

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-501246

(P2006-501246A)

(43) 公表日 平成18年1月12日(2006.1.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 209/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 209/14 C S P	4 C O 6 3
<b>A61K 31/4045 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4045	4 C O 6 4
<b>A61K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	4 C O 8 6
<b>A61K 31/444 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/444	4 C 2 O 4
<b>A61K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 153 頁) 最終頁に続く		

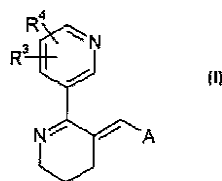
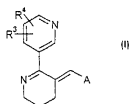
(21) 出願番号	特願2004-531954 (P2004-531954)	(71) 出願人	501494104
(86) (22) 出願日	平成15年8月29日 (2003. 8. 29)		メモリー・ファーマシューティカルズ・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月19日 (2005. 4. 19)		MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/027164		アメリカ合衆国07645ニュージャージー州モントベイル、フィリップス・パークウェイ100番
(87) 国際公開番号	W02004/019943	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成16年3月11日 (2004. 3. 11)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	60/406, 981	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成14年8月30日 (2002. 8. 30)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 神経変性疾患の治療において有用なアナバセイン誘導体

## (57) 【要約】

本発明の化合物は、下記式(I)

【化1】

[式中、A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は本明細書に定義されたものである。

]

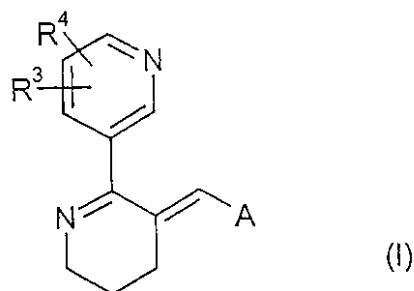
であり、ニコチン受容体のリガンドとして有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 I :

## 【化 1】



10

[式中、Aは、

(a)フェニル又はピリジルであり、各々0、S、又はN環原子を含む5～7員のヘテロ環式環により置換され、及び任意に更にN環原子を含み、ここで当該ヘテロ環式環は、完全に不飽和、部分的に飽和又は完全に飽和であり、並びに未置換であるか、又は1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～14個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するAr-アルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するHet-アルキル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくはは複数回、置換され、ここで当該ヘテロ環式環は、1～3個の炭素原子を有する二価のアルキレン基により架橋されてもよく、

20

30

ここで当該フェニル又はピリジルは、場合により更に、ハロゲン、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、及び/又はそれらの組合せから選択された1又は複数の置換基により置換され、並びに

ここで当該5～7員のヘテロ環式環は、場合により、各々の場合において5～10個の環原子を含み並びに当該ヘテロアリアル基が、各々0、S、及びNから選択された1～3個のヘテロ原子を含むアリアル基又はヘテロアリアル基に縮合され、並びにここで当該アリアル基又はヘテロアリアル基は、場合により、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～14個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するAr-アルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するHet-アルキル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Het及びそれらの組合せにより、1もしくはは複数回、置換され、

40

(b)フェニル又はピリジルであり、各々の場合において、各々0、S、及びNから選択された1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロ環式環に縮合され、二環式基を形成し、ここで当該縮合されたヘテロ環式環は、完全に不飽和、部分的に飽和又は完全に飽和であり、並びにここで当該二環式基は、未置換であるか、又は1～8個の炭素原子を有するアルキル、

50

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～14個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、Ar、Het、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するAr-アルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するHet-アルキル、当該アリアル部分がハロゲン、C<sub>1-8</sub>-アルキル、C<sub>1-8</sub>-アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、ヒドロキシル、フェノキシ、ベンジルオキシ、又はそれらの組合せにより置換され得る7～15個の炭素原子を有するアロイルにより、1もしくは複数回、置換され、

ここで当該フェニルもしくはピリジル及び/又は縮合された5～7員のヘテロ環式環は、場合により更に、ハロゲン、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ及び/又はなど又はそれらの組合せから選択された1又は複数の置換基により置換され、並びに

ここで当該5～7員のヘテロ環式環は、場合により、各々の場合において5～10個の環原子を含む別のアリアル基又はヘテロアリアル基と縮合され、及びここで当該ヘテロアリアル基は、各々O、S、及びNから選択された1～3個のヘテロ原子を含み、ここで当該アリアル基又はヘテロアリアル基は、場合により、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～14個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するAr-アルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するHet-アルキル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され、又は

(c)チエニル、ピロリル、ジチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル又はイソチアゾリルであり、各々未置換であるか、又は1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～14個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するAr-アルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するHet-アルキル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され、

ここで当該チエニル、ピロリル、ジチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、又はイソチアゾリル基は、場合により、各々の場合において5～10個の環原子を含む別のアリアル基又はヘテロアリアル基に縮合され、及びここでヘテロアリアル基は、各々O、S、及びNから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、及びここで当該アリアル基又はヘテロアリアル基は、場合により、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～14個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するAr-アルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するHet-アルキル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され；

10

20

30

40

50

$R^1$  及び  $R^2$  は、各々独立して、H、1～8個の炭素原子を有するアルキル又は6～14個の炭素原子を有するアリールであり；

$R^3$  及び  $R^4$  は、各々独立して、H、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、又はハロゲンであり；

$R^5$  及び  $R^6$  は、各々独立して、H、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～14個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、Ar、Het、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するA 10  
r-アルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するHet-アルキルであり；

Arは、6～14個の炭素原子を含むアリール基であり、これは、未置換であるか、もしくは1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、ハロゲン、アルキル部分が各々1～8個のC原子を有するジアルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、1～8個のC原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個のC原子を有するハロゲン化アルコキシ、1～8個のC原子を有するヒドロキシアルキル、2～8個のC原子を有するヒドロキシアルコキシ、3～8個のC原子を有するアルケニルオキシ、1～8個のC原子を有するアルキルチオ、1～8個のC原子を有するアルキルスルフィニル、1～8個のC原子を有するアルキルスルホニル、1～8個のC原子を有するモノアルキルアミノ、シクロアルキル 20  
基が3～10個のC原子を有し及び任意に置換されたシクロアルキルアミノ、6～10個の炭素原子を有するアリール、当該アリール部分が6～14個の炭素原子を有し及び場合により置換されたアリールオキシ、当該アリール部分が6～14個の炭素原子を有し及び場合により置換されたアリールチオ、シクロアルキル基が3～10個のC原子を有し及び場合により置換されたシクロアルキルオキシ、スルホ、スルホニルアミノ、アシルアミド、アシルオキシ又はそれらの組合せにより、1又は複数回、置換され、；並びに

Hetは、ヘテロ環式基であり、これは完全に飽和、部分的に飽和又は完全に不飽和であり、ここで少なくとも1個の環原子は、N、O又はS原子である5～14個の環原子を有し、これは、ハロゲン、6～14個の炭素原子を有し及び場合により置換されたアリール、例えば、1～8個のC原子を有するアルキル、1～8個のC原子を有するアルコキシ、シアノ、トリフル 30  
ルオロメチル、ニトロ、オキソ、アミノ、1～8個のC原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が1～8個のC原子を有するジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより、1又は複数回、置換されている。]

で表される化合物；又はそれらの薬学的に許容される塩。

#### 【請求項2】

Aが、ピロリル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ピラゾリル、インダゾリル、フェニル又はインドリルであり、これは各々の場合において、未置換であるか、又は1～8個のC原子を有するアルキル、1～8個のC原子を有するアルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、オキシド、2～8個のC原子を有するアルコキシカルボニル、1～8個のC原子を有するアルキル-スルホニル、Ar、Ar-CO-、Ar-スルホニル、Ar-O-、アルキレン基は1～8個のC原子を有するAr-アルキル-O-、Ar-チオ、ヘテロ、シアノ、トリフル 40  
ルオロメチル、1～8個のC原子を有するハロゲン化-アルキル、1～8個のC原子を有するハロゲン化-アルコキシ、アミノ、1～8個のC原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が1～8個のC原子を有するジアルキルアミノ、ヒドロキシル、1～8個のC原子を有するヒドロキシアルキル、2～8個のC原子を有するヒドロキシアルコキシ、アシル、1～8個のC原子を有するアルキルチオ、1～8個のC原子を有するアルキルスルフィニル、アシルアミド、及びアシルオキシにより置換されている、請求項1記載の化合物。

#### 【請求項3】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置 50

換された、ジヒドロベンゾフラニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルもしくはそれらの組合せにより置換された、ジヒドロベンゾジオキシニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルもしくはそれらの組合せにより置換された、クロマニルである、請求項1記載の化合物。

10

【請求項6】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルもしくはそれらの組合せにより置換された、ジヒドロベンゾジオキセピニルである、請求項1記載の方法。

【請求項7】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルもしくはそれらの組合せにより置換された、インドリルである、請求項1記載の化合物。

20

【請求項8】

Aが、ヘテロ環式基により置換されたフェニルであり、ここでAが更に、未置換、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $-COR^5$ 、もしくはそれらの組合せにより置換されている、請求項1記載の化合物。

【請求項9】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換されている、ベンゾオキサジニルである、請求項1記載の化合物。

30

【請求項10】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換された、インダゾリルである、請求項1記載の化合物。

【請求項11】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換された、ベンゾイミダゾリルである、請求項1記載の化合物。

40

【請求項12】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、Arもしくはそれらの組合せにより置換された、フェニルピペラジニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項13】

50

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換された、ベンゾチアゾリルである、請求項1記載の化合物。

【請求項14】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、未置換又はハロゲン、ハロゲン化アルキルもしくはハロゲン化アルコキシにより置換されたアリール、未置換又はハロゲン、ハロゲン化アルキル、もしくはハロゲン化アルコキシにより置換されたアリールアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換された、ピロリルである、請求項1記載の化合物。

10

【請求項15】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、未置換又はハロゲン、ハロゲン化アルキル、もしくはハロゲン化アルコキシにより置換されたAr、未置換又はハロゲン、ハロゲン化アルキル、もしくはハロゲン化アルコキシにより置換されたアリールアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換された、ピラゾリルである、請求項1記載の化合物。

20

【請求項16】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換された、ジアザピシクロヘプチルである、請求項1記載の化合物。

【請求項17】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換された、ベンゾジオキソリルである、請求項1記載の化合物。

30

【請求項18】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換された、ジヒドロベンゾジオイニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項19】

$R^3$ 及び $R^4$ が各々Hである、請求項1記載の化合物。

40

【請求項20】

前記化合物が、

3-キノリン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-キノリン-3-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(3,4-ジヒドロキノリン-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-4-イルメチレン)]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1H-インドール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

50

- 3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル ;
- 3-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1H-インドール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(6-ベンジルオキシ-2H-ピロロ[3,3-c]ピリジン-1-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-メチル-1H-インドール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3H-イミダゾール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-メチル-1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(6-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(7-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(2-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- [5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)ベンゾフラン-2-イル]フェニルメタノン ;
- 6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)クロメン-2-オン ;
- 3-(5'-プロモ-1H,1'H-[2,2']ビピロリル-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-1H-チオフエン-2-カルボン酸ジヒドロクロリド ;
- 3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-[5-(4-プロモフェニル)-チオフエン-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-[1-メタンスルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(チオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(ベンゾフラン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(5-プロピルチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(5-ブロモチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒ

- ドロクロリド ;
- 3-(5-メチルチオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(4-プロモチオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 4-[5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)チオフェン-2-イル]フェノールジヒドロプロミド ;
- 3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(チオフェン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ; 10
- 3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(2,2-ジメチルクロマン-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ; 20
- 3-(7-メトキシベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-プロモ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-2-ニトロフェノール ;
- 3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)シンノリン ; 30
- 3-(3-ニトロ-4-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(4-(ピラゾール-1-イル)ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 7-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン ;
- 6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン ;
- 3-(3-ホルホルリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 40
- 3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(4-ピロリジン-1-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1H-インダゾル-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1H-インダゾル-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル、
- 3-(2-ホルホルリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル、
- 3-(1H-ベンズトリアゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル 50



- 、  
 5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダ  
 ザール-2-オン、  
 3-(1H-ベンズイミダザール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル  
 、  
 3-(4-モルホリン-4-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル、  
 3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジ  
 ニル、  
 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-10-メチル-10H-フェノチア  
 ジン、  
 7-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H  
 -ベンゾ[1,4]オキサジン、  
 3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
 ル、  
 3-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
 ル、  
 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']-ピピリジニル-3-イリデンメチル)-9-メチル-9H-カルバゾー  
 ル、  
 3-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
 ル、  
 3-(7-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
 ル、  
 3-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
 ル、  
 3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロ  
 クロリド、  
 3-(1H-インドール-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル、  
 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-9-エチル-9H-カルバゾール  
 ジヒドロクロリド、  
 3-(1-ベンジル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
 ル、  
 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-9-エチル-9H-カルバゾール  
 、  
 3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル  
 、  
 3-(5-クロロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニ  
 ル、  
 3-(3-ニトロ-4-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジ  
 ニル；  
 3-(3-アミノ-4-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジ  
 ニル；  
 3-(3-アミノ-4-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジ  
 ニル；  
 3-(3-アミノ-4-モルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジ  
 ニル；  
 3-(5-クロロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル  
 ジヒドロクロリド；  
 3-(1H-インダゾル-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；  
 3-(3-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；  
 3-(ベンゾチアゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

10

20

30

40

50

- 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルトリヒドロクロリド ;
- 3-(4-シクロプロピルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(ベンゾチアゾール-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-フェニル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[2-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)ピロール-1-イル]ベンゾニトリル ;
- 3-(2-シクロヘキシルメチル-2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(2-シクロペンチル-2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[4-(トランス-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- [3-[4-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(4-チオモルホリン-4-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[4-(1-オキソ-1,4-チオモルホリン-4-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[4-(1,1-ジオキソ-1,6-チオモルホリン-4-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(4-[1,4]ジアゼパン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(4-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[3-(トランス-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[3-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-チオモルホリン-4-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[3-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-[1,4]ジアゼパン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-{3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;

10

20

30

40

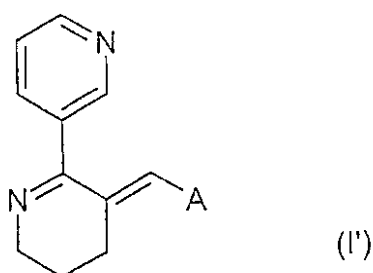
50

- 3-(3-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-{3-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-[1,4]オキサゼパン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-{4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-{4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 10
- 3-(4-[1,4]オキサゼパン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[4-(3-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[4-(2-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[3-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 20
- 3-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 30
- 3-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-ピフェニル-4-イルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 40
- 3-(1-メチルプロピル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(1-エチルプロピル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-ペンタフルオロフェニルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ 50

- ロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-[1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-(1-シクロブチルメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ビピリジニル； 10
- 3-(1-シクロヘキシルメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-[5-プロモ-2-(4-クロロベンジル)-2H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-[4-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル； 20
- 3-{4-[(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-{4-[(1S,4S)-5-エチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-{4-[(1S,4S)-5-シクロプロピルメチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-[4-(4-シクロプロピルメチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル； 30
- 3-[4-(4-シクロペンチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-[4-(4-イソブチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ビピリジニル；
- 3-{4-[(1S,4S)-5-(2-メチルプロピル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-{4-[(1S,4S)-5-シクロペンチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；
- 3-[4-(4-エチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル； 40
- シクロプロピル-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}メタノン；
- 1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}プロパン-1-オン；
- 1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン；
- シクロプロピル-{(1S,4S)-5-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}メタノン；
- シクロプロピル-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}メタノン； 50

- ル][1,4]ジアゼパン-1-イル}メタノン；
- 1-{(1S,4S)-5-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン；
- 1-{(1S,4S)-5-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}プロパン-1-オン；
- 1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジアゼパン-1-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン；
- 1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジアゼパン-1-イル}プロパン-1-オン；
- シクロプロピル-{(1S,4S)-5-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}メタノン； 10
- 1-{(1S,4S)-5-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン；
- シクロプロピル-{4-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}メタノン；
- 1-{4-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジアゼパン-1-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン；
- 1-{4-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}プロパン-1-オン；
- 3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-5'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル； 20
- 3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-5'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 5'-メチル-3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-5'-フルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 5'-フルオロ-3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 5'-フルオロ-3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル； 30
- 3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチレン)-5'-フルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-5'-フルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 5'-フルオロ-3-(4-モルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-6'-トリフルオロメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']
- から選ばれる、請求項1記載の化合物；並びにそれらの生理的に許容される塩。 40
- 【請求項 2 1】
- 下記式 I'：

## 【化 2】



10

[式中、Aは、

(a)フェニル又はピリジルであり、各々0、S、又はN環原子を含む5～7員のヘテロ環式環により置換され、及び場合により更にN環原子を含み、ここで当該ヘテロ環式環は、完全に不飽和、部分的に飽和又は完全に飽和であり、並びに未置換であるか、又は1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアリル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、 $\text{NR}^1\text{R}^2$ 、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され、

20

ここで当該フェニル又はピリジルは場合により更に、ハロゲン、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 $\text{NR}^1\text{R}^2$ 、ニトロ、ヒドロキシル、及びシアノから選択された1又は複数の置換基により置換され、並びに

ここで当該5～7員のヘテロ環式環は、場合により、5～10個の環原子を含むアリール基又はヘテロアリール基に縮合され、及びここで当該ヘテロアリール基は、各々0、S、及びNから選択された1～3個のヘテロ原子を含み並びにここで当該アリール基又はヘテロアリール基は、場合により、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアリル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、 $\text{NR}^1\text{R}^2$ 、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Het及びそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され、

30

(b)フェニル又はピリジルであり、各々の場合において、各々0、S、及びNから選択された1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロ環式環と縮合され、二環式基を形成し、ここで当該縮合されたヘテロ環式環は、完全に不飽和、部分的に飽和又は完全に飽和であり、並びにここで当該二環式基は、未置換であるか、又は1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアリル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、 $\text{NR}^1\text{R}^2$ 、ニトロ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、7～14個の炭素原子を有するアリールアルキル、当該アリール部分がハロゲン、 $\text{C}_{1-8}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-8}$ -アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、ヒドロキシル、フェノキシ、ベンジルオキシ、又はそれらの組合せにより置換され得る7～15個の炭素原子を有するアロイルにより、1もしくは複数回、置換され、

40

ここで当該フェニルもしくはピリジル及び/又は縮合された5～7員のヘテロ環式環は、場合により更に、ハロゲン、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有

50

するアルコキシ、 $NR^1R^2$ 、ニトロ、ヒドロキシル、及びシアノから選択された1又は複数の置換基により置換され、並びに

ここで当該5~7員のヘテロ環式環は、場合により、5~10個の環原子を含む別のアリー  
ル基又はヘテロアリール基と縮合され、ここで当該ヘテロアリール基は、各々O、S、及び  
Nから選択された1~3個のヘテロ原子を含み、ここで当該アリール基又はヘテロアリー  
ル基は、場合により、1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロ  
ゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有  
するアルケニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアル  
コキシ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、シア  
ノ、ヒドロキシル、 $NR^1R^2$ 、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せによ  
り、1もしくは複数回、置換され、又は

(c)チエニル、ピロリル、ジチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソ  
オキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル又はイソチアゾリルであり、各々未置換である  
か、又は1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アル  
キル、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケ  
ニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、1  
~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒド  
ロキシル、 $NR^1R^2$ 、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1も  
しくは複数回、置換され、

ここで当該チエニル、ピロリル、ジチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリ  
ル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、又はイソチアゾリル基は、場合によ  
り、5~10個の環原子を含む別のアリール基又はヘテロアリール基に縮合され、及びここ  
で当該ヘテロアリール基は、各々O、S、及びNから選択される1~3個のヘテロ原子を含み  
、及びここで当該アリール基又はヘテロアリール基は、場合により、1~8個の炭素原子を  
有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有  
するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケニル、2~8個の炭素原子を有  
するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、1~8個の炭素原子を有するハロ  
ゲン化アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、 $NR^1R^2$ 、ニトロ、オ  
キソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され；

$R^1$ 及び $R^2$ は、各々独立して、H、1~8個の炭素原子を有するアルキル又は6~10個の炭素  
原子を有するアリールであり；

Arは、6~14個の炭素原子を含むアリール基であり、これは、未置換であるか、又は1~  
8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、ハロゲン、ア  
ルキル部分が各々1~8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロ  
キシル、ニトロ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有  
するハロゲン化アルコキシ、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭  
素原子を有するヒドロキシアルコキシ、3~8個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、1  
~8個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~8個の炭素原子を有するアルキルスルフィニ  
ル、1~8個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、1~8個の炭素原子を有するモノアル  
キルアミノ、シクロアルキル基が3~10個のC原子を有し及び場合により置換されたシクロ  
アルキルアミノ、当該アリール部分が6~14個の炭素原子を有し場合により置換されたア  
リールオキシ、当該アリール部分が6~14個の炭素原子を有し場合により置換されたア  
リールチオ、シクロアルキル基が3~10個のC原子を有し及び任意に置換されたシクロアル  
キルオキシ、スルホ、スルホニルアミノ、アシルアミド、アシルオキシ又はそれらの組合  
せにより、1又は複数回、置換され、；並びに

Hetは、ヘテロ環式基であり、これは完全に飽和、部分的に飽和又は完全に不飽和であ  
り、5~14個の環原子を有し、ここで少なくとも1個の環原子は、N、O又はS原子であり、  
これは、ハロゲン、6~14個の炭素原子を有し及び場合により置換されたアリール、1~8  
個のC原子を有するアルキル、1~8個のC原子を有するアルコキシ、シアノ、トリフルオロ  
メチル、ニトロ、オキソ、アミノ、1~8個のC原子を有するモノアルキルアミノ、各アル

10

20

30

40

50

キル基が1～8個のC原子を有するジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより、1又は複数回、置換されている。]

で表される化合物；又は、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項22】

Aが、ピロリル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、又はインドリルであり、これは各々の場合において、未置換であるか、又は1～8個のC原子を有するアルキル、1～8個のC原子を有するアルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、オキシド、2～8個のC原子を有するアルコキシカルボニル、1～8個のC原子を有するアルキル-スルホニル、Ar、Ar-CO-、Ar-スルホニル、Ar-O-、アルキレン基は1～8個のC原子を有するAr-アルキル-O-、Ar-チオ、ヘテロ、シアノ、トリフルオロメチル、1～8個のC原子を有するハロゲン化-アルキル、1～8個のC原子を有するハロゲン化-アルコキシ、アミノ、1～8個のC原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が1～8個のC原子を有するジアルキルアミノ、ヒドロキシル、1～8個のC原子を有するヒドロキシアルキル、2～8個のC原子を有するヒドロキシアルコキシ、アシル、1～8個のC原子を有するアルキルチオ、1～8個のC原子を有するアルキルスルフィニル、アシルアミド、及びアシルオキシにより置換されている、請求項21記載の化合物。

10

【請求項23】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換された、ジヒドロベンゾフラニルである、請求項21記載の化合物。

20

【請求項24】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルもしくはそれらの組合せにより置換された、ジヒドロベンゾジオキシニルである、請求項21記載の化合物。

【請求項25】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルもしくはそれらの組合せにより置換された、クロマニルである、請求項21記載の化合物。

30

【請求項26】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルもしくはそれらの組合せにより置換された、ジヒドロベンゾジオキセピニルである、請求項21記載の方法。

【請求項27】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルもしくはそれらの組合せにより置換された、インドリルである、請求項21記載の化合物。

40

【請求項28】

Aが、ヘテロ環式基により置換されたフェニルであり、ここでAが更に、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換されている、請求項21記載の化合物。

【請求項29】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジ

50



アルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換された、ベンゾオキサジニルである、請求項21記載の化合物。

【請求項30】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換された、インダゾリルである、請求項21記載の化合物。

【請求項31】

Aが、未置換、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換された、ベンゾイミダゾリルである、請求項21記載の化合物。

10

【請求項32】

前記化合物が、3-キノリン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-キノリン-3-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(3,4-ジヒドロキノリン-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

20

3-(1H-インドール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル；

3-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1H-インドール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(6-ベンジルオキシ-2H-ピロール[3,3-c]ピリジン-1-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1-メチル-1H-インドール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

30

3-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(3H-イミダゾール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1-メチル-1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

40

3-(6-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(7-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(2-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

[5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)ベンゾフラン-2-イル]フェ

50

ニルメタノン ;

6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)クロメン-2-オン ;

3-(5'-ブromo-1H,1'H-[2,2']ピピロリル-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ピピリジニルジヒドロクロリド ;

5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-1H-チオフエン-2-カルボン  
酸ジヒドロクロリド ;

3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ピピリジニルジヒドロクロリド ;

3-[5-(4-ブromoフェニル)-チオフエン-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピ  
ピリジニルジヒドロクロリド ;

3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2  
,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;

3-[1-メタンスルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピ  
ピリジニルジヒドロクロリド ;

3-(チオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロ  
リド ;

3-(ベンゾフラン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロ  
リド ;

3-(5-プロピルチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジ  
ヒドロクロリド ;

3-(5-ブromoチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒ  
ドロクロリド ;

3-(5-メチルチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒ  
ドロクロリド ;

3-(4-ブromoチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒ  
ドロクロリド ;

4-[5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)チオフエン-2-イル]フェ  
ノールジヒドロブromid ;

3-(ベンゾ[b]チオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジ  
ヒドロクロリド ;

3-(チオフエン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロ  
リド ;

3-(ベンゾ[b]チオフエン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジ  
ヒドロクロリド ;

3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
ルジヒドロクロリド ;

3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒド  
ロ-[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;

3-(2,2-ジメチルクロマン-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジ  
ヒドロクロリド ;

3-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,  
3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;

3-(7-メトキシベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ピピリジニルジヒドロクロリド ;

3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
ル ;

3-(5-ブromo-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル  
 ;

4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-2-ニトロフェノール ;

3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;

10

20

30

40

50

3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)シンノリン ;  
 3-(3-ニトロ-4-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;  
 3-(4-(ピラゾール-1-イル)ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;  
 7-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン ;  
 6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン ;  
 3-(3-ホルホルリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;  
 3-(3-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;  
 3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル

10

から選ばれる請求項21記載の化合物 ; 及びそれらの生理的に許容される塩。

【請求項 3 3】

請求項1記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 3 4】

請求項21記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 3 5】

請求項1記載の化合物の有効量をそれを必要としている動物に投与することを含む、哺乳動物の  $\alpha$ -7ニコチン受容体を選択的に活性化/刺激する方法であって、かかる活性化/刺激が治療作用を有する、前記方法。

20

【請求項 3 6】

請求項1記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、精神病疾患、コリン作用性システムの機能障害を含む神経変性疾患、並びに記憶及び/又は認知障害の症状に罹患した患者を治療する方法。

【請求項 3 7】

請求項1記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、痴呆及びその他の記憶喪失を伴う症状に罹患した患者を治療する方法。

【請求項 3 8】

請求項1記載の化合物の有効量を投与することを含む、加齢に起因した軽度の認知障害、アルツハイマー病、精神分裂病、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、卒中、CNS低酸素症、大脳老化、又は多発脳梗塞性痴呆による、記憶障害に罹患した患者を治療する方法。

30

【請求項 3 9】

アミロイド ペプチドのnAChRへの結合を阻害するために、請求項1記載の化合物の治療上有効量を患者に投与することを含む、アルツハイマー病患者の痴呆を治療及び/又は予防する方法。

【請求項 4 0】

請求項1記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、アルコール禁断症状のための患者の治療方法又は抗-中毒療法中の患者の治療方法。

40

【請求項 4 1】

請求項1記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、卒中及び虚血に関連した損傷及びグルタミン酸誘導興奮毒性に対する神経保護を提供するために患者を治療する方法。

【請求項 4 2】

請求項1記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、ニコチン中毒、疼痛、時差ぼけ、肥満及び/又は糖尿病に罹患した患者を治療する方法、あるいは患者において禁煙を誘導する方法。

【請求項 4 3】

請求項1記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、軽度の認知障害(MCI)、血

50

管性痴呆 (VaD)、年齢が関連した認知減退 (AACD)、広く切開した心臓手術、心停止、全身麻酔に関連した健忘症、麻酔薬への曝露による記憶欠落、睡眠剥奪が誘導した認知障害、慢性疲労症候群、ナルコレプシー、AIDSに関連した痴呆、てんかんに関連した認知障害、ダウン症、アルコール中毒症に関連した痴呆、薬物/物質誘導記憶障害、ボクシング痴呆 (ボクサー症候群)、又は動物痴呆に罹患した患者を治療する方法。

【請求項 4 4】

請求項21記載の化合物の有効量をそれを必要としている動物に投与することを含む、哺乳動物の  $\alpha$ -7ニコチン受容体を選択的に活性化/刺激する方法であって、かかる活性化/刺激が治療作用を有する、前記方法。

【請求項 4 5】

請求項1記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、精神病疾患、コリン作用性システムの機能障害を含む神経変性疾患、並びに記憶及び/又は認知障害の症状に罹患した患者を治療する方法。

【請求項 4 6】

請求項21記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、痴呆及びその他の記憶喪失を伴う症状に罹患した患者を治療する方法。

【請求項 4 7】

請求項21記載の化合物の有効量を投与することを含む、加齢に起因した軽度の認知障害、アルツハイマー病、精神分裂病、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、卒中、CNS低酸素症、大脳老化、又は多発脳梗塞性痴呆による、記憶障害に罹患した患者を治療する方法。

【請求項 4 8】

アミロイド ペプチドのnAChRへの結合を阻害するために、請求項21記載の化合物の治療上有効量を患者に投与することを含む、アルツハイマー病患者の痴呆を治療及び/又は予防する方法。

【請求項 4 9】

請求項1記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、アルコール禁断症状のための患者の治療方法又は抗-中毒療法中の患者の治療方法。

【請求項 5 0】

請求項21記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、卒中及び虚血に関連した損傷及びグルタミン酸誘導興奮毒性に対する神経保護を提供するために患者を治療する方法。

【請求項 5 1】

請求項21記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、ニコチン中毒、疼痛、及び/又は時差ぼけに罹患した患者を治療する方法、あるいは患者において禁煙を誘導する方法。

【請求項 5 2】

請求項21記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、軽度の認知障害 (MCI)、血管性痴呆 (VaD)、年齢が関連した認知減退 (AACD)、広く切開した心臓手術、心停止、及び/又は全身麻酔が関連した健忘症、睡眠剥奪が誘導した認知障害、慢性疲労症候群、ナルコレプシー、AIDSに関連した痴呆、てんかんに関連した認知障害、ダウン症、アルコール中毒症に関連した痴呆、薬物/物質誘導記憶障害、ボクシング痴呆 (ボクサー症候群)、又は動物痴呆に罹患した患者を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2002年8月30日に提出され、その開示は全体が本明細書に参照として組入れられている、米国特許仮出願第60/406,981号の利益を請求するものである。

【0 0 0 2】

本発明は概して、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) のリガンド、nAChRの活性化

10

20

30

40

50

、及び特に脳のニコチン性アセチルコリン受容体の欠如又は機能不全に関連した病態の治療の分野に関する。更に本発明は、7nAChR亜型のリガンドとして作用する新規化合物、例えば、アナバセインアナログ、そのような化合物の調製法、そのような化合物を含有する組成物、及びそれらの使用法に関する。

#### 【背景技術】

##### 【0003】

神経伝達物質の受容体は、2種類存在し、各々、ムスカリン及びニコチンの作用の選択性を基に、アセチルコリン：ムスカリン受容体及びニコチン受容体である。ムスカリン受容体は、G-蛋白質共役型受容体である。ニコチン受容体は、リガンド型イオンチャンネルファミリーの一員である。活性化された場合に、ニコチン性イオンチャンネルを超えるイオン伝導は増大する。

10

##### 【0004】

ニコチン性  $\alpha 7$  受容体蛋白質は、様々なカチオン(例えば、 $\text{Ca}^{2+}$ )に対して高度に透過性であるホモ-五量体チャンネルを *in vitro* において形成する。各ニコチン性  $\alpha 7$  受容体は、M1、M2、M3、及びM4と称される4個の膜貫通ドメインを有する。M2ドメインは、このチャンネルの内張(wall lining)を形成することが示唆されている。配列アライメントは、ニコチン性  $\alpha 7$  が、進化時に高度に保存されていることを示している。このチャンネルを内張りするM2ドメインは、トリからヒトまで、蛋白配列が同じである。 $\alpha 7$  受容体の考察については、例えば、Revahら、Nature、353:846-849 (1991)；Galziら、Nature、359:500-505 (1992)；Fucileら、PNAS、97(7):3643-3648 (2000)；Briggsら、Eur. J Pharmacol.、366 (2-3): 301-308 (1999)；及び、Gopalakrishnanら、Eur. J. Pharmacol.、290 (3): 237-246(1995)を参照のこと。

20

##### 【0005】

ニコチン性  $\alpha 7$  受容体チャンネルは、様々な脳領域で発現され、学習及び記憶を含む、中枢神経系(CNS)の多くの重要な生物学的プロセスに関与すると考えられる。ニコチン性  $\alpha 7$  受容体は、シナプス前終末及びシナプス後終末の両方に局在化されており、並びにシナプス伝達を変調することに関連することが示唆されている。従って、ニコチン性アセチルコリン作用性受容体の欠如又は機能不全に関連した病態の治療に関する、7nAChR亜型のリガンドとして作用する、新規化合物の開発が興味深い。

30

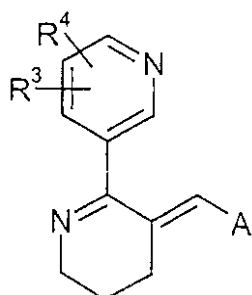
#### 【発明の開示】

##### 【0006】

本発明は、下記式I：

##### 【0007】

##### 【化1】



40

##### 【0008】

[式中、Aは、

(a)フェニル又はピリジルであり、各々0、S、又はN環原子を含む5～7員のヘテロ環式環に

50

より置換され、及び任意に更にN環原子を含み、ここで当該ヘテロ環式環は、完全に不飽和、部分的に飽和又は完全に飽和であり、並びに未置換であるか、又は1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、3～10個の炭素原子(例えば3～8個の炭素原子)を有するシクロアルキル、4～14個の炭素原子(例えば4～8個の炭素原子)を有するシクロアルキルアルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するAr-アルキル(例えばベンジル、フェネチル)、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するHet-アルキル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、アルキルチオ(例えば-S-CH<sub>3</sub>)、アルキルスルフィニル(例えば-SO-CH<sub>3</sub>)、アルキルスルホニル(例えば-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され、ここで当該ヘテロ環式環は、1～3個の炭素原子を有する二価のアルキレン基により架橋されてもよく(例えば、2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル)、

ここで当該フェニル又はピリジルは更に場合により、ハロゲン、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、ヒドロキシル、及びシアノから選択された1又は複数の置換基により置換され、並びに

ここで当該5～7員のヘテロ環式環は場合により、各々の場合において5～10個の環原子を含み並びに当該ヘテロアリアル基が、各々O、S、及びNから選択された1～3個のヘテロ原子を含むアリアル基又はヘテロアリアル基に縮合され、並びにここで当該アリアル基又はヘテロアリアル基は場合により、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、3～10個の炭素原子(例えば3～8個の炭素原子)を有するシクロアルキル、4～14個の炭素原子(例えば4～8個の炭素原子)を有するシクロアルキルアルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するAr-アルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するHet-アルキル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Het及びそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され、

(b)フェニル又はピリジルであり、各々の場合において、各々O、S、及びNから選択された1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロ環式環と縮合され、二環式基を形成し、ここで当該縮合されたヘテロ環式環は、完全に不飽和、部分的に飽和又は完全に飽和であり、並びにここで当該二環式基は、未置換であるか、又は1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2～8個の炭素原子を有するアルケニル、2～8個の炭素原子を有するアルキニル、1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、3～10個の炭素原子(例えば3～8個の炭素原子)を有するシクロアルキル、4～14個の炭素原子(例えば4～8個の炭素原子)を有するシクロアルキルアルキル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、アルキルチオ(例えば-S-CH<sub>3</sub>)、アルキルスルフィニル(例えば-SO-CH<sub>3</sub>)、アルキルスルホニル(例えば-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)、Ar、Het、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するAr-アルキル、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するHet-アルキル、当該アリアル部分がハロゲン、C<sub>1-8</sub>-アルキル、C<sub>1-8</sub>-アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、ヒドロキシル、フェノキシ、ベンジルオキシ、又はそれらの組合せにより置換され得る7～15個の炭素原子を有するアロイル(例えばベンゾイル)により、1もしくは複数回、置換され、

ここで当該フェニルもしくはピリジル及び/又は縮合された5～7員のヘテロ環式環は、場合により更に、ハロゲン、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、ヒドロキシル、シアノから選択された1又は複数の置換基により置換され、

ここで当該5～7員のヘテロ環式環は、場合により各々の場合において5～10個の環原子

を含む別のアリール基又はヘテロアリール基と縮合され、ここで当該ヘテロアリール基は、各々O、S、及びNから選択された1~3個のヘテロ原子を含み、ここで当該アリール基又はヘテロアリール基は場合により、1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、3~10個の炭素原子(例えば3~8個の炭素原子)を有するシクロアルキル、4~14個の炭素原子(例えば4~8個の炭素原子)を有するシクロアルキルアルキル、アルキル部分が1~8個の炭素原子を有するAr-アルキル、アルキル部分が1~8個の炭素原子を有するHet-アルキル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され、又は(c)チエニル、ピロリル、ジチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル又はイソチアゾリルであり、各々未置換であるか、又は1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、3~10個の炭素原子(例えば3~8個の炭素原子)を有するシクロアルキル、4~14個の炭素原子(例えば4~8個の炭素原子)を有するシクロアルキルアルキル、アルキル部分が1~8個の炭素原子を有するAr-アルキル、アルキル部分が1~8個の炭素原子を有するHet-アルキル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され、

ここで当該チエニル、ピロリル、ジチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、又はイソチアゾリル基は場合により、各々の場合において5~10個の環原子を含む別のアリール基又はヘテロアリール基に縮合され、及びここで当該ヘテロアリール基は、各々O、S、及びNから選択される1~3個のヘテロ原子を含み、及びここで当該アリール基又はヘテロアリール基は、場合により1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、3~10個の炭素原子(例えば3~8個の炭素原子)を有するシクロアルキル、4~14個の炭素原子(例えば4~8個の炭素原子)を有するシクロアルキルアルキル、アルキル部分が1~8個の炭素原子を有するAr-アルキル、アルキル部分が1~8個の炭素原子を有するHet-アルキル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、各々独立して、H、1~8個の炭素原子を有するアルキル又は6~14個の炭素原子(例えば6~10個の炭素原子)を有するアリールであり；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、各々独立して、H、1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、又はハロゲンであり；

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、各々独立して、H、1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、3~10個の炭素原子(例えば3~8個の炭素原子)を有するシクロアルキル、4~14個の炭素原子(例えば4~8個の炭素原子)を有するシクロアルキルアルキル、Ar、Het、アルキル部分が1~8個の炭素原子を有するAr-アルキル、アルキル部分が1~8個の炭素原子を有するHet-アルキルであり；

Arは、6~14個の炭素原子を含むアリール基であり、これは、未置換であるか、又は1~8個のC原子を有するアルキル、1~8個のC原子を有するアルコキシ、ハロゲン(F、Cl、Br

又はI、好ましくはF又はCl)、アルキル部分が各々1~8個のC原子を有するジアルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、1~8個のC原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個のC原子を有するハロゲン化アルコキシ、1~8個のC原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個のC原子を有するヒドロキシアルコキシ、3~8個のC原子を有するアルケニルオキシ、1~8個のC原子を有するアルキルチオ、1~8個のC原子を有するアルキルスルフィニル、1~8個のC原子を有するアルキルスルホニル、1~8個のC原子を有するモノアルキルアミノ、シクロアルキル基が3~10個のC原子を有し及び任意に置換されたシクロアルキルアミノ、6~10個の炭素原子を有するアリール、当該アリール部分が6~14個の炭素原子を有し(例えばフェニル、ナフチル、ピフェニル)及び場合により置換されたアリールオキシ、当該アリール部分が6~14個の炭素原子を有し(例えばフェニル、ナフチル、ピフェニル)及び場合により置換されたアリールチオ、シクロアルキル基が3~10個のC原子を有し及び場合により置換されたシクロアルキルオキシ、スルホ、スルホニルアミノ、アシルアミド(例えばアセトアミド)、アシルオキシ(例えばアセトキシ)又はそれらの組合せにより、1又は複数回、置換され；並びに、

Hetは、ヘテロ環式基であり、これは完全に飽和、部分的に飽和又は完全に不飽和であり、ここで少なくとも1個の環原子は、N、O又はS原子である5~14個の環原子を有し、これは、ハロゲン(F、Cl、Br又はI、好ましくはF又はCl)、6~14個の炭素原子を有し(例えばフェニル、ナフチル、ピフェニル)及び場合により置換されたアリール、例えば、1~8個のC原子を有するアルキル、1~8個のC原子を有するアルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、アミノ、1~8個のC原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が1~8個のC原子を有するジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより、1又は複数回、置換されている。]

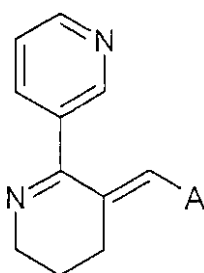
で表される化合物；並びにそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0009】

本発明は更に、下記式I'：

【0010】

【化2】



(I')

【0011】

[式中、Aは、

(a)フェニル又はピリジルであり、各々0、S、又はN環原子を含む5~7員のヘテロ環式環により置換され、及び場合により更にN環原子を含み、ここで当該ヘテロ環式環は、完全に不飽和、部分的に飽和又は完全に飽和であり、並びに未置換であるか、又は1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され、

10

20

30

40

50



ここで当該フェニル又はピリジルは更に場合により、ハロゲン、1~4個の炭素原子を有するアルキル、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ、 $NR^1R^2$ 、ニトロ、ヒドロキシル、及びシアノから選択された1又は複数の置換基により置換され、並びに

ここで当該5~7員のヘテロ環式環は場合により、5~10個の環原子を含むアリール基又はヘテロアリール基に縮合され、及びここで当該ヘテロアリール基は、各々O、S、及びNから選択された1~3個のヘテロ原子を含み、並びにここで当該アリール基又はヘテロアリール基は場合により、1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、 $NR^1R^2$ 、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Het及びそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され、

(b)フェニル又はピリジルであり、各々の場合において、各々O、S、及びNから選択された1~3個のヘテロ原子を含む5~7員のヘテロ環式環と縮合され、二環式基を形成し、ここで縮合されたヘテロ環式環は、完全に不飽和、部分的に飽和又は完全に飽和であり、並びにここで当該二環式基は、未置換であるか、又は1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、 $NR^1R^2$ 、ニトロ、オキソ、チオ、アルキルチオ(例えば、 $-S-CH_3$ )、アルキルスルフィニル(例えば、 $-SO-CH_3$ )、アルキルスルホニル(例えば、 $-SO_2-CH_3$ )、6~10個の炭素原子を有するアリール、7~14個の炭素原子を有するアリールアルキル、当該アリール部分がハロゲン、 $C_{1-8}$ -アルキル、 $C_{1-8}$ -アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、ヒドロキシル、フェノキシ、ベンジルオキシ、又はそれらの組合せにより置換され得る7~15個の炭素原子を有するアロイル(例えばアロイル)により、1もしくは複数回、置換され、

ここで当該フェニルもしくはピリジル及び/又は縮合された5~7員のヘテロ環式環は、場合により更に、ハロゲン、1~4個の炭素原子を有するアルキル、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ、 $NR^1R^2$ 、ニトロ、ヒドロキシル、及びシアノから選択された1又は複数の置換基により置換され、並びに

ここで当該5~7員のヘテロ環式環は、場合により5~10個の環原子を含む別のアリール基又はヘテロアリール基と縮合され、ここで当該ヘテロアリール基は、各々O、S、及びNから選択された1~3個のヘテロ原子を含み、ここで当該アリール基又はヘテロアリール基は場合により、1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、 $NR^1R^2$ 、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され、又は

(c)チエニル、ピロリル、ジチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル又はイソチアゾリルであり、各々未置換であるか、又は1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、 $NR^1R^2$ 、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され、

ここで当該チエニル、ピロリル、ジチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、又はイソチアゾリル基は場合により、各々の場合において5~10個の環原子を含む別のアリール基又はヘテロアリール基に縮

10

20

30

40

50

合され、及びここで当該ヘテロアリール基は、各々O、S、及びNから選択される1~3個のヘテロ原子を含み、及びここで当該アリール基又はヘテロアリール基は、場合により1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有するアルケニル、2~8個の炭素原子を有するアルキニル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ、オキソ、チオ、Ar、Hetもしくはそれらの組合せにより、1もしくは複数回、置換され；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、各々独立して、H、1~8個の炭素原子を有するアルキル又は6~10個の炭素原子を有するアリールであり；

Arは、6~14個の炭素原子を含むアリール基であり、これは、未置換であるか、又は1~8個の炭素原子を有するアルキル、1~8個の炭素原子を有するアルコキシ、ハロゲン(F、Cl、Br又はI、好ましくはF又はCl)、アルキル部分が各々1~8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1~8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、1~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、3~8個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、1~8個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~8個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、1~8個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、1~8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、シクロアルキル基が3~10個のC原子を有し及び場合により置換されたシクロアルキルアミノ、当該アリール部分が6~14個の炭素原子を有し(例えばフェニル、ナフチル、ピフェニル)及び場合により置換されたアリールオキシ、当該アリール部分が6~14個の炭素原子を有し(例えばフェニル、ナフチル、ピフェニル)及び場合により置換されたアリールチオ、シクロアルキル基が3~10個のC原子を有し及び任意に置換されたシクロアルキルオキシ、スルホ、スルホニルアミノ、アシルアミド(例えばアセトアミド)、アシルオキシ(例えばアセトキシ)又はそれらの組合せにより、1又は複数回、置換され；並びに

Hetは、ヘテロ環式基であり、これは完全に飽和、部分的に飽和又は完全に不飽和であり、5~14個の環原子を有し、ここで少なくとも1個の環原子は、N、O又はS原子であり、これは、ハロゲン(F、Cl、Br又はI、好ましくはF又はCl)、6~14個の炭素原子を有し(例えばフェニル、ナフチル、ピフェニル)及び場合により置換されたアリール、1~8個のC原子を有するアルキル、1~8個のC原子を有するアルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、アミノ、1~8個のC原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が1~8個のC原子を有するジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより、1又は複数回、置換されている。]

で表される化合物；又は、それらの薬学的に許容される塩を含む。

#### 【0012】

本発明の方法局面に従い、式I又は式I'の化合物を患者に投与することを含む、病態(例えば、記憶障害)に罹患した患者(例えば、ヒトなどの哺乳動物)を治療する方法が提供される。好ましくは、この病態は、低下したニコチン性アセチルコリン受容体活性に関する。

#### 【0013】

本発明の方法局面に従い、式I又は式I'の化合物を有効量投与することを含む、哺乳動物、例えばヒトにおける、ニコチン性アセチルコリン受容体伝達の機能障害から生じた疾患又は症状の治療又は予防の方法が提供される。

#### 【0014】

本発明の方法局面に従い、式I又は式I'の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳動物、例えばヒトにおける、ニコチン性アセチルコリン作用性受容体、特に 7nACh受容体の欠如又は機能不全から生じる疾患又は症状を治療又は予防する方法が提供される。

#### 【0015】

本発明の方法局面に従い、式I又は式I'の化合物を 7nACh受容体を活性化するのに有効

10

20

30

40

50

量投与することを含む、哺乳動物、例えばヒトにおける、抑制されたニコチン性アセチルコリン受容体伝達から生じる疾患又は症状を治療又は予防する方法が提供される。

【0016】

別の本発明の方法局面に従い、式I又は式I'の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳動物、例えばヒトにおける、精神障害、認知障害(例えば、記憶障害)、又は神経変性疾患の治療又は予防の方法が提供される。

【0017】

別の本発明の方法局面に従い、式I又は式I'の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳動物、例えばヒトにおける、コリン作用性シナプスの喪失から生じる疾患又は症状の治療又は予防の方法が提供される。

10

【0018】

別の本発明の方法局面に従い、式I又は式I'の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳動物、例えばヒトにおける、7nACh受容体の活性化による神経変性障害の治療又は予防の方法が提供される。

【0019】

別の本発明の方法局面に従い、式I又は式I'の化合物の有効量を投与することを含む、7nACh受容体の活性化により誘導された神経毒性から、哺乳動物、例えばヒトにおいて神経を保護する方法が提供される。

【0020】

別の本発明の方法局面に従い、式I又は式I'の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳動物、例えばヒトにおける、A ペプチドの7nACh受容体への結合を阻害することによる、神経変性障害の治療又は予防の方法が提供される。

20

【0021】

別の本発明の方法局面に従い、式I又は式I'の化合物の有効量を投与することを含む、A ペプチドにより誘導される神経毒性から、哺乳動物、例えばヒトの神経を保護する方法が提供される。

【0022】

別の本発明の方法局面に従い、式I又は式I'の化合物を有効量投与することを含む、神経毒性から、哺乳動物、例えばヒトにおける、A ペプチドにより誘導されたコリン作用性機能の阻害を緩和する方法が提供される。

30

【0023】

本発明の化合物は、 $\alpha$ -7ニコチン性アセチルコリン作用性受容体にとってのニコチン性 $\alpha$ -7リガンド、好ましくはアゴニスト、特に部分的アゴニストである。ニコチン性アセチルコリン活性を測定するアッセイは、当該技術分野において公知である。例えば、Davies, A. R.ら、「Characterisation of the binding of [3H] methyllycaconitine: a new radioligand for labelling  $\alpha$ -7-type neuronal nicotinic acetylcholine receptors」、Neuropharmacology、38(5): 679-90 (1999)を参照のこと。 $\alpha$ -7nAChRのアゴニストとして、これらの化合物は、中枢神経系に関連した様々な疾患及び症状の予防及び治療において有用である。ニコチン性アセチルコリン受容体は、中央イオン伝導孔を形成する5種のサブユニット蛋白質で構成されたりガンド型イオンチャンネル受容体である。現在、11種の公知の神経nAChRサブユニット( $\alpha$ -2-9及び $\alpha$ -2-4)が存在する。同じく末梢神経系において更に5種類のサブユニットが発現されている( $\alpha$ -1、 $\alpha$ -1、 $\alpha$ -3、 $\alpha$ -4、 $\alpha$ -5)。

40

【0024】

nAChR受容体亜型は、ホモ五量体又はヘテロ五量体であることができる。かなりの注目を集めている亜型は、5種の $\alpha$ -7サブユニットから形成されたホモ五量体 $\alpha$ -7受容体亜型である。 $\alpha$ -7nAChRは、ニコチン(アゴニスト)及び $\alpha$ -bungarotoxin(アンタゴニスト)に対する高い親和性を示す。研究は、 $\alpha$ -7-nAChRアゴニストは、とりわけ、精神障害、神経変性疾患、及び認知障害の治療において有用であり得ることを示している。ニコチンは公知のアゴニストであるが、ニコチンよりも低い毒性であるか又は少ない副作用を示す、他の $\alpha$ -7-nAChRアゴニスト、特に選択的アゴニストを開発する必要がある。

50

## 【0025】

化合物アナバセイン、すなわち2-(3-ピリジル)-3,4,5,6-テトラヒドロピリジンは、ある種の海洋性蠕虫(nemertine worms)及びアリにおける天然由来の毒素である。例えば、Kemら、Toxicol. 9: 23 (1971)を参照のこと。アナバセインは、哺乳動物のニコチン受容体の強力なアクチベーターである。例えば、Kem, Amer. Zoologist, 25: 99 (1985)参照のこと。アナバシン及びDMAB(3-[4-(ジメチルアミノ)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2',3'-ビピリジン)などのある種のアナバセインアナログも、ニコチン受容体アゴニストであることがわかっている。例えば、米国特許第5,602,257号明細書及び国際公開第92/15306号パンフレットを参照のこと。GTS-21としても公知のひとつの特定のアナバセインアナログ(E-3-[2,4-ジメトキシ-ベンジリデン]-アナバセイン、及びDMXB(例えば、米国特許第5,741,802号明細書を参照)は、集中的に研究されている選択的部分的 7-nAChRアゴニストである。例えば、異常な感覚障害は、精神分裂病の感覚処理欠損(sensory processing deficit)であり、及びGTS-21は、7-nAChRとの相互作用を通じて、感覚障害を増大することがわかっている。例えば、Stevensら、Psychopharmacology, 136: 320-27 (1998)参照のこと。

10

## 【0026】

式I及び式I'の化合物に関して、ここでハロゲンは、F、Cl、Br及びIを意味する。好ましいハロゲンは、F及びClである。

## 【0027】

アルキルは全体を通じ、好ましくは1~8個の炭素原子、特に1~4個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素ラジカルを意味する。好適なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及びオクチルを意味する。好適なアルキル基の他の例は、1-、2-又は3-メチルブチル、1,1-、1,2-又は2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、1-、2-、3-又は4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-又は3,3-ジメチルブチル、1-又は2-エチルブチル、エチルメチルプロピル、トリメチルプロピル、メチルヘキシル、ジメチルペンチル、エチルペンチル、エチルメチルブチル、ジメチルブチルなどを含む。

20

## 【0028】

好適なアルケニル又はアルキニル基は、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、1,3-ブタジエニル及び3-メチル-2-ブテニルである。

30

## 【0029】

アルコキシは、アルキル部分が、好ましくは1~8個、より好ましくは1~6個の炭素原子、特に1~4個の炭素原子を有するアルキル-O-基を意味する。好適なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、及びオクトキシを含む。好ましいアルコキシ基はメトキシ及びエトキシである。同様に、アルコキシカルボニルは、アルキル部分が1~8個の炭素原子を有するアルキル-O-CO-基を意味する。

## 【0030】

シクロアルキルは、3~10個の炭素原子、好ましくは3~8個の炭素原子、特に3~6個の炭素原子を有する、単環式、二環式又は三環式の飽和である炭化水素ラジカルである。好適なシクロアルキル基は、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、及びノルボルニルである。他の好適なシクロアルキル基は、スピロペンチル、ビシクロ[2.1.0]ペンチル、ビシクロ[3.1.0]ヘキシル、スピロ[2.4]ヘプチル、スピロ[2.5]オクチル、ビシクロ[5.1.0]オクチル、スピロ[2.6]ノニル、ビシクロ[2.2.0]ヘキシル、スピロ[3.3]ヘプチル、及びビシクロ[4.2.0]オクチルである。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルである。

40

## 【0031】

シクロアルキル基は、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、1~4

50

個のC原子を有するモノアルキルアミノ、及び/又は各アルキル基が1~4個のC原子を有するジアルキルアミノにより置換することができる。

【0032】

シクロアルキルアルキル基は、4~14個の炭素原子、例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、及びシクロヘキシルメチルを含む。

【0033】

基もしくは置換基それ自身として又は基もしくは置換基の一部としてのアリールは、特に記さない限りは、6~14個の炭素原子、好ましくは6~10個の炭素原子を含む芳香族炭素環式ラジカルを意味する。適当なアリール基は、フェニル、ナフチル及びビフェニルを含む。置換されたアリール基は、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、及びアシルオキシ(例えば、アセトキシ)により、1又は複数回、置換された前述のアリール基を含む。

10

【0034】

ヘテロ環式基は、1、2又は3個の環、及び合計5~14個、好ましくは5~10個の環原子を有し、ここで少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である、飽和、部分的飽和及び不飽和であるヘテロ環式基を意味する。好ましくは、ヘテロ環式基は、N、O及びSから選択される1~3個のヘテロ-環原子を含む。好適な飽和及び部分的に飽和であるヘテロ環式基は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イソオキサゾリニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。好適なヘテロアリール基は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、インドリル、キノリニル、ナフチリジニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。好ましいヘテロ環式及びヘテロアリール基は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、2-チエニル、3-チエニル、2-、3-又は4-ピリジル、2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-キノリニル、及び1-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-イソキノリニルを含む。好適なヘテロ環式基の他の例は、2-キノリニル、1,3-ベンゾジオキシル、2-チエニル、2-ベンゾフラニル、2-ベンゾチオフラニル、3-チエニル、2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル、4-インドリル、4-ピリジル、3-キノリニル、4-キノリニル、1,4-ベンゾジオキサ-6-イル、3-インドイル、2-ピロリル、3,4-1,2-ベンゾピラン-6-イル、5-インドリル、1,5-ベンゾオキセピン-8-イル、3-ピリジル、6-クマリニル、5-ベンゾフラニル、2-イソイミダゾール-4-イル、3-ピラゾリル、及び3-カルバゾリルを含む。

20

30

【0035】

置換されたヘテロ環式基は、1又は複数の位置が、例えば、ハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、及びジアルキルアミノにより置換された、先に説明されたヘテロ環式基を意味する。

【0036】

アシルは、アルキル部分が、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、チオ、 $C_{1-8}$ -アルキル、6~14個のC原子を有するアリール及び/もしくは $C_{1-8}$ -アルコキシにより置換され得る、1~13個の炭素原子を有するアルカノイルラジカル；又は、アリール部分は、ハロゲン、 $C_{1-8}$ -アルキル、 $C_{1-8}$ -アルコキシ、アルコキシ、ニトロ、カルボキシ及び/もしくはヒドロキシにより置換され得る、7~15個の炭素原子を有するアロイルラジカルを意味する。好適なアシル基は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル及びベンゾイルを含む。

40

【0037】

1又は複数回置換されたラジカルは、先に例証された置換基の好ましくは1~3個の置換基、特に1~2個の置換基を有する。ハロゲン化アルキルのようなハロゲン化ラジカルは、

50

トリフルオロメチルのような、過ハロゲン化ラジカルを含む。

【0038】

式I又は式I'の化合物において、Aは、好ましくはピロリル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル(ベンゾチエニル)、ピラゾリル、インダゾリル、フェニル又はインドリルであり、これらは各々の場合において、未置換であるか、又は、1~8個のC原子を有するアルキル、1~8個のC原子を有するアルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、オキシド、2~8個のC原子を有するアルコキシカルボニル、1~8個のC原子を有するアルキル-スルホニル、Ar、Ar-CO-、Ar-スルホニル、AR-O-、Ar-アルキル-O-(ここでアルキレン基は1~8個のC原子を有する。)、Ar-チオ、ヘテロ、シアノ、トリフルオロメチル、1~8個のC原子を有するハロゲン化-アルキル、1~8個のC原子を有するハロゲン化-アルコキシ、アミノ、1~8個のC原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が1~8個のC原子を有するジアルキルアミノ、ヒドロキシル、1~8個のC原子を有するヒドロキシアルキル、2~8個のC原子を有するヒドロキシアルコキシ、アシル、1~8個のC原子を有するアルキルチオ、1~8個のC原子を有するアルキルスルフィニル、アシルアミド(例えば、アセトアミド)、及びアシルオキシ(例えば、アセトキシ)により置換されている。

【0039】

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は各々好ましくはHである。

【0040】

加えて、本発明に従い好ましい化合物は、亜式Ia-Ipにおいて説明されたものであり、これらは式Iに対応するが、下記の好ましい群を含む。

【0041】

Ia Aは、ジヒドロベンゾフラニル、例えば、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、又はそれらの組合せにより置換されている。

【0042】

Ib Aは、ジヒドロベンゾジオキシニル、例えば、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル-6-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、又はそれらの組合せにより置換されている。

【0043】

Ic Aは、クロマニル、例えば、クロマン-6-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、又はそれらの組合せにより置換されている。

【0044】

Id Aは、ジヒドロベンゾジオキセピニル、例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、又はそれらの組合せにより置換されている。

【0045】

Ie Aは、インドリル、例えば、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、又はそれらの組合せにより置換されている。

【0046】

10

20

30

40

50

If Aは、ヘテロ環式基により置換されたフェニル(例えば、4-(4-モルホリニル)-フェニル、4-(ピロリジン-1-イル)-フェニル、4-(ピペリジン-1-イル)-フェニル、3-(ピペリジン-1-イル)-フェニル、4-(ピペラジン-1-イル)-フェニル、4-(チオモルホリン-4-イル)-フェニル、4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-フェニル、4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)-フェニル)であり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、-COR<sup>5</sup>、又はそれらの組合せにより置換されている。

【0047】

Ig Aは、ベンゾオキサジニル、例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、もしくはヒドロキシアルキル、又はそれらの組合せにより置換されている。

10

【0048】

Ih Aは、インダゾリル、例えば、インダゾル-3-イル、インダゾル-4-イル、インダゾル-5-イル、インダゾル-6-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、又はそれらの組合せにより置換されている。

20

【0049】

Ii Aは、ベンゾイミダゾリル、例えば、ベンゾイミダゾ-5-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、又はそれらの組合せにより置換されている。

【0050】

Ij Aは、フェニルピペラジニル、例えば、4-フェニルピペラジン-1-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、Ar又はそれらの組合せにより置換されている。

30

【0051】

Ik Aは、ベンゾチアゾリル(例えば、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル)であり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、又はそれらの組合せにより置換されている。

【0052】

Il Aは、ピロリル(例えば、1H-ピロール-2-イル)であり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、未置換又はハロゲン、ハロゲン化アルキルもしくはハロゲン化アルコキシにより置換されたアリール(例えば、フェニル)、又は未置換又はハロゲン、ハロゲン化アルキルもしくはハロゲン化アルコキシにより置換されたアリールアルキル(ベンジル、ピフェニルメチル)、又はそれらの組合せにより置換されている。

40

【0053】

Im Aは、ピラゾリル(例えば、2H-ピラゾール-3-イル)であり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カ

50

ルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、未置換又はハロゲン、ハロゲン化アルキルもしくはハロゲン化アルコキシにより置換されたAr(例えば、フェニル)、又は未置換又はハロゲン、ハロゲン化アルキルもしくはハロゲン化アルコキシにより置換されたアリールアルキル(ベンジル、ピフェニルメチル)、又はそれらの組合せにより置換されている。

【0054】

In Aは、ジアザビシクロヘプチル(例えば、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル)であり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、又はそれらの組合せにより置換されている。

10

【0055】

Io Aは、ベンゾジオキソリル(例えば、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)であり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、又はそれらの組合せにより置換されている。

【0056】

Ip Aは、ジヒドロベンゾジオイニル(例えば、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオイン-6-イル)であり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、もしくはヒドロキシアルキル、又はそれらの組合せにより置換されている。

20

【0057】

更なる好ましい本発明の化合物局面に従い、式Iの化合物は以下から選択される：

3-キノリン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-キノリン-3-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(3,4-ジヒドロキノリン-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

30

3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1H-インドール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル；

3-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1H-インドール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(6-ベンジルオキシ-2H-ピロロ[3,3-c]ピリジン-1-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

40

3-(1-メチル-1H-インドール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(3H-イミダゾール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

50



- 3-(1-メチル-1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;  
 3-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;  
 3-(6-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;  
 3-(7-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;  
 3-(5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;  
 3-(2-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 10  
 [5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)ベンゾフラン-2-イル]フェニルメタノン ;  
 6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)クロメン-2-オン ;  
 3-(5'-プロモ-1H,1'H-[2,2']ピピロリル-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-1H-チオフェン-2-カルボン酸ジヒドロクロリド ;  
 3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ; 20  
 3-[5-(4-プロモフェニル)-チオフェン-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 3-[1-メタンスルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 3-(チオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 3-(ベンゾフラン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ; 30  
 3-(5-プロピルチオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 3-(5-プロモチオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 3-(5-メチルチオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 3-(4-プロモチオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 4-[5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)チオフェン-2-イル]フェノールジヒドロプロミド ; 40  
 3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 3-(チオフェン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;  
 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ; 50

- 3-(2,2-ジメチルクロマン-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジ  
ヒドロクロリド ;
- 3-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,  
3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(7-メトキシベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニ  
ル ;
- 3-(5-ブromo-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル  
 ; 10
- 4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)-2-ニトロフェノール ;
- 3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)シンノリン ;
- 3-(3-ニトロ-4-ビペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジ  
ニル ;
- 3-(4-(ピラゾール-1-イル)ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 7-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン  
-3-オン ;
- 6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン  
-3-オン ; 20
- 3-(3-モルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-(3-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジ  
ニル ;
- 3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニ  
ルジヒドロクロリド ;
- 3-(4-ピロリジン-1-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジ  
ニル ;
- 3-(1H-インダゾール-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ; 30
- 3-(1H-インダゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-(2-モルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-(1H-ベンズトリアゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダ  
ゾール-2-オン ;
- 3-(1H-ベンズイミダゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル  
 ;
- 3-(4-モルホリン-4-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジ  
ニル ; 40
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)-10-メチル-10H-フェノチア  
ジン ;
- 7-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H  
-ベンゾ[1,4]オキサジン ;
- 3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニ  
ル ;
- 3-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニ  
ル ;
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']-ビピリジニル-3-イリデンメチル)-9-メチル-9H-カルバゾー  
ル ; 50

- 3-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(7-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(1H-インドール-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-9-エチル-9H-カルバゾールジヒドロクロリド ; 10
- 3-(1-ベンジル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-9-エチル-9H-カルバゾール ;
- 3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-クロロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-ニトロ-4-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 20
- 3-(3-アミノ-4-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-アミノ-4-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-アミノ-4-モルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-クロロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(1H-インダゾル-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 30
- 3-(3-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(ベンゾチアゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルトリヒドロクロリド ;
- 3-(4-シクロプロピルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 40
- 3-(ベンゾチアゾール-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-フェニル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[2-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)ピロール-1-イル]ベンゾニトリル ;
- 3-(2-シクロヘキシルメチル-2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(2-シクロペンチル-2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピ 50

- ピリジニル ;  
 3-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラ  
 ヒドロ[2,3']ビピリジニル ;  
 3-[4-(トランス-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[  
 2,3']ビピリジニル ;  
 [3-[4-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3  
 ']]ビピリジニル ;  
 3-(4-チオモルホリン-4-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル  
 ;  
 3-[4-(1-オキソ-1 4-チオモルホリン-4-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2 10  
 ,3']ビピリジニル ;  
 3-[4-(1,1-ジオキソ-1 6-チオモルホリン-4-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒド  
 ロ-[2,3']ビピリジニル ;  
 3-[4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピ  
 リジニル ;  
 3-(4-[1,4]ジアゼパン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル  
 ;  
 3-(4-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;  
 3-[3-(トランス-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[ 20  
 2,3']ビピリジニル ;  
 3-[3-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'  
 ]ビピリジニル ;  
 3-(3-チオモルホリン-4-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル  
 ;  
 3-[3-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピ  
 リジニル ;  
 3-(3-[1,4]ジアゼパン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル  
 ;  
 3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリ  
 ジニル ; 30  
 3-{3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ  
 [2,3']ビピリジニル ;  
 3-(3-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;  
 3-{3-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テト  
 ラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;  
 3-(3-[1,4]オキサゼパン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニ  
 ル ;  
 3-[4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリ  
 ジニル ;  
 3-{4-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒド 40  
 ロ[2,3']ビピリジニル ;  
 3-{4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テト  
 ラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;  
 3-(4-[1,4]オキサゼパン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニ  
 ル ;  
 3-[4-(3-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジ  
 ニル ;  
 3-[4-(2-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジ  
 ニル ;  
 3-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジ 50

ニル；

3-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル； 10

3-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-ピフェニル-4-イルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル； 20

3-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-メチルプロピル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(1-エチルプロピル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル； 30

3-(1-ペンタフルオロフェニルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル； 40

3-(1-シクロブチルメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ビピリジニル；

3-(1-シクロヘキシルメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[5-ブromo-2-(4-クロロベンジル)-2H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ 50

- [2,3']ビピリジニル ;
- 3-[4-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ビピリジニル ;
- 3-{4-[(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,  
5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-{4-[(1S,4S)-5-エチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,  
5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-{4-[(1S,4S)-5-シクロプロピルメチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベン  
ジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビ  
ピリジニル ; 10
- 3-[4-(4-シクロプロピルメチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラ  
ヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-[4-(4-シクロペンチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ  
[2,3']ビピリジニル ;
- 3-[4-(4-イソブチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2  
,3']ビピリジニル ;
- 3-{4-[(1S,4S)-5-(2-メチルプロピル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジ  
リデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-{4-[(1S,4S)-5-シクロペンチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデ  
ン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ; 20
- 3-[4-(4-エチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビ  
ピリジニル ;
- シクロプロピル-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニ  
ル]ピペラジン-1-イル}メタノン ;
- 1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]ピペラジン  
-1-イル}プロパン-1-オン ;
- 1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]ピペラジン  
-1-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン ;
- シクロプロピル-{(1S,4S)-5-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチ  
ル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}メタノン ; 30
- シクロプロピル-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニ  
ル][1,4]ジアゼパン-1-イル}メタノン ;
- 1-{(1S,4S)-5-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2  
,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン ;
- 1-{(1S,4S)-5-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2  
,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}プロパン-1-オン ;
- 1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジア  
ゼパン-1-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン ;
- 1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジア  
ゼパン-1-イル}プロパン-1-オン ; 40
- シクロプロピル-{(1S,4S)-5-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチ  
ル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}メタノン ;
- 1-{(1S,4S)-5-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2  
,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン ;
- シクロプロピル-{4-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニ  
ル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}メタノン ;
- 1-{4-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジア  
ゼパン-1-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン ;
- 1-{4-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-[1,4]ジア 50

ゼパン-1-イル}プロパン-1-オン；

3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-5'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ビピリジニル；

3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-5'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

5'-メチル-3-(1H-ピラゾール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-5'-フルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ビピリジニル；

5'-フルオロ-3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

5'-フルオロ-3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチレン)-5'-フルオロ-3,4,5,6-テトラ  
ヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-5'-フルオロ-3,4,5,6-テトラ  
ヒドロ[2,3']ビピリジニル；

5'-フルオロ-3-(4-モルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリ  
ジニル；

3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-6'-トリフルオロメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
]；及びそれらの生理的に許容される塩。 20

# 【 0 0 5 8 】

本発明の使用局面の好ましい方法に従い、式Iの化合物は以下から選択される：

3-キノリン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-キノリン-3-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(3,4-ジヒドロキノリン-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,  
3']ビピリジニル；

3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1H-インドール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル-1H-インドール-6-カルボン  
酸メチルエステル；

3-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1H-インドール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(6-ベンジルオキシ-2H-ピロール[3,3-c]ピリジン-1-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒ  
ドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-メチル-1H-インドール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル  
；

3-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル  
；

3-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピ  
リジニル；

3-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル  
；

3-(3H-イミダゾール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-メチル-1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニ  
ル；

10

20

30

40

50

- 3-(6-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-(7-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-(5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-(2-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- [5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)ベンゾフラン-2-イル]フェニルメタノン ; 10
- 6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)クロメン-2-オン ;
- 3-(5'-ブromo-1H,1'H-[2,2']ビピロリル-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)-1H-チオフエン-2-カルボン酸ジヒドロクロリド ;
- 3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-[5-(4-ブromoフェニル)-チオフエン-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ; 20
- 3-[1-メタンスルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(チオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(ベンゾフラン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(5-プロピルチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(5-ブromoチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ; 30
- 3-(5-メチルチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(4-ブromoチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 4-[5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)チオフエン-2-イル]フェノールジヒドロプロミド ;
- 3-(ベンゾ[b]チオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(チオフエン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ; 40
- 3-(ベンゾ[b]チオフエン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(2,2-ジメチルクロマン-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2, 50



- 3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(7-メトキシベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
ル ;
- 3-(5-ブromo-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル  
 ;
- 4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-2-ニトロフェノール ;
- 3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)シンノリン ; 10
- 3-(3-ニトロ-4-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジ  
ニル ;
- 3-(4-(ピラゾール-1-イル)ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 7-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン  
-3-オン ;
- 6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン  
-3-オン ;
- 3-(3-ホルホルリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジ 20  
ニル ;
- 3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
ルジヒドロクロリド ;
- 3-(4-ピロリジン-1-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジ  
ニル ;
- 3-(1H-インダゾール-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1H-インダゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(2-ホルホルリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1H-ベンズトリアゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル 30  
 ;
- 5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダ  
ゾール-2-オン ;
- 3-(1H-ベンズイミダゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル  
 ;
- 3-(4-ホルホルリン-4-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジ  
ニル ;
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-10-メチル-10H-フェノチア 40  
ジン ;
- 7-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H  
-ベンゾ[1,4]オキサジン ;
- 3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
ル ;
- 3-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
ル ;
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']-ピピリジニル-3-イリデンメチル)-9-メチル-9H-カルバゾー  
ル ;
- 3-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニ  
ル ; 50

- 3-(7-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(1H-インドール-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-9-エチル-9H-カルバゾールジヒドロクロリド ;
- 3-(1-ベンジル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 10
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-9-エチル-9H-カルバゾール ;
- 3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-クロロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-ニトロ-4-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-アミノ-4-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 20
- 3-(3-アミノ-4-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-アミノ-4-モルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-クロロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(1H-インダゾル-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(ベンゾチアゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 30
- 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルトリヒドロクロリド ;
- 3-(4-シクロプロピルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(ベンゾチアゾール-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-フェニル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 40
- 3-[2-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)ピロール-1-イル]ベンゾニトリル ;
- 3-(2-シクロヘキシルメチル-2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(2-シクロペンチル-2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラ 50

- ヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-[4-(トランス-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- [3-[4-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-(4-チオモルホリン-4-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-[4-(1-オキソ-1 4-チオモルホリン-4-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニル；
- 3-[4-(1,1-ジオキソ-1 6-チオモルホリン-4-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニル；
- 3-[4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-(4-[1,4]ジアゼパン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-(4-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-[3-(トランス-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-[3-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-(3-チオモルホリン-4-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-[3-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-(3-[1,4]ジアゼパン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-{3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-(3-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-{3-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-(3-[1,4]オキサゼパン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-[4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-{4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-{4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-(4-[1,4]オキサゼパン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-[4-(3-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-[4-(2-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-[3-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；
- 3-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

ニル；

3-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビ  
ピリジニル；

3-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ビピリジニル；

3-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒ  
ドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ビピリジニル；

3-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3  
'']ビピリジニル； 10

3-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3  
'']ビピリジニル；

3-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3  
'']ビピリジニル；

3-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラ  
ヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-ピフェニル-4-イルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,  
3']ビピリジニル；

3-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'] 20  
ビピリジニル；

3-(1-メチルプロピル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリ  
ジニル；

3-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'  
'']ビピリジニル；

3-[1-(1-エチルプロピル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビ  
ピリジニル；

3-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒ  
ドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-ペンタフルオロフェニルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒド 30  
ロ[2,3']ビピリジニル；

3-[1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒド  
ロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル  
；

3-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ビピリジニル；

3-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3  
'']ビピリジニル；

3-(1-シクロブチルメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3' 40  
'']ビピリジニル；

3-(1-シクロヘキシルメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3  
'']ビピリジニル；

3-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピ  
リジニル；

3-[5-プロモ-2-(4-クロロベンジル)-2H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒ  
ドロ[2,3']ビピリジニル；

3-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ  
[2,3']ビピリジニル；

3-[4-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'] 50

ビピリジニル ;

- 3-{4-[(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-{4-[(1S,4S)-5-エチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-{4-[(1S,4S)-5-シクロプロピルメチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-[4-(4-シクロプロピルメチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ; 10
- 3-[4-(4-シクロペンチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-[4-(4-イソブチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ビピリジニル ;
- 3-{4-[(1S,4S)-5-(2-メチルプロピル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-{4-[(1S,4S)-5-シクロペンチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ;
- 3-[4-(4-エチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル ; 20
- シクロプロピル-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}メタノン ;
- 1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}プロパン-1-オン ;
- 1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン ;
- シクロプロピル-{(1S,4S)-5-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}メタノン ;
- シクロプロピル-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジアゼパン-1-イル}メタノン ; 30
- 1-{(1S,4S)-5-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン ;
- 1-{(1S,4S)-5-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}プロパン-1-オン ;
- 1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジアゼパン-1-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン ;
- 1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジアゼパン-1-イル}プロパン-1-オン ;
- シクロプロピル-{(1S,4S)-5-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}メタノン ; 40
- 1-{(1S,4S)-5-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン ;
- シクロプロピル-{4-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}メタノン ;
- 1-{4-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジアゼパン-1-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン ;
- 1-{4-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}プロパン-1-オン ;
- 3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-5'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'] 50

ビピリジニル；

3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-5'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

5'-メチル-3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチレン)-5'-フルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

5'-フルオロ-3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

5'-フルオロ-3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシ-6-イルメチレン)-5'-フルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-5'-フルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

5'-フルオロ-3-(4-モルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル；

3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-6'-トリフルオロメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']；及びそれらの生理的に許容される塩。

10

#### 【0059】

加えて、本発明に従い、好ましい化合物は、式I'に対応している、亜式I'a-I'iにより説明されるものであるが、以下に好ましい基を示す。

20

#### 【0060】

I'a Aは、ジヒドロベンゾフラン、例えば2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルであり、これは未置換であるか又は、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、又はヒドロキシアルキルにより置換されている。

#### 【0061】

I'b Aは、ジヒドロベンゾジオキシニル、例えば、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシ-6-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、又はヒドロキシアルキルにより置換されている。

30

#### 【0062】

I'c Aは、クロマニル、例えばクロマン-6-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、又はヒドロキシアルキルにより置換されている。

#### 【0063】

I'd Aは、ジヒドロベンゾジオキセピニル、例えば3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、又はヒドロキシアルキルにより置換されている。

40

#### 【0064】

I'e Aは、インドリル、例えばインドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、又はヒドロキ

50

シアルキルにより置換されている。

【0065】

l'f Aは、ヘテロ環式基により置換されたフェニル、例えば4-(4-ホルホルニル)-フェニルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、又はヒドロキシアルキルにより置換されている。

【0066】

l'g Aは、ベンゾオキサジニル、例えば3,4-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジニルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、又はヒドロキシアルキルにより置換されている。

10

【0067】

l'h Aは、インダゾリル、例えば、インダゾル-3-イル、インダゾル-5-イル、インダゾル-6-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、又はヒドロキシアルキルにより置換されている。

【0068】

l'i Aは、ベンゾイミダゾール、例えば、ベンゾイミダゾール-5-イルであり、これは未置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、オキソ、ニトロ、アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、又はヒドロキシアルキルにより置換されている。

20

【0069】

更に好ましい本発明の化合物局面に従い、式I'の化合物は以下から選択される：

N-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]アセトアミド；

3-キノリン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-キノリン-3-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

30

3-(3,4-ジヒドロキノリン-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1H-インドール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル；

3-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

40

3-(1H-インドール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(6-ベンジルオキシ-2H-ピロロ[3,3-c]ピリジン-1-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3]ピピリジニル；

3-(1-メチル-1H-インドール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル；

3-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル

50

- ;
- 3-(3H-イミダゾール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-メチル-1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(6-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(7-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-ニトロ-2-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- [5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)ベンゾフラン-2-イル]フェニルメタノン ;
- 6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)クロメン-2-オン ;
- 3-[6-(4-トリルスルファニル)ピリジン-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[6-(4-トリルオキシ)ピリジン-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(4-メタンスルホニルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(4-ジフロメトキシベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(4-フェノキシベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5'-ブromo-1H,1'H-[2,2']ピピロリル-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ジヒドロクロリド ;
- 3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-[5-(4-ブromo-フェニル)-チオフエン-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-[1-メタンスルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-チオフエン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-ベンゾフラン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(5-プロピルチオフエン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(5-ブromoチオフエン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(5-メチルチオフエン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(4-ブromo)チオフエン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 4-[5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)チオフエン-2-イル]フェノールジヒドロブromid ;

10

20

30

40

50



- 3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-チオフェン-3-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(4-アリルオキシベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(2,2-ジメチルクロマン-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(7-メトキシベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(4-メチルスルファニルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-ブromo-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-2-ニトロフェノール ;
- 3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)シンノリン ;
- 3-(3-ニトロ-4-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(4-ピラゾール-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 7-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン ;
- 6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン ;
- 3-(3-ホルホルリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 及びそれらの生理的に許容される塩。

10

20

30

40

50

# 【 0 0 7 0 】

更に好ましい本発明の使用局面に従い、式I'の化合物は以下から選択される：

- 3-キノリン-2-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-キノリン-3-イルメチレン-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3,4-ジヒドロキノリン-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1H-インドール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;

- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル ;
- 3-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1H-インドール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(6-ベンジルオキシ-2H-ピロロ[3,3-c]ピリジン-1-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-メチル-1H-インドール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル 10 ;
- 3-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3H-イミダゾール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(1-メチル-1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(6-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル 20 ;
- 3-(7-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(2-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- [5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)ベンゾフラン-2-イル]フェニルメタノン ;
- 6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)クロメン-2-オン ; 30
- 3-(5'-ブromo-1H,1'H-[2,2']ビピロリル-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-1H-チオフエン-2-カルボン酸ジヒドロクロリド ;
- 3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-[5-(4-ブromoフェニル)-チオフエン-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ; 40
- 3-[1-メタンスルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(チオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(ベンゾフラン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(5-プロピルチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(5-ブromoチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;

- 3-(5-メチルチオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(4-プロモチオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 4-[5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)チオフェン-2-イル]フェノールジヒドロプロミド ;
- 3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(チオフェン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(2,2-ジメチルクロマン-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(7-メトキシベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド ;
- 3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5-プロモ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-2-ニトロフェノール ;
- 3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)シンノリン ;
- 3-(3-ニトロ-4-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(4-(ピラゾール-1-イル)ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 7-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン ;
- 6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン ;
- 3-(3-ホルリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-(3-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ;
- 3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル ; 及びそれらの生理的に許容される塩。

10

20

30

40

#### 【0071】

式Iの化合物の合成において使用するのに好ましい出発材料は、3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル及び3-(3-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルである。

#### 【0072】

好ましい局面は、本発明の化合物及び薬学的に許容される担体、並びに場合により以下に考察する他の活性物質を含有する医薬組成物；例えば、in vitro又はin vivoのいずれかにおける(動物、例えば、動物モデル、又は哺乳動物もしくはヒトにおいて)、通常のアッセイ又は本明細書において説明されたものにより測定されるような、-7ニコチン受容体の阻害を刺激又は活性化する方法；神経症候群、例えば、記憶、特に長期記憶の喪失、

50

認知障害又は減退、記憶障害などを治療する方法；哺乳動物、例えばヒト、例えば本明細書に言及されたものにおける、ニコチン性  $\alpha$ -7 活性により変調された病態を治療する方法を含む。

【0073】

本発明の化合物は、常法により調製することができる。使用することができる公知のプロセスの一部は、以下に説明されている。全ての出発材料は公知であるか、又は通常公知の出発材料から調製することができる。

【0074】

ニコチン性リガンドの調製において使用されるアルデヒドは、市販されているか、又は文献の手法により調製された。例えば、5-ホルミルベンズイミダゾールは、5-メチル前駆体のベンジル酸化により調製することができる。[Talaty, C. N.; Zenker, N.; Callery, P. S., 「Oxidation of Methylbenzimidazoles with Ceric Ammonium Nitrate」、J. Heterocyclic Chem., 1121-1123 (1976)]。5-ホルミル-2-オキシベンズイミダゾールは、ウレタン形成、それに続く還元/酸化の順番により、3,4-ジアミノ安息香酸メチルから調製することができる。[Schmidt, G.; Zeiler, H. -J.; Metzger, K. G., 「Novel  $\alpha$ -Lactam Antibiotics」、米国特許第4,748,163号明細書、1988年5月31日]。5-ホルミルインダゾールは、4-ブロモ-2-メチルアニリンから、ジアゾ化、それに続く金属-ハロゲン交換及びホルムアミドの捕獲により調製することができる。[DeLucca, G. V., 「Substituted 2H-1,3-Diazapin-2-one Useful as an HIV Protease Inhibitor」、米国特許第6,313,110 B1号明細書、2001年11月6日]。5-ホルミルベンゾチオフエンは、等量のアセトアルデヒドの S-アルキル化、それに続く環化、金属-ハロゲン交換、及びホルムアミドの捕獲により、4-ブロモチオフエノールから調製することができる。[Barker, P.; Finke, P.; Thompson, K., 「Synth. Comm.」、257-265 (1989)]。

10

20

【0075】

ニコチン性リガンドは、酸性又はやや酸性のいずれかの緩衝された条件下での、アナバシンと過剰量の必要なアルデヒドとの縮合により、調製することができる。[Kem, W. R.; Zoltewicz, J. A.; Meyer, E. M.; Katalin, P. -T., 「Anabasine Derivatives Useful in the Treatment of Degenerative Diseases of the Nervous System」、米国特許第5,741,802号明細書、1998年4月21日]。縮合は、一般に高温で24時間行われる。式I又は式I'の得られる付加物は、当業者により実施される、クロマトグラフィー又は再結晶などの標準技術により単離及び精製することができる。

30

【0076】

ニコチン性リガンドは代わりに、他のニコチン性リガンドの修飾により調製することができる。例えば、ベンゾオキサゾール-2-オンリガンドは、対応するニトロフェノールリガンドから、選択的還元及びカルバミン酸エステル形成により、調製された。3-(3-モルホリン-4-イルベンジリデン)リガンドは、パラジウム-触媒化アミノ化により、対応するヨウ素リガンドから調製された。[例えば、Ali, M. H.; Buchwald, S. L., 「An Improved Method for the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Iodides」、J. Org. Chem., 66: 2560-2565 (2001)]。

【0077】

当業者は、式I又は式I'の化合物の一部は、様々な互変異性体型及び幾何異性体型で存在することができることを認めるであろう。シス異性体、トランス異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ体、エナンチオマーの非ラセミ混合物、実質的に純粋な及び純粋なエナンチオマーを含むこれらの化合物の全ては、本発明の範囲内である。実質的に純粋なエナンチオマーは、5質量%を超えない、好ましくは2%を超えない、最も好ましくは1%を超えない対応する反対のエナンチオマーを含む。

40

【0078】

光学異性体は、例えば、光学活性のある酸もしくは塩基を使用するジアステレオマー塩の形成又は共有的ジアステレオマーの形成により、常法に従いラセミ混合物を分割することにより得ることができる。好適な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル

50

酒石酸、ジトルイル酒石酸(ditoluoyltartaric)及び樟脳スルホン酸である。ジアステレオ異性体の混合物は、例えばクロマトグラフィー又は分別結晶によるなどの、当業者に公知の方法により、それらの物理的及び/又は化学的差異を基に、それらの個別のジアステレオマーへ分離することができる。その後、光学的に活性のある塩基又は酸が、分離されたジアステレオマー塩から遊離される。光学異性体を分離するための異なるプロセスは、エナンチオマーの分離を最大にするように任意に選択された、通常の誘導体化を伴う又は伴わない、キラルクロマトグラフィー(例えば、キラルHPLCカラム)の使用を含む。好適なキラルHPLCカラムは、中でも、Diacel社により製造された、例えばChiracel OD及びChiracel OJであり、これらは全て日常的に選択することができる。誘導体化を伴う又は伴わない、酵素的分離も有用である。式I又は式I'の光学活性化合物は同様に、ラセミ化を生じ

10

#### 【0079】

加えて当業者は、これらの化合物は、例えば、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及び/又は $^{14}\text{C}$ 含量の濃厚化された同位体型でを使用することができることを認めるであろう。好ましいひとつの異なる濃厚化された態様において、これらの化合物は重水素化される。このような重水素化型は、米国特許第5,846,514号明細書及び同第6,334,997号明細書に開示された手法により作製することができる。米国特許第5,846,514号明細書及び同第6,334,997号明細書に開示されたように、重水素化は、薬物の効能を改善し及び作用期間を延長する。

#### 【0080】

重水素化置換され化合物は、下記に説明されたような、様々な方法を用い合成することができる: Dean, Dennis C.; 編集、「Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development」[Curr. Pharm. Des., 6 (10) (2000)記載]、(2000)、110頁、CAN 133: 68895 AN 2000 : 473538 CAPLUS ; Kabalka, George W. ; Varma, Rajender S., 「The synthesis of radiolabeled compounds VIA organometallic intermediates」, Tetrahedron, 45 (21): 6601-21 (1989)、CODEN: TETRAB ISSN: 0040-4020. CAN 112: 20527 AN 1990: 20527 CAPLUS ; 及び、Evans, E. Anthony. 「Synthesis of radiolabeled compounds」, J. Radioanal. Chem., 64 (1-2), 9-32 (1981)。CODEN: JRACBN ISSN: 0022-4081, CAN 95: 76229 AN 1981: 476229 CAPLUS.

20

30

#### 【0081】

適用可能な場合、本発明は、塩又はプロドラッグを調製することができる本発明の全ての化合物の薬学的に許容される塩又はプロドラッグのような、本明細書に開示された化合物の有用な形態にも関する。薬学的に許容される塩は、塩基として機能する主要化合物を、無機又は有機酸と反応させ、塩、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、樟脳スルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、ギ酸、臭化水素酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、サリチル酸、マンデル酸、及びカルボン酸の塩などを形成することにより得られるものを含む。薬学的に許容される塩は、主要化合物が、酸として機能し、及び適当な塩基と反応し、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム及びコリン塩を形成するものも含む。当業者は更に、請求された化合物の酸付加塩は、多くの公知の方法のいずれかによる、化合物の好適な無機酸又は有機酸との反応により調製してもよいことを認めるであろう。あるいは、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩は、多くの公知の方法のいずれかによる、本発明の化合物の適当な塩基との反応により調製することができる。

40

#### 【0082】

以下は更に、無機酸又は有機酸との反応により得ることができる酸性塩の例である: 酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水

50

素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、メシル酸塩及びウンデカン酸塩。

【0083】

好ましくは、形成された塩は、哺乳動物への投与に関して薬学的に許容される。しかし、これらの化合物の薬学的に許容されない塩は、この化合物を塩として単離し、その後この塩をアルカリ試薬により処理により、遊離塩基化合物へ戻すように転換するための、中間体として適している。その後遊離塩基は、必要ならば、薬学的に許容される酸付加塩に転換することができる。

10

【0084】

本発明の化合物は、単独で又は製剤の活性成分として投与することができる。従って本発明は、例えば、1又は複数の薬学的に許容される担体を含む、式I又は式I'の化合物の医薬組成物も含む。

【0085】

本発明の化合物の投与に適した様々な製剤を調製する手法について説明している、多くの標準参考文献を入手することができる。可能性のある製剤及び調製物の例は、例えば、「Handbook of Pharmaceutical Excipients」、米国薬剤師会(APhA)(最新版)；「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets」(Lieberman、Lachman及びSchwartz編集)最新版、Marcel Dekker社出版、更には「Remington's Pharmaceutical Sciences」(Arthur Osol編集)、1553-1593頁(最新版)に含まれる。

20

【0086】

本発明の化合物は、それらの $\gamma$ -刺激活性、及び好ましくはそれらの高度の選択性を考慮し、 $\gamma$ -受容体の刺激を必要とするものに投与することができる。投与は、患者の必要性に従い、例えば経口的、点鼻的、非経口的(皮下的、静脈内的、筋肉内的、胸骨内、及び点滴により)、吸引により、経直腸的、経膈的、外用及び眼内投与により実現されても良い。

【0087】

錠剤、ゲルキャップ剤、カプセル剤、キャプレット剤、顆粒剤、トローチ剤及びバルク散剤のような固形形状を含む、様々な固形経口剤形を、本発明の化合物の投与のために使用することができる。本発明の化合物は、単独で、又は当該技術分野において公知の様々な薬学的に許容される担体、希釈剤(ショ糖、マンニトール、乳糖、デンプンなど)並びに賦形剤であって、懸濁化剤、可溶化剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、保存剤、着色剤、矯味矯臭剤、滑沢剤などを含むが、これらに限定されないものと組合せて投与することができる。徐放性のカプセル剤、錠剤及びゲル剤も、本発明の化合物の投与において有利である。

30

【0088】

様々な液体経口剤形を、本発明の化合物の投与のために使用することもでき、これは水性及び非-水性液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤を含む。このような剤形は、当該技術分野において公知である好適な不活性希釈剤、例えば水、並びに当該技術分野において公知の適当な賦形剤、例えば保存剤、湿潤剤、甘味剤、矯味矯臭剤、更には本発明の化合物を乳化及び/又は懸濁するための物質を含むこともできる。本発明の化合物は、例えば等張滅菌液の形で、静脈内注射してもよい。他の調製物も可能である。

40

【0089】

本発明の化合物の直腸投与のための坐剤は、化合物の、ココアバター、サリチル酸エステル及びポリエチレングリコールなどの適当な賦形剤との混合により調製することができる。経膈投与のための製剤は、活性成分に加え、当該技術分野において公知であるような適当な担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、パスタ剤、泡剤、又はスプレー処方であることができる。

50

## 【0090】

外用投与に関して、この医薬組成物は、皮膚、眼、耳又は鼻への投与に適したクリーム剤、軟膏剤、リニメント剤、ローション剤、乳剤、懸濁剤、ゲル剤、液剤、パスタ剤、散剤、噴霧剤、及び液滴であることができる。外用投与は、経皮用貼付剤のような手段による経皮的投与を含む。

## 【0091】

吸引投与に適したエアゾール製剤も、作製することができる。例えば、気道障害を治療するために、本発明の化合物を、散剤の形(例えば、微小化された)又はアトマイザー用液剤もしくは懸濁剤の形で吸引することにより投与することができる。エアゾール製剤は、加圧された許容される噴射剤に入れることができる。

10

## 【0092】

これらの化合物は、単独の活性物質として、又は認知障害及び/又は記憶喪失の治療において使用される他の物質のような、他の医薬物質、例えば、他の  $\alpha$ -7アゴニスト、PDE4阻害薬、カルシウムチャンネルブロッカー、ムスカリン性m1及びm2モジュレーター、アデノシン受容体モジュレーター、アンホカインNMDA-Rモジュレーター、mGluRモジュレーター、ドパミンモジュレーター、セロトニンモジュレーター、カナビノイドモジュレーター、及びコリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ドネベジル、リバスチグミン、及びグラントナミン(glanthanamine))などと組合せて、投与することができる。このような組合せにおいて、各活性成分は、それらの有用な用量範囲又はそれらの有用な範囲を下回る投与量で投与することができる。

20

## 【0093】

本発明の化合物は、ニコチン受容体アゴニストの効能を増強する「陽性モジュレーター」と併用することができる。例えば、国際公開第99/56745号パンフレット、同第01/32619号パンフレット、及び同第01/32622号パンフレットにおいて開示されている、陽性モジュレーターを参照のこと。このような併用療法を用い、低下したニコチン伝達に関連した症状/疾患を治療することができる。

## 【0094】

更にこれらの化合物は、A ペプチドと結合する化合物と併用することができ、これによりこのペプチドの  $\alpha$ 7nAChR亜型との結合を阻害することができる。例えば、国際公開第99/62505号パンフレットを参照のこと。

30

## 【0095】

本発明は更に、 $\alpha$ -7ニコチン性受容体の活性化を含む治療方法に関する。従って、本発明は、動物、例えば哺乳動物、特にヒトにおいて、 $\alpha$ -7ニコチン性受容体を選択的に活性化/刺激する方法を含み、ここでこのような活性化/刺激は、このような活性化が、記憶、特に長期記憶の喪失のような、神経学的症候群を含む症状を緩和することができるような、治療的作用を有する。このような方法は、以下に説明するように、それを必要とする動物、特に哺乳動物、最も特別にはヒトへ、式I又は式I'の化合物の有効量を単独で又は本明細書に開示された製剤の一部として投与することを含む。

## 【0096】

ニコチン性アセチルコリン受容体に結合する物質は、特に精神病疾患、コリン作用性システムの機能障害を含む神経変性疾患、並びに記憶及び/又は認知障害の症状、例えば、精神分裂病、不安症、躁病、鬱病、躁鬱病[精神疾患の例]、ツレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病[神経変性疾患の例]、認知障害(例えばアルツハイマー病、レヴィー小体痴呆、筋萎縮側索硬化症、記憶障害、記憶喪失、認知欠損、注意欠陥、注意欠陥過活動性障害)、及び禁煙を含むニコチン中毒の治療、疼痛治療(すなわち鎮痛使用)、神経保護の提供、及び時差ぼけの治療のような他の使用を含む、様々な疾患及び症状の治療及び/又は予防において有用であると指摘されている。例えば、国際公開第97/30998号パンフレット; 同第99/03850号パンフレット; 同第00/42044号パンフレット; 同第01/36417号パンフレット; Holladayら、J. Med. Chem., 40: 26,4169-94 (1997); Schmittら、Annual Reports Med. Chem., 第5章、41-51 (2000); 及び、Stevensら、Psychopharmacology、

40

50

136: 320-27 (1998)を参照のこと。

【0097】

従って、本発明に従い、式I又は式I'の化合物の有効量を患者へ投与することを含む、精神病疾患、コリン作用性システムの機能障害を含む神経変性疾患、並びに記憶及び/又は認知障害の症状、例えば、精神分裂病、不安症、躁病、鬱病、躁鬱病[精神疾患の例]、ツレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病[神経変性疾患の例]、認知障害(例えばアルツハイマー病、レヴィー小体痴呆、筋萎縮側索硬化症、記憶障害、記憶喪失、認知欠損、注意的欠陥、注意欠陥過活動性障害)に罹患している患者、特にヒトを治療する方法が提供される。

【0098】

本発明の方法に含まれた神経変性疾患は、アルツハイマー病、ピック病、びまん性レヴィー小体痴呆、進行性核上性麻痺(Steel-Richardson症候群)、多系統萎縮症(シャイ-ドレーガー症候群)、筋萎縮側索硬化症、変性性運動失調を含む運動神経疾患、皮質基底変性、グアムのALS-パーキンソン病-痴呆複合症、亜急性硬化性汎脳炎、ハンチントン病、パーキンソン病、シヌクレイン症、原発性進行性失語症、線条体黒質変性、Machado-Joseph病/3型脊髄小脳性運動失調、オリブ橋小脳変性、ジル・ド・ラ・ツレット病、延髄・偽延髄(pseudobulbar)麻痺、脊髄性筋萎縮、脊髄延髄性筋萎縮症(ケネディ病)、原発性側索硬化症、家族性痙攣性対麻痺、ヴェルドニッヒ-ホフマン病、クーゲルベルグ-ヴェランデル病、テイ-サックス病、サンドホッフ病、家族性痙攣病、ヴォルフアルト-クーゲルベルグ-ヴェランデル病、痙攣性不全対麻痺、進行性多病巣性白質脳症、プリオン疾患(クロイツフェルト-ヤコブ病、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、クールー病及び致死性家族性不眠症など)、及び血栓性閉塞及び血栓性閉塞を含む大脳虚血又は梗塞に加え、あらゆる型の頭蓋内出血(硬膜外、硬膜下、クモ膜下及び脳内を含むが、これらに限定されるものではない)に起因した神経変性疾患、並びに頭蓋内及び脊椎内病巣(挫傷、穿通、ゆがみ、圧迫及び裂傷を含むが、これらに限定されるものではない)の治療及び/又は予防を含むが、これらに限定されるものではない。

【0099】

加えて、本発明の化合物のような  $-7nAChR$  アゴニストは、年齢に関連した痴呆及び他の痴呆並びに、年齢に関連した記憶喪失を含む記憶喪失、老化、血管性痴呆、びまん性白質疾患(ピンスヴァンガー病)、エンドクリン又は代謝起源の痴呆、頭部外傷及び広範性脳損傷の痴呆、ボクシング痴呆及び前葉痴呆を含むものを治療するために使用することができる。例えば、国際公開第99/62505号パンフレットを参照のこと。従って本発明では、式I又は式I'の化合物を有効量患者へ投与することを含む、年齢に関連した痴呆及び他の痴呆及び記憶喪失を伴う症状に罹患している患者、特にヒトを治療する方法が提供される。

【0100】

従って、更なる態様に従い、本発明は、式I又は式I'の化合物を有効量投与することを含む、加齢に起因した記憶障害、例えば、軽度の認知障害、アルツハイマー病、精神分裂病、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、卒中、CNS低酸素症、大脳老化、多発性梗塞性痴呆及び他の神経学的症状に加え、HIV及び心臓血管疾患に罹患した患者を治療する方法を含む。

【0101】

アミロイド前駆蛋白質(APP)及びそれに由来したA<sub>β</sub>ペプチド、例えば、A<sub>1-40</sub>、A<sub>1-42</sub>、及び他の断片は、アルツハイマー病の病理に関連していることが分かっている。A<sub>1-42</sub>ペプチドは、神経毒性に関連するのみではなく、コリン作用性伝達物質の機能を阻害することもわかっている。更に、A<sub>β</sub>ペプチドは、 $-7nAChR$ に結合することが決定されている。従って、A<sub>β</sub>ペプチドの $-7nAChR$ への結合をブロックする物質は、神経変性疾患の治療に有用である。例えば、国際公開第99/62505号パンフレットを参照のこと。加えて、 $-7nAChR$ の刺激は、A<sub>β</sub>ペプチドに関連した細胞毒性に対し、神経を保護することができる。例えば、Kihara, T.ら、Ann. Neurol., 42: 159 (1997)を参照のこと。

【0102】

10

20

30

40

50



従って、本発明の態様に従い、アミロイド ペプチド(好ましくは、 $A_{1-42}$ )のnAChR、好ましくは  $\alpha 7$ nAChR、最も好ましくはヒト  $\alpha 7$ nAChRとの結合を阻害するために、式I又は式I'の化合物の治療有効量を対象に投与することを含む、アルツハイマー病患者の痴呆を治療及び/又は予防する方法(更には、認知及び運動及び言語の欠損、行動不能、鬱病、妄想、並びに他の神経精神医学的症状及び徴候、並びに歩行異常を含むが、これらに限定されるものではない、アルツハイマー病の他の臨床的発現を治療及び/又は予防する方法)が提供される。

#### 【0103】

本発明は、他のアミロイド症、例えば、遺伝性大脳血管障害、非神経性遺伝性アミロイド、ダウン症候群、マクログロブリン血症、随伴性家族性地中海熱、マククル-ウェルズ症候群、多発性骨髄腫、脾臓-及び心臓-関連アミロイド症、慢性血液透析性アンソロパシー、Finnish及びIowaアミロイド症、並びに眼疾患を治療する方法も提供する。

10

#### 【0104】

加えて、ニコチン性受容体は、アルコール摂取に対する体の反応において役割を果たすことに関連している。従って、 $\alpha 7$ nAChRのアゴニストを、アルコールの禁断症状の治療及び抗-中毒療法において使用することができる。従って、本発明の態様に従い、式I又は式I'の化合物を有効量患者へ投与することを含む、アルコール禁断症状の患者の治療又は抗-中毒療法による患者の治療の方法が提供される。

#### 【0105】

$\alpha 7$ nAChR亜型のアゴニストは、卒中及び虚血に関連した損傷並びにグルタミン酸が誘導した興奮毒性に対する神経保護のためにも使用することができる。従って、本発明の態様に従い、式I又は式I'の化合物を有効量患者へ投与することを含む、卒中及び虚血に関連した損傷及びグルタミン酸-誘導した興奮毒性に対する神経保護を提供するために、患者を治療する方法が提供される。

20

#### 【0106】

先に記したように、 $\alpha 7$ nAChR亜型のアゴニストは、式I又は式I'の化合物を有効量患者へ投与することを含む、ニコチン中毒の治療、患者の喫煙中断の誘導、疼痛治療、並びに時差ぼけ、肥満、糖尿病及び炎症の治療において使用することもできる。従って、本発明の態様に従い、式I又は式I'の化合物を有効量患者に投与することを含むニコチン中毒、疼痛、時差ぼけ、肥満、糖尿病、及び/もしくは炎症を治療する方法、又は患者の喫煙中断を誘導する方法が提供される。

30

#### 【0107】

加えて、式I又は式I'の化合物の標識された誘導体(例えば、 $C^{11}$ 又は $F^{18}$ 標識した誘導体)は、 $\alpha 7$ nAChRに対するそれらの親和性のために、例えば脳内の受容体の神経造影に使用することができる。従ってこのような標識された物質を使用し、受容体のin vivo造影、例えばPET造影を行うことができる。

#### 【0108】

記憶障害の症状は、新規情報の学習能の障害及び/又は先に学習した情報の想起不能により発現される。記憶障害は、痴呆の原発性症状であり、並びにアルツハイマー病、精神分裂病、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、HIV、心臓血管系疾患、及び頭部外傷に加え、年齢に関連した認知減退のような疾患に関連した症状であることもできる。

40

#### 【0109】

従って、本発明の態様に従い、式I又は式I'の化合物の有効量を患者へ投与することを含む、例えば、軽度の認知障害(MCI)、血管性痴呆(VaD)、年齢に関連した認知減退(AACD)、広く切開した(w/open)-心臓手術、心停止、及び/又は全身麻酔に関連した健忘症、麻酔剤の早期曝露からの記憶欠損、睡眠剥奪が誘導した認知障害、慢性疲労症候群、ナルコレプシー、AIDS-関連痴呆、てんかん-関連認知障害、ダウン症、アルコール中毒に関連した痴呆、薬物/物質が誘導した記憶障害、ボクシング性痴呆(ボクサー症候群)に罹患した動態、及び動物の痴呆(例えば、イヌ、ネコ、ウマなど)患者を治療する方法が提供される

50

。

## 【0110】

本発明の化合物の用量は、とりわけ、治療される具体的症候群、症状の重症度、投与経路、投与間隔の頻度、使用される具体的化合物、化合物の効能、毒性プロファイル及び薬物動態プロファイル、並びに有害な副作用の存在を含む、様々な要因により左右される。

## 【0111】

本発明の化合物は、哺乳動物、特にヒトへ、先に言及した公知の  $\alpha$ -7ニコチン受容体アゴニスト化合物のような、 $\alpha$ -7ニコチン受容体アゴニストにとって習慣的な典型的用量レベルで投与することができる。例えば、これらの化合物は、投与量レベル、例えば0.0001 ~ 10mg/kg/day、例えば0.01 ~ 10mg/kg/dayで、経口投与により、単回又は反復用量で、投与することができる。単位剤形は、例えば、1 ~ 200mgの活性化合物を含有することができる。静脈内投与に関して、これらの化合物は、単回又は反復用量で、投与することができる。

## 【0112】

本発明の手法の実施において、特定の緩衝液、培地、試薬、細胞、培養条件などに関する言及は、限定を意図するものではないが、当業者が、考察がなされる特定の状況において関心があるか又は価値があると認める全ての関連材料を含むように読解されるべきであることは当然理解されるべきである。例えば、ひとつの緩衝液システム又は培養培地を、別のものと交換し、並びに同様であるが、しかし同じではない結果を達成することは可能であることが多い。当業者は、過度の実験を行うことなく、本明細書に明らかにされた方法及び手法を使用しそれらの目的を最適に利用するような交換を行うことができるよう、そのようなシステム及び方法に関する十分な知識を有するであろう。

## 【0113】

ここで本発明は、下記の限定されない実施例により更に説明される。これらの実施例の開示を適用することにおいて、本発明で明らかにされた方法のその他の及び異なる態様を、関連分野の業者に疑いなく示唆することを明確に留意しなければならない。

## 【0114】

前述及び下記の実施例において、全ての温度は補正せずに摂氏で表され；及び、特に記さない限りは、全ての部及び百分率は質量によるものである。

## 【0115】

先及び以下に引用された、全ての出願、特許及び刊行物の開示は、全体が本明細書に参照として組み入れられている。

## 【実施例】

## 【0116】

全てのスペクトルは、Bruker Instruments NMRにおいて300MHzで記録した。結合定数(J)は、ヘルツ(Hz)であり、ピークは、TMS(0.00ppm)に対して記した。マイクロ波反応は、2.5mL又は5mLのPersonal Chemistryマイクロ波反応容器において、Personal Chemistry Optimizer(商標)マイクロ波反応器を用いた。全ての反応は、特に記さない限りは、200 °Cで、固定した保持時間ONで600秒間行った。スルホン酸イオン交換樹脂(SCX)は、Varian Technologies社から購入した。

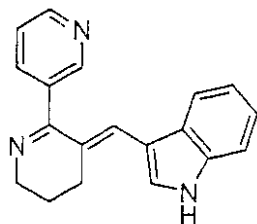
## 【0117】

代表的手法A:

実施例1: 3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル: 1H-インドール-3-カルボアルデヒドから

## 【0118】

## 【化3】



10

## 【0119】

メタノール(1.5ml)中の0.6M酢酸/0.3M酢酸ナトリウムの緩衝液中のアナバセイン二塩酸塩50.0mg(0.220mmol)の溶液に、インドール-3-カルボアルデヒド(63.9mg, 0.440mmol, 2.0eq)を添加した。この混合液を、60℃で18時間維持し、その後氷水に注いだ。この溶液を、ジクロロメタンで洗浄し、炭酸ナトリウム飽和水溶液の添加により塩基性(pH9-10)とし、酢酸エチル(3x)で抽出した。一緒にした酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残渣を、クロマトグラフィーにより精製し[1/1から0/1酢酸エチル/(70/30/1酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)]、生成物31.6mg (50%)を得た。

20

## 【0120】

データ：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 12.51 (s, 1H), 9.46 (m, 2H), 8.69 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.60 (m, 2H); MS (EI) m/z 288 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【0121】

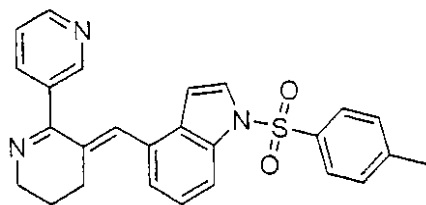
この一般的手法を用い、下記の化合物を調製した：

実施例2：3-[1-(トルエン-4-スルホニル-1H-インドール-4-イルメチレン)]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-4-カルボアルデヒドから

30

## 【0122】

## 【化4】



40

## 【0123】

収率50%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.64 (m, 2H), 7.86 (m, 5H), 7.38 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.69 (m, 2H); MS (EI) m/z 442 (M<sup>+</sup>+1)。

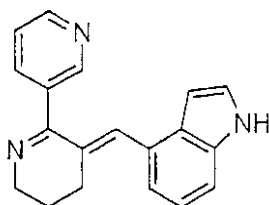
## 【0124】

実施例3：3-(1H-インドール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：1H-インドール-4-カルボアルデヒドから

## 【0125】

50

## 【化 5】



10

## 【 0 1 2 6 】

収率：50%。<sup>1</sup>H NMR (CDOD<sub>3</sub>) 8.65 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.37 (d, J=9.0, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.12 (d, J=9.0, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.91 (m, 2H); MS (EI) m/z 288 (M<sup>+</sup>+1)。

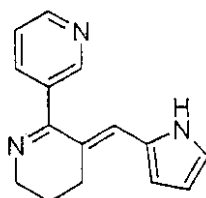
## 【 0 1 2 7 】

実施例4：3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル  
：1H-ピロール-2-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 2 8 】

## 【化 6】

20



30

## 【 0 1 2 9 】

収率：40%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) 11.09 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.75 (m, 2H); MS (EI) m/z 238 (M<sup>+</sup>+1)。

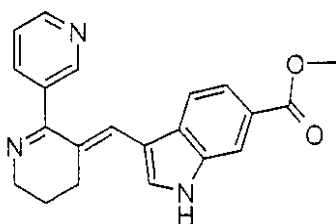
## 【 0 1 3 0 】

実施例5：3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル)：3-ホルミル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルから

## 【 0 1 3 1 】

## 【化 7】

40



50

## 【 0 1 3 2 】

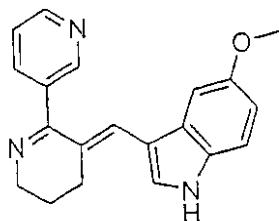
収率：60%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.68 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 1.96 (m, 2H); MS (EI) m/z 346 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 1 3 3 】

実施例6：3-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
 ビピリジニル：5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 3 4 】

## 【 化 8 】



10

20

## 【 0 1 3 5 】

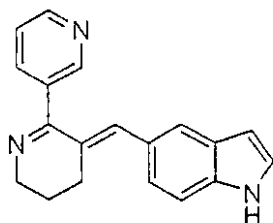
収率：55%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.67 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.30 (d, J=9.0, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 1.96 (m, 2H); MS (EI) m/z 318 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 1 3 6 】

実施例7：3-(1H-インドール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
 ビピリジニル：1H-インドール-5-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 3 7 】

## 【 化 9 】



30

40

## 【 0 1 3 8 】

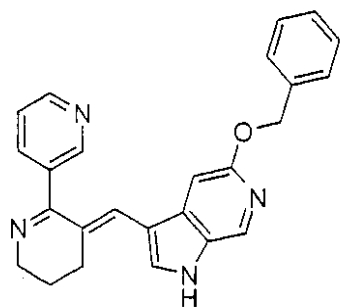
収率：60%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.63 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.37 (d, J=9.0, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.47 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H); MS (EI) m/z 288 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 1 3 9 】

実施例8：3-(5-ベンジルオキシ-6-アザ-1H-インドール[3,3-c]ピリジン-1-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
 ビピリジニル：5-ベンジルオキシ-1H-6-アザ-インドール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 4 0 】

【化 1 0】



10

【0 1 4 1】

収率：55%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.68 (m, 2H), 8.34 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 6.81 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.77 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.94 (m, 2H); MS (EI) m/z 395 (M<sup>+</sup>+1)。

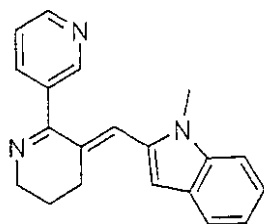
【0 1 4 2】

実施例9：3-(1-メチル-1H-インドール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピリジニル：1-メチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒドから

20

【0 1 4 3】

【化 1 1】



30

【0 1 4 4】

収率：50%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.69 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 1.95 (m, 2H); MS (EI) m/z 302 (M<sup>+</sup>+1)。

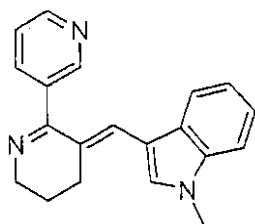
【0 1 4 5】

実施例10：3-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピリジニル：1-メチル-1H-インドール-3-カルボアルデヒドから

40

【0 1 4 6】

## 【化 1 2】



10

## 【 0 1 4 7】

収率%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.67 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.00 (m, 2H); MS (EI) m/z 302 (M<sup>+</sup>+1)。

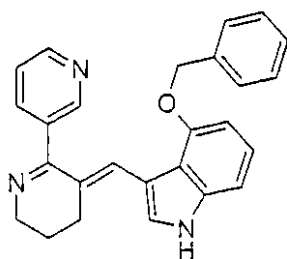
## 【 0 1 4 8】

実施例11：3-(4-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：4-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 4 9】

## 【化 1 3】

20



30

## 【 0 1 5 0】

収率：50%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.60 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 1.95 (m, 2H); MS (EI) m/z 394 (M<sup>+</sup>+1)。

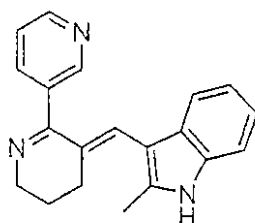
## 【 0 1 5 1】

実施例12：3-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：2-メチル-1H-インドール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 5 2】

## 【化 1 4】

40



50

## 【 0 1 5 3 】

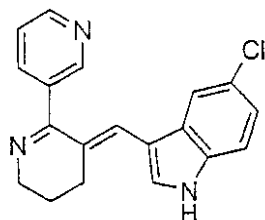
収率：55%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.67 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.87 (m, 2H); MS (EI) m/z 303 (M<sup>+</sup>+2)。

## 【 0 1 5 4 】

実施例13：3-(5-クロロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']  
 ビピリジニル：5-クロロ-1H-インドール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 5 5 】

## 【 化 1 5 】



10

20

## 【 0 1 5 6 】

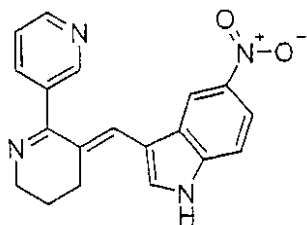
収率：60%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.70 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.95 (m, 2H); MS (EI) m/z 322 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 1 5 7 】

実施例14：3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
 ビリジニル：5-ニトロ-1H-インドール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 5 8 】

## 【 化 1 6 】



30

40

## 【 0 1 5 9 】

収率：40%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.67 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.77 (m, 2H); MS (EI) m/z 333 (M<sup>+</sup>+1)。

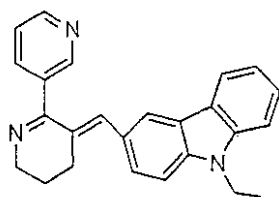
## 【 0 1 6 0 】

実施例15：3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イルデンメチル)-9-エチル-9H-カルバゾール：9-エチル-9H-カルバゾール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 6 1 】



## 【化 1 7】



10

## 【 0 1 6 2】

収率：40%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.66 (m, 2H), 8.12 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.41 (m, 3H); MS (EI) m/z 366 (M<sup>+</sup>+1)。

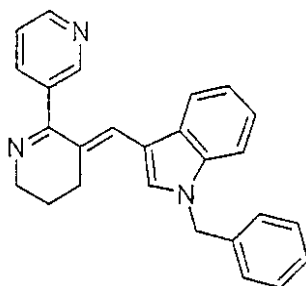
## 【 0 1 6 3】

実施例 16：3-(1-ベンジル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ビピリジニル：1-ベンジル-1H-インドール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 6 4】

## 【化 1 8】

20



30

## 【 0 1 6 5】

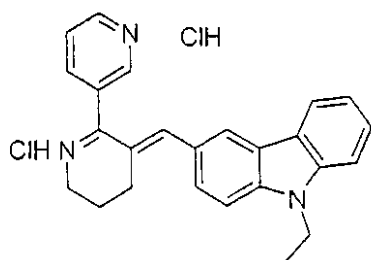
収率：60%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.68 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.95 (m, 2H); MS (EI) m/z 378 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 1 6 6】

実施例 17：3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)-9-エチル-9H-カルバゾールジヒドロクロリド：9-エチル-9H-カルバゾール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 6 7】

## 【化 1 9】



10

## 【 0 1 6 8】

収率：40%。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ) 8.93 (m, 2H), 8.87 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.31 (m, 3H); MS (EI)  $m/z$  366 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

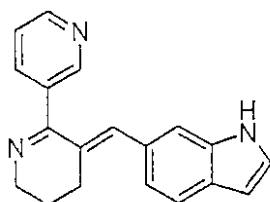
## 【 0 1 6 9】

実施例 18：3-(1H-インドール-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：1H-インドール-6-カルボアルデヒドから

20

## 【 0 1 7 0】

## 【化 2 0】



30

## 【 0 1 7 1】

収率：60%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.63 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.91 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  288 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 245.

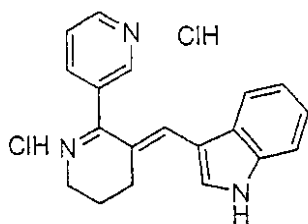
## 【 0 1 7 2】

実施例 19：3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド：3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

40

## 【 0 1 7 3】

## 【化 2 1】



10

## 【 0 1 7 4】

収率：80%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 9.01 (m, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.28 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  288 ( $M^+ + 1$ )。

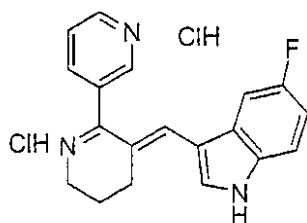
## 【 0 1 7 5】

実施例 20：3-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニルジヒドロクロリド：3-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニルから

20

## 【 0 1 7 6】

## 【化 2 2】



30

## 【 0 1 7 7】

収率：80%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.97 (m, 2H), 8.26 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.28 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  306 ( $M^+ + 1$ )。

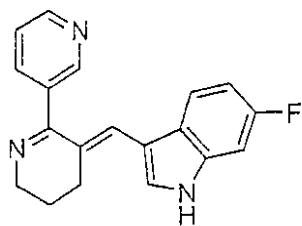
## 【 0 1 7 8】

実施例 21：3-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニル：6-フルオロインドール-3-カルボアルデヒドから

40

## 【 0 1 7 9】

## 【化 2 3】



10

## 【0 1 8 0】

収率：50%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.67 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.95 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  306 ( $M^+ + 1$ )。

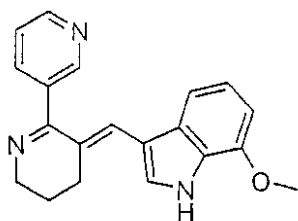
## 【0 1 8 1】

実施例 22：3-(7-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピリジニル：7-メトキシインドール-3-カルボアルデヒドから

## 【0 1 8 2】

20

## 【化 2 4】



30

## 【0 1 8 3】

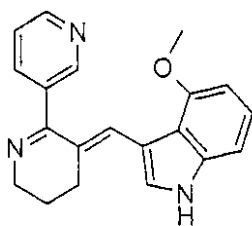
収率：60%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.67 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.95 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  318 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0 1 8 4】

実施例 23：3-(4-(4-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピリジニル：4-メトキシインドール-3-カルボアルデヒドから

## 【0 1 8 5】

## 【化 2 5】



10

## 【 0 1 8 6 】

収率：55%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.84 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 1.92 (m, 2H); MS (EI) m/z 318 (M<sup>+</sup>+1)。

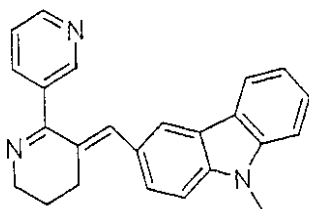
## 【 0 1 8 7 】

実施例 24：3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']-ビピリジニル-3-イルデンメチル)-9-メチル-9H-カルバゾール：9-メチル-9H-カルバゾール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 8 8 】

## 【化 2 6】

20



30

## 【 0 1 8 9 】

収率：40%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 9.20 (m, 2H), 8.77 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.28 (m, 2H); MS (EI) m/z 352 (M<sup>+</sup>+1)。

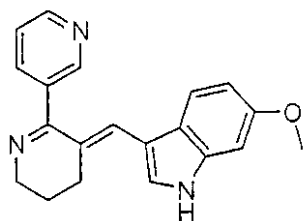
## 【 0 1 9 0 】

実施例 25：3-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：6-メトキシインドール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 9 1 】

## 【化 2 7】

40



50

## 【 0 1 9 2 】

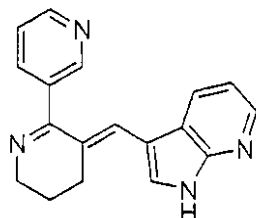
収率：60%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.64 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 1.77 (m, 2H); MS (EI) m/z 318 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 1 9 3 】

実施例26：3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ビピリジニル：1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 9 4 】

## 【 化 2 8 】



10

20

## 【 0 1 9 5 】

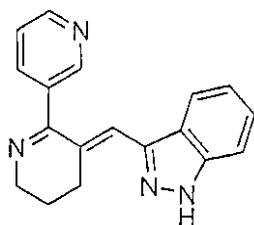
収率：35%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.67 (m, 2H), 8.24 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.94 (m, 2H); MS (EI) m/z 289 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 1 9 6 】

実施例27：3-(1H-インダゾル-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニ  
ル：1H-インダゾル-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 1 9 7 】

## 【 化 2 9 】



30

40

## 【 0 1 9 8 】

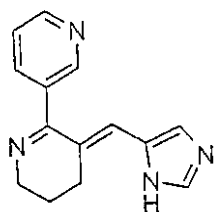
収率：45%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.65 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.75 (m, 2H); MS (EI) m/z 289 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 1 9 9 】

実施例28：3-(3H-イミダゾール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジ  
ニル：3H-イミダゾール-4-カルボアルデヒドから

## 【 0 2 0 0 】

## 【化 3 0】



10

## 【 0 2 0 1】

収率：55%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.77 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.07 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  239 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

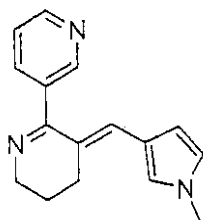
## 【 0 2 0 2】

実施例 29：3-(1-メチル-1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：1-メチル-1H-ピロール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 2 0 3】

## 【化 3 1】

20



30

## 【 0 2 0 4】

収率：40%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.61 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 1.90 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  252 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

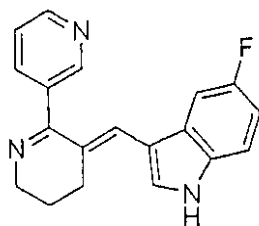
## 【 0 2 0 5】

実施例 30：3-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：6-フルオロインドール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 2 0 6】

## 【化 3 2】

40



50

## 【 0 2 0 7 】

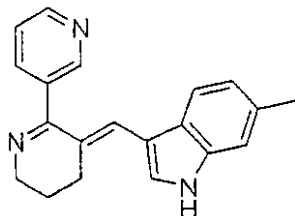
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.68 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.95 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  306 ( $\text{M}^++1$ )。

## 【 0 2 0 8 】

実施例31：3-(6-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']  
 ビピリジニル：6-メチル-インドール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 2 0 9 】

## 【 化 3 3 】



10

## 【 0 2 1 0 】

収率：55%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.68 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  302 ( $\text{M}^++1$ )。

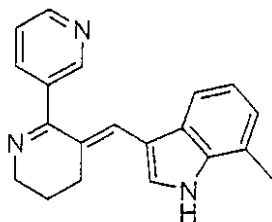
20

## 【 0 2 1 1 】

実施例32：3-(7-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビ  
 ピリジニル：7-メチルインドール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 2 1 2 】

## 【 化 3 4 】



30

## 【 0 2 1 3 】

収率：55%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.67 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 3.77 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.96 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  302( $\text{M}^++1$ )。

40

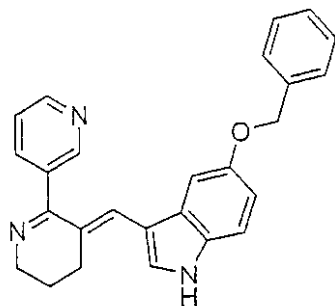
## 【 0 2 1 4 】

実施例33：3-(5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ  
 [2,3']ビピリジニル：6-ベンジルオキシインドール-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 2 1 5 】



## 【化 3 5】



10

## 【0 2 1 6】

収率：50%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.70 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.32 (m, 6H), 6.91 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.94 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  394 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

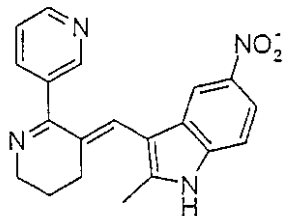
## 【0 2 1 7】

実施例 34：3-(2-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニル：2-メチル-6-ニトロインドール-3-カルボアルデヒドから

20

## 【0 2 1 8】

## 【化 3 6】



30

## 【0 2 1 9】

収率：40%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.86 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.94 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  347 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

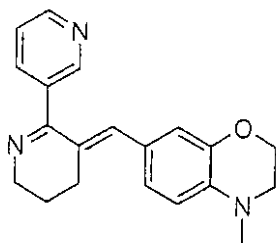
## 【0 2 2 0】

実施例 35：7-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イルデンメチル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン：4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボアルデヒドから

40

## 【0 2 2 1】

## 【化 3 7】



10

## 【 0 2 2 2 】

収率：62%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.72-8.61 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 6.84-6.47 (m, 4H), 4.29-4.24 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.92-2.81 (s, 5H), 1.84-1.78 (m, 2H); MS (EI) m/z 320 (M<sup>+</sup>+1)。

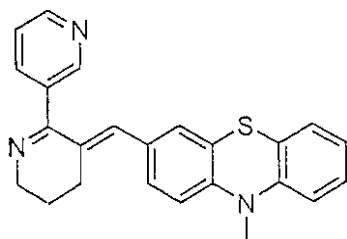
## 【 0 2 2 3 】

実施例 36：3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)-10-メチル-10H-フェノチアジン：10-メチル-10H-フェノチアジン-3-カルボアルデヒドから

## 【 0 2 2 4 】

## 【化 3 8】

20



30

## 【 0 2 2 5 】

収率：55%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.72 (m, 1H), 8.64-8.62 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 6.94 (t, J=7.4, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.86 (t, J=5.5, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H); MS (EI) m/z 384 (M<sup>+</sup>+1)。

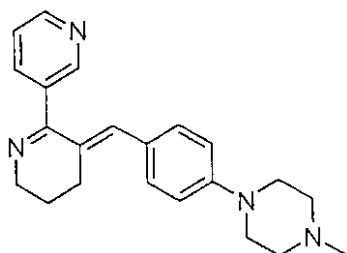
## 【 0 2 2 6 】

実施例 37：3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒドから

## 【 0 2 2 7 】

40

## 【化 3 9】



10

## 【 0 2 2 8】

収率：28%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73-8.61 (m, 2H), 7.80-7.44 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 3H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 4H), 2.85-2.84 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.83-1.79 (m, 2H); MS (EI) m/z 347 (M<sup>+</sup>+1)。

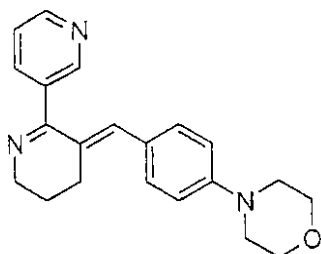
## 【 0 2 2 9】

実施例 38：3-(4-モルホリン-4-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：4-モルホリン-4-イルベンズアルデヒドから

20

## 【 0 2 3 0】

## 【化 4 0】



30

## 【 0 2 3 1】

収率：55%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73-8.62 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 3H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.87-3.84 (m, 6H), 3.23-3.19 (m, 4H), 2.86-2.84 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H); MS (EI) m/z 334 (M<sup>+</sup>+1)。

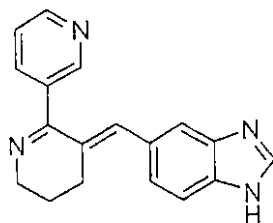
## 【 0 2 3 2】

実施例 39：3-(1H-ベンズイミダゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：1H-ベンズイミダゾール-5-カルボアルデヒドから

40

## 【 0 2 3 3】

## 【化 4 1】



10

## 【 0 2 3 4 】

アルデヒド調製：

アルデヒドは、Talaty, C. N.; Zenker, N.; Callery, P. S.; J. Heterocyclic Chem.、13: 1121 (1976)に従い調製した。

## 【 0 2 3 5 】

データ： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 12.89 (bs, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.73 (m, 2H)。

## 【 0 2 3 6 】

縮合：

代表的手法Aに従った。

## 【 0 2 3 7 】

データ：収率：45%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.86- 8.85 (m, 1H), 8.77-8.75 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (dt,  $J=8.5, 1.9$ , 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.00 (t,  $J=5.5$ , 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.82-2.76 (bs, 1H), 2.01-1.94 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  289 ( $M^++1$ )。

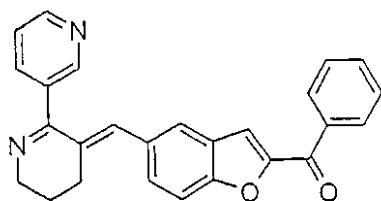
## 【 0 2 3 8 】

実施例40：[5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)ベンゾフラン-2-イル]フェニルメタノン：2-ベンゾイルベンゾフラン-5-カルボアルデヒドから

30

## 【 0 2 3 9 】

## 【化 4 2】



40

## 【 0 2 4 0 】

収率：23%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.78 (d,  $J=1.3$ , 1H), 8.66 (m, 1H), 8.05 (d,  $J=7.1$ , 1H), 8.04 (d,  $J=1.4$ , 1H), 7.86 (dt,  $J=7.8, 1.9$ , 1H), 7.68-7.52 (m, 6H), 7.42 (dd, 1H,  $J=8.7, 1.6$ ), 7.36 (dd, 1H,  $J=7.6, 4.9$ ), 6.77 (s, 1H), 3.92 (t,  $J=5.5$ , 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  393 ( $M^++1$ )。

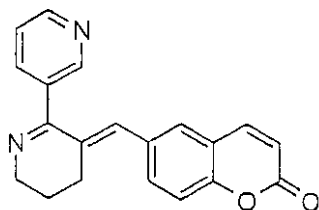
## 【 0 2 4 1 】

実施例41：6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)クロメン-2-オン：2-オキソ-2H-クロメン-6-カルボアルデヒドから

50

【 0 2 4 2 】

【 化 4 3 】



10

【 0 2 4 3 】

収率：31%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.76 (d, J=1.6, 1H), 8.66 (dd, J=4.9, 1.6, 1H), 7.84 (dt, J=7.8, 1.9, 1H), 7.68 (d, J=9.5, 1H), 7.49-7.32 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.46 (d, J=9.6, 1H), 3.92 (t, J=5.6, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H); MS (EI) m/z 317 (M<sup>+</sup>+1)。

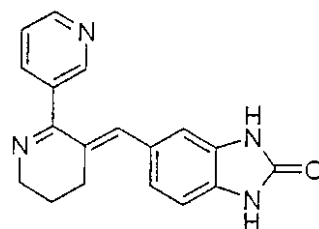
【 0 2 4 4 】

実施例 42：5-(5,6-ジヒドロド-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン：2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボアルデヒドから

20

【 0 2 4 5 】

【 化 4 4 】



30

【 0 2 4 6 】

アルデヒド調製：

アルデヒドは、Schmidt, G.; Zeiler, H. -J.; Metzger, K. G.、米国特許第4748163号(1998年5月31日)に従い調製した。

【 0 2 4 7 】

データ：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.05 (bs, 1H), 10.88 (bs, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.2, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.2, 1H)。

40

【 0 2 4 8 】

縮合：

代表的手法Aに従った。

【 0 2 4 9 】

データ：収率：37%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) 10.67 (bm, 2H), 8.62-8.59 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.72 (t, J=5.3, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H); MS (EI) m/z 305 (M<sup>+</sup>+1)。

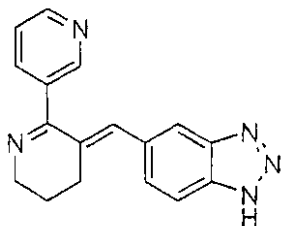
【 0 2 5 0 】

実施例 43：3-(1H-ベンズトリアゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：1H-ベンズトリアゾール-5-カルボアルデヒドから

50

【 0 2 5 1 】

【 化 4 5 】



10

【 0 2 5 2 】

アルデヒド調製：

アルデヒドは、Schmidt, G.; Zeiler, H. -J.; Metzger, K. G.、米国特許第4748163号明細書(1998年5月31日)に従い調製した。

【 0 2 5 3 】

データ： $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 10.17 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.03 (d,  $J=8.5$ , 1H), 7.91 (dd,  $J=8.4$ , 1.1, 1H)。

20

【 0 2 5 4 】

縮合：

代表的手法Aに従った。

【 0 2 5 5 】

データ：収率20%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.66-8.57 (m, 2H), 7.99-7.83 (m, 3H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50-7.36 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.87-3.84 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  290 ( $M^++1$ )。

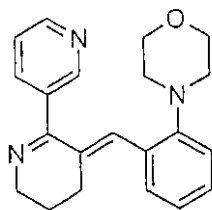
【 0 2 5 6 】

実施例44：3-(2-モルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：2-モルホリン-4-イルベンズアルデヒドから

30

【 0 2 5 7 】

【 化 4 6 】



40

【 0 2 5 8 】

収率：14%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.64 (d,  $J=1.6$ , 1H), 8.58 (dd,  $J=4.9, 1.7$ , 1H), 7.71 (dt,  $J=7.8, 2.0$ , 1H), 7.29-7.20 (m, 4H), 7.00 (t,  $J=7.5$ , 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.86 (t,  $J=5.6$ , 2H), 3.51 (t,  $J=4.4$ , 4H), 2.76 (t,  $J=4.9$ , 6H), 2.82-2.64 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  334 ( $M^++1$ )。

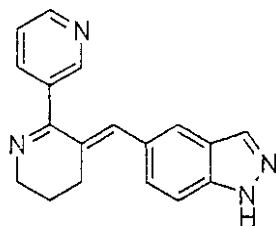
【 0 2 5 9 】

実施例45：3-(1H-インダゾル-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：1H-インダゾル-5-カルボアルデヒドから

50

【 0 2 6 0 】

【 化 4 7 】



10

【 0 2 6 1 】

アルデヒド調製：

アルデヒドは、DeLucca, G. V.、米国特許第6313110 B1号明細書(2001年11月6日)に従い調製した。

【 0 2 6 2 】

データ： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.91 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (dd,  $J=8.5$ , 1.5, 1H), 7.60 (d,  $J=8.5$ , 1H)。

20

【 0 2 6 3 】

縮合：

代表的手法Aに従った。

【 0 2 6 4 】

データ：収率：65%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.80 (d,  $J=1.7$ , 2H), 8.68-6.66 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46-7.28 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 3.92 (t,  $J=5.6$ , 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  289 ( $M^+ + 1$ )。

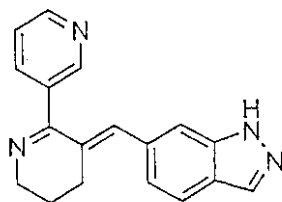
【 0 2 6 5 】

実施例46：3-(1H-インダゾル-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：1H-インダゾル-6-カルボアルデヒドから

30

【 0 2 6 6 】

【 化 4 8 】



40

【 0 2 6 7 】

アルデヒド調製：

アルデヒドは、DeLucca, G. V.、米国特許第6313110 B1号明細書(2001年11月6日)に従い調製した。

【 0 2 6 8 】

データ： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 10.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.91 (d,  $J=8.8$ , 1H), 7.70 (dd,  $J=8.7$ , 1.6, 1H)。

50

【 0 2 6 9 】

縮合：

代表的手法Aに従った。

【 0 2 7 0 】

データ：収率：62%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) 8.81 (m, 1H), 8.73-8.70 (m, 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.98 (t, J=5.5, 2H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H); MS (EI) m/z 289 (M<sup>+</sup>+1)。

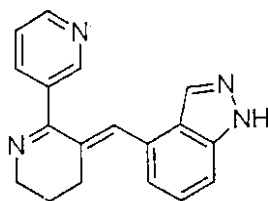
【 0 2 7 1 】

実施例47：3-(1H-インダゾル-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：1H-インダゾル-4-カルボキシアリデヒドから

10

【 0 2 7 2 】

【 化 4 9 】



20

【 0 2 7 3 】

アルデヒド調製：

アルデヒド1H-インダゾル-4-カルボキシアリデヒドは、例えば実施例45及び46に説明された方法に従い、3-ブロモ-2-メチルアニリンから調製した。

【 0 2 7 4 】

データ：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 13.58 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.5, 1H), 7.85 (dd, J=7.0, 1.0, 1H), 7.62 (dd, J=7.0, 1.5, 1H)。

【 0 2 7 5 】

30

縮合：

代表的手法Aに従った。

【 0 2 7 6 】

データ：収率：76%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.87 (t, J=1.4, 1H), 8.67 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.95 (t, J=5.5, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.83 (m, 2H); MS (EI) m/z 289 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 2 7 7 】

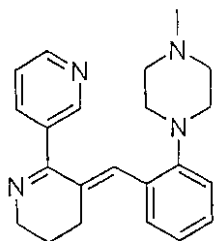
実施例48：3-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒドから

【 0 2 7 8 】

40



## 【化 5 0】



10

## 【 0 2 7 9 】

収率：45%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 7.80 (dt, J=7.9, 2.0, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.94 (t, J=5.6, 2H), 2.89-2.81 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H); MS (EI) m/z 347 (M<sup>+</sup>+1)。

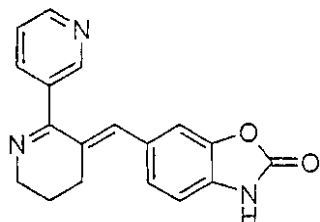
## 【 0 2 8 0 】

実施例 49：6-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン：3-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアルデヒドから

## 【 0 2 8 1 】

## 【化 5 1】

20



30

## 【 0 2 8 2 】

5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)-2-ニトロフェノールは、代表的な手法Aに従い、アナバシン及び3-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアルデヒドの縮合により調製した。

## 【 0 2 8 3 】

データ：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.75 (d, J=1.7, 2H), 8.67 (dd, J=4.9, 1.6, 1H), 8.08 (d, J=8.8, 1H), 7.84 (dt, J=7.9, 1.9, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.09 (d, J=1.7, 1H), 6.87 (dd, J=8.8, 1.8, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.94 (t, J=5.6, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H); MS (EI) m/z 310 (M<sup>+</sup>+1)。

40

## 【 0 2 8 4 】

エタノール(3.2mL)中のニトロフェノール(47.2mg, 0.153mmol)及び塩化第二スズ二水和物(256mg, 1.17mmol, 7.7eq)の懸濁液を、60 に加熱した。水素化ホウ素ナトリウム溶液 300 μL(0.0161mmol, 0.11eq)を、エタノール1mLにこの水素化物2mgを溶解することにより調製し、半懸濁液に10分間かけて添加した。2時間後、反応混合液を室温に冷却し、酢酸エチル(30mL)及び飽和炭酸水素カリウム(30mL)で希釈し、1時間維持した。水層を、酢酸エチル(20mL)及びジクロロメタン(2x20mL)で抽出し、一緒にした有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥した。粗アミノフェノール(38.6mg)を、ジメチルホルムアミド(3.2mL)に溶解し、カルボニルジイミダゾール(26.9mg, 0.166mmol, 1.2eq)で処理し、この反応混合液を

50

16時間維持した。この反応の内容物を、1/2飽和である飽和食塩水(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(2x20mL)及びジクロロメタン(2x20mL)で抽出し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥した。残渣を、クロマトグラフィーにより精製し[0/1から1/3酢酸エチル/(70/30/1酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)]、標題化合物24.6mg(53%)を、オレンジ色の固形物として得た。

【0285】

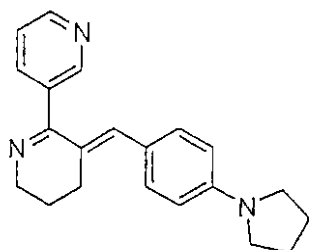
データ： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.75 (s, 1H), 8.62 (m, 2H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.30-7.05 (m, 3H), 6.65-6.63 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  306 ( $M^+ + 1$ )。

【0286】

実施例50：3-(4-ピロリジン-1-イル-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：4-ピロリジン-1-イルベンズアルデヒドから

【0287】

【化52】



【0288】

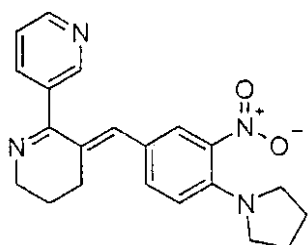
収率：44%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.74-8.61 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.54-6.51 (m, 3H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 4H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.02-1.75 (m, 6H); MS (EI)  $m/z$  318 ( $M^+ + 1$ )。

【0289】

実施例51：3-(3-ニトロ-4-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-ニトロ-4-ピロリジン-1-イルベンズアルデヒドから

【0290】

【化53】



【0291】

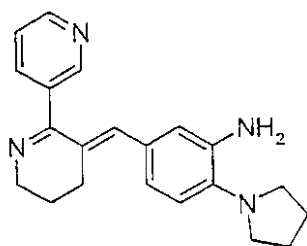
収率：39%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.73 (dd,  $J=2.1, 0.7$ , 1H), 8.64 (dd,  $J=4.9, 1.7$ , 1H), 7.81 (dt,  $J_d=7.8, J_t=2.1$ , 1H), 7.77 (d,  $J=2.1$ , 1H), 7.32 (m, 2H), 6.87 (d,  $J=8.9$ , 1H), 6.51 (s, 1H), 3.86 (t,  $J=5.5$ , 2H), 3.25 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.00 (m, 5H), 1.85 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  363 ( $M^+ + 1$ )。

## 【 0 2 9 2 】

実施例 52 : 3-(3-アミノ-4-ピロリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-  
]ピピリジニル : 3-ニトロ-4-ピロリジン-1-イルベンズアルデヒドから

## 【 0 2 9 3 】

## 【 化 5 4 】



10

## 【 0 2 9 4 】

塩化第二スズニ水和物 (1.32g, 5.85mmol, 7.5eq) を、エタノール (14mL) 中のニトロアミン (282mg, 0.778mmol) の溶液に添加し、このスラリーを 60 に加熱した。エタノール中の水素化ホウ素ナトリウム溶液 (2mg/mL, 1.5mL, 0.079mmol, 0.1eq) を、この溶液に 10 分間かけて滴下し、この反応混合液を 60 で 2 時間維持した。冷却時に、反応混合液を、炭酸ナトリウム飽和水溶液 (25mL) 及び酢酸エチル (25mL) に注ぎ、一晩激しく攪拌し続けた。これらの層を分離し、水層を酢酸エチル (2x25mL) で抽出した。一緒にした有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濃縮した。残渣を、クロマトグラフィーにより精製し [1/0 から 4/1 から 1/1 酢酸エチル / (70/30/1 酢酸エチル / メタノール / 水酸化アンモニウム)]、アミン 102mg (39%) を油状物として得た。

20

## 【 0 2 9 5 】

データ :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.73 (d,  $J=1.5$ , 1H), 8.62 (dd,  $J=4.8$ , 1.7, 1H), 7.80 (dt,  $J_d=7.8$ ,  $J_t=1.9$ , 1H), 7.31 (ddd,  $J=8.4$ , 4.8, 0.7, 1H), 6.92 (d,  $J=8.1$ , 1H), 6.72 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.85 (t,  $J=5.5$ , 2H), 3.82 (bs, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.83 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  333 ( $M^+ + 1$ ).

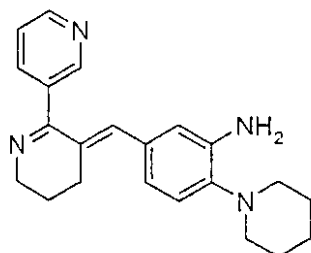
30

## 【 0 2 9 6 】

実施例 53 : 3-(3-アミノ-4-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-  
]ピピリジニル : 3-ニトロ-4-ピペリジン-1-イルベンズアルデヒドから

## 【 0 2 9 7 】

## 【 化 5 5 】



40

## 【 0 2 9 8 】

収率 : 51%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.73 (t,  $J=1.5$ , 1H), 8.62 (dd,  $J=4.9$ , 1.7, 1H), 7.80 (dt,  $J_d=7.8$ ,  $J_t=1.9$ , 1H), 7.31 (ddd,  $J=7.8$ , 4.9, 0.8, 1H), 6.94 (d,  $J=8.0$ ,

50

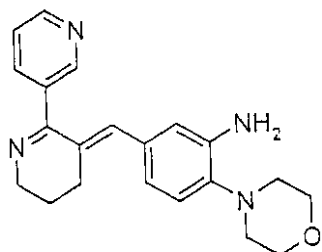
1H), 6.71 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.94 (bs, 1H), 3.85 (t, J=5.5, 2H), 2.86 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (m, 5H), 1.59 (m, 2H); MS (EI) m/z 347 ( $M^+ + 1$ ).

【0299】

実施例54：3-(3-アミノ-4-モルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-ニトロ-4-モルホリン-4-イルベンズアルデヒドから

【0300】

【化56】



10

【0301】

収率：68%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.73 (s, 1H), 8.63 (d, J=3.7, 1H), 7.81 (dt,  $J_d = 7.8$ ,  $J_t = 1.9$ , 1H), 7.32 (dd, J=7.5, 4.9, 1H), 6.96 (d, J=8.1, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.95 (bs, 2H), 3.86 (m, 6H), 2.93 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 1.82 (m, 2H); MS (EI) m/z 348 ( $M^+ + 1$ ).

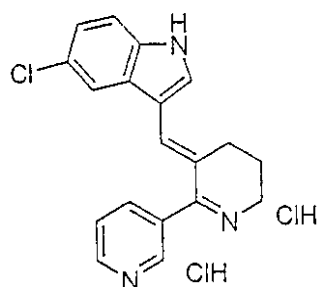
20

【0302】

実施例55：3-(5-クロロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド：5-クロロ-1H-インドール-3-カルボキシアレヒドから

【0303】

【化57】



30

【0304】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.96 (d, J=4.8, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.10 (m, 2H); MS (EI) m/z 322 ( $M^+ + 1$ ).

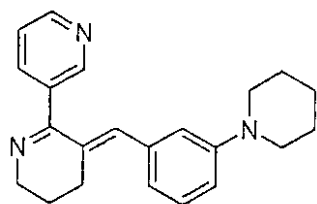
40

【0305】

実施例56：3-(3-ピペリジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-ピペリジン-1-イルベンズアルデヒドから

【0306】

## 【化58】



10

## 【0307】

収率：44%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.75 (t,  $J=1.4$ , 1H), 8.64 (dd,  $J=4.9$ , 1.7, 1H), 7.85 (dt,  $J_d=7.8$ ,  $J_t=2.1$ , 1H), 7.29 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.14 (m, 3H), 2.85 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.61 (m, 3H); MS (EI)  $m/z$  332 ( $M^++1$ )。

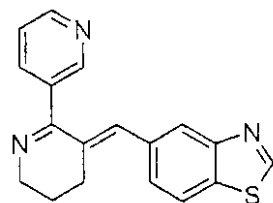
## 【0308】

実施例57：3-(ベンゾチアゾール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：ベンゾチアゾール-5-カルボキシアリドから

## 【0309】

20

## 【化59】



30

## 【0310】

アルデヒド調製：

ジメチルホルムアミド(400mL)中の4-クロロ-3-ニトロ安息香酸(20g, 99.2mmol, 1.0eq)の溶液に、炭酸カリウム(35g, 254mmol, 2.55eq)を添加した。この混合液を30分間攪拌し、ヨウ化エチル(18.6g, 119mmol, 1.20eq)を添加した。反応混合液を50℃で4時間攪拌した。水(3L)を添加し、この混合液をジエチルエーテル(2x500mL)で抽出した。有機抽出物を一緒にし、飽和食塩水(1L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残渣を、ヘキサンから結晶化し、そのエステル19.7g(86%)を得た。

## 【0311】

データ： $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.51 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.42 (t, 3H)。 40

## 【0312】

イオウ(1.60g, 49.9mmol, 0.58eq)を、水(60mL)中の硫化ナトリウム九水和物(12.0g, 50.0mmol, 0.58eq)の溶液に溶解した。この溶液を、エタノール(100mL)中の4-クロロ-3-安息香酸エチル(19.6g, 85.4mmol, 1.00eq)の溶液と一緒にした。得られた混合液を3時間還流加熱した。温い反応混合液を、水(600mL)に注ぎ、15分間攪拌した。生成物を、濾過により単離し、エタノールで再結晶し、ジスルフィド16.45g(77%)を得た。

## 【0313】

データ： $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.96 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.41 (t, 3H)。

50

## 【0314】

ギ酸(600mL)中の4,4'-ジチオビス(3-ニトロ安息香酸ジエチル(11.2g, 24.75mmol, 1.00 eq)及び亜鉛顆粒(15.0g, 234mmol, 9.47eq)の混合液を、48時間還流加熱した。この混合液を室温に冷却し、真空回転蒸発器で乾固するまで濃縮した。残渣を、酢酸エチル(500mL)及び炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(500mL)の間で分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空回転蒸発器で濃縮した。残渣を、中性アルミナ上でクロマトグラフィーにより精製し(1/0から0/1ヘキサン/ジクロロメタン)、ベンズチアゾールエステル5.30g(51%)を得た。

## 【0315】

データ：<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.08 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 4.45 (q, 2H), 1.44 (t, 3H); MS (EI) m/z 208 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【0316】

ジクロロメタン(40mL)中のこのエステル(1.18g, 5.70mmol)の溶液にジイソブチルアルミニウムヒドリド(ジクロロメタン中の1.0M, 6.0mL, 6mmol, 1.05eq)を、-35℃で15分かけて添加した。この反応混合液を、室温に温め、一晩維持した。この反応の進行の薄層クロマトグラフィーによる分析は、出発材料の存在を明らかにした。反応混合液を0℃に冷却し、追加のジイソブチルアルミニウムヒドリド(6.0mL, 6mmol)で処理した。室温で4時間後、この反応液を、水(10mL)の添加により急冷し、このスラリーを5%水酸化ナトリウム及びジクロロメタン(200mL)に注ぎ、30分間激しく攪拌した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、濃縮した。残渣をジクロロメタン(100mL)中に溶解し、酸化マンガン(IV)(3.0g)で処理し、4篩で粉末とした(3.0g)。14時間後、反応混合液をセライトを通して濾過し(100mLジクロロメタンですすぎ)、濾液を0.6N水性亜硫酸水素ナトリウム(2x150mL)で抽出した。一緒にした水層を、ジクロロメタン(50mL)で戻し抽出し、50%水酸化ナトリウムを添加することにより塩基性(pH11)とし、酢酸エチル(2x100mL)で抽出した。酢酸エチル層を乾燥し(硫酸ナトリウム)、濃縮し、黄褐色固形物としてアルデヒド268mg(29%)を得た。

## 【0317】

データ：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 10.18 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.61 (d, J=1.0, 1H), 8.11 (d, J=8.0, 1H), 8.01 (dd, J=8.5, 1.5, 1H)。

## 【0318】

縮合：

手法Aに従った。

## 【0319】

データ：収率：86%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.97 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.06 (d, J=0.6, 1H), 7.87 (d, J=8.4, 1H), 7.82 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.8, 1H), 7.30 (d, J=7.8, 4.8, 1H), 7.26 (dd, J=8.4, 1.6, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.86 (t, J=5.5, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.79 (m, 2H); MS (EI) m/z 306 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【0320】

実施例58：3-(ベンゾチアゾール-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：ベンゾチアゾール-6-カルボキシアリデヒドから

## 【0321】

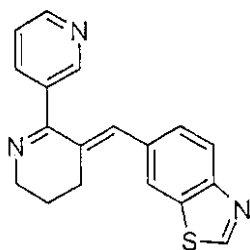
10

20

30

40

## 【化 6 0】



10

## 【 0 3 2 2 】

アルデヒド調製：

詳細は実施例57に従い、3-クロロ-4-ニトロ安息香酸から調製した。

## 【 0 3 2 3 】

データ： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 10.16 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=1.5$ , 1H), 8.27 (d,  $J=8.5$ , 1H), 8.05 (dd,  $J=8.5$ , 1.5, 1H)。

## 【 0 3 2 4 】

縮合：

手法Aに従う。

20

## 【 0 3 2 5 】

データ：収率：63%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.02 (s, 1H), 8.78 (bs, 1H), 8.65 (bs, 1H), 8.10 (d,  $J=8.5$ , 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (dt,  $J_d=7.8$ ,  $J_t=1.9$ , 1H), 7.44 (dd,  $J=8.6$ , 1.5, 1H), 7.36 (dd,  $J=7.7$ , 4.8, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.92 (t,  $J=5.7$ , 2H), 2.89 (m, 2H), 1.90 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  306 ( $M^++1$ )。

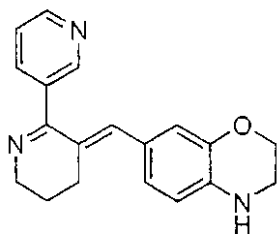
## 【 0 3 2 6 】

実施例59：3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボキシアルデヒドより

30

## 【 0 3 2 7 】

## 【化 6 1】



40

## 【 0 3 2 8 】

アルデヒド調製：

フェノール、5-[1,3]ジオキササン-2-イル-2-ニトロフェノールを出発材料として使用し、下記に従い、4-ニトロ-3-ヒドロキシベンズアルデヒドから調製した：Bellioti, T. R.; Wustrow, D. J.; Brink, W. A.; Zoski, K. T.; Shih, Y. -H.; Whetzel, S. Z.; Georgic, L. M.; Corbin, A. E.; Akunne, H. C.; Heffner, T. G.; Pugsley, T. A.; Wise, L. D., J. Med. Chem., 42: 5181 (1999)。ジメチルホルムアミド(20mL)中の前記フェノ

50

ール(2.55g, 11.3mmol)の溶液に、炭酸カリウム(2.56g, 18.5mmol, 1.6eq)及びプロモ酢酸エチル(1.5mL, 14mmol, 1.2eq)を添加した。反応混合液を、室温で18時間維持し、1/2飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチル(3x60mL)で抽出した。一緒にした有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、(5-[1,3]ジオキサン-2-イル-2-ニトロフェノキシ)酢酸エチルエステルを金色油状物として得た。このエステルを、エタノール(63mL)に溶解し、水(19mL)中の塩化カルシウム(1.42g, 9.66mmol)の溶液及び亜鉛粉末(11.0g, 16.8mmol)で処理した。灰色懸濁液を、100 で3時間加熱し、セライトを通して濾過した(温)(酢酸エチル洗浄)。濾液を約25mLに濃縮し、このスラリーを酢酸エチル(200mL)を含む分別ロートに移した。有機層を分離し、濃縮し、6-[1,3]ジオキサン-2-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン2.19gを油状物として得、これは静置時に固化した。アミド(2.19g, 9.31mmol)を、テトラヒドロフラン(50mL)中の水素化リチウムアルミニウム(576mg, 14.2mmol, 1.5eq)の懸濁液に15分間かけて少しずつ添加した。反応混合液を、室温で3時間維持し、酒石酸ナトリウムカリウムの飽和水溶液(10mL)で急冷した。得られたスラリーを一晩維持し、水(40mL)で希釈し、ジクロロメタン(3x30mL)で抽出した。一緒にした有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、残渣を、クロマトグラフィーにより精製し(1/1ヘキサン/酢酸エチル)、アセタール/アルデヒドの10/1混合液として、6-[1,3]ジオキサン-2-イル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン1.17g(57%)を得た。このアミンを、実施例59、61、及び62の出発材料として利用した。この混合液の一部(144mg)を、ジクロロメタン(5mL)に溶解し、1N塩酸(5mL)で希釈し、14時間激しく攪拌しながら維持した。この反応液を固形炭酸ナトリウムで中和し、ジクロロメタン(3x10mL)で抽出し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製し(4/1から2/1ヘキサン/酢酸エチル)、アルデヒド87.1mg(82%)を固形物として得た。

## 【0329】

データ： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.61 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.60 (d,  $J=8.8$ , 1H), 4.39 (bs, 1H), 4.17 (t,  $J=4.3$ , 2H), 3.44 (t,  $J=4.4$ , 2H)。

## 【0330】

縮合：

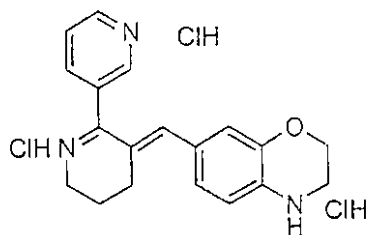
手法Aに従う。データ：収率：85%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.80 (dt,  $J_o=7.8$ ,  $J_t=1.8$ , 1H), 7.31 (dd,  $J=7.5$ , 4.7, 1H), 6.84 (d,  $J=1.9$ , 1H), 6.72 (dd,  $J=8.2$ , 1.8, 1H), 6.53 (d,  $J=8.2$ , 1H), 6.48 (s, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.82 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  306 ( $M^++1$ )。

## 【0331】

実施例60：3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルトリヒドロクロリド：3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボキシアリドから

## 【0332】

## 【化62】



## 【0333】

収率：75%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 9.28 (s, 1H), 9.18 (d,  $J=5.5$ , 1H), 8.87 (d,  $J=8$  50



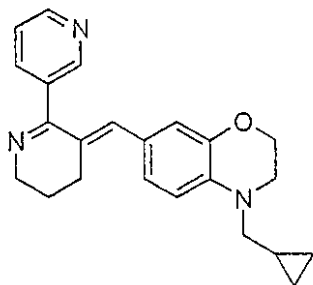
0, 1H), 8.35 (dd, J=8.0, 6.0, 1H), 7.23 (d, J=9.0, 1H), 7.18 (d, J=12, 2H), 6.76 (d, J=8.5, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.21 (t, J=5.5, 2H), 3.87 (t, J=6.0, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.21 (m, 2H); MS (EI) m/z 306 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 3 3 4 】

実施例 61: 3-(4-シクロプロピルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリニル: 3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボキシアルデヒドから

【 0 3 3 5 】

【 化 6 3 】



10

20

【 0 3 3 6 】

アルデヒド調製:

実施例 59 のアミン (338mg, 1.53mmol) を、ジクロロメタン (3.0mL) に溶解し、ピリジン (0.19mL, 2.3mmol, 1.5eq) 及びシクロプロピルカルボニルクロリド (0.17mL, 1.9mmol, 1.2eq) で処理した。3時間後、反応液の内容物を、シリカゲル床に吸着し、クロマトグラフィーにより精製し (1/1ヘキサン/酢酸エチル)、第3級アミド 481mg を得た。このアミド (442mg) を、テトラヒドロフラン (8mL) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (88.1mg, 2.21mmol) で処理した。3時間後、反応液を、酒石酸ナトリウムカリウム飽和水溶液 (10mL) により急冷し、得られたスラリーを、ジクロロメタン (3x30mL) で抽出した。残渣を、テトラヒドロフラン (3mL) に溶解し、1N塩酸 (1mL) で希釈した。6時間後、反応混合液を、飽和炭酸カリウムで中和し、ジクロロメタン (3x30mL) で抽出し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥した。残渣を、クロマトグラフィーにより精製し (3/7ヘキサン/酢酸エチル)、アルデヒド 31.5mg をアミン/アミドの分離不可能な混合物 (2/1) として得た。

30

【 0 3 3 7 】

データ: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.68 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 1.04 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.23 (m, 2H)。

【 0 3 3 8 】

縮合:

手法 A に従った。

40

【 0 3 3 9 】

データ: 収率: 19%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.77 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.16 (d, J=5.2, 2H), 2.86 (bs, 2H), 1.82 (bs, 2H), 1.26 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.21 (m, 2H); MS (EI) m/z 360 (M<sup>+</sup>+1)。

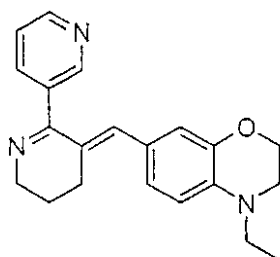
【 0 3 4 0 】

実施例 62: 3-(4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピペリジニル: 3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボキシアルデヒドから

【 0 3 4 1 】

50

## 【化 6 4】



10

## 【 0 3 4 2】

アルデヒド調製：

実施例59のアミン(160mg, 0.723mmol)を、テトラヒドロフラン(4.5mL)に溶解し、水素化ナトリウム(36mg, 1.5mmol)で処理した。30分後、反応混合液を、ヨードエタン(0.15mL, 1.9mmol)で処理した。反応液を、水(10mL)で急冷し、得られたスラリーを、ジクロロメタン(3x30mL)で抽出した。残渣を、テトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、1N塩酸(1mL)で希釈した。2時間後、反応混合液を、飽和炭酸カリウムで中和し、ジクロロメタン(3x30mL)で抽出し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥した。残渣を、クロマトグラフィーにより精製し(3/7ヘキサン/酢酸エチル)、アルデヒド35.0mgを得た。

20

## 【 0 3 4 3】

データ： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.67 (s, 1H), 7.37 (dd,  $J=8.4, 1.9$ , 1H), 7.27 (d,  $J=1.8, 1\text{H}$ ), 6.69 (d,  $J=8.4, 1\text{H}$ ), 4.22 (t,  $J=4.4, 2\text{H}$ ), 3.44 (m, 4H), 1.20 (t,  $J=7.1, 3\text{H}$ )。

## 【 0 3 4 4】

縮合：

手法Aに従った。

## 【 0 3 4 5】

データ：収率：86%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.80 (dt,  $J_d=7.8, J_t=1.9, 1\text{H}$ ), 7.30 (dd,  $J=7.6, 4.8, 1\text{H}$ ), 7.20 (m, 1H), 6.86 (d,  $J=2.0, 1\text{H}$ ), 6.80 (dd,  $J=8.5, 2.0, 1\text{H}$ ), 6.62 (d,  $J=8.4, 1\text{H}$ ), 6.48 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.82 (t,  $J=5.4, 2\text{H}$ ), 3.37 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.15 (t,  $J=7.0, 3\text{H}$ ) ; MS (EI)  $m/z$  334 ( $M^++1$ )。

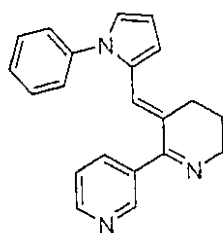
30

## 【 0 3 4 6】

実施例63：3-(1-フェニル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビ  
ピリジニル：1-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシアリデヒドから

## 【 0 3 4 7】

## 【化 6 5】



40

50

【 0 3 4 8 】

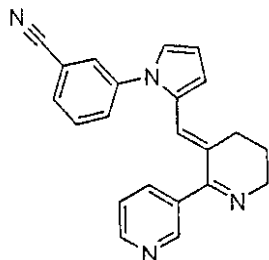
収率：6%。MS (EI)  $m/z$  314 ( $M^+ + 1$ )。

【 0 3 4 9 】

実施例64：3-[2-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)ピロール-1-イル]ベンゾニトリル：1-(3-シアノフェニル)-1H-ピロール-2-カルボキシアリドから

【 0 3 5 0 】

【 化 6 6 】



10

【 0 3 5 1 】

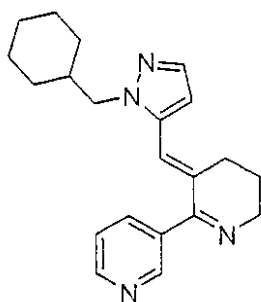
収率：22%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.50-8.48 (m, 1H), 8.43 (d,  $J=1.6$ , 1H), 7.76 (d,  $J=7.9$ , 1H), 7.69 (d,  $J=7.8$ , 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 6.45 (t,  $J=3.4$ , 1H), 6.18 (s, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 1.93 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  339 ( $M^+ + 1$ )。 20

【 0 3 5 2 】

実施例65：3-(2-シクロヘキシルメチル-2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：2-シクロヘキシルメチル-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒドから

【 0 3 5 3 】

【 化 6 7 】



30

40

【 0 3 5 4 】

アルデヒド調製：

ジメチルホルムアミド(10mL)中のピラゾール(1.00g, 14.7mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(60%油中分散液, 450mg, 11mmol)を添加した。5分後、プロモメチルシクロヘキサン(2.4mL, 17mmol)をシリンジにより添加し、この混合液を一晩維持した。反応混合液をメタノールで急冷し、水で希釈し、エーテル(2x)で抽出した。一緒にした有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空で濃縮した。残渣を、クロマトグラフィーにより精製し(9/5ヘキサン/酢酸エチル)、1-シクロヘキシルメチル-1H-ピラゾール500mg(27%)を得た。 50

-78 のテトラヒドロフラン (10mL) 中の 1-シクロヘキシルメチル-1H-ピラゾール (490mg, 3.00mmol) の溶液に、ヘキサン中の n-ブチルリチウム 2.5M 溶液 (1.5mL, 3.8mmol) を添加した。反応混合液を、-78 で 1 時間維持し、ジメチルホルムアミド (1.0mL, 13mmol) で処理した。反応混合液を室温に温め、一晩維持し、メタノールで急冷した。反応混合液を水で希釈し、エーテル (2x) で抽出した。一緒にした有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製し (95/5 ヘキサン/酢酸エチル)、2-シクロヘキシルメチル-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド 390mg (68%) を得た。

【0355】

縮合：

手法 A に従った。

10

【0356】

データ：収率：34%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.75 (d, J=1.4, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.51 (d, J=1.6, 1H), 7.38-7.27 (m, 1H), 6.47-6.44 (m, 1H), 3.88 (t, J=5.6, 2H), 3.75 (d, J=7.2, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 3H), 0.84-0.76 (m, 2H); MS (EI) m/z 335 (M<sup>+</sup>+1)。

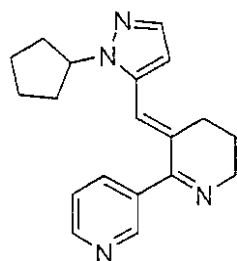
【0357】

実施例 66：3-(2-シクロペンチル-2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：2-シクロペンチル-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒドから

【0358】

20

【化 68】



30

【0359】

アルデヒド調製：

アルデヒドは、実施例 65 と同様の方法で調製した。

【0360】

縮合：

代表的な手法 A に従った。

【0361】

データ：収率：5%。MS (EI) m/z 307 (M<sup>+</sup>+1)。

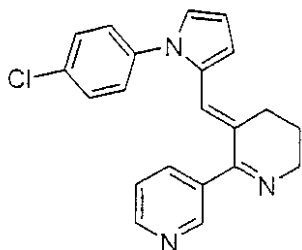
40

【0362】

実施例 67：3-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボキシアリデヒドから

【0363】

## 【化 6 9】



10

## 【 0 3 6 4】

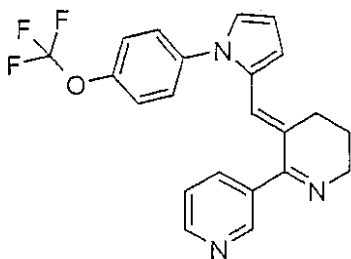
収率：2%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.50-8.48 (m, 1H), 8.44-8.43 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.07-7.06 (m, 1H), 6.76 (d, J=3.8, 1H), 6.43-6.41 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H); MS (EI) m/z 349 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 3 6 5】

実施例68：3-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-カルボアルデヒドから 20

## 【 0 3 6 6】

## 【化 7 0】



30

## 【 0 3 6 7】

収率：6%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.45-8.43 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.79 (d, J=3.2, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H); MS (EI) m/z 398 (M<sup>+</sup>+1) 40

## 【 0 3 6 8】

代表的手法B：

実施例69：3-(4-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

## 【 0 3 6 9】

C1=CC=C(C=C1)/C=C2/C(=N1CCCCN1)C3=CC=CC=C3N4CCNCC4

【 0 3 7 0 】

30

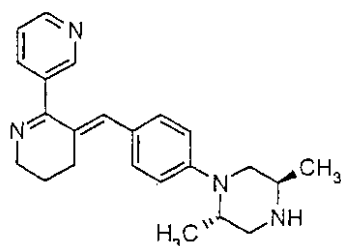
データ：<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.62 (bs, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.8, 2H), 7.01 (d, J=8.9, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.43 (m, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 1.89 (m, 2H); MS (EI) m/z 333 (M<sup>+</sup>+1)。

この一般的手法を用い、下記化合物を調製した：

実施例70：3-[4-(トランス-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

## 40

## 【化 7 2】



10

## 【 0 3 7 4 】

収率：24%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.61 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.6, 2H), 7.11 (d, J=8.6, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.80 (t, J=5.5, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.09 (d, J=6.4, 3H), 0.94 (d, J=6.1, 3H); MS (EI) m/z 361 (M<sup>+</sup>+1)。

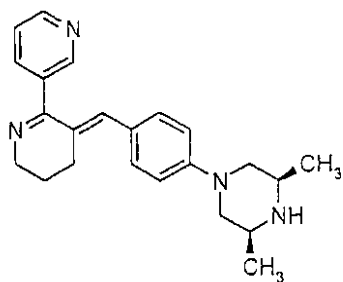
## 【 0 3 7 5 】

実施例71：3-[4-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

20

## 【 0 3 7 6 】

## 【化 7 3】



30

## 【 0 3 7 7 】

収率：76%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.60 (m, 2H), 7.89 (d, J=7.8, 1H), 7.52 (dd, J=7.8, 4.9, 1H), 7.27 (d, J=8.7, 2H), 6.95 (d, J=8.8, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.77 (t, J=5.4, 1H), 3.69 (d, J=12.4, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.33 (t, J=11.9, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.4, 6H); MS (EI) m/z 361 (M<sup>+</sup>+1)。

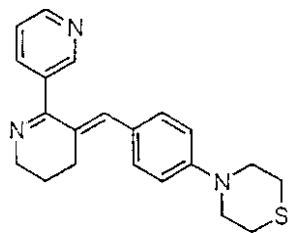
40

## 【 0 3 7 8 】

実施例72：3-(4-チオモルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【 0 3 7 9 】

【化 7 4】



10

【 0 3 8 0 】

收率：91%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.61 (m, 2H), 7.90 (dt, J<sub>d</sub>=7.9, J<sub>t</sub>=1.8, 1H), 7.53 (ddd, J=7.8, 5.0, 0.8, 1H), 7.28 (d, J=8.9, 2H), 6.90 (d, J=9.0, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.77 (t, J=5.4, 2H), 3.66 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 1.88 (m, 2H); MS (EI) m/z 350 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 3 8 1 】

実施例73：3-[4-(1-オキソ-1 4-チオモルホリン-4-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニル：3-(4-チオモルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

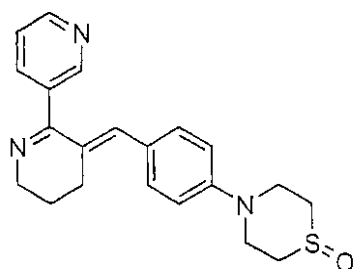
20

ジクロロメタン(1mL)中の実施例72からのチオエーテルの溶液(42.8mg, 0.122mmol)に、m-クロロペルオキシ安息香酸(63.0mg, 0.281mmol, 2.3eq)を添加した。15時間後、反応混合液を、飽和炭酸水素ナトリウム(3mL)に注ぎ、ジクロロメタン(3x10mL)で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。残渣をクロマトグラフィーにより精製し[3/7酢酸エチル/(70/30/1酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)]、スルホキシド22.1mg(49%)を得た。

【 0 3 8 2 】

【化 7 5】

30



【 0 3 8 3 】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.73 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.82 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.9, 1H), 7.33 (dd, J=7.5, 4.8, 1H), 7.27 (d, J=8.8, 2H), 6.91 (d, J=8.9, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.86 (t, J=5.5, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.84 (m, 6H), 1.84 (m, 2H); MS (EI) m/z 366 (M<sup>+</sup>+1)。

40

【 0 3 8 4 】

実施例74：3-[4-(1,1-ジオキソ-1,6-チオモルホリン-4-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ピピリジニル：3-(4-チオモルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

ジクロロメタン (1mL) 中の実施例 72 からのチオエーテルの溶液 (43.5mg, 0.122mmol) に、*m*-クロロペルオキシ安息香酸 (136mg, 0.607mmol, 4.9eq) を添加した。16 時間後、反応混

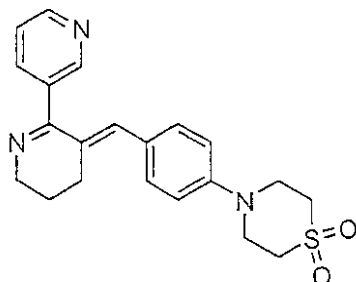
50



合液を、飽和炭酸水素ナトリウム(3mL)に注ぎ、ジクロロメタン(3x10mL)で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。残渣をクロマトグラフィーにより精製し[3/7酢酸エチル/(70/30/1酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)]、スルホン2.1mg(4%)を得た。

【0385】

【化76】



10

【0386】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.74 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.34 (dd,  $J=7.8$ , 5.0, 1H), 7.28 (d,  $J=9.5$ , 2H), 6.91 (d,  $J=8.9$ , 2H), 6.57 (s, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.86 (m, 3H), 3.67 (m, 2H), 2.78 (m, 5H), 1.85 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  382 ( $M^++1$ ).

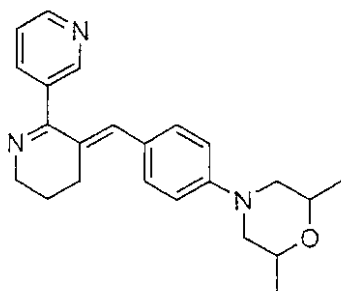
20

【0387】

実施例75: 3-[4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル: 3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【0388】

【化77】



30

【0389】

収率: 96%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.62 (m, 2H), 7.90 (dt,  $J_d=7.8$ ,  $J_t=1.8$ , 1H), 7.54 (dd,  $J=7.8$ , 5.0, 1H), 7.29 (d,  $J=8.8$ , 2H), 6.94 (d,  $J=9.1$ , 2H), 6.89 (s, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.67 (m, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.24 (m, 6H); MS (EI)  $m/z$  362 ( $M^++1$ ).

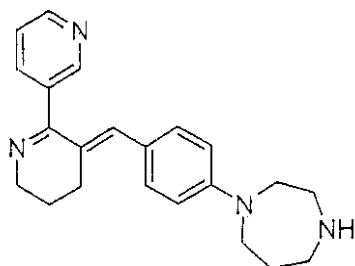
40

【0390】

実施例76: 3-(4-[1,4]ジアゼパン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル: 3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【0391】

## 【化 7 8】



10

## 【 0 3 9 2 】

収率：69%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.61 (dd, J=4.9, 1.5, 1H), 8.57 (d, J=1.5, 1H), 7.88 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.8, 1H), 7.51 (ddd, J=7.8, 4.9, 0.6, 1H), 7.26 (d, J=8.9, 2H), 6.77 (d, J=9.0, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.68 (m, 6H), 3.13 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.89 (m, 3H); MS (EI) m/z 347 (M<sup>+</sup>+1)。

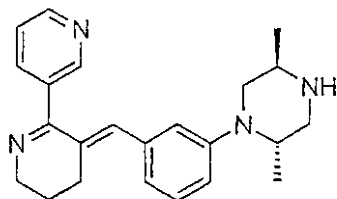
## 【 0 3 9 3 】

実施例 77：3-[3-(トランス-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-(3-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

20

## 【 0 3 9 4 】

## 【化 7 9】



30

## 【 0 3 9 5 】

収率：24%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.63 (bs, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.54 (dd, J=7.6, 4.9, 1H), 7.38 (t, J=7.8, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.87 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.28 (m, 3H), 1.19 (m, 3H), 0.94 (m, 3H); MS (EI) m/z 361 (M<sup>+</sup>+1)。

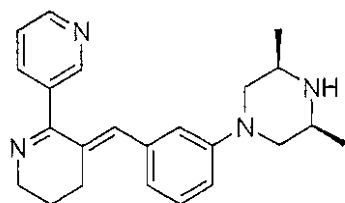
## 【 0 3 9 6 】

実施例 78：3-[3-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-(3-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

40

## 【 0 3 9 7 】

## 【化 8 0】



10

## 【 0 3 9 8】

収率：29%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.62 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.54 (dd,  $J=7.8$ , 4.9, 1H), 7.31 (t,  $J=7.9$ , 1H), 6.96 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 3.80 (m, 3H), 3.38 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.63 (dd,  $J=13$ , 11, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.34 (d,  $J=6.5$ , 6H); MS (EI)  $m/z$  361 ( $M^++1$ )。

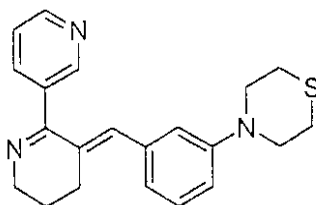
## 【 0 3 9 9】

実施例 79：3-(3-(3-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)benzylidene)-3,4,5,6-tetrahydro[2,3']bipyridinyl)-3,4,5,6-tetrahydro[2,3']bipyridine から

## 【 0 4 0 0】

20

## 【化 8 1】



30

## 【 0 4 0 1】

収率：54%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.63 (m, 2H), 7.94 (dt,  $J_d=7.9$ ,  $J_t=1.7$ , 1H), 7.54 (ddd,  $J=7.8$ , 5.0, 0.8, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.26 (t,  $J=8.1$ , 1H), 6.88 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 3.83 (t,  $J=5.4$ , 2H), 3.51 (m, 4H), 2.89 (m, 3H), 2.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  350 ( $M^++1$ )。

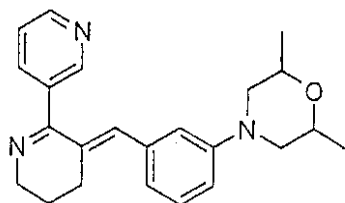
## 【 0 4 0 2】

実施例 80：3-[3-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)benzylidene]-3,4,5,6-tetrahydro[2,3']bipyridine から

## 【 0 4 0 3】

40

## 【化 8 2】



10

## 【 0 4 0 4 】

収率：83%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.63 (m, 2H), 7.94 (dt,  $J_d=7.8$ ,  $J_t=1.8$ , 1H), 7.54 (ddd,  $J=7.8$ , 4.9, 0.6, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.50 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.29 (t,  $J=1.8$ , 1H), 1.86 (m, 2H), 1.27及び1.20 (two d,  $J=6.4$  ea, 6H); MS (EI)  $m/z$  362 ( $M^++1$ )。

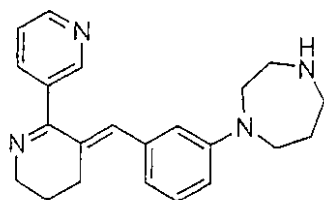
## 【 0 4 0 5 】

実施例81：3-(3-[1,4]ジアゼパン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-(3-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

## 【 0 4 0 6 】

20

## 【化 8 3】



30

## 【 0 4 0 7 】

収率：48%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.61 (m, 2H), 7.92 (dt,  $J_d=7.8$ ,  $J_t=1.8$ , 1H), 7.52 (dd,  $J=7.2$ , 4.3, 1H), 7.23 (t,  $J=8.0$ , 1H), 6.73 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.88 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  347 ( $M^++1$ )。

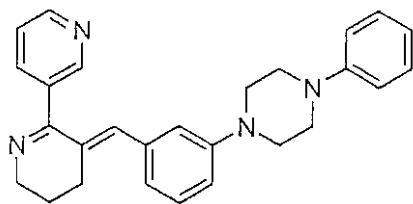
## 【 0 4 0 8 】

実施例82：3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-(3-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

40

## 【 0 4 0 9 】

## 【化 8 4】



10

## 【 0 4 1 0 】

収率：55%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.63 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.52 (dd, J=7.8, 5.0, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.00 (m, 3H), 6.89 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 3.83 (t, J=5.5, 2H), 3.30 (m, 8H), 2.90 (m, 2H), 1.86 (m, 2H); MS (EI) m/z 409 (M<sup>+</sup>+1)。

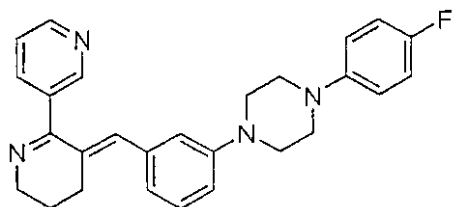
## 【 0 4 1 1 】

実施例83：3-{3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(3-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【 0 4 1 2 】

## 【化 8 5】

20



30

## 【 0 4 1 3 】

収率：53%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.63 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.53 (dd, J=7.8, 5.0, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.02 (m, 5H), 6.90 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.83 (t, J=5.5, 2H), 3.29 (m, 8H), 2.87 (m, 2H), 1.87 (m, 2H); MS (EI) m/z 427 (M<sup>+</sup>+1)。

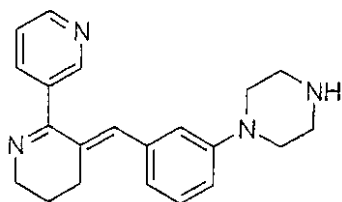
## 【 0 4 1 4 】

実施例84：3-(3-ピペラジン-1-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(3-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【 0 4 1 5 】

## 【化 8 6】

40



50

## 【 0 4 1 6 】

収率：19%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.61 (bs, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.70及び6.61 (two s, 1H tot), 3.81 (t, J=5.4, 2H), 3.30 (m, 6H), 3.15 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.85 (m, 2H); MS (EI) m/z 333 (M<sup>+</sup>+1)。

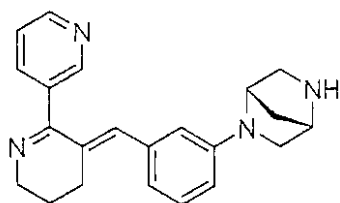
## 【 0 4 1 7 】

実施例85：3-{3-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イルベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(3-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【 0 4 1 8 】

## 【 化 8 7 】

10



20

## 【 0 4 1 9 】

収率：22%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.59 (m, 2H), 7.89 (dt, J<sub>d</sub>=7.9, J<sub>t</sub>=1.8, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (t, J=7.9, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (m, 2H); MS (EI) m/z 345 (M<sup>+</sup>+1)。

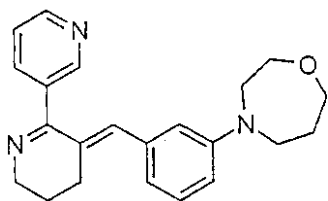
## 【 0 4 2 0 】

実施例86：3-(3-[1,4]オキサゼパン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(3-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【 0 4 2 1 】

## 【 化 8 8 】

30



## 【 0 4 2 2 】

収率：27%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.63 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.53 (dd, J=7.3, 5.0, 1H), 7.20 (t, J=8.3, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.64 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.64 (m, 6H), 2.89 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.86 (m, 2H); MS (EI) m/z 348 (M<sup>+</sup>+1)。

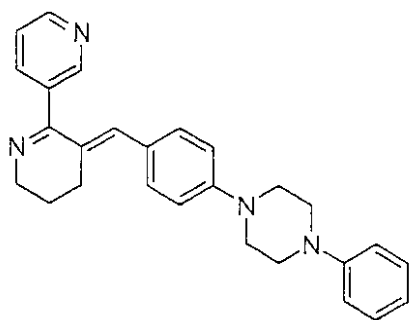
## 【 0 4 2 3 】

実施例87：3-[4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【 0 4 2 4 】

40

## 【化 8 9】



10

## 【 0 4 2 5】

収率：40%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.63 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.55 (dd, J=7.7, 5.2, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.25 (t, J=8.5, 2H), 7.01 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.43 (m, 3H), 3.30 (m, 6H), 2.95 (m, 2H), 1.91 (m, 2H); MS (EI) m/z 409 (M<sup>+</sup>+1)。

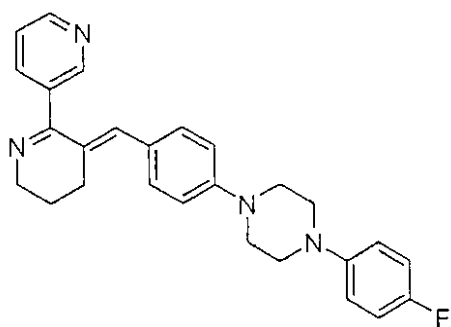
## 【 0 4 2 6】

20

実施例 88：3-{4-[4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【 0 4 2 7】

## 【化 9 0】



30

## 【 0 4 2 8】

収率：75%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.61 (m, 2H), 7.89 (dt, J<sub>d</sub>=7.9, J<sub>t</sub>=1.8, 1H), 7.51 (ddd, J=7.8, 5.0, 0.6, 1H), 7.29 (d, J=8.8, 2H), 6.97 (m, 7H), 6.56 (s, 1H), 3.75 (t, J=5.5, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 1.85 (m, 2H); MS (EI) m/z 427 (M<sup>+</sup>+1)。

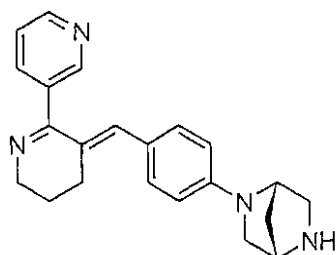
40

## 【 0 4 2 9】

実施例 89：3-{4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【 0 4 3 0】

## 【化 9 1】



10

【 0 4 3 1 】

收率：64%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.57 (m, 2H), 7.85 (dt, J<sub>d</sub>=7.9, J<sub>t</sub>=1.7, 1H), 7.48 (ddd, J=7.9, 5.0, 0.9, 1H), 7.22 (d, J=8.8, 2H), 6.58 (d, J=8.8, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.45 (3, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.73 (t, J=5.5, 2H), 3.57 (dd, J=9.7, 2.2, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.87 (m, 2H) 1.98 (m, 1H), 1.85 (m, 3H); MS (EI) m/z 345 (M<sup>+</sup>+1)。

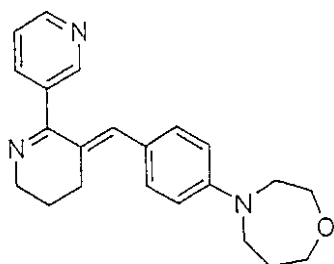
【 0 4 3 2 】

実施例 90 : 3-(4-[1,4]オキサゼパン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ビピリジニル : 3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルか  
 ら

20

【 0 4 3 3 】

## 【化 9 2】



30

【 0 4 3 4 】

收率：46%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.65 (t, J=3.5, 1H), 8.61 (d, J=1.5, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.54 (dd, J=7.6, 5.0, 1H), 7.30 (d, J=8.8, 2H), 6.77 (d, J=8.8, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.66 (s, 5H), 2.94 (m, 2H), 1.94 (m, 5H); MS (EI) m/z 348 (M<sup>+</sup>+1)。

40

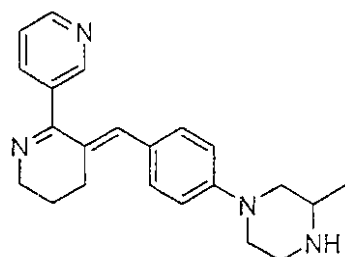
【 0 4 3 5 】

実施例 91: 3-[4-(3-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-]ビピリジニル: 3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

【 0 4 3 6 】



## 【化 9 3】



10

## 【 0 4 3 7 】

収率：39%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.61 (m, 2H), 7.89 (dt,  $J_d=8.1$ ,  $J_t=1.7$ , 1H), 7.51 (ddd,  $J=7.8$ , 5.0, 0.6, 1H), 7.27 (d,  $J=8.8$ , 2H), 6.95 (d,  $J=8.9$ , 2H), 6.52 (s, 1H), 3.77 (t,  $J=5.5$ , 2H), 3.69 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.76 (m, 1H), 2.43 (dd,  $J=12.3$ , 10.4, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.17 (d,  $J=6.4$ , 3H); MS (EI)  $m/z$  347 ( $M^++1$ )。

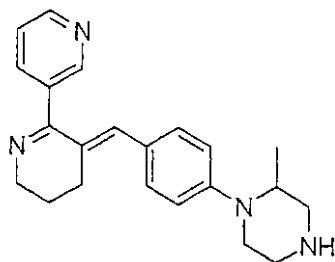
## 【 0 4 3 8 】

実施例 92：3-[4-(2-メチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニル：3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニルから

20

## 【 0 4 3 9 】

## 【化 9 4】



30

## 【 0 4 4 0 】

収率：10%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.61 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.53 (dd,  $J=7.8$ , 4.9, 1H), 7.28 (d,  $J=8.6$ , 2H), 6.93 (d,  $J=8.8$ , 2H), 6.53 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.91 (m, 5H), 1.87 (m, 2H), 1.08 (d,  $J=6.5$ , 3H); MS (EI)  $m/z$  347 ( $M^++1$ )。

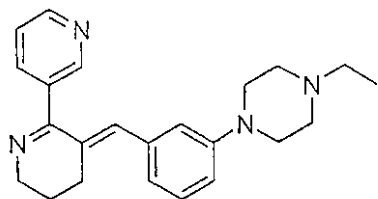
40

## 【 0 4 4 1 】

実施例 93：3-[3-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニル：3-(3-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニルから

## 【 0 4 4 2 】

## 【化 9 5】



10

## 【 0 4 4 3】

収率：47%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.63 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.28 (t, J=7.8, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.83 (t, J=5.4, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.66 (q, J=7.4, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.20 (m, 3H); MS (EI) m/z 361 (M<sup>+</sup>+1)。

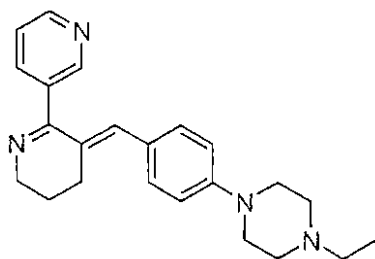
## 【 0 4 4 4】

実施例 94：3-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニル：3-(4-ヨードベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニルから

20

## 【 0 4 4 5】

## 【化 9 6】



30

## 【 0 4 4 6】

収率：77%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.61 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.51 (dd, J=7.6, 4.8, 1H), 7.28 (d, J=8.6, 2H), 6.94 (d, J=8.7, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.76 (t, J=5.0, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.52 (q, J=7.2, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.1, 3H); MS (EI) m/z 361 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 4 4 7】

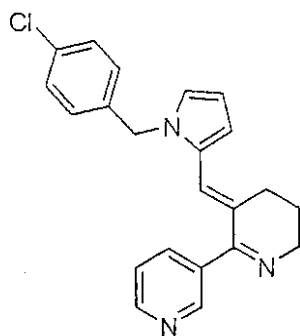
代表的手法 C：

40

実施例 95：3-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニル：3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニルから

## 【 0 4 4 8】

## 【化 9 7】



10

## 【 0 4 4 9 】

DMF(5mL)中の3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ビピリジニル[実施例4](0.330g, 1.40mmol)の溶液に、NaH(60%油中分散液, 120mg, 3.00mmol, 2.1eq)を添加した。この混合液を5分間攪拌し、シリンジを使い4-クロロベンジルクロリド(0.450g, 2.80mmol, 2eq)で処理した。この混合液を、室温で15分間攪拌し、MeOHで急冷した。反応混合液を水で希釈し、エーテル(2x)で抽出し、一緒にした有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した。粗生成物を、クロマトグラフィーにより精製し[1/1から0/1酢酸エチル/(70/30/1酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)]、生成物130mg(26%)を得た。

20

## 【 0 4 5 0 】

$^1\text{H}$  NMR (MeOD) 8.61-8.59 (m, 1H), 8.40 (d,  $J=1.4$ , 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.18 (d,  $J=8.4$ , 2H), 7.06 (d,  $J=1.4$ , 1H), 6.63 (d,  $J=8.3$ , 2H), 6.32-6.28 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  363 ( $M^+ + 1$ )。

## 【 0 4 5 1 】

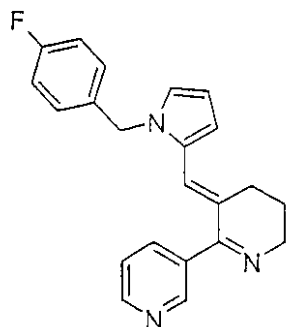
この一般的手法を用い、下記化合物を調製した。

30

実施例96：3-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

## 【 0 4 5 2 】

## 【化 9 8】



40

## 【 0 4 5 3 】

50

収率：11%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.62-8.59 (m, 1H), 8.40 (d, J=1.6, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.08 (d, J=2.2, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.68-6.64 (m, 3H), 6.32-6.30 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H); MS (EI) m/z 346 (M<sup>+</sup>+1)。

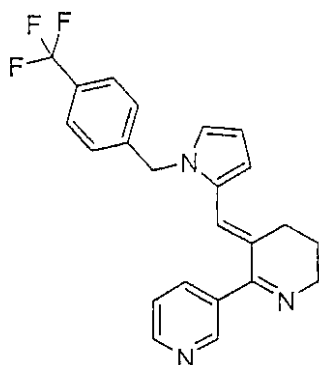
【 0 4 5 4 】

実施例 97：3-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 4 5 5 】

【 化 9 9 】

10



20

【 0 4 5 6 】

収率：31%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.58-8.56 (m, 1H), 8.41 (d, J=1.4, 1H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.0, 2H), 6.66-6.65 (m, 1H), 6.35-6.33 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H); MS (EI) m/z 396 (M<sup>+</sup>+1)。

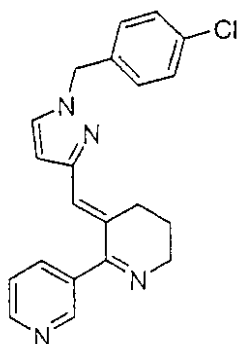
【 0 4 5 7 】

実施例 98：3-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 4 5 8 】

【 化 1 0 0 】

30



40

【 0 4 5 9 】

50

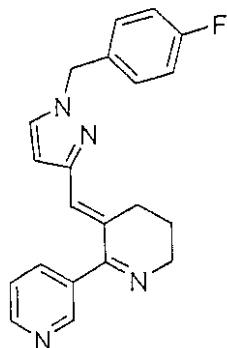
MS (EI)  $m/z$  363 ( $M^+ + 1$ ).

【 0 4 6 0 】

実施例 99 : 3-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル : 3-(2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 4 6 1 】

【 化 1 0 1 】



10

20

【 0 4 6 2 】

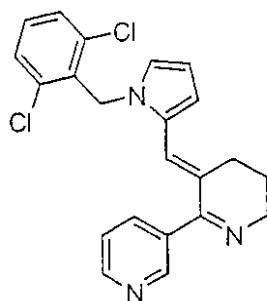
MS (EI)  $m/z$  347 ( $M^+ + 1$ ).

【 0 4 6 3 】

実施例 100 : 3-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル : 3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 4 6 4 】

【 化 1 0 2 】



30

40

【 0 4 6 5 】

収率 : 37%。 $^1\text{H}$  NMR (MeOD) 8.63-8.59 (m, 2H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.63-6.62 (m, 1H), 6.56 (d,  $J=2.9$ , 1H), 6.21-6.19 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  397 ( $M^+ + 1$ ).

【 0 4 6 6 】

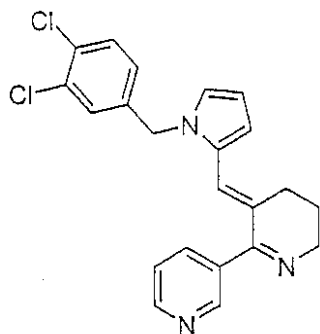
実施例 101 : 3-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル : 3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

50

2,3']ピピリジニルから

【 0 4 6 7 】

【 化 1 0 3 】



10

【 0 4 6 8 】

収率：3%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.59-8.57 (m, 1H), 8.41 (d, J=1.7, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.07 (d, J=1.4, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.67 (d, J=3.8, 1H), 6.57-6.54 (m, 1H), 6.35-6.33 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H); MS (EI) m/z 396, 398 (M<sup>+</sup>+1)。

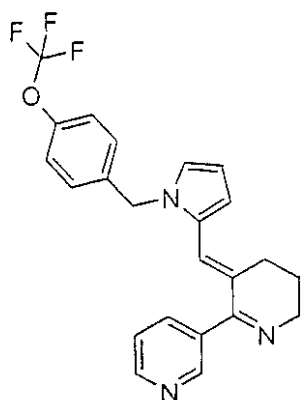
20

【 0 4 6 9 】

実施例 102：3-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 4 7 0 】

【 化 1 0 4 】



30

40

【 0 4 7 1 】

収率：19%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.61-8.59 (m, 1H), 8.42 (d, J=1.8, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 3H), 6.74 (d, J=8.5, 2H), 6.64 (d, J=3.7, 1H), 6.33-6.30 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H); MS (EI) m/z 412 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 4 7 2 】

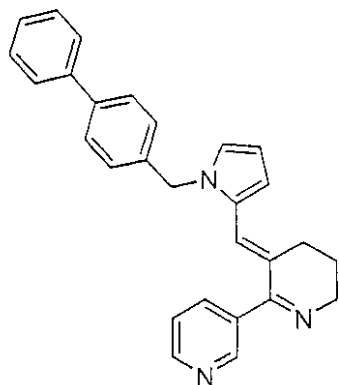
実施例 103：3-(1-ピフェニル-4-イルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[

50

2,3']ピピリジニルから

【 0 4 7 3 】

【 化 1 0 5 】



10

【 0 4 7 4 】

収率：6%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.56-8.54 (m, 1H), 8.40 (d, J=1.5, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.51-7.25 (m, 7H), 7.07 (d, J=1.4, 1H), 6.68 (d, J=8.2, 2H), 6.63-6.61 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.33-6.31 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H); MS (EI) m/z 404 (M<sup>+</sup>+1)。

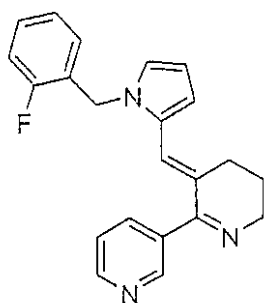
20

【 0 4 7 5 】

実施例104：3-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 4 7 6 】

【 化 1 0 6 】



30

【 0 4 7 7 】

収率：12%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.59-8.57 (m, 1H), 8.39 (d, J=1.6, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.09 (d, J=1.5, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.67 (d, J=3.2, 1H), 6.48-6.43 (t, J=7.5, 1H), 6.35-6.32 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H); MS (EI) m/z 346 (M<sup>+</sup>+1)。

40

【 0 4 7 8 】

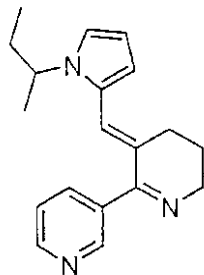
実施例105：3-(1-メチルプロピル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

50

2,3']ピピリジニル : 3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 4 7 9 】

【 化 1 0 7 】



10

【 0 4 8 0 】

収率 : 4%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.65-8.61 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 2H), 6.28-6.25 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.7, 3H), 0.63 (t, J=7.4, 3H); MS (EI) m/z 294 (M<sup>+</sup>+1)。

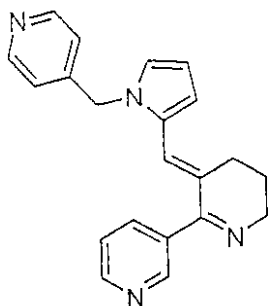
20

【 0 4 8 1 】

実施例 106 : 3-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル : 3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 4 8 2 】

【 化 1 0 8 】



30

【 0 4 8 3 】

収率 : 55%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.59-8.57 (m, 1H), 8.40-8.37 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.72-6.67 (m, 2H), 6.37-6.35 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H); MS (EI) m/z 329 (M<sup>+</sup>+1)。

40

【 0 4 8 4 】

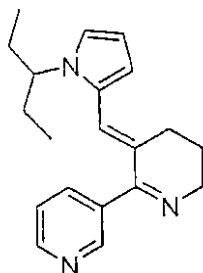
実施例 107 : 3-[1-(1-エチルプロピル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル : 3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 4 8 5 】

50



## 【化 1 0 9】



10

## 【 0 4 8 6】

収率：2%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.65-8.60 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.58-6.57 (m, 2H), 6.31-6.29 (m, 1H), 3.76 (t, J=5.3, 2H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.71-1.54 (m, 4H), 0.59 (t, J=7.3, 6H); MS (EI) m/z 308 (M<sup>+</sup>+1)。

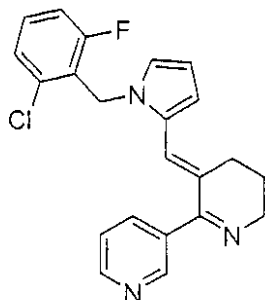
## 【 0 4 8 7】

実施例108：3-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

20

## 【 0 4 8 8】

## 【化 1 1 0】



30

## 【 0 4 8 9】

収率：38%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.64-8.61 (m, 1H), 8.57 (d, J=2.2, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.53 (d, J=3.5, 1H), 6.21-6.19 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H); MS (EI) m/z 381 (M<sup>+</sup>+1)。

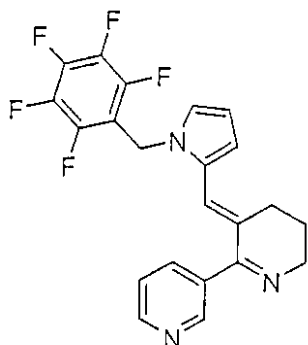
40

## 【 0 4 9 0】

実施例109：3-(1-ペンタフルオロフェニルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

## 【 0 4 9 1】

## 【化 1 1 1】



10

## 【 0 4 9 2 】

収率：11%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.66-8.64 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.04 (d, J=1.3, 1H), 6.60-6.57 (m, 2H), 6.28-6.26 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H); MS (EI) m/z 418 (M<sup>+</sup>+1)。

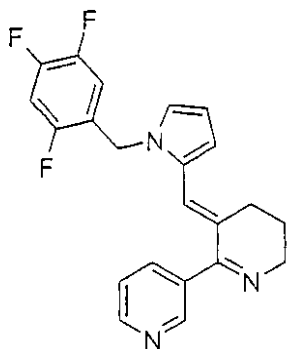
20

## 【 0 4 9 3 】

実施例110：3-[1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-ピロール-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-(1H-ピロール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

## 【 0 4 9 4 】

## 【化 1 1 2】



30

40

## 【 0 4 9 5 】

収率：36%。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 8.61-8.59 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.35-6.33 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H); MS (EI) m/z 382 (M<sup>+</sup>+1)。

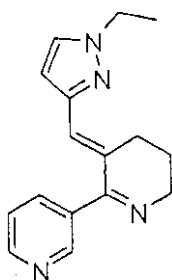
## 【 0 4 9 6 】

実施例111：3-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-(2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

## 【 0 4 9 7 】

50

## 【化 1 1 3】



10

## 【 0 4 9 8 】

収率：3%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (d, J=1.5, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 7.82 (d, J=2.0, 1H), 7.40 (d, J=2.3, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.40 (d, J=2.3, 1H), 4.17 (q, J=7.3, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.48 (t, J=7.3, 3H); MS (EI) m/z 267 (M<sup>+</sup>+1)。

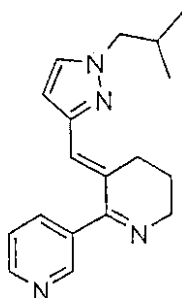
## 【 0 4 9 9 】

実施例112：3-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビビリジニル：3-(2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビビリジニルから

20

## 【 0 5 0 0 】

## 【化 1 1 4】



30

## 【 0 5 0 1 】

収率：10%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.70 (d, J=1.6, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.34 (d, J=2.2, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.37 (d, J=2.3, 1H), 3.86 (d, J=7.3, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.24-2.05 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 0.86 (d, J=6.7, 6H); MS (EI) m/z 295 (M<sup>+</sup>+1)。

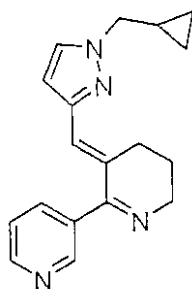
40

## 【 0 5 0 2 】

実施例113：3-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビビリジニル：3-(2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビビリジニルから

## 【 0 5 0 3 】

## 【化 1 1 5】



10

## 【 0 5 0 4】

収率：5%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.72 (d, J=1.5, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.50 (d, J=2.3, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.40 (d, J=2.4, 1H), 3.96 (d, J=7.1, 2H), 3.82 (t, J=5.5, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 1H), 0.64-0.60 (m, 2H), 0.38-0.32 (m, 2H); MS (EI) m/z 293 (M<sup>+</sup>+1)。

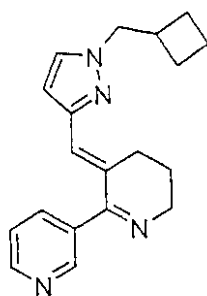
## 【 0 5 0 5】

20

実施例114：3-(1-シクロブチルメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ビピリジニル：3-(2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

## 【 0 5 0 6】

## 【化 1 1 6】



30

## 【 0 5 0 7】

収率：4%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.62 (d, J=1.5, 1H), 8.50-8.47 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.25 (d, J=2.2, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.26 (d, J=2.3, 1H), 3.98 (d, J=7.3, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.82-1.61 (m, 6H); MS (EI) m/z 307 (M<sup>+</sup>+1)。

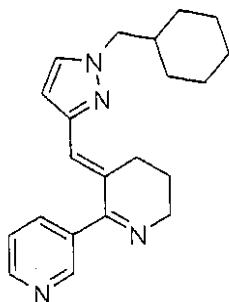
40

## 【 0 5 0 8】

実施例115：3-(1-シクロヘキシルメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-(2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

## 【 0 5 0 9】

## 【化 1 1 7】



10

## 【0 5 1 0】

収率：2%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.72 (d, J=1.5, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.33 (d, J=2.2, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.38 (d, J=2.3, 1H), 3.90 (d, J=7.3, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.71-1.54 (m, 5H), 1.23-1.10 (m, 4H), 0.98-0.90 (m, 2H); MS (EI) m/z 335 (M<sup>+</sup>+1)。

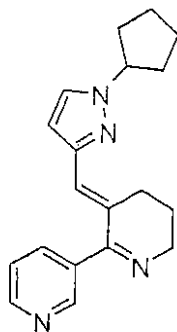
20

## 【0 5 1 1】

実施例116：3-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【0 5 1 2】

## 【化 1 1 8】



30

40

## 【0 5 1 3】

収率：2%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.71 (d, J=1.5, 1H), 8.60-8.58 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.40 (d, J=2.3, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.35 (d, J=2.4, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.15-1.63 (m, 10H); MS (EI) m/z 307 (M<sup>+</sup>+1)。

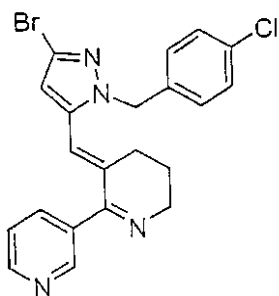
## 【0 5 1 4】

実施例117：3-[5-ブromo-2-(4-クロロベンジル)-2H-ピラゾール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-(2H-ピラゾール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【0 5 1 5】

50

## 【化 1 1 9】



10

## 【 0 5 1 6 】

収率：4%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.75-8.74 (m, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H); MS (EI) m/z 443, 445 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 5 1 7 】

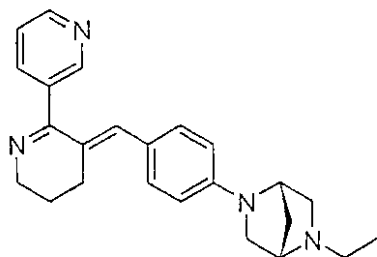
代表的手法D：

20

実施例118：3-{4-[(1S,4S)-5-エチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-{4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルより

## 【 0 5 1 8 】

## 【化 1 2 0】



30

## 【 0 5 1 9 】

アセトニトリル(1mL)中のアミン(51.6mg, 0.150mmol)の溶液に、炭酸カリウム(33.3mg, 0.241, 1.6eq)及びヨードエタン(13μL, 0.16mmol, 1.1eq)を添加した。12時間後、反応混合液を、シリカゲル床に吸着し、クロマトグラフィーにより精製し[1/1から0/1酢酸エチル/(70/30/1酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)]、油状の付加物40.6mg(73%)を得た。

40

## 【 0 5 2 0 】

データ：<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.59 (m, 2H), 7.89 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.8, 1H), 7.52 (dd, J=7.5, 5.0, 1H), 7.26 (d, J=8.7, 2H), 6.74 (d, J=8.8, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.75 (t, J=5.4, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.53 (t, J=6.3, 2H), 2.91 (q, J=6.4, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 3H); MS (EI) m/z 373 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 5 2 1 】

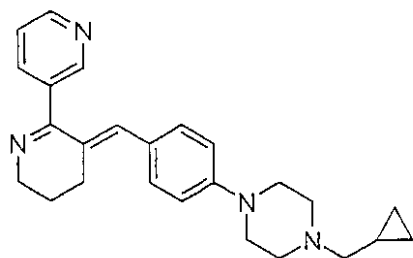
一般的手法を用い、下記化合物を調製した：

50

実施例 119 : 3-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル : 3-[4-(4-ピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 5 2 2 】

【 化 1 2 1 】



10

【 0 5 2 3 】

収率 : 37%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 7.81 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=2.0, 1H), 7.32 (dd, J=7.8, 4.9, 1H), 7.25 (d, J=8.8, 2H), 6.88 (d, J=8.8, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.84 (t, J=5.4, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 2.31 (q, J=7.2, 2H), 1.83 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.53 (m, 2H), 0.12 (m, 2H); MS (EI) m/z 387 (M<sup>+</sup>+1)。

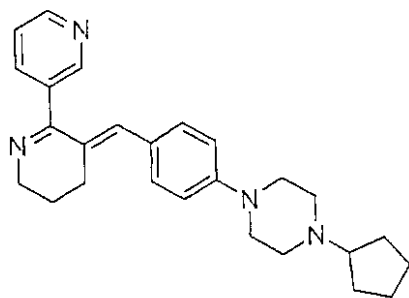
20

【 0 5 2 4 】

実施例 120 : 3-[4-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル : 3-[4-(4-ピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 5 2 5 】

【 化 1 2 2 】



30

【 0 5 2 6 】

収率 : 31%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 7.81 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.9, 1H), 7.32 (ddd, J=7.9, 4.9, 0.6, 1H), 7.25 (dd, J=7.7, 5.3, 2H), 6.89 (dd, J=8.6, 6.1, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.65 (m, 3H), 2.53 (m, 2H), 1.91-1.55 (m, 10H); MS (EI) m/z 401 (M<sup>+</sup>+1)。

40

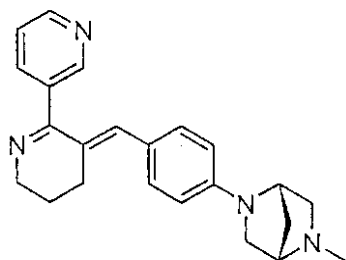
【 0 5 2 7 】

実施例 121 : 3-{4-[(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル : 3-{4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

50

【 0 5 2 8 】

【 化 1 2 3 】



10

【 0 5 2 9 】

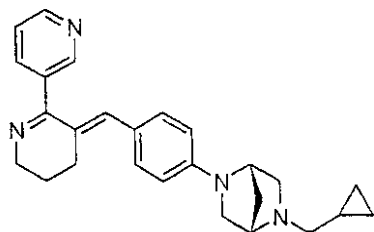
収率：13%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.58 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.23 (two d, J=8.8 ea, 2H), 6.60 (two d, J=8.8 ea, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.38及び2.37 (two s, 3H), 1.92 (m, 6H); MS (EI) m/z 359 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 5 3 0 】

実施例122：3-{4-[(1S,4S)-5-シクロプロピルメチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-{4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 5 3 1 】

【 化 1 2 4 】



30

【 0 5 3 2 】

収率：49%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.44 (dd, J=4.9, 1.4, 1H), 8.40 (d, J=1.4, 1H), 7.71 (dt, J<sub>d</sub>=7.9, J<sub>t</sub>=2.0, 1H), 7.34 (ddd, J=7.8, 5.0, 0.7, 1H), 7.08 (d, J=8.7, 2H), 6.44 (d, J=8.8, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.57 (t, J=5.5, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.90 (dd, J=10.2, 1.7, 1H), 2.71 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 1.77 (m, 5H), 0.74 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.02 (m, 2H); MS (EI) m/z 399 (M<sup>+</sup>+1)。

40

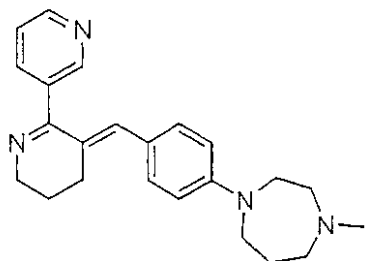
【 0 5 3 3 】

実施例123：3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-[4-([1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 5 3 4 】



## 【化 1 2 5】



10

## 【 0 5 3 5 】

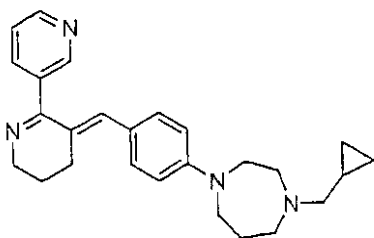
収率：16%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.60 (dd, J=4.9, 1.6, 1H), 8.57 (dd, J=2.1, 0.7, 1H), 7.87 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.9, 1H), 7.50 (ddd, J=7.8, 4.9, 0.7, 1H), 7.22 (d, J=8.7, 2H), 6.58 (d, J=8.8, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.74 (t, J=5.5, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.89 (m, 3H), 2.55 (m, 3H), 1.91 (m, 5H), 1.06 (t, J=7.2, 3H); MS (EI) m/z 361 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 5 3 6 】

実施例124：3-[4-(4-(シクロプロピルメチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-[4-([1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【 0 5 3 7 】

## 【化 1 2 6】



30

## 【 0 5 3 8 】

収率：20%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.64 (m, 2H), 7.93 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.9, 1H), 7.56 (ddd, J=7.2, 4.4, 0.6, 1H), 7.32 (d, J=8.8, 2H), 6.80 (d, J=9.0, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.57 (t, J=6.2, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.75及び2.67 (two d, J=6.9 ea, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.01 (m, 1H), 0.64 (m, 2H), 0.28 (m, 2H); MS (EI) m/z 401 (M<sup>+</sup>+1)。

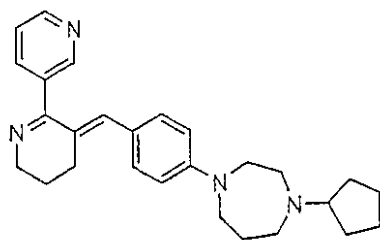
40

## 【 0 5 3 9 】

実施例125：3-[4-(4-(シクロペンチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)-ベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-[4-([1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【 0 5 4 0 】

## 【化 1 2 7】



10

## 【 0 5 4 1】

収率：13%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.59 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.46 (dd, J=7.8, 4.9, 1H), 7.25 (d, J=8.4, 2H), 6.71 (d, J=8.8, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.58 (m, 7H), 3.17 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 2.07 (m, 2H), 1.73 (m, 4H); MS (EI) m/z 415 (M<sup>+</sup>+1)。

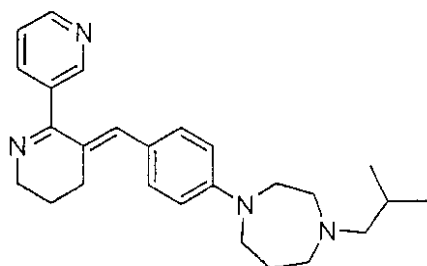
## 【 0 5 4 2】

実施例 126：3-[4-(4-イソブチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ-[2,3']ビピリジニル：3-[4-([1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

20

## 【 0 5 4 3】

## 【化 1 2 8】



30

## 【 0 5 4 4】

収率：11%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (m, 1H), 8.62 (dd, J=4.8, 1.7, 1H), 7.81 (d t, J<sub>d</sub>=7.7, J<sub>t</sub>=2.1, 1H), 7.32 (ddd, J=5.7, 4.9, 1.1, 1H), 7.23 (d, J=8.8, 2H), 6.66 (d, J=8.9, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.83 (t, J=5.4, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.88 (m, 6H), 0.87 (d, J=6.6, 6H); MS (EI) m/z 403 (M<sup>+</sup>+1)。

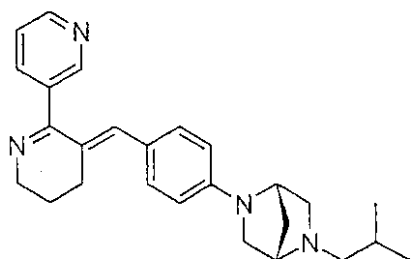
40

## 【 0 5 4 5】

実施例 127：3-{4-[(1S,4S)-5-(2-メチルプロピル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：3-{4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

## 【 0 5 4 6】

## 【化 1 2 9】



10

## 【 0 5 4 7】

収率：54%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (d, J=1.5, 1H), 8.69 (dd, J=4.9, 1.6, 1H), 7.95 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.9, 1H), 7.40 (dd, J=7.9, 5.0, 1H), 7.29 (d, J=8.2, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.54 (d, J=8.8, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.86 (t, J=5.5, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.92 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.6, 6H); MS (EI) m/z 401 (M<sup>+</sup>+1)。

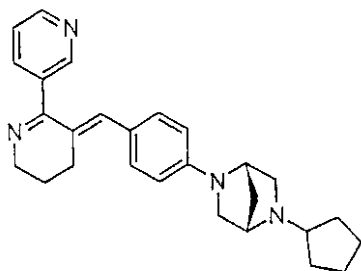
## 【 0 5 4 8】

実施例 128：3-{4-[(1S,4S)-{5-シクロペンチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル}：3-{4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

20

## 【 0 5 4 9】

## 【化 1 3 0】



30

## 【 0 5 5 0】

収率：42%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.45 (dd, J=7.5, 4.8, 1H), 7.35 (d, J=8.6, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.61 (d, J=8.7, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.96 (s, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.00 (m, 8H); MS (EI) m/z 413 (M<sup>+</sup>+1)。

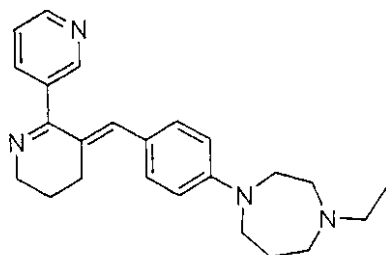
40

## 【 0 5 5 1】

実施例 129：3-[4-(4-エチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：3-[4-([1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【 0 5 5 2】

## 【化 1 3 1】



10

## 【 0 5 5 3】

収率：66%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.72 (d, J=1.6, 1H), 8.67 (dd, J=4.9, 1.6, 1H), 7.90 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.9, 1H), 7.38 (ddd, J=7.8, 4.9, 0.6, 1H), 7.28 (d, J=8.8, 2H), 6.68 (d, J=9.1, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.84 (t, J=5.5, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.56 (t, J=6.3, 2H), 2.92 (m, 5H), 2.75 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.1, 3H); MS (EI) m/z 375 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 5 5 4】

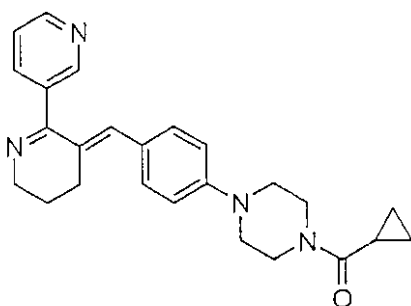
代表的手法E：

20

実施例 130：シクロプロピル-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}メタノン：3-[4-(4-ピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

## 【 0 5 5 5】

## 【化 1 3 2】



30

## 【 0 5 5 6】

ジクロロメタン(1mL)中のアミン(95.0mg, 0.286mmol)の溶液に、ピリジン(36μL, 0.45 mmol, 1.6eq)、シクロプロピルカルボニルクロリド(33μL, 0.36mmol, 1.3eq)、及びジメチルアミノピリジンの結晶を添加した。20時間後、反応混合液を、シリカゲル床に吸着させ、クロマトグラフィーにより精製し[1/0から1/1酢酸エチル/(70/30/1酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)]、油状付加物52.7mg(46%)を得た。

40

## 【 0 5 5 7】

データ：<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.60 (m, 2H), 7.88 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.7, 1H), 7.50 (dd, J=7.8, 5.0, 1H), 7.28 (d, J=8.7, 2H), 6.95 (d, J=8.7, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 0.88 (m, 4H); MS (EI) m/z 401 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 5 5 8】

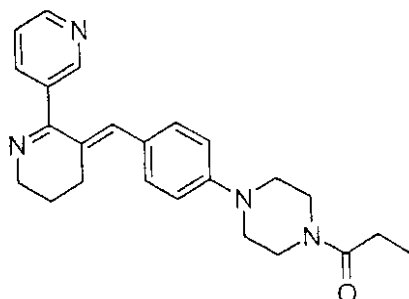
50

一般的手法を用い、下記化合物を調製した：

実施例131：1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}プロパン-1-オン：3-[4-(4-ピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル

【0559】

【化133】



10

【0560】

収率：47%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.60 (m, 2H), 7.88 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.9, 1H), 7.50 (dd, J=7.8, 5.0, 1H), 7.27 (d, J=8.8, 2H), 6.95 (d, J=8.8, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.76 (t, J=5.5, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.44 (q, J=7.5, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.4, 3H); MS (EI) m/z 389 (M<sup>+</sup>+1)。

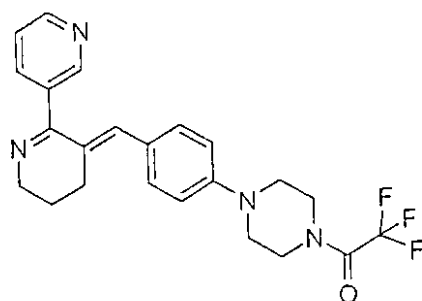
20

【0561】

実施例132：1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン：3-[4-(4-ピペラジン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【0562】

【化134】



30

40

【0563】

収率：42%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.66 (m, 1H), 8.55 (dd, J=4.9, 1.8, 1H), 7.74 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=2.0, 1H), 7.25 (ddd, J=7.8, 4.8, 0.7, 1H), 7.19 (d, J=8.7, 2H), 6.82 (d, J=8.8, 2H), 6.49 (s, 1H), 3.78 (m, 5H), 3.69 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.1, 4H); MS (EI) m/z 429 (M<sup>+</sup>+1)。

【0564】

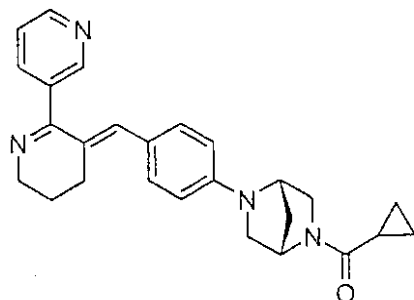
実施例133：シクロプロピル-{(1S,4S)-5-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}メタノン：3-{4-[4-(1

50

S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【0565】

【化135】



10

【0566】

収率：59%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.72 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 7.80 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.8, 1H), 7.31 (dd, J=7.7, 4.8, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.53 (m, 3H), 5.00 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.82 (t, J=5.5, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.02 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 0.73 (m, 2H); MS (EI) m/z 413 (M<sup>+</sup>+1)。

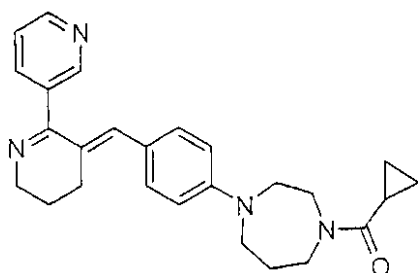
20

【0567】

実施例134：シクロプロピル-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジアゼパン-1-イル}メタノン：3-[4-([1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【0568】

【化136】



30

【0569】

収率：54%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (m, 1H), 8.62 (dd, J=4.9, 1.6, 1H), 7.81 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=1.0, 1H), 7.31 (dd, J=7.3, 4.8, 1H), 7.23 (dd, J=8.9, 2.8, 2H), 6.61 (dd, J=8.9, 1.8, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.83 (t, J=5.4, 3H), 3.74 (dd, J=10.1, 4.6, 2H), 3.56 (m, 6H), 2.86 (m, 2H), 2.01 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.76 (m, 2H); MS (EI) m/z 415 (M<sup>+</sup>+1)。

40

【0570】

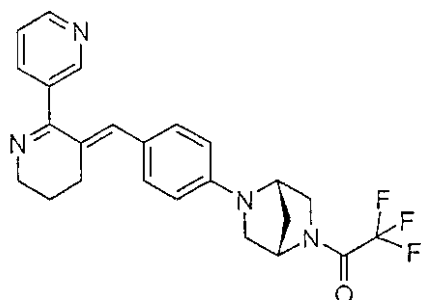
実施例135：1-((1S,4S)-5-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン：3-[4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラ

50

ヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【 0 5 7 1 】

【 化 1 3 7 】



10

【 0 5 7 2 】

収率：47%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (m, 1H), 8.63 (dd, J=4.8, 1.6, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.33 (dd, J=7.8, 4.9, 1H), 7.27及び7.23 (two d, J=8.3 ea, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.53 (d, J=8.5, 2H), 5.08及び4.84 (two s, 1H tot), 4.58及び4.55 (two s, 1H tot), 3.84 (t, J=5.5, 1H), 3.68 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.84 (m, 2H); MS (EI) m/z 441 (M<sup>+</sup>+1)。

20

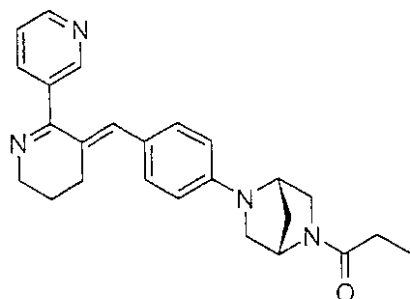
【 0 5 7 3 】

実施例 136：1-{(1S,4S)-5-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}プロパン-1-オン：3-{4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル

【 0 5 7 4 】

【 化 1 3 8 】

30



40

【 0 5 7 5 】

収率：74%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s, 1H), 8.62 (dd, J=4.8, 1.5, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.32 (dd, J=7.8, 4.8, 1H), 7.24及び7.21 (two d, J=8.5 ea, 2H), 6.52 (m, 3H), 5.02 (s, 0.6H), 4.52 (s, 1H), 4.47 (s, 0.4H), 3.84 (t, J=5.4, 2H), 3.55 (m, 3H), 3.23及び3.15 (two d, J=9.0, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.10 (m, 3H); MS (EI) m/z 401 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 5 7 6 】

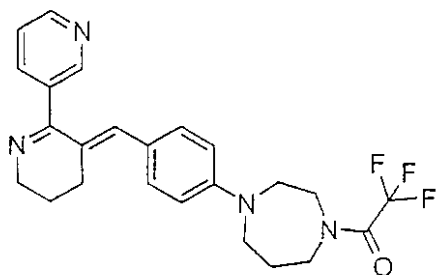
実施例 137：1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]

50

][1,4]ジアゼパン-1-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン：3-[4-([1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【0577】

【化139】



10

【0578】

収率：49%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s, 1H), 8.65 (d, J=3.4, 1H), 7.85 (d, J=7.6, 1H), 7.35 (dd, J=7.5, 4.8, 1H), 7.27 (d, J=7.9, 2H), 6.70 (d, J=7.4, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.13 (q, J=7.4, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.07, (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.32 (m, 3H); MS (EI) m/z 443 (M<sup>+</sup>+1)。

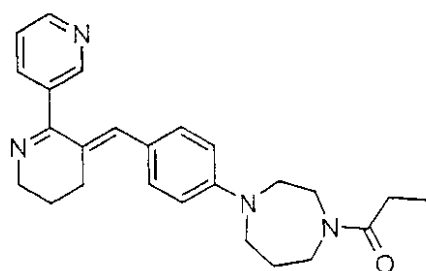
20

【0579】

実施例138：1-{4-[4-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジアゼパン-1-イル}プロパン-1-オン：3-[4-([1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【0580】

【化140】



30

【0581】

収率：73%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 7.81 (d, J=7.7, 1H), 7.32 (dd, J=7.5, 4.8, 1H), 7.23 (d, J=7.2, 2H), 6.68及び6.67 (two d, J=8.6 ea, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.83 (t, J=5.2, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.60 (m, 6H), 3.41 (m, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.34及び2.26 (two q, J=7.4 ea, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.17及び1.08 (two t, J=7.5 ea, 3H); MS (EI) m/z 403 (M<sup>+</sup>+1)。

40

【0582】

実施例139：シクロプロピル-((1S,4S)-5-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル}メタノン：3-{3-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[

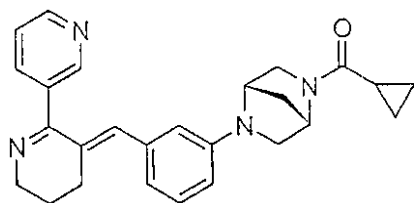
50



2,3']ピピリジニルから

【0583】

【化141】



10

【0584】

収率：30%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.76 (s, 1H), 8.64 (d, J=3.5, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.34 (dd, J=7.7, 4.9, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.70 (d, J=7.6, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.42及び6.38 (two s, 1H tot), 5.00及び4.78 (two s, 1H tot), 4.49及び4.41 (two s, 1H tot) 3.89 (t, J=5.4, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.04及び1.82 (two m, 6H tot), 1.39 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.73 (m, 2H); MS (EI) m/z 413 (M<sup>+</sup>+1)。

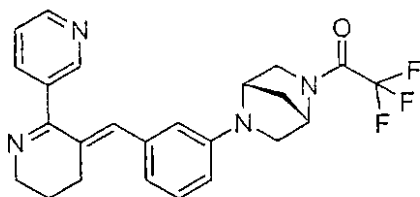
20

【0585】

実施例140：1-[(1S,4S)-5-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノン：3-{3-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル]ベンジリデン}-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【0586】

【化142】



30

【0587】

収率：18%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.76 (d, J=2.1, 1H), 8.64 (dd, J=4.9, 1.7, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 6.68 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.06及び4.81 (two s, 1H), 4.52及び4.49 (two s, 1H), 3.89 (t, J=5.6, 3H), 3.68 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 1.83 (m, 2H); MS (EI) m/z 441 (M<sup>+</sup>+1)。

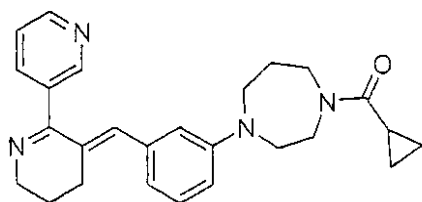
40

【0588】

実施例141：シクロプロピル-[4-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ピピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル]メタノン：3-[3-([1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルから

【0589】

## 【化 1 4 3】



10

## 【 0 5 9 0 】

収率：38%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.76 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.52 (m, 3H), 6.44及び6.41 (two s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.82 (m, 3H), 1.12 (m, 4H); MS (EI) m/z 415 (M<sup>+</sup>+1)。

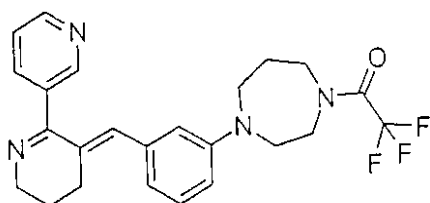
## 【 0 5 9 1 】

実施例 142：1-{4-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル][1,4]ジアゼパン-1-イル}-2,2,2-トリフルオロエタノン：3-[3-([1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

20

## 【 0 5 9 2 】

## 【化 1 4 4】



30

## 【 0 5 9 3 】

収率：10%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.76 (m, 1H), 8.64 (dd, J=4.9, 1.7, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.67 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), 3.58 (m, 3H), 2.84 (m, 3H), 1.84 (m, 4H); MS (EI) m/z 443 (M<sup>+</sup>+1)。

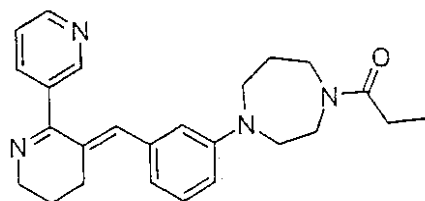
## 【 0 5 9 4 】

実施例 143：1-{4-[3-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)フェニル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル}プロパン-1-オン：3-[3-([1,4]ジアゼパン-1-イル)ベンジリデン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルから

40

## 【 0 5 9 5 】

## 【化 1 4 5】



10

## 【0 5 9 6】

収率：23%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.76 (d, J=0.6, 1H), 8.64 (dd, J=4.8, 1.5, 1H), 7.84 (dt, J<sub>d</sub>=7.8, J<sub>t</sub>=2.0, 1H), 7.34 (dd, J=7.8, 4.9, 1H), 7.22及び7.20 (two d, J=8.0, 2H), 6.67及び6.62 (two d, J=7.0, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.89 (t, J=5.5, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.61 (m, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.15 (t, J=7.4, 3H); MS (EI) m/z 403 (M<sup>+</sup>+1)。

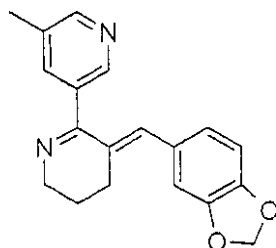
## 【0 5 9 7】

代表的手法F:

実施例144：3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-5'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：5-メチルニコチン酸メチルエステルから 20

## 【0 5 9 8】

## 【化 1 4 6】



30

## 【0 5 9 9】

置換されたアナバセイン調製：

テトラヒドロフラン(20mL)中のジイソプロピルアミン(4.4mL, 31.4mmol)の溶液に、-78で、ヘキサン(12mL, 30mmol)中のn-ブチルリチウム2.5M溶液を添加した。この溶液を室温に30分間かけて温め、再度-78に冷却した。テトラヒドロフラン(10mL)中の1-ジエチルアミノメチル-ピペリジン-2-オン(3.87g, 21.0mmol)の溶液を、シリンジを使ってリチウムジイソプロピルアミドに添加した。反応混合液を-78で1時間維持し、シリジンをはいテトラヒドロフラン(20mL)中の5-メチルニコチン酸メチルエステル(2.12g, 14.0mmol)の溶液で処理した。反応混合液を室温に温め、一晩維持した。反応混合液を、水(30mL)で急冷し、エーテル(2x)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製し[1/0から1/1酢酸エチル/(70/30/1酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)]、1-ジエチルアミノメチル-3-[ヒドロキシ-(5-メチルピリジン-3-イル)メチレン]ピペリジン-2-オン560mg(13%)を得た。アセトン(10mL)中のピペリジン-2-オン(550mg, 1.8mmol)の溶液に、濃塩酸(2L)を添加し、反応混合液を100で一晩加熱した。反応混合液を、室温に冷却し、イソプロピルアルコールで希釈し、0で静置した。生成物を濾過により単離し、その結果5'-メチル-3,4,5,6-テトラ 40 50

ヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド400mg(85%)を得た。

【0600】

縮合：

手法Aに従った。

【0601】

データ：収率：6%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.52 (d, J=1.8, 1H), 8.46 (d, J=1.4, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, J=1.0, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.85-1.81 (m, 2H); MS (EI) m/z 307 (M<sup>+</sup>+1)。

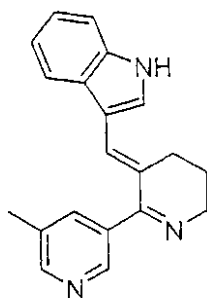
【0602】

一般的手法を用い、下記化合物を調製した：

実施例145：3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-5'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
ピピリジニル：5-メチルニコチン酸メチルエステルから

【0603】

【化147】



10

20

【0604】

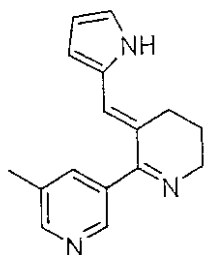
収率：2%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.7, 1H), 7.34 (d, J=8.9, 1H), 7.16 (t, J=7.1, 1H), 7.06 (d, J=7.7, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 2H); MS (EI) m/z 302 (M<sup>+</sup>+1)。

【0605】

実施例146：5'-メチル-3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピ  
ピリジニル：5-メチルニコチン酸メチルエステルから

【0606】

【化148】



40

【0607】

50

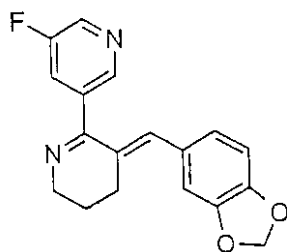
収率：8%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.85 (s, 1H), 8.42 (d, J=1.7, 1H), 8.29 (d, J=1.5, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H); MS (EI) m/z 252 (M<sup>+</sup>+1)。

【0608】

実施例147：3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-5'-フルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：5-フルオロニコチン酸メチルエステル

【0609】

【化149】



10

【0610】

収率：7%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.54 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.3, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H); MS (EI) m/z 311 (M<sup>+</sup>+1)。

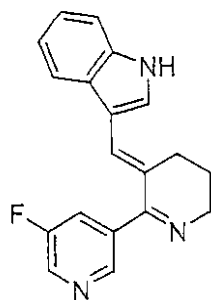
20

【0611】

実施例148：5'-フルオロ-3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：5-フルオロニコチン酸メチルエステルから

【0612】

【化150】



30

【0613】

収率：3%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.80 (s, 1H), 8.66 (d, J=1.5, 1H), 8.55 (d, J=2.8, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.25 (t, J=7.1, 1H), 7.15 (t, J=7.0, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H); MS (EI) m/z 306 (M<sup>+</sup>+1)。

40

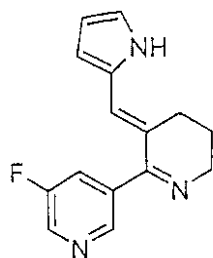
【0614】

実施例149：5'-フルオロ-3-(1H-ピロール-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル：5-フルオロニコチン酸メチルエステルから

【0615】

50

## 【化 1 5 1】



10

## 【 0 6 1 6 】

収率：2%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.48 (d, J=2.8, 1H), 8.39 (d, J=2.5, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.79-3.75 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H); MS (EI) m/z 256 (M<sup>+</sup>+1)。

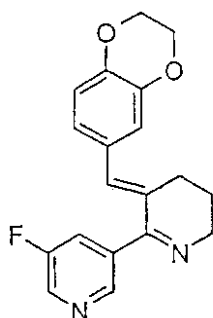
## 【 0 6 1 7 】

実施例 150：3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチレン)-5'-フルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：5-フルオロニコチン酸メチルエステルから

## 【 0 6 1 8 】

20

## 【化 1 5 2】



30

## 【 0 6 1 9 】

収率：3%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.56 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.7, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.85-3.82 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H); MS (EI) m/z 325 (M<sup>+</sup>+1)。

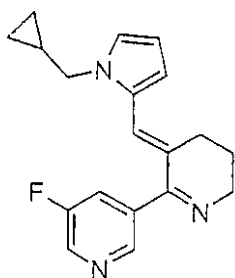
## 【 0 6 2 0 】

実施例 151：3-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピロール-2-イルメチレン)-5'-フルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：5-フルオロニコチン酸メチルエステルから

40

## 【 0 6 2 1 】

## 【化 1 5 3】



10

## 【 0 6 2 2 】

収率：11%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.58 (d, J=1.6, 1H), 8.52 (d, J=2.8, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.28-6.26 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.58 (d, J=6.6, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 1H), 0.56-0.49 (m, 2H), 0.14-0.11 (m, 2H); MS (EI) m/z 310 (M<sup>+</sup>+1)。

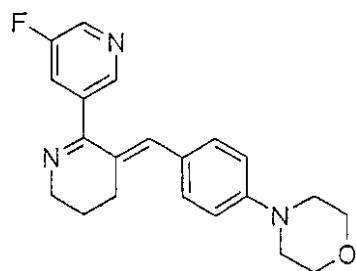
## 【 0 6 2 3 】

実施例152：5'-フルオロ-3-(4-モルホリン-4-イルベンジリデン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：5-フルオロニコチン酸メチルエステルから

20

## 【 0 6 2 4 】

## 【化 1 5 4】



30

## 【 0 6 2 5 】

収率：3%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.56-8.54 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.8, 2H), 6.93 (d, J=8.9, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.82-3.76 (m, 6H), 3.21-3.17 (m, 4H), 2.91-2.87 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H); MS (EI) m/z 352 (M<sup>+</sup>+1)。

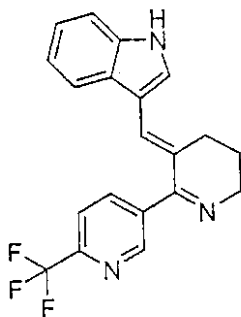
## 【 0 6 2 6 】

実施例153：3-(1H-インドール-3-イルメチレン)-6'-トリフルオロメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニル：6-トリフルオロメチルニコチン酸メチルエステルから

40

## 【 0 6 2 7 】

## 【化 1 5 5】



10

## 【0 6 2 8】

収率：6%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.86 (s, 1H), 8.13 (d,  $J=7.0$ , 1H), 7.90 (d,  $J=7.8$ , 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.34 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.21 (t,  $J=7.2$ , 1H), 7.10 (t,  $J=7.7$ , 1H), 6.99 (s, 1H), 3.84-3.80 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.20-1.98 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  356 ( $M^+ + 1$ )。

20

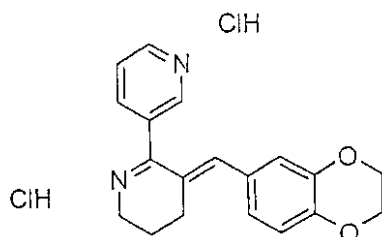
## 【0 6 2 9】

代表的手法G:

実施例154：3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド：2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボアルデヒドから

## 【0 6 3 0】

## 【化 1 5 6】



30

## 【0 6 3 1】

無水エタノール(5mL)中のアナバセイン二塩化物249mg(1.07mmol)の溶液に、アルデヒド357mg(2.17mmol, 2.0eq)及び濃HCl 6滴を添加した。混合液を60℃に14時間維持し、その後酢酸エチル30mlで希釈した。反応混合液を室温に冷却し、得られた沈殿を濾過により収集し、酢酸エチルで洗浄し、対応する生成物314mg(78%)を得た。

40

## 【0 6 3 2】

データ： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.89 (m, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.03 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  307 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0 6 3 3】

一般的手法を用い、下記化合物を調製した：

実施例155：3-(5'-ブromo[2,2']ピピロリル-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド：5'-ブromo[2,2']ピチオフェニル-5-カルボアルデヒド

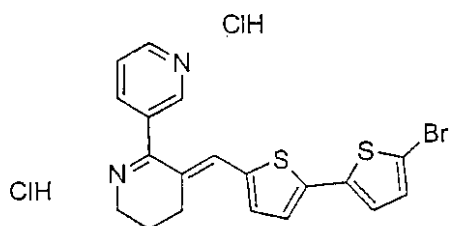
50



から

【 0 6 3 4 】

【 化 1 5 7 】



10

【 0 6 3 5 】

収率：50%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.91 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.13 (m, 2H); MS (EI) m/z 415, 417 (M<sup>+</sup>+1)。

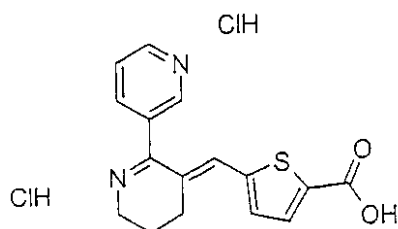
【 0 6 3 6 】

実施例 156：5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)チオフエン-2-カルボン酸ジヒドロクロリド：5-ホルミルチオフエン-2-カルボン酸から

20

【 0 6 3 7 】

【 化 1 5 8 】



30

【 0 6 3 8 】

収率：55%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.95 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.29 (m, 2H); MS (EI) m/z 299 (M<sup>+</sup>+1)。

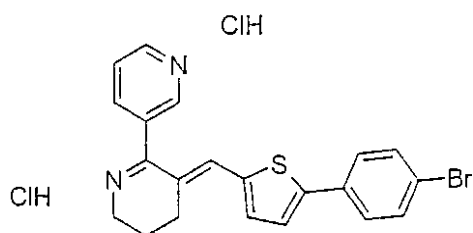
【 0 6 3 9 】

実施例 157：3-[5-(4-プロモフェニル)チオフエン-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド：5-(4-プロモフェニル)チオフエン-2-カルボアルデヒドから

40

【 0 6 4 0 】

【化 1 5 9】



10

【 0 6 4 1】

収率：50%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.89 (m, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.72 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.26 (m, 2H); MS (EI) m/z 393, 395 (M<sup>+</sup>+1)。

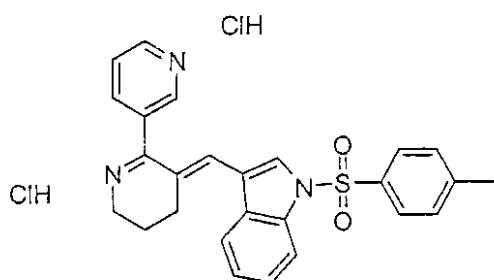
【 0 6 4 2】

実施例 158：3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニルジヒドロクロリド：1-トルエンスルホニル-1H-インドール-3-カルボアルデヒドから

20

【 0 6 4 3】

【化 1 6 0】



30

【 0 6 4 4】

収率：55%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.92 (m, 2H), 8.32 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.26 (m, 2H); MS (EI) m/z 442 (M<sup>+</sup>+1)。

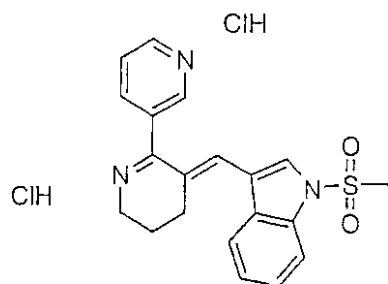
【 0 6 4 5】

実施例 159：3-[1-メタンスルホニル-1H-インドール-3-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3'-b]ピピリジニルジヒドロクロリド：1-メタンスルホニル-1H-インドール-3-カルボアルデヒドから

40

【 0 6 4 6】

## 【化 1 6 1】



10

## 【 0 6 4 7】

収率：55%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.94 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.48 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 2.12 (m, 2H); MS (EI) m/z 442 (M<sup>+</sup>+1)。

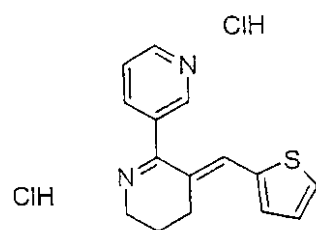
## 【 0 6 4 8】

実施例 160：3-(チオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド：チオフェン-2-カルボアルデヒドから

20

## 【 0 6 4 9】

## 【化 1 6 2】



30

## 【 0 6 5 0】

収率：50%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 9.00 (m, 2H), 8.32 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.28 (m, 2H); MS (EI) m/z 255 (M<sup>+</sup>+1)。

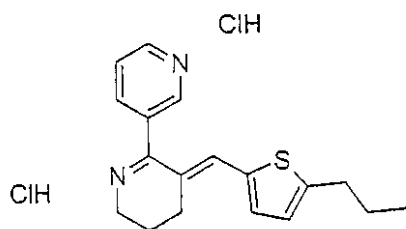
## 【 0 6 5 1】

実施例 161：3-(5-プロピルチオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド：5-プロピルチオフェン-2-カルボアルデヒドから

40

## 【 0 6 5 2】

## 【化 1 6 3】



10

## 【 0 6 5 3】

収率：50%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.90 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 0.92 (dd, J=6.0Hz, 3H); MS (EI) m/z 297 (M<sup>+</sup>+1)。

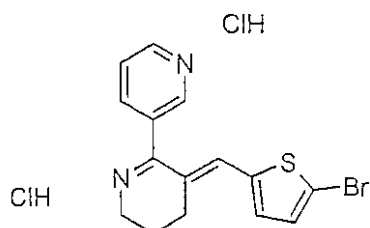
## 【 0 6 5 4】

実施例 162：3-(5-プロモチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピ  
リジニルジヒドロクロリド：5-プロモチオフエン-2-カルボアルデヒドから

## 【 0 6 5 5】

20

## 【化 1 6 4】



30

## 【 0 6 5 6】

収率：40%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.90 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.12 (m, 2H); MS (EI) m/z 333, 335 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【 0 6 5 7】

実施例 163：3-(5-メチルチオフエン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピ  
リジニルジヒドロクロリド：5-メチルチオフエン-2-カルボアルデヒドから

## 【 0 6 5 8】

40

Cc1ccsc1C=C2CNCCN2c3cccnc3.ClH.ClH

10

收率：60%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.89 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.11 (m, 2H); MS (EI) m/z 269 (M<sup>+</sup>+1)。

実施例 164 : 3-(4-プロモチオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド : 3-プロモチオフェン-2-カルボアルデヒドから

20

BrC1=CC=C(C=C1)/C=C2/C(=N2)C3=CC=CC=N3.Cl

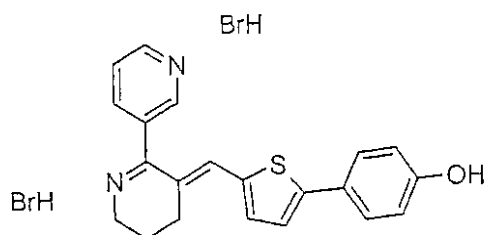
30

收率：40%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.89 (m, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.13 (m, 2H); MS (EI) m/z 333, 335 (M<sup>+</sup>+1)。

実施例 165 : 4-[5-(5,6-ジヒドロ-4H-[2,3']ビピリジニル-3-イリデンメチル)チオフェン-2-イル]フェノールジヒドロプロミド

40

## 【化 1 6 7】



10

## 【0 6 6 5】

無水ジクロロメタン (5mL) 中の 3-[5-(4-メトキシフェニル)チオフェン-2-イルメチレン]-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニル (20mg, 0.05mmol) の溶液に、-70 で、ジクロロメタン (0.5mL) 中の 1.0M BBr<sub>3</sub> を添加した。反応混合液を N<sub>2</sub> 大気下室温で 6 時間維持し、追加の BBr<sub>3</sub> 溶液 0.5ml を添加した。反応混合液を一晩維持し、無水メタノール (1mL) で -40 に急冷し、1ml に濃縮した。この手法を、2 回繰返し、残渣を高真空下で乾燥した。得られた固形物を、酢酸エチルで洗浄し、単離し、その結果オレンジ色の固形物 15mg を得た。

## 【0 6 6 6】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.89 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 7.70 (m, 6H), 6.85 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.13 (m, 2H); MS (EI) m/z 347 (M<sup>+</sup>+1)。

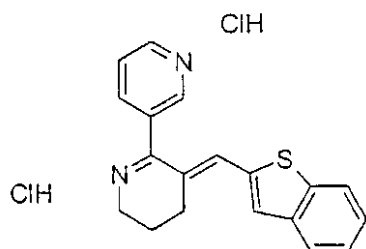
20

## 【0 6 6 7】

実施例 166: 3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド: ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボアルデヒドから

## 【0 6 6 8】

## 【化 1 6 8】



30

## 【0 6 6 9】

収率: 60%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.95 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.15 (m, 2H); MS (EI) m/z 305 (M<sup>+</sup>+1)。

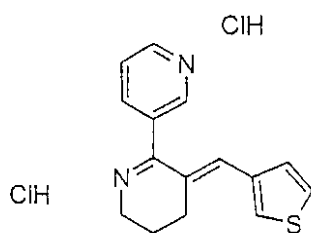
40

## 【0 6 7 0】

実施例 167: 3-(チオフェン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド: チオフェン-3-カルボアルデヒドから

## 【0 6 7 1】

【化 1 6 9】



10

【 0 6 7 2】

収率：60%。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 8.93 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.06 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  361 ( $M^+ + 1$ )。

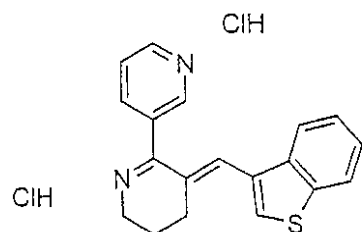
【 0 6 7 3】

実施例 168：3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド：ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボアルデヒドから

【 0 6 7 4】

20

【化 1 7 0】



30

【 0 6 7 5】

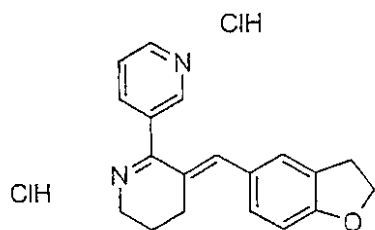
収率：60%。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 8.98 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.09 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  305 ( $M^+ + 1$ )。

【 0 6 7 6】

実施例 169：3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ビピリジニルジヒドロクロリド

【 0 6 7 7】

## 【化 1 7 1】



10

## 【 0 6 7 8 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.89 (m, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.64 (dd,  $J=9.0, 6.0$ , 2H), 3.78 (m, 2H), 3.22 (dd,  $J=9.0, 6.0$ , 2H), 2.98 (m, 2H), 2.04 (m, 2H); MS (EI)  $m/z$  291 ( $M^+ + 1$ ).

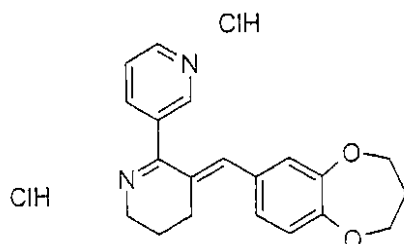
## 【 0 6 7 9 】

実施例 170: 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド: 3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-カルボアルデヒドから

20

## 【 0 6 8 0 】

## 【化 1 7 2】



30

## 【 0 6 8 1 】

収率: 81%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 9.14 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 3H), 7.04 (d,  $J=8.9$ , 1H), 4.30 (t,  $J=5.6$ , 1H), 4.23 (t,  $J=5.8$ , 2H), 3.94 (t,  $J=5.6$ , 2H), 3.15-3.11 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 4H); MS (EI)  $m/z$  321 ( $M^+ + 1$ ).

## 【 0 6 8 2 】

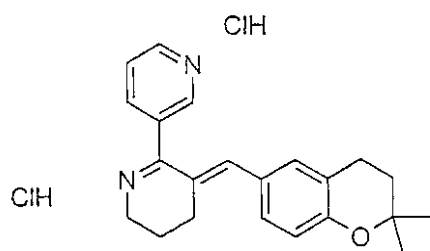
実施例 171: 3-(2,2-ジメチルクロマン-6-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド: 2,2-ジメチルクロマン-6-カルボアルデヒドから

40

## 【 0 6 8 3 】



## 【化 1 7 3】



10

## 【 0 6 8 4】

収率：71%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 9.20-9.11 (m, 2H), 8.81 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 6.84 (d, J=9.3, 1H), 3.94 (t, J=5.6, 2H), 3.16 (t, J=6.0, 2H), 2.83 (t, J=6.7, 2H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.86 (t, J=6.7, 2H), 1.35 (s, 6H); MS (EI) m/z 333 (M<sup>+</sup>+1)。

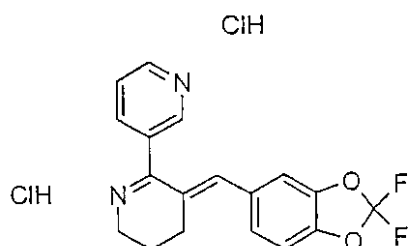
## 【 0 6 8 5】

実施例172：3-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド：2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボアルデヒドから

20

## 【 0 6 8 6】

## 【化 1 7 4】



30

## 【 0 6 8 7】

収率：97%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 9.25-9.14 (m, 2H), 8.78-8.75 (m, 1H), 8.29-8.20 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (dd, J=8.5, 1.5, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.4, 1H), 4.00 (t, J=5.7, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 2H); MS (EI) m/z 329 (M<sup>+</sup>+1)。

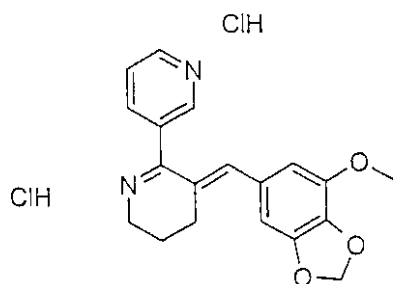
## 【 0 6 8 8】

実施例173：3-(7-メトキシベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']ピピリジニルジヒドロクロリド：7-メトキシベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボアルデヒドから

40

## 【 0 6 8 9】

## 【化 1 7 5】



10

## 【 0 6 9 0 】

収率：84%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.77-8.72 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.08 (s, 2H), 3.95 (t, J=5.6, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.23-2.19 (m, 2H); MS (EI) m/z 323 (M<sup>+</sup>+1)。

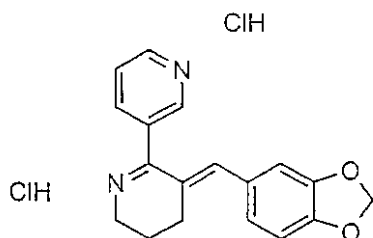
## 【 0 6 9 1 】

実施例 174：3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
 ビピリジニルジヒドロクロリド：ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボアルデヒドから

20

## 【 0 6 9 2 】

## 【化 1 7 6】



30

## 【 0 6 9 3 】

収率：78%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.00-8.98 (m, 2H), 8.33-8.30 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.26 (d, J=1.4, 1H), 7.21 (dd, J=8.4, 1.5, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.2, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.80 (t, J=5.5, 2H), 2.99 (t, J=5.8, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H); MS (EI) m/z 293 (M<sup>+</sup>+1)。

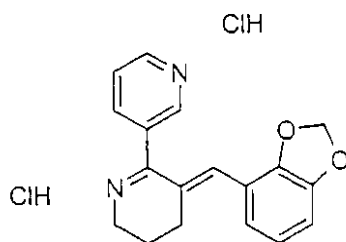
## 【 0 6 9 4 】

実施例 175：3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イルメチレン)-3,4,5,6-テトラヒドロ[2,3']  
 ビピリジニルジヒドロクロリド：ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-カルボアルデヒドから

40

## 【 0 6 9 5 】

## 【化 1 7 7】



10

## 【0 6 9 6】

収率：82%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 9.20-9.10 (m, 2H), 8.70-8.60 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.95-6.80 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 3.95-3.83 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H); MS (EI) m/z 293 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【0 6 9 7】

実施例 176：[<sup>3</sup>H]MLA結合

材料：ラット脳：Pel-Freez Biologicals社、カタログ番号56004-2

プロテアーゼインヒビターカクテル錠剤：Roche社、カタログ番号1697498

## 【0 6 9 8】

## 膜調製

プロテアーゼインヒビター(50mlに1錠)を含む20容量(w/v)の氷冷した0.32Mショ糖液中のラット脳を、ポリトロンにより10秒間、設定11でホモジナイズし、その後1000gで10分間4 で遠心した。上清を、20,000gで20分間、4 で遠心した。ペレットを、結合緩衝液(200mM Tris-HCl、20mM HEPES、pH7.5、144mM NaCl、1.5mM KCl、1mM MgSO<sub>4</sub>、2mM CaCl<sub>2</sub>、0.1% (w/v)BSA)中に再懸濁し、膜調製物を-80 で貯蔵した。

20

## 【0 6 9 9】

飽和アッセイのために、結合緩衝液中200μLアッセイ混合液は、膜蛋白質200μg、0.2~44nMの[<sup>3</sup>H]MLAを含有していた。非特異的結合は、1μM MLAを用いて決定した。競合アッセイは、2nM [<sup>3</sup>H]MLA、及び望ましい範囲の化合物で行った。アッセイ混合液を、22 で2時間インキュベーションし、その後Tomtecハーベスターを用い、結合緩衝液中の0.3% PEIに予め含浸したGF/Bフィルターで収集した。このフィルターを、結合緩衝液で3回洗浄し、その放射能をTriluxで計測した。

30

## 【0 7 0 0】

先の実施例は、本発明の総称的又は具体的に説明された反応物及び/又は操作条件を、先の実施例において使用されるものと置き換えることにより、同様にうまく繰り返すことができる。

## 【0 7 0 1】

本発明は、具体的化合物の生成について例証されているが、本発明の精神又は範囲から逸脱しない限りは本発明の変更及び修飾を行うことができることは明らかである。

40

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP 03/27164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K31/444	C07D401/04 C07D401/14 A61P25/00 A61P25/28 C07D413/14 C07D417/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D471/04 C07D487/08
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94 05288 A (KEM WILLIAM R ;MEYER EDWIN M (US); UNIV FLORIDA (US); ZOLTEWICZ JO) 17 March 1994 (1994-03-17) page 5, line 8 - line 10; claims 1,23,24 examples 8-43	1-52
Y	WO 99 10338 A (UNIV FLORIDA) 4 March 1999 (1999-03-04) page 5, line 10 - line 23; claim 37; tables 1,4	1-52
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 December 2003		Date of mailing of the international search report 17/12/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seymour, L

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP 03/27164

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KEM W R: "The brain $\alpha 7$ nicotinic receptor may be an important therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease: studies with DMXB A (GTS-21)" BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 113, no. 1/2, 2000, pages 169-181, XP001064471 ISSN: 0166-4328 the whole document	1-52
Y	DE FIEBRE ET AL: "Characterization of a series of anabaseine-derived compounds reveals that the 3-(4)-dimethylaminocinnamylidene derivative is a selective agonist at neuronal nicotinic $\alpha 7/125I$ - $\alpha$ -bungarotoxin receptor subtypes" MOLECULAR PHARMACOLOGY, BALTIMORE, MD, US, vol. 47, no. 1, 1995, pages 164-171, XP002088634 ISSN: 0026-895X the whole document	1-52

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 03/27164**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 35-52 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 03 27164

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-52 (part)

Compounds of formula I wherein A is defined as in claim 1(a) and corresponding compositions and uses

2. Claims: 1-52 (part)

Compounds of formula I wherein A is defined as in claim 1(b) and corresponding compositions and uses

3. Claims: 1-52 (part)

Compounds of formula I wherein A is thienyl or dithienyl (see claim 1(c)) and corresponding compositions and uses

4. Claims: 1-52 (part)

Compounds of formula I wherein A is pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiazolyl or isothiazolyl (see claim 1(c)) and corresponding compositions and uses

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

International Application No

PCT/JP 03/27164

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9405288 A	17-03-1994	AT 230989 T	15-02-2003
		AU 674541 B2	02-01-1997
		AU 5097993 A	29-03-1994
		CA 2142610 A1	17-03-1994
		DE 69332641 D1	20-02-2003
		DE 69332641 T2	27-11-2003
		EP 0659078 A1	28-06-1995
		JP 8509458 T	08-10-1996
		JP 3034953 B2	17-04-2000
		KR 272614 B1	15-11-2000
		WO 9405288 A1	17-03-1994
		US 5741802 A	21-04-1998
		US 5977144 A	02-11-1999
WO 9910338 A	04-03-1999	US 5977144 A	02-11-1999
		DE 69814688 D1	18-06-2003
		EP 1045842 A2	25-10-2000
		JP 2003524575 T	19-08-2003
		WO 9910338 A2	04-03-1999



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P 5/24 (2006.01)</b>	A 6 1 P 5/24	
<b>A 6 1 P 13/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/08	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>C 0 7 D 401/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 401/14	
<b>C 0 7 D 453/06 (2006.01)</b>	C 0 7 D 453/06	

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100087413  
弁理士 古賀 哲次

(74) 代理人 100134784  
弁理士 中村 和美

(74) 代理人 100082898  
弁理士 西山 雅也

(72) 発明者 ハーバート, ブライン  
アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 4 6 0, ストックホルム, グランドビュー アベニュー 3

(72) 発明者 ヌグエン, トラック ミン  
アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 0 2 9, ニューヨーク, イースト ワンハンドレッドファースト ストリート 3, アpartment 5 イー

(72) 発明者 テヒム, アショック  
アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 4 5 0, リッジウッド, ノース ウォルナット ストリート 2 4 6

(72) 発明者 ホッパー, アレン ティー.  
アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 4 5 2, グレン ロック, ディーン ストリート 2 9

(72) 発明者 シエ, ウェング  
アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 4 3 0, マーワー, ペムブローク コート 2 3 4 7

F ターム (参考) 4C063 AA03 AA05 BB01 CC12 DD03 EE01  
4C064 AA08 CC01 DD01 EE01 FF06 GG03 GG09 GG10 GG12  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC13 BC17 BC50 CB17 GA07 GA08  
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA81 ZB26 ZC02  
4C204 BB01 BB09 CB03 DB13 EB03 FB01 GB18