

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-700

(P2016-700A)

(43) 公開日 平成28年1月7日(2016.1.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
C O 7 D 413/04 (2006.01)	C O 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 33 頁) 最終頁に続く		

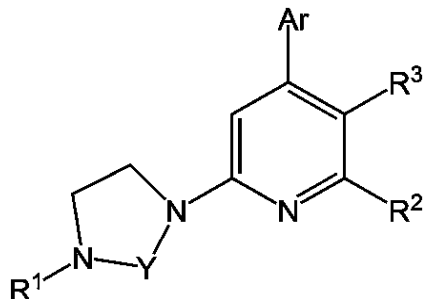
(21) 出願番号	特願2014-120337 (P2014-120337)	(71) 出願人	000001926
(22) 出願日	平成26年6月11日 (2014.6.11)		塩野義製薬株式会社
			大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
		(74) 代理人	100103230
			弁理士 高山 裕貢
		(72) 発明者	鈴木 秀幸
			東京都板橋区徳丸六丁目 1 3 番 2 2 号 サ
			ン・ヒルズ徳丸 1 O 8 号
		F ターム (参考)	4C063 AA01 AA03 BB02 CC45 CC59
			CC92 DD12 DD14 EE01
			4C086 AA01 AA02 AA03 BC58 BC75
			GA01 GA04 GA07 GA08 GA09
			MA01 MA04 NA14 ZA12 ZA18

(54) 【発明の名称】 2-アミノ置換ピリジン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】抗精神病薬剤、抗不安剤、または脳機能改善剤等の医薬の有効成分等に有用な 2-アミノ置換ピリジン誘導体の提供。

【解決手段】式 (I) で表される化合物、又はその生理学的に許容される塩。



(I) [Arは複数置換／未置換のアリール基又はヘテロアリール基；前記置換基は、同一又は異なってH、ハロゲン原子、アルキル基等；R¹～R³は同一又は異なってH、アルキル基等；Yはオキシエチレン基 (-OCH₂CH₂-)、アザエチレン基 (-N(-R⁴)CH₂CH₂-)、又はアザエチレン基が酸化された置換基 (-N=CHCH₂-)；R⁴はH、アルキル基等]

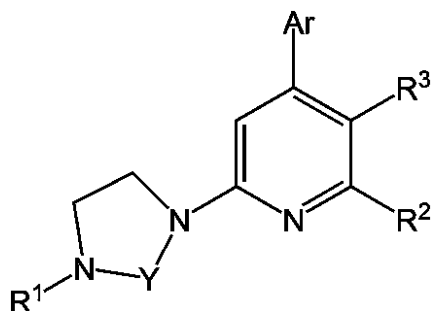
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の一般式（I）：

【化 1】



（I）

10

（式中、Arは複数置換していてもよいアリール基又はヘテロアリール基を意味し、その置換していてもよい置換基は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、低級アルキル基が置換したシリル基等のヘテロ元素置換基を意味する。R¹は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、（シクロアルキル）アルキル基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、置換していてもよいアリールアルキル基、アシルオキシアルキル基、アルカノイルアルキル基、置換基していてもよいアリールカルボニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換基していてもよいアリール基、ヘテロアリール基又はアシル基を意味し、R²およびR³は、同一又は異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、（シクロアルキル）アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシアルキル基、置換していてもよいアリールアルキル基、アルカノイルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基を意味する。R²とR³は炭素で連結していてもよく、その結合形式として飽和、不飽和は問わない。Yは、オキシエチレン基（-OCH₂CH₂-）、アザエチレン基（-N(-R⁴)CH₂CH₂-）、またはアザエチレン基が酸化された置換基（-N=CHCH₂-）を意味し、その置換の向きは問わない。R⁴は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、（シクロアルキル）アルキル基、アルキル基またはハロゲン原子が置換していてもよいアリールアルキル基、アシルオキシアルキル基、アルカノイルアルキル基、アルキル基またはハロゲン原子が置換していてもよい（アリールカルボニル）アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキル基またはハロゲン原子が置換していてもよいアリール基、ヘテロアリール基又はアシル基を示す）で表される化合物、又はその生理学的に許容される塩。

20

30

【請求項 2】

Arは4-フロロフェニル基、4-フロロ-2-メチルフェニル基、4-フロロ-2-メチルフェニル基、又は4-フロロフェニル基を示し；R¹はメチル基、又はエチル基を示し；R²は水素原子でR³はトリフロロメチル基、又はR²とR³の間が6つのメチレン基を介して結合したの縮合環を示し；Yはオキシメチレン基、又はアザエチレン基が酸化された置換基である上記の化合物、又はその塩。

40

【請求項 3】

請求項 1 に記載の一般式（I）で表される化合物又は生理学的に許容される塩を有効成分として含む医薬。

【請求項 4】

精神病、うつ病の予防及び／又は治療のために用いる請求項 3 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ドーパミンD₂受容体あるいはセロトニン5-HT_{2A}受容体に対する強い拮抗作用を

50

有する新規な 2-アミノ置換ピリジン誘導体及びそれを有効成分として含有する新規医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

中枢神経系への薬理活性を示すピリジン誘導体は数多く知られている。例えば、欧州特許第 4 6 2 6 3 8 号公報には、数種類の(6-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)ピペラジン誘導体が、セロトニン5-HT_{1A}受容体結合親和性を有すると開示されている。また、国際公開特許第 0 2 5 1 9 号には、いくつかの(6-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)ピペラジン誘導体が、ドーパミンD₃受容体阻害作用を有することが記載されている。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】 欧州特許EP 1991/0462638 A1

【特許文献 2】 国際公開WO 1996/02519

【特許文献 3】 特開昭62-103065

【特許文献 4】 特開平03-007257

【特許文献 5】 特開平04-103572

【特許文献 6】 特開平06-041079

【特許文献 7】 特開平06-100556

【特許文献 8】 特開平07-196647

20

【特許文献 9】 特開平10-072439

【特許文献 10】 米国特許US 2002/123490 A1

【特許文献 11】 欧州特許EP 2010/2208729 A1

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献 1】 Eur. J. Org. Chem., 18, pp. 3793-3798, 2004

【非特許文献 2】 J. Am. Chem. Soc., 75, pp. 4920, 1953

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

30

本発明の課題は、医薬の有効成分などに有用な 2-アミノ置換ピリジン誘導体を提供することにある。より具体的には、本発明の課題は、抗精神病薬剤、抗不安剤、または脳機能改善剤等の医薬の有効成分などに有用な 2-アミノ置換ピリジン誘導体を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

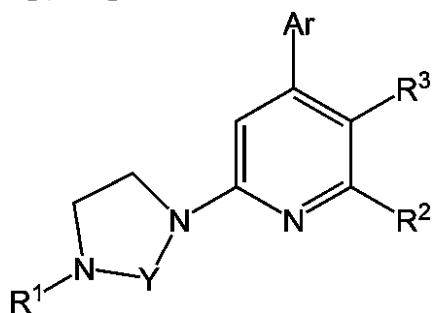
近年、抗精神病薬として、錐体外路症状などの副作用が低減されたりスベリドンやアリピプラゾール、プロナンセリンなどに代表される非定型抗精神病薬が用いられるようになってきた。これらの薬剤は、幻覚、妄想のような陽性症状のみならず、自閉、感情鈍麻等の陰性症状に対しても有効であるという特徴を持つ。本発明者は、より効果的に中枢神経系に作用する薬物を提供すべく鋭意研究を行ったところ、さらに顕著なドーパミンD₂受容体およびセロトニン5-HT_{2A}受容体結合親和性を示し、より有効な抗精神病薬剤、抗不安剤、または脳機能改善剤等としての用途が期待されるヘテロ 7 員環置換型の 2-アミノ置換ピリジン誘導体を見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

40

【0007】

すなわち、本発明により、下記の一般式 (I) :

【化 1】



(I)

10

(式中、Arは複数置換していてもよいアリール基又はヘテロアリール基を意味し、その置換していてもよい置換基は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、低級アルキル基が置換したシリル基等のヘテロ元素置換基を意味する。R¹は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、(シクロアルキル)アルキル基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、置換していてもよいアリールアルキル基、アシルオキシアルキル基、アルカノイルアルキル基、置換基していてもよいアリールカルボニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換基していてもよいアリール基、ヘテロアリール基又はアシル基を意味し、R²およびR³は、同一又は異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、(シクロアルキル)アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシアルキル基、置換していてもよいアリールアルキル基、アルカノイルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基を意味する。R²とR³は炭素で連結していてもよく、その結合形式として飽和、不飽和は問わない。Yは、オキシエチレン基(-OCH₂CH₂-)、アザエチレン基(-N(-R⁴)CH₂CH₂-)、またはアザエチレン基が酸化された置換基(-N=CHCH₂-)を意味し、その置換の向きは問わない。R⁴は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、(シクロアルキル)アルキル基、アルキル基またはハロゲン原子が置換していてもよいアリールアルキル基、アシルオキシアルキル基、アルカノイルアルキル基、アルキル基またはハロゲン原子が置換していてもよい(アリールカルボニル)アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキル基またはハロゲン原子が置換していてもよいアリール基、ヘテロアリール基又はアシル基を示す)で表される化合物、又はその生理学的に許容される塩が提供される。

20

30

【0008】

本発明の好ましい態様によれば、Arは4-フロロフェニル基、4-フロロ-2-メチルフェニル基、4-フロロ-2-メチルフェニル基、又は4-フロロフェニル基を示し；R¹はメチル基、又はエチル基を示し；R²は水素原子でR³はトリフロロメチル基、又はR²とR³の間が6つのメチレン基を介して結合したの縮合環を示し；Yはオキシメチレン基、又はアザエチレン基が酸化された置換基である上記の化合物、又はその塩が提供される。

【0009】

別の観点からは、本発明により、上記一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬が提供される。

40

この発明の好ましい態様によれば、精神病、うつ病の予防及び／又は治療のために用いる上記の医薬が提供される。

【0010】

また、上記医薬の製造のための上記一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の使用；ヒトを含む哺乳類動物の疾病、好ましくは精神病の予防及び／又はその治療方法であって、上記一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の予防及び／又は治療有効量を、ヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

【発明の効果】

50

【0011】

本発明の化合物は、ドーパミンD₂受容体やセロトニン5-HT_{2A}受容体に対し強い拮抗作用を有し、例えば抗精神病薬剤、抗不安剤または脳機能改善剤の有効成分として有用である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

R¹は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、(シクロアルキル)アルキル基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、置換していてもよいアリールアルキル基、アシルオキシアルキル基、アルカノイルアルキル基、置換基していてもよいアリールカルボニルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換基していてもよいアリール基、又はアシル基を示す。本明細書においてアルキル基の用語は直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状、又はそれらの組み合わせからなるアルキル基を包含する。アルキル基の炭素原子数は特に限定されないが、例えば1~16個、好ましくは1~8個、特に好ましくは1~4個程度である。アリール基としてはフェニル基やナフチル基のほか、環構成ヘテロ原子を1個以上含むアリール基、すなわちピリジル基やピリミジル基、ピラジル基、チエニル基、インドリル基、フラニル基などを挙げることができる。アルケニル基は直鎖状、分岐鎖状、環状、又はそれらの組み合わせからなるアルケニル基を包含する。アルケニル基の炭素原子数は特に限定されないが、例えば2~16個、好ましくは2~8個、特に好ましくは2~4個程度である。アルケニル基に含まれる二重結合の数は、例えば1~3個、好ましくは1又は2個、特に好ましくは1個程度である。アルキニル基についても、二重結合が三重結合に変わる以外は、アルケニル基の記述に準ずる。R¹としては、直鎖状の炭素数1~4個のアルキル基が特に好ましい。

10

20

【0013】

R²およびR³は、同一又は異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、(シクロアルキル)アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシアルキル基、置換していてもよいアリールアルキル基、アルカノイルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基を意味し、R²とR³は1から16個のメチレン基を介して連結していてもよく、そのメチレン基は置換基を有していてもよい。R²およびR³が示すアルキル基の炭素原子数は特に限定されないが、例えば1~15個、好ましくは1~10個、さらに好ましくは1~5個、特に好ましくは1~4個程度である。R²としてトリフロロメチル基、R³として水素原子が置換している場合が本発明で特に好ましい態様であり、R²およびR³が4~6個のメチレン基を介して連結している場合もまた好ましい態様である。

30

【0014】

Yは、オキシエチレン基(-OCH₂CH₂-)、アザエチレン基(-N(-R⁴)CH₂CH₂-)、またはアザエチレン基が酸化された置換基(-N=CHCH₂-)を意味し、その置換の向きは問わない。また各メチレン鎖部に置換基を有していてもよい。より好ましい態様としては、オキシエチレン基、若しくはアザエチレン基が酸化された置換基である。アザエチレン基中の置換基R⁴としてより好ましい態様は、炭素数1~6個のアルキル基である。

【0015】

一般式(I)で表される化合物は酸付加塩又は塩基付加塩を形成する場合がある。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩などの有機酸塩などを用いることができるが、これらに限定されることはない。塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。これらの塩のうち、生理学的に許容される塩は本発明の化合物を医薬の有効成分として用いる場合に好ましい。

40

【0016】

さらに、一般式(I)で表される化合物において、水素原子の一部または全部が重水素で置換されていてもよい。例えば、佐治木らの手法(Sajiki et al., Tetrahedron Letters, 46, pp. 6995-6998, 2005; 有機合成化学協会誌, 65, pp. 1179-1189, 2007年)に従

50

ってパラジウム炭素などの金属触媒及び重水などの重水素化溶媒の存在下、少量の水素分子 (H_2) を作用させることで水素原子 (軽水素) を重水素に置換することができる。反応は、例えば室温～180℃程度の温度で数時間から数日間行えばよい。重水素化された化合物の構造及び重水素による置換位置は、 ^1H -NMRおよび ^{13}C -NMRにより容易に確認することができる。重水素化率は特に制限されないが、例えば90%以上、好ましくは95%以上、さらに好ましくは98%以上であり、上記反応を必要に応じて適宜繰り返すことにより、さらに重水素化率を高めた化合物を製造することができる。

【0017】

一般式 (I) で表される本発明の化合物は、市販または文献既知の適宜の出発原料を用い、本明細書の実施例に具体的に示した方法により合成することができる。類似化合物の合成法としては、例えばプロナンセリン及びその類縁体の合成方法 (米国特許US 2002/1234 90 A1) を一部、参照することもできる。

10

【0018】

一般式 (I) で表される本発明の化合物の用途は特に限定されないが、例えば医薬の有効成分として使用することができる。医薬の用途としては、例えば、統合失調症、うつ病、躁病、その他の精神疾患の予防及び／又は治療などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

【0019】

一般式 (I) で表される本発明の化合物又は生理学的に許容されるその塩を医薬として用いる場合には、医薬として上記化合物又は生理学的に許容されるその塩、あるいはそれらの水和物や溶媒和物をそのままヒトを含む哺乳類動物に投与してもよいが、好ましくは、当業者周知の方法によって製造可能な経口用あるいは非経口用の医薬組成物として投与することができる。経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、座剤、吸入剤、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤、経皮吸収剤、又は経粘膜吸収剤等を挙げることができる。

20

【0020】

これらの医薬組成物の製造には、当業者に利用可能な1種又は2種以上の製剤用添加物を用いることができる。製剤用添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができるが、これらは医薬組成物の形態に応じて当業者が適宜選択することができ、2種以上を組み合わせ用いてもよい。医薬の投与量は特に限定されず、患者の体重や年齢、疾患の種類や症状、投与経路など通常考慮すべき種々の要因に応じて、適宜増減することができる。例えば、経口投与の場合には、成人一日あたり0.001～10,000 mg程度の範囲で用いることができる。

30

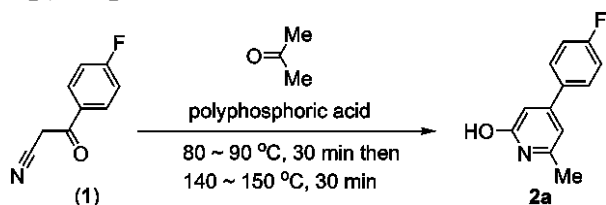
【実施例】

【0021】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は、以下の実施例に限定されることはない。本発明はこれら実施例等に限定されるものではない。なお、合成した各化合物の同定はNMRスペクトル、MSスペクトル等によりおこなった。

40

【化2】



【0022】

4-(4-フロロフェニル)-6-メチルピリジン-2-オール2aの合成

100 mLナスフラスコに市販のp-フロロベンゾイルアセトニトリル(1) (3.2898 g, 20.16 m

50

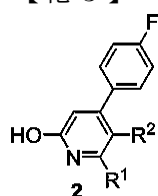
mol)およびポリリン酸 (20 mL)を入れて懸濁液とした。これにアセトン (2.4177 g, 41.63 mmol)を加え、80から90 °Cにて30 分間攪拌し、140から150 °Cにて30分間攪拌した。氷水(100 mL)を入れたビーカーに反応液を注ぎ込み、炭酸ナトリウム粉末を加えて注意深く中和したのちクロロホルムで4回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルから再結晶すると、化合物2a (2.2037 g, 10.84 mmol, 54%)が得られた。

2a: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.44 (3H, s, CH_3), 6.30 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.15 (2H, t, J = 8.5 Hz), and 7.57 (2H, dd, J = 5.2, 8.5 Hz).

【0023】

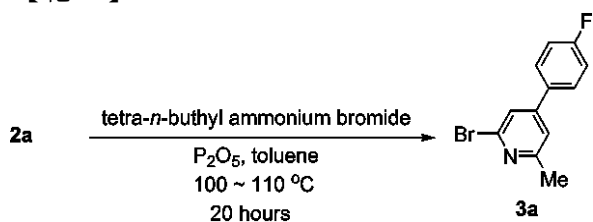
実施例22と同様の方法により、次表の化合物2が合成された。各化合物のHR-EI-MSデータおよび化合物1からの収率を示す。

【化3】



Compd. No	R ¹	R ²	HR-EI-MS data	Yield
2b			m/z : 245.1215 (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FNO}$: 245.1216)	37%
2c			m/z : 217.0906 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}$: 217.0903)	88%
2d			m/z : 231.1061 (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FNO}$: 231.1059)	84%
2e			m/z : 245.1216 (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FNO}$: 245.1216)	44%
2f			m/z : 259.1371 (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FNO}$: 259.1372)	23%

【化4】



【0024】

2-ブロモ-4-(4-フロロフェニル)-6-メチルピリジン3aの合成

300 mLナスフラスコに化合物2a (2.2037 g, 10.84 mmol)およびトルエン(60 mL)を入れて懸濁液とした。五酸化ニリン(5.5219 g, 38.90 mmol)およびテトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド(5.2944 g, 16.42 mmol)を加えて100から110 °Cにて20時間攪拌した。室温にまで冷却後、水(50 mL)を加え、酢酸エチルで6回抽出して飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

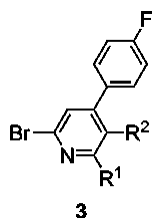
グラフィー (BW-200, 50 g, eluent; 5%→10%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、化合物3a (2.0283 g, 7.622 mmol, 70%)を得た。

3a: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.59 (3H, s, CH_3), 7.17 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, s), 7.46 (1H, s), and 7.56 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).; LRMS m/z 265 (M^+ ; 61%), 267 (53), 186 (100), 171 (34), and 159 (38).

【0025】

実施例24と同様の方法により、次表の化合物3が合成された。各化合物のHR-EI-MSデータおよび対応する化合物2からの収率を示す。

【化5】



Compd No	R ¹	R ²	HR-EI-MS data	Yield
3b		--H	m/z : 307.0381 (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrFN}$: 307.0372)	75%
3c		--Me	m/z : 279.0060 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrFN}$: 279.0059)	36%
3d		--Et	m/z : 293.0220 (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrFN}$: 293.0215)	71%

10

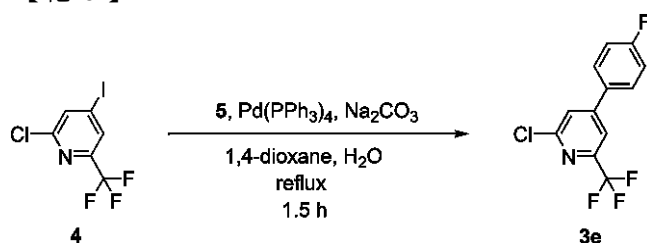
20

30

40

50

【化6】



【0026】

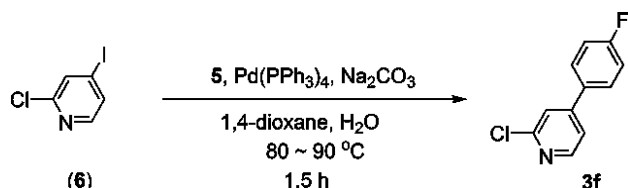
2-クロロ-4-(4-フロロフェニル)-6-(トリフロロメチル)ピリジン3eの合成

100 mLナスフラスコに、文献既知 (Eur. J. Org. Chem., 18, pp. 3793-3798, 2004) の2-クロロ-4-ヨード-6-トリフロロメチルピリジン(4) (1.0823 g, 3.520 mmol)および4-フロロフェニルボロン酸(5) (516.8 mg, 3.694 mmol)を入れて1,4-ジオキサン(8 mL)および H_2O (4 mL)に溶かし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (316.8 mg, 0.274 mmol)および炭酸ナトリウム(1.0958 g, 10.34 mmol)を加えて1.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、水(20 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(B

W-200, 20 g, eluent; 5%→10%→30%ベンゼン/n-ヘキサン)で精製して化合物3e (0.8706 g, 3.159 mmol, 90%)を得た。また、エタノールから再結晶することにより、無色針状晶を得た。

3e: colorless needdles; Mp 119-120 °C (EtOH); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.23 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz), 7.68 (1H, s), and 7.77 (1H, s); LRMS (ESI+) m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClF}_4\text{N}$ 276.0, found 276.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【化 7】



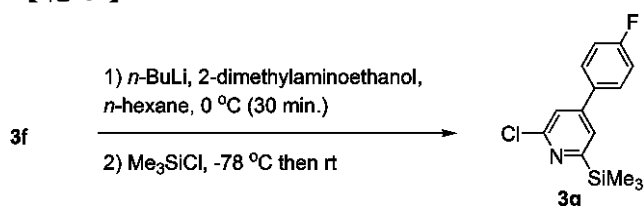
【 0 0 2 7 】

2-クロロ-4-(4-フロロフェニル)ピリジン3fの合成

100 mLナスフラスコに市販の2-クロロ-4-ヨードピリジン(6) (2.4088 g, 10.06 mmol)および4-フロロフェニルボロン酸(5) (1.4635 g, 10.46 mmol)を入れて1,4-ジオキサン (20 mL)および水(10 mL)に溶かし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (585.5 mg, 0.507 mmol)および炭酸ナトリウム(3.2011 g, 30.20 mmol)を加えて80から90 °Cにて1.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水(30 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 40 g, eluent; 3%→5%→10%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製して化合物3fが主成分の残渣を得た。これをベンゼン/n-ヘキサンから再結晶すると、無色針状晶の化合物3f (1.8034 g, 8.686 mmol, 86%)が得られた。また、エタノールから再結晶することにより、無色針状晶を得た。

3f: colorless neddle; Mp 138-139 °C (EtOH); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.19 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.7, 5.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz), and 8.42 (1H, d, J = 5.2 Hz); LRMS (ESI+) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClFN}$ 208.0, found 208.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【化 8】



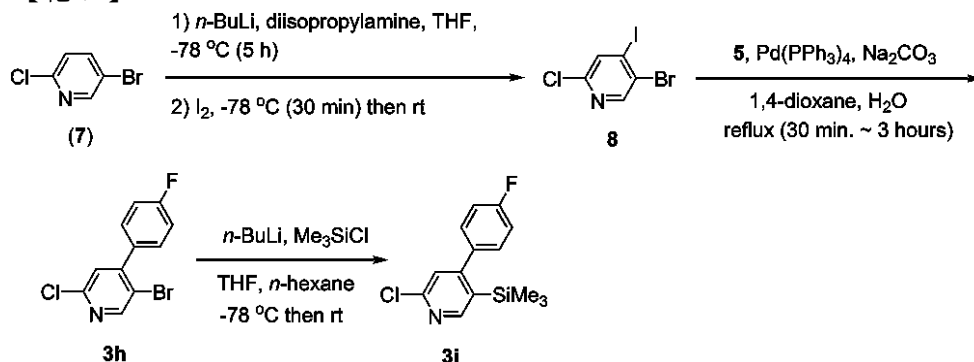
【 0 0 2 8 】

2-クロロ-4-(4-フロロフェニル)-6-(トリメチルシリル)ピリジン3gの合成

100 mLナスフラスコに2-ジメチルアミノエタノール(0.6492 g, 7.283 mmol)および無水n-ヘキサン(5 mL)を入れてアルゴン置換した。0 °Cにて、n-ブチルリチウム(1.58 M n-ヘキサン溶液; 9.2 mL, 14.54 mmol)をゆっくりと滴下したのち、同温にて30分間攪拌した。-78 °Cにて無水THF (15 mL)に溶かした化合物3f (506.7 mg, 2.440 mmol)をゆっくりと滴下して同温にて30分間攪拌した。同温にて無水THF (15 mL)に溶かしたクロロトリメチルシラン(1.0722 g, 9.869 mmol)を滴下し、ゆっくりと室温に戻しながら1時間攪拌した。0 °Cにて水(40 mL)を加え、ジエチルエーテルで3回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 20 g, eluent; 10%→20%→40%ベンゼン/n-ヘキサン)で精製して化合物3g (639.8 mg, 2.287 mmol, 94%)を得た。

3g: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.36 (9H, s, SiMe_3), 7.18 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.7 Hz), and 7.58 (2H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz).

【化 9】



10

【0029】

5-ブロモ-2-クロロ-4-ヨードピリジン8の合成

300 mLナスフラスコにジイソプロピルアミン(2.9001 g, 28.66 mmol)および無水THF (30 mL)を入れてアルゴン置換した。-78 °Cにて*n*-ブチルリチウム(1.58 M *n*-ヘキサン溶液; 18.2 mL, 28.76 mmol)をゆっくりと滴下したのち、同温にて10分間攪拌した。同温にて無水THF (50 mL)に溶かした2-クロロ-5-ブロモピリジン(7) (5.2429 g, 27.24 mmol)をゆっくりと滴下して同温にて5時間攪拌した。同温にて無水THF (15 cm³)に溶かしたヨウ素(8.3550 g, 32.92 mmol)を滴下し、同温にて30分間攪拌したのち、ゆっくりと昇温させた。0 °Cにて1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液(40 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をエタノールから再結晶すると、淡褐色粉末状の化合物8 (5.8389 g, 18.34 mmol)が得られた。さらにろ液の濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 40 g, eluent; 10%→20%→40%ベンゼン/*n*-ヘキサン)で精製して残りの化合物8 (1.2299 g, 3.863 mmol)を得た。計7.0688 g (22.21 mmol, 82%)。また、MeOHから再結晶を繰り返すことにより、無色針状晶を得た。

8: colorless needles; Mp 142-144 °C (EtOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ = 7.86 (1H, s) and 8.47 (1H, s).

20

【0030】

5-ブロモ-2-クロロ-4-(4-フロロフェニル)ピリジン3hの合成

50 mLナスフラスコに化合物8 (737.2 mg, 2.316 mmol)および4-フロロフェニルボロン酸(5) (360.1 mg, 2.574 mmol)を入れて1,4-ジオキサン(6 mL)および水(3 mL)に溶かし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (207.2 mg, 0.179 mmol)および炭酸ナトリウム(733.0 mg, 6.916 mmol)を加えて6時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、水(30 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 18 g, eluent; 5%→10%→20%→40%ベンゼン/*n*-ヘキサン)で精製して化合物3h (538.0 mg, 1.878 mmol, 81%)を得た。また、MeOHから再結晶することにより、無色針状晶を得た。

3h: colorless neddle; Mp 126.5-127.5 °C (MeOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ = 7.18 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, s), 7.42 (2H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz), and 8.59 (1H, s); LRM S (ESI+) m/z: calcd for C₁₁H₇BrClFN 285.9, found 285.9 [M+H]⁺.

30

40

【0031】

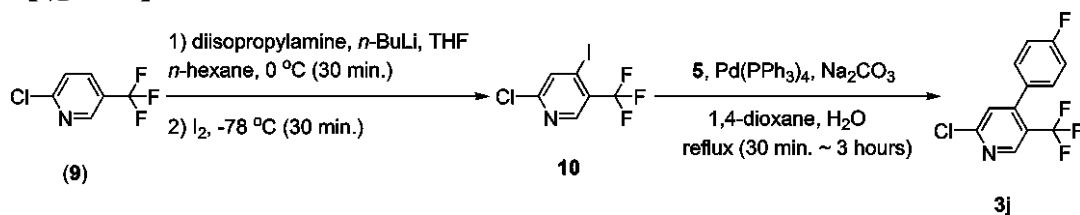
2-クロロ-4-(4-フロロフェニル)-5-(トリメチルシリル)ピリジン3iの合成

35 mLナスフラスコに化合物3h (292.2 mg, 1.023 mmol)および無水THF (10 mL)を入れてアルゴン置換した。-78 °Cにて*n*-ブチルリチウム(1.58 M *n*-ヘキサン溶液; 0.68 mL, 1.074 mmol)をゆっくりと滴下したのち、同温にて5分間攪拌した。-78 °Cにてクロロトリメチルシラン(0.26 mL, 2.033 mmol)をゆっくりと滴下して同温にて10分間攪拌し、室温に戻して3時間攪拌した。水(20 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出して無水Na₂SO₄で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 8 g, eluent; 10%→20%→40%→60%→100%ベンゼン/*n*-ヘキサン)で精製して化合物3i (92.8 mg, 0.332 mmol, 32%)を得た。また、EtOHから再結晶することにより、無色針状晶を得た。

50

3i: colorless neddle; Mp 87.5-88.5 °C (EtOH); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.06 (9H, s, Si Me₃), 7.13 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H, s), 7.23 (2H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz), and 8.49 (1H, s); LRMS (ESI+) m/z: calcd for C₁₄H₁₆ClFNSi 280.1, found 280.0 [M+H]⁺.

【化 1 0】



10

【 0 0 3 2】

2-クロロ-4-ヨード-5-(トリフロロメチル)ピリジン10の合成

100 mLナスフラスコにジイソプロピルアミン(3.3330 g, 32.94 mmol)および無水THF (33 mL)を入れてAr置換した。-78 °Cにてn-ブチルリチウム(1.58 M n-ヘキサン溶液; 20.8 mL, 32.86 mmol)をゆっくりと滴下したのち、同温にて10分間攪拌した。同温にて無水THF (30 mL)に溶かした2-クロロ-5-(トリフロロメチル)ピリジン(9) (5.4616 g, 30.08 mmol)をゆっくりと滴下して同温にて1時間攪拌した。同温にて無水THF (30 mL)に溶かしたヨウ素(9.2188 g, 36.32 mmol)を滴下し、同温にて30分間攪拌したのち、ゆっくりと昇温させた。0 °Cにて1M チオ硫酸ナトリウム水溶液(50 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 80 g, eluent; 30%ベンゼン/n-ヘキサン)で精製して化合物10 (4.3977 g, 14.30 mmol, 48%)を得た。また、EtOHからの再結晶により白色粉末を得た。

20

10: white powder; Mp 125-126 °C (EtOH); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 8.03 (1H, s) and 8.55 (1H, s).

【 0 0 3 3】

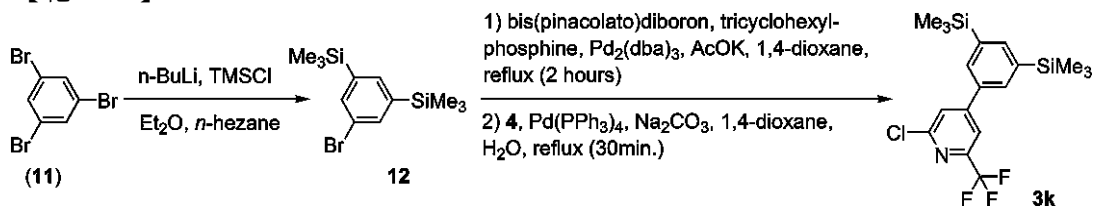
2-クロロ-4-(4-フロロフェニル)-4-(トリフロロメチル)ピリジン3jの合成

100 mLナスフラスコに化合物10 (2.3167 g, 7.535 mmol)および4-フロロフェニルボロン酸(5) (1.1630 g, 8.312 mmol)を入れて1,4-ジオキサン(20 mL)および水(10 mL)に溶かし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (740.1 mg, 0.640 mmol)および炭酸ナトリウム(2.4375 g, 23.00 mmol)を加えて3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、水(30 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 50 g, eluent; 3%→5%→10%→40%ベンゼン/n-ヘキサン)で精製して化合物3j (1.9033 g, 6.905 mmol, 92%)を得た。

30

3j: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.16 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.32 (2H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz), 7.34 (1H, s), and 8.75 (1H, s).

【化 1 1】



40

【 0 0 3 4】

1-ブromo-3,5-ビス(トリメチルシリル)ベンゼン12の合成

200 mLナスフラスコに入れた市販の1,3,5-トリブromoベンゼン(11) (6.3366 g, 20.13 mmol)を無水ジエチルエーテル(50 mL)に溶かしてアルゴン置換した。-80 °C (ドライアイス-アセトン浴)にてn-ブチルリチウム(1.63 M n-ヘキサン溶液; 13.0 mL, 21.19 mmol)をゆっくりと滴下して同温にて15分間攪拌した。同温にてクロロトリメチルシラン(3.00 mL,

50

23.46 mmol)をゆっくりと滴下して室温に戻して30分間攪拌した。再度-80 °Cに戻してn-ブチルリチウム(1.63 M n-ヘキサン溶液; 14.4 mL, 23.47 mmol)をゆっくりと滴下して同温にて15分間攪拌した。同温にてクロトリメチルシラン(3.50 mL, 27.37 mmol)をゆっくりと滴下し、室温に戻して1時間攪拌した。10%炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)を加え、ジエチルエーテルで2回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 50 g, eluent; n-ヘキサン)で精製し、化合物12 (5.9251 g, 19.66 mmol, 98%)を得た。

12: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.27 (18H, s, $\text{SiMe}_3 \times 2$), 7.52 (1H, s), and 7.59 (2H, s).

【0035】

4-(3,5-ビス(トリメチルシリル)フェニル)-2-クロロ-6-(トリフロロメチル)ピリジン3kの合成

35 mLナスフラスコに入れた化合物12 (758.3 mg, 2.516 mmol)を1,4-ジオキサン(20 mL)に溶かし、ビス(ピナコラート)ジボロン(842.3 mg, 3.317 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(93.7 mg, 0.334 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (115.0 mg, 0.126 mmol)、さらに酢酸カリウム(511.1 mg, 5.207 mmol)を加え、アルゴン置換して100から110 °Cにて2時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、セライトろ過してろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を1,4-ジオキサン(6 mL)および水(3 mL)に溶かし、2-クロロ-4-ヨード-6-トリフロロメチルピリジン4 (519.3 mg, 1.689 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (102.3 mg, 0.089 mmol)、および炭酸ナトリウム(565.8 mg, 5.338 mmol)を加えて30分間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、水(20 mL)を加え、酢酸エチルで2回抽出して無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 18 g, eluent; 3%→5%→15%ベンゼン/n-ヘキサン)で精製し、化合物3k (404.9 mg, 1.007 mmol, 60% from 5)を得た。

3k: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.34 (18H, s, $\text{SiMe}_3 \times 2$), 7.66 (2H, s), 7.70 (1H, s), 7.78 (1H, s), and 7.80 (1H, s).

【0036】

実施例26～35と同様の方法により、次表の化合物3が合成された。各化合物のHR-EI-MSデータ、合成法、および収率を示す。

【化12】



10

20

30

Compd No	R ¹	R ²	Ar	HR-EI-MS data	合成法 (実施例)	Yield
3l		-H		<i>m/z</i> : 321.1118 (Calcd for C ₁₇ H ₂₁ ClFNSi: 321.1116)	28	83% from 3h
3m		-H		<i>m/z</i> : 285.0528 (Calcd for C ₁₄ H ₁₁ ClF ₃ N: 285.0532)	26	88% from 4
3n		-H		<i>m/z</i> : 289.0290 (Calcd for C ₁₃ H ₈ ClF ₄ N: 289.0281)	26	97% from 4
3o		-H		<i>m/z</i> : 303.0435 (Calcd for C ₁₄ H ₁₀ ClF ₄ N: 303.0438)	26	88% from 4
3p		-H		<i>m/z</i> : 325.0095 (Calcd for C ₁₃ H ₆ ClF ₆ N: 325.0093)	26	92% from 4
3q		-H		<i>m/z</i> : 343.0002 (Calcd for C ₁₃ H ₅ ClF ₇ N: 342.9999)	26	93% from 4
3r		-H		<i>m/z</i> : 276.0272 (Calcd for C ₁₁ H ₈ ClF ₃ N ₂ O: 276.0277)	26	95% from 4
3s		-H		<i>m/z</i> : 329.0615 (Calcd for C ₁₅ H ₁₅ ClF ₃ NSi: 329.0614)	34, 35	80% from 1,3-dibromobenzene

10

【0037】

2-[4-(4-フロロフェニル)-6-メチルピリジン-2-イル]-[1,2,5]オキサジアゼパン-5-カルボン酸 t-ブチルエステル13aの合成

20

35 mLナスフラスコに化合物3a (407.4 mg, 1.531 mmol)を入れてtoluene (8 mL)に溶かし、[1,2,5]オキサジアゼパン-5-カルボン酸t-ブチルエステル (372.6 mg, 1.842 mmol)、t-ブトキシナトリウム (241.1 mg, 2.509 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(72.2 mg, 0.125 mmol)およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) (73.3 mg, 0.080 mmol)を加え、アルゴン置換ののち100から110 °Cに加熱して30分間攪拌した。反応液を室温にまで冷却後、水(30 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 20 g, eluent; 5%→8%→10%→15%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製して化合物13a (399.0 mg, 1.030 mmol)を得た。

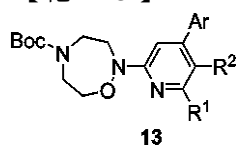
30

13a: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.48 (9H, s, t-Bu), 2.48 (3H, s, CH₃), 3.66-3.75 (4H, m), 3.89-3.96 (2H, m), 4.04 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.11 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.85 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.14 (2H, t, J = 8.5 Hz), and 7.60 (2H, dd, J = 5.2, 8.5 Hz).; LRMS *m/z* 387 (M⁺; 9%), 313 (21), 228 (27), 227 (45), 215 (29), 187 (23), and 57 (100).

【0038】

実施例37をもとに、次表の化合物13が合成された。各化合物のHR-EI-MSデータおよび収率を示す。

【化13】



40

Compd. No	R ¹	R ²	Ar	HR-EI-MS data	Yield
13b		-H		<i>m/z</i> 429.2429 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ FN ₃ O ₂ 429.2428)	86% from 3b
13c		-Me		<i>m/z</i> 401.2113 (Calcd for C ₂₂ H ₂₅ FN ₃ O ₂ 401.2115)	45% from 3c
13d		-Et		<i>m/z</i> 415.2291 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ FN ₃ O ₂ 415.2271)	79% from 3d
13e		-H		<i>m/z</i> 445.2192 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ FN ₃ O ₂ Si 445.2197)	81% from 3g
13f		-H		<i>m/z</i> 487.2684 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ FN ₃ O ₂ Si 487.2687)	89% from 3i
13g		-SiMe ₃		<i>m/z</i> 445.2210 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ FN ₃ O ₂ Si 445.2197)	65% from 3i
13h		-CF ₃		<i>m/z</i> 441.1682 (Calcd for C ₂₂ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂ 441.1676)	44% from 3j
13i		-H		<i>m/z</i> 446.1698 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ 441.1676)	91% from 3e
13j		-H		<i>m/z</i> 451.2083 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ 451.2083)	92% from 3m
13k		-H		<i>m/z</i> 455.1828 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ 455.1832)	84% from 3n
13l		-H		<i>m/z</i> 469.1997 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ 469.1989)	95% from 3o
13m		-H		<i>m/z</i> 491.1653 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ 491.1644)	98% from 3p
13n		-H		<i>m/z</i> 509.1546 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ 509.1549)	95% from 3q
13o		-H		<i>m/z</i> 442.1825 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ 442.1828)	47% from 3r
13p		-H		<i>m/z</i> 495.2163 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ Si 495.2165)	82% from 3s
13q		-H		<i>m/z</i> 567.2566 (Calcd for C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ Si ₂ 567.2560)	85% from 3k

10

20

30

40

【0039】

5-エチル-2-[4-(4-フロロフェニル)-6-メチルピリジン-2-イル]-[1,2,5]オキサジアゼパン14aの合成

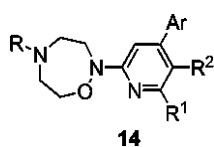
30 mLナスフラスコに入れた化合物13a (152.3 mg, 0.393 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に溶かし、トリフロロ酢酸(0.5 mL)を加えて2時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をアセトニトリル(4 mL)に溶かし、炭酸カリウム(163.7 mg, 1.184 mmol)およびエチルプロミド(137.8 mg, 1.265 mmol)を加えて2時間加熱還流した。水(20 mL)を加え、10%メタノール/クロロホルムで4回抽出して無水Na₂SO₄で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 6 g, eluent; 1%→2%→4%メタノール/クロロホルム)で精製して化合物14a (73.4 mg, 0.233 mmol, 59%)を得た。

14a: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz, NCH₂CH₃), 2.47 (3H, s, heteroaryl-CH₃), 2.77 (2H, q, J = 7.1 Hz, NCH₂CH₃), 2.96-3.04 (4H, m), 3.94 (2H, br t, J = 6 Hz), 4.09 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.81 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.14 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.60 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).; LRMS *m/z* 315 (M⁺; 9%), 218 (41), 215 (27), 187 (27), and 71 (100).

【0040】

実施例39をもとに、次表の化合物14が合成された。各化合物のHR-EI-MSデータおよび収率を示す。

【化14】



Compd. No	R ¹	R ²	Ar	R	HR-EI-MS data	Yield
14b		-H			<i>m/z</i> : 357.2219 (Calcd for C ₂₁ H ₂₈ FN ₃ O: 357.2216)	80% from 13b
14c		-Me			<i>m/z</i> : 329.1903 (Calcd for C ₁₉ H ₂₄ FN ₃ O: 329.1903)	70% from 13c
14d		-H			<i>m/z</i> : 343.2052 (Calcd for C ₂₀ H ₂₆ FN ₃ O: 343.2060)	74% from 13d
14e		-H			<i>m/z</i> : 373.1969 (Calcd for C ₂₀ H ₂₈ FN ₃ OSi: 373.1986)	80% from 13e
14f		-H			<i>m/z</i> : 415.2458 (Calcd for C ₂₃ H ₃₄ FN ₃ OSi: 415.2455)	71% from 13f
14g		-SiMe ₃			<i>m/z</i> : 373.1971 (Calcd for C ₂₀ H ₂₈ FN ₃ OSi: 373.1986)	77% from 13g
14h		-CF ₃			<i>m/z</i> : 369.1458 (Calcd for C ₁₈ H ₁₉ F ₄ N ₃ O: 369.1464)	76% from 13h
14i		-H			<i>m/z</i> : 355.1292 (Calcd for C ₁₇ H ₁₇ F ₄ N ₃ O: 355.1308)	92% from 13i

10

20

30

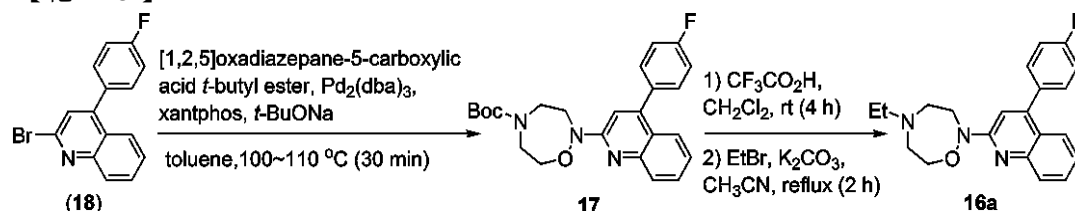
40

Compd. No	R ¹	R ²	Ar	R	HR-EI-MS data	Yield
14j		-H			<i>m/z</i> : 369.1464 (Calcd for C ₁₈ H ₁₉ F ₄ N ₃ O: 369.1464)	77% from 13i
14k		-H			<i>m/z</i> : 397.1768 (Calcd for C ₂₀ H ₂₃ F ₄ N ₃ O: 397.1777)	92% from 13i
14l		-H			<i>m/z</i> : 385.1421 (Calcd for C ₁₈ H ₁₉ F ₄ N ₃ O ₂ : 385.1413)	78% from 13i
14m		-H			<i>m/z</i> : 379.1879 (Calcd for C ₂₀ H ₂₄ F ₃ N ₃ O: 379.1872)	82% from 13j
14n		-H			<i>m/z</i> : 369.1466 (Calcd for C ₁₈ H ₁₉ F ₄ N ₃ O: 369.1464)	93% from 15k
14o		-H			<i>m/z</i> : 383.1616 (Calcd for C ₁₉ H ₂₁ F ₄ N ₃ O: 383.1621)	80% from 15k
14p		-H			<i>m/z</i> : 397.1777 (Calcd for C ₂₀ H ₂₃ F ₄ N ₃ O: 397.1777)	77% from 15l
14q		-H			<i>m/z</i> : 419.1425 (Calcd for C ₁₉ H ₁₉ F ₆ N ₃ O: 419.1432)	73% from 15m
14r		-H			<i>m/z</i> : 437.1341 (Calcd for C ₁₉ H ₁₈ F ₇ N ₃ O: 437.1338)	74% from 15n
14s		-H			<i>m/z</i> : 442.1825 (Calcd for C ₂₀ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₄ : 442.1828)	84% from 15o
14t		-H			<i>m/z</i> : 423.1951 (Calcd for C ₂₁ H ₂₈ F ₃ N ₃ OSi: 423.1954)	62% from 15p
14u		-H			<i>m/z</i> : 495.2348 (Calcd for C ₂₄ H ₃₆ F ₃ N ₃ OSi ₂ : 495.2349)	75% from 15q

【0041】

また、同様の手法を駆使し、R¹とR²が炭素で連結した2-アミノピリジン16を文献既知の2-ハロピリジンから合成した。以下に実施例を示す。

【化 1 5】



【 0 0 4 2 】

2-(4-フェニル-キノリン-2-イル)-[1,2,5]オキサジアゼパン-5-カルボン酸 t-ブチルエステル17の合成

35 mLナスフラスコに文献既知 (J. Am. Chem. Soc., 75, pp. 4920, 1953) の2-ブロモ-4-フェニル-キノリン(18) (431.9 mg, 1.520 mmol)を入れてトルエン (8 mL)に溶かし、[1,2,5]オキサジアゼパン-5-カルボン酸 t-ブチルエステル(396.8 mg, 1.828 mmol)、t-ブトキシナトリウム(219.4 mg, 2.283 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(71.8 mg, 0.124 mmol)およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) (70.3 mg, 0.077 mmol)を加え、アルゴン置換ののち100から110 °Cに加熱して30分間攪拌した。反応液を室温にまで冷却後、水(30 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 20 g, eluent; 5%→8%→10%→15% 酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製して化合物17 (273.6 mg, 0.675 mmol, 44%)を得た。

17: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.48 (9H, s, t-Bu), 3.67-3.80 (4H, m), 4.06-4.19 (4H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.49-7.63 (6H, m), 7.72 (1H, br d, J = 8 Hz), and 7.85 (1H, br d, J = 8 Hz).; LR-EI-MS m/z 405 (M^+ ; 5%), 331 (15), 246 (28), 245 (49), 236 (47), 233 (35), 205 (24), 204 (29), and 57 (100).

【 0 0 4 3 】

2-(5-エチル-[1,2,5]オキサジアゼパン-2-イル)-4フェニル-キノリン16aの合成

35 mLナスフラスコに入れた化合物17 (106.1 mg, 0.262 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に溶かし、トリフロロ酢酸(0.5 mL)を加えて2時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をアセトニトリル(3 mL)に溶かし、炭酸カリウム(115.0 mg, 0.832 mmol)およびエチルブロミド(93.3 mg, 0.856 mmol)を加えて2時間加熱還流した。水(20 mL)を加え、10%メタノール/クロロホルムで4回抽出して無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 6 g, eluent; 1%→2%→4%メタノール/クロロホルム)で精製して化合物16a (70.7 mg, 0.212 mmol, 81%)を得た。

16a: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz, NCH_2CH_3), 2.78 (2H, q, J = 7.1 Hz, NCH_2CH_3), 2.99 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.07 (2H, br t, J = 6 Hz), 4.14 (4H, br t, J = 6 Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.46-7.60 (6H, m), 7.70 (1H, br d, J = 8 Hz), and 7.84 (1H, br d, J = 8 Hz).; LRMS m/z 333 (M^+ ; 6%), 247 (24), 245 (31), 236 (82), 233 (52), 221 (37), 220 (22), 205 (39), 204 (44), 203 (20), 72 (21), and 71 (100).

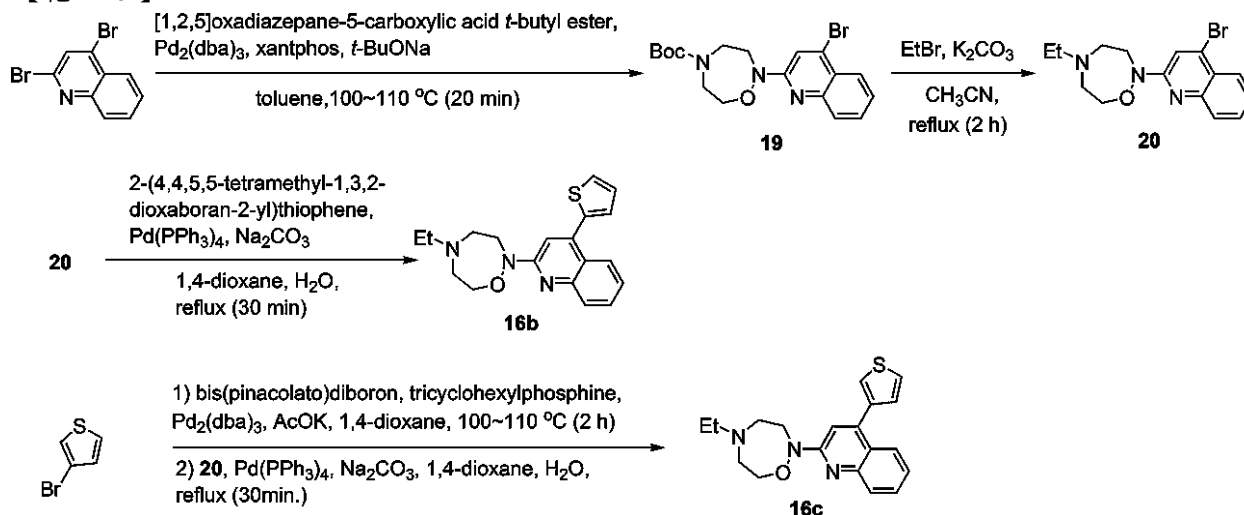
10

20

30

40

【化 16】



10

【0044】

2-(4-ブromo-キノリン-2-イル)-[1,2,5]オキサジアゼパン-5-カルボン酸 *t*-ブチルエステル19の合成

50 mLナスフラスコに市販の3,4-ジブromoキノリン(1.0421 g, 3.632 mmol)を入れてトルエン(18 mL)に溶かし、[1,2,5]オキサジアゼパン-5-カルボン酸 *t*-ブチルエステル(0.8496 g, 4.201 mmol)、*t*-ブトキシナトリウム(539.9 mg, 5.618 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(166.9 mg, 0.288 mmol)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(164.7 mg, 0.180 mmol)を加え、Ar置換ののち100から110 °Cに加熱して20分間攪拌した。反応液を室温にまで冷却後、水(30 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出して無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 20 g, eluent; 10%→15%酢酸エチル/*n*-ヘキサン)で精製して化合物19(0.4606 g, 1.128 mmol, 31%)を得た。

20

19: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.48 (9H, s, *t*-Bu), 3.66–3.78 (4H, m), 4.03–4.20 (4H, m), 7.40–7.44 (1H, m), 7.59–7.65 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.72–7.78 (1H, m), and 8.04 (1H, d, J = 8.2 Hz).

30

【0045】

4-ブromo-2-(5-エチル-[1,2,5]オキサジアゼパン-2-イル)-キノリン20の合成

50 mLナスフラスコに入れた化合物19(460.6 mg, 1.128 mmol)をジクロロメタン(4 mL)に溶かし、トリフロロ酢酸(1.0 mL)を加えて1時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をアセトニトリル(5 mL)に溶かし、炭酸カリウム(463.9 mg, 3.356 mmol)および臭化エチル(270.0 mg, 2.478 mmol)を加えて4時間加熱還流した。水(20 mL)を加え、10%メタノール/クロロホルムで4回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 15 g, eluent; 50%酢酸エチル/*n*-ヘキサン→1%→2%→3%メタノール/クロロホルム)で精製して化合物20(209.3 mg, 0.622 mmol, 55%)を得た。

40

20: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH_3), 2.76 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.97 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.07 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.16 (2H, t, J = 5.5 Hz), 7.37 (1H, ddd, J = 1.1, 6.9, 8.3 Hz), 7.60 (1H, ddd, J = 1.1, 6.9, 8.3 Hz), 7.64 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 1.1, 8.3 Hz), and 8.02 (1H, dd, J = 1.1, 8.3 Hz).

【0046】

2-(5-エチル-[1,2,5]オキサジアゼパン-2-イル)-4-チオフエン-2-イル-キノリン16b

35 mLナスフラスコに2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)チオフエン(94.8 mg, 0.451 mmol)を入れて1,4-ジオキサン(4 mL)および水(1 mL)に溶かし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(17.2 mg, 0.0149 mmol)、炭酸ナトリ

50

ウム (58.2 mg, 0.549 mmol) および化合物20 (98.9 mg, 0.294 mmol) を加えて20分間加熱還流した。反応液を室温にまで冷却後、水 (20 mL) を加え、10% メタノール/クロロホルムで4回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200, 8 g, eluent; 50%酢酸エチル/n-ヘキサン→1%→2%→4% メタノール/クロロホルム) で精製して化合物16b (74.1 mg, 0.218 mmol, 74%) を得た。

16b: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH_3), 2.78 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.99 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.07 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.12 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.17 (2H, t, J = 5.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 3.6, 5.1 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 1.1, 6.9, 8.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.1, 3.6 Hz), 7.38 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J = 1.1, 5.1 Hz), 7.59 (1H, ddd, J = 1.1, 6.9, 8.3 Hz), 7.82 (1H, br d, J = 9 Hz), and 8.07 (1H, br d, J = 8 Hz).

10

【0047】

2-(5-エチル-[1,2,5]オキサジアゼパン-2-イル)-4-チオフエン-3-イル-キノリン16c
35 mLナスフラスコに3-ブロモチオフエン (123.8 mg, 0.759 mmol) を入れて1,4-ジオキサン (7 mL) に溶かし、ビス(ピナコラート)ジボロン (289.5 mg, 1.140 mmol)、酢酸カリウム (149.7 mg, 1.525 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (25.4 mg, 0.0905 mmol) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (44.1 mg, 0.0482 mmol) を加え、アルゴン置換ののち100から110 °Cに加熱して2時間攪拌した。反応液を室温にまで冷却後、セライトろ過して溶媒を留去した。この残渣を1,4-ジオキサン (6 mL) および水 (1.5 mL) に溶かし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (50.0 mg, 0.0433 mmol)、炭酸ナトリウム (142.7 mg, 1.346 mmol) および化合物20 (78.8 mg, 0.234 mmol) を加えて30分間加熱還流した。反応液を室温にまで冷却後、水 (20 mL) を加え、10%メタノール/クロロホルムで4回抽出して無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200, 7 g, eluent; 50%酢酸エチル/n-ヘキサン→1%→2%→4%メタノール/クロロホルム) で精製して化合物16c (0.0622 g, 0.183 mmol, 78%) を得た。

20

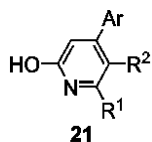
16c: ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH_3), 2.78 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.99 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.06 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.12 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.15 (2H, t, J = 5.5 Hz), 7.24-7.36 (3H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.58 (1H, ddd, J = 1.1, 6.9, 8.3 Hz), and 7.80-7.88 (2H, m).

30

【0048】

実施例22の方法により、 R^1 と R^2 が炭素で連結した次表の2-ヒドロキシピリジン21が合成された。各化合物の ^1H -NMRデータおよび収率を示す。

【化17】



Compd. No	R ¹	R ²	Ar	¹ H NMR data (in CDCl ₃)	Yield
21a				δ = 1.48-1.58 (2H, m), 1.70-1.87 (4H, m), 2.40 (3H, s, CH ₃), 2.45-2.52 (2H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 6.33 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), and 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz).	87%
21b				δ = 1.48-1.58 (2H, m), 1.71-1.90 (4H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 6.30 (1H, s), 7.36 (2H, t, J = 8.2 Hz), and 7.70 (2H, d, J = 8.2 Hz).	89%
21c				δ = 1.49-1.59 (2H, m), 1.65-1.88 (4H, m), 2.47-2.54 (2H, m), 2.84-2.91 (2H, m), 3.85 (3H, s, OCH ₃), 6.33 (1H, s), 6.95 (2H, t, J = 8.5 Hz), and 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz).	61%
21d				δ = 1.62-1.72 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.27 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.32 (1H, s), 7.10 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.25 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	76%
21e				δ = 1.48-1.58 (2H, m), 1.70-1.88 (4H, m), 2.42-2.49 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 6.31 (1H, s), 7.11 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.21 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	93%
21f				δ = 1.30-1.52 (6H, m), 1.79-1.89 (2H, m), 2.40-2.49 (2H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 6.32 (1H, s), 7.09 (2H, t, J = 8.5 Hz), and 7.22 (2H, dd, J = 5.5, 8.5 Hz).	62%

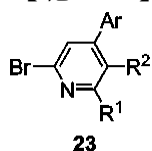
10

【0049】

実施例24の方法により、R¹とR²が炭素で連結した次表の2-ブロモピリジン23が、それぞれ対応する21から合成された。各化合物の¹H-NMRデータおよび収率を示す。

20

【化18】



Compd. No	R ¹	R ²	Ar	¹ H NMR data (in CDCl ₃)	Yield
23a				δ = 1.55-1.64 (2H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.41 (3H, s, CH ₃), 2.65-2.71 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.17 (1H, s), and 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz).	34%
23b				δ = 1.55-1.64 (2H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), and 7.72 (2H, d, J = 8.0 Hz).	52%
23c				δ = 1.67-1.76 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.53 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.97 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, s), and 7.21 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	49%
23d				δ = 1.54-1.64 (2H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.63-2.69 (2H, m), 3.06-3.12 (2H, m), 7.13 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.16 (1H, s), and 7.21 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	34%
23e				δ = 1.30-1.50 (6H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.63-2.71 (2H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 7.12 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.14 (1H, s), and 7.21 (2H, dd, J = 5.2, 8.5 Hz).	60%

30

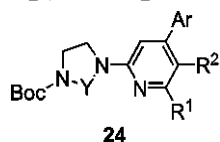
40

【0050】

実施例37の方法により、R¹とR²が炭素で連結した次表の2-アミノピリジン24が、それぞれ対応する23から合成された。なお合成に際し、アミンとしては[1,2,5]オキサジアゼパン-5-カルボン酸 t-ブチルエステル、または文献既知（欧州特許EP 2010/2208729 A1）の[1,2,5]トリアゼパン-1,5-ジカルボン酸 ジ-t-ブチルエステルを用いた。各化合物の¹H NMRデータおよび収率を示す。

50

【化 19】

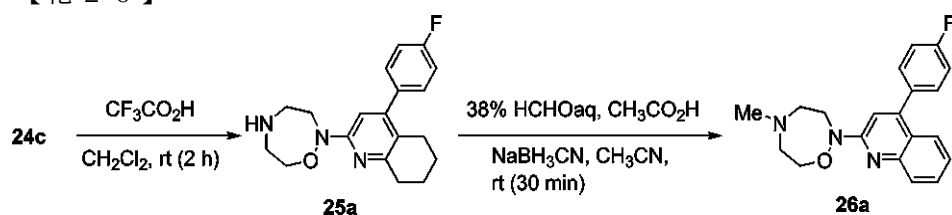


Compd. No	R ¹ R ²	Ar	Y	¹ H NMR data (in CDCl ₃)	Yield
24a				δ = 1.47 (9H, s, t-Bu), 1.50-1.62 (2H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.40 (3H, s, CH ₃), 2.60-2.67 (2H, m), 2.93-3.00 (2H, m), 3.63-3.74 (4H, m), 3.83-3.92 (2H, m), 3.95 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.02 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.86 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), and 7.23 (2H, d, J = 8.0 Hz).	44%
24b				δ = 1.47 (9H, s, t-Bu), 1.51-1.62 (2H, m), 1.66-1.77 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.54-2.61 (2H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.64-3.74 (4H, m), 3.80-3.91 (2H, m), 3.96 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.03 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.82 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz), and 7.68 (2H, d, J = 8.0 Hz).	51%
24c				δ = 1.47 (9H, s, t-Bu), 1.64-1.74 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.63-3.73 (4H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 3.97 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.04 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.83 (1H, s), 7.11 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.23 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	52%
24d				δ = 1.35&1.45&1.46&1.48 (total 18H, s, t-Bux2), 1.63-1.74 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.35-2.48 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.02-4.69 (8H, m), 6.21&6.26 (total 1H, s), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.17-7.26 (2H, m).	92%
24e				δ = 1.47 (9H, s, t-Bu), 1.48-1.60 (2H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 2.57-2.64 (2H, m), 2.94-3.01 (2H, m), 3.63-3.73 (4H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 3.96 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.03 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.83 (1H, s), 7.11 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.23 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	48%
24f				δ = 1.33&1.45&1.47&1.48 (total 18H, s, t-Bux2), 1.48-1.59 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.49-2.60 (2H, m), 2.91-3.00 (2H, m), 3.03-4.72 (8H, m), 6.16&6.18&6.20&6.21 (total 1H, s), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.14-7.22 (2H, m).	91%
24g				δ = 1.30-1.53 (8H, m), 1.47 (9H, s, Boc), 1.72-1.82 (2H, m), 2.57-2.64 (2H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.64-3.74 (4H, m), 3.86-4.07 (4H, m), 6.81 (1H, s), 7.09 (2H, t, J = 8.5 Hz), and 7.23 (2H, dd, J = 5.2, 8.5 Hz).	78%
24h				δ = 1.22-1.54 (8H, m), 1.31&1.45&1.47&1.48 (total 18H, s, t-Bux2), 1.70-1.82 (2H, m), 2.51-2.61 (2H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.04-4.72 (8H, m), 6.16&6.21&6.25 (total 1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.14-7.25 (2H, m).	80%

10

20

【化 20】



30

【0051】

4-(4-フロロフェニル)-2-[1,2,5]オキサジアゼパン-2-イル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン25aの合成

30 mLナスフラスコに入れた化合物24c (545.0 mg, 1.275 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に溶かし、トリフロロ酢酸(1.0 mL)を加えて2時間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水(10 mL)を加え、10%メタノール/クロロホルムで4回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 15 g, eluent; 2%→15%メタノール/クロロホルム)で精製し、化合物25aを409.8 mg (1.252 mmol, 98%)得た。

40

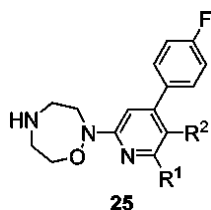
25a: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.64-1.74 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.55 (1H, br s, NH), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.17 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.19 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.88 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.99 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.87 (1H, s), 7.11 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.27 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).

【0052】

50

実施例 5 1 の方法により、 R^1 と R^2 が炭素で連結した次表の2-アミノピリジン25が、それぞれ対応する24から合成された。各化合物の ^1H NMRデータおよび収率を示す。

【化 2 1】



10

Compd. No	R^1 R^2	^1H NMR data (in CDCl_3)	Yield
25b		$\delta = 1.52\text{-}1.61$ (2H, m), $1.64\text{-}1.76$ (2H, m), 1.67 (1H, br s, NH), $1.79\text{-}1.89$ (2H, m), $2.56\text{-}2.64$ (2H, m), $2.95\text{-}3.01$ (2H, m), 3.15 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.18 (2H, br t, $J = 6$ Hz), 3.87 (2H, br t, $J = 6$ Hz), 3.97 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.11 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), and 7.25 (2H, dd, $J = 5.5, 8.8$ Hz).	96%
25c		$\delta = 1.64\text{-}1.74$ (2H, m), $1.80\text{-}1.89$ (2H, m), 2.48 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.55 (1H, br s, NH), 2.84 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.17 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.19 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.88 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.11 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), and 7.27 (2H, dd, $J = 5.5, 8.8$ Hz).	97%

20

【0053】

2-(5-メチル-[1,2,5]オキサジアゼパン-2-イル)-4-(4-フロロフェニル)-キノリン26aの合成

30

35 mLナスフラスコに入れた化合物25a (60.0 mg, 0.176 mmol)をアセトニトリル(3 mL)に溶かし、酢酸(0.04 mL)、38%ギ酸水(0.04 mL)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(24.2 mg, 0.385 mmol)を順次加えたのち20分間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水(10 mL)を加え、10%メタノール/クロロホルムで4回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 7 g, eluent; 0.5%→1%→2%→4%→5%メタノール/クロロホルム)で精製し、化合物26aを40.7 mg (0.119 mmol, 61%)得た。

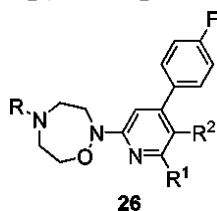
26a: ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.64\text{-}1.73$ (2H, m), $1.80\text{-}1.89$ (2H, m), 2.48 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.54 (3H, s, N- CH_3), 2.84 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), $2.88\text{-}2.95$ (4H, m), 3.91 (2H, br t, $J = 6$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.11 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), and 7.27 (2H, dd, $J = 5.5, 8.8$ Hz).

40

【0054】

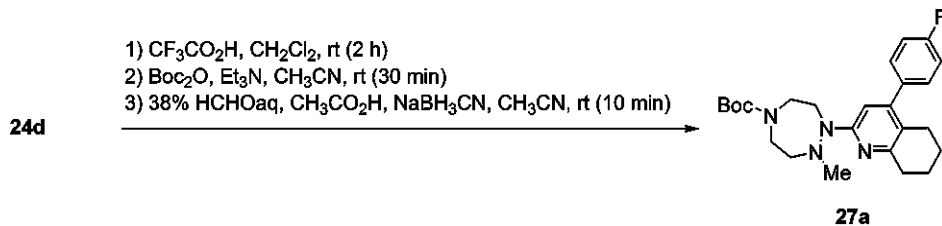
実施例 5 3 の方法により、 R^1 と R^2 が炭素で連結した次表の2-アミノピリジン26が、それぞれ対応する25から合成された。各化合物の ^1H NMRデータおよび収率を示す。

【化 2 2】



Compd. No	R ¹ R ² R	¹ H NMR data (in CDCl ₃)	Yield
26b		δ = 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 1.63-1.73 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.77 (2H, q, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 2.84 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.95-3.03 (4H, m), 3.89 (2H, br t, J = 6 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.83 (1H, s), 7.10 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.27 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	37%
26c		δ = 1.51-1.60 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 1.79-1.89 (2H, m), 2.55 (3H, s, N-CH ₃), 2.57-2.62 (2H, m), 2.89-3.00 (6H, m), 3.91 (2H, br t, J = 6 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.82 (1H, s), 7.11 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.24 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	67%
26d		δ = 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 1.51-1.60 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.77 (2H, q, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 2.94-3.03 (6H, m), 3.89 (2H, br t, J = 6 Hz), 4.02 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.81 (1H, s), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.24 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	59%
26e		δ = 1.28-1.47 (6H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 2.55 (3H, s, N-CH ₃), 2.56-2.64 (2H, m), 2.84-2.95 (6H, m), 3.92 (2H, br t, J = 6 Hz), 4.04 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.79 (1H, s), 7.09 (2H, t, J = 8.5 Hz), and 7.24 (2H, dd, J = 5.2, 8.5 Hz).	67%
26f		δ = 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 1.26-1.47 (6H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.76 (2H, q, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 2.86-2.92 (2H, m), 2.94-3.03 (4H, m), 3.91 (2H, br t, J = 6 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.79 (1H, s), 7.09 (2H, t, J = 8.5 Hz), and 7.24 (2H, dd, J = 5.2, 8.5 Hz).	64%

【化 2 3】



【0055】

1-[4-(4-フロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル]-2-メチル-[1,2,5]トリアゼパン-5-カルボン酸 t-ブチルエステル27aの合成

50 mLナスフラスコに入れた化合物24d (484.8 mg, 0.921 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に溶かし、トリフロロ酢酸(1.0 mL)を加えて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をアセトニトリル(5 mL)に溶かし、トリエチルアミン(0.65 mL, 0.625 mmol)および二炭酸ジ-t-ブチル (208.2 mg, 0.954 mmol)を加えて30分間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水(10 mL)を加え、10% メタノール/クロロホルムで3回抽出して無水Na₂SO₄で乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をアセトニトリル(5 mL)に溶かし、酢酸(0.15 mL)、38%ギ酸水(0.15 mL)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(116.1 mg, 1.848 mmol)を順次加えたのち10分間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水(10 mL)を加え、クロロホルムで3回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 15 g, eluent; 5%→10%→15%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、化合物27aを396.9 mg (0.901 mmol, 98%)得た。

27a: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.44 (9H, s, t-Bu), 1.62-1.72 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.43 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.55 (3H, s, N-CH₃), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.90-4.70 (8H, m), 6.82&6.85 (total 1H, s), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.27 (2H, d, J = 5.5, 8.8 Hz).

10

20

30

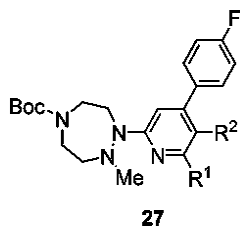
40

50

【0056】

実施例55の方法により、 R^1 と R^2 が炭素で連結した次表の2-アミノピリジン27が、それぞれ対応する24から合成された。各化合物の ^1H NMRデータおよび収率を示す。

【化24】

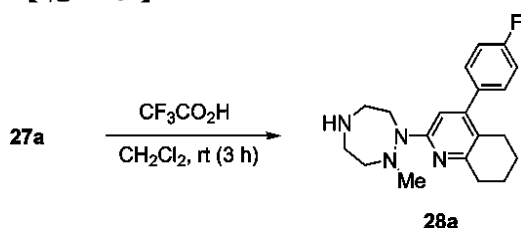


10

Compd. No	R^1 R^2	^1H NMR data (in CDCl_3)	Yield
27b		$\delta = 1.44$ (9H, s, t-Bu), 1.50-1.61 (2H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 2.55 (3H, s, N-CH ₃), 2.89-2.96 (2H, m), 3.20-4.68 (8H, m), 6.76&6.79 (total 1H, s), 7.09 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), and 7.24 (2H, dd, $J = 5.5, 8.8$ Hz).	91%
27c		$\delta = 1.30$ -1.54 (6H, m), 1.44 (9H, s, t-Bu), 1.70-1.81 (2H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 2.56 (3H, s, N-CH ₃), 2.81-2.89 (2H, m), 3.00-4.74 (8H, m), 6.74&6.78 (total 1H, s), 7.07 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), and 7.23 (2H, dd, $J = 5.5, 8.8$ Hz).	100%

20

【化25】



30

【0057】

4-(4-フロロフェニル)-2-(2-メチル-[1,2,5]トリアゼパン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン28aの合成

50 mLナスフラスコに入れた化合物27a (355.3 mg, 0.806 mmol)をジクロロメタン(4 mL)に溶かし、トリフロロ酢酸(1.0 mL)を加えて3時間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水(10 mL)を加え、10%メタノール/クロロホルムで4回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 12 g, eluent; 3%→5%→25%メタノール/クロロホルム)で精製し、化合物28aを240.8 mg (0.707 mmol, 88%)得た。

40

28a: ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.49$ -1.61 (2H, m), 1.62-1.73 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.40-4.60 (8H, m), 2.44 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.52 (3H, s, N-CH₃), 2.78 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), and 7.29 (2H, dd, $J = 5.5, 8.8$ Hz).

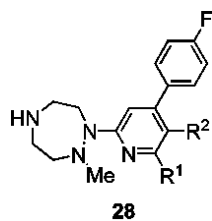
【0058】

実施例57の方法により、 R^1 と R^2 が炭素で連結した次表の2-アミノピリジン28が、それぞれ

50

れ対応する27から合成された。各化合物の¹H NMRデータおよび収率を示す。

【化 2 6】



Compd. No	R ¹ R ²	¹ H NMR data (in CDCl ₃)	Yield
28b		δ = 1.49-1.61 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.40-4.62 (8H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 2.52 (3H, s, N-CH ₃), 2.89-2.94 (2H, m), 6.77 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.25 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	83%
28c		δ = 1.30-1.48 (6H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.40-4.65 (8H, m), 2.48-2.64 (2H, m), 2.53 (3H, s, N-CH ₃), 2.80-2.88 (2H, m), 6.77 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.25 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	90%

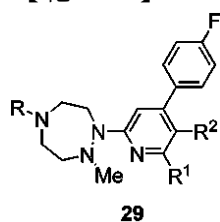
10

20

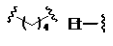
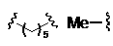
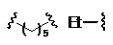
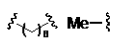
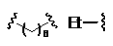
【 0 0 5 9】

実施例 5 3 の方法により、R¹とR²が炭素で連結した次表の2-アミノピリジン29が、それぞれ対応する28から合成された。各化合物の¹H NMRデータおよび収率を示す。

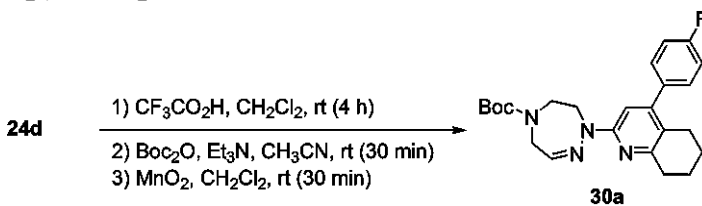
【化 2 7】



30

Compd. No	R ¹ R ² R	¹ H NMR data (in CDCl ₃)	Yield
29a		δ = 1.63-1.73 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.20-4.56 (8H, m), 2.36 (3H, s, N-CH ₃), 2.44 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.46 (3H, s, N-N-CH ₃), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.83 (1H, s), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.29 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	70%
29b		δ = 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 1.62-1.73 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.10-4.56 (8H, m), 2.43 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.47 (3H, s, N-N-CH ₃), 2.50 (2H, q, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 2.78 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.82 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.29 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	68%
29c		δ = 1.47-1.62 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.20-4.56 (8H, m), 2.35 (3H, s, N-CH ₃), 2.46 (3H, s, N-N-CH ₃), 2.50-2.60 (2H, m), 2.89-2.95 (2H, m), 6.75 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.25 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	72%
29d		δ = 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 1.49-1.61 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.10-4.55 (8H, m), 2.46 (3H, s, N-N-CH ₃), 2.50 (2H, q, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 2.52-2.60 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 6.75 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.25 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	63%
29e		δ = 1.32-1.48 (6H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.20-4.56 (8H, m), 2.34 (3H, s, N-CH ₃), 2.47 (3H, s, N-N-CH ₃), 2.52-2.60 (2H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 6.75 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.25 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	80%
29f		δ = 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 1.33-1.48 (6H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.10-4.55 (8H, m), 2.48 (3H, s, N-N-CH ₃), 2.49 (2H, q, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 2.52-2.60 (2H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 6.75 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.25 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	82%

【化 2 8】



【0060】

1-[4-(4-フロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル]-1,4,6,7-テトラヒドロ-[1,2,5]トリアゼピン-5-カルボン酸 t-ブチルエステル30aの合成

50 mLナスフラスコに入れた化合物24d (506.0 mg, 0.961 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に溶かし、トリフロロ酢酸(1.0 mL)を加えて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をアセトニトリル(5 mL)に溶かし、トリエチルアミン(0.68 mL, 4.838 mmol)および二炭酸ジ-t-ブチルエステル(223.8 mg, 1.025 mmol)を加えて30分間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水(10 mL)を加え、10%メタノール/クロロホルムで3回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン(10 mL)に溶かし、活性二酸化マンガン(2.5383 g)を加えて30分間攪拌した。セライトろ過して溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 15 g, eluent; 5%→10%→15% 酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、化合物30aを354.7 mg (0.836 mmol, 87%)得た。

30a: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.43 (9H, s, t-Bu), 1.65-1.75 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.68-3.78 (2H, m), 4.20-4.36 (2H, m), 4.45 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.80 (1H, s), 6.96-7.03 (1H, m), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.25 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).

【0061】

実施例60の方法により、R¹とR²が炭素で連結した次表の2-アミノピリジン30が、それぞれ対応する24から合成された。各化合物の¹H NMRデータおよび収率を示す。

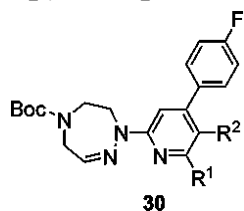
10

20

30

40

【化 2 9】

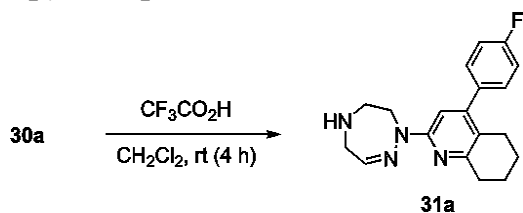


Compd. No	R ¹ R ²	¹ H NMR data (in CDCl ₃)	Yield
-----------	-------------------------------	---	-------

30b		δ = 1.43 (9H, s, t-Bu), 1.51-1.60 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 4.19-4.35 (2H, m), 4.42-4.49 (2H, m), 6.80 (1H, s), 6.91-6.99 (1H, m), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.22 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	74%
------------	--	--	-----

30c		δ = 1.32-1.48 (6H, m), 1.41 (9H, s, t-Bu), 1.73-1.83 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 4.20-4.34 (2H, m), 4.43-4.52 (2H, m), 6.79 (1H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.06 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.22 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	88%
------------	--	---	-----

【化 3 0】



【0062】

4-(4-フロロフェニル)-2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-[1,2,5]トリアゼピン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン31aの合成

50 mLナスフラスコに入れた化合物30a (307.7 mg, 0.725 mmol)をジクロロメタン(4 mL)に溶かし、トリフロロ酢酸(0.5 mL)を加えて4時間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水(10 mL)を加え、10%メタノール/クロロホルムで4回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 12 g, eluent; 1%→4%メタノール/クロロホルム)で精製し、化合物31aを183.6 mg (0.566 mmol, 78%)得た。

31a: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.62-1.72 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.44 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.11-3.16 (2H, m), 3.67 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.33-4.38 (2H, m), 6.86 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.95 (1H, s), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.27 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).

【0063】

実施例62の方法により、R¹とR²が炭素で連結した次表の2-アミノピリジン31が、それぞれ対応する30から合成された。各化合物の¹H NMRデータおよび収率を示す。

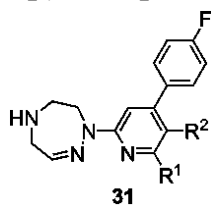
10

20

30

40

【化 3 1】

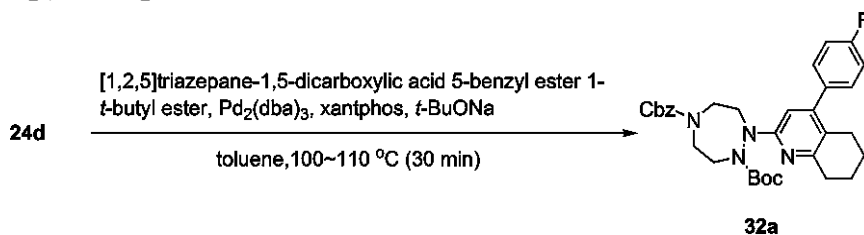


Compd. No	R ¹ R ²	¹ H NMR data (in CDCl ₃)	Yield
-----------	-------------------------------	---	-------

31b		δ = 1.51-1.61 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 1.79-1.89 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.96-3.02 (2H, m), 3.11-3.16 (2H, m), 3.66 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.32-4.38 (2H, m), 6.85 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.23 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	79%
------------	--	---	-----

31c		δ = 1.30-1.48 (6H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.11-3.16 (2H, m), 3.67 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.35-4.41 (2H, m), 6.83 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.97 (1H, s), 7.06 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.23 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	79%
------------	--	--	-----

【化 3 2】



【0064】

2-[4-(4-フロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル]-[1,2,5]トリアゼパン-1,5-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 1-*t*-ブチルエステル**32a**の合成

35 mLナスフラスコに化合物**24d** (380.2 mg, 1.242 mmol)を入れてtoluene (6 mL)に溶かし、文献既知 (欧州特許EP 2010/2208729 A1) の[1,2,5]トリアゼパン-1,5-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 1-*t*-ブチルエステル(492.0 mg, 1.467 mmol)、*t*-ブトキシナトリウム(187.6 mg, 1.952 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(61.3 mg, 0.106 mmol)およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) (57.8 mg, 0.063 mmol)を加え、100から110 $^\circ\text{C}$ に加熱して30分間攪拌した。反応液を室温にまで冷却後、水(20 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出して、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 15 g, eluent; 5% $\rightarrow$ 8% $\rightarrow$ 15% 酢酸エチル/*n*-ヘキサン)で精製して化合物**32a**を551.0 mg (0.983 mmol, 79%)得た。

32a: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.34&1.35&1.46&1.48 (total 9H, s, *t*-Bu), 1.63-1.74 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.08-4.70 (8 H, s), 5.13 (2H, br s, OCH₂Ph), 6.22&6.27 (total 1H, s), 7.09 (2H, br t, J = 9 Hz), 7.17-7.26 (2H, m), and 7.28-7.38 (5H, m).

【0065】

10

20

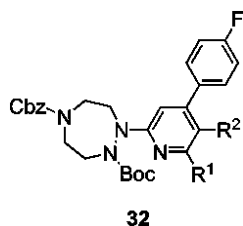
30

40

50

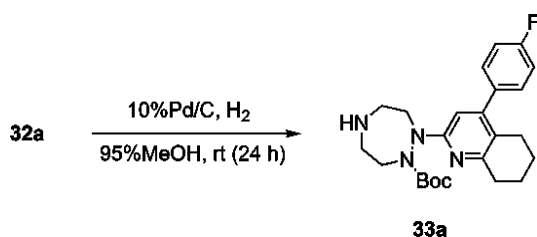
実施例 64 の方法により、 R^1 と R^2 が炭素で連結した次表の 2-アミノピリジン 32 が、それぞれ対応する 24 から合成された。各化合物の ^1H NMR データおよび収率を示す。

【化 33】



Compd. No	R^1 R^2	^1H NMR data (in CDCl_3)	Yield
32b		$\delta = 1.32\&1.33\&1.45\&1.48$ (total 9H, s, t-Bu), 1.49-1.50 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.48-2.60 (2H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 3.10-4.72 (8H, s), 5.13 (2H, br s, OCH_2Ph), 6.18&6.21&6.22 (total 1H, s), 7.09 (2H, br t, $J = 9$ Hz), 7.13-7.22 (2H, m), and 7.28-7.38 (5H, m).	82%
32c		$\delta = 1.18$ -1.54 (6H, m), 1.30&1.32&1.45&1.47 (total 9H, s, t-Bu), 1.69-1.82 (2H, m), 2.52-2.62 (2H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.10-4.70 (2H, m), 5.14 (2H, br s, OCH_2Ph), 6.18&6.22&6.26 (total 1H, s), 7.07 (2H, br t, $J = 9$ Hz), 7.13-7.24 (2H, m), and 7.28-7.38 (5H, m).	92%

【化 34】



【0066】

2-[4-(4-フロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル]-[1,2,5]トリアゼパン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 33a の合成

100 mL ナスフラスコに化合物 32a (499.5 mg, 0.891 mmol) を入れて 95% MeOH (10 mL) に溶かし、10% パラジウム炭素 (108.6 mg) を加えて水素置換し、24 時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200, 15 g, eluent; 5%→100% 酢酸エチル/n-ヘキサン→2%→3%→8%→10% メタノール/クロロホルム) で精製して化合物 33a を 342.3 mg (0.803 mmol, 90%) 得た。

33a: ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.37\&1.48$ (total 9H, s, t-Bu), 1.60-1.73 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.81 (2H, br t, $J = 6$ Hz), 2.86-4.54 (8H, m), 6.26 (1H, s), 7.09 (2H, br t, $J = 9$ Hz), and 7.17-7.25 (2H, m).

【0067】

実施例 66 の方法により、 R^1 と R^2 が炭素で連結した次表の 2-アミノピリジン 33 が、それぞれ対応する 32 から合成された。各化合物の ^1H NMR データおよび収率を示す。

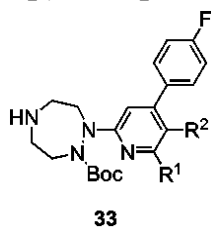
10

20

30

40

【化 3 5】

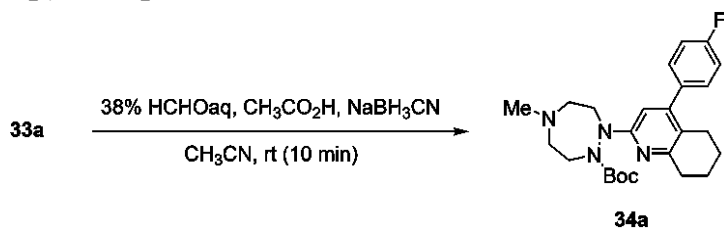


Compd. No	R ¹ R ²	¹ H NMR data (in CDCl ₃)	Yield
-----------	-------------------------------	---	-------

33b		δ = 1.34&1.48 (total 9H, s, t-Bu), 1.46-1.58 (2H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 2.48-2.58 (2H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.06-4.76 (8H, m), 6.21 (1H, s), 7.09 (2H, br t, J = 9 Hz), and 7.14-7.21 (2H, m).	89%
-----	--	---	-----

33c		δ = 1.20-1.54 (6H, m), 1.33&1.40 (total 9H, s, t-Bu), 1.68-1.82 (2H, m), 2.52-2.62 (2H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 3.06-4.78 (8H, m), 6.24 (1H, s), 7.07 (2H, br t, J = 9 Hz), and 7.12-7.22 (2H, m).	87%
-----	--	--	-----

【化 3 6】



【 0 0 6 8】

2-[4-(4-フロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル]-5-メチル-[1,2,5]トリアゼパン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル34aの合成

35 mLナスフラスコに入れた化合物33a (165.0 mg, 0.387 mmol)をエタノール(4.5 mL)およびCH₃CO₂H (0.5 mL)に溶かし、38%ギ酸水(0.1 mL)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(87.6 mg, 1.394 mmol)を順次加えたのち2時間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水(10 mL)を加え、10%メタノール/クロロホルムで4回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 7 g, eluent; 30%→50%→100%酢酸エチル/n-ヘキサン→5%メタノール/クロロホルム)で精製し、化合物34aを129.2 mg (0.293 mmol, 76%)得た。

34a: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.36&1.48 (total 9H, s, t-Bu), 1.62-1.73 (2H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 2.45 (3H, s, N-CH₃), 2.61-4.47 (12H, m), 6.25 (1H, s), 7.08 (2H, br t, J = 9 Hz), and 7.17-7.26 (2H, m).

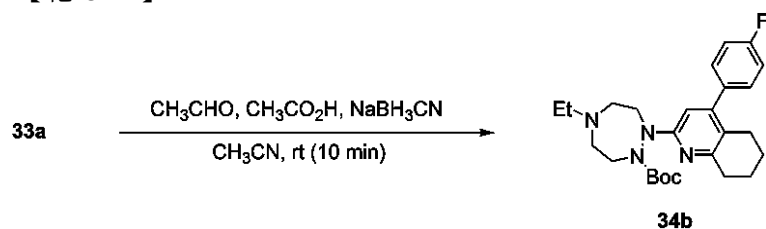
10

20

30

40

【化 3 7】



【 0 0 6 9】

2-[4-(4-フロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル]-5-エチル-[1,2,5]トリアゼパン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル34bの合成

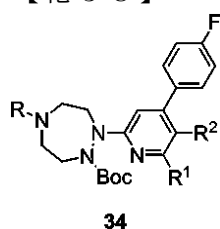
35 mLナスフラスコに入れた化合物33a (137.5 mg, 0.322 mmol)をエタノール(4.5 mL)およびCH₃CO₂H (0.5 mL)に溶かし、アセトアルデヒド(42.2 mg, 0.958 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(61.3 mg, 0.975 mmol)を順次加えたのち5時間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水(10 mL)を加え、10%メタノール/クロロホルムで4回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200, 7 g, eluent; 30%→40%→100%酢酸エチル/*n*-ヘキサン)で精製し、化合物34bを105.8 mg (0.233 mmol, 72%)得た。

34b: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.09 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH₂CH₃), 1.36&1.48 (total 9H, s, *t*-Bu), 1.62-1.72 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.30-4.44 (14H, m), 6.26 (1H, s), 7.08 (2H, br t, J = 9 Hz), and 7.17-7.26 (2H, m).

【 0 0 7 0】

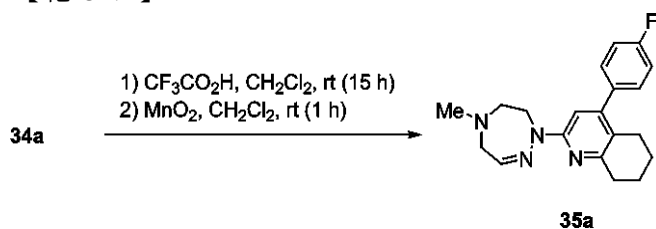
実施例 6 8 または 6 9 の方法により、R¹とR²が炭素で連結した次表の2-アミノピリジン34が、それぞれ対応する33から合成された。各化合物の¹H NMRデータおよび収率を示す。

【化 3 8】



Compd. No	R ¹	R ²	R	¹ H NMR data	Yield
34c			Me—	δ = 1.34&1.48 (total 9H, s, <i>t</i> -Bu), 1.48-1.58 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.45 (3H, s, N-CH ₃), 2.50-4.52 (12H, m), 6.20 (1H, s), 7.08 (2H, br t, J = 9 Hz), and 7.13-7.23 (2H, m).	89%
34d			Et—	δ = 1.09 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 1.34&1.48 (total 9H, s, <i>t</i> -Bu), 1.47-1.57 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.49-4.46 (14H, m), 6.21 (1H, s), 7.08 (2H, br t, J = 9 Hz), and 7.13-7.23 (2H, m).	68%
34e			Me—	δ = 1.30-1.50 (6H, m), 1.32&1.48 (total 9H, s, <i>t</i> -Bu), 1.70-1.81 (2H, m), 2.46 (3H, s, N-CH ₃), 2.52-4.50 (12H, m), 6.20&6.24 (1H, s), 7.07 (2H, br t, J = 9 Hz), and 7.13-7.22 (2H, m).	98%
34f			Et—	δ = 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 1.30-1.50 (6H, m), 1.32&1.48 (total 9H, s, <i>t</i> -Bu), 1.70-1.82 (2H, m), 2.51-4.45 (14H, m), 6.21&6.25 (1H, s), 7.06 (2H, br t, J = 9 Hz), and 7.13-7.24 (2H, m).	79%

【化 3 9】



【0071】

4-(4-フロロフェニル)-2-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-[1,2,5]トリアゼピン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン35aの合成

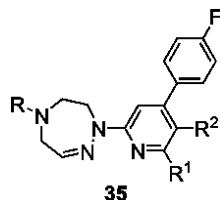
35 cm³ナスフラスコに入れた化合物34a (116.5 mg, 0.264 mmol)をジクロロメタン(4 mL)に溶かし、トリフロロ酢酸(0.5 mL)を加えて15時間攪拌した。10%炭酸ナトリウム水(5 mL)を加え、10%メタノール/クロロホルムで4回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン(5 mL)に溶かし、活性二酸化マンガン(589.0 mg)を加えて1時間攪拌した。セライトろ過ののち溶媒を留去して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(8%メタノール/クロロホルム)で精製し、化合物35aを72.2 mg (0.213 mmol, 81%)得た。

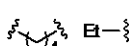
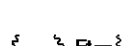
35a: ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.65-1.75 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.43 (3H, s, N-CH₃), 2.47 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.81-2.89 (4H, m), 3.32 (2H, t, J = 3.6 Hz), 4.24-4.30 (2H, m), 6.97 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.25 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).

【0072】

実施例71の方法により、R¹とR²が炭素で連結した次表の2-アミノピリジン35が、それぞれ対応する34から合成された。各化合物の¹H NMRデータおよび収率を示す。

【化 4 0】



Compd. No	R ¹ R ²	R	¹ H NMR data	Yield
35b			δ = 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 1.64-1.75 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.82-2.94 (4H, m), 3.37 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.25-4.31 (2H, m), 6.98 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.99 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.25 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	56%
35c			δ = 1.50-1.60 (2H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 1.79-1.89 (2H, m), 2.43 (3H, s, N-CH ₃), 2.56-2.63 (2H, m), 2.82-2.88 (2H, m), 2.94-3.03 (2H, m), 3.31 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.25-4.31 (2H, m), 6.95 (1H, s), 6.97 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.22 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	79%
35d			δ = 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 1.50-1.62 (2H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.57-2.67 (4H, m), 2.87-3.04 (4H, m), 3.37 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.27-4.33 (2H, m), 6.96 (1H, s), 6.99 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.23 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	59%
35e			δ = 1.29-1.47 (6H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.43 (3H, s, N-CH ₃), 2.57-2.63 (2H, m), 2.83-2.94 (4H, m), 3.33 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.28-4.33 (2H, m), 6.94 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.95 (1H, s), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.21 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	62%
35f			δ = 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz, N-CH ₂ CH ₃), 1.30-1.48 (6H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 2.57-2.66 (4H, m), 2.87-2.95 (4H, m), 3.38 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.28-4.35 (2H, m), 6.95 (1H, s), 6.96 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), and 7.22 (2H, dd, J = 5.5, 8.8 Hz).	54%

【0073】

上記のように合成した 2-アミノピリジン誘導体について、受容体結合親和性試験を検討した。ターゲット受容体としては、ヒト型レセプターを高発現させた細胞から取得したドーパミンD₂およびセロトニン 5-HT_{2A}受容体を選択し、各化合物の化合物濃度1 nMから10 0 nMでのターゲット受容体阻害（結合）率を算出した（N=2）。以下に結果を示す。

Compd No	ドーパミンD ₂ 受容体阻害率 (%)		セロトニン5-HT _{2A} 受容体阻害率 (%)
	10 nM	1 nM	100 nM
14i	85.38		55.61
14j	75.56	19.2	54.91
14m	87.71		
14n	93.29		44.2
14o	88.79		
14r	77.54		
26e	72.65	15.43	31.83

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

F I

C 0 7 D 413/14

A 6 1 K 31/55

テーマコード (参考)