

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3802928号
(P3802928)

(45) 発行日 平成18年8月2日(2006.8.2)

(24) 登録日 平成18年5月12日(2006.5.12)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28

請求項の数 3 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-515566	(73) 特許権者	マーク アンド カンパニー インコーポ レイテッド
(86) (22) 出願日	平成7年10月16日(1995.10.16)		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ラー ウェイ、イースト リンカーン アベニュー ー 1 2 6
(65) 公表番号	特表平9-508648	(74) 代理人	弁理士 浅村 皓
(43) 公表日	平成9年9月2日(1997.9.2)	(74) 代理人	弁理士 浅村 肇
(86) 国際出願番号	PCT/US1995/013068	(74) 代理人	弁理士 池田 幸弘
(87) 国際公開番号	W01996/015123	(74) 代理人	弁理士 浅村 昌弘
(87) 国際公開日	平成8年5月23日(1996.5.23)		
審査請求日	平成13年11月9日(2001.11.9)		
(31) 優先権主張番号	08/337,640		
(32) 優先日	平成6年11月10日(1994.11.10)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	08/485,398		
(32) 優先日	平成7年6月7日(1995.6.7)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

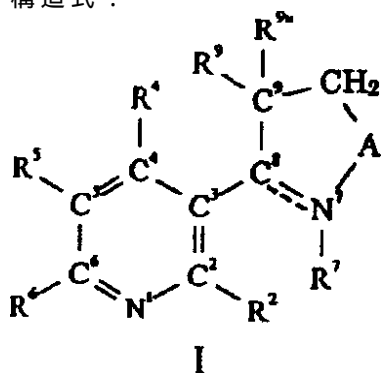
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アセチルコリン受容体のピリジン変調成分

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式：



{式中、Aは -CH₂-、-CH₂CH₂-、又は -C(O)- であり；

R²、R⁴およびR⁶はそれぞれ水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式、トリフルオロメチル、ハロゲン、シアノ、ニトロの各基；

-S(O)R'、-S(O)₂R'または-S(O)₂NHR'〔ここで各R'は独立に水

素、 C_{1-4} アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールの各基であるが、ただし R^2 、 R^4 または R^6 が $-S(O)R'$ である場合は R' は水素、アルケニルまたはアルキニル基でなく、また R^2 、 R^4 または R^6 が $-S(O)_2NHR'$ である場合は R' はアルケニルまたはアルキニル基でないものとする]；

- $C(O)R''$ [ここで R'' は水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリーロキシ、アリールアミノ、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式またはトリフルオロメチルの各基から選択されるが、ただしカルボニル官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする]；

- OR''' [ここで R''' は水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アロイル、置換アロイル、複素環式、置換複素環式、アシル、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルの各基から選択されるが、ただし $-OR'''$ 官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする]；

- NR_2'''' [ここで各 R'''' は独立に上記に規定したものであるか、あるいは各 R'''' とそれが結合するNとが一緒になって4員環、5員環、6員環または7員環を形成してよいが、ただし $-NR_2''''$ 官能基はアルケニル官能基またはアルキニル官能基と

- SR'''''' [ここで R'''''' は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式またはトリフルオロメチルの各基から選択されるが、ただし $-SR''''''$ 官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする]または

- SiR_3'''''' [ここで R'''''' はアルキルまたはアリール基から選択される]

から独立に選択され；

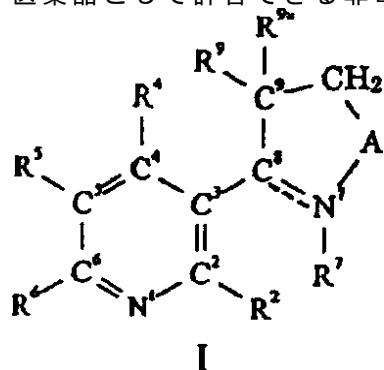
R^5 はアルキニル、置換アルキニル、アリール又は置換アリールから選択され；

R^7 は水素、 C_{1-4} アルキル、アリール、置換アリール、アルキルアリールまたは置換アルキルアリールの各基から選択され、あるいは N^7 と C^8 との間に二重結合がある場合、 R^7 は存在せず；そして

R^9 および R^{9a} は水素、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリーロキシアルキル、フルオロ、トリフルオロメチル、シアノ、シアノメチル、 $-OR'$ 、 $-NR_2'$ または $-SR'$ [ここで各 R' は上記に規定したものとする] から独立に選択されるが、ただし $-NR_2'$ 官能基と $-SR'$ 官能基はいずれもアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする} を有する化合物。

【請求項2】

医薬品として許容できる非毒性の酸付加塩の形の、構造式



I

{式中、Aは -CH₂-、-CH₂CH₂-、又は -C(O)- であり；

R²、R⁴およびR⁶はそれぞれ水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式、トリフルオロメチル、ハロゲン、シアノ、ニトロの各基；

-S(O)R'、-S(O)₂R'または-S(O)₂NHR'〔ここで各R'は独立に水素、C₁₋₄アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールの各基であるが、ただしR²、R⁴またはR⁶が-S(O)R'である場合はR'は水素、アルケニルまたはアルキニル基でなく、またR²、R⁴またはR⁶が-S(O)₂NHR'である場合はR'はアルケニルまたはアルキニル基でないものとする〕；

-C(O)R''〔ここでR''は水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式またはトリフルオロメチルの各基から選択されるが、ただしカルボニル官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする〕；

-OR'''〔ここでR'''は水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アロイル、置換アロイル、複素環式、置換複素環式、アシル、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルの各基から選択されるが、ただし-OR'''官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする〕；

-NR₂''''〔ここで各R''''は独立に上記に規定したものであるか、あるいは各R''''とそれらが結合するNとが一緒になって4員環、5員環、6員環または7員環を形成しうるが、ただし-NR₂''''官能基はアルケニル官能基またはアルキニル官能基と共役しないものとする〕；

-SR''''〔ここでR''''は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式またはトリフルオロメチルの各基から選択されるが、ただし-SR''''官能基はアルケニルまたはアルケニル官能基と共役しないものとする〕または

-SiR₃''''〔ここでR''''はアルキルまたはアリール基から選択される〕

から独立に選択され；

R⁵はアルキニル、置換アルキニル、アリール又は置換アリールから選択され；

R⁷は水素、C₁₋₄アルキル、アリール、置換アリール、アルキルアリールまたは置換アルキルアリールの各基から選択され、あるいはN⁷とC⁸との間に二重結合がある場合、R⁷は存在せず；そして

R⁹およびR^{9a}は水素、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキシアルキル、フルオロ、トリフルオロメチル、シアノ、シアノメチル、-OR'、-NR₂'または-SR'〔ここで各R'は上記に規定するものとする〕から独立に選択されるが、ただし-NR₂'官能基と-SR'官能基はいずれもアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする}を有する化合物を含む、医薬組成物。

【請求項3】

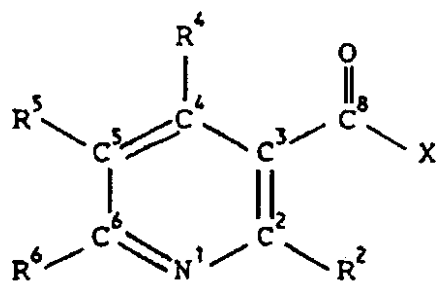
式IIが

10

20

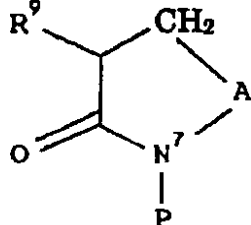
30

40



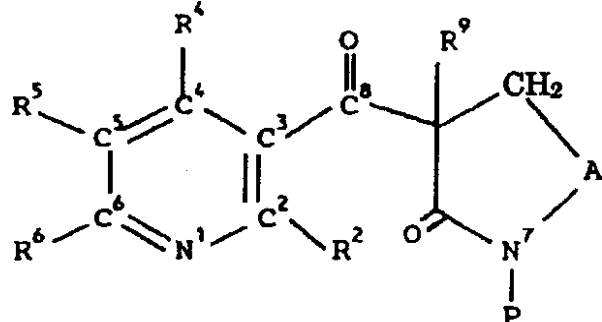
II

であり、式IIIが



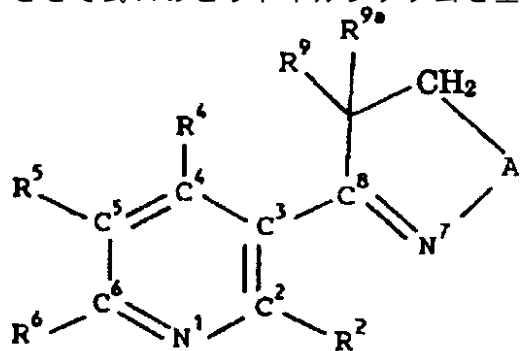
III

であり、そして式IVが



IV

である場合に、式IIのアシルピリジン前駆体を強塩基の存在下で式IIIのラクタムと接触させて式IVのピリドイルラクタムを生成し、それを環式イミンV



V

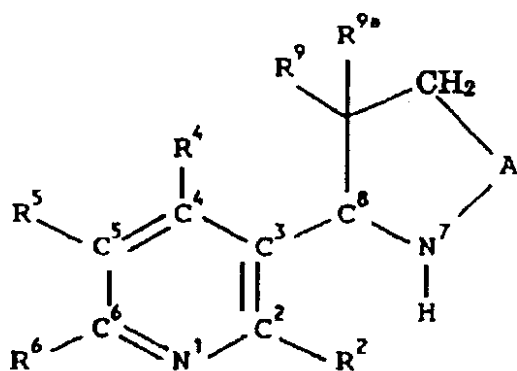
に再配列し、環式イミンVを還元して環式アミンVI

10

20

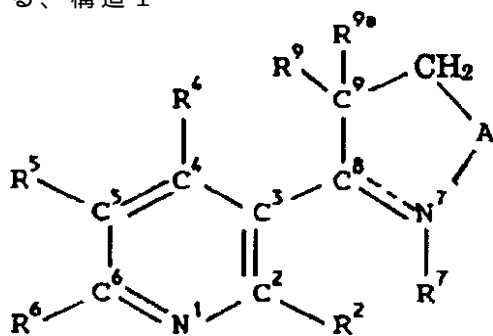
30

40



VI

を生成した後、必要ならこの環式アミンVIをアルキル化して構造式Iをつくることからなる、構造I



I

(式中、A、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹およびR^{9a}はそれぞれ請求の範囲第1項に記載のとおりである)を有する請求の範囲第1項記載の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

関連する出願

本出願は1994年11月10日受付で、現在係属中の米国特許出願第08/337,640号の一部継続出願であり、その全体の内容は参考のために本明細書に包含する。

発明の分野

本発明はアセチルコリン受容体を変調することのできる新規な化合物に関する。本発明の化合物は例えば、痴呆、認知障害、神経変性障害、錐体外路障害、痙攣性疾患、心臓血管障害、内分泌障害、疼痛、胃腸管疾患、摂食障害、情動障害および薬物の乱用を含めて、中枢神経系または自律神経系の機能障害を治療するのに有用である。さらに本発明はこの化合物を含有する医薬品組成物およびこれの種々の用途に関する。

発明の背景

脳の様々な領域からの神経伝達物質(ドーパミン、ノルエピネフリン、アセチルコリンおよびセロトニンを含めて)の放出を変調することによって、アセチルコリン受容体は神経内分泌機能、呼吸、気分、運動筋肉(motor)の制御と機能、焦点整合(focus)および注意、精神集中、記憶と認知ならびに物質の乱用の機序を変調するのに関与する。アセチルコリン受容体に対する配位子が、注視、認知、食欲、物質乱用、記憶、錐体外路障害、心臓血管機能、疼痛ならびに胃腸管の自動力および機能に影響を与えることが論証されてきた。ニコチンと結合するアセチルコリン受容体つまりニコチンアセチルコリン受容体は、大脳基底核、大脳辺縁系、大脳皮質ならびに中脳核および後脳核を含めて脳内に広く分布している。末梢の分布箇所には、筋肉、自律神経節、胃腸管および心臓血管系が含まれる。

アセチルコリン受容体は、アルツハイマー病またはパーキンソン病、痴呆と関連する疾患、運動傷害および認知の悪化を患う患者の脳内で特に減少することが示されている。アセチルコリン受容体と神経系障害とのこのような相関性は、アセチルコリン受容体を変調す

10

20

30

40

50

る化合物がヒトの神経系障害の多くに対して良好な治療効果を有するだろうことを示唆する。従ってアセチルコリン受容体の活性を選択的に変調しうる化合物ニーズが続いている。このようなニーズに応じて本発明はアセチルコリン受容体を変調する新規な一群の化合物を提供する。

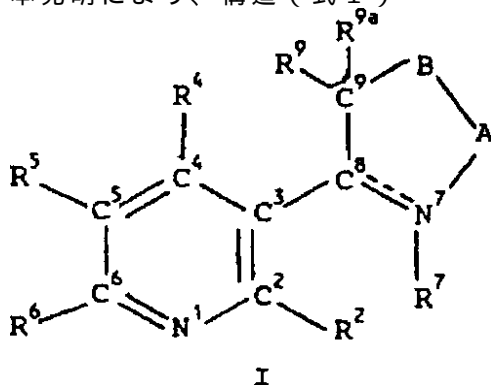
発明の簡単な説明

本発明者は本明細書に規定する種類のピリジン化合物がアセチルコリン受容体であることを本発明に従って見出した。

本発明の化合物は、哺乳動物の脳膜結合部位から一つ以上のアセチルコリン受容体配位子例えば³H - ニコチンを外すことができる。本発明の化合物はアセチルコリン受容体のアゴニスト、半アゴニスト、アンタゴニストまたはアロステリックモジュレータとして作用する。アセチルコリン受容体における活性を有する化合物に関係のある治療上の徴候には、アルツハイマー病および、記憶喪失および（または）痴呆（A I D S 痴呆も含め）の関与する他の疾患のような中枢神経系の疾患；認知機能障害（注意力、焦点整合および精神集中の障害を含め）、パーキンソン病、進行性筋肉麻痺、ハンチントン病、ジル・ド・ラ・トゥーレット病症候群および遅発性運動異常症のような錐体外路運動機能の障害；うつ病、恐慌状態、心配および精神病のような気分および感情の障害；麻薬使用中止症候群および代償療法を含めての物質の乱用；過食症および食欲不振症を含めて食物の摂取に関する脳内分泌障害および調整障害；傷害感受性のおよび疼痛の抑制の障害；炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、下痢、便秘、胃酸分泌および潰瘍のような胃腸管の自動力および機能に関する機能障害を含めての自律神経障害；好クローム性細胞腫；高血圧症および心臓不整脈を含めて心臓血管機能障害ならびに外科的応用における共 - 薬物療法の用途が包含される。

発明の詳細な説明

本発明により、構造（式 I）



{式中、A は N⁷、C⁸、C⁹ および B を含む飽和またはモノ不飽和の 5 員環、6 員環または 7 員環の一部をなす 1 原子、2 原子または 3 原子の架橋化学種であり；

B は - O -、- S -、- N R¹⁰ - [ここで R¹⁰ は水素、低級アルキル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキルの各基である]；

- C¹⁰ H R^{10a} - [ここで R^{10a} は水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキシアルキル、フルオロ、トリフルオロメチル、シアノ、シアノメチル、- O R'、- N R₂' または - S R' (ここで各 R' は独立に水素、低級アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールの各基であるが、ただし - N R₂' と - S R' のいずれかの官能基もアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする) の各基から選択される] から選択され、あるいは、A と B との間の環に二重結合がなく、または N⁷ と C⁸ との間に二重結合がある場合は B と C⁹ との間の環に二重結合がなく、そして A が 1 原子の架橋化学種である場合に B が異種原子でないならば、B は = C¹⁰ R^{10a} - または = N - であり；

R²、R⁴、R⁵ および R⁶ はそれぞれ水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリー

ル、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式、トリフルオロメチル、ハロゲン、シアノ、ニトロの各基；

- S(O)R'、- S(O)₂R'、または- S(O)₂NHR'〔ここで各R'は上記に規定するものであるが、ただしR²、R⁴、R⁵またはR⁶が- S(O)R'である場合はR'は水素、アルケニルまたはアルキニル基でなく、またR²、R⁴、R⁵またはR⁶が- S(O)₂NHR'である場合R'はアルケニルまたはアルキニル基でないものとする〕；

- C(O)R''〔ここでR''は水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アルキルアリール、置換アルキルアリール、ア
10
リールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式またはトリフルオロメチルの各基から選択されるが、ただしカルボニル官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする〕；

- OR'''〔ここでR'''は水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリ
10
ールアルキル、アロイル、置換アロイル、複素環式、置換複素環式、アシル、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルの各基から選択されるが、ただし- OR'''官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする〕；

- NR₂''''〔ここで各R''''は独立に上記した規定したものであるか、あるいは各R''
20
'とそれが結合するNと一緒に4員環、5員環、6員環または7員環を形成してよいが、ただし- NR''''官能基はアルケニル官能基またはアルキニル官能基と共役しないものとする〕；

- SR''''〔ここでR''''は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式
20
またはトリフルオロメチルの各基から選択されるが、ただし- SR''''官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする〕；または

- SiR''''〔ここでR''''はアルキルまたはアリール基から選択される〕
30
から独立に選択され；

R⁷は水素、低級アルキル、アリール、置換アリール、アルキルアリールまたは置換アルキルアリールの各基から選択され、あるいはN⁷とC⁸との間に二重結合がある場合、R⁷は存在せず；そして

R⁹およびR^{9a}は水素、低級アルキル、ヒドロキシアリール、アリール、アリールオキシアリール、フルオロ、トリフルオロメチル、シアノ、シアノメチル、- OR'、- NR₂'
30
または- SR'〔ここで各R'は上記に規定したものとする〕から独立に選択されるが、ただし- NR₂'官能基と- SR'官能基はいずれもアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする}を有する化合物が提供される。

式Iによって包含される化合物の上記の定義から特に除外されるものは、ニコチン(すなわちAが- CH₂-、Bが- CH₂-、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹およびR^{9a}がHそしてR⁷
40
がメチルである)；ノルニコチン(すなわちAが- CH₂-、Bが- CH₂-そしてR²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹およびR^{9a}がそれぞれHである)；アナバシンおよびN-メチルアナバシン(すなわちAが- CH₂CH₂-、Bが- CH₂-、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹およびR^{9a}がHであり、またR⁷がそれぞれHまたはメチル基である)；アナバsein(すなわちAが- CH₂CH₂-、Bが- CH₂-、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹およびR^{9a}が水素であり、またN⁷とC⁸との間に二重結合があるのでR⁷は存在しない)；アナタピン(すなわちAが- CH₂CH₂-、Bが- CH=でありそしてR²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹およびR^{9a}がそれぞれ水素である)；N-メチル-2-オキソアナバシン(すなわちAが- C(O)CH₂-、Bが- CH₂-、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹およびR^{9a}が水素であり、R⁷はメチル基である)；ミオスチン(すなわちAが- CH₂-、Bが- CH₂-、R²、
50

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 および R^{9a} が水素であり、また N^7 と C^8 との間に二重結合があるため R^7 は存在しない)；コチニン(すなわちAが $-C(O)-$ 、Bが $-CH_2-$ 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 および R^{9a} がHであり、そして R^7 はメチル基である)ならびにAが $-CH_2-$ 、Bが $-CH_2-$ 、 R^2 がHまたはBr、 R^4 、 R^6 、 R^9 および R^{9a} がH、 R^5 がHまたはメチル基、そして R^7 がメチル基である化合物；Aが $-CH_2-$ 、Bが $-CH_2-$ 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 がHまたはアルキル基、 R^7 がアルキル基そして R^9 および R^{9a} が水素である化合物；Aが $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CH(CH_2F)-$ 、Bが $-CHR^{10a}$ (ここで R^{10a} はH、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、F、シアノ、シアノメチルまたは、 R' が水素もしくはメチル基であるとした OR' である)であり、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 がH、 R^7 がメチル、そして R^9 および R^{9a} が水素、メチル、弗素、シアノメチル、シアノまたはヒドロキシアルキルの各基である化合物；Aが $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH=$ 、Bが $-CH_2-$ または $-CH=$ 、 R^2 および R^6 が低級アルキルまたはアリールアルキル基、 R^4 、 R^5 、 R^9 および R^{9a} がHそして R^7 が水素またはメチル基である化合物；Aが $-CH_2-$ 、Bが $-CH_2-$ 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 がH、 R^7R および R^9 がメチル基そして R^{9a} が水素またはメチル基である化合物；Aが $-CH_2-$ 、Bが $-CH_2-$ 、 R^2 、 R^4 および R^6 がHまたはメチル基、 R^5 、 R^9 および R^{9a} が水素そして R^7 がメチル基である化合物；Aが $-CH_2-$ または $-C(O)-$ 、Bが $-CH_2-$ 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^9 および R^{9a} が水素、 R^4 が $-NH_2$ そして R^7 がメチル基である化合物；Aが $-CH_2-$ 、Bが $-CH_2-$ 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 および R^{9a} が水素そして R^5 が臭素である化合物；Aが $-CH_2-$ 、Bが $-CH_2-$ 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^9 および R^{9a} が水素、 R^5 が弗素、塩素、臭素、沃素または $-NH_2$ そして R^7 が水素またはメチル基である化合物；Aが $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ 、Bが $-CH_2-$ 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 がアルキル基または水素、 R^7 がHまたはアルキル基、そして R^9 および R^{9a} がアルキル基である化合物；Aが $-CH_2CH_2-$ 、Bが $-CH_2-$ 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 がHまたは低級アルキル基であり、 R^7 は存在しないかまたはピロリドン環に不飽和がないならHであり、そして R^9 および R^{9a} がHまたは低級アルキル基である化合物である。

本明細書で使用する「低級アルキル基」とは約1~4個の範囲の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基をさし；「アルキル基」とは約1~12個の範囲の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基をさし；「置換アルキル基」とはアリール、複素環式、ヒドロキシ、アルコキシ(低級アルキル基の)、メルカプト(低級アルキル基の)、アリールオキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロの各基、ならびに

$-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ または $-S(O)_2NHR'$ (ここで各 R' は上記に規定するものであるが、ただし R^2 、 R^4 、 R^5 または R^6 が $-S(O)R'$ である場合は R' は水素、アルケニルまたはアルキニル基でなく、また R^2 、 R^4 、 R^5 または R^6 が $-S(O)_2NHR'$ である場合は R' はアルケニルまたはアルキニル基でないものとする)；

$-C(O)R''$ (ここで R'' は水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式またはトリフルオロメチルの各基から選択されるが、ただしカルボニル官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする)；

$-OR'''$ (ここで R''' は水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アロイル、置換アロイル、複素環式、置換複素環式、アシル、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルの各基から選択されるが、ただし $-OR'''$ 官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする)；

$-NR_2''''$ (ここで各 R'''' は独立に上記に規定したものであるか、あるいは各 R'''' とそれらが結合するNとが一緒になって4員環、5員環、6員環または7員環を形成してよいが、ただし $-NR_2''''$ 官能基はアルケニル官能基またはアルキニル官能基と共役し

10

20

30

40

50

ないものとする) ;

- S R " " (ここでR " " は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式またはトリフルオロメチルの各基から選択されるが、ただし - S R " " 官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする) または

- S i R₃ " " ' (ここでR " " はアルキルまたはアリール基から選択される) など

のような一つ以上の置換基をさらに有するアルキル基をさし、

「シクロアルキル基」とは約3~8個の範囲の炭素原子を含む環のある基をさし、また「置換シクロアルキル基」とは上記した置換基をさらに一つ以上有するシクロアルキル基をさし、

10

「アルケニル基」とは少くとも一つの炭素-炭素二重結合を有しまた約2~12個の範囲の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基をさしまた「置換アルケニル基」とは上記した置換基をさらに一つ以上有するアルケニル基をさし、

「アルキニル基」とは少くとも一つの炭素-炭素三重結合を有しまた約2~12個の範囲の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基をさしまた「置換アルキニル基」とは上記した置換基をさらに一つ以上有するアルキニル基をさし、

「アリール基」とは約6~14個の範囲の炭素原子を有する芳香族基をさしまた「置換アリール基」とは上記した置換基をさらに一つ以上有するアリール基をさし、

「アルキルアリール基」とはアルキル置換されたアリール基をさし、また「置換アルキルアリール基」とは上記した置換基をさらに一つ以上有するアルキルアリール基をさし、

20

「アリールアルキル基」とはアリール置換されたアルキル基をさし、また「置換アリールアルキル基」とは上記した置換基をさらに一つ以上有するアリールアルキル基をさし、

「アリールアルケニル基」とはアリール置換されたアルケニル基をさし、また「置換アリールアルケニル基」とは上記した置換基をさらに一つ以上有するアリールアルケニル基をさし、

「アリールアルキニル基」とはアリール置換されたアルキニル基をさし、また「置換アリールアルキニル基」とは上記した置換基をさらに一つ以上有するアリールアルキニル基をさし、

「アロイル基」とはベンゾイル基のようなアリール-カルボニル化学種をさし、また「置換アロイル基」とは上記した置換基をさらに一つ以上有するアロイル基をさし、

30

「複素環式基」とは環構造の一部に一つ以上の複素原子(例えばN、O、Sなど)を含み、3~14個の範囲の炭素原子を有する環式(つまり環を含む)基をさし、また「置換複素環式基」とは上記した置換基をさらに一つ以上有する複素環式基をさす。

「アシル基」とはアルキルカルボニル化学種をさし;そして

「ハロゲン」とは弗化物、塩化物、臭化物または沃化物の基をさす。

本発明の一つの局面において、架橋基Aはアルキレン部分あるいは - O - 、 - C (O) - 、 - N (R ") - および(または) - S を含むアルキレン部分(ここでR " は水素または低級アルキレン部分である)から選択される1原子、2原子または3原子の架橋化学種であるが、ただしN⁷、C⁸、C⁹、AおよびBによって形成される環が異種原子-異種原子の共有単結合を何ら含まずあるいは異種原子-メチレン-異種原子という結合関係を何らもたないものとする。従ってAは例えば - CH₂ - 、 - CH₂CH₂ - 、 - CH₂CH₂CH₂ - - C (O) - 、 - C (O) - CH₂ - 、 - C (O) - CH₂CH₂ - 、 などから選択できる。本発明の今のところ好ましい化合物は、Aが - CH₂ - 、 - CH₂CH₂ - または - C (O) - から選択される化合物であり、Aとして - CH₂ - を有する化合物が今のところ最も好ましい。

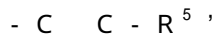
40

本発明の別な一局面においては、架橋基Bは - O - 、 - S - 、 - N R¹⁰ - (ここでR¹⁰は水素、低級アルキル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキルの各基から選択される); - C¹⁰H R^{10a} - (ここでR^{10a}は水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキ

50

シアルキル、フルオロ、トリフルオロメチル、シアノ、シアノメチル、 $-OR'$ 、 $-NR_2'$ または $-SR'$ (ここで各 R' は独立に水素、低級アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールの各基であるが、ただし、 $-NR_2'$ と $-SR'$ のいずれの官能基もアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする) の各基から選択される) から選択され、あるいは A と B との間の環に二重結合がなく、または N^7 と C^8 との間に二重結合がある場合は B と C^9 との間の環に二重結合がなく、そして A が 1 原子の架橋化学種である場合に B が異種原子でないならば、B は $=C^{10}R^{10a}$ - または $=N-$ である。従って B は例えば $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-S-$ などから選択されてよい。本発明の今のところ好ましい化合物は B が $-CH_2-$ である化合物である。

本発明のさらに別な局面において、 R^5' は構造



[式中 $R^{5'}$ は水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式、トリフルオロメチル、ハロゲン、シアノ、ニトロの各基；

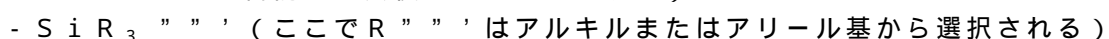
$-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ または $-S(O)_2NHR'$ (ここで各 R' が上記に規定するものであるが、ただし R^2 、 R^4 、 R^5 または R^6 が $-S(O)R'$ である場合は R' は水素、アルケニルまたはアルキニル基でなく、また R^2 、 R^4 、 R^5 または R^6 が $-S(O)_2NHR'$ である場合は R' はアルケニルまたはアルキニル基でないものとする)；

$-C(O)R''$ (ここで R'' は水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環式、置換複素環式またはトリフルオロメチルの各基から選択されるが、ただしカルボニル官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする)；

$-OR'''$ (ここで R''' は水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アロイル、置換アロイル、複素環式、置換複素環式、アシルトリフルオロメチル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルの各基から選択されるが、ただし $-OR'''$ 官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする)；

$-NR_2''''$ (ここで各 R'''' は独立に上記に規定したものであるか、あるいは各 R'''' とそれらが結合する N とが一緒になって 4 員環、5 員環、6 員環または 7 員環を形成してよいが、ただし $-NR_2''''$ 官能基はアルケニル官能基またはアルキニル官能基と共役しないものとする)；

$-SR''''$ (ここで R'''' は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、置換アルキルアリール、複素環式、置換複素環式またはトリフルオロメチルの各基から選択されるが、ただし $-SR''''$ 官能基はアルケニルまたはアルキニル官能基と共役しないものとする) または



(ここで R'''' はアルキルまたはアリール基から選択される) から選択される) を有するアルキニル基または置換アルキニル基である。

さらに R^5' は、得られる化合物が構造 I によって企図される置換ピリジル構造を二つ以上有する多官能性化学種であるように、アルキレン、置換アルキレン、アリーレン、置換アリーレン基などであってよい。従って R^5' は単一化合物において構造 I によって企図される二つ以上の置換ピリジル構造を結合するために架橋または結合部分として役立つ。

今のところ好ましい R^5' 基には水素、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシメチル、2-ヒドロキシ-2-イソプロピル、ジメチルアミノメチル、フェニル基などがある。

本発明の追加的な好ましい化合物は、 R^2 が水素またはアミノ基から選択され； R^4 が水素

10

20

30

40

50

、アリール、アルコキシまたはアリールオキシ基であり； R^5 がアリール、置換アリール（アリール環上の置換基が一つ以上の臭素、塩素、弗素、フェニル、メトキシ、ヒドロキシ、メルカプトメチルおよびトリフルオロメチル置換基から選択され、特に望ましい）、トリアルキルシリル、アリールアルキル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニルの各基から選択され； R^6 は水素、塩素、アミノ、アルキルまたはアルコキシの各基（水素、メチルまたはメトキシ基が特に好ましい）から選択され； R^7 は存在しないかあるいは水素またはメチル基から選択されそして R^9 および R^{9a} はそれぞれ独立に水素、低級アルキル、アルコキシまたはアリールオキシの各基から選択される化合物である。

本発明の特に好ましい化合物には、Aが $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ 、Bが $-CH_2-$ 、 R^2 がH、 R^4 がHであり、 R^5 がエチニル、メチルエチニル、エチルエチニル、プロピルエチニル、ヒドロキシメチルエチニル、1-ヒドロキシエチルエチニル、2-ヒドロキシエチルエチニル、メトキシメチルエチニル、2-ヒドロキシ-2-プロピルエチニル、ジメチルアミノメチルエチニル、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-ピフェニル、フェニルエチニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル、4-メチルフェニル、3-クロロ-4-メトキシフェニル、4-アミノフェニル、4-アセトアミドフェニル、4-アセトキシフェニル、3-クロロ-4-アセトキシフェニル、3-クロロ-4-アセトアミドフェニル、4-メタンスルホンアニリド、または3-クロロ-4-メタンスルホンアニリドの各基から選択され、 R^6 がH、 R^7 がH、メチル基でありあるいは N^7 と C^8 との間に二重結合がある場合 R^7 は存在せず、 R^9 はHでありそして R^{9a} はHである化合物が含まれる。

本発明の化合物はアセチルコリン受容体に対し親和性がある。本明細書で用いる場合、「アセチルコリン受容体」とはニコチンアセチルコリン受容体およびムスカリンアセチルコリン受容体との双方をさす。このような受容体に対する本発明の化合物の親和性は様々な方法で例えば、試験化合物により、アイソトープでラベルした配位子（ニコチン、シテイシン、メチルカルバミルコリン、キヌクリジニルベンジレートなど）が哺乳動物の脳膜内の結合部位から外される競合的な放射線配位子結合試験を通じて例証することができる。さらに本化合物のアセチルコリン受容体への結合は機能的応答として評価することができる。例えば本発明の化合物の活性は組換えニューロンアセチルコリン受容体発現系に基礎をおく機能検定を用いて評価することができる（例えばウイリアムズらのドラッグニュース&パースペクティブ 7；205-223（1994）参照）。試験化合物は、そのラットの脳の薄片（例えば線条体、海馬など）からの神経伝達物質（例えばドーパミン、ノルエピネフリンなど）の放出を調整する能力について評価することができる。このような技術についての詳細は例24および25を参照されたい。さらにまた種々のCNS、自律神経障害および心臓血管障害の動物モデルを使用する挙動研究によって、試験化合物を評価することができる（例えば疼痛の動物モデルについては、D'AmourおよびSmith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 72：74-79（1941）およびIwamoto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 251：412-421（1989）を；パーキンソン病の動物モデルについては、KlooggetherおよびTurski, Ann. Neurol. 28：539-546（1990）、Colpaert, F., Neuropharmacology 26：1431-1440（1987）、UngerstedtおよびArbuthnott, Brain Res. 24：485-493（1970）、Von VoigtlanderおよびMoore, Neuropharmacology 12：451-462（1973）、Ungerstedtら, Adv. Neurol. 3：257-279（1973）、Albaneseら, Neuroscience 55：823-832（1993）、Jansonら, Clin. Investing. 70：232-238（1992）、Sundstromら, Brain Res. 528：181-188（1990）、Sershenら, Pharmacol. Biochem. Behav. 28：299-303（1987）を；刺戟性腸症候群の動物モデルについては、ウイリアムズ等, Gastroenterology 94：611-621（1988）、ミヤタら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 261：279-303（1992）、ヤマダら, Jpn. J. Pharmacol. 58 (Suppl.)：131（1992）を；ハンチントン病の動物モデルについては、コイルら, Neurobehav. Toxicol. Tetatol. 5：617-624（1983）、シャルツら, Science 219：

10

20

30

40

50

316 - 318 (1983) を；遅発性運動異常症については、クローら，Euro.J.Pharmacol. 57 : 365 - 375 (1979) ，クリステンセン等，Psychopharmacol. 48 : 1 - 6 (1976) ，ラプニアクら，Psychopharmacol. 79 : 226 - 230 (1983) ，ワッディントン等，Science 220 : 530 - 532 (1983) を；ジル・ド・ラ・トゥーレット病症候群の動物モデルについては、エメリッヒ等，Pharmacol.Biochem.Behav. 38 : 875 - 880 (1991) を；心配のモデルについては、プリオン等，Eur.J.Pharmacol. 238 : 1 - 8 (1993) ，ペロー等，J.Neurosci.Meth. 14 : 149 (1985) を；そしてある化合物が、神経筋肉障害を治療するのに有用でありうる筋肉作用を有するかどうかを示すラットの横隔膜神経モデルについては、エストレラ等，Br.J.Pharmacol. 93 : 759 - 768 (1988) を参照されたい。

10

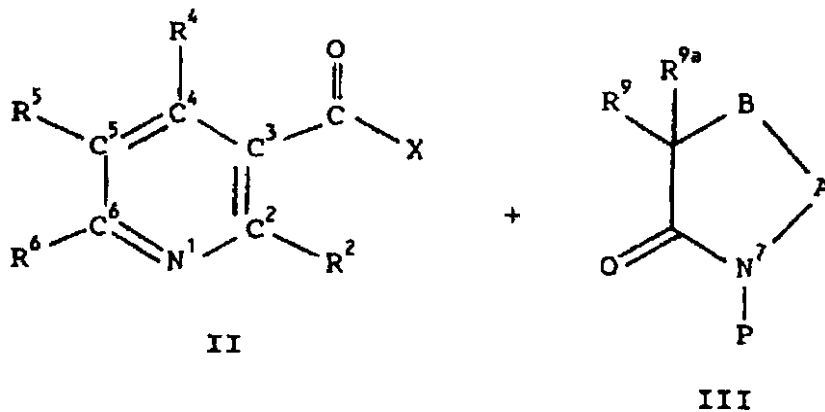
当業者なら、本発明の化合物が一つ以上の鏡像中心を有し、従ってラセミ混合物として存在することを認識する。多くの応用のために、立体選択的な合成を実施しそして（あるいは）光学的に実質的に純粋な物質を生成するように反応生成物を適当な精製工程にかけるのが好ましい。光学的に純粋な物質を生成するのに好適な立体選択的な合成方法は、ラセミ混合物を光学的に純粋な画分へと精製する方法のように、技術上周知である。

本発明の別な一態様においては上記したピリジン化合物を製造する方法が提供される。例えば、上記したピリジン化合物の多くは、反応図式 I に略示するように式 II のアシルピリジン前駆体から、技術上周知の合成化学的技術を用いて製造できる。

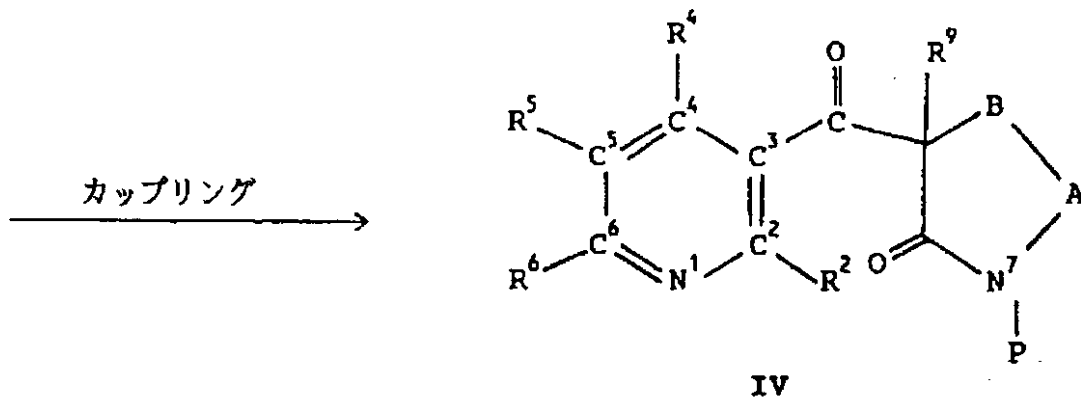
図式 I

20

工程 A

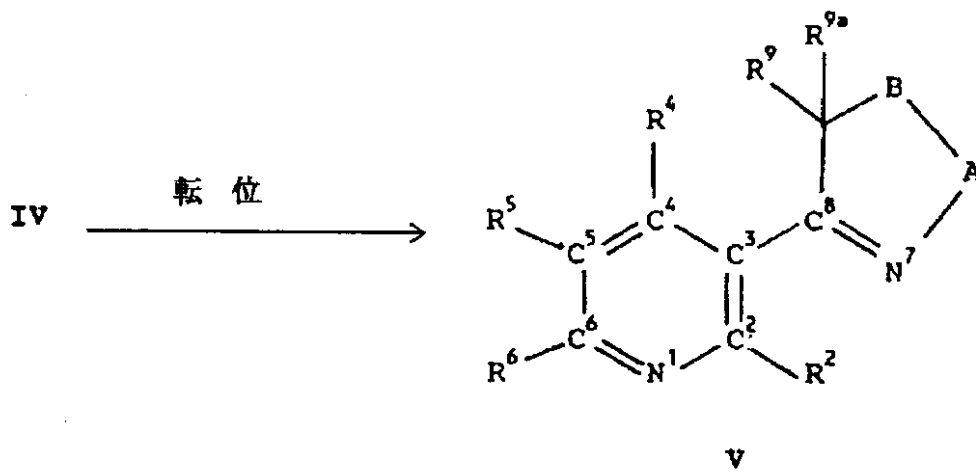


30



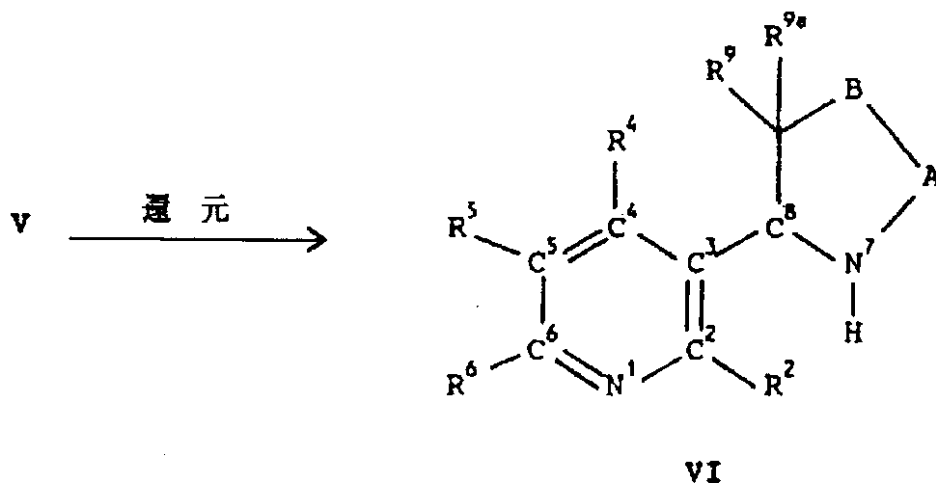
10

工程 B



20

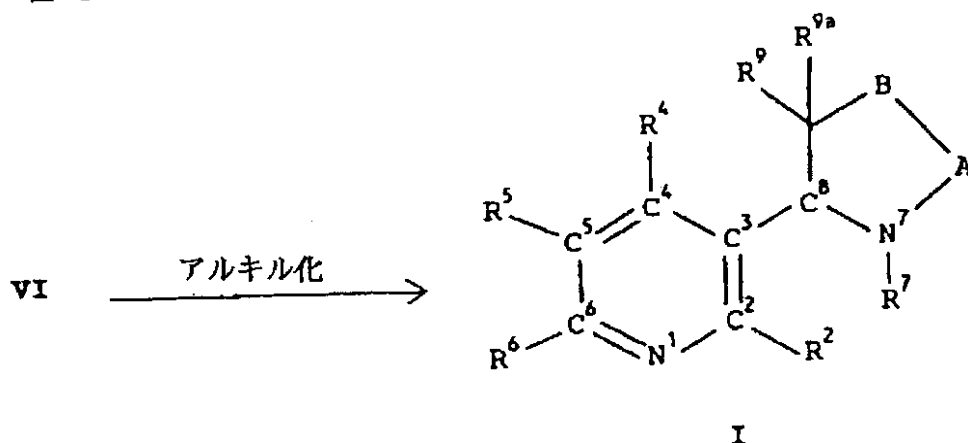
工程 C



30

40

工程 D



10

上記の図式において R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{9a} 、AおよびBは前記に規定したものであり、Pは窒素保護基であり、またXはカルボン酸を活性化する基である。本発明で使用しようとする窒素保護基は塩基性条件で安定であるが、酸性条件下では容易に除去される官能基である。好適な保護基の例にはビニル基、第三-ブチルカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ホルミル基などがある。本発明で使用しようとするカルボン酸活性化基Xは当業者によって容易に認識されることができ、これにはエステル、酸塩化物、混合無水物、ウェイレブアミドなどがある。

20

図式Iの工程Aにおいて式IIのアシルピリジンが強塩基の存在で式IIIのラクタムとカップリングされた式IVのピリドイルラクタムが生成する。このカップリング反応で使用するための塩基の選定の仕方は式IIIのカルボニル基に隣り合う水素原子の活性に少くとも部分的に関係する。一般に水素化ナトリウム、ソーダアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどのような強塩基が使用される。本発明を実施するために使用するために今のところ好ましい塩基はリチウムヘキサメチルジシラジドである。

上記したカップリング反応は一般には例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、第三-ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、トルエンなどのような非プロトン溶媒中で実施される。本発明を実施するのに使用するのが今のところ好ましい溶媒はTHFおよび第三-ブチルメチルエーテルである。カップリング反応は広い温度範囲にわたって実施できる。一般的な反応温度は約 -78 から還流温度までの範囲内にある。約 -78 から周囲温度までの範囲内にある温度が好ましい。所望のカップリング反応を実施するのに必要な反応時間は大きく変化してよく、一般には約15分~約24時間の範囲内にある。好ましい反応温度は約4~12時間の範囲内にある。上記したカップリング反応の生成物(つまり式IVの化合物)を精製する必要はなく、得られる反応生成物は典型的には、工程Bとして下記に述べる転位工程に直接かけられる。

30

図式Iの工程Bにおいては式IVのピリドイルラクタムが転位され環式イミンVが生成される。この転位と同時に保護基Pが除去される(もっとも、所望ならば保護基は転位に先立って化合物IVから選択的に除去されてよい)。所望とする転位は典型的には還流条件の下でピリドイルラクタムを強酸(例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸など)を含有する水性媒体と接触することにより実施される。上記の転位反応にとって好ましい媒体は19%の塩酸である。所望の転位反応は約1~24時間以内で一般に完結するが一般に4~12時間で十分である。

40

式Vの環式イミンは次いで塩基性化し、続いて抽出、濾過などすることによって反応媒体から回収できる。精製は例えばクロマトグラフィー、再結晶などのような種々の技術によって実施できる。

環式イミンVの本発明の化合物(構造Iによって規定される)の転化は、例えば図式Iの工程CおよびDに示す方法のような多くの合成的方法を用いて実施できる。従って工程Cに示すように環式イミンVはイミンの還元により環式アミンVIへと転化される。この還元

50

反応は適当な水素化物源（例えば硼水素化ナトリウム、シアノ硼水素化ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ硼水素化ナトリウム、水素化リチウムトリ - 第三 - ブトキシアルミニウム、トリメトキシ硼水素化ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、蟻酸など）を用いて水素化物を添加することにより、あるいは遷移金属触媒（例えば炭素上のパラジウム、ラネーニッケル、酸化白金、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）クロライド（つまりウィルキンソン触媒）、水酸化パラジウムなど）の存在でイミンを水素と接触することにより促進することができる。好ましい還元条件は約 - 60 から大体周囲温度までの範囲内の反応温度で約 1 ~ 24 時間の範囲にわたってメタノール / 酢酸のような溶媒混合物中でイミン V を硼水素化ナトリウムで処理することである。当業者が認めるように、還元剤、反応時間、反応温度および反応媒体の選定の仕方は処理される式 V を有する特定の化合物に関係するであろう。

10

環式アミン VI は、当業者にとって周知である標準的分離技術を用いて反応混合物から分離できる。同様にアミンの精製は、例えばクロマトグラフィー、再結晶、蒸溜などのような標準的精製技術を用いて実施できる。所望なら環式アミン VI は酸付加塩へとさらに転化することができる。

環式アミン VI は非対称中心を有するので、上記の還元反応のための反応剤は、可能な鏡像体の一つに実質的に富むアミン VI を生成する選択的還元を促進するように選択できる。いくつかの場合、還元剤を賢明に選ぶことにより、可能なそれぞれの鏡像体を高い光学的純度で製造できる。例えば山田らにより *J.Chem.Soc.Perk.* 1 265 (1983) に、マスレらにより *J.Org.Chem.* 58 : 2880 (1993) にまたチョーおよびチャンにより *J.Chem.Soc.,Perk.* 1 3200 (1990) に述べられているごとく、例えばキラルな硼水素化物還元剤が使用できる。別法として、例えばキタムラらにより *J.Org.Chem.* 59 : 297 (1994) に、パークらにより *Tetrahedron* 50 : 4399 (1994) に、パークらにより *J.Am.Chem.Soc.* 115 : 10125 (1993) に、ウイロビーおよびブックワルドにより *Org.Chem.* 58 : 7627 (1993) にあるいは同著者により *J.Am.Chem.Soc.* 114 : 7562 (1992) に述べられているごとくキラルな触媒の存在での接触水素化を採用することができる。さらに異なる別法として、光学的に純粋な酸付加塩の存在で単一の鏡像体を選択的に結晶化することで鏡像体混合物を分離することにより式 I の化合物の光学的に純粋な鏡像体をつくることができる。このような方法は例えば、それぞれ酒石酸の、酒石酸誘導体の異性体の各々（例えば D - または L - ジベンゾイル酒石酸およびジ - p - トリル酒石酸など）との光学的に純粋な付加塩を製造するように、技術上周知である。技術上用いられる別な一つの方法には、ラセミアミンのジアステレオマー誘導体（例えば - メトキシ - （トリフルオロメチル）フェニル酢酸（つまりモッシャー酸）アミン誘導体）の製造が関与する。得られるジアステレオマー誘導体は次いでクロマトグラフィーのような周知の技術により分離できる。

20

30

ラセミ混合物のそれぞれの鏡像体の分離は、キラル固定相を利用するクロマトグラフィー技術を用いて実施できる。例としてはキラルガスクロマトグラフィー（キラル GC）、キラル中性能キラル液クロマトグラフィー（キラル MPLC）、高性能キラル液クロマトグラフィー（キラル HPLC）などが含まれる。

R⁷ が水素でない式 I の化合物については図式 I のアルキル化工程 D が実施される。当業者ならこのような目的にふさわしい N - アルキル化反応を知ることが容易である。例えば式 VI の環式アミンを適当な還元剤（工程 C に関して上記したとき還元剤のような）の存在でアルデヒド（例えば、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、ベンズアルデヒドなど）と接触することができる。

40

上記したアルキル化 / 還元反応により生成される式 I の置換アミンは技術上周知の標準的な方法（例えば抽出、クロマトグラフィーなど）を用いて単離しそして精製できる。反応生成物を回収するのに今のところ好ましい技術は塩基性化された反応媒体からジクロロメタンによりアミン I を抽出することである。別法としては、粗アミンを酸付加塩（例えば塩化水素塩、臭化水素塩、フマル酸塩、酒石酸塩など）へと転化し、次いで再結晶により精製することができる。

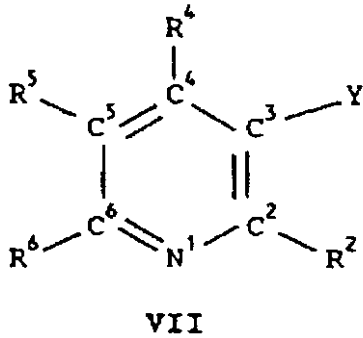
50

式 I の R^7 がメチル基である場合、保護基がメチル基である図式 I に記載の工程（例えばスパスおよびブレッチナイダーの Chem. Ber. 6 1 : 3 2 7 (1 9 2 8) を参照）を実施することができる、

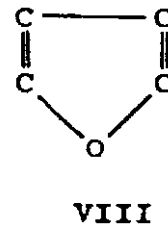
式 I の化合物を製造するための別な一つの方法は、図式 II に示される。

図式 II

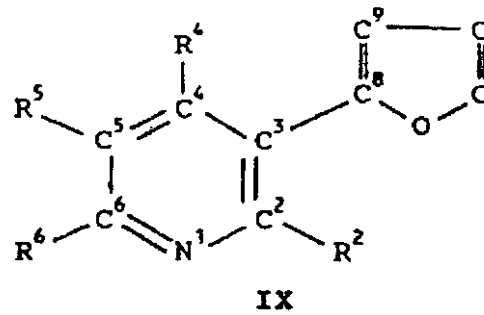
工程 A



+

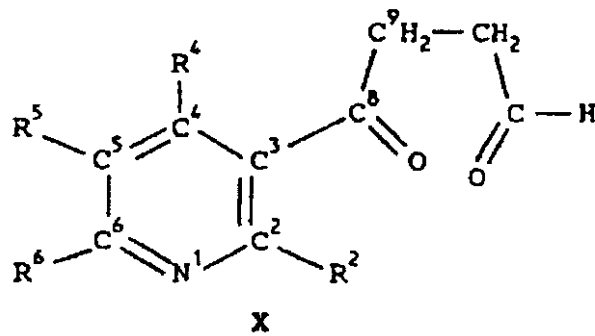


カップリング →



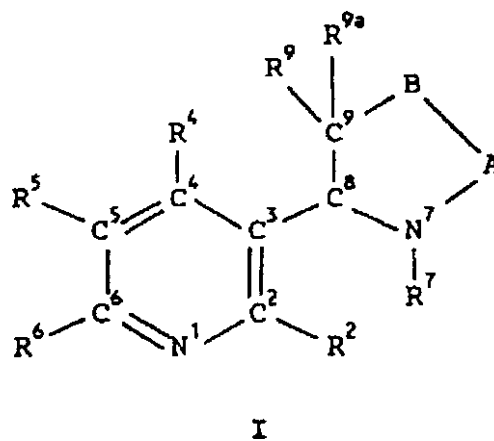
工程 B

IX 加水分解 →



工程 C

X アミノ化
環形成 →



10

20

30

40

50

上記の図式においてYは遷移金属で接触されるカップリング反応を実施できる活性的な官能基である。Yの例には臭素、沃素、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基などがある。反応図式IIの工程Aにおいては、カップリング反応が実施され、一般には有機金属カップリング触媒によって促進される。所望のカップリング反応を実施するのに好ましい方法は、好適な有機金属試薬で（例えば第三-ブチルリチウムで次いで塩化亜鉛、塩化トリブチル錫、塩化トリメチル錫、硼酸トリエチルなどで）フランVIIIをメタル化し、引続いて遷移金属触媒（例えばPdCl₂(PPh₃)₂）の存在で適当な溶媒（例えばエーテルまたはTHF）中でメタル化された化学種をピリジン誘導体VIIでカップリングすることである。

カップリング反応は典型的には、数時間にわたって反応温度を約 - 78 から周囲温度までゆっくりと上昇させることによって進行される。次に約4 ~ 24時間の範囲の時間にわたって周囲温度に維持される。典型的には約12時間で十分である。

カップリング生成物であるピリジルフランIXは、溶媒抽出、クロマトグラフィー、結晶化、蒸溜などのような標準的な技術を用いることにより単離されまた精製されうる。

式Iのピリジルピロリドン（AとBとはそれぞれCH₂でありまたR⁹およびR^{9a}はそれぞれHである）へのピリジルフランIXの転化は図式IIの工程BおよびCにおいて示されるように2段階の工程で実施できる。従って工程Bにおいては、約1 ~ 48時間の範囲の時間にわたって還流条件下で強酸（例えば硫酸）を含有する水性媒体にピリジルフランIXを接触することによりフラン基が加水分解される。得られる式Xのジカルボニル化合物は次いでR⁷NH₂のような好適なアミンで処理することにより式Iのピロリジンへと環化される。図式IIの工程Cによって企図されるアミノ化/環形成は好適な還元剤（図式Iの工程Cに関して上記したような）の存在で典型的に実施される。

技術上知られているごとく、ジカルボニル化合物Xの環化は立体選択的な環形成を促進する条件化で実施でき、これによって光学的に実質的に純粋な生成物が生成する。例えばTetrahedron Letters 35: 2275 (1994) 中のManescalchi、NardiおよびSavoiaの文献を参照されたい。

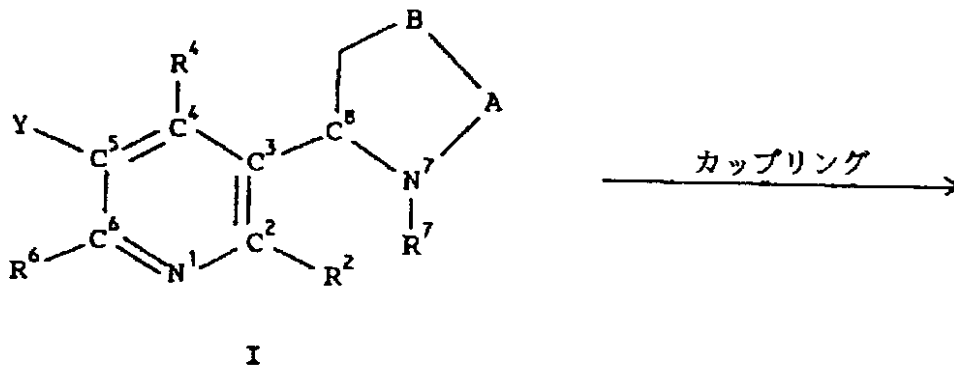
式Iの化合物のR²、R⁴、R⁵またはR⁶のいずれか一つ以上が反応性置換基（例えば臭素、沃素、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基など）であるならば、反応性官能基が存在することを利用してこのような化合物をさらに変性することが可能である。このような変性の一つは図式IIIに示す。

10

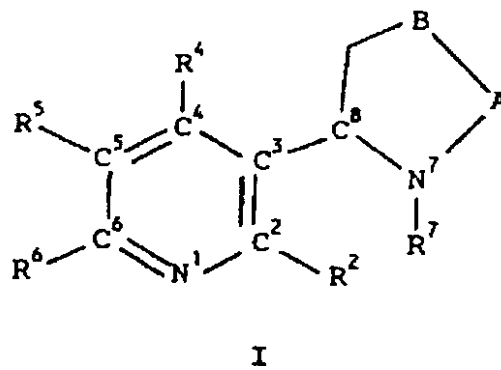
20

30

図式 III



10



20

図式IIIにおいて使用する出発物質は、Yが前記に規定したものである式Iの化合物である。所望の最終生成物中のR⁵がアリール基または置換アリール基であるならば、このような生成物は例えばアリール亜鉛化合物（アリール臭化物をn-ブチルリチウムまたは第三-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム反応剤と反応させ、引続いて塩化亜鉛を付加することによりつくられる）を接触量の適当なカップリング触媒（例えばPdCl₂(PPh₃)₂など）の存在で、トルエン、ジメチルホルムアミド、THFなどの溶媒中で、Yが前記したものである式Iの化合物とカップリングすることによるなどして、周知の有機金属的方法を用いて製造できる。好適な反応温度は約0°~140°の範囲内の温度（約0°~80°の範囲内の温度が好ましい）であり、反応時間は約4~24時間の範囲内にある。

30

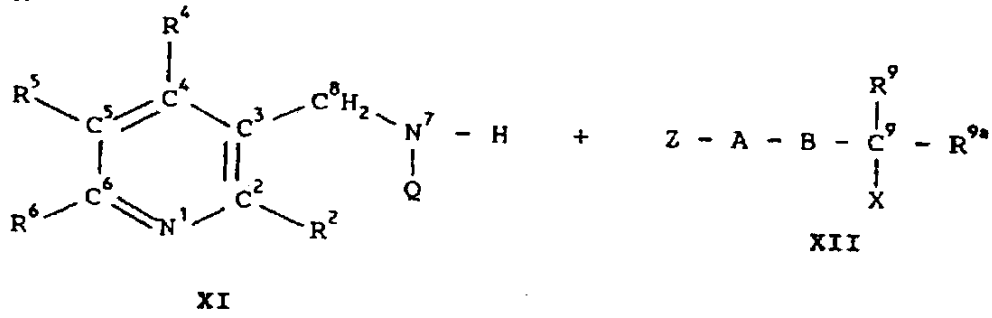
同様にR²、R⁴、R⁵およびR⁶が独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、アルキルアリールの各基などである式Iの化合物をつくるためにカップリング方法を用いることができる。所望のカップリング反応を促進する別な方法では、好適な触媒（例えばPd(PPh₃)₄）の存在で塩基性のジメトキシエタン水溶液中でアリール硼素酸が、R²、R⁴、R⁵およびR⁶の一つ以上がYである式Iの化合物とカップリングされる有機ボラン化学が採用される。この反応は典型的に約40°~150°の範囲内の温度（80°の範囲の温度が好ましい）で約1~24時間の範囲内の時間（約8時間が好ましい）にわたって実施される。アリール硼素酸は技術上周知でありまた技術上熟達する者によって容易に得られる。

40

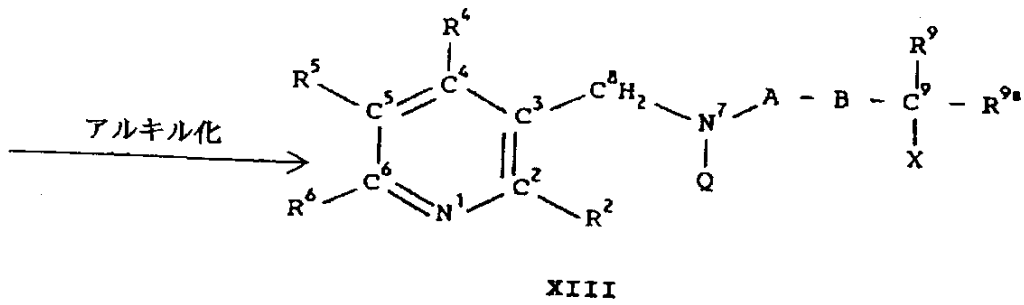
式Iの化合物を製造するさらに別な方法は図IVによって記述される。

図式 IV

工程 A

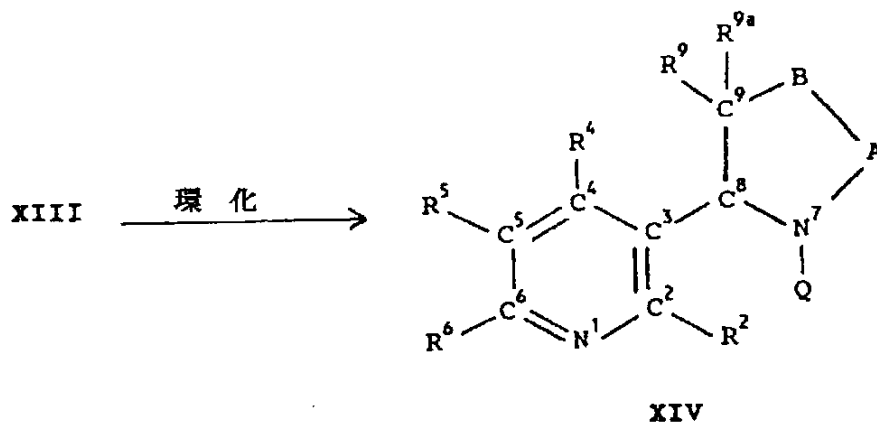


10



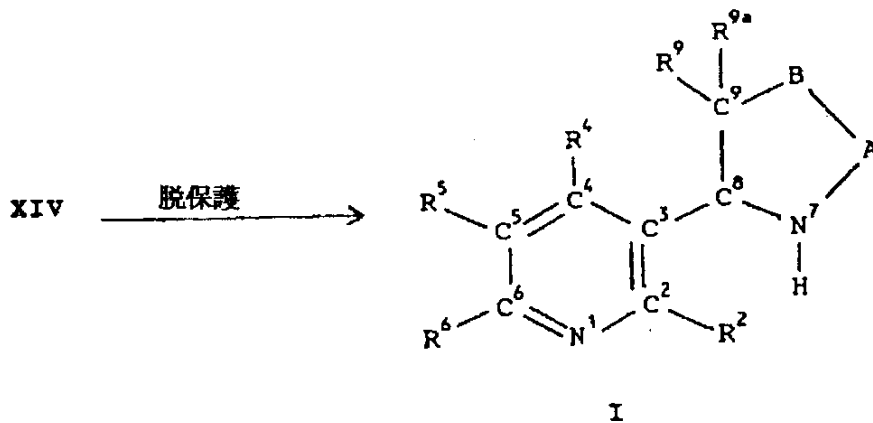
20

工程 B



30

工程 C



40

は脱離基（ハロゲンのような）である。Qの一例は第三 - ブチルオキシカルボニル基である。XおよびZは独立にI、BrまたはClから独立に選択される。XがBrであるならZはIであり、あるいはXがClであるならZはBrまたはIであるのが好ましい。

図式IVの工程Aにおいて式XIの保護されたピリジルアミンはアルキル化部分XIIによってアルキル化される。この反応は強塩基（例えば水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミドなど）の存在で極性の非プロトン溶媒（例えば、THF、ジエチルエーテル、第三 - ブチルメチルエーテルなど）中で進行する。反応は典型的に約 - 78 ° ~ 100 ° の範囲の温度で実施されるが、実際に用いられる温度はX、ZおよびXII上の置換基の性質によって変化する。反応は典型的には約1 ~ 24時間にわたって周囲温度で実施される。

10

得られる式XIIIのアルキル化ピリジルアミンは、有機溶媒で抽出しそして濃縮し、引続いてクロマトグラフィー、再結晶などするような技術上既知の技法を用いて次いで単離しそして精製することができる。

工程Cで意図される環を形成する環化は強塩基（例えばアルキルリチウム、第二 - ブチルリチウム、第三 - ブチルリチルリチウムなど）によって促進される。反応は適当な溶媒（例えばTHF、ジエチルエーテル、第三 - ブチルメチルエーテルなど）中で最初、低温（例えば - 78 °）で実施され、次いで周囲温度まで徐々に昇温される。反応時間は反応する化学種上に存在する置換基に関係して変化する。一般にR⁹が大きい（かさばる）基である場合、より長い反応時間が必要であろう。典型的な反応時間は約1 ~ 24時間の範囲内にあり、一般に4時間で十分である。

20

得られる式XIVの保護された環式アミンは当業者にとって周知の標準的技術、例えばフラッシュクロマトグラフィーのようなクロマトグラフィー技術によって単離しそして精製することができる。

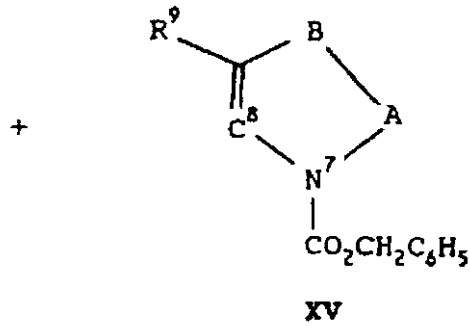
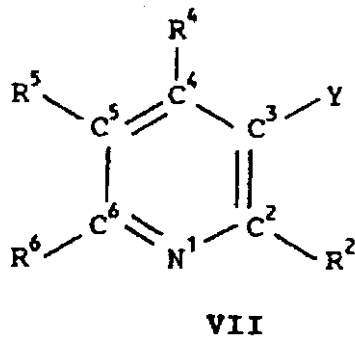
工程Cで示される脱保護反応は技術上既知の技術を用いて実施できる。この脱保護反応は酸処理により（例えばジエチルエーテルのような適当な溶媒中でトリフルオロ酢酸または塩化水素を用いて）典型的に実施される。得られる環式アミンは次いで上述したような周知の方法により単離しそして精製できる。

別な一つの例においては、R⁷が水素である式Iの化合物は図式Vに示される方法を用いて製造できる。例えばニルソンおよびホールバーグのJ.Org.Chem. 55: 2464 (1990)の文献を参照されたい。

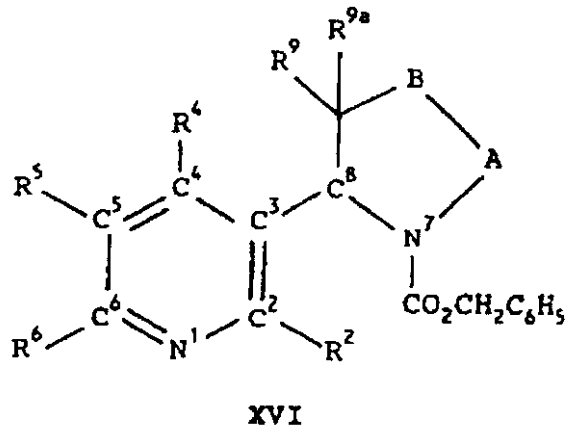
30

図式 V

工程 A

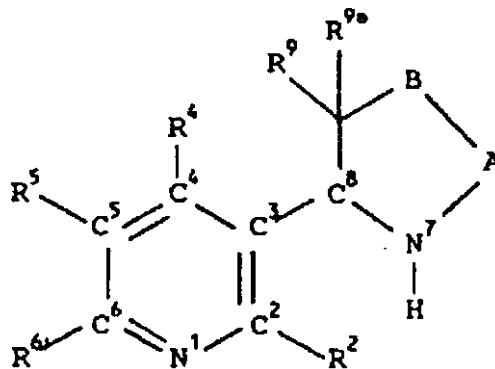


カップリング
→



工程 B

XVI
還元
脱保護
→



図式 V の工程 A は有機金属で接触されるカップリング反応（ヘック反応としても知られる）である。典型的には、式 VII のピリジンが Pd(OAc)₂ およびトリエチルアミンの存在で適当な溶媒中で、式 XV の保護された環式エナミンと接触される。反応温度は典型的には約 0 ° ~ 140 ° の範囲内にある（約 80 ° の温度が好ましい）。反応時間は大巾に変化してよく、典型的には約 8 時間から数日間の範囲内にある（カップリング反応を完結させるには少くとも約 24 時間が一般に必要である）。

得られる式 XVI の不飽和環式アミンは、次いで標準的な技術（例えば蒸溜、クロマトグラフィーなど）を用いて単離しそして精製できる。

式 XVI の鏡像体に富む化合物が好ましい場合、技術上周知の非対称 Heck 反応を用いること

10

20

30

40

50

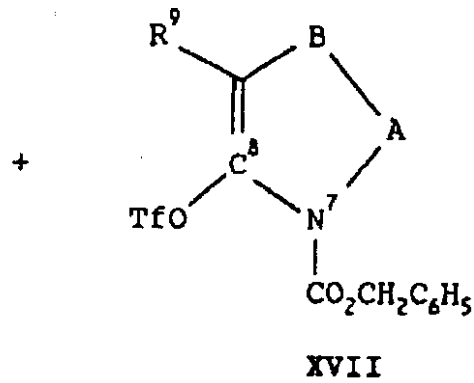
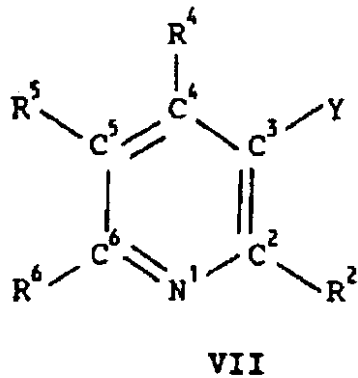
ができる。従ってキラルな生成物の生成を誘導するために、キラル触媒（例えば（R）-BINAP、つまり（R）配置の2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ピナフチル）を使用することができる。例えばオザワ、コバタケおよびハヤシのTetrahedron Letters 34: 2507 (1993)の文献を参照されたい。

不飽和の保護された環式アミンの式Iの化合物への転化は工程Bに示されるように単一の工程で実施できる。従って適当な触媒（例えばPtO₂、Pd/Cなど）の存在で適当な溶媒（例えばエタノール、酢酸など）中で接触することにより式Iの化合物が与えられる。別法として、逐次的な脱保護および引続いての還元を実施することができる（図式Iの工程Cに関して述べた方法を用いる）。

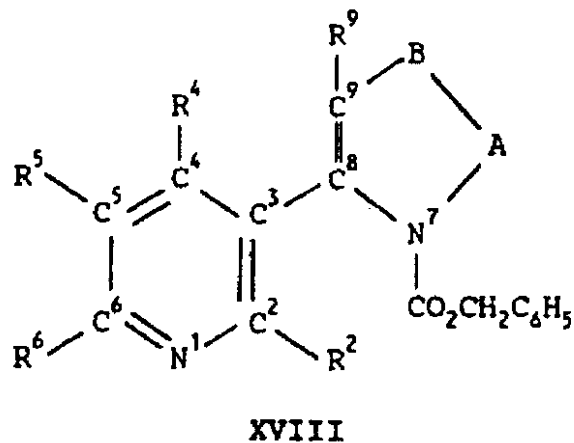
式Iにより包含される化合物をつくるのに使用できる別な一方法を下記の図式VIに示す。

図式 VI

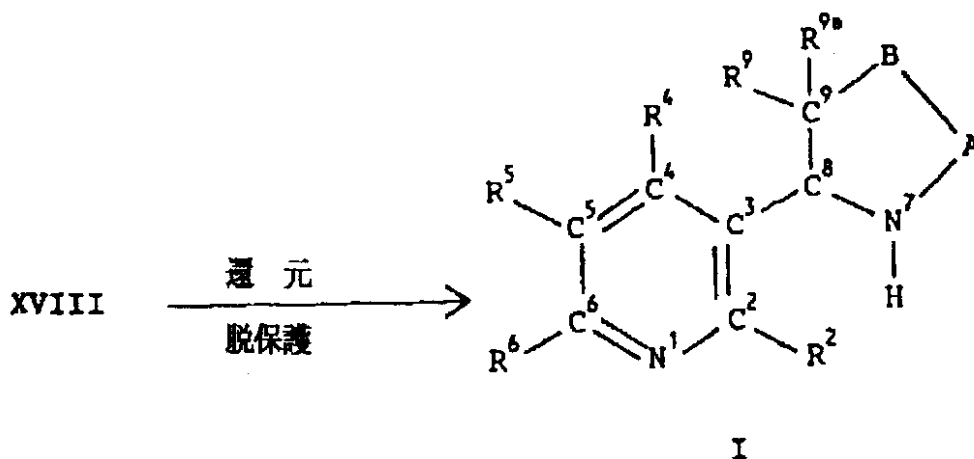
工程 A



カップリング
→



工程 B



上記の図式においてTfはトリフルオロメチルスルホニル基を表わす。工程Aにおいて式VIIのピリジンは適当な有機金属触媒（例えばPdDBA、Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂など）、トリフェニルホスフィンまたはトリフェニルアルシン、および塩化リチウムの存在で、非プロトン溶媒（例えばジメチルホルムアミド、THF、ジメトキシエタン、N-メチルピロリドンなど）中で式XVIIのエノールトリフレートとカップリングされる。反応温度は典型的には約0°～140°の範囲内にあり（約80°が好ましい）。反応時間は一般に約4～72時間の範囲内にある（一般に約12時間で十分である）。カップリング反応の生成物は次いで標準的な技術（例えば抽出、クロマトグラフィー、再結晶など）を用いて単離しそして精製できる。

10

20

30

40

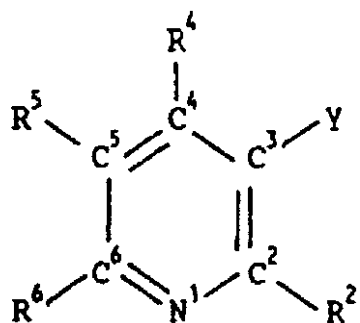
50

工程 B において式 XVIII の化合物を適当な水素化触媒（例えば Pd / c、PtO₂ など）の存在で触媒水素化すると、XVIII の二重結合が飽和しまたベンジルオキシカルボニル保護基が除去され、これによって式 I の化合物が生成される。上述したように、式 I の光学的に実質的に純粋な化合物を得るために工程 B において非対称水素化技術を用いることができる。

式 I の化合物を製造するために用いることのできる他の合成方法を図式 VII に示す。例えば Huang、Chu および Fewler の J.Org.Chem. 1985 50 : 3885 の文献を参照されたい。

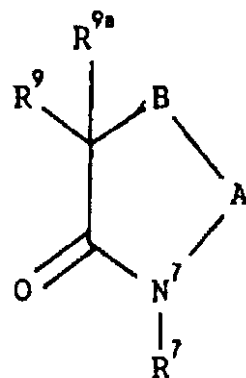
図式 VII

工程 A



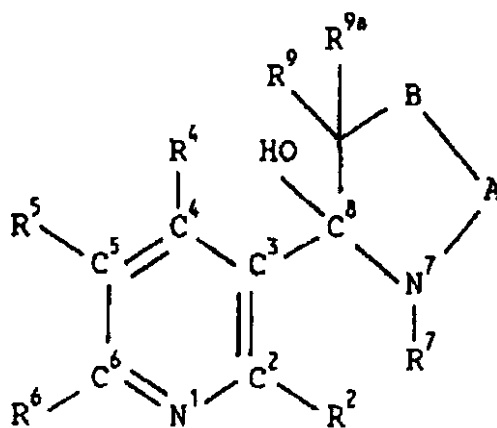
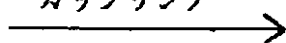
VII

+



XIX

カップリング

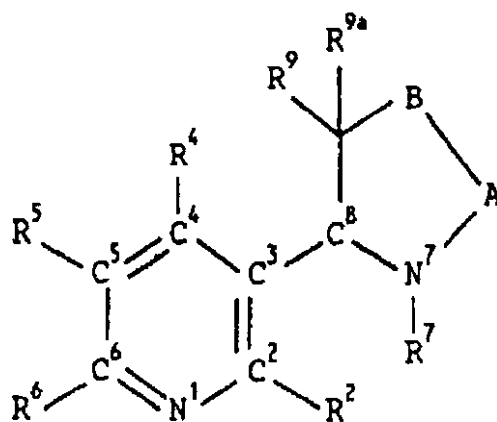
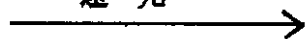


XX

工程 B

XX

還元



I

図式VIIの工程Aにおいては、ピリジンVIIのリチウム誘導体がラクタムXIXとカップリングされる。このカップリング反応は以下のように非プロトン溶媒中で実施される。好適な溶媒（例えばジエチルエーテル）中のピリジンVIIは約 -78° ～ 0° の範囲内の温度でアルキルリチウムと接触される。次に反応混合物にラクタムXIXが添加されそして約15分～約8時間の範囲内の時間にわたってカップリング反応が進行される。次に反応混合物

10

20

30

40

50

を中和しそしてアルコールXXが溶剤抽出により回収される。

工程Bにおいては化合物XXのアルコール基が、それを還元することにより除去される。水素化物での還元または水素化の条件が採用できるが、還元条件の選び方は化合物XX上の置換基の化学的性質に少なくとも部分的に依存する。例えばアルコールXXは約20 から還流温度までの範囲内の温度において1～12時間、エーテル中の水素化リチウムアルミニウムで処理することができる。別法としては、アルコールを適当な溶媒（例えばエタノール、酢酸など）中に溶解し、次いで適当な触媒（例えばPd/C、PtO₂など）の存在で水素化条件下で水素に曝露することができる。水素化条件は典型的には約1～10気圧の範囲の水素圧力（2～3気圧が好ましい）での周囲温度からなる。

上記の合成方法に加え、当業者なら本発明の化合物を製造するために用いることのできる他の多くの方法を利用できる。実際、文献には塩基性のニコチン核およびアナバシン核を製造するために有用な方法が多くみられ、これらの核は式Iの要求を満足するのに必要な置換基を導入するように次いで変性されうる。

本発明の別な一態様においては、医薬品として許容できる担体と組合わせて前記したピリジン化合物を含む医薬品組成物が提供される。本発明の化合物はその置換基に従って非毒性の酸付加塩へと必要に応じて転化されてよい。従って前記した化合物は（必要なら医薬品として許容できる担体と一緒に）、アセチルコリン受容体の活性を調整するための薬品を製造するのに使用できる。

本発明の実施に使用することが考えられる医薬品として許容できる担体には、経口、静脈内、皮下、経皮、筋肉内、皮内、吸入などの投与に好適な担体が含まれる。クリーム、ローション、錠剤、分散性粉末、顆粒、シロップ、エリキシル、無菌の水性または非水性の溶液、懸濁液またはエマルジョン、ばんそうこうなどの形での投薬が考えられる。

経口液体を調製するのに好適な担体には、必要に応じて湿潤剤、乳剤や懸濁剤、甘味剤、味付け剤や芳香剤などを含有するエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップなどがある。

非経口投与のための液体を調製するのに好適な担体には、無菌の水性または非水性の溶液、懸濁液またはエマルジョンがある。非水性の溶媒またはベヒクルの例はプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油やトウモロコシ油のような植物油、ゼラチン、およびエチルオレエートのような注射可能な有機エステルである。このような投与形式のものは保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤も含有してよい。これらは例えば、バクテリアを捕捉するフィルタを通じての濾過により、組成物中に殺菌剤を含有することによりあるいは組成物を加熱することにより殺菌できる。これらは無菌水また他のいくつかの無菌の注射可能媒体の形で使用の直前に製造することもできる。

本発明の化合物は必要なら非毒性の酸付加塩に転化されてよい。このような塩は一般に、本発明の化合物を適当な有機酸または無機酸と反応することによって製造される。代表的な塩には、塩化水素酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、蔞酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、ラウリン酸塩、硼酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、磷酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸、ナブシル酸塩などがある。このような塩は技術上周知の方法を用いて容易に製造できる。

本発明のさらに別な一態様においてはアセチルコリン受容体の活性を調整する方法が提供され、この方法は細胞に付属するアセチルコリン受容体をその活性を変調するのに十分な濃度の前記したピリジン化合物と接触することからなる。

本明細書で用いる場合、「アセチルコリン受容体の活性を変調する」という文言は、アルツハイマー病および記憶喪失および（または）痴呆（AIDS痴呆も含め）の関与する疾患；認知機能障害（注意、焦点整合および精神集中の障害を含め）、パーキンソン病、進行性筋肉麻痺、ハンチントン病、ジル・ド・ラ・トゥーレット病症候群および遅発性運動異常症のような錐体外路運動機能の障害；うつ病、恐慌状態、心配および精神病のような気分および感情の障害；麻薬使用中止症候群および代償療法を含めての物質の乱用；過食症および食欲不振症を含めて食物の摂取に関する脳内分泌障害および調整障害；障害感受性のおよび疼痛の抑制の障害；炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、下痢、便秘、胃酸分泌および潰瘍のような胃腸管の自動力および機能に関する機能障害を含めての自律神経障害；

10

20

30

40

50

好クローム性細胞腫；高血圧症および心臓不整脈を含めて心臓血管機能障害、外科的応用における共 - 薬物療法、などの治療のような各種の治療的応用にかかわりがある。

本発明の化合物はアルツハイマー病および他のタイプの痴呆（A I D S 関連痴呆を含め）、パーキンソン病、認知機能障害、注意欠如症候群、情動障害の処置のためおよび疼痛の抑制のために特に有用である。従って上記した徴候のいずれかを患う患者の細胞上また細胞内に存在するアセチルコリン受容体を変調すると治療的效果が与えられよう。

本明細書で用いる場合、「有効量」という用語は本発明の化合物に関して用いる時には、この化合物の受容体に対して有益な効果を付与するのに十分な化合物の投与量をさす。このような投与水準は典型的には約 0 . 0 0 1 ~ 1 0 0 mg / kg / 日の範囲にあるが、約 0 . 0 5 ~ 1 0 mg / kg / 日の範囲内の水準が好ましい。

10

以下に下記の非限定的な実施例を参照しつつ本発明を一層詳細に説明する。

例 1

エチル 5 - プロモ - 3 - ピリジンカルボキシレート

1 , 2 - ジクロロエタン (2 0 0 ml) 中の 5 - プロモ - 3 - ピリジンカルボン酸 (1 0 0 . 0 g 、 0 . 4 9 5 モル) のスラリーに、濃度を 2 0 より低く保つよう氷浴中で断続的に冷却しつつ塩化チオニル (1 0 8 ml 、 1 . 4 8 5 ミリモル) を 3 0 分かけてゆっくりと添加した。反応混合物を放置して室温まで温めそして 1 8 時間加熱還流した。反応混合物を 1 0 まで冷却しそして追加の塩化チオニル (1 4 . 7 g 、 0 . 1 2 ミリモル) を滴下した。反応混合物を 6 時間加熱還流し、次いで放置して室温まで冷却した。残留する塩化チオニルと溶媒とを回転蒸発し、引続いて高真空蒸発することにより除去し、5 - プロモ - 3 - ピリジンカルバシルクロライドの塩化水素塩を無色固形物として得た (1 2 8 g 、 1 0 1 %) 。

20

0 の 1 , 2 - ジクロロメタン中の 5 - プロモ - 3 - ピリジンカルバシルクロライド (9 8 . 5 g 、 0 . 3 9 ミリモル) 中に純エタノール (5 0 ml) を 1 . 5 時間かけて滴下した。得られる透明な溶液を室温で 2 時間攪拌しそして回転蒸発に引続く高真空蒸発により未反応のエタノールと溶媒とを除去した。残留する灰色がかった固形物を 1 N の塩酸中に溶解しそして 7 5 ml のジクロロメタンで 3 回洗浄した。固体の水酸化ナトリウムを添加して水性相の pH を 1 2 に調整しそして 7 5 ml のジクロロメタンで 3 回抽出した。この塩基抽出からの有機相を一緒にしたものを硫酸マグネシウムと活性炭により処理し、そしてセライトTMで濾過した。ヘプタン (2 5 0 ml) を添加し、そして粗生成物の淡黄色の溶液を回転蒸発により 3 0 0 ml まで濃縮し、次いで晶出を誘発するように - 2 0 までゆっくりと冷却した。無色の結晶 (5 1 . 5 g) を最初の取得物 (crop) として収集した。残留する母液の濃縮によりさらにいくつかの取得物を生成した。ヘプタンからの分別晶出によりさらに精製すると母液から追加の生成物 (1 8 . 9 g) が得られた。後の取得物を精製したものを最初の取得物と一緒にし、無色の結晶性固体として エチル 5 - プロモ - 3 - ピリジンカルボキシレート (7 0 . 4 g 、 正味は 7 8 %) を得た。融点 4 0 ~ 4 1 (ヘプタン) ; ¹H NMR (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) 9 . 1 3 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 8 . 8 4 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 8 . 4 4 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 4 3 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 1 . 4 2 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。

30

例 2

5 - プロモ - 3 - (2 - ピロリン - 1 - イル) ピリジン

不活性雰囲気下にあるリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (T H F 中の 1 M 溶液、 3 0 0 ml 、 3 0 0 ミリモル) と t - ブチルメチルエーテル (2 5 0 ml) との混合物を - 5 0 (内部温度) に冷却しそして N - ビニルピロリドン (3 2 ml 、 3 0 0 ミリモル) を添加した。 - 5 0 で 3 0 分間攪拌を続けそして t - ブチルメチルエーテル (1 0 0 ml) 中のエチル 5 - プロモ - 3 - ピリジンカルボキシレート (4 4 . 5 g 、 1 9 3 ミリモル) を添加した。反応混合物を放置して 2 5 に温めそして 1 8 時間攪拌した後、酢酸 (2 0 ml) とメタノール (2 0 ml) との混合物に反応を急停止した。溶媒を真空除去し、水 (1 0 0 ml) と濃 H C l (1 0 0 ml) とを添加しそして混合物を 1 8 時間加熱還流した。

反応フラスコを 0 に冷却しそして水酸化ナトリウム溶液 (2 5 0 ml の水中の 6 0 g) で

50

塩基性化しそしてジクロロメタンで抽出した(200 mlで3回)。有機抽出物を一緒にしたものを塩水(100 ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)しそして真空濃縮した。残留物を最少量のジクロロメタン中に溶解しそして溶出剤として酢酸エチルを用いてシリカゲルのパッド(pad)と通じて濾過した。濾液を真空濃縮しそしてこの過程に際して晶出する固形物を収集し、酢酸エチルで洗浄しそして乾燥し、5 - ブロモ - 3 - (2 - ピロリン - 1 - イル) ピリジン(26 g、60%)を固形物として得た。融点98 ~ 99 (EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.10 (td, J = 8, 2 Hz, 2H), 2.94 (td, J = 8, 2 Hz, 1H), 2.09 (五重線, J = 8 Hz, 2H)。

10

例 3

5 - ブロモ - 3 - (2 - ピロリジニル) ピリジン

不活性雰囲気下にある-78のメタノールと酢酸との8:2の混合物(250 ml)中の5 - ブロモ - 3 - (2 - ピロリン - 1 - イル) ピリジンカ(23.25 g、0.103モル)のスラリーを攪拌したものに、内部温度を-60より低く保つように固体の硼水素化ナトリウム(1.96 g、0.052モル)をいくつかの部分に分けてゆっくりと添加した。反応混合物を放置して0に温めそして3時間攪拌し、続いて室温でさらに17時間攪拌した。

反応混合物を75 mlの水で希釈しそして回転蒸発により有機溶媒を除去するとオレンジ色の溶液が残った。次にこれを水で300 mlまで希釈してpH3.5の溶液を得た。この酸性溶液を75 mlの塩化メチレンで4回洗浄し、固体の水酸化ナトリウムで水性相のpHを12に調節し、次いで100 mlのクロロホルムで2回抽出した。クロロホルム留分と一緒にしたものを硫酸アルミニウムと活性炭とで処理し、CeliteTMによって濾過し、そして回転蒸発次いで高真空蒸発により溶媒を除去した。5 - ブロモ - 3 - (2 - ピロリジニル) ピリジン(20.34 g、88%)を淡黄色の油として得た。LRMS (EI) m/e 227 (C₉H₁₁N₂⁸¹Br - H⁺), 225 (C₉H₁₁N₂⁷⁹Br - H⁺); ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz) 8.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.00 - 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 1H)。

20

30

例 4

5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン

温度0のアセトニトリル(250 ml)中の5 - ブロモ - 3 - (2 - ピロリジニル) ピリジン(18.14 g、80.6ミリモル)の溶液にホルムアルデヒドの水溶液(60.4 ml、37重量%、806ミリモル)を添加しそして混合物を20分間攪拌した。固体のシアノ硼水素化ナトリウム(7.60 g、120ミリモル)をいくつかの部分に分けて30分かけて添加し、そして反応混合物を0でさらに90分間攪拌し、次いで3.0 mlの酢酸を添加しそして反応混合物を放置して室温に温めまた15時間攪拌した。

反応混合物を75 mlの1M塩酸で希釈しそして回転蒸発により有機溶媒を除去した。1NのHClを添加して残留物のpHを2.5に調節しそして75 mlの塩化メチレンで3回抽出した。固体の水酸化ナトリウムを添加して水性相のpHを12まで塩基性化しそして75 mlの塩化メチレンで4回抽出した。塩基性抽出からの有機相と一緒にしそして硫酸マグネシウムと活性炭とで処理し、次いでセライト登録商標で濾過した。溶媒を回転蒸発により除去し、そして残留する溶媒を高真空下で除去して、5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン(18.19 g、95%)を淡黄色の油として得た。LRMS (EI) m/e 242 (C₁₀H₁₃N₂⁸¹Br), 241 (C₁₀H₁₃N₂⁷⁹Br - H⁺), 240 (C₁₀H₁₃N₂⁷⁹Br), 239 (C₁₀H₁₃N₂⁷⁹Br - H⁺); ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz) 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.24 (bd -

40

50

t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)。

例 5

5 - プロモ - 3 - (2 - ピペリジン - 1 - イル) ピリジン

無水のTHF (15 ml)中の - バレロラクタム (5.95 g、60ミリモル)を、 - 78 のTHF (40 ml)中のリチウムジイソプロピルアミド (THF / ヘプタン / エチルベンゼン中の2 M溶液30 ml、60ミリモル)の溶液を攪拌したものに不活性雰囲気下で添加した。10分後、クロロトリメチルシラン (7.6 ml、60ミリモル)を添加しそして反応混合物を2時間放置して25 に温めた。反応混合物を再度 - 78 に冷却し、そしてさらに同量のリチウムジイソプロピルアミド (THF / ヘプタン / エチルベンゼン中の2 M溶液30 ml、60ミリモル)を添加した。無水のTHF (15 ml)中のエチル5 - プロモ - 3 - ピリジンカルボキシレート (9.2 g、40ミリモル)を - 78 で添加しそして混合物を25 で18時間攪拌した。

10

メタノール (50 ml)で反応を急停止しそして溶媒を真空除去した。濃HCl (30 ml)と水 (10 ml)とを注意して添加しそして混合物を2時間加熱還流した。薄層クロマトグラフィーおよびGC / MSにより生成物の存在が示された。冷却した (0 に)混合物を固体の水酸化ナトリウムペレットで塩基性にした。水性混合物を100 mlのクロロホルム3回抽出し、有機抽出物を一緒にしたものを塩水 (50 ml)で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)そして真空濃縮した。酢酸エチルを溶出剤として用いて、残留物を「フラッシュ」シリカゲルによるクロマトグラフィーにかけ、生成物を得た。これを放置すると暗色になりまたガム状になった。従ってこれをさらに精製せずに次の工程で使用した。LRMS (EI) m / e 240 (C₁₀H₁₁N₂⁸¹Br), 239 (C₁₀H₁₁N₂⁷⁹Br - ⁺H), 238 (C₁₀H₁₁N₂⁷⁹Br), 237 (C₁₀H₁₁N₂⁷⁹Br - ⁺H)。

20

例 6

5 - プロモ - 3 - (2 - ピペリジニル) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (2 - ピペリジン - 1 - イル) ピリジンをメタノール (50 ml)と酢酸 (12 ml)との混合物中に溶解しそして - 40 に冷却した。内部温度を - 20 より低く保ちつつ硼水素化ナトリウム (3.2 g、85ミリモル)を何回かに分けて添加した。次に反応混合物を25 で1時間攪拌した後に、1 MのHCl (10 ml)を添加しそして溶媒を真空蒸発した。水 (100 ml)を添加しそして得られる溶液を固体のNaOHによって塩基性にした。水性混合物を100 mlのジクロロメタンで3回抽出し、有機抽出物を一緒にしたものを塩水 (50 ml)で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)そして真空濃縮した。酢酸エチルを、続いて酢酸エチル中の10%メタノールを溶出剤として用いて、残留物を「フラッシュ」シリカゲルによるクロマトグラフィーにかけ、無色の針状物として題記の化合物を得た (2.76 g、41%)。融点97 ~ 97.5 (EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz); 8.54 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10, 2.5 Hz, 1H), 3.19 (dm, J = 12 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 12, 12, 3 Hz, 1H), 1.4 - 2.0 (m, 7H)。

30

40

例 7

5 - プロモ - 3 - (2 - N - 第三 - ブトキシカルボニルピペリジニル) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (2 - ピペリジニル) ピリジン (3.01 g、12.5ミリモル)、ジ - 第三 - ブチルカルボネート (2.84 g、13ミリモル)およびトリエチルアミン (1.81 ml、13ミリモル)をジクロロメタン (50 ml)中に溶解しそして0 で乾燥管の下で攪拌した。4 - ジメチルアミノピリジン (80 mg、0.65ミリモル)を添加しそして25 で18時間攪拌した。溶媒を真空除去しそして酢酸エチルとヘキサンとの1 : 3混合物を溶出剤として用いて、残留物を「フラッシュ」シリカゲルによるクロマトグラフィーにかけ、固形物として題記の化合物を得た (3.7 g、87%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.51 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.62

50

(m, 1H), 5.40 (bs, 1H), 4.03 (d, J = 13 Hz, 1H), 2.68 (app. t, J = 13 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 14 Hz, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.43 (d, 9H), 1.2 - 1.7 (m, 4H)。

例 8

5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

不活性雰囲気下にある - 78 の無水ジエチルエーテル (10 ml) 中の 4 - ブロモクロロベンゼン (1.91 g、10 ミリモル) の溶液を攪拌したものに、t - ブチルリチウム (ペンタン中の 1.7 M 溶液 11.76 ml、20 ミリモル) をゆっくりと添加した。これを - 78 で 30 分間攪拌しそして塩化亜鉛 (ジエチルエーテル中の 1 M 溶液 10 ml、10 ミリモル) を添加した。反応混合物を 30 分間放置して 25 に温めた後、不活性雰囲気下にある 25 の無水 THF (10 ml) 中の 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (1 g、4.16 ミリモル) とビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (175 mg、0.25 ミリモル) との溶液を攪拌したものの中に套管で注入した。反応混合物を 18 時間攪拌した後、酒石酸カリウムナトリウムの飽和溶液 (50 ml) 中に注入した。

固形物を濾過により除去した、有機相を分離しそして水性相を 100 ml の酢酸エチルで 2 回洗浄した。有機層を一緒にしたものを塩水 (50 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして溶媒を真空除去した。得られた油をメタノール (50 ml) 中に溶解し、濾紙によって濾過し、残留する固体触媒を除去した。濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチルとヘキサンとの混合物 (1 : 4、1 : 3、1 : 1) を用いる「フラッシュ」シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行ない 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (1.01 g、91%) を油として得た。

1 当量のフマル酸を 25 の遊離アミンのメタノール溶液 (15 ml) に添加することにより上記のピリジンを式 I の本発明の化合物に転化した。30 分後、溶媒を真空除去し、また残留物を高真空下でポンプにより排出した。ジエチルエーテルでの摩砕に引続く酢酸エチルからの再結晶により 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート (72%) を無色の固形物として得た。融点 159 ~ 160 (EtOAc); ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz): 8.84 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.62 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.9 (m, 3H)。

例 9

式 I の追加的化合物の合成

4 - ブロモクロロベンゼンの代りに適当な出発物質を用い例 8 の手順を反復して、以下の化合物を得た。

a) 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 183 - 184 (EtOAc); ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz): 8.89 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (m, 4H)。

b) 5 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 153 - 185 (EtOAc); ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz): 8.86 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 6.63 (s, 3H), 3.47 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.49 (m,

10

20

30

40

50

1 H), 2.28 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.10 (m, 3 H)。

c) (E)-5-(2-フェニル-1-エテニル)-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジンフマレート

融点 162 - 163 (EtOH - EtOAc); ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz); 8.68 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.02 (app. t, J = 2 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.62 (s, 3 H), 3.28 (m, 2 H), 2.39 (q, J = 9 Hz, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.7 - 1.9 (m, 3 H)。

10

d) 5-(3-クロロフェニル)-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジンフマレート

融点 139 - 141 (EtOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz); 8.78 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.21 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 6.60 (s, 2 H), 4.12 (t, J = 6 Hz, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.0 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.20 (m, 4 H)。

e) 5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジンフマレート

融点 162 - 164 (EtOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz); 8.87 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.34 (t, J = 3 Hz, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 6.70 (s, 4 H), 4.44 (dd, J = 10, 7.5 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.90 (m, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 2.2 - 2.7 (m, 4 H)。

20

f) 5-フェニル-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジンフマレート

融点 145 - 146 (EtOAc); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz): 8.55 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.17 (m, 3 H), 6.28 (s, 3 H), 4.21 (bm, 1 H), 3.53 (bm, 1 H), 3.03 (bm, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.28 (m, 1 H), 1.9 - 2.15 (m, 3 H)。

30

例 10

5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジンフマレート

不活性雰囲気下の 10 の無水ジエチルエーテル (5 ml) 中の 4-プロモフルオロベンゼン (1.75 g、10 ミリモル) 溶液を攪拌したものに n-ブチルリチウム (ヘキサン中の 1.6 M 溶液 6.25 ml、10 ミリモル) を添加した。混合物を 30 分にわたって放置し 25 に温めた後、不活性雰囲気下の 25 の無水 THF (10 ml) 中の 5-プロモ-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジン (1.1 g、4.6 ミリモル) とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド (175 mg、0.25 ミリモル) との溶液を攪拌したものの中に套管で注入した。反応混合物を 18 時間攪拌した後、酒石酸カリウムナトリウムの溶液 (50 ml) 中に注入した。

40

有機相を分離しそして水性相を 100 ml の酢酸エチルで 2 回洗浄した。一緒にした有機層を塩水 (50 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) そして溶媒を真空除去した。得られる油がメタノール (50 ml) 中に溶解しそして濾紙を通じて濾過し残留する固体触媒を除去した。濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチルとヘキサンの混合物 (1:4、1:3、1:1) を溶出剤として用いて、「フラッシュ」シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジン (793 mg、63%) を油として得た。

25 の遊離アミンのメタノール (15 ml) の溶液に 1 当量のフマール酸を添加して、上

50

記したピリジン誘導体を式 I を有する本発明の化合物に転化した。30 分後、溶媒を真空除去しそして残留物を高真空の下でポンプにより送出した。ジエチルエーテルで摩砕し、続いて酢酸エチルから再結晶し、5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート (63%) を得た。融点 159 ~ 160 (EtOAc); ^1H NMR (D₂O, 300 MHz): 8.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8, 6 Hz, 2H), 7.30 (app. t, J = 8 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 4.56 (bm, 1H), 3.91 (bm, 1H), 3.41 (bm, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.3 - 2.5 (m, 2H)。

例 11

式 I の追加的化合物の合成

4 - プロモフルオロベンゼンの代わりに適当な出発物質を用いて例 10 の手順を反復し下記の化合物を得た。

(a) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 133 - 134 (EtOAc); ^1H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz): 8.81 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.26 (app. t, J = 2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 3.42 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.30 (app. t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (q, J = 8 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.7 - 2.0 (m, 3H)。

(b) 5 - (3 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 144.5 - 145.5 (EtOAc); ^1H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz): 8.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 3H), 3.37 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.27 (app. t, J = 8 Hz, 1H), 2.40 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.7 - 2.0 (m, 3H)。

(c) 5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 157.5 - 158.5 (EtOH); ^1H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz): 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.10 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 6.62 (s, 4H), 3.43 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.27 (dt, J = 8, 2 Hz, 1H), 2.41 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.8 - 2.0 (m, 3H)。

(d) 5 - (2 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 141 - 142 (EtOH - EtOAc); ^1H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz): 8.56 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.29 (m, 4H), 6.61 (s, 3H), 3.51 (app. t, J = 8 Hz, 1H), 3.32 (dt, J = 8, 2 Hz, 1H), 2.49 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.8 - 1.9 (m, 3H)。

(e) 5 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 132 - 133 (EtOAc); ^1H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz):

10

20

30

40

50

8.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.27 (app. t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.42 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.7 - 1.9 (m, 3H)。

(f) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 97 - 98 (EtOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.67 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.45 (bd, J = 9 Hz, 2H), 6.86 (bd, J = 9 Hz, 2H), 6.51 (s, 4H), 4.25 (q, J = 6 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.0 - 2.4 (m, 4H)。

10

(g) 5 - (4 - フェノキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 126 - 128 (EtOAc); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.61 (bd, J = 9 Hz, 2H), 7.28 (app. t, J = 9 Hz, 2H), 6.9 - 7.1 (m, 5H), 6.60 (s, 4H), 4.34 (dd, J = 12, 9 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.3 - 2.5 (m, 2H), 2.1 - 2.3 (m, 2H)。

20

(h) 5 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 168 - 170 (EtOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.71 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.58 (s, 3H), 5.90 (s, 2H), 4.30 (app. t, J = 7 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.1 - 2.5 (m, 4H)。

(i) 5 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

30

融点 158 - 160 (EtOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.61 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.13 (app. t, J = 7 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.03 (m, 2H)。

(j) 5 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 141 - 143 (EtOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.81 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.69 (s, 3H), 4.46 (dd, J = 12, 7.5 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.2 - 2.5 (m, 3H)。

40

(k) 5 - (4 - トリフルオロメチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 159 - 160 (EtOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.98 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 9 Hz, 2

50

H), 6.67 (s, 3H), 4.46 (dd, J = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.77 (bs, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.2 - 2.7 (m, 4H)。

(1) 5 - (2 - ナフチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 142 - 145 (EtOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.95 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 2 Hz, 1H), 8.14 (bs, 1H), 7.7 - 8.0 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 6.62 (s, 3H), 4.24 (dd, J = 10, 7.5 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.480 (m, 1H), 2.1 - 2.4 (m, 3H)。

10

(m) 5 - (4 - ビフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 193 - 194 (EtOH); ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz): 8.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 15, 9 Hz, 4H), 7.74 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.50 (app. t, J = 9 Hz, 2H), 7.40 (app. t, J = 9 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 3.48 (app. t, J = 9 Hz, 1H), 3.34 (app. t, J = 9 Hz, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.75 - 2.05 (m, 3H)。

20

例 12

5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

不活性雰囲気下にある 25 の無水 THF 中で 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (1.2 g、5 ミリモル) とビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (175 mg、0.25 ミリモル) とを攪拌した。p - トリルマグネシウムブロマイド (ジエチルエーテル中の M 溶液 10 ml、10 ミリモル) を添加しそして反応混合物を 25 で 18 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、メタノール (10 ml) を添加しそして溶媒を真空除去した。水 (50 ml) 中の濃 HCl (10 ml) を残留物に添加しそしてこれを 30 ml のヘキサンで 2 回洗浄した。水性相を注意して塩基性にし (Na₂CO₃) そして 30 ml の酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を一緒にしたものを水 (10 ml) で洗浄し、塩水 (10 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮した。

30

得られる油をメタノール (50 ml) 中に溶解しそして濾紙を通じて濾過し、残留する固体触媒を除去した。濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチルとヘキサンとの混合物 (1 : 3、1 : 2) を溶出剤として用い、「フラッシュ」シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し 5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (740 mg、59%) を油として得た。これを、25 の遊離アミンのメタノール (15 ml) に 1 当量のフマル酸を添加することにより題記の化合物へと転化した。30 分後、溶媒を真空除去しそして残留物を高真空からポンプにより取り出した。ジエチルエーテルで摩砕し、続いて酢酸エチルから再結晶し、5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート (20%) 得た。母液から再結晶することにより性生成物の第 2 の取得物を得た (40%)。融点 155 - 157 (EtOAc); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz): 8.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.45 (bm, 1H), 3.81 (bm, 1H), 3.31 (bm, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.2 - 2.4 (s, 3H), (m, 6H)。

40

例 13

5 - ベンジル - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

50

p - トリルマグネシウムブロマイドの代わりに塩化ベンジルマグネシウムを用いて例 1 2 の手順を反復し、5 - ベンジル - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレートを得た。融点 1 5 1 (E t O A c) ; ^1H NMR (DMSO - d_6 , 3 0 0 \text{ MHz }) : 8 . 6 9 (s , 1 \text{ H }) , 8 . 3 9 (d , J = 3 \text{ Hz } , 1 \text{ H }) , 7 . 3 3 (m , 2 \text{ H }) , 7 . 2 1 (m , 4 \text{ H }) , 6 . 6 3 (s , 3 \text{ H }) , 4 . 1 0 (s , 2 \text{ H }) , 3 . 6 0 (t , J = 7 \text{ Hz } , 1 \text{ H }) , 3 . 2 7 (m , 1 \text{ H }) , 2 . 3 5 (q , J = 8 \text{ Hz } , 1 \text{ H }) , 2 . 1 0 (s , 3 \text{ H }) , 2 . 0 5 (m , 1 \text{ H }) , 1 . 8 0 (m , 3 \text{ H }) , 1 . 5 5 (m , 1 \text{ H }) 。

例 1 4

5 - (2 - フラニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート 10
不活性雰囲気下の - 7 8 の無水ジエチルエーテル (1 0 \text{ ml }) 中のフラン (0 . 7 3 \text{ ml } , 1 0 \text{ ミリモル }) の溶液を攪拌したものに、t - ブチルリチウム (ペンタンの 1 . 7 \text{ M } 溶液 5 . 9 \text{ ml } , 1 0 \text{ ミリモル }) をゆっくりと添加した。反応混合物を - 7 8 で 1 . 5 時間攪拌し、次いで放置して 2 5 に温めた後、不活性雰囲気下の 2 5 の無水 THF (2 0 \text{ ml }) 中の 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (9 6 4 \text{ mg } , 4 \text{ ミリモル }) とビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (1 7 5 \text{ mg } , 0 . 2 5 \text{ ミリモル }) との溶液を攪拌したものに套管で注入した。反応混合物を 1 8 時間攪拌した後、酒石酸ナトリウムの飽和溶液 (1 0 0 \text{ ml }) 中に注入しそして酢酸エチル (5 0 \text{ ml }) を添加した。

有機相を分離しそして水性相を 5 0 \text{ ml } の酢酸エチルで 3 回洗浄した。有機層を一緒にしたもの 20
を塩水 (4 0 \text{ ml }) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) そして溶媒を真空除去した。得られる油をメタノール (5 0 \text{ ml }) 中に溶解しそして濾紙を通じて濾過し、残留する固体触媒を除去した。濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチルとヘキサンとの混合物 (1 : 4 , 1 : 2) を溶出剤として用い、「フラッシュ」シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行ない 5 - (フラニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (7 3 4 \text{ mg } , 8 0 \%) を得た。

2 5 の遊離アミンのメタノール (1 5 \text{ ml }) 溶液に 1 当量のフマール酸を添加して、上記のピリジン誘導体を式 I の本発明の化合物に転化した。3 0 分後、溶媒を真空除去しそして残留物を高真空からポンプで取り出した。ジエチルエーテルで摩砕し、次いで酢酸エチルから再結晶し、5 - (2 - フラニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン 30
フマレート (4 3 \%) を得た。融点 1 4 7 - 1 4 8 (E t O A c) ; ^1H NMR (DMSO - d_6 , 3 0 0 \text{ MHz }) : 8 . 7 1 (s , 1 \text{ H }) , 8 . 2 9 (s , 1 \text{ H }) , 7 . 9 3 (b s , 1 \text{ H }) , 7 . 6 4 (s , 1 \text{ H }) , 6 . 9 5 (d , J = 3 \text{ Hz } , 1 \text{ H }) , 6 . 4 6 (b m , 1 \text{ H }) , 6 . 4 2 (s , 3 \text{ H }) , 3 . 4 0 (m , 1 \text{ H }) , 3 . 2 0 (m , 1 \text{ H }) , 2 . 3 9 (m , 1 \text{ H }) , 2 . 0 8 (m , 4 \text{ H }) , 1 . 7 4 (m , 3 \text{ H }) 。

例 1 5

5 - (トリメチルシリル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート
不活性雰囲気下の - 7 8 の無水ジエチルエーテル (2 0 \text{ ml }) 中の 5 - ブロモ - 3 - (1 - 40
メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (1 . 2 \text{ g } , 5 \text{ ミリモル }) の溶液を攪拌したものに、n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 1 . 6 \text{ M } 溶液 3 . 2 \text{ ml } , 5 \text{ ミリモル }) をゆっくり添加した。これを - 7 8 で 3 0 分攪拌しそしてクロロトリメチルシラン (0 . 6 3 \text{ ml } , 5 \text{ ミリモル }) を添加した。反応混合物を放置して 2 5 に温めそして不活性雰囲気下で 2 時間加熱した。 NaHCO_3 の飽和溶液 (1 0 \text{ ml }) と水 (1 0 \text{ ml }) との混合物で反応を急停止しそして酢酸エチル (1 0 \text{ ml }) を添加した。有機相を分離しそして水性相を 2 0 \text{ ml } の酢酸エチルで 3 回洗浄した。

有機抽出物を一緒にしたもの 20 \text{ ml }) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) そして溶媒を真空除去した。酢酸エチルとヘキサンとの混合物 (1 : 3 , 1 : 2) を溶出剤として用い、「フラッシュ」シリカゲルカラムクロマトグラフィーを 2 回用いて精製を行って 5 - (トリメチルシリル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート (5 1 \%) を得た。融点 1 6 1 - 1 6 2

(EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz): 8.48 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 6.25 (s, 3H), 4.24 (bm, 1H), 3.53 (bm, 1H), 3.03 (bm, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 3H), 0.0 (s, 9H)。

例 16

5 - フェニルエチニル - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

不活性雰囲気下の 25 の無水 THF (20 ml) 中の 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (2.17 g、9 ミリモル) とビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (700 mg、1 ミリモル)、沃化銅 (I) (380 mg、2 ミリモル) およびトリエチルアミン (5.6 ml、40 ミリモル) の溶液を攪拌したものに

10

フェニルアセチレン (2.2 ml、20 ミリモル) を添加した。反応混合物を 6 日間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) を添加しそして混合物を水 (50 ml) 中に注入した。有機相を分離しそして水性層を 50 ml の酢酸イソプロピルで 3 回洗浄した。有機抽出物を一緒にしたものを塩水 (50 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4) そしてセライトで濾過した後、溶媒を真空除去した。得られる油を、酢酸エチルとヘキサンとの混合物 (1:9、1:4) を溶出剤として用い、「フラッシュ」シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、5 - フェニルエチニル - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (1.22 g、52%) を得た。

25 の遊離アミンのメタノール (10 ml) 溶液に 1 当量のフマル酸を添加することにより上記のピリジン誘導体を式 I の本発明の化合物に転化した。30 分後、溶媒を真空除去しそして残留物を高真空からポンプで取り出した。ジエチルエーテルで摩砕し、次いで酢酸イソプロピルから再結晶し、5 - (フェニルエチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート (56%) を得た。

20

融点 152 - 154 (decomp., iPrOAc); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 9.6-10.4 (bs, 1H), 8.5-8.5 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 6.63 (s, 3H), 3.51 (app. t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 3.33 (app. t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19-2.32 (m, 1H), 1.7-2.0 (m, 3H)。

例 17

5 - エチニル - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

フェニルアセチレンの代わりにトリメチルシリルアセチレンを用いて例 16 の手順を反復し、5 - エチニル - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンおよびそのフマレート誘導体を以下のようにして得た。5 - トリメチルシリルエチニル - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (516 mg、2 ミリモル) と炭酸セシウム (200 mg、0.6 ミリモル) とをメタノール (10 ml) 中に溶解しそして 5 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を真空除去しそして残留物を酢酸エチル (40 ml) 中に溶解し、また水 (10 ml) で洗浄した。水性層を酢酸エチル (40 ml) で抽出しそして有機抽出物を一緒にしたものを塩水 (10 ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) そして真空濃縮した。酢酸エチルとヘキサンの混合物 (1:9、1:4、1:3) を用い粗生成物を「フラッシュ」シリカゲル上

30

40

でクロマトグラフィーにかけ、5 - エチニル - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (218 mg、59%) を油として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.58 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (app. t, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 3.23 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (app. t, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 2.30 (dd, $J=18, 9\text{ Hz}$, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.65-2.00 (m, 3H)。

5 - エチニル - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 148 - 149 (EtOH/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 8.57 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.54 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H)

50

, 7.83 (app. t, J = 2 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.25 (app. dd, J = 16, 8 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 2.33 (app. dd, J = 16, 8 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.6 - 1.9 (m, 3H)。

例 18

4 - ブロモ - フェニル - 第三 - ブチルジメチルシリルエーテル

4 - ブロモフェノール (5.76 g、30ミリモル)、イミダゾール (4.08 g、60ミリモル) および第三 - ブチルジメチルシリルクロライド (5.02 g、33ミリモル) を25 の無水DMF (100ml) 中で18時間攪拌した。次に反応混合物を水 (100ml) 中に注入しそして75mlの酢酸エチルで2回抽出した。一緒にした抽出物を水で洗浄し (75ml、2回)、塩水 (75ml) で洗浄しそして乾燥した (MgSO₄) 後、真空濃縮した。酢酸エチルとヘキサンとの1:4混合物を溶出剤として用い、粗生成物を「フラッシュ」シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、題記の化合物を油として得た (7.9 g、92%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 7.33 (app. dt, J = 9, 3, 1 Hz, 2H), 6.73 (app. dt, J = 9, 3, 1 Hz, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.21 (s, 6H)。

例 19

4 - ブロモ - 3 - ハロフェニル - 第三 - ブチルジメチルシリルエーテル

4 - ブロモ - フェノールの代りに適当な出発物質を用いて例18の手順を反復することにより以下の化合物を得た。

(a) 4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル - 第三 - ブチルジメチルシリルエーテル

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 7.47 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.22 (s, 6H)。

(b) 4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル第三 - ブチルジメチルシリルエーテル

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 7.61 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.23 (s, 6H)。

例 20

5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

不活性雰囲気下の - 78 の無水ジエチルエーテル (10ml) 中の4 - ブロモフェニル - 第三 - ブチルジメチルシリルエーテル (2.87 g、10ミリモル) の溶液を攪拌した後に、t - ブチルリチウム (ペンタン中の1.7M溶液11.75ml、20ミリモル) をゆっくりと添加した。これを - 78 で30分攪拌しそして塩化亜鉛 (ジエチルエーテル中の1M溶液10ml、10ミリモル) を添加した。混合物を放置し30分かけて25 に温めた後、不活性雰囲気下の25 の無水THF (10ml) 中の5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (1g、4.16ミリモル) とビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (175mg、0.25ミリモル) との溶液を攪拌したものに套管で注入した。反応混合物を18時間攪拌した後、酒石酸カリウムナトリウムの飽和溶液 (50ml) 中に注入した。

固形物を濾過して除去し、有機相を分離しそして水性相を100mlの酢酸エチルで2回洗浄した。有機層を一緒にしたものを塩水 (50ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして溶媒を真空除去した。得られる油をメタノール (50ml) 中に溶解しそして濾紙を通じて濾過し残留する固体触媒を除去した。濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチルとヘキサンの混合物 (1:4、1:3、1:1) を溶出剤として用い、「フラッシュ」シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行って、5 - (4 - 第三 - ブチルジメチルシリロキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (890mg、58%) を油として得た。

上記のピリジン誘導体 (750mg、2.04ミリモル) をメタノール (40ml) 中に溶解しそして弗化セシウム (620mg、4.08ミリモル) を添加した。混合物を攪拌しつつ

10

20

30

40

50

不活性雰囲気下で18時間加熱還流した。冷却後、溶媒を真空除去し、そして得られる油を酢酸エチル(50ml)中に溶解した。これを水(20ml)で洗浄し、塩水(20ml)で洗浄し乾燥し(MgSO₄)そして濃縮した。酢酸エチルとヘキサンとの1:2混合物、次いでメタノール:酢酸エチルの10%混合物を溶出剤として用い、粗製物質を「フラッシュ」シリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけ、5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジン(480mg、93%)を無色の泡状物として得た。¹H NMR(CDC1₃, 300MHz): 8.66(d, J=2Hz, 1H), 8.43(d, J=2Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.32(d, J=9Hz, 2H), 6.81(d, J=9Hz, 2H), 3.33(t, J=8Hz, 1H), 3.22(t, J=8Hz, 1H), 2.41(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.10(m, 2H), 1.93(m, 2H)。

10

25の遊離アミンのメタノール(15ml)溶液に1当量のフマル酸を添加することにより、上記のピリジン誘導体を式Iの本発明の化合物に転化した。30分後、溶媒を真空除去しそして残留物を高真空下からポンプで排出した。ジエチルエーテルで摩砕し、次いで酢酸エチルから再結晶し、5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジンフマレート(46%)を得た。融点136-137(EtOAc); ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): 8.76(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.58(d, J=6Hz, 2H), 6.90(d, J=6Hz, 2H), 6.62(s, 2H), 3.53(m, 1H), 3.37(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.30(s, 3H), 1.9(m, 4H)。

20

例 21

5-(4-ヒドロキシ-3-ハロフェニル)-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジンフマレート

4-プロモフェニル-第三-ブチルジメチルシリルエーテルの代りに適当な出発物質を用いて例20の手順を反復することにより下記の化合物を得た。

(a) 5-(4-ヒドロキシ-3-クロロフェニル)-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジン

¹H NMR(CDC1₃, 300MHz): 8.62(d, J=2Hz, 1H), 8.41(d, J=2Hz, 1H), 7.92(t, J=2Hz, 1H), 7.60(d, J=3Hz, 1H), 7.37(dd, J=9, 3Hz, 1H), 7.03(d, J=9Hz, 1H), 4.10(s, 1H), 3.29(t, J=8Hz, 1H), 3.20(t, J=8Hz, 1H), 2.35(m, 1H), 2.23(s, 3H), 2.03(m, 1H), 1.87(m, 3H);

30

5-(4-ヒドロキシ-3-クロロフェニル)-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジンフマレート;

融点199-201(decomp., EtOAc); ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): 8.81(d, J=2Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.77(d, J=2Hz, 1H), 7.57(dd, J=5, 2Hz, 1H), 7.12(d, J=8Hz, 1H), 6.62(s, 2H), 3.65(t, J=7Hz, 1H), 3.42(t, J=5Hz, 1H), 2.59(m, 1H), 2.30(s, 3H), 1.95(m, 4H)。

40

(b) 5-(4-ヒドロキシ-3-フルオロフェニル)-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジン

¹H NMR(CDC1₃, 300MHz): 8.65(d, J=2Hz, 1H), 8.44(d, J=2Hz, 1H), 7.81(t, J=2Hz, 1H), 7.16(m, 1H), 7.10(m, 1H), 6.90(t, J=9Hz, 1H), 3.36(t, J=9Hz, 1H), 3.22(t, J=9Hz, 1H), 2.40(dd, J=12, 6Hz, 1H), 2.31(m, 1H), 2.26(s, 3H), 2.11(m, 1H), 1.93(m, 2H);

5-(4-ヒドロキシ-3-フルオロフェニル)-3-(1-メチル-2-ピロリジニル

50

) ピリジンフマレート ;

融点 192 - 193 (EtOH) ; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) : 8.66 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (t, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.86 (t, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 10, 9\text{ Hz}$, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.05 - 2.45 (m, 4H)。

例 22

5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - ピペリジニル) ピリジンフマレート

不活性雰囲気下の -10 の無水ジエチルエーテル (5 ml) 中の 4 - ブロモフルオロベンゼン (1.75 g, 10 ミリモル) の溶液を攪拌したものに、n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 1.6 M 溶液 6.25 ml, 10 ミリモル) をゆっくりと添加した。これを -10 で 30 分攪拌しそして塩化亜鉛 (ジエチルエーテル中の 1 M 溶液 10 ml, 10 ミリモル) を添加した。混合物を放置し 30 分かけて 25 に温めた後、不活性雰囲気下の 0 の無水 THF (15 ml) 中の 5 - ブロモ - 3 - (2 - N - t - ブトキシカルボニルピペリジニル) ピリジン (1.53 g, 4.5 ミリモル) とビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (175 mg, 0.25 ミリモル) との溶液を攪拌したものに套管で注入した。次に反応混合物を 25 で 18 時間攪拌した後、酒石酸カリウムナトリウム (100 ml) と酢酸エチル (50 ml) との飽和溶液中に注入した。

有機相を分離しそして水性相を 50 ml の酢酸エチルで 2 回洗浄した。有機層を一緒にしたもの炭酸ナトリウムの飽和溶液 (40 ml) で洗浄し、塩水 (50 ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) そして溶媒を真空除去した。得られる油をメタノール (50 ml) 中に溶解しそして濾紙を通じて濾過し、残留する固体触媒を除去した。濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチルとヘキサンとの混合物 (1 : 9, 1 : 4) を溶出剤として用い、「フラッシュ」シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行ない、5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - N - 第三 - ブトキシカルボニルピペリジニル) ピリジン (1.45 g, 90%) を油として得た。

上記のピリジン誘導体 (1.25 g, 3.5 ミリモル) をジクロロメタン (10 ml) とトリフルオロ酢酸 (10 ml) との混合物中に溶解しそしてこれを 25 で 18 時間加熱攪拌した。溶媒を真空除去しそして粗製物質を酢酸エチル (50 ml) 中に溶解した。炭酸ナトリウムの飽和溶液 (30 ml) を添加しそして有機層を分離した。水性相を別な 30 ml の酢酸エチルで 2 回抽出し、一緒にした有機抽出物を塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) そして真空濃縮した。酢酸エチルを、次いでメタノールと酢酸エチルとの 1 : 9 の混合物を溶出剤として用い、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて 5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - ピペリジニル) ピリジン (940 mg, 100%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : 8.69 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.16 (app. t m, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 3.18 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 2.83 (td, $J = 12, 3\text{ Hz}$, 1H), 2.61 (bs exch., 1H), 1.92 (m, 2H), 1.45 - 1.75 (m, 6H)。

25 の遊離アミンのメタノール (15 ml) 溶液に 1 当量のフマール酸を添加することにより、上記のピリジン誘導体を式 I の本発明の化合物へと転化した。30 分後、溶媒を真空除去しそして残留物を高真空からポンプで取り出した。ジエチルエチルで摩砕すると、5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - ピペリジニル) ピリジンフマレート (70%) が無色固体として生成した。融点 209 - 210 (decomp., Et_2O) ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) : 8.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 8, 5\text{ Hz}$, 2H), 7.32 (app. t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 6.49 (s, 2H), 4.24 (dd, $J = 10, 4\text{ Hz}$, 1H), 3.37 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.5 - 2.1 (m, 6H)。

10

20

30

40

50

例 23

5 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 2 - プロピニル)] - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

DME (10 ml) と水 (10 ml) との中の 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (1 g、4.15 ミリモル)、カーボン上の 10% パラジウム (106 mg、0.1 ミリモル)、沃化銅 (I) (38 mg、0.2 ミリモル)、トリフェニルホスフィン (104 mg、0.4 ミリモル) および炭酸カリウム (1.38 g、10 ミリモル) の混合物を 25 で攪拌した。0.5 時間後、プロパルギルアルコール (0.58 ml、10 ミリモル) を添加しそして反応フラスコを 80 で 18 時間加熱した。冷却した混合物を次にセライトで濾過しそして濾液を真空濃縮した。次に混合物を 1 M の HCl (50 ml) で酸性化しそしてトルエン (50 ml) で抽出した。固体の炭酸カリウムで水性層を塩基性にしそして 100 ml の酢酸エチルで 2 回抽出した。酢酸エチル抽出物を一緒にしたものを水 (50 ml) で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、そして濃縮して油 (858 mg、96%) を得た。酢酸エチルとヘキサンとの 1 : 1 混合物、次いで酢酸エチルを溶出剤として用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、5 - (2 - プロピン - 1 - オール) - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (660 mg、73%) を得た。これを、25 の遊離アミンのメタノール (10 ml) 溶液に 1 当量のフマール酸を添加することにより題記の化合物に転化した。30 分後、溶媒を真空除去しそして残留物を高真空からポンプで取り出した。ジエチルエーテルで摩砕し、次いで酢酸エチルから再結晶し、5 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 2 - プロピニル)] - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート (96%) を得た。融点 167 - 168 (EtOAc) ; 1H NMR (DMSO - d_6 , 300 MHz) : 8.52 (m, 2 H), 7.80 (app. t, $J = 2$ Hz, 1 H), 6.61 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 3.31 (app. t, $J = 8$ Hz, 1 H), 3.23 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 2.37 (dd, $J = 9, 7.5$ Hz, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.84 (m, 2 H), 1.66 (m, 1 H)。

10

20

例 24

プロパルギルアルコールの代わりに適当な置換アセチレンを用い例 23 の手順を反復し、以下の化合物を得た。

(a) 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - ブチニル)] - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 132 - 133 (EtOH) ; 1H NMR (DMSO - d_6 , 300 MHz) : 8.49 (s, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 6.60 (s, 2 H), 4.41 (app. dd, $J = 14, 7$ Hz, 1 H), 3.29 (app. t, $J = 8$ Hz, 1 H), 3.22 (td, $J = 9, 2$ Hz, 1 H), 2.35 (app. dd, $J = 9, 9$ Hz, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.82 (m, 2 H), 1.67 (m, 1 H), 1.38 (d, $J = 7$ Hz, 3 H)。

(b) 5 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - ブチニル)] - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 145 - 147 (EtOH) ; 1H NMR (DMSO - d_6 , 300 MHz) : 8.50 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 6.60 (s, 3 H), 3.59 (t, $J = 7$ Hz, 2 H), 3.37 (app. t, $J = 8$ Hz, 1 H), 3.26 (td, $J = 9, 2$ Hz, 1 H), 2.58 (t, $J = 7$ Hz, 2 H), 2.42 (app. dd, $J = 9, 9$ Hz, 1 H), 2.23 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.84 (m, 2 H), 1.68 (m, 1 H)。

(c) 5 - [1 - (1 - ペンチニル)] - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジンフマレート

融点 105 - 107 (EtOAc) ; 1H NMR (DMSO - d_6 , 300 MHz) : 8.53 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 6.64 (bs, 2 H), 3.43 (app. t, $J = 9$ Hz, 1 H), 3.32 (app. t, $J = 8$ Hz, 1 H), 2.4

30

40

50

7 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.03 (t, J = 8 Hz, 3H)。

(d) 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 - ブチニル)] - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル)ピリジンフマレート

融点 143 - 144 (EtOAc); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8.56 (b, 2H), 7.81 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 3.39 (app. t, J = 8 Hz, 1H), 3.27 (td, J = 7, 2 Hz, 1H), 2.44 (app. dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.48 (s, 6H)。

(e) 5 - [3 - (1 - ジメチルアミノ - 2 - プロピニル)] - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル)ピリジンフマレート

融点 167 - 168 (EtOAc); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8.54 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.60 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.62 (m, 1H)。

(f) 5 - [3 - (1 - メトキシ - 2 - プロピニル)] - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル)ピリジンフマレート

融点 116 - 118 (EtOAc); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8.57 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 6.62 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.23 (b-t d, J = 8, 2.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.69 (m, 1H)。

例 25

5 - [1 - (1 - プロピニル)] - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル)ピリジンフマレート

Parrの水素化槽に5-プロモ-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジン(1g、4.15ミリモル)、カーボン上の10%パラジウム(106mg、0.1ミリモル)、沃化銅(I)(38mg、0.2ミリモル)、トリフェニルホスフィン(104mg、0.4ミリモル)および炭酸カリウム(1.38g、10ミリモル)、DME(10ml)および水(10ml)を装入した。槽を排気しそして圧力が20 p.s.iになるまでプロピングスを導入した。混合物を攪拌しそして、必要に応じてプロピングスを再び導入しつつ90 に6日間加熱した。この段階でガスクロマトグラフィーで分析すると反応が約40%完了していることが示された。冷却した混合物をセライトで濾過しそして濾液を真空濃縮した。次に混合物を1MのHCl(50ml)で酸性にしそしてトルエン(50ml)で抽出した。固体の炭酸カリウムで水性相を塩基性にしそして100mlの酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル抽出物を一緒にしたもの水(50ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)そして濃縮して油を得た。酢酸エチルとヘキサンとの混合物を溶出剤として用い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-プロピニル-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジン(250mg、30%)を得た。この物質の一部(225mg)を、25 の遊離アミンのメタノール(10ml)溶液に1当量のフマール酸を添加することにより題記の化合物に転化した。30分後に溶媒を真空除去しそして残留物を高真空からポンプで取り出した。ジエチルエーテルで摩擦し、次いで酢酸エチルから再結晶し、5 - [1 - (1 - プロピニル)] - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル)ピリジンフマレート(180mg、50%)を得た。融点 188 - 189 (EtOAc); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 3.34 (t, J = 9 Hz, 1H), 3.25 (app. t, J = 9 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.85 (m,

融点 188 - 189 (EtOAc); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 3.34 (t, J = 9 Hz, 1H), 3.25 (app. t, J = 9 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.85 (m,

10

20

30

40

50

2 H), 1.69 (m, 1 H)。

例 26

5 - ブロモ - 3 - (1 - 第三 - ブチロキシカルボニル - 2 - ピロリジニル) ピリジン

5 - ブロモ - 3 - (1 - H - ピロリジニル) ピリジン (4.54 g、20ミリモル)、ジ - 第三 - ブチルジカーボネート (4.80 g、22ミリモル) およびトリエチルアミン (3.1 ml、22ミリモル) を塩化メチレン (50 ml) 中に溶解しそして乾燥管の下で 0 で攪拌した。4 - ジメチルアミノピリジン (122 mg、1ミリモル) を添加しそして混合物を 25 で 18 時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、次いで水 (20 ml) と塩化メチレン (20 ml) とを添加した。有機相を分離しそして水性層を 20 ml の塩化メチレンで 2 回洗浄した。有機抽出物を一緒にしたものを塩水 (20 ml) で洗浄しそして乾燥した (Mg SO₄)。溶媒を真空除去しそして酢酸エチルとヘキサンとの混合物 (1 : 9 次いで 1 : 4) を溶出剤として用い、残留物を「フラッシュ」シリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ、題記の化合物を油 (3.38 g、52%) として得た。¹H NMR (CDCl₃, 3, 00 MHz) : 8.55 (b - s, 1 H), 8.39 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.64 (b - s, 1 H), 4.92 (b - m, 0.5 H), 4.76 (b - m, 0.5 H), 3.5 - 3.7 (b - m, 2 H), 2.39 (b - m, 1 H), 1.75 - 2.0 (m, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.22 (s, 6 H)。

10

例 27

5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 - ブチニル)] - 3 - (1 - 第三 - ブチロキシカルボニル - 2 - ピペロジニル) ピリジン

DME (5 ml) と水 (5 ml) との中の 5 - ブロモ - 3 - (1 - 第三 - ブチロキシカルボニル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (1 g、3.06ミリモル)、カーボン上の 10% パラジウム (80 mg、0.077ミリモル)、沃化銅 (I) (58 mg、0.30ミリモル)、トリフェニルホスフィン (80 mg、0.30ミリモル) および炭酸カリウム (1.06 g、7.65ミリモル) を 25 で攪拌した。0.75 時間の後、2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オール (0.74 ml、7.65ミリモル) を添加しそして反応フラスコを 80 で 18 時間加熱した。冷却した混合物に水 (30 ml) と酢酸エチル (30 ml) とを添加し、そしてこれをセライトで濾過した。有機相を分離しそして 20 ml のエチルアセテートで 3 回抽出しそして酢酸エチル抽出物を一緒にしたものを塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥し (Mg SO₄) そして真空濃縮した。酢酸エチルとヘキサンとの混合物 (1 : 3 次いで 1 : 1) を溶出剤として用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 - ブチニル) - 3 - (1 - 第三 - ブチロキシカルボニル - 2 - ピロリジニル) ピリジンを油 (772 mg、76%) として得た。LRMS (EI) m / e 231 (M⁺ + H - CO₂ およびイソブチレン), 230 (M⁺ - CO₂ およびイソブチレン), 229 (M⁺ - CO₂ t Bu); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 8.56 (b - s, 1 H), 8.37 (b - d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 4.93 (b - m, 0.5 H), 4.76 (b - m, 0.5 H), 3.5 - 3.7 (b - m, 2 H), 2.36 (m, 1 H), 1.75 - 2.0 (b - m, 3 H), 1.72 (b - s, 1 H), 1.63 (s, 6 H), 1.45 (b - s, 3 H), 1.21 (b - s, 6 H)。

20

30

40

例 28

5 - エチニル - 3 - (1 - 第三 - ブチロキシカルボニル - 2 - ピロリジニル) ピリジン

5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 - ブチニル) - 3 - (1 - 第三 - ブチロキシカルボニル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (495 mg、1.5ミリモル) をトルエン (30 ml) 中に溶解しそして水素化ナトリウム (10 mg) 触媒を添加した。蒸溜により数ミリリットルのトルエン - アセトン混合物が除去されるまで、溶液を加熱した。混合物を 25 に冷却しそして水 (20 ml) と酢酸エチル (40 ml) とを添加した。有機相を分離しそして水性相を 40 ml の酢酸エチルで 2 回抽出しそして一緒にした有機抽出物を塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥し (Mg SO₄) そして真空濃縮した。酢酸エチルとヘキサンとの 1 : 3 混合物を溶出剤として用い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって

50

精製し、5-エチニル-3-(1-第三-ブチルオキシカルボニル-2-ピロリジニル)ピリジンを油(250 mg、61%)として得た。LRMS(EI)m/e 217(M⁺+H-イソブチレン), 216(M⁺-イソブチレン); ¹H NMR(CDC1₃, 300 MHz): 8.59(b-s, 1H), 8.42(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.59(b-s, 1H), 4.94(b-m, 0.5H), 4.77(b-m, 0.5H), 3.64(b-m, 2H), 3.21(s, 1H), 2.39(m, 1H), 1.75-2.0(b-m, 3H), 1.46(s, 3H), 1.21(s, 6H)。

例 29

5-エチニル-3-(1-H-2-ピロリジニル)ピリジンフマレート

5-エチニル-3-(1-第三-ブチルオキシカルボニル-2-ピロリジニル)ピリジン(217 mg、0.8ミリモル)を塩化メチレン(9 ml)とトリフルオロ酢酸(6 ml)との混合物中に溶解した。溶液を25℃で3時間攪拌し、次いで真空濃縮した。メタノール(20 ml)と固体炭酸カリウムとを添加しそして混合物を攪拌し、濾過しそして濃縮した。水(5 ml)と水酸化アンモニウム(55 ml)とを添加しそして水性相を10 mlの塩化メチレンで5回抽出した。有機抽出物を塩水(10 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)そして濃縮して粗生成物(67 mg)を得た。水性相を真空濃縮しそして10 mlの塩化メチレンで3回抽出した。有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過しそして濃縮して生成物の第2の取得物(26 mg)を得た。粗製物質と一緒にしそしてメタノールと塩化メチレンとの混合物(1:19次いで1:9)を溶出剤として用いシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-エチニル-3-(1-1H-2-ピロリジニル)ピリジンを油(76 mg、67%)として得た。これを、25℃の遊離アミンのメタノール(5 ml)溶液に1当量のフマル酸を添加することにより題記の化合物に転化した。30分後、溶媒を真空除去しそして残留物を高真空からポンプで取り出した。ジエチルエーテルで摩砕し、次いで酢酸エチルから再結晶し、5-エチニル-3-(1-H-2-ピロリジニル)ピリジンフマレート(123 mg、97%)を得た。融点152-153℃(EtOAc); ¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): 8.65(d, J=2 Hz, 1H), 8.63(d, J=2 Hz, 1H), 8.02(t, J=2 Hz, 1H), 6.48(s, 2H), 4.51(s, 1H), 4.46(app. t, J=8 Hz, 1H), 3.1-3.3(m, 1H), 2.30(m, 1H), 1.80-2.05(m, 2H)。

例 30

5-ブロモ-3-(3,3-ジブロモ-1-メチル-5-ピロリジン-2-オニール)ピリジン

氷酢酸(12 ml)および水(3 ml)中の5-ブロモ-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジン(1.57 g、6.5ミリモル)の溶液に臭素(2 ml)を25℃で滴状に添加した。18時間攪拌を続け、次いで溶液を85℃で2時間加熱した。冷却した溶液に水(30 ml)を添加しそして固体炭酸カリウムの添加により混合物のpHを11に調整した。酢酸エチル(50 ml)を添加しそして有機相を分離した。水性相を20 mlの酢酸エチルで2回抽出し、そして一緒にした抽出物を塩水(20 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)そして真空濃縮した。酢酸エチルとヘキサンとの1:1混合物を溶出剤を用い、粗製物質をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけ固体(1.63 g、60%)として生成物を得た。融点139-140℃; ¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): 8.73(d, J=2 Hz, 1H), 8.63(d, J=2 Hz, 1H), 8.20(t, J=2 Hz, 1H), 4.84(dd, J=7.5, 6 Hz, 1H), 3.56(dd, J=15, 6 Hz, 1H), 3.04(dd, J=15, 7.5 Hz, 1H), 2.64(s, 3H)。

例 31

5-ブロモ-3-(1-メチル-5-ピロリジン-2-オニール)ピリジン

硼水素化ナトリウム(862 mg、22.8ミリモル)をエタノール(20 ml)中に溶解しそして金属テルルの粉末(1.45 g、11.4ミリモル)を小分けにして添加した。混合物を0.25時間加熱還流しそして5-ブロモ-3-(3,3-ジブロモ-1-メチル

10

20

30

40

50

- 5 - ピロリジン - 2 - オニル) ピリジン (775 mg、1.9 ミリモル) を溶液に 25 で添加した。2 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) を添加しそして溶液を Celite を通じて濾過しそして真空濃縮した。1 M の HCl (10 ml) を残留物に添加しそして固体炭酸カリウムにより溶液の pH を 11 に調整した。酢酸エチル (50 ml) で抽出した後、有機相を分離した。水性相を 50 ml で 2 回抽出しそして一緒にした有機相を塩水 (30 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして濃縮した。この物質を、酢酸エチルとヘキサンとの 1 : 1 混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけ、5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 5 - ピロリジン - 2 - オニル) ピリジンを固体 (329 mg、68 %) として得た。融点 85 - 87 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 8.66 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 7 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.45 - 2.65 (m, 2H), 1.80 - 1.95 (m, 2H)。

10

例 32

5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 - ブチニル)] - 3 - (1 - メチル - 5 - ピロリジン - 2 - オニル) ピリジン

DME (3 ml) および水 (3 ml) 中の 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 5 - ピロリジン - 2 - オニル) ピリジン (255 mg、1 ミリモル)、カーボン上の 10 % パラジウム (26 mg、0.025 ミリモル)、沃化銅 (I) (19 mg、0.1 ミリモル)、トリフェニルホスフィン (26 mg、0.1 ミリモル) および炭酸カリウム (345 mg、2.5 ミリモル) の混合物を 25 で攪拌した。0.75 時間の後、2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オール (0.24 ml、2.5 ミリモル) を添加しそして反応フラスコを 80 で 7 時間加熱した。冷却した混合物に、水 (5 ml) と酢酸エチル (20 ml) とを添加しそしてこれをセライトにより濾過した。有機相を分離しそして水性相を 10 ml の酢酸エチルで 3 回抽出した。酢酸エチル抽出物を一緒にしたものを塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過しそして濃縮した。酢酸エチルとヘキサンとの混合物 (1 : 1 および 3 : 1) 次いで酢酸エチルを溶出剤として用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 - ブチニル)] - 3 - (1 - メチル - 5 - ピロリジン - 2 - オニル) ピリジンを油 (227 mg、88 %) として得た。LRMS (EI) m/e 259 (M⁺ + H), 258 (M⁺), 257 (M⁺ - H); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) ; 8.67 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.56 (app t, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.45 - 2.65 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.64 (s, 6H)。

20

30

例 33

5 - エチニル - 3 - (1 - メチル - 5 - ピロリジン - 2 - オニル) ピリジン

5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 - ブチニル) - 3 - (1 - メチル - 5 - ピロリジン - 2 - オニル) ピリジン (200 mg、0.77 ミリモル) をトルエン (20 ml) 中に溶解しそして水素化ナトリウム触媒 (5 mg) を添加した。蒸溜によって数ミリリットルのトルエン - アセトン混合物が除去されるまで溶液を加熱した。混合物を 25 に冷却しそして水 (10 ml) と酢酸エチル (20 ml) とを添加した。有機相を分離しそして 20 ml の酢酸エチルで水性層を 2 回抽出しそして一緒にした有機抽出物を塩水 (10 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして真空濃縮した。酢酸エチルを溶出剤として用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5 - エチニル - 3 - (1 - メチル - 5 - ピロリジン - 2 - オニル) ピリジンを固体 (125 mg、81 %) として得た。融点 83 - 84 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) ; 8.69 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 7, 6 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.45 - 2.65 (m, 3H), 1.88 (m, 1H)。

40

例 34

1, 10 - ビス - 5 - [3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピロリジン] - デカ - 1

50

例 35
鏡像体に富む 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン

DME (10 ml) および水 (5 ml) 中の 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン (1.2 g、5 ミリモル)、カーボン上の 10 % パラジウム (160 mg、0.15 ミリモル)、沃化銅 (I) (57 mg、0.3 ミリモル)、トリフェニルホスフィン (157 mg、0.6 ミリモル) および炭酸カリウム (1.73 g、12.5 ミリモル) の混合物を 25 で攪拌した。1 時間後、1,9 デカジン (335 mg、2.5 ミリモル) を添加しそして反応フラスコを 80 で 18 時間加熱した。次に冷却した混合物をセライトで濾過しそして濾液を真空濃縮した。次に 1 M の HCl (50 ml) で混合物を酸性化しそしてトルエン (50 ml) で抽出した。水性層を固体炭酸カリウムで塩基性にしそして 100 ml の酢酸エチルで 2 回抽出した。酢酸エチル抽出物を一緒にしたものを水 (50 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして濃縮した。メタノールと塩化メチレンとの 1 : 1 9 混合物を溶出剤として用い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、生成物を油 (710 mg、63 %) として得た。この物質 (690 mg) を、25 の遊離アミンのメタノール (10 ml) 溶液に 2 当量のフマル酸を添加することにより、題記の化合物に転化した。30 分後、溶媒を真空除去しそして残留物を高真空からポンプで取り出した。ジエチルエーテルで摩砕し、次いで酢酸エチルで再結晶し、1,10 - ビス - 5 - [3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン] - デカ - 1,9 - ジインフマレート (420 mg、31 %) を得た。融点 170 - 172 (EtOAc) ; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) ; 8.70 (bs, 4H), 7.93 (s, 2H), 6.55 (s, 8H), 4.16 (app. t, J = 9 Hz, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.33 (m, 6H), 2.11 (s, 6H), 1.46 (m, 4H), 1.35 (m, 4H)。

10

20

例 35

鏡像体に富む 5 - ブロモ - 3 - (2 - ピロリジニル) ピリジン

カルボベンジルオキシ - L - プロリン (37.4 g、150 ミリモル) を DME (100 ml) 中に溶解しそして攪拌しつつ 0 に冷却した。硼水素化ナトリウム (1.89 g、50 ミリモル) を小分けにして添加し (ガスが発生した)、そして得られる混合物を 25 で 2 時間攪拌し、無色の溶液を得た。溶媒を真空除去しそして得られるガムを塩化メチレン (50 ml) 中に溶解した。この溶液に塩化メチレン (50 ml) 中の 5 - ブロモ - 3 - (2 - ピロリジン - 1 - イル) ピリジン (5.63 g、25 ミリモル) とカルボベンジルオキシ - L - プロリン (6.23 g、25 ミリモル) との混合物を添加しそしてこれを 25 で 36 時間攪拌した。溶媒を真空除去しそして 6 M の HCl (200 ml) を残留物に添加した。得られる溶液を酢酸イソプロピル (200 ml) で抽出しそして相分離した。酸性の水性相を固体 NaOH で pH 14 まで塩基性化し、次いで 200 ml の塩化メチレンで 3 回抽出した。塩化メチレン抽出物を一緒にしたものを塩水 (150 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) しそして真空濃縮した。酢酸エチルを、次いでメタノールと酢酸エチルとの混合物 (1 : 19 次いで 1 : 9) を溶出剤として用い、粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ 5 - ブロモ - 3 - (2 - ピロリジニル) ピリジン (4.1 g、72 %) を淡黄色の油として得た。LRMS (EI) m/e 227 (C₉H₁₁N₂⁸¹Br - H⁺), 225 (C₉H₁₁N₂⁷⁹Br - H⁺) ; ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz)

30

40

8.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.00 - 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 1H)。

キラル転位反応剤としての (R) - (+) - - メトキシ - - (トリフルオロメチル) フェニル酢酸を用いる ¹H NMR により、この物質 (30 % ee) の鏡像体の富化を評価した。

例 36

鏡像体に富む 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) ピリジン

鏡像体に富む 5 - ブロモ - 3 - (2 - ピロリジニル) ピリジン (1.82 g、8 ミリモル

50

)を98%フマル酸(16ml)とホルムアルデヒドの37%水溶液(8ml)との混合物中に溶解した。攪拌しつつ溶液を80℃で3時間加熱した。25℃に冷却した後、混合物を真空濃縮しそして水(30ml)を添加した。固体NaOHで混合物のpHを12にしそして40mlの塩化メチレンで3回抽出した。有機抽出物を一緒にしたものを塩水(20ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)そして真空濃縮した。酢酸エチルとヘキサンとの1:3混合物を溶出剤として用い、粗製物質をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけ、5-プロモ-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジンを油(1.63g、84%)として得た。LRMS(EI)m/e 242(C₁₀H₁₃N₂⁸¹Br), 241(C₁₀H₁₃N₂⁷⁹Br - ⁺H), 240(C₁₀H₁₃N₂⁷⁹Br), 239(C₁₀H₁₃N₂⁷⁹Br - ⁺H); ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) 8.55(d, J=2.1Hz, 1H), 8.44(d, J=1.9Hz, 1H), 7.88(t, J=1.9Hz, 1H), 3.24(b-dt, J=8.1Hz, 1H), 3.10(t, J=8.0Hz, 1H), 2.36(m, 1H), 2.18(s, 3H), 1.95(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.70(m, 1H)。

10

この物質の一部(482mg)をジ-p-トルオイル-D-酒石酸の一水和塩(534mg)で処理しそしてエタノールと酢酸エチルとの1:4混合物から再結晶し、キラルGCにより鏡像体の富化率が約90%と測定された5-プロモ-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジンを得た。遊離アミンとしてのこの物質を例37におけるように

例 37

プロパルギルアルコールの代わりに2-メチル-3-ブチル-2-オールを用い例23の手順を反復して鏡像体に富む下記の化合物を得た。

20

5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-3-ブチニル)]-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジン

融点79-81℃(シクロヘキサン); ¹H NMR(CDC1₃, 300MHz): 8.65(d, J=2Hz, 1H), 8.41(d, J=2Hz, 1H), 7.80(t, J=2Hz, 1H), 4.71(bs, 1H), 3.24(app.td, J=7, 2Hz, 1H), 3.07(app.t, J=9Hz, 1H), 2.31(app.dd, J=9, 9Hz, 1H), 2.19(m, 1H), 2.16(s, 3H), 1.9-2.1(m, 1H), 1.77-1.90(m, 1H), 1.65-1.77(m, 1H), 1.62(s, 6H)。

30

例 38

5-(2-ヒドロキシ-2-メチル-3-ブチニル)-3-(1-第三-ブチロキシカルボニル-2-ピロリジニル)ピリジンの代わりに5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-3-ブチニル)]-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジンを用い例28の手順を反復して以下の生成物を得た。

5-エチニル-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジン

LRMS(EI)m/e 187(M⁺+H), 186(M⁺), 185(M⁺-H); ¹H NMR(CDC1₃, 300MHz): 8.58(d, J=2Hz, 1H), 8.48(d, J=2Hz, 1H), 7.80(app.t, J=2Hz, 1H), 3.23(t, J=8Hz, 1H), 3.18(s, 1H), 3.08(app.t, J=8.5Hz, 1H), 2.30(dd, J=9, 9Hz, 1H), 2.21(m, 1H), 2.16(s, 3H), 1.65-2.00(m, 3H)。

40

この物質の一部(248mg)をジ-p-トルオイル-D-酒石酸の一水和物(485mg)で処理しそしてエタノールから再結晶し、5-エチニル-3-(1-メチル-2-ピロリジニル)ピリジンジ ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩(452mg、66%)を得た。

融点163-164℃(EtOH); ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): 8.66(d, J=2Hz, 1H), 8.63(d, J=2Hz, 1H), 7.99(t, J=2Hz, 1H), 7.88(d, J=8Hz, 2H), 7.37(d, J=8Hz, 2H), 5.74(s, 2H), 4.48(s, 1H), 3.8(b-m, 1H), 3.4(b-m, 1H), 2.73(dd, J=9, 9Hz, 1H), 2.39(s, 6H)

50

), 2.35 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 1.8 - 2.0 (m, 3H)。

この生成物の鏡像体過剰率はキラルGCにより測定すると97%であった。

例 39

逆な配置の適当な化合物を用い例36~38の手順を反復して下記の生成物を得た。

5 - エチニル - 3 - (1 - メチル - 2 - ピリジニル) ピリジン ジ - p - トルオイル - L - 酒石酸塩

158 - 159 (EtOH); ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz): 8.65 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.75 - 1.95 (m, 3H)。

この生成物の鏡像体過剰率はキラルGCにより測定すると95%であった。

例 40

放射線配位子の結合

ラインおよびマッシュの方法 (J. Neurochem. 47: 1948 (1986)) の方法を改変したものに従ってラットの脳膜に³H - ニコチンを結合した。³Hニコチン (80 キュリー/ミリモル; マサチューセッツ州ボストンのニューイングランド・ニュークリア社製) をニコチンアセチルコリン受容体結合試験のための配位子として使用した。他のすべての反応剤はシグマケミカル社 (ミズウリ州、セントルイス) から購入した。

雄のスプレグ - ドウリィラット (250 ~ 400) の頭をはねて死なせ、脳を取り出しそして大脳皮質を氷の上で切開した。氷冷された20容の変性トリス緩衝液 (50 mMのTris pH7.4、120 mMのNaCl、5 mMのKCl、2 mMのEDTA、1 mMのPMSEF) 中の皮質組織をポリトロン (polytron) (設定を5 ~ 6にし、20秒間) により均質化し、引続いて4で遠心分離 (25,000 gで15分間) してシナプス膜をつくった。得られる球粒を再び均質化しそして2回遠心分離した。最終的に得た球粒を緩衝液10 mlあたり皮質の湿潤重量1 gである膜濃度となるように、氷冷された試験緩衝液 (50 mMのTris pH7.4、120 mMのNaCl、5 mMのKCl、2 mMのCaCl₂、1 mMのMgCl₂) 中に再び懸濁した。蛋白質の定量の後、最終的な膜調合液を緩衝液で蛋白質3 mg/mlまで希釈した。この膜調合液はできたての状態であるいは冷凍し (-70) して融解して使用した。

結合試験は、96 - ウェルプレートを用いて人手であるいはBiomek自動化ワークステーション (ベックマン・インストルメント社) を使用して実施する。³H - ニコチンを試験緩衝液中で希釈し最終的濃度を1.9 nMとした。Biomek自動化ワークステーションは、³H - ニコチンを含む試験緩衝液750 μl、膜調合液230 μlおよび試験緩衝液中の目的とする化合物、DMSO、エタノールとDMSOとの1:1混合物または適当なベヒクルを含有する溶液20 μlを96 - ウェルプレートに自動的に移すようにプログラムした。ムスカリンのアセチルコリン受容体部位への結合を阻止するために、最終濃度が3 μMとなるようにアトロピンを培養緩衝液に添加した。皿を氷上に60分保持しそしてブランデル・ハーベスター内で、0.5%のポリエチレンイミン中に少くとも2時間予備的に浸漬したGF/Cフィルター上で迅速に濾過することにより、組織に結合した放射能をフリー (free) から分離した。フィルターを氷冷された2 mlの試験緩衝液で4回洗浄しそしてフィルターをガラス瓶内に入れ、それに4 mlのシンチレーションカクテルを添加した。放射能はLS - 6500ベックマンの液体シンチレーションカウンターでオートdpmモードで測定した。データはログ - ロジット (log-logit) 変換または非線形回帰分析 (例えばカリフォルニア州、サンディエゴのグラフパット・ソフトウェア社から入手できるGraphpad Prismを用いる) によって解析し、IC₅₀値を得た。非特異性結合は10 μMのシチシンによって規定した。

ラットの脳膜中のムスカリンのアセチルコリン受容体から³H - QNB (キヌクリジニルベンジレート; 43 キュリー/ミリモル、60 μM) を外すことに関する本発明の化合

物の能力は、 ^3H -ニコチンが放射能でラベルされた任意のアセチルコリン受容体配位子でおき換えられている上記した方法を用いることによっても試験できる。
本発明のいくつかの化合物の ^3H -ニコチンおよび ^3H -QNBの結合/外しの結果を表1に要約する。

表 I

式 I の A_2 , R_7 , R_8 および R が 下記である試験化合物	IC ₅₀ (μM)	
	ニコチン	キヌクリジニル ベンジレート
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^4, R^6, R^9, R^{9a} = H$; $R^5 = CH_3$; $R = 4$ -ピフェニル	0.047	9.5
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^4, R^6, R^9, R^{9a} = H$; $R^5 = CH_3$; $R = 3$ -クロロ-4-ヒドロキシフェニル	0.028	>10
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^4, R^6, R^9, R^{9a} = H$; $R^5 = CH_3$; $R = 4$ -メチルフェニル	0.031	14
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^4, R^6, R^9, R^{9a} = H$; $R^5 = CH_3$; $R = 4$ -メトキシフェニル	0.018	37.7
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^4, R^6, R^9, R^{9a} = H$; $R^5 = CH_3$; $R = 4$ -ヒドロキシフェニル	0.0054	19.1
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^4, R^6, R^9, R^{9a} = H$; $R^5 = CH_3$; $R = 3$ -クロロフェニル	0.12	3.7
$A_2 = -CH_2CH_2-$; $B = CH_2$; $R_7, R^4, R^6, R^9, R^{9a} = H$; $R^5 = H$; $R = 4$ -フルオロフェニル	0.49	24.9
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^4, R^6, R^9, R^{9a} = H$; $R^5 = CH_3$; $R =$ エチルニル (ラセミ体)	0.0046	10.1
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^4, R^6, R^9, R^{9a} = H$; $R^5 = CH_3$; $R = 3$ -フルオロ-4-ヒドロキシフェニル	0.029	35
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^4, R^6, R^9, R^{9a} = H$; $R^5 = CH_3$; $R = 3$ -フルオロ-4-メトキシフェニル	0.027	30.5

10

20

30

40

式 I の A_2 , R_7 , R_8 および R が 下記である試験化合物	IC ₅₀ (μM)	
	ニコチン	キヌクリジニル ベンジレート
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^6, R^6, R^9, R^9 = H$; $R_5 = CH_3$; $R = 5-(1-ヒドロキシ-2-$ プロピニル)	0.0036	>100
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^6, R^6, R^9, R^9 = H$; $R_5 = CH_3$; $R = 5-(2-ヒドロキシ-3-$ ブチニル)	0.011	>100
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^6, R^6, R^9, R^9 = H$; $R_5 = CH_3$; $R = 5-(1-ヒドロキシ-3-$ ブチニル)	0.006	>100
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^6, R^6, R^9, R^9 = H$; $R_5 = CH_3$; $R = 5-(1-ペンチニル)$	0.0042	39
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^6, R^6, R^9, R^9 = H$; $R_5 = CH_3$; $R = 5-(2-ヒドロキシ-2-メチル-3-$ ブチニル)	0.038	>100
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^6, R^6, R^9, R^9 = H$; $R_5 = CH_3$; $R = 5-(1-ジメチルアミノ-2-$ プロピニル)	0.025	100
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^6, R^6, R^9, R^9 = H$; $R_5 = CH_3$; $R = 5-(1-メトキシ-2-プロピニル)$	0.0026	>100
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^6, R^6, R^9, R^9 = H$; $R_5 = CH_3$; $R = 5-(1-プロピニル)$	0.029	>100
$A_2 = CH_2$; $B = CH_2$; $R_7, R^6, R^6, R^9, R^9 = H$; $R_5 = H$; $R = 5-(1-エチニル)$	0.058	8.9

10

20

30

40

式 I の A ₂ , R ₇ , R ₅ および R が 下記である試験化合物	IC ₅₀ (μM)	
	ニコチン	キヌクリジニル ベンジレート
A ₂ = C(O); B = CH ₂ ; R ₇ , R ₈ , R ₆ , R ₉ , R ^a = H; R ₅ = CH ₃ ; R ^s = 5-(1-エチニル)	>100	>100
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ₇ , R ₈ , R ₆ , R ₉ , R ^a = H; R ₅ = CH ₃ ; R ^s = 5-(1-エチニル) ジー p-トルオイル-L-酒石酸塩	0.0026	n.d.
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ₇ , R ₈ , R ₆ , R ₉ , R ^a = H; R ₅ = CH ₃ ; R ^s = 5-(1-エチニル) ジー p-トルオイル-L-酒石酸塩	0.078	4.7
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ₇ , R ₈ , R ₆ , R ₉ , R ^a = H; R ₅ = CH ₃ ; R ^s = 下記参照*	0.0052	7.5

* R^s = 5-[1-(10-[5-(3-[1-メチル-2-ピロリジニル]

ピリジン)-デカ-1, 9-ジイニル

表の IC₅₀ 値によって示されるように、試験された化合物はそれぞれ、ラットの脳膜中のその結合部位からアセチルコリン受容体配位子を外すことができた。

例 4 1

神経伝達物質の放出

ラットの線条体の薄片からの³H-ドーパミンの放出をサカーンらの方法(J. Neurochem. 59: 245 (1992))に従って測定した。雄のスプレイク-ドゥリイ-ラット(250~300g)の頭をはね、そして線条体または嗅覚結節を低温のガラス表面上で迅速に切開した。マキルベン組織チョッパーで300μmの厚さまで切り刻んだ。再び直角に切刻んだ後、組織を分散しそして酸素化されたKreb緩衝液内で37で10分間培養した。³H-ドーパミン(40キューリー/ミリモル、マサチューセッツ州ボストンのネン・デュボン社)を添加し(50nM)そして10μMのパリグリンと0.5mMのアスコルビン酸を含有するKreb緩衝液中で30分間培養した。次に、切刻んだ組織を等分したものをブランデルスーパーフュージョン装置のチャンバー内に移し、そこで組織をWhatman GF/Bフィルター円板上に支持した。次にブランデル蠕動ポンプにより組織を0.3

1/分の一定流量で超灌流した。超灌流物をプラスチックのシンチレーション瓶内に3分毎の画分として収集し、そしてシンチレーション分光測光により放射能を推定した。最初の120分間、超灌流物を廃棄した。基準とする二つの画分を収集した後、超灌流緩衝液を、目的とする化合物を含むあるいは含まない新規な緩衝液に切換えた。実験の終了時にフィルターと組織とを取り出し、そしてシンチレーション液中に抽出した後、放射能でラベルした神経伝達物質の含有率を推定した。放射能でラベルした神経伝達物質の画分の流出を、組織の全量に対する灌流物の放射能の量として推定した。

上記したのと実質的に同じ手順に従って、目的とする化合物を含む(または含まない)緩衝液で超灌流したラットの海馬、視床および前頭葉前部の皮質の薄片から放出される³H-ノルエピネフリンの量も測定した。

10

20

30

40

50

ラットの脳の薄片からの神経伝達物質の放出に対する本発明の化合物の作用を（ニコチンの作用と比較して）研究した結果を表2に示す。表のA部に示す結果は画分の放出百分率を示した表のB部に示す結果はニコチンの応答に対する百分率として表わす。

表 2. A 部

ラットの脳の様々な領域の薄片からの、配位子で刺激された³H-神経伝達物質の試験管内放出

式Iにおいて欄内の記号が表示の ものである試験された配位子また は化合物	³ H-Dopamine 線条体	³ H-Norepinephrine 海馬	³ H-Norepinephrine 視床	³ H-Norepinephrine 前頭葉前部の皮質	³ H-Dopamine 嗅覚結節
ニコチン	1.84 ^a	6.19 ^b	1.83 ^a	2.32 ^b	5.61 ^a
A = CH ₂ ; B = CH ₂ ^{6a} ; R ₁ ⁷ , R ₂ ⁸ , R ₃ ⁹ , R ₄ ¹⁰ , R ₅ ¹¹ = H; R ₆ ¹² = CH ₃ ; R ₇ ¹³ = 4-ピフェニル (300 μM)	2.2	2.9	1.1	3.4	6.3
A = CH ₂ ; B = CH ₂ ^{6a} ; R ₁ ⁷ , R ₂ ⁸ , R ₃ ⁹ , R ₄ ¹⁰ , R ₅ ¹¹ = H; R ₆ ¹² = CH ₃ ; R ₇ ¹³ = 3-クロロ-4- ヒドロキシフェニル (300 μM)	8.34	2.5	3.23	2.94	11.4
A = CH ₂ ; B = CH ₂ ^{6a} ; R ₁ ⁷ , R ₂ ⁸ , R ₃ ⁹ , R ₄ ¹⁰ , R ₅ ¹¹ = H; R ₆ ¹² = CH ₃ ; R ₇ ¹³ = 4-メチルフェニル (300 μM)	0.74	0.52	0.31	試験せず	1.0
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ^{6a} ; R ₁ ⁷ , R ₂ ⁸ , R ₃ ⁹ , R ₄ ¹⁰ , R ₅ ¹¹ = H; R ₆ ¹² = CH ₃ ; R ₇ ¹³ = 4-メトキシフェニル (300 μM)	2.1	0.99	0.52	1.04	4.0
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ^{6a} ; R ₁ ⁷ , R ₂ ⁸ , R ₃ ⁹ , R ₄ ¹⁰ , R ₅ ¹¹ = H; R ₆ ¹² = CH ₃ ; R ₇ ¹³ = 4-ヒドロキシフェニル (300 μM)	3.73	3.03	2.3	3.16	6.62

10

20

30

40

50

式 I において欄内の記号が表示の ものである試験された配位子また は化合物	³ H-Dopamine 線条体	³ H-Norepinephrine 海馬	³ H-Norepinephrine 視床	³ H-Norepinephrine 前頭葉前部の皮質	³ H-Dopamine 嗅覚結節
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ⁶ ; R ₇ , R ₈ , R ₉ , R ₁₀ = H; R ₅ = CH ₃ ; R ₃ = 8-クロロフェニル (300 μM)	2.0	1.45	1.48	1.7	3.25
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ⁶ ; R ₇ , R ₈ , R ₉ , R ₁₀ = H; R ₅ = CH ₃ ; R ₃ = 4-フルオロフェニル (300 μM)	1.96	0.58	0.9	1.23	2.68
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ⁶ ; R ₇ , R ₈ , R ₉ , R ₁₀ = H; R ₅ = CH ₃ ; R ₃ = エチニル (300 μM)	2.56	0.69	0.31	0.97	6.68
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ⁶ ; R ₇ , R ₈ , R ₉ , R ₁₀ = H; R ₅ = CH ₃ ; R ₃ = 3-フルオロ-4- ヒドロキシフェニル (300 μM)	3.33	1.47	試験せず	1.14	7.07
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ⁶ ; R ₇ , R ₈ , R ₉ , R ₁₀ = H; R ₅ = CH ₃ ; R ₃ = 8-フルオロ-4- メトキシフェニル (300 μM)	3.1	0.73	1.75	2.0	2.3

^a ニコチン濃度は 100 μM であった。

^b ニコチン濃度は 300 μM であった。

表2. B部

配位子で刺激された神経伝達物質の放出データ

試験した配位子または化合物	ニコチンの応答百分率 ^a	
	³ H-ドーパミン 線条体	³ H-ノルエピネフリン 海馬
ニコチン	100 (10 μ M)	100 (300 μ M)
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ₇ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁹ , R ^{9a} = H; R ₅ = CH ₃ ; R ⁵ = 5-(3-(1-ヒドロキシ-2- プロピニル))	156.8	39.0
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ₇ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁹ , R ^{9a} = H; R ₅ = CH ₃ ; R ⁵ = 5-(3-(2-ヒドロキシ-3- ブチニル))	98.0	30.5
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ₇ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁹ , R ^{9a} = H; R ₅ = CH ₃ ; R ⁵ = 5-(3-(2-ヒドロキシ-3- ブチニル))	100.0	36.3
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ₇ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁹ , R ^{9a} = H; R ₅ = CH ₃ ; R ⁵ = 5-(1-ペンチニル)	27.7	測定せず
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ₇ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁹ , R ^{9a} = H; R ₅ = CH ₃ ; R ⁵ = 5-(4-(2-ヒドロキシ-2- メチル-3-ブチニル))	118.3	18.3
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ₇ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁹ , R ^{9a} = H; R ₅ = CH ₃ ; R ⁵ = 5-(3-(1-ジメチルアミノ-2- プロピニル))	235.2	測定せず
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ₇ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁹ , R ^{9a} = H; R ₅ = CH ₃ ; R ⁵ = 5-(3-(1-メトキシ-2- プロピニル))	61.7	7.4
A ₂ = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ₇ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁹ , R ^{9a} = H; R ₅ = H; R ⁵ = 5-(1-エチニル)	61.7	13.4

10

20

30

40

試験した配位子または化合物	ニコチンの応答百分率 ^a	
	³ H-ドーパミン 線条体	³ H-ノルエピネフリン 海馬
$A_2 = CH_2; B = CH_2;$ $R_7, R^4, R^6, R^8, R^9 = H;$ $R_5 = CH_3;$ $R^5 = 5-(1-エチニル)ジ-p-$ トルオイル-L-酒石酸塩	155 ^b	17.4
$A_2 = CH_2; B = CH_2;$ $R_7, R^4, R^6, R^8, R^9 = H;$ $R_5 = CH_3;$ $R^5 = 5-(1-エチニル)ジ-p-$ トルオイル-D-酒石酸塩	33	3.7

^a 特記ないかぎり化合物はすべて 300 μM で試験した。

^b ニコチンの濃度は 300 μM であった。

例 4 2

パーキンソン病の 6 - ヒドロキシドーパミン傷害モデル

パーキンソン病に対する実験的研究方法として、ラットにおいてニューロトキシン 6 - ヒドロキシドーパミン (6 - OHDA) を用いる、脳ドーパミン経路の選択的傷害を用いることができる。黒色線条体の (nigrostriatal) ドーパミン径路を半側的に障害すると、姿勢の非対称性が誘発され、それはドーパミンリリーサーまたはドーパミンアゴニストによって動物を賦活する時に旋回の形で顕著になる。無傷の終神経からのドーパミンのシナプス前放出を誘発するアンフェタミンまたは他の刺激性薬物を投与すると、ラットは傷害に対して同側の方法に旋回する。対照的にアポモルフィンのようなシナプス後ドーパミン受容体アゴニストをラットに注射すると、傷害された側に過敏性のドーパミン受容体が生成するのでラットは対側方向に旋回する。従って、ドーパミン発生剤に活性があるかどうか疑わしい場合にそれを決定しそしてこのような作用がシナプス前なのかシナプス後なのかを区別するのに 6 - OHDA モデルを用いることができる。

6 - ヒドロキシドーパミンで脱神経されたラットの旋回挙動に対する本発明の化合物の作用を、アンダーステットおよびアンブットノットの Brain Res. 24 : 485 ~ 493 (1970) に記載の手順に従って評価した。6 - OHDA 法には体重 170 ~ 200 g の雄のスプレイグ - ドウリーラット (Zivic Miller) を用いた。6 - OHDA (8.0 μg) を一つのサブスタンスニアグラ (substantia nigra) に半側定位固定注射することにより、黒色線条体ドーパミンの上向径路を傷害した。すべての 6 - OHDA の注射に先立って、サブスタンスニアグラ内に 6 - OHDA を輸液するための定位固定外科手術を実施する約 30 分前にデスメチルイミプラミン (250 mg/kg i.p.) およびパリグリリン (75 mg/kg i.p.) を注射した。1 週間かかって外科手術から回復した後、アポモルフィン (0.2 mg/kg, s.c.) に対する試験動物の応答を知ることにより、傷害の有効性を確認した。30 分あたり最低 80 回の対側旋回をする (6 - OHDA 傷害の後、ドーパミン欠乏率が 80 ~ 90 % より高いという徴候) ラットのみを使用した。2 週間後、旋回の数および向きを記録する自動ロトメータ (rotometer) 装置を用い、選定したラットを本発明の化合物および対照用化合物によって試験した。誘発された旋回 (薬物の作用に対して特異的である) を自発的 (非特異的) 旋回から弁別するため、下記の手順を採用し、各々のラットをその対照物として用いた。

ラットを、馴らすために 15 分間ロトメータ装置内におき、ベヒクルを皮下に投与し、1

10

20

30

40

50

時間にわたってラットの旋回を記録し、次いで試験化合物をs.c.投与しそして再び1時間にわたって旋回を記録した。次に、ベヒクルによって誘発される同側旋回数を試験化合物によって誘発される同側旋回数と比較した。Studentのt試験(対になったもの)を用いてデータの統計分析を実施した。

このような研究の一つの結果を表IIIに示す。結果は1時間あたりの同側旋回の対照物との差の百分率として示す。試験化合物について対側旋回は認められなかった。

表 3

黒色線条体ドーパミン径路の半側6-ヒドロキシ

ドーパミン傷害によるラットの旋回の誘発

試験配位子または化合物	対照との差 ^a 、%
ニコチン (1 mg/kg 塩, s.c.)	+357
アンフェタミン (1 mg/kg 塩基, s.c.)	+487
化合物 I (20 mg/kg), ただし A ₂ = CH ₂ , B = CH ₂ ^{6a} R ₇ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁹ , R ^{9a} = H R ₅ = CH ₃ R ⁷ = エチニル	+406
化合物 I (20 mg/kg), ただし A ₂ = CH ₂ , B = CH ₂ ^{6a} R ₇ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁹ , R ^{9a} = H R ₅ = CH ₃ R ⁷ = 3-フルオロ-4-メトキシフェニル	-3
化合物 I (20 mg/kg), ただし A ₂ = CH ₂ , B = CH ₂ ^{6a} R ₇ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁹ , R ^{9a} = H R ₅ = CH ₃ R ⁷ = 3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル	-40
化合物 I (20 mg/kg), ただし A ₂ = CH ₂ , B = CH ₂ ^{6a} R ₇ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁹ , R ^{9a} = H R ₅ = CH ₃ R ⁷ = 3-クロロフェニル	+62

^a n = 1群あたり6~18匹のラット

表3に示すように本発明の化合物は傷害された側に向う旋回を著るしく誘発するであろう。旋回方向は、脳の傷害されていない側の残存するドーパミン神経末端からのドーパミンの放出が増加したことを示唆する。これらのデータはラットの線条体の薄片からの³H-ドーパミンの試験管内放出と合致する(例4.1参照)。

例 4.3

運動活性試験

ラットの移動活性に対する本発明の化合物の作用は、オネイルらのPsychopharmacology 104:343~350(1991)に記載の方法を用いて評価した。この試験は、一般的運動活性に対するある化合物の主要な作用を評価するために使用できる。移動活性の減少は動物に対する潜勢的な鎮静作用を示し、一方移動活性の増大は動物に対する刺激作用を示す。

10

20

30

40

50

本発明の化合物を投与の直後に、光電管檻内で2時間にわたってラット（雄のスプレイグードゥリイ（Harlan）、体重200～250g）の移動活性を測定した。試験日に先立ち、動物を試験環境に馴らすために動物を活動檻内に3時間入れた。試験日に動物を光電管檻に入れ、次いで1.5時間後に化合物を注射した。

光電管檻は長軸を横断する4本の赤外線ビームのある標準的な齧歯動物用の檻（30cm×20cm×40cm）であった。動物は、動機付的な何らかの拘束下ではなく、自由に動き回った。一つの赤外線ビームから他の一つのビームへの移動（歩行）は「交差」と称し、同一のビームの連続的な遮断（垂直の動きおよび毛づくろいのような他の動き）は「一般的活動」と称した。

このような研究の一つの結果を表4に示す。結果は注射後の二つの時間、0～60分および60～120分についての対照値（つまり塩水の注射）との差の百分率として示す。 10

表 4

本発明の種々の化合物を用いる運動活性の

試験した配位子または化合物	一般的活動* (ビームの遮断)		歩行* (交差)	
	0-60分	60-120分	0-60分	60-120分
ニコチン (1 mg/kg 塩, B.C.)	+27%	+71%	+169%	+163%
アンフェタミン (0.5 mg/kg 塩, B.C.)	+1112%	+456%	+2598%	+1217%
化合物 I ^b ただし A = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ² , R ⁴ , R ⁶ , R ⁸ , R ¹⁰ = H; R ⁷ = CH ₃ ; R ⁵ = 4-ピフェニル	-17%	+98	-9%	+73%
化合物 I ^b ただし A = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ² , R ⁴ , R ⁶ , R ⁸ , R ¹⁰ = H; R ⁷ = CH ₃ ; R ⁵ = フェニルエチニル	+3%	-11%	+7%	-16%
化合物 I ^b ただし A = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ² , R ⁴ , R ⁶ , R ⁸ , R ¹⁰ = H; R ⁷ = CH ₃ ; R ⁵ = 3-フルオロ-4- ヒドロキシフェニル	+63%	+26%	+49%	-14%
化合物 I ^b ただし A = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ² , R ⁴ , R ⁶ , R ⁸ , R ¹⁰ = H; R ⁷ = CH ₃ ; R ⁵ = 4-メトキシフェニル	+83%	+22%	+58%	+31%
化合物 I ^b ただし A = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ² , R ⁴ , R ⁶ , R ⁸ , R ¹⁰ = H; R ⁷ = CH ₃ ; R ⁵ = 4-ヒドロキシフェニル	96%	+7%	+74%	+110%
化合物 I ^b ただし A = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ² , R ⁴ , R ⁶ , R ⁸ , R ¹⁰ = H; R ⁷ = CH ₃ ; R ⁵ = 3-クロロフェニル	+70%	+220%	+48%	+268%
化合物 I ^b ただし A = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ² , R ⁴ , R ⁶ , R ⁸ , R ¹⁰ = H; R ⁷ = CH ₃ ; R ⁵ = エチニル	+509%	+628%	+631%	+1252%

10

20

30

40

試験した配位子または化合物	一般的活動 ^a (ビームの遮断)		歩 行 ^a (交 差)	
	0-60 分	60-120 分	0-60 分	60-120 分
化合物 I ^b ただし A = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ² , R ⁴ , R ⁶ , R ⁸ , R ¹⁰ = H; R ⁷ = CH ₃ ; R ⁹ = 4-フルオロフェニル	+95%	+173%	+21%	+14%
化合物 I ^b ただし A = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ² , R ⁴ , R ⁶ , R ⁸ , R ¹⁰ = H; R ⁷ = CH ₃ ; R ⁹ = 3-フルオロ-4- メトキシフェニル	+78%	+202%	+58%	+268%
化合物 I ^b ただし A = CH ₂ ; B = CH ₂ ; R ² , R ⁴ , R ⁶ , R ⁸ , R ¹⁰ = H; R ⁷ = CH ₃ ; R ⁹ = 3-クロロ-4- ヒドロキシフェニル	+68%	-17%	+63%	-36%

^a n = 1 群あたり 8 匹の動物。ただしアンフェタミンの群については n = 3

^b 投与量は 20 mg/kg、s. c.

本発明をそのいくつかの好ましい態様に関して詳述してきたが、変改および変更は本明細書に記載しそして特許請求する発明の趣意および範囲内にあることが了解されよう。

10

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14

(74)代理人

弁理士 長沼 暉夫

(74)代理人

弁理士 小堀 貞文

(72)発明者 マクドナルド, イアン エイ.

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サン ディエゴ, シャッドウェル プレース 4
7 2 2

(72)発明者 ウィッテン, ジェフリー ピー.

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サン ディエゴ, ガンストン コート 4 9 6 6

(72)発明者 コスフォード, ニコラス ディー.

アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州サン ディエゴ, マティナル ロード 1 7 4 4
2, アpartment 4 5 3 2

審査官 今村 玲英子

(56)参考文献 特開平06 - 009397 (JP, A)
 特開平06 - 024984 (JP, A)
 特開平03 - 145488 (JP, A)
 特開平02 - 000179 (JP, A)
 特開昭62 - 228071 (JP, A)
 国際公開第93 / 019062 (WO, A1)
 国際公開第92 / 019618 (WO, A1)
 国際公開第92 / 017476 (WO, A1)
 米国特許第04826835 (US, A)