開平10-195063 (JP, A)
特開2002-167382 (JP, A)
国際公開第97/045402 (WO, A1)
国際公開第00/015213 (WO, A1)
米国特許出願公開第2002/0019370 (US, A1)
特開2002-003370 (JP, A)
国際公開第01/082925 (WO, A1)
特表2005-508313 (JP, A)
特表2005-501091 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

REGISTRY/CAPLUS(STN)