

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5433582号
(P5433582)

(45) 発行日 平成26年3月5日 (2014.3.5)

(24) 登録日 平成25年12月13日 (2013.12.13)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 A

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 E

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 Q

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

請求項の数 21 (全 123 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-533485 (P2010-533485)
 (86) (22) 出願日 平成20年11月12日 (2008.11.12)
 (65) 公表番号 特表2011-503128 (P2011-503128A)
 (43) 公表日 平成23年1月27日 (2011.1.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/009534
 (87) 国際公開番号 W02009/062676
 (87) 国際公開日 平成21年5月22日 (2009.5.22)
 審査請求日 平成23年10月19日 (2011.10.19)
 (31) 優先権主張番号 07120647.8
 (32) 優先日 平成19年11月14日 (2007.11.14)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 508278538
 ジャンセン ファーマシューティカルズ、
 インコーポレイテッド、
 アメリカ合衆国 08560-200 ニ
 ュージャージー州 タイタスヴィル トレ
 ントン ハーバートン ロード 1125
 (73) 特許権者 507088783
 アデックス ファーマ エス エー
 スイス ジュネーブ、 スイス-1228
 プラン-レーアウト チェミン ド オ
 ックス 12
 (74) 代理人 110001070
 特許業務法人 S S I N P A T

最終頁に続く

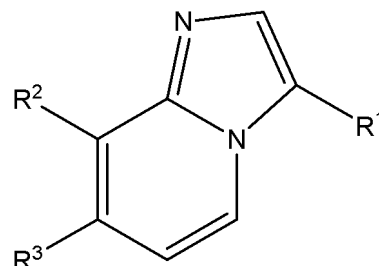
(54) 【発明の名称】 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン誘導体および mGluR2 受容体の正のアロステリック調節因子としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) を有する化合物もしくはその立体化学的な異性体または薬学的に許容し得るその塩もしくはその溶媒和物；

【化 1】



(I)

式中、

R¹が、C₁₋₆アルキル基；C₃₋₆シクロアルキル基；

トリフルオロメチル基；

C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルキルオキシ基、シアノ基、ハロ、トリフルオロメ

チル基もしくはトリフルオロメトキシ基で置換されたフェニル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、またはフェニル基により置換された C_{1-3} アルキル基；

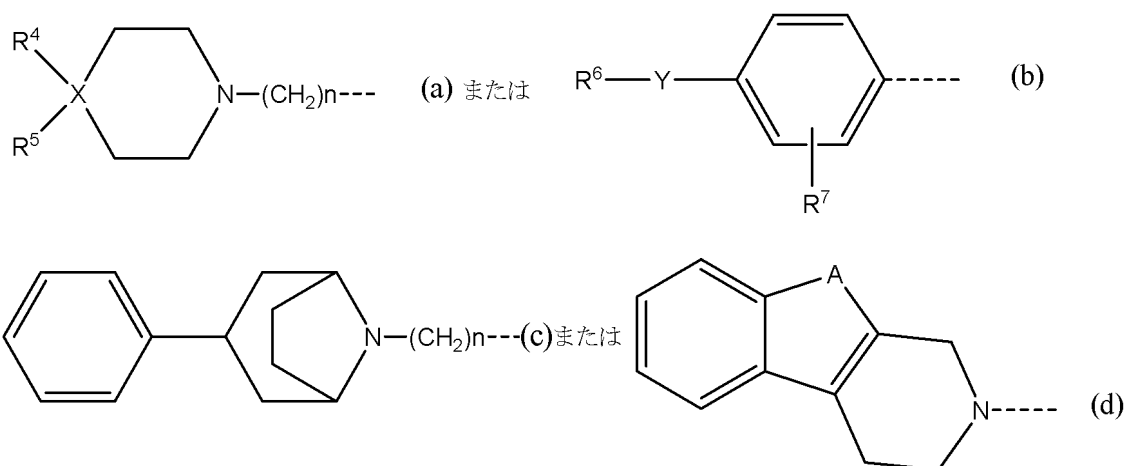
_____フェニル基；

_____ C_{1-3} アルキル基， C_{1-3} アルキルオキシ基，シアノ基，ハロ，トリフルオロメチル基，およびトリフルオロメトキシ基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基；あるいは

_____4-テトラヒドロピラニル基であり；

R^2 が、シアノ基，ハロ，トリフルオロメチル基， C_{1-3} アルキル基またはシクロプロピル基であり；

R^3 が、式 (a) または (b) または (c) または (d) のラジカルであって、
【化2】



R^4 が、水素；

_____ヒドロキシ C_{3-6} シクロアルキル基；

_____ピリジニル基；

_____1個または2個の C_{1-3} アルキル基で置換されたピリジニル基；

_____ピリミジニル基；

_____1個または2個の C_{1-3} アルキル基で置換されたピリミジニル基；

_____フェニル基；

_____ハロ， C_{1-3} アルキル基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキル基，モノーもしくはポリハロ C_{1-3} アルキル基，シアノ基，ヒドロキシシル基，アミノ基，カルボキシ基， C_{1-3} アルキルオキシ C_{1-3} アルキル基， C_{1-3} アルキルオキシ基，モノーもしくはポリハロ C_{1-3} アルキルオキシ基， C_{1-3} アルキルカルボニル基，モノーおよびジ (C_{1-3} アルキル) アミノ基，ならびにモルホリニル基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基；あるいは

_____2個の隣接する置換基が二価ラジカルである下記式

_____ $-N=CH-NH-$ (e)，

_____ $-CH=CH-NH-$ (f)，または

_____ $-O-CH_2-CH_2-NH-$ (g)

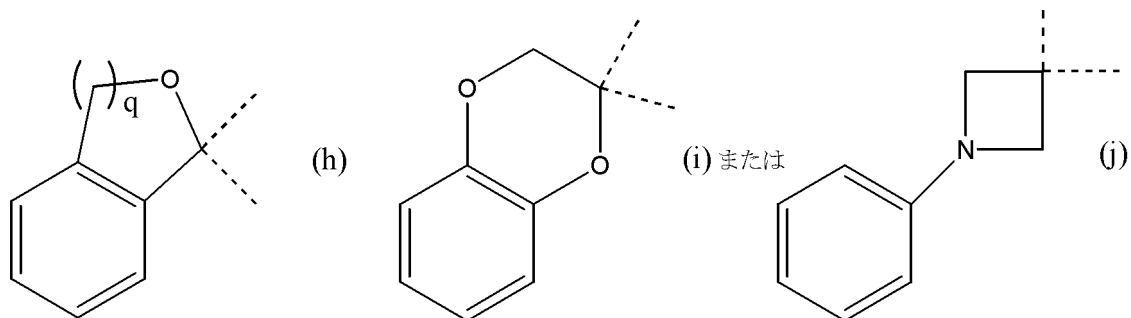
をともに形成しているフェニル基であり；

R^5 が、水素，フルオロ，ヒドロキシシル基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキル基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキルオキシ基，フルオロ C_{1-3} アルキル基，フルオロ C_{1-3} アルキルオキシ基，モルホリニル基またはシアノ基であり；

Xが、CまたはNであって、Nである場合に R^5 はN上の電子対を表し；あるいは

R^4-X-R^5 が、式 (h) または (i) または (j) のラジカルを表し

【化 3】



10

n が、0 または 1 であり；

q が、1 または 2 であり；

R⁶ が、C₁₋₃ アルキル基；

_____ C₃₋₆ シクロアルキル基；

_____ ヒドロキシ C₂₋₄ アルキル基；

_____ (C₃₋₆ シクロアルキル) C₁₋₃ アルキル基；

_____ フェニル基；

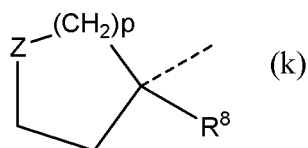
_____ ピリジニル基；または

_____ ハロ， C₁₋₃ アルキル基， C₁₋₃ アルコキシ基， ヒドロキシ C₁₋₃ アルキル基， ト
 リフルオロメチル基および (CH₂)_m - CO₂H (式中、m = 0, 1, または 2) からな
 る群から選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されたフェニル基またはピリジ
 ニル基であり；あるいは

20

R⁶ が、式 (k) の環式ラジカルであって

【化 4】



30

式中、

R⁸ が、水素， C₁₋₃ アルキル基， C₁₋₃ アルキルオキシ基， もしくはヒドロキシ
 C₁₋₃ アルキル基であり；

p が、1 もしくは 2 であり；

Z が、O， CH₂ もしくは CR⁹ (OH) (式中、R⁹ は水素もしくは C₁₋₃ アルキ
 ル基である) であり；または

R⁸ および R⁹ が、ラジカルである -CH₂-CH₂- を形成し；

R⁷ が、水素， ハロまたはトリフルオロメチル基であり；

Y が、共有結合， O， NH， S， SO， SO₂， C (OH) (CH₃)， -CH₂-O-
 ， -O-CH₂-， CHF または CF₂ であり；あるいは

40

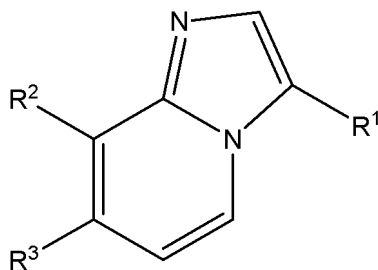
R⁶-Y が、モルホリニル基， ピロリジニル基， またはヒドロキシル基もしくはヒドロ
 キシ C₁₋₃ アルキル基で任意に置換されたピペリジニル基であり；ならびに

A が、O または NH である。

【請求項 2】

式 (I) を有する請求項 1 に記載の化合物もしくはその立体化学的な異性体または薬学
 的に許容し得るその塩もしくはその溶媒和物；

【化 5】



(I)

10

式中、

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基；

_____ トリフルオロメチル基；

_____ ハロ，トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基で置換されたフェニル基、トリフルオロメチル基、2，2，2-トリフルオロエトキシ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、またはフェニル基により置換された C_{1-3} アルキル基；

_____ フェニル基；

_____ ハロ，トリフルオロメチル基またはトリフルオロメトキシ基で置換されたフェニル基；あるいは

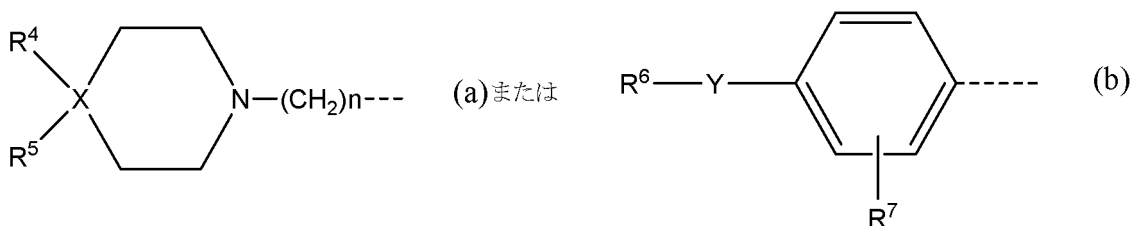
20

_____ 4-テトラヒドロピラニル基であり；

R^2 が、シアノ基，ハロ，トリフルオロメチル基， C_{1-3} アルキル基またはシクロプロピル基であり；

R^3 が、式（a）または（b）のラジカルであって

【化 6】



30

R^4 が、水素；

_____ ピリジニル基；

_____ ピリミジニル基；

_____ 1個または2個の C_{1-3} アルキル基で置換されたピリミジニル基；

_____ フェニル基；

_____ ハロ， C_{1-3} アルキル基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキル基，ポリハロ C_{1-3} アルキル基，シアノ基，ヒドロキシル基，アミノ基，カルボキシル基， C_{1-3} アルキルオキシ C_{1-3} アルキル基， C_{1-3} アルキルオキシ基，ポリハロ C_{1-3} アルキルオキシ基， C_{1-3} アルキルカルボニル基，モノーおよびジ（ C_{1-3} アルキル）アミノ基，ならびにモルホリニル基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基；あるいは

40

_____ 2個の隣接する置換基が二価ラジカルである下記式

—N=CH—NH—（e），

—CH=CH—NH—（f），または

—O—CH₂—CH₂—NH—（g）

をともに形成しているフェニル基であり；

R^5 が、水素，フルオロ，ヒドロキシル基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキル基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキルオキシ基，フルオロ C_{1-3} アルキル基，フルオロ C_{1-3} アルキルオキシ基また

50

はシアノ基であり；

Xが、CまたはNであって、Nである場合にR⁵はN上の電子対を表し；

nが、0または1であり；

R⁶が、フェニル基；

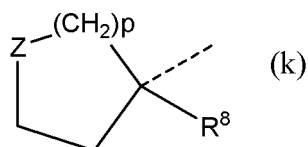
_____ピリジニル基；または

_____ハロ、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、トリフルオロメチル基および(CH₂)_m-CO₂H（式中、m=0, 1, または2）からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基またはピリジニル基であり；あるいは

R⁶が、式(k)の環式ラジカルであって

【化7】

10



式中、

R⁸が、水素、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルキルオキシ基、もしくはヒドロキシC₁₋₃アルキル基であり；

pが、1もしくは2であり；

Zが、OもしくはCR⁹(OH)（式中、R⁹は水素もしくはC₁₋₃アルキル基である）であり；または

R⁸およびR⁹が、ラジカルである-CH₂-CH₂-を形成し；

R⁷が、水素、ハロまたはトリフルオロメチル基であり；

Yが、共有結合、O、NH、S、SO、SO₂、またはCF₂である。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物もしくはその立体化学的な異性体または薬学的に許容し得るその塩もしくはその溶媒和物であって、

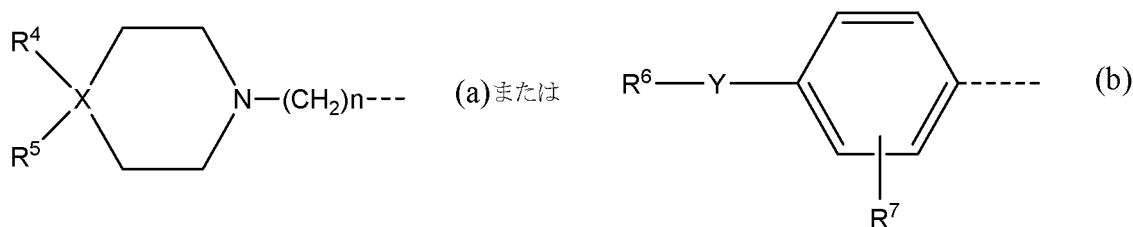
式(I)中、

R¹が、C₁₋₆アルキル基；トリフルオロメチル基；トリフルオロメチル基もしくはフェニル基で置換されたC₁₋₃アルキル基；またはフェニル基であり；

R²が、シアノ基またはハロであり；

R³が、式(a)または(b)のラジカルであって

【化8】



40

R⁴が、ピリミジニル基；1個または2個のC₁₋₃アルキル基で置換されたピリミジニル基；フェニル基；あるいはハロおよびポリハロC₁₋₃アルキル基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基であり；

R⁵が、水素またはヒドロキシル基であり；

Xが、CまたはNであって、Nである場合にR⁵はN上の電子対を表し；

nが、0または1であり；

R⁶が、C₁₋₃アルキル基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたピリジニル基であり；

50

R^7 が、水素またはハロであり；
 Y が、 O である。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容し得るその塩もしくはその溶媒和物であって、

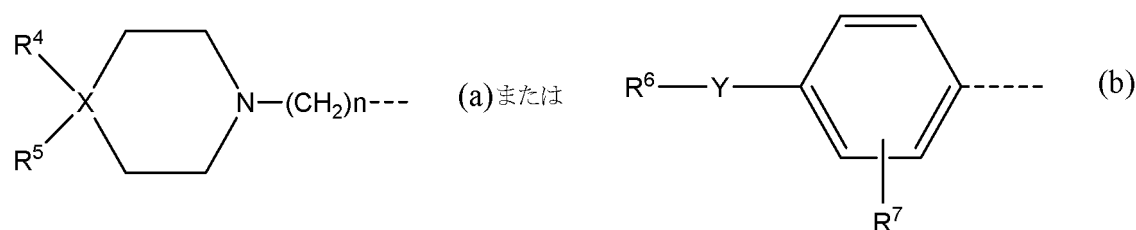
式 (I) 中、

R^1 が、メチル基；エチル基；1-プロピル基；トリフルオロメチル基；2, 2, 2-トリフルオロエチル基；4, 4, 4-トリフルオロブチル基；フェニルメチル基またはフェニル基であり；

R^2 が、シアノ基であり；

R^3 が、式 (a) または (b) のラジカルであって

【化 9】



R^4 が、ピリジニル基；1個または2個の C_{1-3} アルキル基で置換されたピリジニル基；フェニル基；あるいはフルオロ，クロロおよびトリフルオロメチル基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基であり；

R^5 が、水素またはヒドロキシル基であり；

X が、 C または N であって、 N である場合に R^5 は N 上の電子対を表し；

n が、0または1であり；

R^6 が、メチル基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたピリジニル基であり；

R^7 が、水素，フルオロまたはクロロであり；

Y が、 O である。

【請求項 5】

治療上の有効量の請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容し得る担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 6】

薬剤として使用される請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

ヒトを含む哺乳動物の疾患を治療または予防するための薬剤の製造における、請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物または請求項 5 に記載の医薬組成物の使用であって、

該治療または該予防が、mGluR2 の正のアロステリック調節因子の神経調節作用によって影響を受けるかまたは容易となる、該化合物または該医薬組成物の使用。

【請求項 8】

不安障害，精神病性障害，人格障害，物質関連障害，摂食障害，気分障害，片頭痛，てんかんまたは痙攣性疾患，小児期障害，認知障害，神経変性，神経毒性および虚血からなる群から選択される中枢神経系障害[central nervous system disorder]を治療または予防するための薬剤の製造における、請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物または請求項 5 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 9】

上記中枢神経系障害が、広場恐怖，全般性不安障害（GAD），強迫性障害（OCD），パニック障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD），社会恐怖症および他の恐怖症からなる群から選択される不安障害である請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

上記中枢神経系障害が、統合失調症、妄想性障害、統合失調性感情障害、統合失調症様障害および物質誘発性[substance-induced]精神病性障害からなる群から選択される精神病性障害である請求項 8 に記載の使用。

【請求項 11】

上記中枢神経系障害が、強迫性人格障害および統合失調性（統合失調症性障害）からなる群から選択される人格障害である請求項 8 に記載の使用。

【請求項 12】

上記中枢神経系障害が、アルコール乱用、アルコール依存、アルコール離脱、アルコール離脱せん妄、アルコールによる精神病性障害、アンフェタミン依存、アンフェタミン離脱、コカイン依存、コカイン離脱、ニコチン依存、ニコチン離脱、オピオイド依存およびオピオイド離脱からなる群から選択される物質関連障害である請求項 8 に記載の使用。

10

【請求項 13】

上記中枢神経系障害が、神経性食欲不振症および神経性過食症からなる群から選択される摂食障害である請求項 8 に記載の使用。

【請求項 14】

上記中枢神経系障害が、双極性障害（I および II）、循環病、鬱病、気分変調性障害、大鬱病性障害および物質誘発性気分障害からなる群から選択される気分障害である請求項 8 に記載の使用。

【請求項 15】

上記中枢神経系障害が、片頭痛である請求項 8 に記載の使用。

20

【請求項 16】

上記中枢神経系障害が、全身性非痙攣性のてんかん、全身性痙攣性のてんかん、小発作てんかん重積状態、大発作てんかん重積状態、意識障害の有無にかかわらず部分てんかん、乳児痙攣、持続性部分てんかん[epilepsy partialis continua]、および他の種類のてんかんからなる群から選択されるてんかんまたは痙攣性疾患である請求項 8 に記載の使用。

【請求項 17】

上記小児期障害が、注意欠陥／多動性障害である請求項 8 に記載の使用。

【請求項 18】

上記中枢神経系障害が、せん妄、物質誘発性の持続的せん妄、認知症、HIV 疾病に起因する認知症、ハンチントン舞蹈病に起因する認知症、パーキンソン病に起因する認知症、アルツハイマー型の認知症、物質誘発性の持続的認知症および軽度認識障害からなる群から選択される認知障害である請求項 8 に記載の使用。

30

【請求項 19】

上記中枢神経系障害が、不安神経症、統合失調症、片頭痛、鬱病、およびてんかんからなる群から選択される請求項 8 に記載の使用。

【請求項 20】

請求項 7～19 のいずれかに記載の疾患を治療または予防するための薬剤の製造における、請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物と mGluR2 のオルト立体的[orthosteric]アゴニストとを組み合わせた使用。

40

【請求項 21】

不安障害、精神病性障害、人格障害、物質関連障害、摂食障害、気分障害、片頭痛、てんかんまたは痙攣性疾患、小児期障害、認知障害、神経変性、神経毒性および虚血からなる群から選択される中枢神経障害[central nervous disorder]を治療または予防するのに使用される請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 2（「mGluR2」）の正のアロス

50

テリック調節因子であり、かつ代謝調節型受容体のサブタイプであるmGluR2が関連するグルタミン酸機能障害および疾病に関係する神経学的および精神医学的な障害の治療または予防における使用に有効である新規イミダゾ[1, 2-a]ピリジン誘導体に関する。また、本発明は、このような化合物を含む医薬組成物、該化合物および組成物を調製する工程、ならびにmGluR2が関連する神経学的および精神医学的な障害および疾病の予防または治療における該化合物の使用をその目的とする。

【背景技術】

【0002】

グルタミン酸は、哺乳動物の中枢神経系における主要なアミノ酸神経伝達物質である。グルタミン酸は、例えば、学習と記憶、それだけでなく知覚、シナプス可塑性の発達、運動制御、呼吸、および心臓血管機能の調節など生理機能の多くで主要な役割を果たす。さらにまた、グルタミン酸は、グルタミン酸神経伝達が不安定な様々な神経学的および精神医学的な疾病の中心にいる。

10

【0003】

イオンチャネル型グルタミン酸受容体チャネル(iGluRs)、ならびに速い興奮性伝達に参与するNMDA受容体、AMPA受容体およびカイニン酸受容体の活性化を通して、グルタミン酸はシナプスの神経伝達を仲介する。

【0004】

加えて、シナプス効力の微調整に寄与するという、より調節的な役割を有する代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)を、グルタミン酸は活性化させる。

20

【0005】

本明細書中でオルト立体的結合部位と呼ばれる、mGluRの大きな細胞外アミノ末端ドメインにグルタミン酸が結合し、mGluRを活性化させる。この結合によって、該受容体の立体構造変化が引き起こされ、その結果Gタンパク質および細胞内シグナル伝達経路が活性化される。

【0006】

サブタイプであるmGluR2は、Gαiタンパク質の活性化を介してアデニル酸シクラーゼと負に共役し、そしてGαiタンパク質の活性化によって、シナプスでのグルタミン酸の放出が阻害される。中枢神経系(CNS)において、mGluR2受容体は主に、皮質、視床領域、副嗅球、海馬、扁桃体、尾状核被殻および側坐核のいたるところで豊富に存在する。

30

【0007】

臨床試験において、mGluR2を活性化することは不安障害の治療に有効であることが示された。さらに、様々な動物モデルにおいても、mGluR2の活性化が有効であることが示された。これは、統合失調症、てんかん、中毒/薬物依存、パーキンソン病、痛み、睡眠障害およびハンチントン舞踏病の治療に対して新規な治療方法となる可能性を示した。

【0008】

現在、mGluRsを標的とする市販の薬理学的ツールの多くは、mGluRファミリーのメンバーのいくつかを活性化するオルト立体的リガンドであり、該リガンドはグルタミン酸の構造類似体である。

40

【0009】

mGluRに選択的に作用する化合物を開発する新しい手段は、高度に保存されたオルト立体的結合部位とは異なる部位に結合することによって該受容体を調節するというアロステリック機構を通して作用する化合物を同定することである。

【0010】

mGluRの正のアロステリック調節因子は、この魅力的な代替手段を提供する新規な薬理学的な実体として近年浮上してきた。様々な化合物が、mGluR2の正のアロステリック調節因子として記載されている。国際公開第2004/092135号パンフレット(NPS&アストラ・ゼネカ社)、国際公開第2004/018386号パンフレット

50

、国際公開第2006/014918号パンフレットおよび国際公開第2006/015158号パンフレット（メルク社）、国際公開第2001/56990号パンフレット（イーライ・リリー社）ならびに国際公開第2006/030032号パンフレットおよび国際公開第2007/104783号パンフレット（Addex & Janssen Pharmaceutica）には、mGluR2の正のアロステリック調節因子として、それぞれフェニルスルホンアミド、アセトフェノン、インダノン、ピリジルメチルスルホンアミドおよびピリジノン誘導体が記載されている。これらパンフレット中で具体的に開示された化合物はいずれも、本発明の化合物と構造的な関連はない。

【0011】

これら化合物は単独では該受容体を活性化しないことが証明されている。むしろ、グルタミン酸単独で最小の反応しか引き起こさないあるグルタミン酸濃度において、これら化合物は該受容体に最大の反応をもたらすことができる。mGluR2の正のアロステリック調節因子はオルト立体的部位に結合せずに、代わりに該受容体の七回膜貫通領域内にあるアロステリック部位に結合することが突然変異解析によって明確に証明された。

【0012】

不安神経症モデルおよび精神病モデルにおいて、mGluR2の正のアロステリック調節因子で得られた効果がオルト立体的アゴニストで得られた効果と類似することが動物データから示唆されている。不安神経症モデルである、不安がより強まった驚愕においても、ストレスによる異常高熱においても、mGluR2のアロステリック調節因子は活性を有することが示された。さらに、統合失調症の聴覚による驚愕効果モデルである、ケタミンまたはアンフェタミンによる運動過多症においても、アンフェタミンによるプレパルス抑制崩壊においても、該化合物は逆活性を有することが示された（J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006, 318, 173-185; Psychopharmacology 2005, 179, 271-283）。

【0013】

代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ2の選択的な正のアロステリック調節因子であるビフェニルーインダノン（BINa）が、精神病の幻覚薬モデルを妨害することが近年の動物実験によりさらに明らかにされた。これは、統合失調症におけるグルタミン酸機能障害を治療するためにmGluR2受容体を標的とする策略を支持する（Mol. Pharmacol. 2007, 72, 477-484）。

【0014】

正のアロステリック調節因子はグルタミン酸反応に対して相乗的に作用することができるが、例えばLY379268またはDCG-IVなどのオルト立体的mGluR2アゴニストによる反応も該因子によって強化されることが示された。これらのデータは、さらにもう1つの新規な治療方法によって、mGluR2が関与する上述の神経学的および精神医学的な疾病が治療されるという証拠を提供する。そして、該治療方法において、mGluR2のオルト立体的アゴニストとともにmGluR2の正のアロステリック調節因子を組み合わせて使用することになる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】国際公開第2004/092135号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2004/018386号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2006/014918号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2006/015158号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2001/56990号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2006/030032号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2007/104783号パンフレット

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006, 318, 173-185

【非特許文献 2】Psychopharmacology 2005, 179, 271-283

【非特許文献 3】Mol. Pharmacol. 2007, 72, 477-484

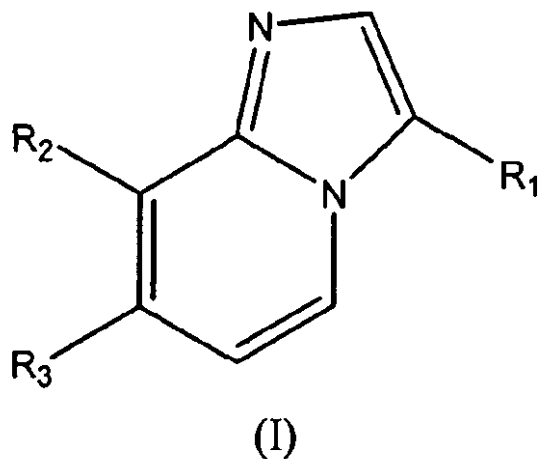
【発明の詳細な説明】

【0017】

本発明は、式 (I) を有する化合物およびその立体化学的な異性体または薬学的に許容し得るその塩もしくはその溶媒和物である、代謝型グルタミン酸受容体 2 の調節因子活性を有する化合物に関するものであり、

【0018】

【化 1】



【0019】

式中、

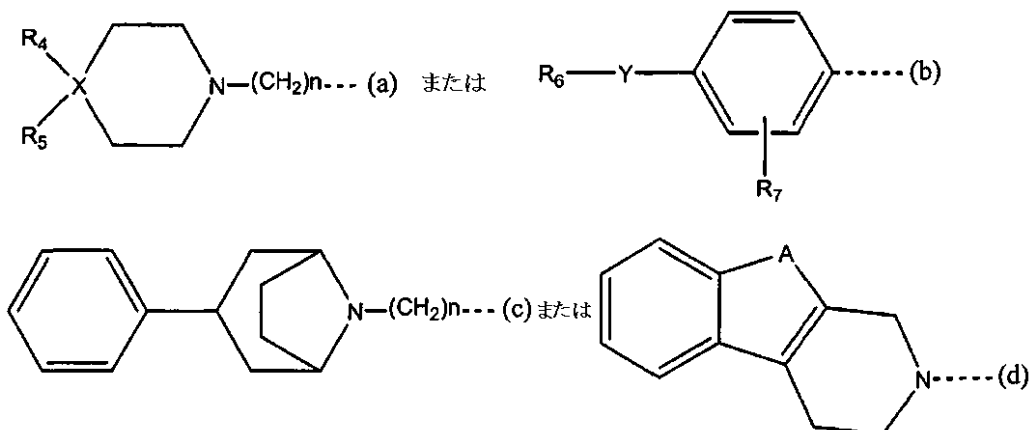
R¹は、C₁₋₆アルキル基；C₃₋₆シクロアルキル基；トリフルオロメチル基；C₁₋₃アルキル基，C₁₋₃アルキルオキシ基，シアノ基，ハロ，トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基で置換されたフェニル基、トリフルオロメチル基、2，2，2-トリフルオロエトキシ基、C₃₋₇シクロアルキル基、またはフェニル基により置換されたC₁₋₃アルキル基；フェニル基；C₁₋₃アルキル基，C₁₋₃アルキルオキシ基，シアノ基，ハロ，トリフルオロメチル基，およびトリフルオロメトキシ基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基；あるいは4-テトラヒドロピラニル基であり；

R²は、シアノ基，ハロ，トリフルオロメチル基，C₁₋₃アルキル基またはシクロプロピル基であり；

R³は、式 (a) または (b) または (c) または (d) のラジカルであって、

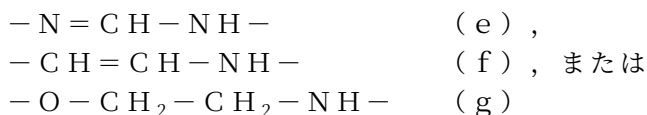
【0020】

【化 2】



【0021】

R^4 は、水素；ヒドロキシ C_{3-6} シクロアルキル基；ピリジニル基；1個または2個の C_{1-3} アルキル基で置換されたピリジニル基；ピリミジニル基；1個または2個の C_{1-3} アルキル基で置換されたピリミジニル基；フェニル基；ハロ， C_{1-3} アルキル基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキル基，モノーもしくはポリハロ C_{1-3} アルキル基，シアノ基，ヒドロキシル基，アミノ基，カルボキシル基， C_{1-3} アルキルオキシ C_{1-3} アルキル基， C_{1-3} アルキルオキシ基，モノーもしくはポリハロ C_{1-3} アルキルオキシ基， C_{1-3} アルキルカルボニル基，モノーおよびジ（ C_{1-3} アルキル）アミノ基，ならびにモルホリニル基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基；あるいは2個の隣接する置換基が二価ラジカルである下記式



をともに形成しているフェニル基であり；

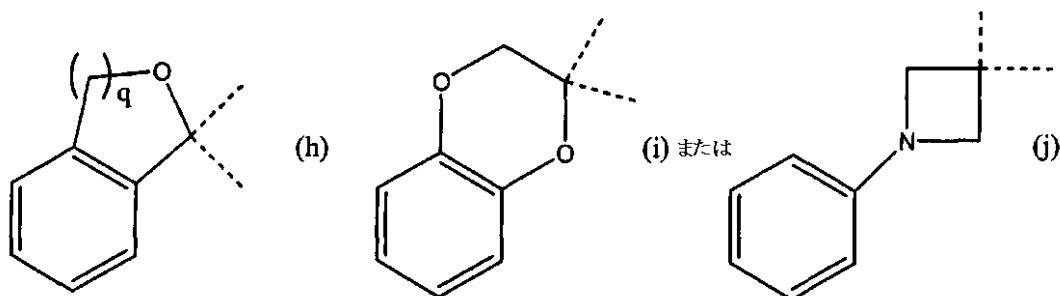
R^5 は、水素，フルオロ，ヒドロキシル基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキル基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキルオキシ基，フルオロ C_{1-3} アルキル基，フルオロ C_{1-3} アルキルオキシ基，モルホリニル基またはシアノ基であり；

Xは、CまたはNであって、Nである場合に R^5 はN上の電子対を表し；あるいは

R^4-X-R^5 は、式(h)または(i)または(j)のラジカルを表し

【0022】

【化3】



【0023】

nは、0または1であり；

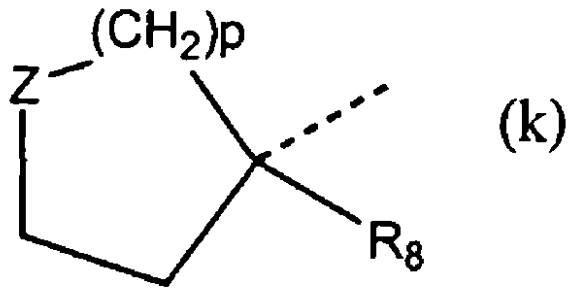
qは、1または2であり；

R^6 は、 C_{1-3} アルキル基； C_{3-6} シクロアルキル基；ヒドロキシ C_{2-4} アルキル基；（ C_{3-6} シクロアルキル） C_{1-3} アルキル基；フェニル基；ピリジニル基；またはハロ， C_{1-3} アルキル基， C_{1-3} アルコキシ基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキル基，トリフルオロメチル基および $(CH_2)_m-CO_2H$ （式中、 $m=0, 1$ ，または2）からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基またはピリジニル基であり；あるいは

R^6 は、式(k)の環式ラジカルであって

【0024】

【化 4】



10

【0025】

式中、

R⁸は、水素、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルキルオキシ基、もしくはヒドロキシC₁₋₃アルキル基であり；

pは、1もしくは2であり；

Zは、O、CH₂もしくはCR⁹(OH)(式中、R⁹は水素もしくはC₁₋₃アルキル基である)であり；またはR⁸およびR⁹は、ラジカルである-CH₂-CH₂-を形成し；R⁷は、水素、ハロまたはトリフルオロメチル基であり；Yは、共有結合、O、NH、S、SO、SO₂、C(OH)(CH₃)、-CH₂-O-、
-O-CH₂-、CHFまたはCF₂であり；

20

あるいはR⁶-Yは、モルホリニル基、ピロリジニル基、またはヒドロキシ基もしくは
ヒドロキシC₁₋₃アルキル基で任意に置換されたピペリジニル基であり；

ならびにAは、OまたはNHである。

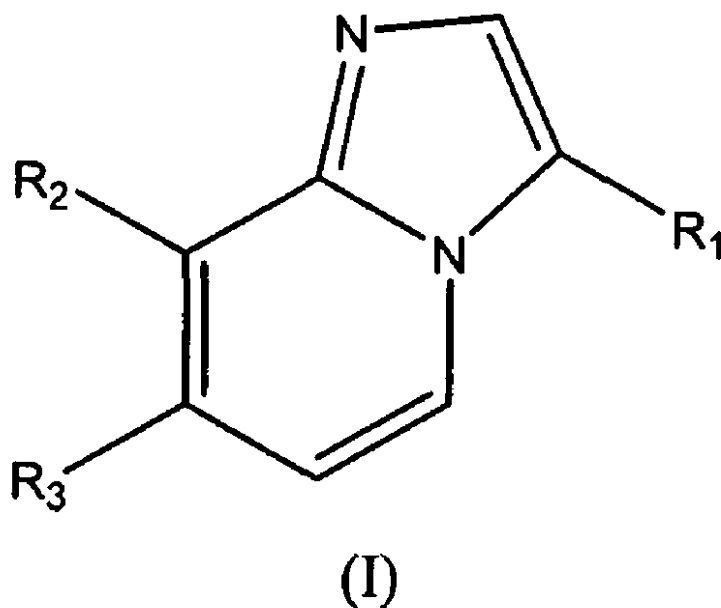
【0026】

本発明の一態様は、上記式の化合物もしくはその立体化学的な異性体または薬学的に許
容し得るその塩もしくはその溶媒和物に関し、

【0027】

【化 5】

30



40

【0028】

式中、

R¹は、C₁₋₆アルキル基；トリフルオロメチル基；ハロ，トリフルオロメチル基もし
くはトリフルオロメトキシ基で置換されたフェニル基、トリフルオロメチル基、2，2，

50

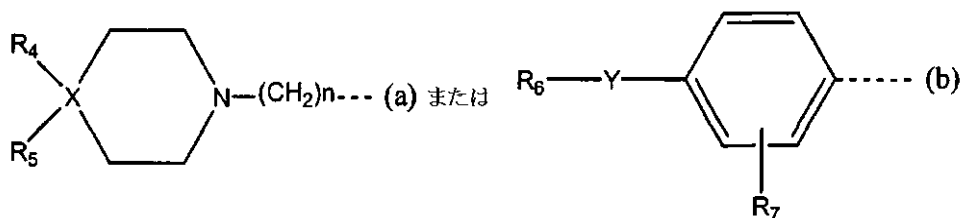
2-トリフルオロエトキシ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、またはフェニル基により置換された C_{1-3} アルキル基；フェニル基；ハロ，トリフルオロメチル基またはトリフルオロメトキシ基で置換されたフェニル基；あるいは4-テトラヒドロピラニル基であり；

R^2 は、シアノ基，ハロ，トリフルオロメチル基， C_{1-3} アルキル基またはシクロプロピル基であり；

R^3 は、式 (a) または (b) のラジカルであって

【0029】

【化6】

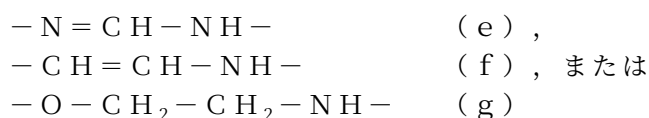


10

【0030】

R^4 は、水素；ピリジニル基；ピリミジニル基；1個または2個の C_{1-3} アルキル基で置換されたピリミジニル基；フェニル基；ハロ， C_{1-3} アルキル基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキル基，ポリハロ C_{1-3} アルキル基，シアノ基，ヒドロキシル基，アミノ基，カルボキシル基， C_{1-3} アルキルオキシ C_{1-3} アルキル基， C_{1-3} アルキルオキシ基，ポリハロ C_{1-3} アルキルオキシ基， C_{1-3} アルキルカルボニル基，モノーおよびジ（ C_{1-3} アルキル）アミノ基，ならびにモルホリニル基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基；あるいは2個の隣接する置換基が二価ラジカルである下記式

20



をともに形成しているフェニル基であり；

R^5 は、水素，フルオロ，ヒドロキシル基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキル基，ヒドロキシ C_{1-3} アルキルオキシ基，フルオロ C_{1-3} アルキル基，フルオロ C_{1-3} アルキルオキシ基またはシアノ基であり；

30

X は、 C または N であって、 N である場合に R^5 は N 上の電子対を表し；

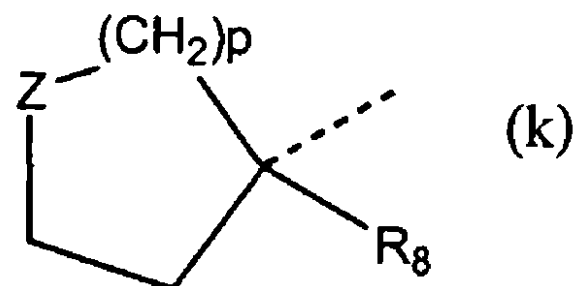
n は、0または1であり；

R^6 は、フェニル基；ピリジニル基；またはハロ， C_{1-3} アルキル基， C_{1-3} アルコキシ基，トリフルオロメチル基および $(CH_2)_m-CO_2H$ （式中、 $m=0, 1$ ，または2）からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基またはピリジニル基であり；あるいは

R^6 は、式 (k) の環式ラジカルであって

【0031】

【化7】



40

【0032】

50

式中、

R^8 は、水素、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルキルオキシ基、
もしくはヒドロキシ C_{1-3} アルキル基であり；

p は、1もしくは2であり；

Z は、 O もしくは $CR^9(OH)$

(式中、 R^9 は水素もしくは C_{1-3} アルキル基である)であり；

または R^8 および R^9 は、ラジカルである $-CH_2-CH_2-$ を形成し；

R^7 は、水素、ハロまたはトリフルオロメチル基であり；あるいは

Y は、共有結合、 O 、 NH 、 S 、 SO 、 SO_2 、または CF_2 である。

【0033】

10

本発明の一態様は、式(I)の化合物または薬学的に許容し得るその塩もしくはその溶媒和物に関し、式中、

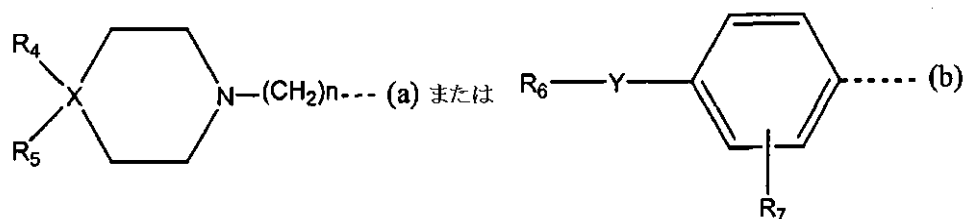
R^1 は、 C_{1-6} アルキル基；トリフルオロメチル基；トリフルオロメチル基もしくはフェニル基で置換された C_{1-3} アルキル基；またはフェニル基であり；

R^2 は、シアノ基またはハロであり；

R^3 は、式(a)または(b)のラジカルであって

【0034】

【化8】



20

【0035】

R^4 は、ピリミジニル基；1個または2個の C_{1-3} アルキル基で置換されたピリミジニル基；フェニル基；ハロおよびポリハロ C_{1-3} アルキル基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基であり；

R^5 は、水素またはヒドロキシル基であり；

30

X は、 C または N であって、 N である場合に R^5 は N 上の電子対を表し；

n は、0または1であり；

R^6 は、 C_{1-3} アルキル基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたピリジニル基であり；

R^7 は、水素またはハロであり；あるいは

Y は、 O である。

【0036】

本発明の一態様は、式(I)の化合物または薬学的に許容し得るその塩もしくはその溶媒和物に関し、式中、

R^1 は、メチル基；エチル基；1-プロピル基；トリフルオロメチル基；2, 2, 2-トリフルオロエチル基；4, 4, 4-トリフルオロブチル基；フェニルメチル基またはフェニル基であり；

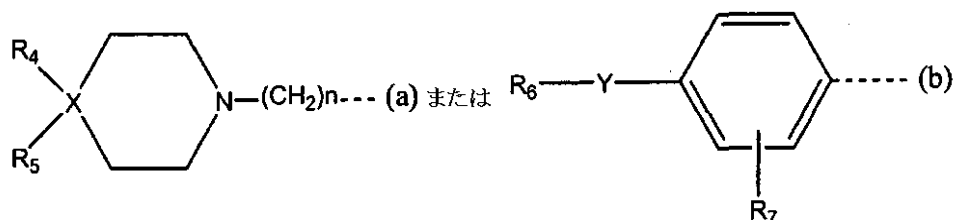
40

R^2 は、シアノ基であり；

R^3 は、式(a)または(b)のラジカルであって

【0037】

【化 9】



【0038】

R^4 は、ピリミジニル基；1個または2個の C_{1-3} アルキル基で置換されたピリミジニル基；フェニル基；フルオロ，クロロおよびトリフルオロメチル基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたフェニル基であり；

R^5 は、水素またはヒドロキシル基であり；

Xは、CまたはNであって、Nである場合に R^5 はN上の電子対を表し；

nは、0または1であり；

R^6 は、メチル基からなる群から選択される1個または2個の置換基により置換されたピリジニル基であり；

R^7 は、水素，フルオロまたはクロロであり；あるいは

Yは、Oである。

【0039】

本発明のさらなる態様は、式(I)の化合物またはその立体化学的な異性体に関し、該化合物は、

8-クロロ-7-(4-フルオロ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(E50)，

2-(2-{1-[8-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]-ピペリジン-4-イル}-フェニル)-プロパン-2-オール(E65)，

7-{4-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-ピペリジン-1-イル}-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(E67)，

7-(4-フルオロ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(E68)，

(シス)-7-[3-クロロ-4-(4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ)-フェニル]-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(E95)，

(トランス)-7-[3-クロロ-4-(4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ)-フェニル]-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(E96)，

(トランス)-4-{2-クロロ-4-[8-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]-フェニルアミノ}-1-メチル-シクロヘキサノール(E100)，

4-{2-クロロ-4-[8-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]フェニルアミノ}-シクロヘキサノール(E101)，または

7-(3-クロロ-4-シクロプロピルアミノ-フェニル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(E105)である。

【0040】

基または基の一部としての C_{1-3} アルキル基という表記は、メチル基，エチル基，1-

プロピル基および1-メチルエチル基などのような、飽和した、直鎖状または分岐状の、1～3個の炭素原子を有する炭化水素ラジカルを規定するものである。

【0041】

基または基の一部としての C_{1-6} アルキル基という表記は、メチル基、エチル基、1-プロピル基、1-メチルエチル基、1-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、3-メチル-1-ブチル基、1-ペンチル基、1-ヘキシル基などのような、飽和した、直鎖状または分岐状の、1～6個の炭素原子を有する炭化水素ラジカルを規定する。

【0042】

C_{3-7} シクロアルキル基という表記は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびシクロヘプチル基などのような、飽和した環式炭化水素ラジカルを規定する。

10

【0043】

ハロ[halo]は、フルオロ[fluoro]、クロロ[chloro]、ブロモ[bromo]またはヨード[iodo]であってもよく、フルオロまたはクロロが好ましい。

【0044】

治療上の使用において、式(I)の化合物の塩は、その対イオンが薬学的に許容し得る塩である。しかしながら、薬学的に許容し得ない酸および塩基の塩も、例えば、薬学的に許容し得る化合物の調製または精製における用途を見出すことができる。薬学的に許容し得るものであろうとなかろうと、すべての塩は本発明の範囲の中に包含される。

【0045】

20

薬学的に許容し得る塩は、式(I)の化合物が形成できる、治療上活性を有する無毒性酸付加塩形態を含むよう定義される。好適な酸(例を挙げると、無機酸としては、例えば、ハロゲン化水素酸、特に、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸；有機酸としては、例えば、酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸およびパモン酸)で、塩基性形態の式(I)の化合物を処理することによって、該塩が得られる。

【0046】

逆に言えば、該塩形態は、好適な塩基で処理することによって、遊離の塩基性形態に変換することができる。

30

【0047】

酸性プロトンを含む式(I)の化合物は、好適な有機塩基および無機塩基で処理することによって、治療上活性を有するこれら無毒性塩基付加塩形態に変換することもできる。好適な塩基の塩形態としては、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩、特に、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムの塩が挙げられ、有機塩基を有する塩としては、例えば、ベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、ヒドラブアミン[hydrabamine]の塩が挙げられ、アミノ酸を有する塩としては、例えば、アルギニンおよびリジンが挙げられる。

【0048】

40

逆に言えば、該塩形態は、好適な酸で処理することによって、遊離の酸性形態に変換することができる。

【0049】

溶媒和物という用語は、その上記塩と同様に、式(I)の化合物が形成することができる溶媒付加形態を包含する。このような溶媒付加形態の例として、水和物、アルコールなどが挙げられる。

【0050】

本明細書中に用いられる「立体化学的な異性体」という用語は、式(I)の化合物が有することができる、考えられるすべての異性体を定義するものである。特に言及または指摘しない限り、化合物の化学的な記号表示は、考えられるすべての立体化学的な異性体の

50

混合物を意味し、該混合物は基本的な分子構造のすべてのジアステレオマーおよびエナンチオマーを包含する。また、本発明は、他の異性体を実質的に含まない、すなわち含んでも10%未満、好ましくは5%未満、特に2%未満およびもっとも好ましくは1%未満である、式(I)の化合物およびその塩ならびに溶媒和物の個々の異性体それぞれを包含するものである。このように、式(I)の化合物が例えば(R)として特定される場合、これは、該化合物が実質的に(S)異性体がないことを意味する。立体中心は、R-またはS-配置を有することができ；二価環式(部分的に)飽和ラジカルにおける置換基は、シス-配置またはトランス-配置のいずれかを有することができる。

【0051】

CASによる命名法会議[nomenclature convention]を受け、公知の絶対配置の立体中心が化合物中に2個存在する場合、RまたはSの記述子が、もっとも小さい番号を付されたキラル中心、すなわち参照中心[reference center]に与えられる(カーン-インゴルド-プレログ配列則に基づく)。第二の立体中心の配置は相対的記述子である[R*, R*]または[R*, S*]を用いて示される。この場合、R*は常に参照中心として特定され、[R*, R*]は同じ鏡像異性を有する中心を示し、[R*, S*]は異なる鏡像異性の中心を示す。例えば、化合物のもっとも小さい番号を付されたキラル中心がS配置を有し、第二の中心がRである場合、立体記述子はS-[R*, S*]として特定されるだろう。「α」および「β」が用いられる場合：もっとも小さい環番号を有する環構造[ring system]の不斉炭素原子上の最優先置換基の位置は、恣意的に常に、環構造により決定される平均平面の「α」位にある。参照原子上の最優先置換基の位置に対して、環構造の他の不斉炭素原子上の最優先置換基(式(I)に記載の化合物の水素原子)の位置は、環構造により決定される平均平面の同じ側に該置換基がある場合、「α」と命名され、環構造により決定される平均平面の反対側に該置換基がある場合、「β」と命名される。

【0052】

この出願書類の構成において、式(I)の化合物に関して言及される場合は特に、原子[element]は天然に存在するものかまたは合成して製造されたものであっても、自然に豊富にあるものかまたは同位元素的に豊富な形態であっても、この原子のすべての同位元素および同位体混合物を包含する。式(I)の放射性標識された化合物は、³H, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²²I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Brおよび⁸²Brからなる群から選択される放射性同位元素を含むことができる。放射性同位元素は、好ましくは³H, ¹¹Cおよび¹⁸Fからなる群から選択される。

【0053】

〔調製〕

本発明による化合物は通常、一連の段階により調製することができ、各段階は当業者に公知である。特に、該化合物は、以下の合成方法に従って調製することができる。

【0054】

式(I)の化合物は、当該分野で公知の分割手順に従って互いに分離することができる、エナンチオマーのラセミ混合物の形で合成することができる。式(I)のラセミ化合物は、好適なキラル酸との反応によって、対応するジアステレオマー塩形態に変換することができる。続いて、該ジアステレオマー塩形態は、例えば、選択的結晶化または分別結晶化によって分離され、エナンチオマーはアルカリによって、そこから遊離される。式(I)の化合物のエナンチオマー形態を分離する代替りの方法として、キラル固定相を用いた液体クロマトグラフィーが挙げられる。この純粋な立体化学的な異性体は、反応が立体特異的に起こるという条件で、好適な出発物質の、対応する純粋な立体化学的な異性体由来することもできる。

【0055】

A. 最終化合物の調製

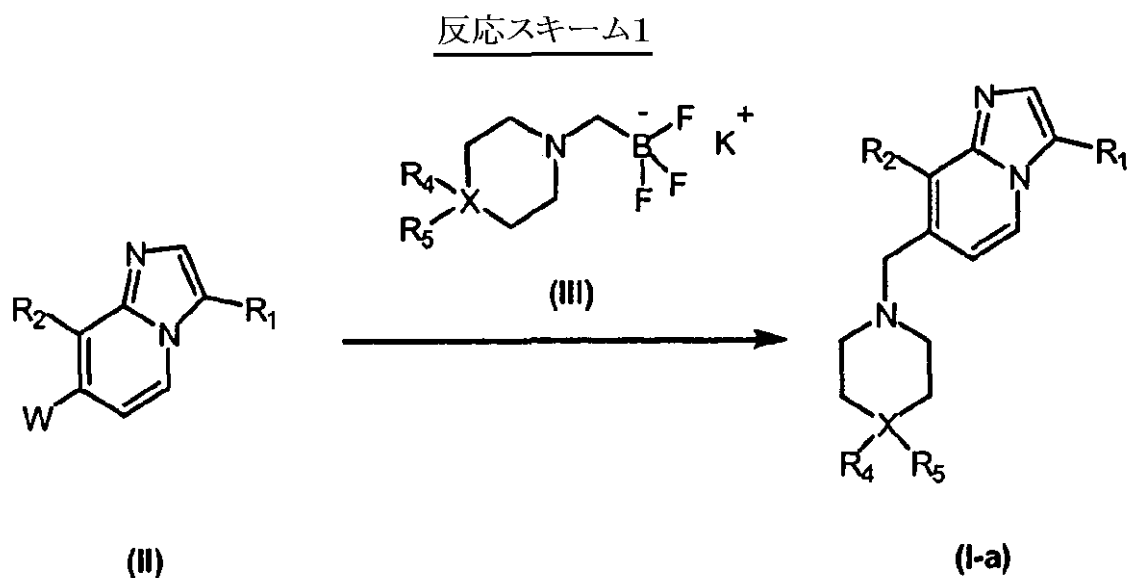
実験手順1

式(I-a)の最終化合物は、反応スキーム(1)に従い、式(II)の中間体化合物を式(III)の化合物と反応させることで調製することができ、好適な反応不活性溶媒

(例えば、1, 4-ジオキサンなど) または不活性溶媒の混合物 (例えば、1, 4-ジオキサン/DMFなど) 中、好適な塩基 (例えば、 K_2CO_3 など)、Pd-錯体触媒 (例えば、 $Pd(PPh_3)_4$ など) 存在下、温熱条件 (例えば、マイクロ波照射下150℃でこの反応混合物を加熱するなど) 下で、例えば10分間反応させることで反応を実施する。反応スキーム(1)において、可変記号はすべて式(I)中に定義されており、WはPdを媒介した、アルキルトリフルオロホウ酸塩とのカップリングに好適な基 (例えば、ハロなど) である。

【0056】

【化10】



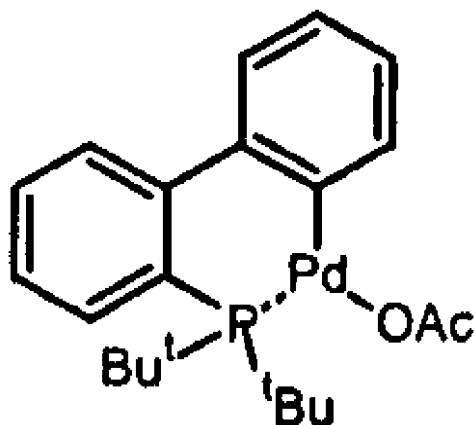
【0057】

実験手順2

式(I-b)の最終化合物は、反応スキーム(2)に従い、式(II)の中間体化合物を式(IV)の化合物と反応させることで調製することができ、好適な反応不活性溶媒 (例えば、1, 4-ジオキサンなど) または不活性溶媒の混合物 (例えば、1, 4-ジオキサン/DMFなど) 中、好適な塩基 (例えば、 K_3PO_4 など)、Pd-錯体触媒 (例えば、

【0058】

【化11】



【0059】

など) 存在下、温熱条件 (例えば、この反応混合物を80℃等で加熱するなど) 下で12時間反応させることで反応を実施する。反応スキーム(2)において、可変記号はすべて式(I)中に定義されており、WはPdを媒介した、アミンとのカップリングに好適な基

(例えば、ハロなど)である。

【0060】

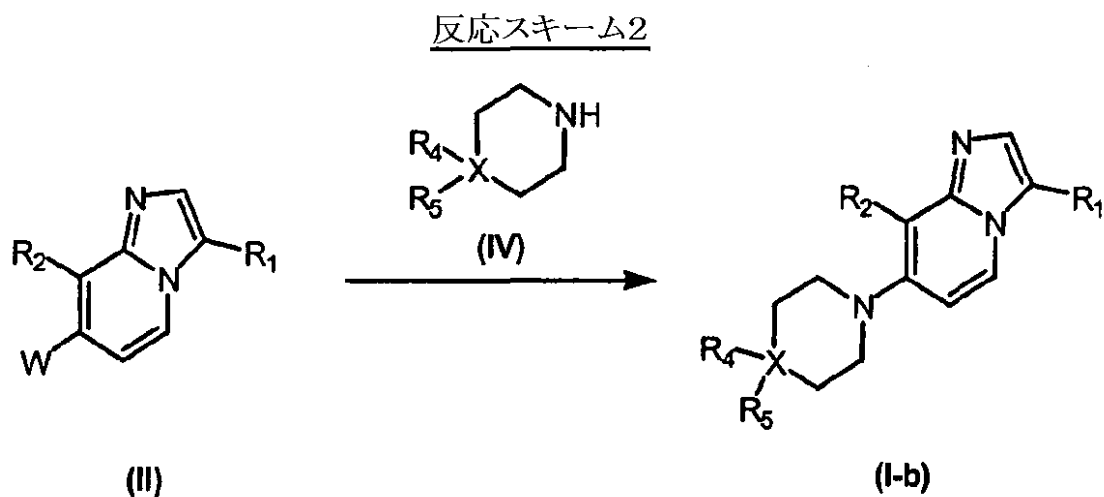
あるいは、式(I-b)の化合物は、反応スキーム(2)に従い、式(II)の中間体化合物を式(IV)の化合物と反応させることで調製することができ、好適な反応不活性溶媒(例えば、1, 2-ジメトキシエタンまたはアセトニトリルなど)中、好適な塩基(例えば、 Cs_2CO_3 またはN, N-ジイソプロピルエチルアミンなど)存在下、温熱条件(例えば、この反応混合物をマイクロ波照射下180℃等で加熱するなど)下で45分間反応させることで実施する。

【0061】

あるいは、式(I-b)の化合物は、反応スキーム(2)に従い、式(II)の中間体化合物を式(IV)の化合物と反応させることで調製することができ、好適な反応不活性溶媒(例えば、トルエンなど)中、好適な塩基(例えば、ナトリウムtert-ブトキシドなど)、金属系[metal-based]触媒、特にパラジウム触媒(パラジウム(II)酢酸塩など)、および好適なリガンド(例えば、1, 1'-[1, 1'-ビナフタレン]-2, 2'-ジイルビス[1, 1-ジフェニルーホスフィン](BINAP)など)の存在下、この反応を完了させるの要する好適な時間加熱(例えば、シールド管中100℃で16時間など)して反応させることで実施する。

【0062】

【化12】



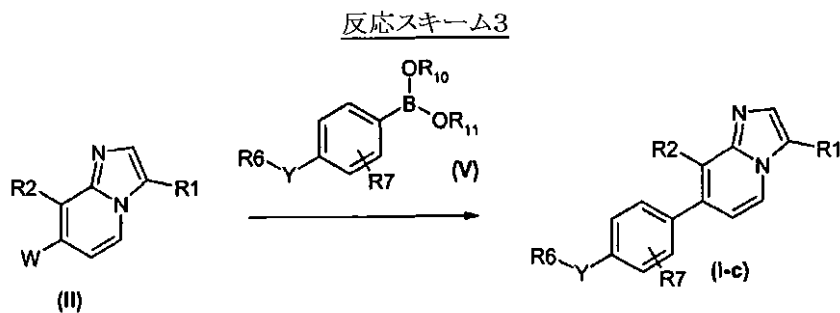
【0063】

実験手順3

式(I-c)の最終化合物は、反応スキーム(3)に従い、式(II)の中間体化合物を式(IV)の化合物と反応させることで調製することができ、好適な反応不活性溶媒(例えば、1, 4-ジオキサンなど)または不活性溶媒の混合物(例えば、1, 4-ジオキサン/DMFなど)中、好適な塩基(例えば、水性 NaHCO_3 または Na_2CO_3 など)、Pd-錯体触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ など)存在下、温熱条件(例えば、この反応混合物をマイクロ波照射下150℃で加熱するなど)下で、例えば10分間反応させることで実施する。反応スキーム(3)において、可変記号はすべて式(I)中に定義されており、WはPdを媒介した、ボロン酸またはボロン酸エステルとのカップリングに好適な基(例えば、ハロ、トリフラートまたはピリジニウム部分など)である。 R^{10} および R^{11} は、水素またはアルキル基であっても、例えば二価ラジカルである式 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、もしくは $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ をともに形成してもよい。

【0064】

【化 1 3】



10

【0065】

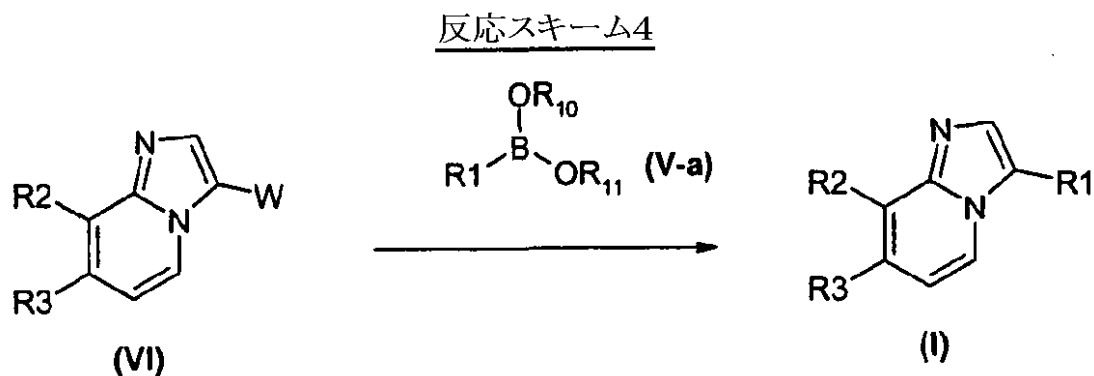
実験手順 4

式 (I) の最終化合物は、反応スキーム (4) に従い、式 (V I) の中間体化合物を式 (V-a) の化合物と反応させることで調製することができ、好適な反応不活性溶媒（例えば、1, 4-ジオキサンなど）または不活性溶媒の混合物（例えば、1, 4-ジオキサン/DMFなど）中、好適な塩基（例えば、水性 NaHCO_3 または Na_2CO_3 など）、Pd-錯体触媒（例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ など）存在下、温熱条件（例えば、この反応混合物をマイクロ波照射下 150°C で加熱するなど）下で、例えば 10 分間反応させることで実施する。反応スキーム (4) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されており、W は Pd を媒介した、ボロン酸またはボロン酸エステルとのカップリングに好適な基（例えば、ハロなど）である。R¹⁰ および R¹¹ は、水素またはアルキル基であっても、例えば二価ラジカルである式 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、もしくは $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ をともに形成してもよい。

20

【0066】

【化 1 4】



30

【0067】

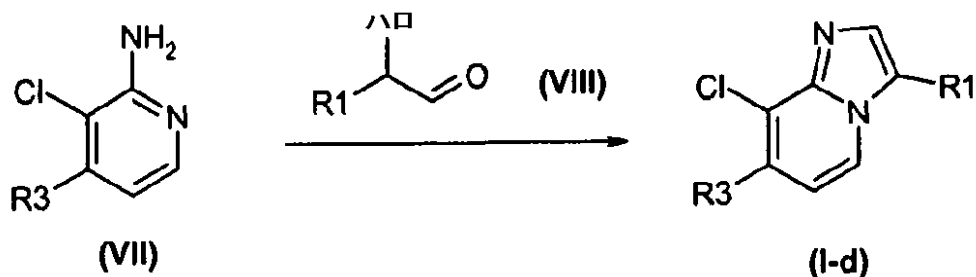
実験手順 5

式 (I-d) の最終化合物は、反応スキーム (5) に従い、式 (V I I) の中間体を式 (V I I I) の中間体化合物と反応させることで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、エタノールなど）中、温熱条件（例えば、この反応混合物をマイクロ波照射下 150°C 等で加熱するなど）下で 50 分間反応させることで実施する。反応スキーム (5) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

40

【0068】

【化 1 5】

反応スキーム5

10

【0069】

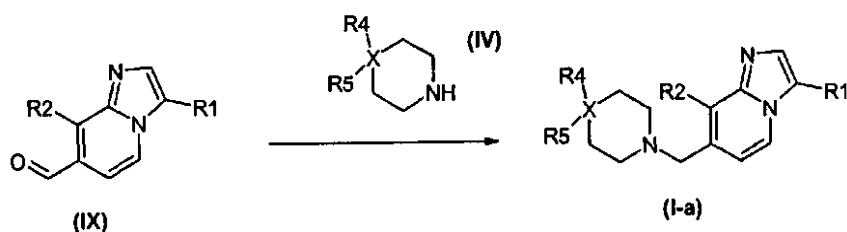
実験手順 6

式 (I-a) の最終化合物は、当業者に公知の還元的アミノ化条件下で、式 (IX) の中間体を式 (IV) の中間体と反応させることで調製することができる。これは反応スキーム (6) で示されており、スキーム中、すべての可変記号は式 (I) 中に定義されている。例えば、この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、1, 2-ジクロロエタンなど）中のトリアセトキシホウ化水素ナトリウム存在下、好適な温度で（通常、室温で）、この反応を完了させるのに要する好適な時間実施することができる。

20

【0070】

【化 1 6】

反応スキーム6

【0071】

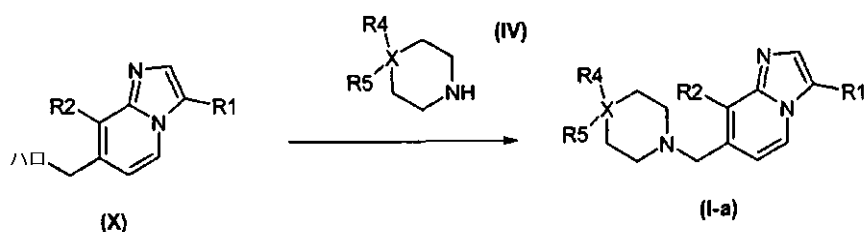
実験手順 7

あるいは、式 (I-a) の最終化合物は、当業者に公知のアルキル化条件下で、式 (X) の中間体を式 (IV) の中間体と反応させることで調製することができる。これは反応スキーム (7) で示されており、スキーム中、すべての可変記号は上記に定義されている。例えば、この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、DMFなど）中のジイソプロピルエチルアミン存在下、この反応を完了させるのに要する好適な時間、好適な温度（例えば、120℃など）で実施することができる。

30

【0072】

【化 1 7】

反応スキーム7

40

【0073】

実験手順 8

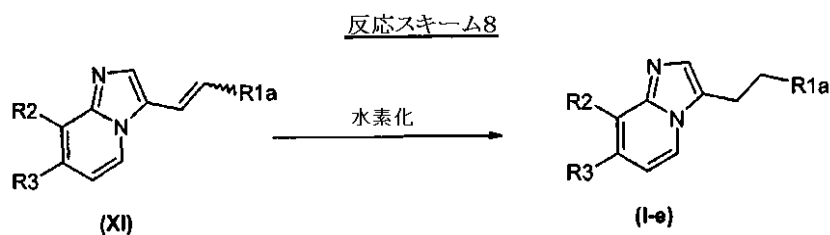
式 (I-e) の最終化合物は、当業者に公知の還元化条件下、式 (XI) の中間体を反

50

応させることで調製することができる。これは反応スキーム（８）で示されており、スキーム中、すべての可変記号は式（Ｉ）中に定義されている。例えば、この反応は、触媒（例えば、活性炭上のパラジウムなど）存在下、この反応を確実に完了させるのに要する時間、通常、室温および１気圧の水素で１６時間実施することができる。R^{1a}は、トリフルオロメチル基で置換されたC₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルキル基である。

【００７４】

【化１８】



10

【００７５】

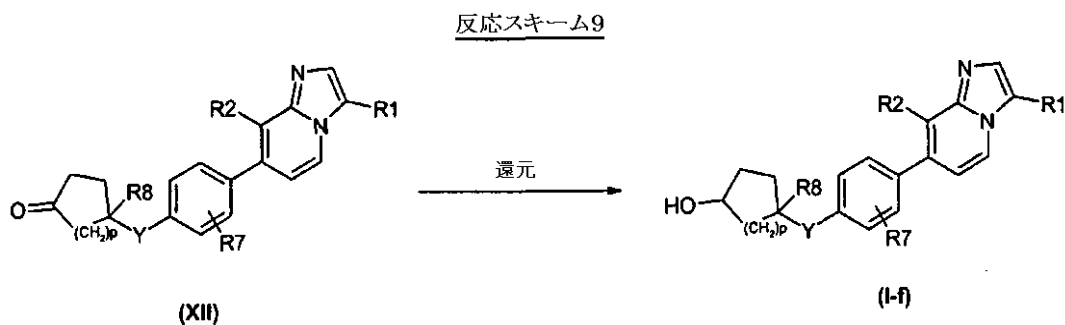
実験手順 9

式（Ｉ－ｆ）の最終化合物は、当業者に公知の還元化条件下、式（X I I）の中間体を反応させることで調製することができる。これは反応スキーム（９）で示されており、スキーム中、すべての可変記号は式（Ｉ）中に定義されている。この反応は、好適な溶媒（例えば、メタノールなど）中の、例えば水素化ホウ素ナトリウム存在下で実施できる。この反応は、好適な温度（通常、室温）で、該反応を完了させるのに要する好適な時間実施することができる。R⁸およびpは、R⁶の定義におけるラジカル式（k）中で定義されている。

20

【００７６】

【化１９】



30

【００７７】

実験手順 10

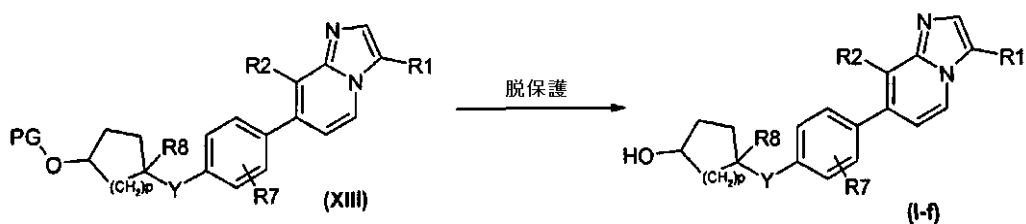
あるいは、式（Ｉ－ｆ）の最終化合物は、好適な脱保護条件下、式（X I I I）の中間体を処理する、技術分野に公知の手順により調製することができる。反応スキーム（１０）において、可変記号はすべて式（Ｉ）中に定義されており、PGはアルコールの機能に好適な保護基（例えば、トリメチルシリル基およびt e r t -ブチルジメチルシリル基など）である。

40

【００７８】

【化 2 0】

反応スキーム10



PG = 保護基(すなわちアルキルシリルエーテル)

10

【0079】

実験手順 1 1

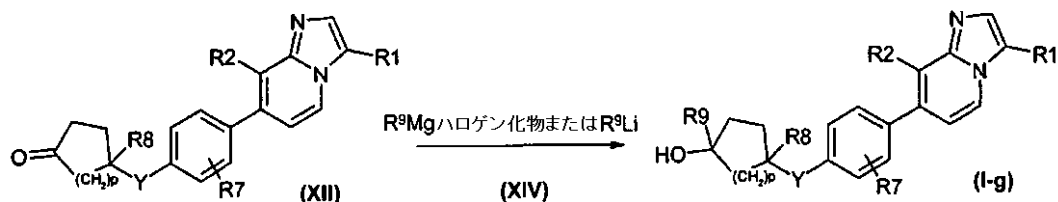
式 (I - g) の最終化合物は、反応スキーム (11) に従い、式 (XIV) の有機金属化合物を式 (XII) の中間体化合物と反応させることによって、技術分野に公知の手順で調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒 (例えば、THF, ジエチルエーテルまたはジオキサンなど) 中で実施することができる。通常、この混合物を、1 時間から 48 時間までの間、0 ~ 100 °C の温度で攪拌することができる。反応スキーム (11) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

【0080】

【化 2 1】

20

反応スキーム11



【0081】

実験手順 1 2

30

式 (I - h) の最終化合物は、技術分野に公知の手順により、式 (I - i) の最終化合物を式 (XV) の中間体化合物で処理することで調製することができる。この反応は、不活性溶媒 (DMF など) 中、アルキル化試薬 (ヨードメタンなど) を用いて、塩基 (例えば、炭酸カリウムなど) 存在下、温熱条件 (150 °C で 10 分間のマイクロ波照射など) 下で実施することができる。

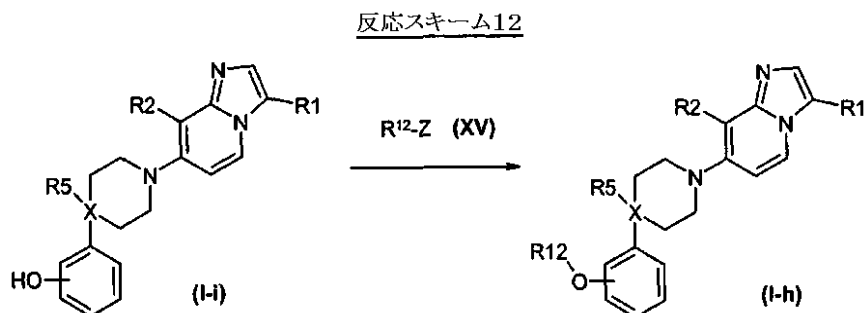
【0082】

同様に、式 (I - h) の最終化合物は、実験手順 2 に従い調製することができる。反応スキーム (12) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されており、Z はアルキル化反応における好適な脱離基 (例えば、ハロ、トリフラート、4-メチルフェニルスルホニル基、メチルスルホニル基など) であり、R¹² は C₁₋₃ アルキル基またはモノもしくはポリハロ C₁₋₃ アルキル基である。

40

【0083】

【化 2 2】



10

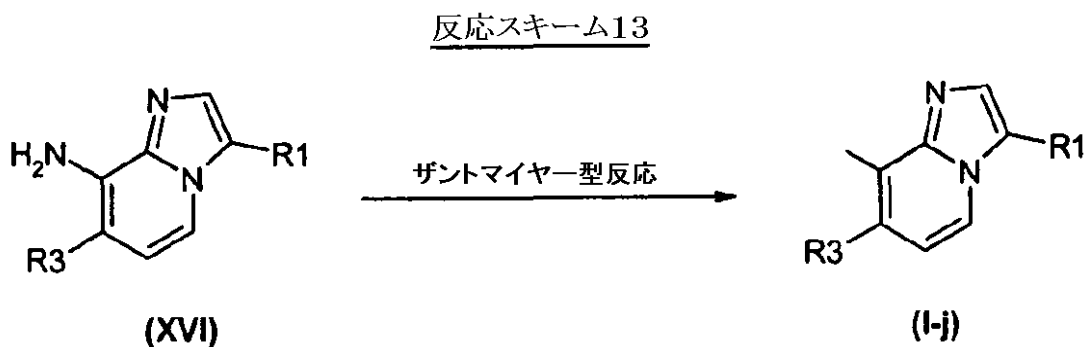
【0084】

実験手順 1 3

式 (I-j) の最終化合物は、当業者に公知の方法を適用するザントマイヤー型反応を介して、式 (XVI) の中間体化合物から、技術分野に公知の手順により調製することができる。反応スキーム (13) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されており、ハローは、クロロー、ブロモーまたはヨードであってもよい。

【0085】

【化 2 3】



20

【0086】

当業者に周知の合成法により、式 (I) の最終化合物中に存在する官能基を他の官能基に変換することができる。例えば、エステルを含む式 (I) の化合物は、技術分野に公知の手順に従い加水分解することができる。

30

【0087】

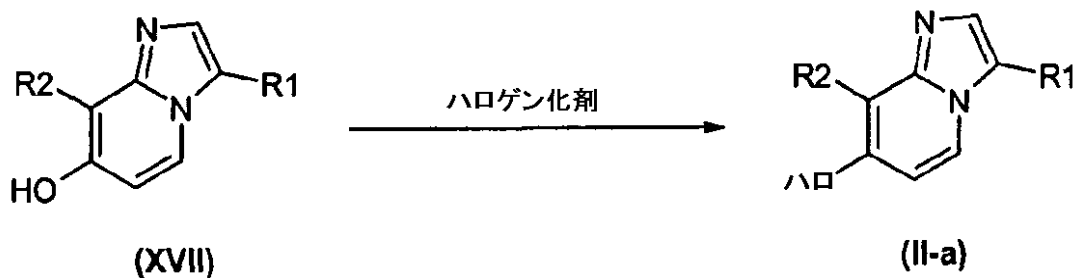
B. 中間体化合物の調製実験手順 1 4

式 (I I) の中間体化合物 (式中、Wはハロを表し、これによって (I I-a) と名づけられた) は、式 (XVI I) の中間体化合物を好適なハロゲン化剤 (例えば、リン (V) 酸塩化物など) と反応させることで調製することができ、好適な反応不活性溶媒 (例えば、DMF など) 中、適度に高い温度 (例えば、110℃ など) で、該反応を完了するのに要する好適な時間 (例えば、1時間) 反応を実施する。反応スキーム (14) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されており、ハローは、クロロー、ブロモーまたはヨウドであってもよい。

40

【0088】

【化 2 4】

反応スキーム14

10

【0089】

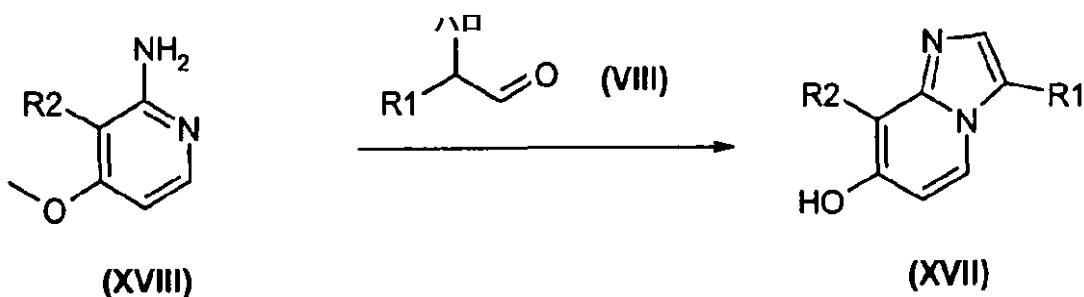
実験手順 1 5

式 (X V I I) の中間体化合物は、反応スキーム (1 5) に従い、式 (X V I I I) の中間体を式 (V I I I) の中間体化合物と反応させることで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、エタノールなど）中、温熱条件（例えば、この反応混合物をマイクロ波照射下 1 6 0℃等で加熱するなど）下で、4 5 分間実施する。反応スキーム (1 5) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

【0090】

【化 2 5】

20

反応スキーム15

30

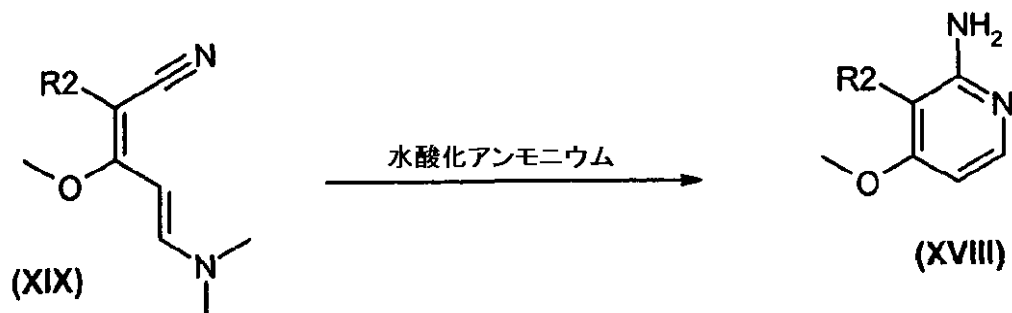
【0091】

実験手順 1 6

式 (X V I I I) の中間体化合物は、温熱条件（例えば、反応混合物を、例えば加熱還流など）下で 3 時間、式 (X I X) の中間体化合物をアンモニア源（例えば、水酸化アンモニウムなど）と反応させることで調製することができる。反応スキーム (1 6) において、R²は式 (I) 中に定義されている。

【0092】

【化 2 6】

反応スキーム16

40

【0093】

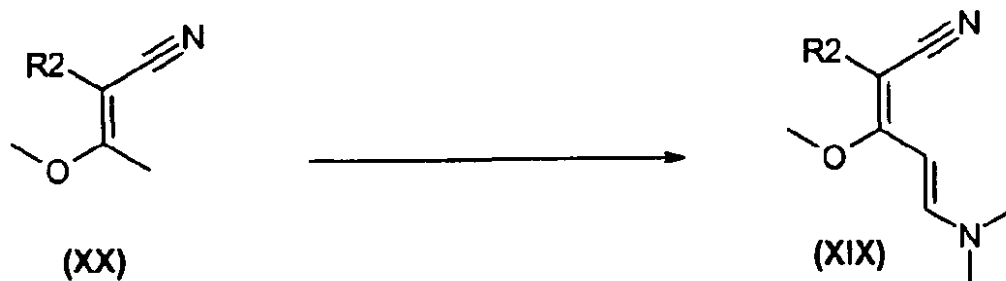
50

実験手順 17

式 (XIX) の中間体化合物は、反応スキーム (17) に従い、式 (XX) の中間体を N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させることで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、メタノールなど）中、温熱条件（例えば、この反応混合物を加熱還流するなど）下で 2 時間実施する。反応スキーム (17) において、 R^2 は式 (I) 中に定義されている。

【0094】

【化 27】

反応スキーム17

10

【0095】

式 (XX) の中間体化合物は、市販品 ($R^2 = \text{CN}$; C. A. S. 5515-16-2) であるか、または当業者に公知の反応手順に従い調製することができる。よって、例えば、式 (XX) の中間体化合物（式中、 $R^2 = \text{ハロ}$ ）は、Chemische Berichte (1976 年), 109 巻 (8 号), 2908~13 頁に記載の手順に従い調製することができる。

20

【0096】

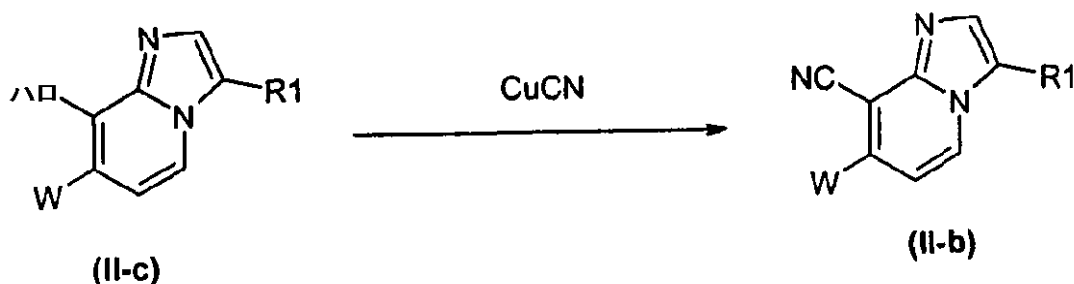
実験手順 18

式 (II) の中間体化合物（式中、 R^2 はシアノ基を表し、これによって (II-b) と名づけられた）は、式 (II) の中間体化合物（式中、 R^2 はハロを表し、これによって (II-c) と名づけられた）からシアン化銅で処理することで技術分野に公知の手順により調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、アセトニトリルなど）中、マイクロ波照射（例えば、この反応混合物を 160℃ 等で加熱するなど）下、30 分間実施する。反応スキーム (18) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されており、ハローは、クロロー、ブローまたはヨウドーであってもよく、W は式 (II) 中に定義されているとおりである。

30

【0097】

【化 28】

反応スキーム18

40

【0098】

実験手順 19

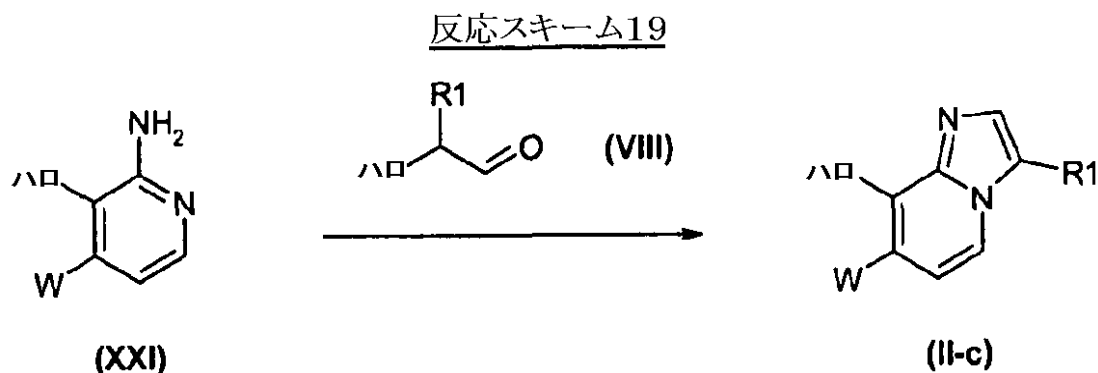
式 (II) の中間体化合物（式中、 R^2 はハロを表し、これによって (II-c) と名づけられた）は、反応スキーム (19) に従い、式 (XXI) の中間体を式 (VII) の

50

の中間体化合物と反応させることで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、エタノールなど）中、温熱条件（例えば、この反応混合物をマイクロ波照射下 150℃ 等で加熱するなど）下、50 分間実施する。反応スキーム（19）において、可変記号はすべて式（I）中に定義され、W は式（II）中に定義されている。

【0099】

【化29】



10

【0100】

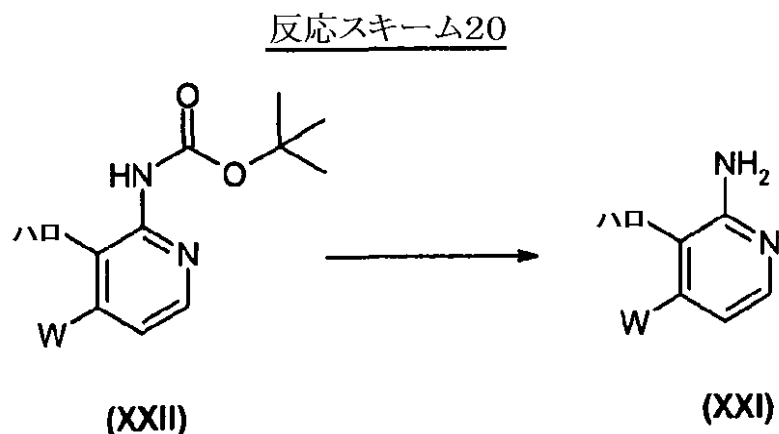
実験手順 20

式（XXI）の中間体化合物は、反応スキーム（20）に従い、式（XXII）の中間体を酸（例えば、トリフルオロ酢酸など）で処理することで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、DCMなど）中、室温で、該反応を完了するのに要する時間（例えば、2時間など）実施する。反応スキーム（20）において、可変記号はすべて式（I）中に定義され、ハローはクロロー、ブロモまたはヨードであってもよく、W は式（II）中に定義されている。

20

【0101】

【化30】



30

【0102】

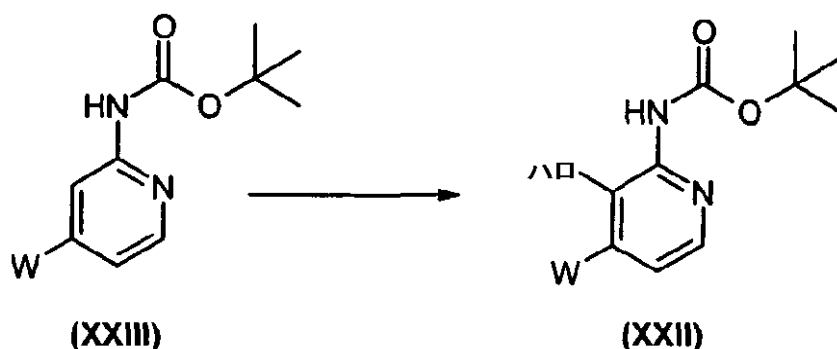
実験手順 21

式（XXII）の中間体化合物は、反応スキーム（21）に従い、式（XXIII）の中間体化合物を強塩基（例えば、ブチリチウムなど）で処理し、さらにハロゲン化剤（例えば、ヨウ素など）で処理することで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、THFなど）中、低温（例えば、-78℃など）で、該反応を完了するのに要する時間（例えば、2時間など）実施する。反応スキーム（21）において、ハローはクロロー、ブロモまたはヨードであってもよく、W は式（II）中に定義されている。

40

【0103】

【化 3 1】

反応スキーム21

10

【0104】

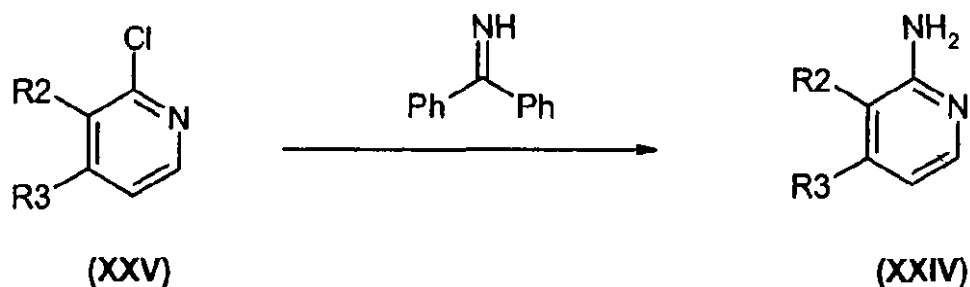
実験手順 2 2

式 (XXIV) の中間体化合物は、反応スキーム (22) に従い、式 (XXV) の中間体化合物をジフェニルメタニイミンと反応させることで調製することができ、好適な反応不活性溶媒（例えば、トルエンなど）中、好適な塩基（例えば、ナトリウム *tert*-ブトキシドなど）、金属系触媒、特にパラジウム触媒（パラジウム (II) 酢酸塩など）、および好適なリガンド（例えば、1, 1'-[1, 1'-ビナフタレン]-2, 2'-ジイルビス [1, 1'-ジフェニル-ホスフィン] (BINAP) など）の存在下、該反応を完了するの要する好適な時間加熱（例えば、シールド管中 100℃で16時間など）して反応させることで実施する。反応スキーム (22) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

20

【0105】

【化 3 2】

反応スキーム22

30

【0106】

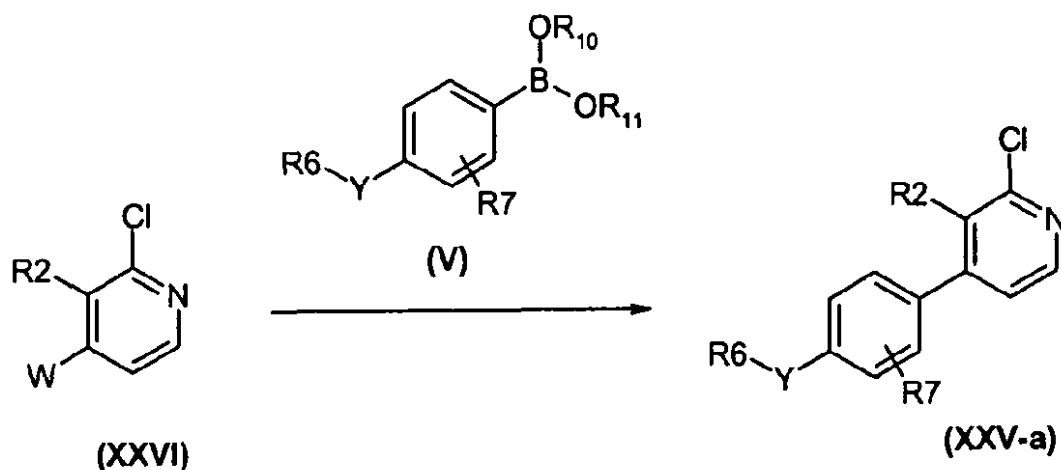
実験手順 2 3

式 (XXV) の中間体化合物（式中、R³は式 (I) 中に定義されたラジカルである式 (b) であり、これによって (XXV-a) と名づけられた）は、反応スキーム (23) に従い、式 (XXVI) の中間体化合物を式 (V) の化合物と反応させることで調製することができ、好適な反応不活性溶媒（例えば、1, 4-ジオキサンなど）または不活性溶媒の混合物（例えば、1, 4-ジオキサン/DMFなど）中、好適な塩基（例えば、水性 NaHCO₃またはNa₂CO₃など）、Pd-錯体触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄など）の存在下、温熱条件（例えば、この反応混合物をマイクロ波照射下150℃で加熱するなど）下で、例えば10分間反応を実施する。反応スキーム (23) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義され、Wは式 (II) 中に定義されている。R¹⁰およびR¹¹は式 (V) 中に定義されている。

40

【0107】

【化 3 3】

反応スキーム23

10

【0108】

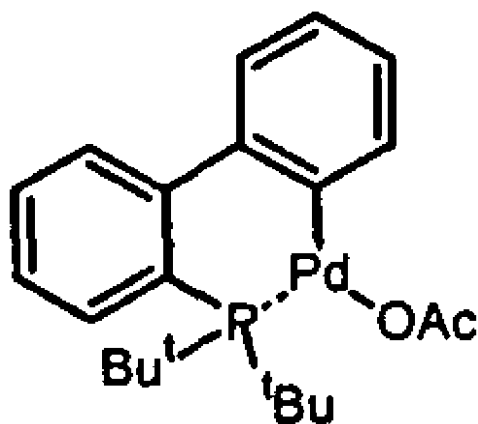
実験手順 2 4

式 (XXV) の中間体化合物 (式中、 R^3 は、 n が 0 である式 (I) 中に定義されたラジカルである式 (a) であり、これによって (XXV-b) と名づけられた) は、反応スキーム (24) に従い、式 (XXVI) の中間体化合物を式 (IV) の化合物と反応させることで調製することができ、好適な反応不活性溶媒 (例えば、1, 4-ジオキサンなど) 中、好適な塩基 (例えば、 K_3PO_4 など)、Pd-錯体触媒 (例えば、

20

【0109】

【化 3 4】



30

【0110】

など) の存在下、温熱条件 (例えば、この反応混合物を 80°C 等で加熱するなど) 下で 12 時間反応を実施する。反応スキーム (24) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義され、W は、Pd で媒介された、アミンとのカップリングに好適な基 (例えば、ハロなど) である。

40

【0111】

あるいは、式 (XXV-b) の化合物は、反応スキーム (2) に従い、式 (XXVI) の中間体化合物を式 (IV) の化合物と反応させることで調製することができ、好適な反応不活性溶媒 (例えば、1, 2-ジメトキシエタンまたはアセトニトリルなど) 中、好適な塩基 (例えば、 Cs_2CO_3 または N, N-ジイソプロピルエチルアミンなど) の存在下、温熱条件 (例えば、この反応混合物をマイクロ波照射下 180°C 等で加熱するなど) 下で 45 分間反応を実施する。

【0112】

50

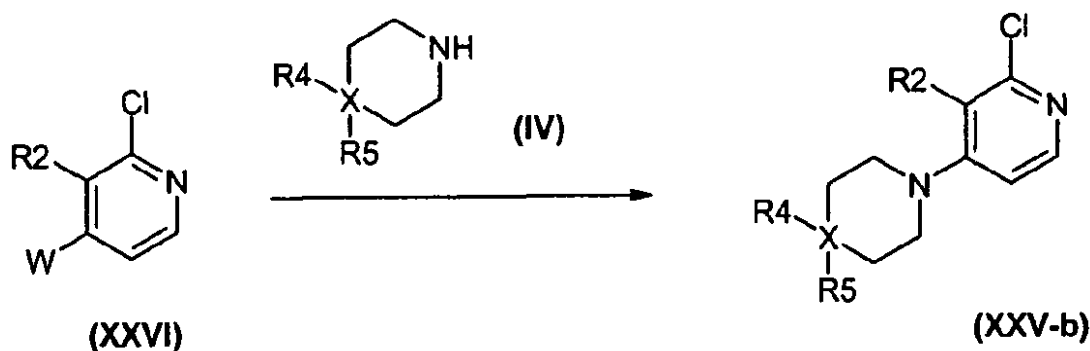
あるいは、式 (XXV-b) の化合物は、反応スキーム (24) に従い、式 (XXVI) の中間体化合物を式 (IV) の化合物と反応させることで調製することでき、好適な反応不活性溶媒 (例えば、トルエンなど) 中、好適な塩基 (例えば、ナトリウム *tert*-ブトキシドなど)、金属系触媒、特にパラジウム触媒 (パラジウム (II) 酢酸塩など)、および好適なリガンド (例えば、1, 1'-[1, 1'-ビナフタレン]-2, 2'-ジイルビス [1, 1'-ジフェニルーホスフィン] (BINAP) など) の存在下、該反応を完了するのに要する好適な時間加熱 (例えば、シールド管中 100 °C で 16 時間など) して反応を実施する。

【0113】

【化35】

10

反応スキーム24



20

【0114】

実験手順 2.5

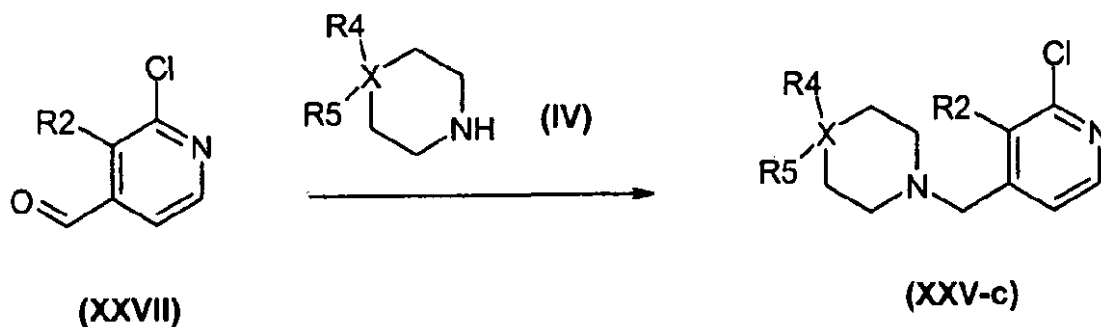
式 (XXV) の中間体化合物 (式中、R³ は、n が 1 である式 (I) 中に定義されたラジカルである式 (a) であり、これによって (XXV-c) と名づけられた) は、当業者に公知の還元的アミノ化条件下、式 (XXVII) の中間体を式 (IV) の中間体と反応させることで調製することができる。これは反応スキーム (25) に示されている。例えば、この反応は、好適な反応不活性溶媒 (例えば、1, 2-ジクロロエタンなど) 中のトリアセトキシホウ化水素ナトリウム存在下、好適な温度で (通常、室温で)、該反応を完了するのに要する好適な時間実施する。反応スキーム (25) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

30

【0115】

【化36】

反応スキーム25



40

【0116】

実験手順 2.6

式 (XXVII) の中間体化合物は、当業者に公知の条件を用いて、式 (XXVI) の中間体を反応させることで調製することができる。これは反応スキーム (26) に示され、該スキーム中、可変記号はすべて上記に定義されている。例えば、この反応は、まず式

50

(XXVI) (式中、W=ハロ) のハロゲン化アリールを、W=金属 (該金属はリチウム、マグネシウム、ホウ素または亜鉛であってもよい) のアリール金属誘導体に変換し、続いて適切なカルボニル源 (例えば、DMF など) と反応させることで実施する。これらの反応を成し遂げる反応方法は当業者に周知であり、グリニャール試薬 (塩化イソプロピルマグネシウムなど) または強塩基 (例えば、BuLi など) を用いて、好適な反応不活性溶媒 (例えば、THF、ジエチルエーテルまたはトルエンなど、好ましくはTHF) 中、 -78°C から室温までの温度でのハロゲン-金属交換、ならびに、それに続く -78°C から 100°C までの温度でのカルボニル源 (例えば、DMF など) を用いた反応を含む。

【0117】

【化37】

10

反応スキーム26



20

【0118】

実験手順27

式 (IX) の中間体化合物は、当業者に公知の条件下、式 (XXVIII) の中間体を、少なくとも化学量論量の酸化剤と反応させることで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒 (例えば、THF など) 中、水存在下で実施する。好ましくは、この反応は、中高温 (例えば、室温 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ など) で実施する。この反応は、実質的に反応が完了するまで (通常、約 0.5 $\sim$ 5 時間以内) 継続させる。好適な酸化剤は、当該技術分野で周知であり、例えば、過ヨウ素酸ソーダ (NaIO_4) などが挙げられる。反応スキーム (27) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

【0119】

30

【化38】

反応スキーム27



40

【0120】

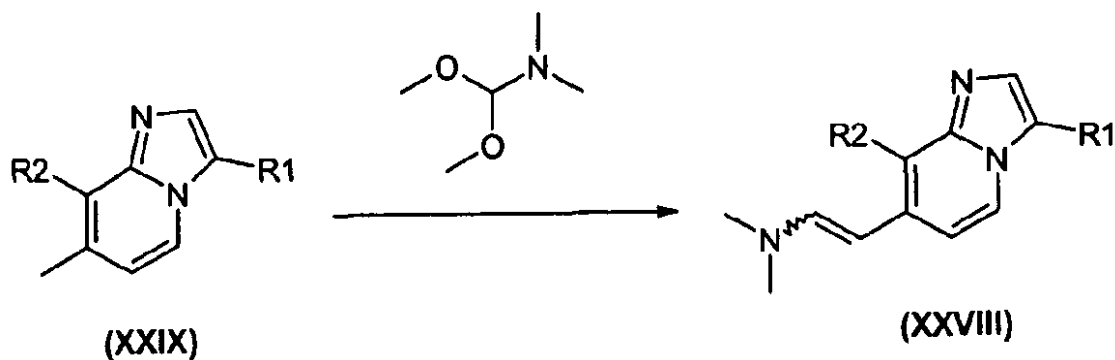
実験手順28

式 (XXVIII) の中間体化合物は、式 (XXIX) の中間体を、少なくとも化学量論量のジメトキシメチル-ジメチル-アミン [C. A. S. 4637-24-5] と反応させることで調製することができる。この反応は、反応不活性溶媒 (例えば、1,4-ジオキサンなど) 中、適度に高い温度 (例えば、約 $100^{\circ}\text{C} \sim 160^{\circ}\text{C}$ など) で好ましくは実施される。これは反応スキーム (28) に示され、該スキーム中、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

【0121】

50

【化 3 9】

反応スキーム28

10

【0 1 2 2】

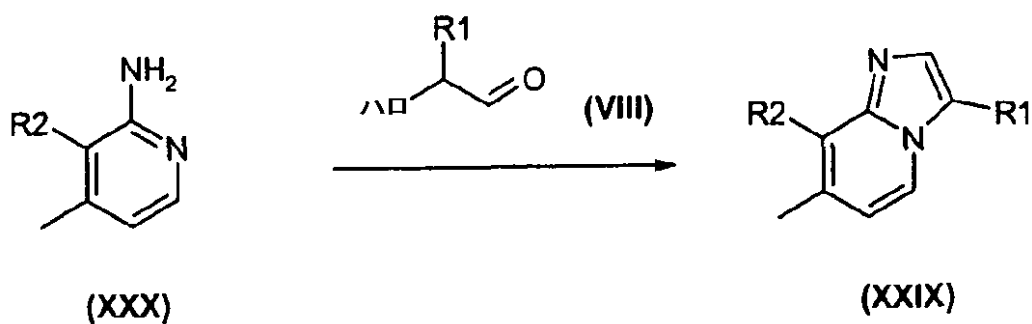
実験手順 2 9

式 (XXIX) の中間体化合物は、反応スキーム (29) に従い、式 (XXX) の中間体を式 (VIII) の中間体と反応させることで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、エタノールなど）中、温熱条件（例えば、該反応混合物をマイクロ波照射下 160℃ 等で加熱するなど）下、45 分間実施する。反応スキーム (29) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

20

【0 1 2 3】

【化 4 0】

反応スキーム29

30

【0 1 2 4】

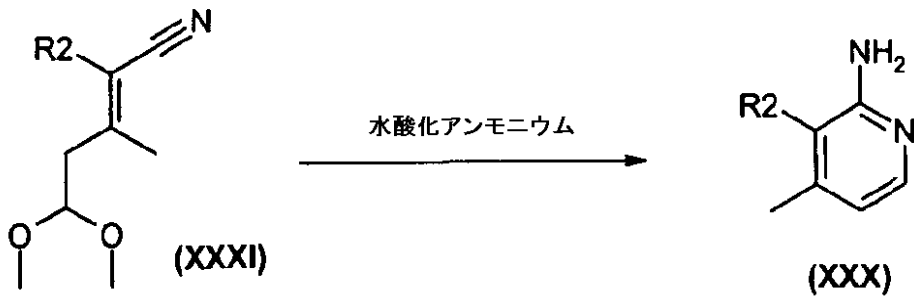
実験手順 3 0

式 (XXX) の中間体化合物は、温熱条件（例えば、反応混合物を 3 時間加熱還流するなど）下、式 (XXXI) の中間体化合物をアンモニア源（例えば、水酸化アンモニウムなど）と反応させることで調製することができる。反応スキーム (30) において、R² は式 (I) 中に定義されている。

【0 1 2 5】

40

【化 4 1】

反応スキーム30

10

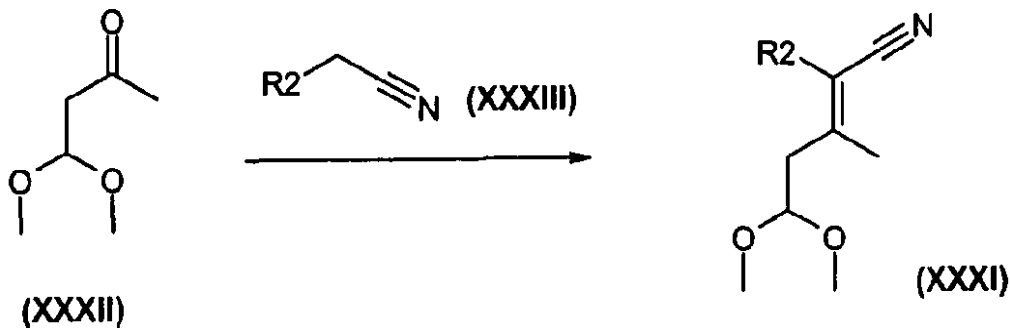
【0 1 2 6】

実験手順 3 1

式 (XXXI) の中間体化合物は、当業者に公知のクネーフェナーゲル条件下で、式 (XXXII) の中間体を式 (XXXIII) の中間体と反応させることで調製することができる。これは反応スキーム 3 1 に示され、該スキーム中、可変記号はすべて上記に定義されている。

【0 1 2 7】

【化 4 2】

反応スキーム31

20

30

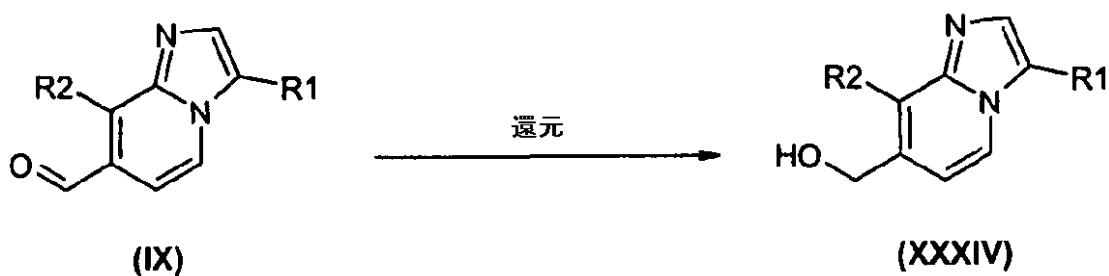
【0 1 2 8】

実験手順 3 2

式 (XXXIV) の中間体化合物は、当業者に周知の還元条件下、式 (IX) の中間体化合物に存在する官能基であるカルボニル基を還元することで調製することができる。これは反応スキーム (3 2) に示され、該スキーム中、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。例えば、この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、ジクロロエタンなど）中のトリアセトキシホウ化水素ナトリウム存在下、好適な温度で（通常、室温で）、該反応を完了するのに要する好適な時間実施することができる。

【0 1 2 9】

【化 4 3】

反応スキーム32

40

50

【0130】

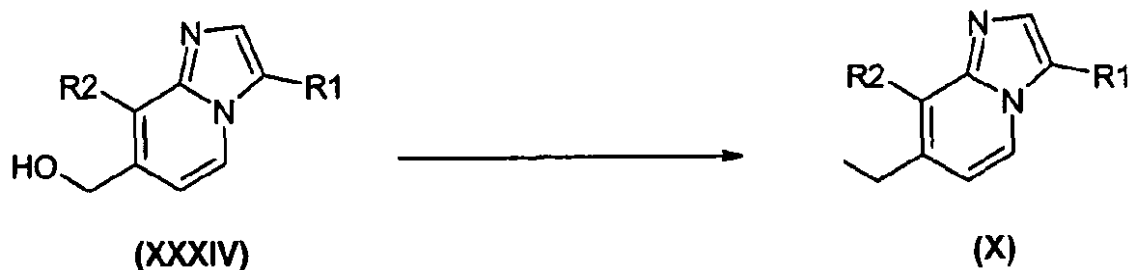
実験手順 3 3

式 (X) の中間体化合物は、当業者に公知の反応条件下、式 (XXXIV) の中間体から、該構造に存在するヒドロキシ基をハロゲンに変換することで調製することができる。これは反応スキーム (33) に示され、該スキーム中の可変記号はすべて上記に定義されており、ハロはクロロ、ブロモまたヨウドである。この反応は、例えば、好適な反応不活性溶媒（例えば、DCMもしくはDMFまたは両者の混合物など）中のハロゲン化試薬（例えば、P(O)Br₃など）存在下、好適な温度で（通常、室温で）、該反応を完了するのに要する好適な時間実施することができる。

【0131】

10

【化 4 4】

反応スキーム33

20

【0132】

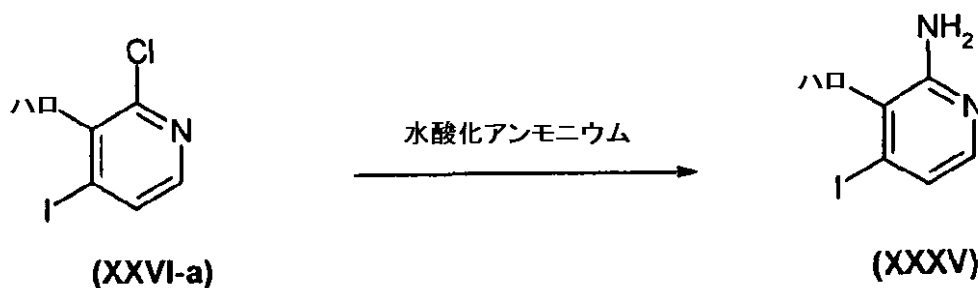
実験手順 3 4

式 (XXXV) の中間体化合物は、反応スキーム (34) に従い、式 (XXVI-a) の中間体（式中、R²はハロゲンであり、Wはヨウ素であり、これによって、(XXVI-a)と名づけられた）を水酸化アンモニウムと反応させることで調製することができる。この反応は、温熱条件（例えば、この反応混合物を130℃等で加熱するなど）下、12時間、密封容器中で実施される。

【0133】

30

【化 4 5】

反応スキーム34

40

【0134】

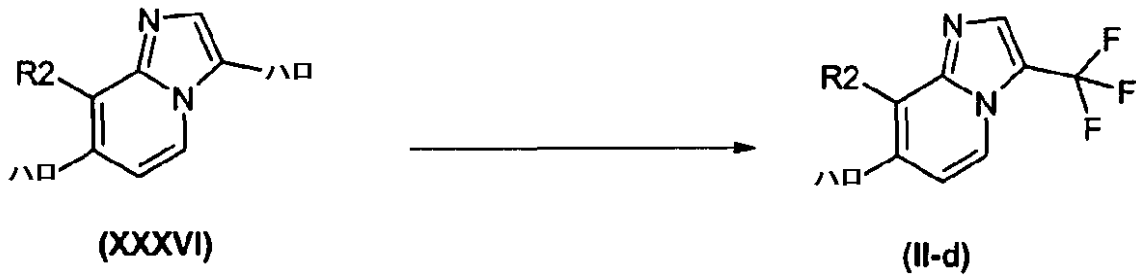
実験手順 3 5

式 (II) の中間体化合物（式中、R¹はトリフルオロメチル基であり、Wはハロであり、これによって、(II-d)と名づけられた）は、反応スキーム (35) に従い、式 (XXXVI) の中間体を、好適なトリフルオロメチル化剤（例えば、フルオロスルホニル（ジフルオロ）酢酸メチルエステルなど）と反応させることで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミドなど）中、好適なカップリング剤（例えば、ヨウ化銅など）の存在下、温熱条件（例えば、この反応混合物をマイクロ波照射下160℃等で加熱するなど）下で、45分間実施する。反応スキーム (35) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

50

【0135】

【化46】

反応スキーム35

10

【0136】

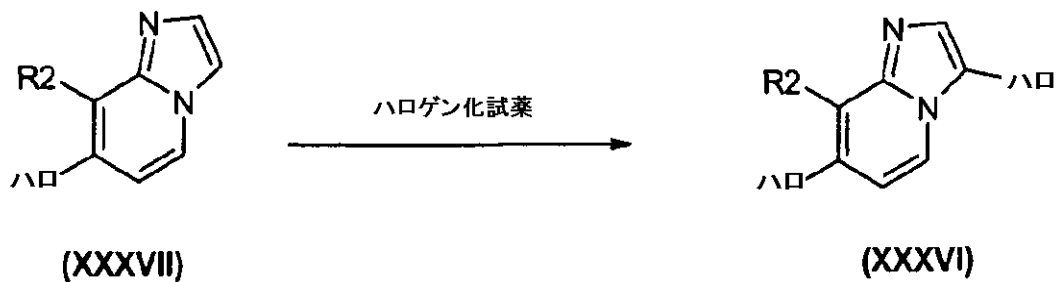
実験手順36

式 (XXXVI) の中間体化合物は、反応スキーム (36) に従い、式 (XXXVII) の中間体を、好適なハロゲン化試薬 (例えば、N-ヨードスクシンイミドなど) と反応することで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒 (例えば、アセトニトリルなど) 中、例えば室温で3時間この混合物を攪拌することで実施する。反応スキーム (36) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

【0137】

【化47】

20

反応スキーム36

30

【0138】

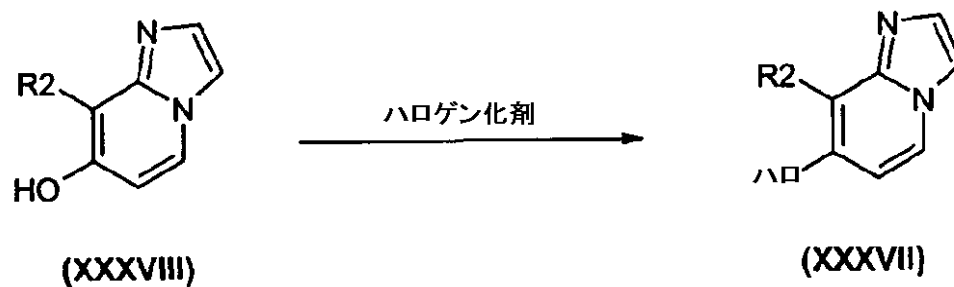
実験手順37

式 (XXXVII) の中間体化合物は、式 (XXXVIII) の中間体化合物を、好適なハロゲン化剤 (例えばリン (V) 酸塩化物など) と反応させることで調製することができる。好適な反応不活性溶媒 (例えば、DMFなど) 中、適度に高い温度 (例えば、110℃など) で、該反応を完了するのに要する好適な時間 (例えば、1時間など) 反応を実施する。反応スキーム (37) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義され、ハローはクロロ、ブromoまたはヨードであってもよい。

40

【0139】

【化 4 8】

反応スキーム37

10

【0140】

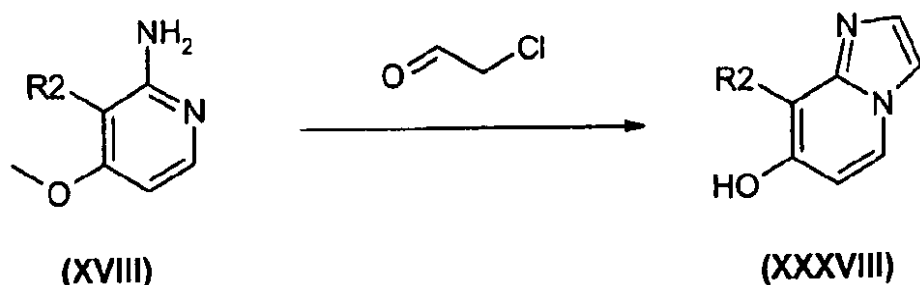
実験手順 3 8

式 (XXXVII) の中間体化合物は、反応スキーム (38) に従い、式 (XVII) の中間体をクロロアセトアルデヒドと反応させることで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、エタノールなど）中、温熱条件（例えば、該反応混合物をマイクロ波照射下 160℃ 等で加熱するなど）下で 45 分間実施する。反応スキーム (38) において、 R^2 は式 (I) 中に定義されている。

【0141】

【化 4 9】

20

反応スキーム38

30

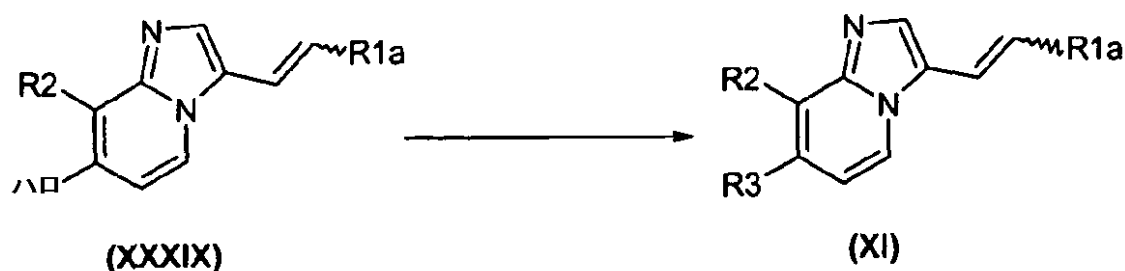
【0142】

実験手順 3 9

式 (XI) の中間体化合物は、実験手順 2 および 3 に規定したように式 (XXXIX) の中間体化合物を反応させることで調製することができる。すべての可変記号は式 (I) 中に定義され、ハローは、クロロ、ブromoまたはヨードでもあってもよく、 R^{1a} はトリフルオロメチル基で置換された C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルキル基である。

【0143】

【化 5 0】

反応スキーム39

40

【0144】

実験手順 4 0

式 (XXXIX) の中間体化合物は、標準的なウィッティヒ反応条件下、式 (XL) の

50

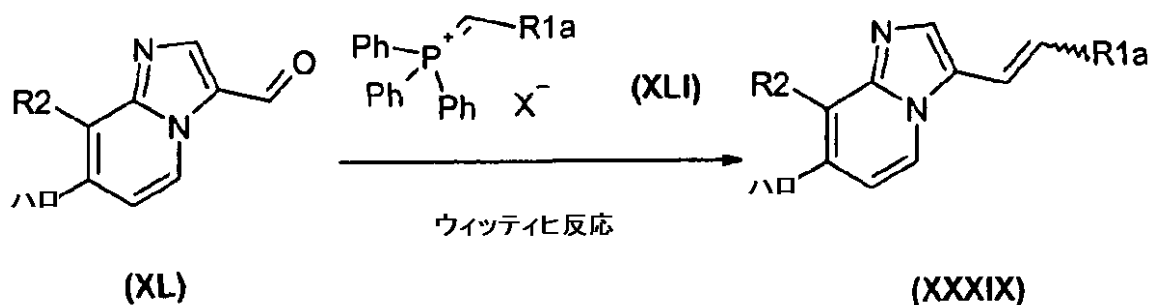
中間体化合物を式 (X L I) の中間体と反応させることで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒（例えば、T H F など）中、 -78°C から室温までの温度で、式 (X L I) のウィットティヒ型試薬（例えば、アルキルトリフェニルホスホニウムハライドからインシチュで調製）および塩基（例えば、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドなど）の存在下、該反応を完了するのに要する好適な時間（例えば、1 時間など）で実施する。反応スキーム (4 0) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義され、ハローはクロロー、ブロモーまたはヨードーであってもよく、 R^{1a} はトリフルオロメチル基で置換された C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルキル基である。

【0145】

【化51】

10

反応スキーム40



20

【0146】

実験手順41

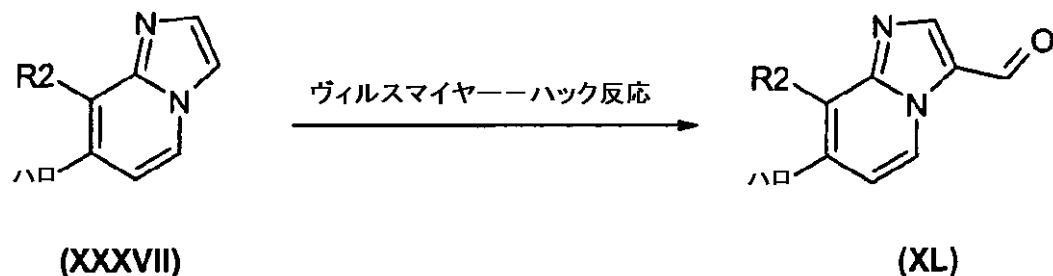
式 (X L) の中間体化合物は、標準的なヴィルスマイヤーハック反応条件（例えば、この反応が完了するのに要する好適な時間（例えば、1 時間など）、室温から 140°C で D M F および塩化ホスホリル (P O C l_3) を標準的な加熱またはマイクロ波照射を行なうなど）下で、式 (X X X V I I) の中間体化合物を反応させることで調製することができる。反応スキーム (4 1) において、 R^2 は式 (I) 中に定義され、ハローはクロロー、ブロモーまたはヨードーであってもよい。

【0147】

【化52】

30

反応スキーム41



40

【0148】

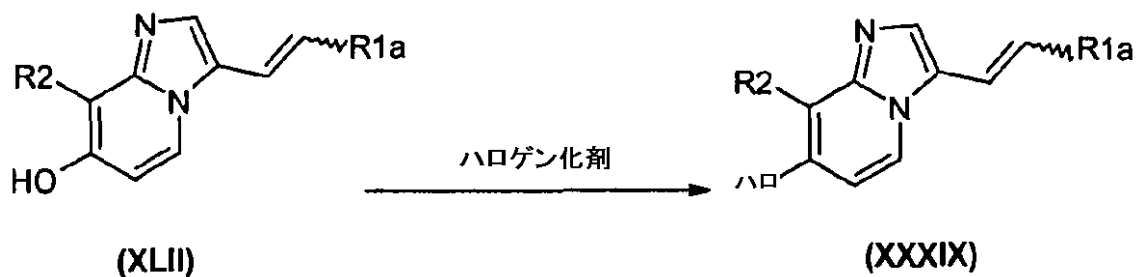
実験手順42

あるいは、式 (X X X I X) の中間体化合物は、式 (X L I I) の中間体を好適なハロゲン化剤（例えば、リン (V) 酸塩化物など）と反応させることで調製することができる。この反応は、マイクロ波照射下、適度に高い温度（例えば、 130°C など）で 1 5 分間実施する。反応スキーム (4 2) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義され、ハローは、クロロー、ブロモーまたはヨードーであってもよく、 R^{1a} はトリフルオロメチル基で置換された C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルキル基である。

【0149】

50

【化 5 3】

反応スキーム42

10

【0150】

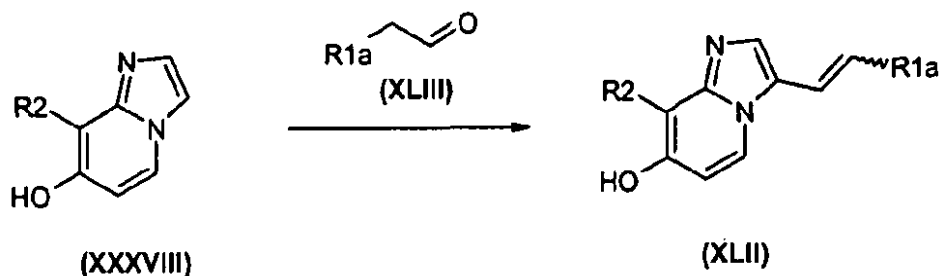
実験手順 4 3

式 (X L I I) の中間体化合物は、反応スキーム (4 3) に従い、式 (X X X V I I I) の中間体化合物を式 (X L I I I) のアルデヒドと反応させることで調製することができる。この反応は、酸性媒体 (例えば、酢酸媒体など) 中、適度に高い温度 (例えば、155℃など) で、好適な時間 (例えば、1時間など) マイクロ波照射することで実施する。反応スキーム (4 3) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義され、R^{1a} はトリフルオロメチル基で置換された C₁₋₄ アルキル基または C₁₋₄ アルキル基である。

【0151】

20

【化 5 4】

反応スキーム43

30

【0152】

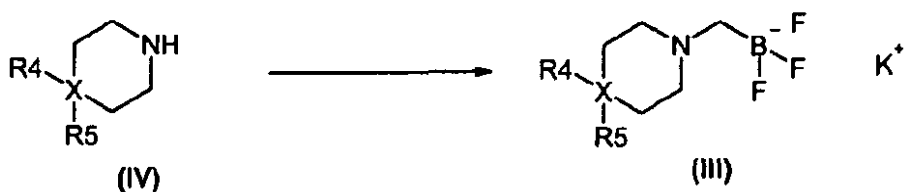
実験手順 4 4

式 (I I I) の中間体化合物は、反応スキーム (4 4) に従い、式 (I V) の中間体をカリウム (ブROMOMETHYL) トリフルオロホウ酸塩と反応させることで調製することができる。この反応は、好適な反応不活性溶媒 (例えば、アセトニトリルなど) 中、温熱条件 (例えば、該反応混合物を80℃等で加熱するなど) 下で2時間実施する。反応スキーム (4 4) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

【0153】

【化 5 5】

40

反応スキーム44

【0154】

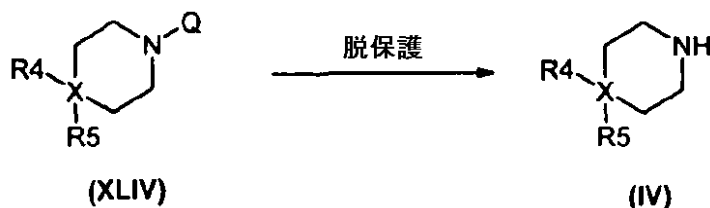
実験手順 4 5

50

式 (I V) の中間体化合物は、技術分野に公知の手順を適用する反応スキーム (4 5) に従い、式 (X L I V) の中間体化合物 (式中、Q は、誘導体の窒素原子に対する好適な保護基を表し、例えば、t e r t -ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基およびメチル基である) 中の窒素原子を脱保護することで調製することができる。例えば、Q がベンジル基を表す場合、この脱保護反応は、好適な反応不活性溶媒 (例えば、アルコール (すなわち、メタノール) および 1, 4 シクロヘキサジエンなど) 中、好適な触媒 (例えば、炭上のパラジウムなど) 存在下、適度に高い温度 (例えば、1 0 0 °C など) で、密封容器中で実施することができる。あるいは、Q がアルキルオキシカルボニル基を表す場合、この脱保護反応は、好適な酸 (例えば、塩化水素酸など) を用いて、好適な反応不活性溶媒 (例えば、1, 4 -ジオキサンなど) 中、適度に高い温度 (例えば、還流温度など) で実施することができる。反応スキーム (4 5) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

【0155】

【化56】

反応スキーム45

【0156】

実験手順46

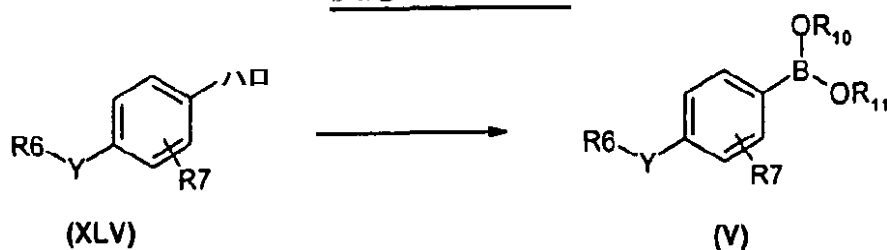
式 (V) の中間体化合物は、パラジウム触媒 (例えば、[1, 1'-ビス、ジフェニルホスフィノ]フェロセン) ジクロロパラジウム (I I) など) 存在下、不活性溶媒 (例えば、ジクロロメタンなど) 中、好適な塩 (例えば、酢酸カリウムなど) の存在下、適度に高い温度 (例えば、1 1 0 °C など) で、例えば 1 6 時間、技術分野に公知の手順により、式 (X L V) の中間体を好適なホウ素源 (例えば、ビス (ピナコラト) ジボロンなど) と反応させることで調製することができる。

【0157】

加えて、式 (V) の化合物は、式 (X L V) の化合物から、技術分野に公知の手順であるハロゲン-金属交換反応およびそれに続く適切なホウ素源との反応によって調製することができる。このような反応として、例えば、不活性溶媒 (例えば、T H F など) 中、適度に低い温度 (例えば、- 4 0 °C など) で、式 (X L V) の中間体化合物を有機リチウム (例えば、n -ブチルリチウムなど) と反応させ、続いて適切なホウ素源 (例えば、トリメトキシボランなど) と反応させることなどがある。反応スキーム (4 6) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義され、R¹⁰ および R¹¹ は式 (V) 中に定義されている。

【0158】

【化57】

反応スキーム46

【0159】

実験手順47

10

20

30

40

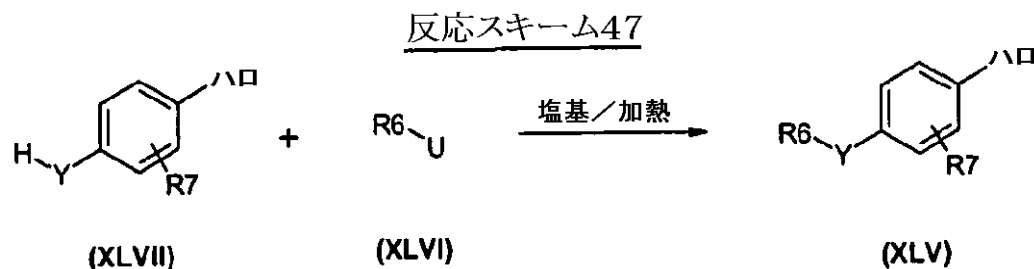
50

式 (X L V) の中間体化合物は、反応スキーム (47) に従い、技術分野に公知の手順である求核置換によって、式 (X L V I) のハロゲン化された中間体を、式 (X L V I I) の好適な中間体と反応させることで調製することができる。この反応は、不活性溶媒 (例えば、DMF など) 中の好適な塩基 (例えば、水素化ナトリウム など) 存在下、適度に高い温度 (例えば、180℃ など) で、標準的な加熱またはマイクロ波照射加熱のいずれかで、該反応を確実に完了するのに要する好適な時間実施する。反応スキーム (47) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義され、ハロはクロロ、ブロモまたはヨードであってもよく、U は求核置換反応の好適な脱離基 (例えば、ハロゲンまたはニトロ など) である。

【0160】

10

【化58】



【0161】

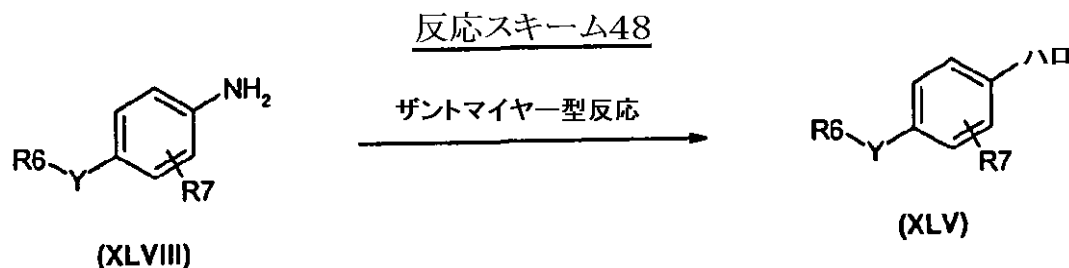
20

実験手順48

加えて、式 (X L V) の化合物は、技術分野に公知の手順により、式 (X L V I I I) の中間のアニリン様化合物から当業者に周知の反応条件に従ったザントマイヤー型反応を介して調製することができる。反応スキーム (48) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義され、ハロはクロロ、ブロモまたはヨードでもよい。

【0162】

【化59】



30

【0163】

実験手順49

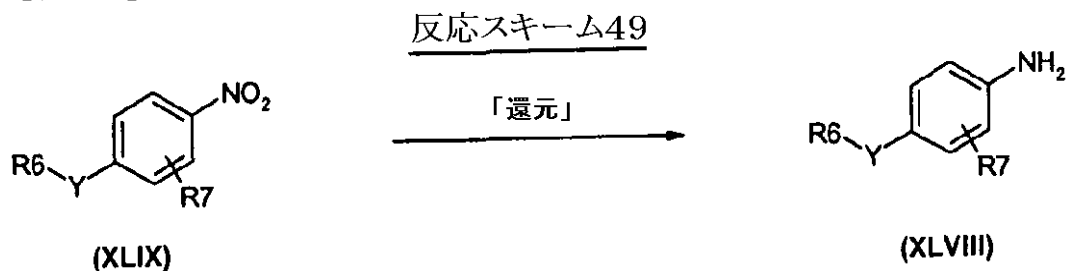
式 (X L V I I I) の中間体化合物は、技術分野に公知の手順 (接触水素化または還元剤としての塩化スズ (I I) 二水和物の使用など) によって、式 (X L I X) の中間体のニトロ化合物からそのニトロ基をアミノ官能基に還元することで調製することができる。

40

反応スキーム (49) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

【0164】

【化 6 0】



【0165】

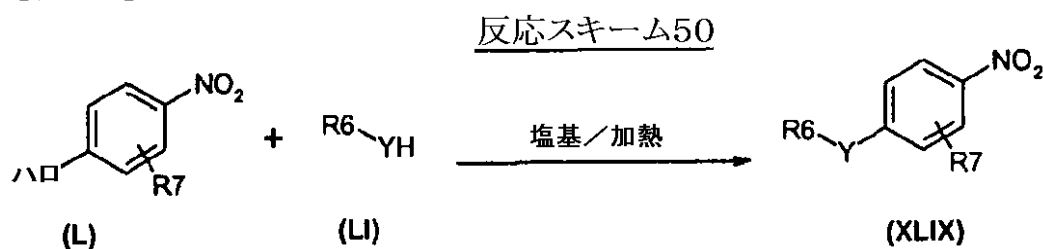
10

実験手順 5 0

式 (XLIX) の中間体化合物は、反応スキーム (50) に従い、式 (L) の中間体を式 (LI) の好適な中間体と反応させることで調製することができ、不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフランなど）中の好適な塩基（例えば、炭酸セシウムなど）の存在下、好適な温度で、該反応を完了するのに要する好適な時間加熱（標準的な加熱またはマイクロ波照射）して反応を実施する。反応スキーム (50) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義され、Y は O または NH である。

【0166】

【化 6 1】



20

【0167】

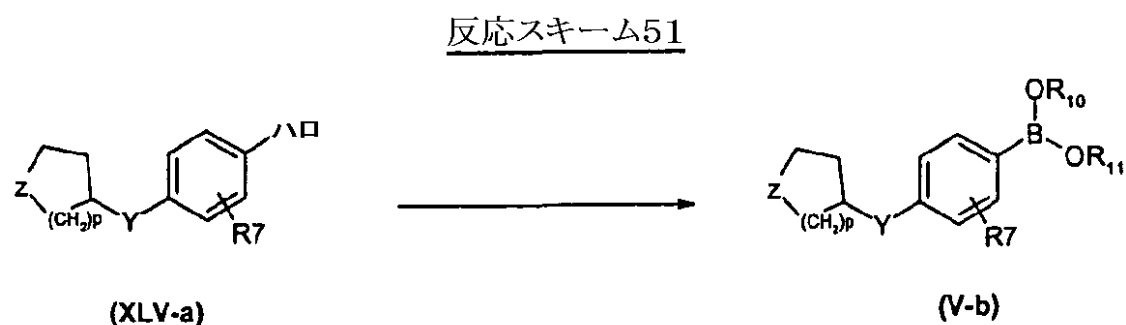
実験手順 5 1

式 (V) の中間体化合物（式中、R⁶は式 (k) の環式ラジカルであり、これによって、(V-b) と名づけられた）は、反応スキーム (51) に従い、式 (XLV) の中間体（式中、R⁶は式 (k) の環式ラジカルであり、これによって、(XLV-a) と名づけられた）を、好適なホウ素源と反応させることで、技術分野に公知の手順により調製することができる。上の反応スキーム (46) において引用したような当該技術分野の公知の技術に従い、この反応を実施する。

30

【0168】

【化 6 2】



40

【0169】

実験手順 5 2

加えて、式 (V) の化合物（式中、R⁶は式 (k) の環式ラジカル、Y は NH であり、これによって、(V-c) と名づけられた）は、反応スキーム (52) に従い、当業者に公知の還元的アミノ化条件下、式 (LII) の中間体化合物を式 (LIII) の環式ケト

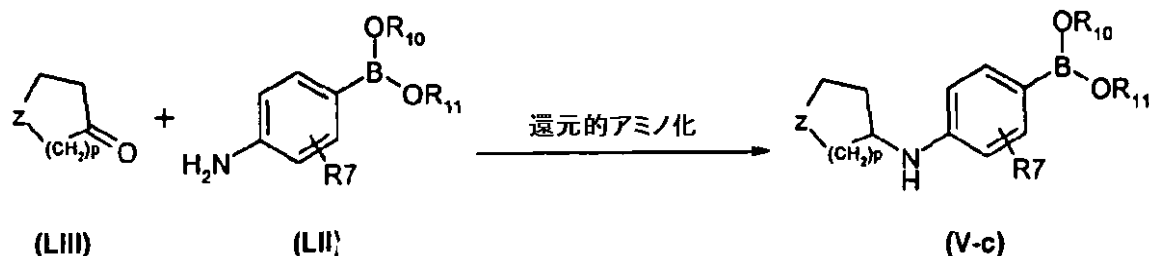
50

ン誘導体と反応させることで調製することができ、好適な反応不活性溶媒（例えば、1, 2-ジクロロエタンなど）中の還元剤（例えば、トリアセトキシホウ化水素ナトリウムなど）を用いて、好適な温度（通常、室温）で、該反応を完了するのに要する好適な時間反応を実施する。反応スキーム（52）において、可変記号はすべて式（I）中に定義され、 R^{10} および R^{11} は式（V）中に定義されている。

【0170】

【化63】

反応スキーム52



10

【0171】

実験手順53

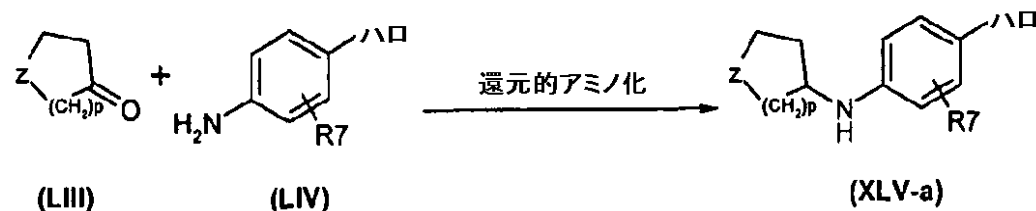
式（XLV）の中間体化合物（式中、 R^6 は式（k）の環式ラジカル、YはNHであり、これによって、（XLV-a）と名づけられた）は、反応スキーム（53）に従い、当業者に公知の還元的アミノ化条件下、式（LIV）のアニリン中間体を式（LIII）の環式ケトン誘導体と反応させることで、技術分野に公知の手順により調製することができ、好適な反応不活性溶媒（例えば、1, 2-ジクロロエタンなど）中の還元剤（例えば、トリアセトキシホウ化水素ナトリウムなど）を用いて、好適な温度（通常、室温）で、該反応を完了するのに要する好適な時間反応を実施する。反応スキーム（53）において、可変記号はすべて式（I）中に定義され、 R^{10} および R^{11} は式（V）中に定義されており、ハローはクロロー、ブロモまたはヨードであってもよい。

20

【0172】

【化64】

反応スキーム53



30

【0173】

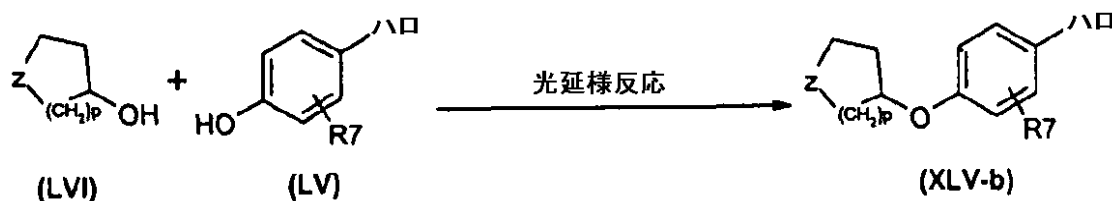
実験手順54

式（XLV）の中間体化合物（式中、 R^6 は式（k）の環式ラジカル、YはOであり、これによって、（XLV-b）と名づけられた）は、反応スキーム（54）に従い、式（LV）のフェノール中間体を式（LVI）の環式アルコールと反応させることで、技術分野に公知の手順により調製することができ、不活性溶媒（例えば、ジクロロメタンなど）中のホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィンなど）および光延様カップリングに好適なカップリング剤（例えば、ジ-tert-ブチルアザジカルボン酸など）の存在下、適度に低い温度（例えば、25℃など）で、例えば2時間反応を実施する。反応スキーム（54）において、可変記号はすべて式（I）中に定義され、ハローはクロロー、ブロモまたはヨードであってもよい。

40

【0174】

【化 6 5】

反応スキーム54

【0 1 7 5】

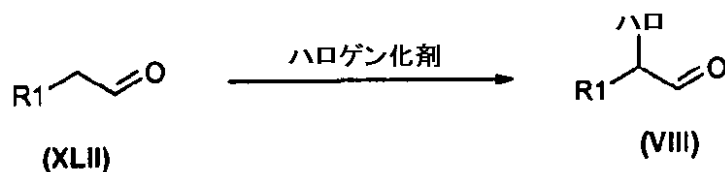
10

実験手順 5 5

式 (V I I I) の中間体化合物は、不活性溶媒（例えば、1, 4-ジオキサンなど）中、適度に低い温度（例えば、0℃など）で、式 (X L I I) の中間体化合物をハロゲン化剤（例えば、臭素など）と反応させることで調製することができる。反応スキーム (5 5) において、可変記号はすべて式 (I) 中に定義されている。

【0 1 7 6】

【化 6 6】

反応スキーム55

20

【0 1 7 7】

式 (V-a), (X I V), (X V), (X X X I I I), (X X V I), (X X X I I), (X X X I I I), (X L I I), (X L I I I), (X L I V), (X L V I), (L), (L I), (L I I), (L I I I), (L I V), (L V) および (L V I) の出発物質は、市販品の化合物であっても、当業者に一般的に知られている従来の反応手順に従って調製した化合物であってもよい。

30

【0 1 7 8】

このように、式 (I V) の中間体化合物は、例えば、Organic Letters 2007, 9(8), 15 05; Tetrahedron Letters 2000, 41(46), 8853; Toso Kenkyu Hokoku 1999, 43, 37に記載されているものとして調製することも、または市販品であってもよい。

【0 1 7 9】

このように、式 (V I I I) の中間体化合物は、例えば、J. Org. Chem. 1966, 31に記載されているものとして調製することも、または市販品であってもよい。

【0 1 8 0】

このように、式 (X I X) の中間体化合物は、例えば、Synthesis (1984), (9), 768-70; Heterocycles 1986, 24(8), 2111に記載されているものとして調製することも、または市販品であってもよい。

40

【0 1 8 1】

このように、式 (X X I I I) の中間体化合物は、例えば、WO 2008051197 A2に記載されているものとして調製することも、または市販品であってもよい。

【0 1 8 2】

このように、式 (X L I I) の中間体化合物は、例えば、Journal of the American Chemical Society 1987, 109(25), 7714 および Synthetic Communications 2007, 37(4), 599-605に記載されているものとして調製することができる。

【0 1 8 3】

このようにして、式 (L I I I), (L I V), (L V) および (L V I) の中間体化

50

合物は、当業者に一般的に知られている手順に従って調製することができ、よって、例えば、WO 2003029209-A2に記載されているものとして調製することができる。加えて、これらの中間体の一部は市販されている。

【0184】

〔薬理学〕

本発明で提供される化合物は、代謝型グルタミン酸受容体の正のアロステリック調節因子であり、特に、該化合物はmGluR2の正のアロステリック調節因子である。本発明の化合物は、グルタミン酸の認識部位、すなわち、オルト立体的リガンド部位に結合するようには見えないが、代わりに該受容体の七回膜貫通領域中のアロステリック部位に結合すると思われる。グルタミン酸またはmGluR2のアゴニストの存在下、本発明の化合物は、mGluR2反応を増強させる。本発明で提供される化合物がグルタミン酸またはmGluR2アゴニストの該受容体反応を増強することができるという事実に基づき、該化合物はmGluR2での効果を有すると期待され、該受容体の反応を増進する。よって、本発明は、医薬として使用する本発明に記載の化合物に関し、さらに本発明は、ヒトを含む哺乳動物の疾患を治療もしくは予防、特に治療するための薬剤の製造における本発明に記載の化合物または本発明に記載の医薬組成物の使用に関する。該治療または予防は、mGluR2のアロステリック調節因子（特に、mGluR2の正のアロステリック調節因子）の神経調節作用によって、影響を受けるかまたは容易となる。

10

【0185】

また、本発明は、ヒトを含む哺乳動物の疾患を治療もしくは予防、特に治療するための薬剤の製造において使用する本発明に記載の化合物または本発明に記載の医薬組成物に関する。該治療または予防は、mGluR2のアロステリック調節因子（特に、mGluR2の正のアロステリック調節因子）の神経調節作用によって、影響を受けるかまたは容易となる。本発明は、ヒトを含む哺乳動物の疾患を治療もしくは予防、特に治療するための本発明に記載の化合物または本発明に記載の医薬組成物に関する。該治療または予防は、mGluR2のアロステリック調節因子（特に、mGluR2の正のアロステリック調節因子）の神経調節作用によって、影響を受けるかまたは容易となる。

20

【0186】

また、本発明は、ヒトを含む哺乳動物のグルタミン酸機能不全を伴う様々な神経学的および精神医学的な障害を治療、予防、改善、抑制もしくはその危険性を緩和するための薬剤の製造における、本発明に記載の化合物または本発明に記載の医薬組成物の使用に関する。該治療または予防は、mGluR2の正のアロステリック調節因子の神経調節作用によって、影響を受けるかまたは容易となる。

30

【0187】

本発明が、例えば、哺乳動物の治療のための薬剤の製造における、本発明の化合物または組成物の使用に関すると考えられる場合、該使用は例えば、このような治療を要する哺乳動物への、本発明の化合物または組成物の有効量の投与を含む、哺乳動物の治療法として、特定の権利範囲内であると解釈されるべきと理解される。

【0188】

特に、グルタミン酸機能不全を伴う神経学的および精神医学的な障害としては、以下の疾患または疾病の1以上が挙げられる：例えば、心臓バイパス手術およびバイパス移植術に続く脳の欠損などのような急性の神経学的および精神医学的な障害、脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周生期低酸素症、心停止、低血糖による神経損傷、認知症（AIDSによる認知症を含む。）、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、眼性損傷、網膜症、認知障害、特発性および薬物性パーキンソン病、振戦を含む筋痙攣に伴う筋肉の痙攣および障害、てんかん、痙攣、片頭痛（片頭痛による頭痛を含む）、尿失禁、薬物耐性、薬物離脱（例えば、アヘン剤、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、コカイン、鎮静剤、催眠薬などの薬物を含む。）、精神病、統合失調症、不安神経症（全般性不安障害、パニック障害および強迫性障害を含む。）、気分障害（鬱病、躁病、双極性障害を含む。）、三叉神経痛、聴力障害、耳鳴、目の黄斑部変性、

40

50

嘔吐，脳浮腫，痛み（急性および慢性状態，激痛，頭痛，神経障害性の痛み，および外傷後の痛みを含む。），遅発性ジスキネジア，睡眠障害（ナルコレプシを含む。），注意力欠陥／多動性障害，ならびに行動障害。

【0189】

特に、このような疾患または疾病は、不安障害，精神病性障害，人格障害，物質関連障害，摂食障害，気分障害，片頭痛，てんかんもしくは痙攣性疾患，小児期障害，認知障害，神経変性，神経毒性および虚血からなる群から選択される中枢神経系障害[central nervous system disorder]である。

【0190】

上記中枢神経系障害は、広場恐怖，全般性不安障害（GAD），強迫性障害（OCD），パニック障害，心的外傷後ストレス障害（PTSD），社会恐怖症および他の恐怖症からなる群から選択される不安障害であることが好ましい。

10

【0191】

上記中枢神経系障害は、統合失調症，妄想性障害，統合失調性感情障害，統合失調症様障害および物質誘発性[substance-induced]精神病性障害からなる群から選択される精神病性障害であることが好ましい。

【0192】

上記中枢神経系障害は、強迫性人格障害および統合失調性，統合失調症性障害からなる群から選択される人格障害であることが好ましい。

【0193】

20

上記中枢神経系障害は、アルコール乱用，アルコール依存，アルコール離脱，アルコール離脱せん妄，アルコールによる精神病性障害，アンフェタミン依存，アンフェタミン離脱，コカイン依存，コカイン離脱，ニコチン依存，ニコチン離脱，オピオイド依存およびオピオイド離脱からなる群から選択される物質関連障害であることが好ましい。

【0194】

上記中枢神経系障害は、神経性食欲不振症および神経性過食症からなる群から選択される摂食障害であることが好ましい。

【0195】

上記中枢神経系障害は、双極性障害（IおよびII），循環病，鬱病，気分変調性障害，大鬱病性障害および物質誘発性気分障害からなる群から選択される気分障害であることが好ましい。

30

【0196】

上記中枢神経系障害は、片頭痛であることが好ましい。

【0197】

上記中枢神経系障害は、全身性非痙攣性のてんかん，全身性痙攣性のてんかん，小発作てんかん重積状態，大発作てんかん重積状態，意識障害の有無にかかわらず部分てんかん，乳児痙攣，持続性部分てんかん[epilepsy partialis continua]，および他の種類のてんかんからなる群から選択されるてんかんまたは痙攣性疾患であることが好ましい。

【0198】

上記中枢神経系障害は、注意欠陥／多動性障害であることが好ましい。

40

【0199】

上記中枢神経系障害は、せん妄，物質誘発性の持続的せん妄，認知症，HIV疾病に起因する認知症，ハンチントン舞踏病に起因する認知症，パーキンソン病に起因する認知症，アルツハイマー型の認知症，物質誘発性の持続的認知症および軽度認識障害からなる群から選択される認知障害であることが好ましい。

【0200】

上述した障害のうち、不安神経症，統合失調症，片頭痛，鬱病およびてんかんの治療が特に重要である。

【0201】

現時点で、アメリカ精神医学会の精神疾患診断統計マニュアル（DSM-IV）の第四

50

版には、本願明細書中に記載の障害を同定するための診断ツールが掲載されている。当業者は、本願明細書中に記載の神経学および精神医学的な障害のための他の命名法、疾病分類学、および分類体系が存在し、これらは医学的および科学的な発展とともに進化することを認識している。

【0202】

式(I)の化合物を含め、mGluR2のこの正のアロステリック調節因子がグルタミン酸に対するmGluR2の反応を増進するので、本発明の方法が内因性のグルタミン酸を利用することは好都合である。

【0203】

式(I)の化合物を含め、mGluR2のこの正のアロステリック調節因子がアゴニストに対するmGluR2の反応を増進するので、本発明が、mGluR2アゴニストと組み合わせ、式(I)の化合物を含むmGluR2の正のアロステリック調節因子の有効量を投与することによる、グルタミン酸機能不全を伴う神経学および精神医学的な障害の治療まで拡張されるものと理解される。

【0204】

本発明の化合物は、式(I)の化合物または他の薬物が有効であり得る疾病または疾患の治療、予防、抑制、改善、またはその危険性の低減において1以上の他の薬物と組み合わせて利用することができる。この場合、薬物の組み合わせは、いずれの薬物を単独で用いるより安全であるか、またはより効果的である。

【0205】

〔医薬組成物〕

本発明は、薬学的に許容し得る担体または希釈剤および、活性成分として、本発明による化合物(特に、式(I)による化合物、薬学的に許容し得るその塩、その溶媒和物またはその立体化学的な異性体)の治療上の有効量を含む医薬組成物にも関する。

【0206】

1日当りの有効量は、約0.01mg/kg体重～約10mg/kg体重、好ましくは約0.05mg/kg体重～約1mg/kg体重に及んでもよい。

【0207】

本発明による化合物(特に、式(I)による化合物、薬学的に許容し得るその塩、その溶媒和物およびその立体化学的な異性体)もしくは任意のサブグループまたはこれらの組み合わせは、投与目的のための様々な剤型で処方することができる。適切な組成物として、通常、薬を全身的に投与するために用いるすべての組成物を挙げることができる。

【0208】

本発明の医薬組成物を調製するために、活性成分として特定の化合物(任意で塩形態)の有効量を、均一な混合物[intimate admixture]において、薬学的に許容し得る担体または希釈剤とともに組み合わせる。該担体または希釈剤は、投与に望ましい調製形態に応じて多種多様な形態を採ることができる。これらの医薬組成物は、特に経口的な投与、直腸性の投与、経皮的な投与、非経口的な注射による投与または吸入による投与にとって好適な、一体的な投与形態をとることが望ましい。例えば、経口の剤形で組成物を調製する際、例えば、懸濁液、シロップ、エリキシル剤、乳濁液および溶液などのような経口液体を調製する場合には、例えば、水、グリコール、油、アルコールなど；また粉末、丸薬、カプセルおよび錠剤の場合には、例えば、澱粉、糖、カオリン、希釈剤、潤滑油、結合剤、崩壊剤などのような固体担体というように、どのような通常の薬剤の媒体でも用いることができる。投与を容易にするために経口投与が好まれ、この場合、固体薬剤担体が用いられることは言うまでもないが、錠剤およびカプセルがもっとも有利な経口の投与量単位の形態に相当する。非経口組成物の場合、担体は、例えば、溶解性を補助する他の成分を含んでいてもよいが、通常滅菌水を含み、それも少なくとも大部分を占める。

【0209】

例えば、その担体が食塩水、グルコース溶液または食塩水およびグルコース溶液の混合物を含むよう注射剤を調製することができる。この場合、適切な液体担体、懸濁剤などを

用いて注射剤を調製することもできる。また、使用の直前に液体の形態に変換することを意図した固体の形態で調製することも包含する。経皮投与に好適な組成物の場合、その担体は、任意に浸透促進剤および／または好適な湿潤剤を、任意に小さい割合の天然の好適な添加剤と組み合わせた上で含み、この添加剤は皮膚に重大な悪影響を及ぼさない。該添加剤は、皮膚への投与を容易にするものであっても、および／または、所望する組成物の調製に有用なものであってもよい。これら組成物は、多様な方法で投与することができ、例えば、経皮パッチとして、スポット剤として、軟膏としてである。

【0210】

投与の容易さおよび投与量の均一性のために、上述した医薬組成物を単位投与量の形態で処方することは特に好都合である。本明細書中に用いられる「単位投与量の形態」とは、10
一体的な投与として好適な物質的に分離した単位に言及し、各単位は、必要な薬剤担体との共同により所望する治療効果を生じるよう計算された活性成分の予め決められた量を含んでいる。この単位投与量の形態の例として、錠剤（分割錠剤または被覆錠剤を含む。）、カプセル、丸薬、粉末パケット、ウェーハ、坐薬、注射剤または懸濁液など、およびそれらを複数に分割したものである。

【0211】

当業者に周知であるように、投与の正確な用量および頻度は、使用する式（I）の特定の化合物、治療される特定の疾患、治療される疾患の重篤度、年齢、体重、性別、障害の範囲および特定の患者の全身的な身体状態ならびに個人が服用しているかもしれない他の薬物に左右される。さらにまた、このような1日分の有効量は、治療される対象の反応お
20
よび／または本発明の化合物を処方する医師の評価次第で減らすことも増やすこともできることは明らかである。

【0212】

投与様式に応じて、医薬組成物は、活性成分を0.05～99重量%、好ましくは0.1～70重量%、より好ましくは0.1～50重量%の量で、薬学的に許容し得る担体を1～99.95重量%、好ましくは30～99.9重量%、より好ましくは50～99.9重量%の量で含み、すべてのパーセンテージが該組成物の総重量に基づく。

【0213】

既に述べたように、本発明は、式（I）の化合物または他の薬剤が有用であり得る疾病または疾患の治療、予防、抑制、改善、またはその危険性の低減における、本発明の化合物および1以上の他の薬剤を含む医薬組成物ならびに薬剤の製造における該組成物の使用にも関する。本発明は、本発明の化合物とmGluR2のオルト立体的アゴニストとの組合せにも関する。本発明は、医薬として使用するこのような組合せにも関する。本発明は、（a）本発明の化合物、その薬学的に許容し得る塩またはその溶媒和物と、（b）mGluR2のオルト立体的アゴニストとを含む、ヒトを含む哺乳動物の疾患の治療または予防における、同時の、単独の、または連続の使用のための複合調剤[combined preparation]としての製品にも関する。該治療または予防は、mGluR2のアロステリック調節因子、特にmGluR2の正のアロステリック調節因子の神経調節作用によって、影響を受けるかまたは容易となる。このような組合せもしくは製品中の種々の薬物は、薬学的に許容し得る担体もしくは希釈剤とともに一度の調製で混合するか、または種々の薬物を、薬
30
40
学的に許容し得る担体もしくは希釈剤とともに別個に調製して各々を混合しない状態においてもよい。

【実施例】

【0214】

次に、本発明について実施例を示して詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0215】

化学

本発明の化合物を調製するいくつかの方法は、以下の実施例において例示されている。特に明記しない限り、すべての出発物質は商業用供給元から得られたものであり、それ以
50

上精製せずに使用した。

【0216】

以下、「THF」はテトラヒドロフランを意味し；「DMF」はN，N-ジメチルホルムアミドを意味し；「EtOAc」は酢酸エチルを意味し；「DCM」はジクロロメタンを意味し；「BINAP」は1，1'-[1，1'-ビナフタレン]-2，2'-ジイルビス[1，1-ジフェニルホスフィン]を意味し；「DBU」は1，8-ジアゾ-7-ビシクロ[5.4.0]ウンデセンを意味し；「NH₄OH」は水酸化アンモニウムを意味し；「NaHCO₃」は炭酸水素ナトリウムを意味し；「Et₂O」はジエチルエーテルを意味し；「MgSO₄」は硫酸マグネシウムを意味し；「EtOH」はエタノールを意味し；「Na₂SO₄」は硫酸ナトリウムを意味し；「CH₃CN」はアセトニトリルを意味し；「NaH」は水素化ナトリウムを意味し；「MeOH」はメタノールを意味し；「NH₃」はアンモニアを意味し；「Na₂S₂O₃」はチオ硫酸ナトリウムを意味し；「AcOH」は酢酸を意味し；「Et₃N」はトリエチルアミンを意味し；「NH₄Cl」は塩化アンモニウムを意味し；「K₂CO₃」は炭酸カリウムを意味し；「Pd(PPh₃)₄」は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を意味し；「r. t.」は室温を意味する。

10

【0217】

マイクロ波の補助のある反応は、単一モード反応器：Initiator（商標）Sixty EXPマイクロ波反応器（Biotope AB社）で、または多重モード反応器：MicroSYNTH Labstation（マイルストーン社）で実施した。

20

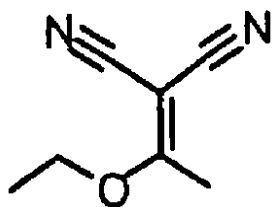
【0218】

〔説明1〕

2-(1-エトキシ-エチリデン)-マロノニトリル(D1)

【0219】

【化67】



30

【0220】

マロノニトリル(17 g, 257.57 mmol)とトリエチルオルトアセテート(45.95 g, 283.25 mmol)との混合物を95℃で1.5時間加熱した。次に、この混合物を真空で蒸発させ固体を得て、これを濾過し、黄色の固体として化合物D1(34 g, 99%)を得た。この化合物をこれ以上精製せずに次の反応段階に用いた。

【0221】

化合物D1は市販品(CAS: 5417-82-3)でもある。

【0222】

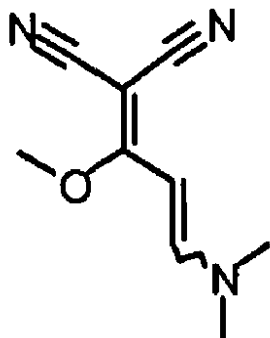
〔説明2〕

2-(3-ジメチルアミノ-1-メトキシアリリデン)-マロノニトリル(D2)

40

【0223】

【化 6 8】



10

【0 2 2 4】

メタノール（300 ml）中の D 1（34 g，250 mmol）の混合物に、N，N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（44.68 g，375 mmol）を加えた。この反応混合物を2時間還流加熱した。次に、この混合物を室温まで冷却し、冷却中に暗赤色の固体が沈殿した。この固体を濾過して取り除き、冷メタノールで洗浄し真空で乾燥させて、赤い固体として化合物 D 2（16.2 g，38%）を得た。

【0 2 2 5】

LCMS：MW（theor）：177； $[MH^+]$ ：178；RT（分）：2.25

。

20

【0 2 2 6】

化合物 D 2 は市販品（CAS：95689-38-6）でもある。

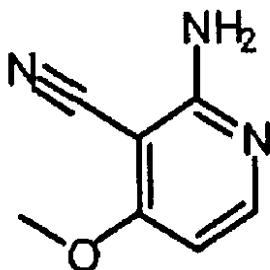
【0 2 2 7】

〔説明 3〕

2-アミノ-4-メトキシニコチンニトリル（D 3）

【0 2 2 8】

【化 6 9】



30

【0 2 2 9】

NH_4OH （100 ml，水中30%）中の D 2（16 g，90.39 mmol）の混合物を3時間還流加熱した。氷浴で冷却後、黄色の固体が沈殿した。この固体を濾過して取り除き、冷イソプロパノールで洗浄し真空で乾燥させて、白色固体として化合物 D 3（10 g，76%）を得た。

40

【0 2 3 0】

LCMS：MW（theor）：149； $[MH^+]$ ：150；RT（分）：0.41

。

【0 2 3 1】

化合物 D 3 は市販品（CAS：98651-70-8）でもある。

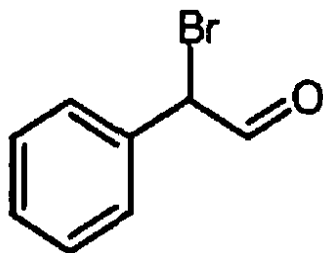
【0 2 3 2】

〔説明 4〕

プロモフェニルーアセトアルデヒド（D 4）

【0 2 3 3】

【化 7 0】



【0 2 3 4】

10

0℃に冷やされた1, 4-ジオキサン (1 ml) 中のフェニルアセトアルデヒド (4.03 g, 33.5 mmol) の溶液に、臭素 (1.80 ml, 35 mmol) を15分間にわたって滴下した。この反応混合物を0℃でさらに10分間攪拌し、室温に温まるまで放置した後、さらに10分間攪拌した。化合物D4 (定量可能と思われる収率) を含むこの混合物は、これ以上精製せずに次の反応段階に用いた。

【0 2 3 5】

化合物D4は、Bulletin of the Korean Chemical Society 1995, 16(4), 371-374に記載されているように調製することもできる。

【0 2 3 6】

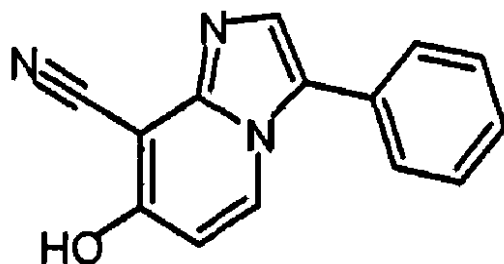
〔説明 5〕

20

7-ヒドロキシ-3-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (D5)

【0 2 3 7】

【化 7 1】



30

【0 2 3 8】

EtOH (10 ml) 中の化合物D3 (2 g, 13.41 mmol) とD4 (6.69 g, 33.5 mmol) との混合物を160℃で45分間マイクロ波加熱した。この反応混合物を室温まで冷却後、DCMで希釈し、固体を沈殿させた。得られた固体を濾過して取り除き、DCMで十分に洗浄して、真空中で乾燥させ、淡黄色の固体として化合物D5 (2.65 g, 84%) を得た。

【0 2 3 9】

LCMS: MW (theor): 235; [MH⁺]: 236; RT (分): 1.63 (方法21)。

40

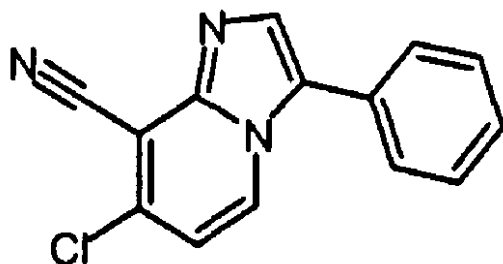
【0 2 4 0】

〔説明 6〕

7-クロロ-3-フェニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (D6)

【0 2 4 1】

【化 7 2】



【0 2 4 2】

10

化合物 D 5 (2.3 g, 9.77 mmol) とオキシ塩化リン (V) (50 ml) との混合物を 120℃ で 5 時間加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空で蒸発させた。このように得られた残留物をクラッシュアイスと NaHCO₃ (飽和水溶液) との混合物に慎重に注いだ。次に、EtOAc を加え、残留しているオキシ塩化リンが完全に加水分解するまで、混合物を 2 時間攪拌した。有機層を分離後、塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) させて、溶媒を真空で蒸発させると残留物が得られ、この残留物は Et₂O の添加の際に沈殿を形成した。この固体を濾過し、真空で乾燥させて、黄色の固体として化合物 D 6 (0.82 g, 33%) を得た。

【0 2 4 3】

LCMS: MW (theor): 253; [MH⁺]: 254; RT (分): 3.44 (方法 1)。

20

【0 2 4 4】

MP: 分解した。

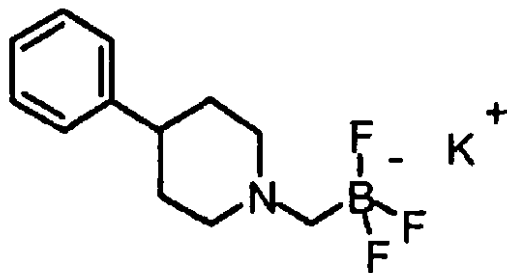
【0 2 4 5】

〔説明 7〕

(フェニルピペリジルメチル) トリフルオロホウ酸カリウム (D 7)

【0 2 4 6】

【化 7 3】



30

【0 2 4 7】

CH₃CN (1 ml) 中の (ブロモメチル) トリフルオロホウ酸カリウム (0.1 g, 0.5 mmol) の溶液に、4-フェニルピペリジン (0.241 g, 1.5 mmol) を添加した。この反応混合物を 80℃ で 2 時間加熱した。冷却後、溶媒を真空で蒸発させると残留物が得られ、この残留物は Et₂O での処理で沈殿した。この固体を濾過し、真空で乾燥させ、化合物 D 7 (0.108 g, 89%) を得た。

40

LCMS: MW (theor): 281; [M⁻]: 242; RT (分): 2.64。

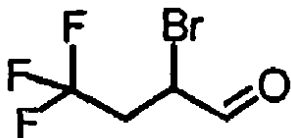
【0 2 4 8】

〔説明 8〕

2-ブロモ-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド (D 8)

【0 2 4 9】

【化 7 4】



【0 2 5 0】

0℃に冷やされた1, 4-ジオキサン(5ml)中の4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド(5g, 39.68mmol)の混合物に、臭素(2.24ml, 43.65mmol)を滴下して加えた。この反応混合物を0℃で2時間攪拌した。その結果生じた反応混合物を珪藻土のパッドで濾過し、濾過液をNaHCO₃(飽和水溶液)で洗浄した。有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、真空で蒸発させて、化合物D8(6.2g, 76%)を得た。D8はこれ以上精製せずに次の反応段階に用いた。

10

¹H-NMR (CDCl₃): 9.46 (s, 1H); 4.48 (t, J = 6.5 Hz, 1H); 3.26-3.13 (m, 1H); 2.74-2.60 (m, 1H).

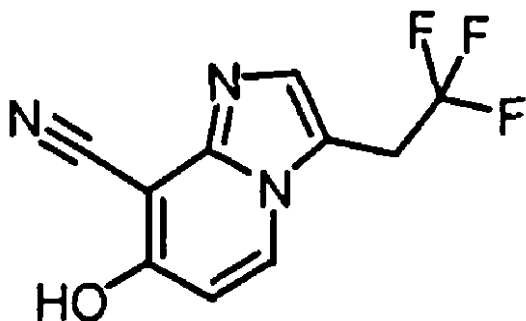
〔説明 9〕

7-ヒドロキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(D9)

【0 2 5 1】

【化 7 5】

20



【0 2 5 2】

30

EtOH(10ml)中の化合物D3(3.31g, 22.19mmol)とD8(6.2g, 21.86mmol, ¹H-NMRで算出した純度は72%)との混合物を150℃で40分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空で蒸発させた。このように得られた残留物をEt₂Oで処理し、固体を沈殿させた。このように得られた固体を濾過し、EtOAcで洗浄して真空で乾燥させ、化合物D9(1g, 18%)を得た。

【0 2 5 3】

LCMS: MW(theor): 241; [MH⁺]: 242; RT(分): 1.06。

【0 2 5 4】

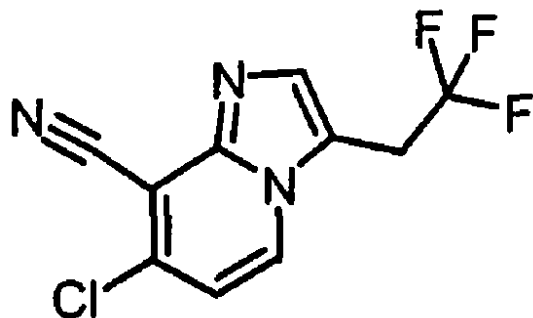
〔説明 10〕

40

7-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(D10)

【0 2 5 5】

【化 7 6】



10

【0 2 5 6】

化合物 D 9 (1 g, 4.148 mmol) とオキシ塩化リン (V) (2 ml) との混合物を 130℃ で 15 分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空中で蒸発させた。このように得られた残留物を NaHCO₃ (飽和水溶液) で処理後、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) して真空中で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として Et₂O)。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させ、黄色の固体として化合物 D 10 (0.6 g, 56%) を得た。

【0 2 5 7】

LCMS: MW (theor): 259; [MH⁺]: 260; RT (分): 2.66 (方法 16)。

20

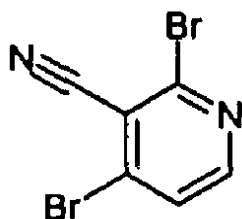
【0 2 5 8】

〔説明 11〕

2-4-ジブロモニコチノニトリル (D 11)

【0 2 5 9】

【化 7 7】



30

【0 2 6 0】

アセトニトリル (670 ml) 中の、市販されている 4-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (95.47 g, 333 mmol) [C. A. S. 21642-98-8] の溶液に、オキシ臭化リン (V) (250 g, 166 mmol) を分割して加えた。その結果生じた懸濁液を 60℃ で 16 時間加熱した。室温まで冷却後、この反応混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させて、真空中で蒸発させた。このように得られた粗生成物をジイソプロピルエーテルで粉末にし、白色固体として化合物 D 11 (34.5 g, 79%) を得た。

40

【0 2 6 1】

GCMS (EI): MW (theor): 262; [M-2H⁺]: 260; RT (分): 9.67。

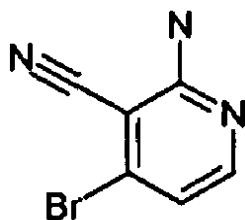
【0 2 6 2】

〔説明 12〕

2-アミノ-4-ブロモニコチノニトリル (D 12)

【0 2 6 3】

【化 7 8】



【0 2 6 4】

NH_4OH (200 ml) および THF (200 ml) 中の化合物 D 1 1 (3.2 g, 12.2 mmol) の混合物を PARR 圧力容器中 100 °C で 12 時間加熱した。冷却後、EtOAc を加えた。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させて、真空中で蒸発させた。このように得られた残留物を DCM で粉末にした。このように得られた固体を濾過した。濾過液を真空中で蒸発させ、白色固体として化合物 D 1 2 (6.5 g, 26.8 %) を得た。

10

【0 2 6 5】

LCMS: MW (theor): 197; $[\text{MH}^+]$: 198; RT (分): 1.14 (方法 1)。

【0 2 6 6】

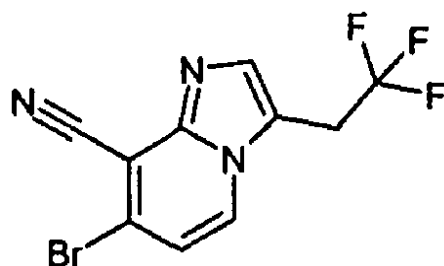
〔説明 1 3〕

7-ブromo-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (D 1 3)

20

【0 2 6 7】

【化 7 9】



30

【0 2 6 8】

EtOH (10 ml) 中の化合物 D 1 2 (2 g, 10.1 mmol) と D 8 (2.89 g, 14.14 mmol) との混合物を 150 °C で 40 分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空中で蒸発させた。このように得られた残留物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、水で洗浄後、1 M の HCl (水溶液) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、真空中で蒸発させた。このように得られた粗生成物をジエチルエーテルで粉末にし、化合物 D 1 3 (1.5 g, 48.8 %) を得た。

【0 2 6 9】

LCMS: MW (theor): 303; $[\text{MH}^+]$: 304; RT (分): 2.48 (方法 1 4)。

40

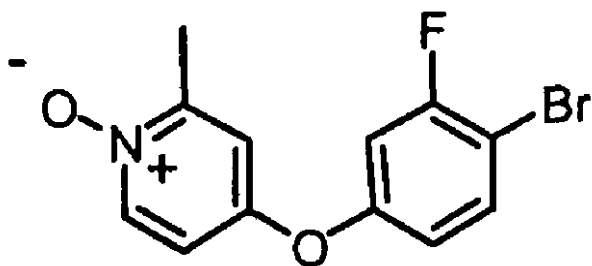
【0 2 7 0】

〔説明 1 4〕

4-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)-2-メチルピリジン N-オキシド (D 1 4)

【0 2 7 1】

【化 8 0】



【0 2 7 2】

10

DMF (20 ml) 中の 4-ブロモ-3-フルオロフェノール (6 g, 31.41 mmol) の混合物に、NaH (0.81 g, 56 mmol、鉱油中 60%) を室温で加えた。その結果生じた反応混合物を 10 分間攪拌した後、4-ニトロ-2-ピコリン N-オキシド (5.6 g, 36.12 mmol) を加えた。その結果生じた溶液を 180℃ で 1 時間マイクロ波加熱した。この混合物を室温まで冷却し、EtOAc および H₂O で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥 (Na₂SO₄) させて、真空で蒸発させた。このように得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 2% までの DCM/MeOH (NH₃))。所望する画分を回収し、真空で蒸発させ、濃いオレンジ色の固体として化合物 D14 (3.61 g, 39%) を得た。

20

【0 2 7 3】

LCM: MW (theor): 297; [MH⁺]: 298; RT (分): 2.54 (方法 12)。

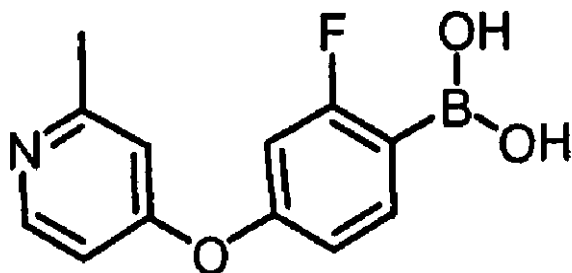
【0 2 7 4】

〔説明 15〕

2-フルオロ-4-(2-メチル-ピリジン-4-イルオキシ)-ボロン酸 (D15)

【0 2 7 5】

【化 8 1】



30

【0 2 7 6】

1,4-ジオキサン (9 ml) と DMF (4 ml) との混合液中の化合物 D14 (1.05 g, 3.52 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.68 g, 10.56 mmol) および酢酸カリウム (1.035 g, 10.56 mmol) を添加した。その結果生じた混合物を窒素気流を用いて脱気し、これに [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (0.115 g, 0.141 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を 110℃ で 3 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、H₂O で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を真空で乾燥させ、暗褐色の油として化合物 D15 (0.87 g, 量[quant.]) を得た。D15 はこれ以上精製せずに次の反応段階に用いた。

40

【0 2 7 7】

LCMS: MW (theor): 247; [MH⁺]: 248; RT (分): 2.22 (方法 22)。

【0 2 7 8】

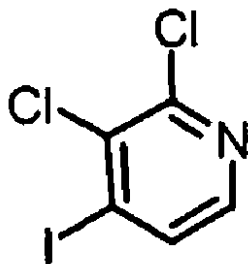
50

〔説明 16〕

2, 3-ジクロロ-4-ヨードピリジン (D16)

【0279】

【化82】



10

【0280】

反応は、窒素雰囲気下で実施した。−78℃に冷やされた乾燥 Et₂O (150 ml) 中の n-ブチルリチウム (27.6 ml, 69 mmol, ヘキサン中 2.5 M) の溶液に、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (11.64 ml, 69 mmol) を滴下して加えた。その結果生じた反応混合物を−78℃で10分間攪拌し、次に乾燥 THF (75 ml) 中の 2, 3-ジクロロピリジン (10 g, 67.57 mmol) の溶液を滴下した。この混合物を−78℃で30分間攪拌後、乾燥 THF (75 ml) 中のヨウ素 (25.38 g, 100 mmol) を加えた。この混合物を室温になるまで終夜放置し、Na₂S₂O₃ (飽和水溶液) でクエンチし、EtOAc で2回抽出した。合わせた有機抽出液を NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させて、真空中で蒸発させた。粗残留物をヘプタンで沈殿させ、濾過して、乾燥させて薄いクリーム色の固体として化合物 D16 (8.21 g, 44%) を得た。

20

【0281】

LCMS: MW (theor): 273; [MH⁺]: イオン化せず; RT (分): 2.73 (方法21)。

【0282】

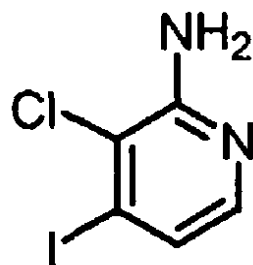
〔説明 17〕

3-クロロ-4-ヨードピリジン-2-イルアミン (D17)

30

【0283】

【化83】



40

【0284】

NH₄OH (12 ml, 11 N) 中の化合物 D16 (6 g, 21.9 mmol) の混合物を 129℃で12時間加熱した。冷却 DCM を加えた後、有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させて、真空中で蒸発させた。このように得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 2% までの DCM/MeOH (NH₃))。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させて、白色固体として化合物 D17 (2.88 g, 52%) を得た。

【0285】

LCMS: MW (theor): 254; [MH⁺]: 255; RT (分): 2.22 (方法22)。

50

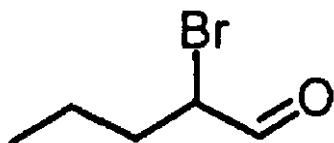
【0286】

〔説明18〕

2-ブロモペンタナール (D18)

【0287】

【化84】



10

【0288】

0℃に冷やされた1, 4-ジオキサン (1ml) 中のバレルアルデヒド (4.27g, 49.57mmol) の溶液に、臭素 (2.46ml, 49.57mmol) を15分にわたり滴下して加えた。この反応混合物をさらに0℃で10分間攪拌し、室温になるまで放置し、さらに10分間攪拌した。この混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液) でクエンチ後、Et₂Oで抽出した。有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させて、真空中で蒸発させ、化合物D18 (6g, 30%) を得た。D18はこれ以上精製せずに次の反応段階に用いた。

【0289】

化合物D18は、Helvetica Chimica Acta 1949, 32 35-38に記載のように調製することもできる。

20

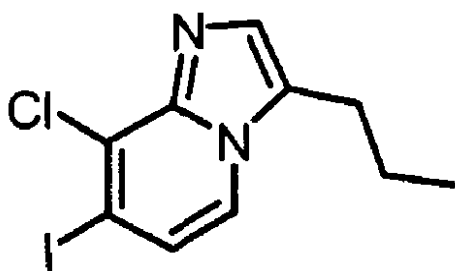
【0290】

〔説明19〕

8-クロロ-7-ヨード-3-プロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (D19)

【0291】

【化85】



30

【0292】

EtOH (8ml) 中の化合物D17 (0.76g, 2.98mmol) の混合物に、化合物D18 (2.55g, 15.5mmol) を加えた。この反応混合物を150℃で45分間マイクロ波加熱した。この混合物を室温まで冷やし、溶媒を真空中で蒸発させた。この残留物をDCMで処理した。このように得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、薄いクリーム色の固体として化合物D19 (0.7g, 73%) を得た。

40

【0293】

LCMS: MW (theor): 320; [MH⁺]: 321; RT (分): 2.55 (方法23)。

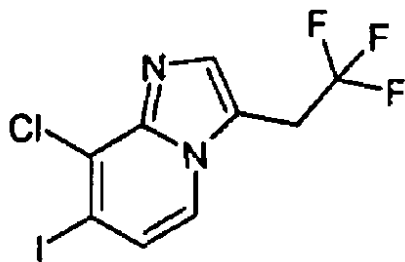
【0294】

〔説明20〕

8-クロロ-7-ヨード-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (D20)

【0295】

【化 8 6】



【0 2 9 6】

10

EtOH (7 ml) 中の化合物 D 1 7 (0.507 g, 1.992 mmol) の混合物に、化合物 D 8 (0.817 g, 3.985 mmol) を加えた。この反応混合物を 150℃で 30 分間マイクロ波加熱した。この混合物を室温まで冷やし、溶媒を真空で蒸発させた。この残留物を DCM に取り込んだ後、NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、溶媒を真空で蒸発させた。このように得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 6% までの DCM/EtOAc)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、黄色の固体として化合物 D 2 0 (0.5 g, 69.6%) を得た。

【0 2 9 7】

LCMS: MW (theor): 360; [MH⁺]: 361; RT (分): 2.31 (方法 15)。

20

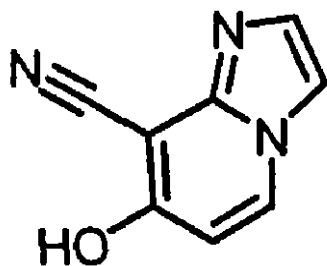
【0 2 9 8】

〔説明 2 1〕

7-ヒドロキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (D 2 1)

【0 2 9 9】

【化 8 7】



30

【0 3 0 0】

EtOH (5 ml) の化合物 D 3 (2 g, 13.404 mmol) の混合物に、クロロアセトアルデヒド (1.58 g, 20.11 mmol) を加えた。この反応混合物を 150℃で 45 分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空で蒸発させた。次に、このように得られた残留物を Et₂O で処理し、固体を沈殿させた。このように得られた固体を濾過し、EtOAc で洗浄し、真空で乾燥させ、化合物 D 2 1 (1.5 g, 70%) を得た。

40

【0 3 0 1】

LCMS: MW (theor): 159; [MH⁺]: 160; RT (分): 0.21

。

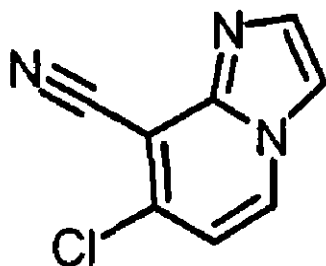
【0 3 0 2】

〔説明 2 2〕

7-クロロ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (D 2 2)

【0 3 0 3】

【化 8 8】



【0304】

10

化合物 D 2 1 (1.5 g, 9.425 mmol) とオキシ塩化リン (V) (3.5 ml) との混合物を 130 °C で 15 分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空中で蒸発させた。このように得られた残留物を NaHCO₃ (飽和水溶液) で処理し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として Et₂O)。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させて、黄色の固体として化合物 D 2 2 (1.6 g, 95%) を得た。

【0305】

LCMS: MW (theor): 177; [MH⁺]: 178; RT (分): 1.45

20

【0306】

MP: 分解した。

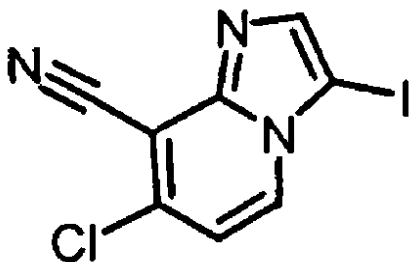
【0307】

〔説明 2 3〕

7-クロロ-3-ヨード-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (D 2 3)

【0308】

【化 8 9】



30

【0309】

CH₃CN (5 ml) 中の化合物 D 2 2 (0.5 g, 2.81 mmol) の混合物に、N-ヨードスクシンイミド (0.696 g, 3.09 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。冷却後、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を水性 Na₂S₂O₃ (2 N) で処理し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 1:1 のヘプタン/EtOAc)。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させて、茶色の固体として化合物 D 2 3 (0.7 g, 82%) を得た。

40

【0310】

LCMS: MW (theor): 303; [MH⁺]: 304; RT (分): 2.14 (方法 17)。

【0311】

〔説明 2 4〕

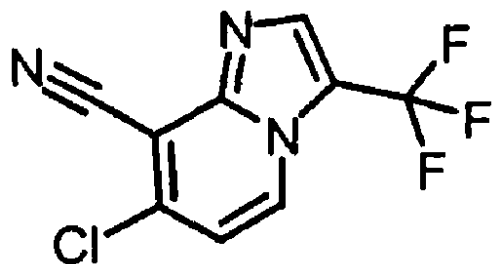
7-クロロ-3-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボ

50

ニトリル (D 2 4)

【0 3 1 2】

【化 9 0】



10

【0 3 1 3】

DMF (3 ml) 中の化合物 D 2 3 (0.2 g, 0.659 mmol) の混合物に、フルオロスルホニル (ジフルオロ) 酢酸メチルエステル (0.633 g, 3.295 mmol) およびヨウ化銅 (I) (0.63 g, 3.295 mmol) を加えた。この反応混合物を 160 °C で 45 分間マイクロ波加熱した。冷却後、溶媒を真空で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤としてヘプタン/EtOAc)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、黄色の固体として化合物 D 2 4 (0.1 g, 62%) を得た。

【0 3 1 4】

LCMS: MW (theor): 259; [MH⁺]: 260; RT (分): 2.56 (方法 16)。

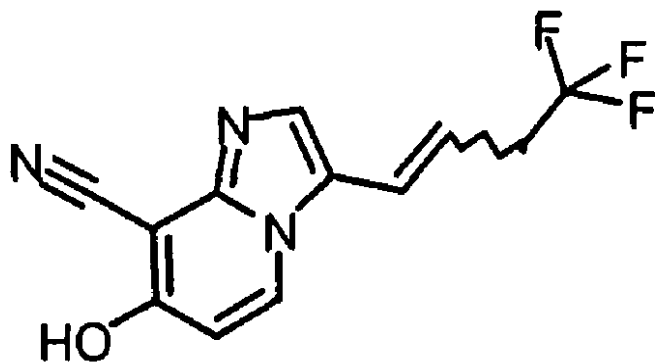
【0 3 1 5】

〔説明 2 5〕

7-ヒドロキシ-3-(4,4,4-トリフルオロブテ[but]-1-エニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (D 2 5)

【0 3 1 6】

【化 9 1】



30

【0 3 1 7】

AcOH (3 ml) 中の化合物 D 2 1 (0.25 g, 1.57 mmol) の混合物に、4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒド (1.38 g, 10.99 mmol) を加えた。この反応混合物を 155 °C で 45 分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空で蒸発させた。残留物を NaHCO₃ (飽和水溶液) で処理し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 0.5% の DCM/MeOH)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、油として化合物 D 2 5 (0.1 g, 24%) を得た。

【0 3 1 8】

LCMS: MW (theor): 267; [MH⁺]: 268; RT (分): 2.16

50

(方法 24)。

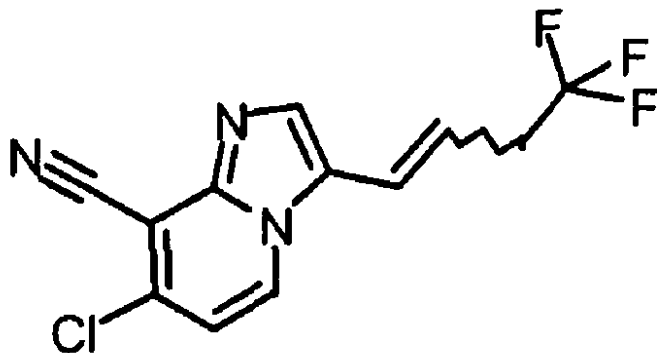
【0319】

〔説明 26〕

7-クロロ-3-(4,4,4-トリフルオロブテ-1-エニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(D26)

【0320】

【化92】



10

【0321】

化合物 D25 (0.1 g, 0.374 mmol) とオキシ塩化リン(V) (1.5 ml) との混合物を 130 °C で 15 分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を NaHCO₃ (飽和水溶液) で処理し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥 (Mg₂SO₄) させ、真空中で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 0.5 % の DCM/MeOH)。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させて、黄色の固体として化合物 D26 (0.85 g, 80 %) を得た。

20

【0322】

LCMS: MW (theor): 285; [MH⁺]: 286; RT (分): 2.85

。

【0323】

MP: 158 °C。

30

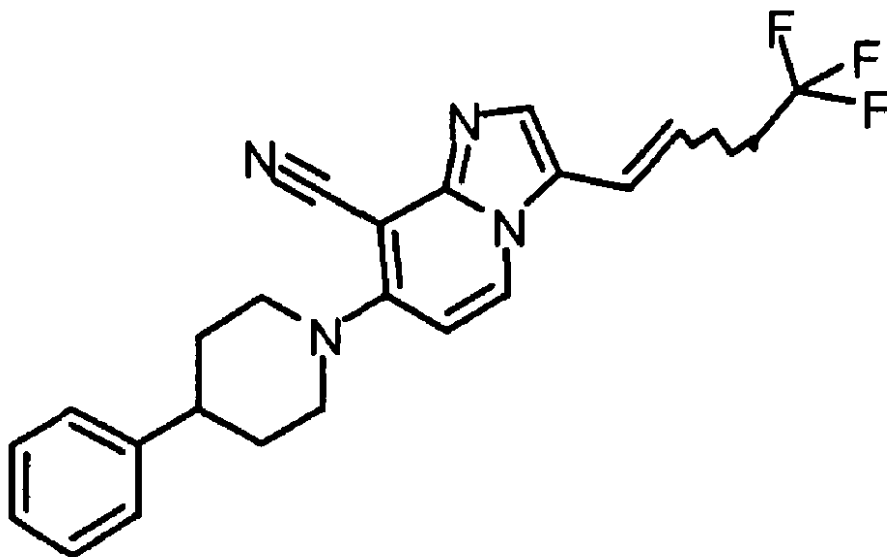
【0324】

〔説明 27〕

7-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-3-(4,4,4-トリフルオロブテ-1-エニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(D27)

【0325】

【化 9 3】



10

【0 3 2 6】

DMF (3 ml) 中の化合物 D 2 6 (0.12 g, 0.42 mmol) の混合物に、4-フェニルピペリジン (0.081 g, 0.504 mmol) および Et₃N (0.064 g, 0.63 mmol) を加えた。この反応混合物を 150 °C で 45 分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空中で蒸発させ、このように得られた残留物を NH₄Cl (飽和水溶液) で処理し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 7 : 3 のヘプタン / EtOAc)。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させ、黄色の油として化合物 D 2 7 (0.12 g, 70%) を得た。

20

【0 3 2 7】

LCMS : MW (theor) : 410 ; [MH⁺] : 411 ; RT (分) : 3.49 (方法 17)。

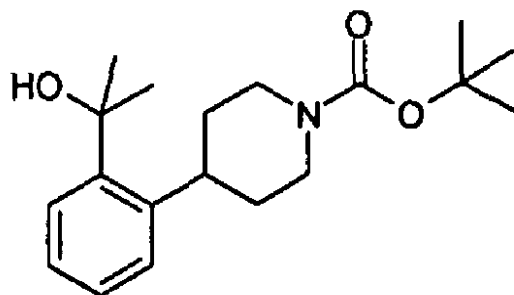
【0 3 2 8】

〔説明 28〕

4-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (D 2 8)

【0 3 2 9】

【化 9 4】



40

【0 3 3 0】

窒素雰囲気下で 0 °C に冷やされた THF (150 ml) 中の 4-(2-メトキシカルボニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.6 g, 8.14 mmol) [C. A. S. 732275-95-5] の溶液に、トルエン / THF 中の 1.4 M 臭化メチルマグネシウム溶液 (17.443 ml, 24.421 mmol) を滴下して加え、その結果生じた反応混合物を 45 °C で 2 時間攪拌した。氷浴で冷却後

50

、塩化アンモニウムの飽和水溶液で液混合物を慎重にクエンチして、そしてEtOAcで抽出した。合わせた有機相を乾燥(Na_2SO_4)させ、溶媒を真空で蒸発させて、D28 (2.77 g, 69%)を得た。

【0331】

LCMS: MW (theor): 319; $[\text{MH}^+]$: 320; RT (分): 3.01 (方法20)。

【0332】

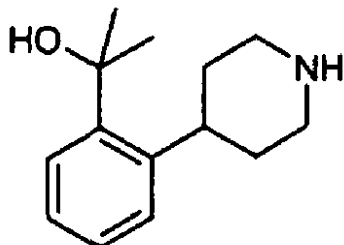
〔説明29〕

2-(2-ピペリジン-4-イルフェニル)-プロパン-2-オール (D29)

【0333】

10

【化95】



【0334】

20

イソプロピルアルコール (13.5 ml) および水 (27 ml) 中の中間体D28 (27 g, 5.636 mmol) と水酸化カリウム (2.433 g, 43.357 mmol) との溶液を180℃で60分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、混合物を水と塩化ナトリウム (水性飽和溶液) とで洗浄した。有機相を乾燥(Na_2SO_4)させ、溶媒を真空で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として10%までのDCM/MeOH (NH_3))。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、黄色の固体として化合物D29 (1.041 g, %)を得た。

【0335】

M. P. 219.5℃。

【0336】

30

LCMS: MW (theor): 220; $[\text{M}^+]$: 220; RT (分): 1.29 (方法11)。

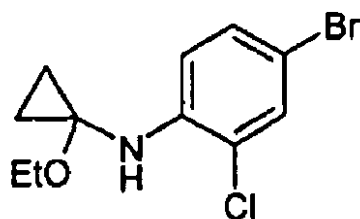
【0337】

〔説明30〕

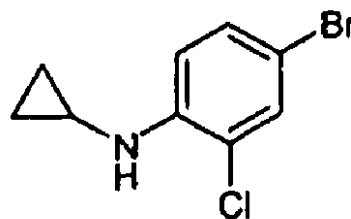
(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-シクロプロピル-アミン (D30)

【0338】

【化96】



(D30')



(D30)

40

【0339】

窒素雰囲気下、室温で攪拌したAcOH (19 ml) およびMeOH (10 mL) 中の4-ブロモ-2-クロロアニリン [C. A. S. 38762-41-3] (1 g, 4.8

50

43 mmol) の溶液に、(1-エトキシシクロプロピルオキシトリメチルシラン [C. A. S. 27374-25-0]) (1.199 ml, 5.57 mmol) を滴下して加えた。次に、この反応混合物を 67~69℃で3時間還流した。この混合物を真空濃縮して中間体 D30' を得た。他のフラスコにおいて、NaBH₄ (0.366 g, 9.687 mmol) を THF (10 mL) に懸濁し 5℃まで冷やした。次に、BF₃·Et₂O 錯体 (1.228 ml, 9.687 mmol) を滴下して加えた。その結果生じた反応混合物を N₂ 雰囲気下 5℃で1時間攪拌した。それから、この混合物に、THF (5 mL) 中の D30' の溶液を 5~10℃で20分間にわたって滴下して加えた。室温で5時間、還流温度で2時間の攪拌後、蒸留して THF を除去し、この混合物を室温まで冷やし水に注いだ。その結果生じた混合物を Et₂O で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、真空下で揮発性物質を除去した。このように得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 99:1 のヘプタン/EtOAc)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、中間体化合物 D30 (0.390 g, 32.6%) を得た。

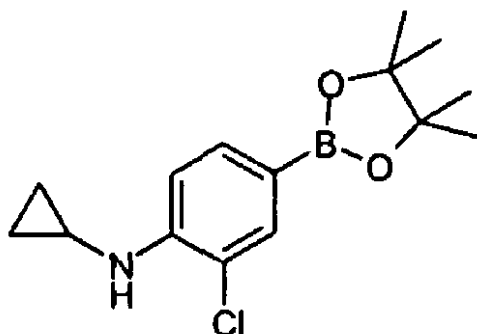
【0340】

〔説明31〕

[2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-シクロプロピル-アミン (D31)

【0341】

【化97】



【0342】

ビス(ピナコラト)ジボロン (0.643 g, 2.531 mmol) および酢酸カリウム (0.466 g, 4.746 mmol) を、1,4-ジオキサン (2 ml) および DMF (0.5 ml) 中の中間体 D30 (0.390 g, 1.582 mmol) の溶液に加えた。この混合物を脱気した後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) の DCM との錯体 (1:1) (0.0348 g, 0.0475 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波照射下 150℃で10分間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を珪藻土で濾過した。濾過液を真空で蒸発させた。粗残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤としてヘプタン)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、中間体化合物に D31 (0.269 g, 49%) を得た。

【0343】

GCMS: MW (theor): 293; [M⁺]: 293; RT (分): 12.7。

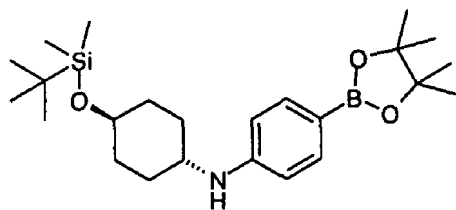
【0344】

〔説明32〕

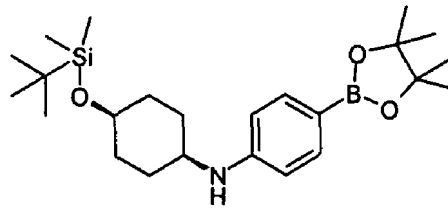
[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-シクロヘキシル]-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アミン (D32)

【0345】

【化 9 8】



D32-a
(トランス)



D32-b
(シス)

【0 3 4 6】

DCM (25 ml) 中の 4-(tert-ブチルジメチルシリニルオキシ)-シクロヘキサノン (1.72 ml, 6.85 mmol) [C. A. S. 55145-45-4] と 4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルアミン (1 g, 4.56 mmol) と トリアセトキシ-ホウ化水素ナトリウム (1.44 g, 6.85 mmol) との混合物を室温で 1 日間攪拌した。次に、この混合物を NH_4Cl (飽和水溶液) で洗浄した。有機層を回収し、乾燥 (MgSO_4) させ、真空中で蒸発させた。このように得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 5% までのヘプタン/EtOAc)。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させて、中間体化合物 D32-a (トランス) (0.566 g, 31%) および D32-b (シス) (1.089 g, 61%) を得た。

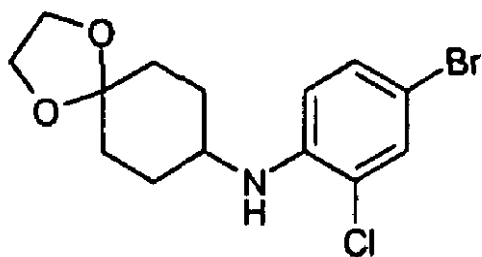
【0 3 4 7】

〔説明 3 3〕

(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-アミン (D33)

【0 3 4 8】

【化 9 9】



【0 3 4 9】

DCE (100 ml) および酢酸 (0.2 ml) 中の 4-ブロモ-2-クロロフェニルアミン (6 g, 29.06 mmol) と 1,4-シクロヘキサンジオンモノエチレンケタール (6.908 g, 43.59 mmol) と トリアセトキシ-ホウ化水素ナトリウム (9.239 g, 43.59 mmol) との混合物を室温で 2 日間攪拌した。この混合物を珪藻土のパッドで濾過した後、ジクロロメタンで洗浄した。濾過液を、 NaHCO_3 (飽和水溶液)、塩化ナトリウム (飽和水溶液) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させて、真空中で蒸発させた。このように得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 4:1 の DCM/EtOAc)。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させて、中間体化合物 D33 (8.57 g, 85%) を得た。

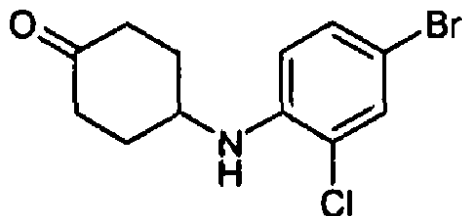
【0 3 5 0】

〔説明 3 4〕

4-(4-ブロモ-2-クロロフェニルアミノ)-シクロヘキサノン (D34)

【0 3 5 1】

【化100】



【0352】

H₂O (6 ml) およびアセトン (3 ml) 中の中間体 D 3 3 (4 g, 11.539 mmol) と p-トルエンスルホン酸 (21.949 mg, 0.115 mmol) との混合物をマイクロ波照射下 110℃ で 45 分間加熱した。室温まで冷却後、この反応混合物を DCM で希釈し、NaCl 飽和水溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空中で蒸発させた。この反応混合物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 0.1% までの DCM/MeOH (NH₃))。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させて、白色固体として中間体化合物 D 3 4 (2.17 g, 62%) を得た。

10

【0353】

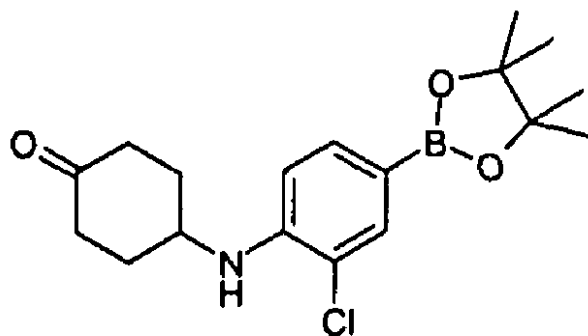
〔説明 35〕

4-[2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルアミノ]-シクロヘキサノン (D 3 5)

20

【0354】

【化101】



30

【0355】

ビス(ピナコラト)ジボロン (2.028 g, 7.984 mmol) および酢酸カリウム (1.469 g, 14.97 mmol) を、1,4-ジオキサン (4 ml) および DMF (1 ml) 中の中間体 D 3 4 (1.51 g, 4.99 mmol) の溶液に加えた。この混合物を脱気した後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) の DCM との錯体 (1:1) (0.110 g, 0.15 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波照射下 150℃ で 10 分間加熱した。室温まで冷却後、この反応混合物を珪藻土で濾過した。濾過液を真空中で蒸発させた。粗残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 10% までのヘプタン/EtOAc)。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させて、中間体化合物 D 3 5 (1.09 g, 62.4%) を得た。

40

【0356】

LCMS: MW (theor): 349; [MH⁺]: 350; RT (分): 3.46 (方法 16)。

【0357】

〔説明 36〕

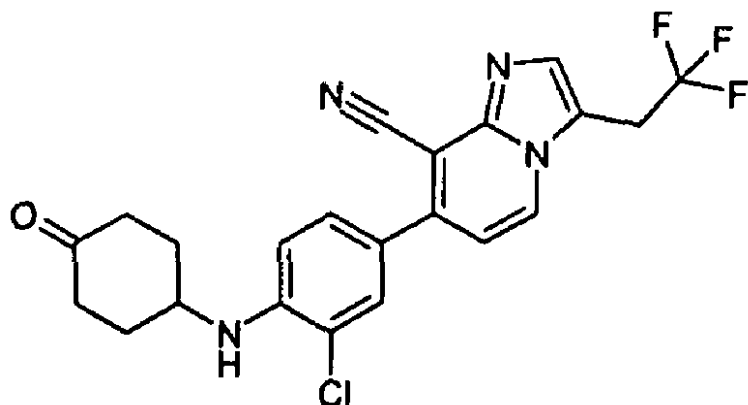
7-[3-クロロ-4-(4-オキソシクロヘキシルアミノ)-フェニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニト

50

リル (D 3 6)

【0 3 5 8】

【化 1 0 2】



10

【0 3 5 9】

窒素雰囲気下の1, 4-ジオキサン (4 ml) 中の化合物 D 1 0 (0. 2 5 g, 0. 9 6 3 mmol) の混合物に、化合物 D 3 5 (0. 4 0 4 g, 1. 1 5 6 mmol), Pd (PPh₃)₄ (0. 1 1 1 g, 0. 0 9 6 3 mmol) および最後に NaHCO₃ (1 ml, 飽和水溶液) を加えた。この反応混合物を 1 5 0 °C で 1 0 分間マイクロ波加熱した。冷却後、この混合物を珪藻土のパッドで濾過し、このパッドを EtOAc で洗浄した。合わせた濾過液を NaCl (飽和水溶液) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空で蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として DCM/MeOH (NH₃) から開始し 1 0 % まで)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させ、中間体化合物 D 3 6 (0. 4 1 9 g, 9 7 %) を得た。

20

【0 3 6 0】

LCMS: MW (theor): 4 4 6; [MH⁺]: 4 4 7; RT (分): 3. 0 6 (方法 1 7)。

【0 3 6 1】

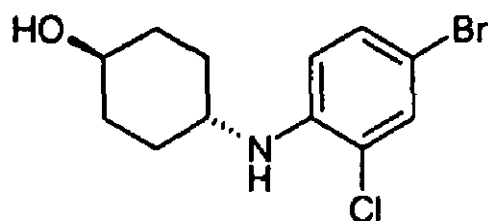
〔説明 3 7〕

4-(4-ブロモ-2-クロロフェニルアミノ)-シクロヘキサノール (D 3 7)

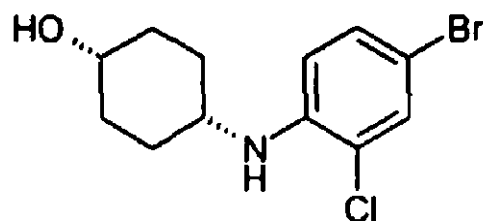
30

【0 3 6 2】

【化 1 0 3】



D37-a
(トランス)



D37-b
(シス)

40

【0 3 6 3】

- 7 8 °C で攪拌した MeOH (4 0 ml) 中の中間体 D 3 4 (2 g, 5. 2 8 8 mmol) の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (2 2 0 mg, 5. 8 1 6 mmol) を加えた。この混合物を徐々に室温まで温め、さらに 1 6 時間攪拌した。その結果生じた混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチした後、塩化ナトリウム (飽和水溶液) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過して、真空で蒸発させた。このように得られた残留物を円形 [circular] クロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 5 % までの DCM/MeOH (NH₃))。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、D 3 7 - a (ト

50

ランス) (0.380 g, 23.6%) および D37-b (シス) (0.710 g, 44%) を得た。

【0364】

D37-a (トランス)

M. P. > 300 °C。

【0365】

LCMS: MW (theor) : 303 ; [MH⁺] : 304 ; RT (分) : 4.17 (方法12)。

【0366】

D37-b (シス)

M. P. > 300 °C。

10

【0367】

LCMS: MW (theor) : 303 ; [MH⁺] : 304 ; RT (分) : 2.93 (方法18)。

【0368】

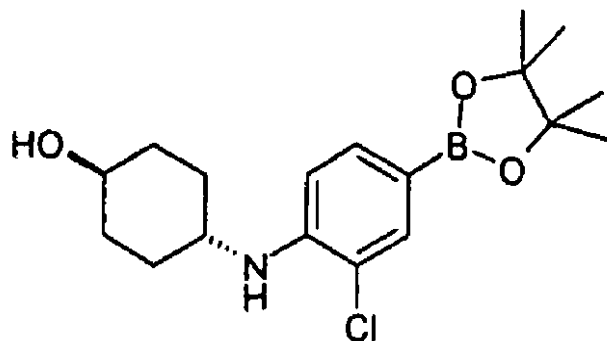
〔説明D38〕

(トランス) - 4 - [2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルアミノ]シクロヘキサノール (D38)

【0369】

【化104】

20



30

【0370】

ビス(ピナコラト)ジボロン (0.947 g, 3.729 mmol) および酢酸カリウム (0.686 g, 6.992 mmol) を、1,4-ジオキサン (5 ml) 中の中間体 D37-a (0.710 g, 2.331 mmol) の溶液に加えた。この混合物を脱気した後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) のDCMとの錯体 (1:1) (0.051 g, 0.0699 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波照射下150 °Cで10分間加熱した。室温まで冷却後、この反応混合物を珪藻土で濾過した。濾過液を真空中で蒸発させた。粗残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として2%までのDCM/MeOH (NH₃))。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させ、無色の油状残留物を結晶化して、白色固体として中間体化合物トランスD38 (0.950 g) を得た。

40

【0371】

LCMS: MW (theor) : 351 ; [MH⁺] : 352 ; RT (分) : 3.09 (方法18)。

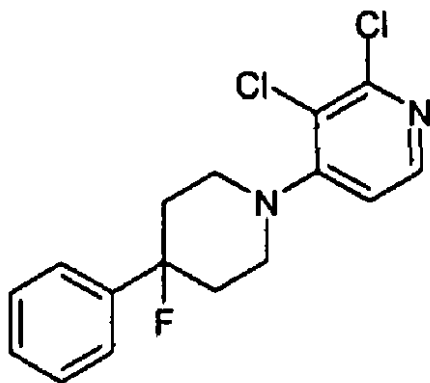
【0372】

〔説明39〕

2,3-ジクロロ-4-(4'-フルオロ-4'-フェニル)-ピペリジニル-ピリジン (D39)

【0373】

【化105】



10

【0374】

アセトニトリル（10ml）中のD16（2g，7.302mmol）と4-フルオロ-4-フェニルピペリジン塩酸塩（2.048g，9.493mmol）〔C.A.S. 1056382-25-2〕とDMF（5.055ml，29.209mmol）との混合物をシールド管中110℃で16時間加熱した。次に、この混合物をNaHCO₃（飽和水溶液）で処理した。有機層を分離し、乾燥（Na₂SO₄）させ、真空で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した（シリカゲル；溶出剤として4：1から1：4までのヘプタン／DCM）。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、白色固体として化合物D39（0.88g，37%）を得た。

20

【0375】

LCMS：MW（theor）：324；[MH⁺]：325；RT（分）：5.08（方法2）。

【0376】

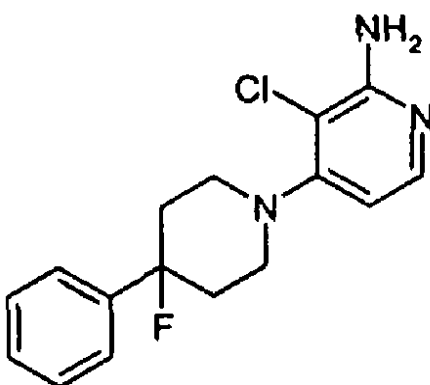
〔説明40〕

2-アミノ-3-クロロ-4-(4'-フルオロ-4'-フェニル)-ピペリジニル-ピリジン（D40）

【0377】

【化106】

30



40

【0378】

予め脱気したトルエン（14ml）中の化合物D39（0.88g，2.709mmol）の攪拌溶液に、ナトリウムtert-ブトキシド（0.496g，3.842mmol）とラセミ型2，2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1，1'-ビナフチル（0.269g，0.433mmol）とトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.161g，0.176mmol）とベンゾフェノンイミン（0.559ml，3.328mmol）とを加えた。この反応混合物をシールド管中80℃で16時間加熱した。次に、MeOH（14ml）中の塩酸ヒドロキシルアミン（1.116g，16.06mmol）とトリエチルアミン（2.4ml，17.219mmol）との溶液を加え

50

た後、5時間攪拌した。反応混合物を NaHCO_3 （飽和水溶液）で希釈した。残留物をDCMに取り込んだ。得られた沈殿固体を濾過して取り除き、真空で乾燥させて、0.3gのD40を得た。母液を真空で蒸発させた。このように得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した（シリカゲル、溶出剤として20%までのDCM/AcOEt）。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、D40（0.270g）を得た。D40の総量=570mg。

【0379】

LCMS: MW (theor): 305; $[\text{MH}^+]$: 306; RT (分): 4.55 (方法6)。

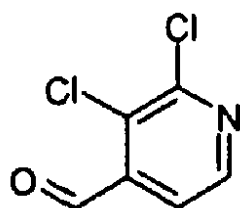
【0380】

〔説明41〕

2,3-ジクロロピリジン-4-カルバルデヒド (D41)

【0381】

【化107】



【0382】

窒素雰囲気下-78℃で冷やされた乾燥THF（200ml）中の2,3-ジクロロピリジン（10g, 67.57mmol）[C. A. S. 2402-77-9]の溶液に、n-ブチルリチウム（37.165ml, 74mmol, ヘキサン中2M）を滴下して加えた。この結果生じた反応混合物を-78℃で20分間攪拌した。次に、乾燥したDMF（6.28ml, 81.087mmol）を滴下して加えた。-78℃で15分間攪拌した後、混合物を、室温に温まるまで放置し、水でクエンチして、DCMで抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥（ Na_2SO_4 ）させ、真空で蒸発させた。粗残留物をショートオープン[short open]カラムクロマトグラフィー（溶出剤としてDCM）で精製した。所望する産物画分を回収し、真空で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル；溶出剤として50%までのDCM/ヘプタン）でさらに精製して残留物を得た。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、白色固体として中間体化合物D41（4.15g, 34.9%）を得た。

【0383】

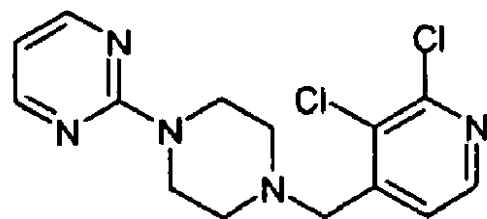
GCMS=RT (分): 7.9.

〔説明42〕

2-[4-(2,3-ジクロロピリジン-4-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン

【0384】

【化108】



【0385】

DCE（25ml）中の2-ピペラジン-1-イル-ピリミジン塩酸塩（1.132g, 4.773mmol）の溶液を、D41（0.7g, 3.977mmol）とトリアセ

10

20

30

40

50

トキシーホウ化水素ナトリウム (1.264 g, 5.966 mmol) と酢酸 (0.4 ml) とに加えた。その結果生じた混合物を室温で1日間攪拌した。DMF (5 ml) を加えた後、この反応物を室温でさらに16時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液) で希釈した後、DCMで抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させた。このように得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として4%までのDCM/MeOH)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させ、白色固体として中間体化合物D42 (0.865 g, 67%) を得た。

【0386】

LCMS: MW (theor): 323; [MH⁺]: 324; RT (分): 4.18 (方法1)。

10

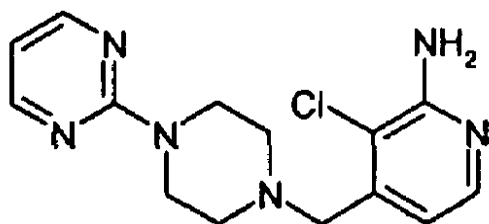
【0387】

〔説明43〕

3-クロロ-4-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミン (D43)

【0388】

【化109】



20

【0389】

予め脱気したトルエン (16 ml) 中の化合物D42 (0.835 g, 2.575 mmol) の攪拌溶液に、ナトリウムtert-ブトキシド (0.351 g, 3.657 mmol) とラセミ型2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (0.257 g, 0.412 mmol) とトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.153 g, 0.167 mmol) とベンゾフェノンイミン (0.532 ml, 3.168 mmol) とを加えた。この反応混合物をシールド管中80℃で16時間加熱した。次に、冷却後、1N HCl (40 ml) とTHF (40 ml) との溶液を加え、この混合物を1時間攪拌した。そして、その結果生じた水性混合物をEtOAcで洗浄した。水層をNaHCO₃ (飽和水溶液) で塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させた。このように得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として2%までのDCM/MeOH)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させ、黄色の固体として中間体化合物D43 (0.607 g, 77%) を得た。

30

【0390】

M. P. 185℃。

【0391】

LCMS: MW (theor): 304; [MH⁺]: 305; RT (分): 3.03 (方法1)。

40

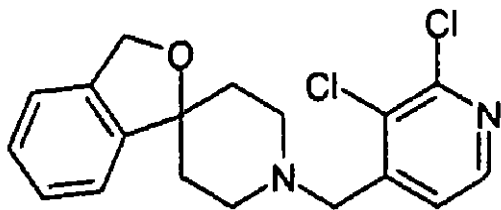
【0392】

〔説明44〕

2,3-ジクロロ-4-[3'-H-スピロ[2'-ベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]ニルメチル]-ピリジン (D44)

【0393】

【化 1 1 0】



【0 3 9 4】

DCE (2 ml) 中のスピロ [イソ・ベンゾフランー1 (3H), 4'-ピペリジン] 塩酸塩 (0.155 g, 0.818 mmol) の溶液を、D41 (0.12 g, 0.682 mmol) とトリアセトキシ・ホウ化水素ナトリウム (0.159 g, 0.75 mmol) と酢酸 (0.4 ml) とに加えた。その結果生じた混合物を室温で1日間攪拌した。この反応混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液) で希釈し、DCMで抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させた。このように得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として6%までのDCM/AcOEt)。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させ、白色固体として中間体化合物D44 (0.15 g, 63%) を得た。

10

【0 3 9 5】

LCMS: MW (theor): 348; [MH⁺]: 349; RT (分): 4.33 (方法13)。

20

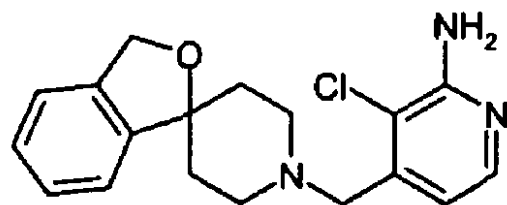
【0 3 9 6】

〔説明45〕

2-アミノ-3-クロロ-4-[3'-H-スピロ [2'-ベンゾフランー1, 4'-ペリジニルメチル] -ピリジン (D45)

【0 3 9 7】

【化 1 1 1】



30

【0 3 9 8】

予め脱気したトルエン (3 ml) 中の化合物D44 (0.154 g, 0.429 mmol) の攪拌溶液に、ナトリウムtert-ブトキシド (0.059 g, 0.61 mmol) とラセミ型2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフチル (0.043 g, 0.0687 mmol) とトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0.0255 g, 0.0279 mmol) とベンゾフェノンイミン (0.0886 ml, 0.528 mmol) とを加えた。この反応混合物をシールド管中80℃で16時間加熱した。次に、冷却後、1N HCl (40 ml) とTHF (40 ml) との溶液を加え、混合物を1時間攪拌した。そして、その結果生じた水性混合物をEtOAcで洗浄した。水層をNaHCO₃ (飽和水溶液) で塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させた。このように得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として2%までのDCM/MeOH)。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させ、黄色の固体として中間体化合物D45 (0.1 g, 71%) を得た。

40

【0 3 9 9】

LCMS: MW (theor): 329; [MH⁺]: 330; RT (分): 3.13 (方法4)。

【0 4 0 0】

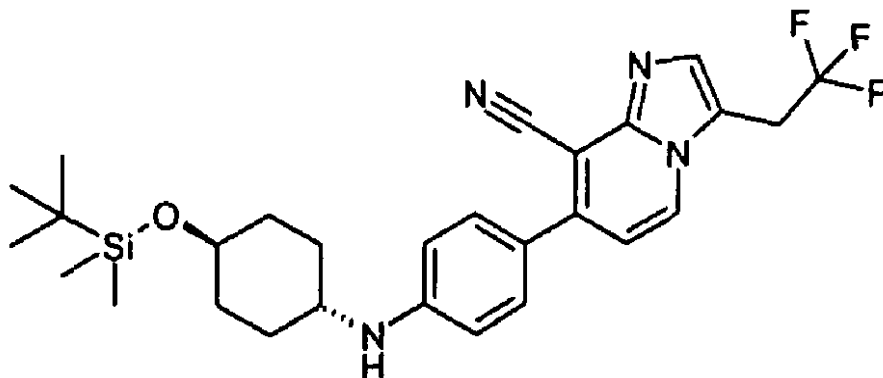
50

〔説明 46〕

7- {4- [4- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) -シクロヘキシルアミノ] -フェニル} -3- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (D46)

【0401】

【化112】



10

【0402】

窒素雰囲気下 1, 4-ジオキサン (2 ml) 中の化合物 D13 (0.048 g, 0.158 mmol) の混合物に、化合物 D32-a (0.082 g, 0.19 mmol) と Pd(PPh₃)₄ (9.15 g, 0.00792 mmol) と NaHCO₃ (0.5 ml, 飽和水溶液) とを加えた。この反応混合物を 150 °C で 10 分間マイクロ波加熱した。冷却後、混合物を DCM で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄)、真空で蒸発させて、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として DCM / EtOAc から開始し 6 % まで)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、中間体化合物 D46 (0.06 g, 72 %) を得た。

20

【0403】

LCMS: MW (theor): 528; [MH⁺]: 529; RT (分): 3.18 (方法 15)。

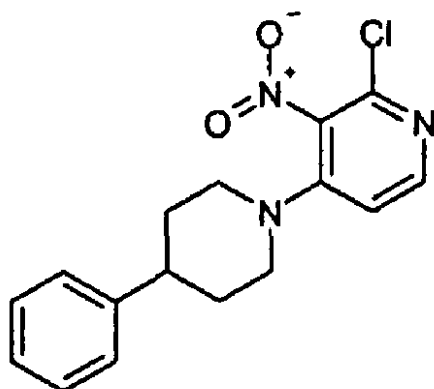
【0404】

〔説明 47〕

2-クロロ-3-ニトロ-4-(4'-フェニルピペリジン)ピリジン (D47)

【0405】

【化113】



40

【0406】

0 °C に冷やされたアセトニトリル (40 ml) 中の 2, 4-ジクロロ-3-ニトロピリジン (2 g, 10.363 mmol) [CAS No. 5975-12-2] の溶液に、トリエチルアミン (2.873 ml, 20.727 mmol) およびフェニルピペリジン (1.671 mg, 10.363 mmol) [CAS No. 771-99-3] を加

50

えた。その結果生じた混合物を 0℃で 1.5 時間攪拌した。次に、 NaHCO_3 （飽和水溶液）を加えた。この結果生じた水溶液を DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥（ Na_2SO_4 ）させ、真空で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した（シリカゲル；溶出剤として DCM/ヘプタンから開始し 20% まで）。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、黄色の固体として中間体化合物 D47（2.67 g, 81%）を得た。

【0407】

M. P. 131.0℃。

【0408】

LCMS: MW (theor) : 317 ; $[\text{MH}^+]$: 318 ; RT (分) : 4.57 10
(方法 1)。

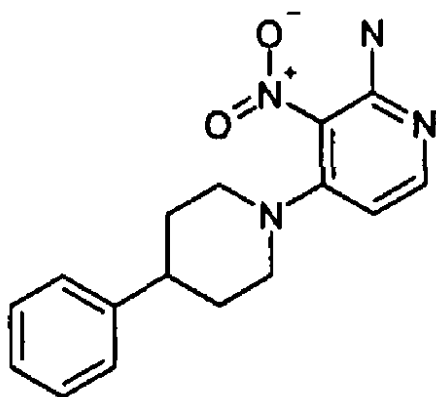
【0409】

〔説明 48〕

2-アミノ-3-ニトロ-4-(4'-フェニルピペリジン)ピリジン (D48)

【0410】

【化 114】



20

【0411】

水酸化アンモニウム (40 ml) 中の中間体化合物 D47 (1.5 g, 4.72 mmol) の混合物を PARR 反応容器中 140℃で 16 時間加熱した。その後、溶媒を真空で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した（シリカゲル；溶出剤として DCM/MeOH から開始し 2% まで）。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、固体として中間体化合物 D48 (0.4 g, 28.4%) を得た。 30

【0412】

M. P. 205.6℃。

【0413】

LCMS: MW (theor) : 298 ; $[\text{MH}^+]$: 299 ; RT (分) : 4.01
(方法 1)。

【0414】

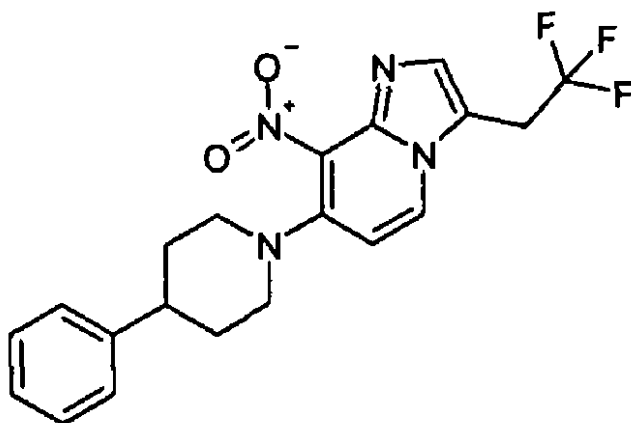
〔説明 49〕

8-ニトロ-7-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾ [1,2-a] ピリジン (D49)

【0415】

40

【化 1 1 5】



10

【0 4 1 6】

EtOH (2 ml) 中の中間体化合物 D 4 8 (0.4 g, 1.341 mmol) と D 8 (2 g, 9.757 mmol) との混合物を、150℃で50分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空で蒸発させた。このように得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した(シリカゲル; 溶出剤として2%までのDCM/MeOH (NH₃))。所望する画分を回収し、真空で蒸発させた。残留物をジイソプロピルエーテルで粉末にし、オレンジ色の油として中間体化合物 D 4 9 (130 g, 24%) を得た。

20

【0 4 1 7】

LCMS: MW (theor): 404; [MH⁺]: 405; RT (分): 4.51 (方法1)。

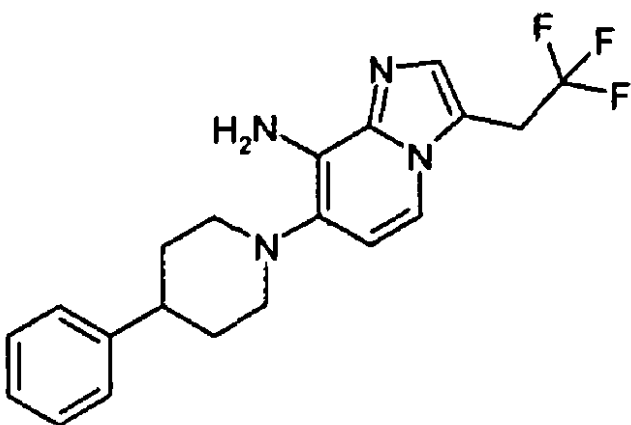
【0 4 1 8】

〔説明 5 0〕

7-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルアミン (D 5 0)

【0 4 1 9】

【化 1 1 6】



30

40

【0 4 2 0】

EtOH (0.6 ml), H₂O (0.1 ml) および HCl (0.1 ml) 中の中間体化合物 D 4 9 (0.075 g, 0.185 mmol) の混合物に、Fe (103.6 mg, 1.855 mmol) を分割して加えた。この混合物を80℃で1時間加熱した。冷却後、この混合物を珪藻土のパッドで濾過して、DCMで洗浄した。そして、濾過液をNaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した(シリカゲル; 溶出剤としてDCM/MeOH (NH₃) から開始し2%まで)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、化合物 D 5 0 (0.057 g, 82%) を得た。

50

【0421】

LCMS: MW (theor): 374; [MH⁺]: 375; RT (分): 5.13
(方法19)。

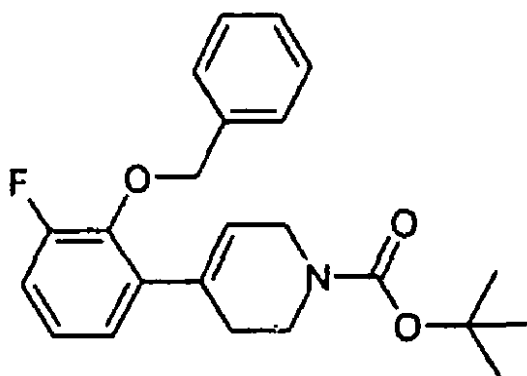
【0422】

〔説明51〕

4-(2-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(D51)

【0423】

【化117】



10

【0424】

1,4-ジオキサン(7ml)およびK₂CO₃の飽和水溶液(3.5ml)中の1,2,3,6-テトラヒドロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.75g, 2.426mmol) [CAS 375853-82-0] (WO 2004072025 A2 20040826に記載の合成)の溶液に、2-ベンジルオキシ-1-ブロモ-3-フルオロベンゼン(1.023mg, 3.638mmol) [1036724-55-6]を加えた。その結果生じた溶液を窒素気流を用いて脱気し、これにPd(PPh₃)₄(0.14g, 0.121mmol)を加えた。次に、この反応物をシールド管中150℃で10分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで洗浄した。有機層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した(シリカゲル; 溶出剤としてヘプタン/DCMから開始し100%まで)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、中間体化合物D51(0.727g, 78%)を得た。

20

【0425】

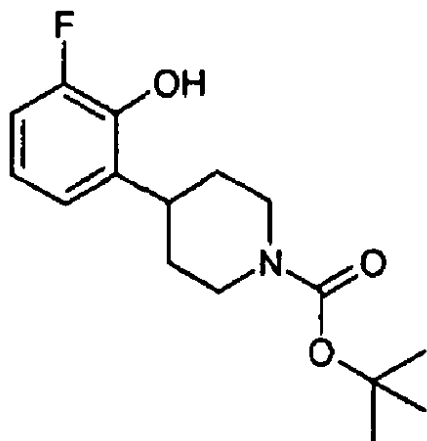
〔説明52〕

4-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(D52)

【0426】

30

【化 1 1 8】



10

【0 4 2 7】

EtOH (40 ml) 中の中間体 D 5 1 (0.727 g, 1.896 mmol) の溶液を、80℃, 1.5 ml/分のフローで、水素で満たした Pd/C 10% カラム (Cat Cart 70 mm) を使用して H-CUBE (商標) 中で水素化した。溶媒を真空で蒸発させて中間体化合物 D 5 2 (0.56 g, 100%) を得た。

【0 4 2 8】

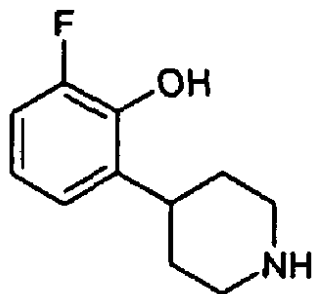
〔説明 5 3〕

2-フルオロ-6-ピペリジン-4-イル-フェノール (5 3)

20

【0 4 2 9】

【化 1 1 9】



30

【0 4 3 0】

中間体 D 5 2 (3.067 g, 7.852 mmol) を、DCM (5 ml) 中のトリフルオロ酢酸 (5 ml) の混合物に溶解した。その結果生じた溶液を室温で 30 分間攪拌した。その後、Na₂CO₃ (飽和水溶液) を慎重に加え、この結果生じた水性混合物を、1:3 の DCM/n-BuOH 混合物で洗浄した。合わせた有機相を乾燥 (Na₂SO₄)、溶媒を真空で蒸発させ、中間体化合物 D 5 3 (0.37 g, 100%) を得た。

【0 4 3 1】

LCMS: MW (theor): 195, [MH⁺]: 196; RT (分): 0.36 (方法 1 6)。

40

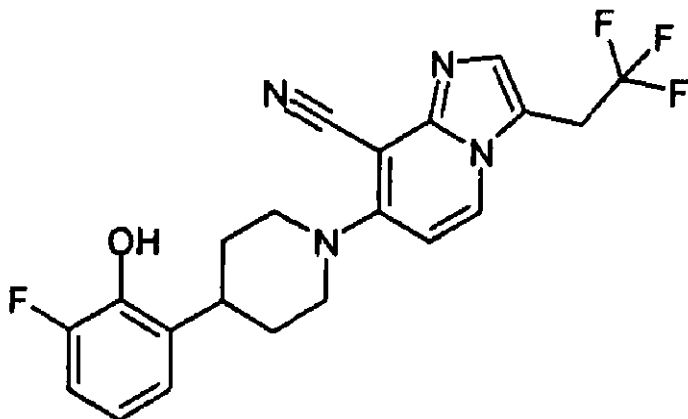
【0 4 3 2】

〔説明 5 4〕

7-[4-(3-フルオロ-2-ヒドロキシーフェニル)-ピペリジン-1-イル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (D 5 4)

【0 4 3 3】

【化 1 2 0】



10

【0 4 3 4】

CH₃CN (3 ml) 中の化合物 D10 (0.31 g, 1.194 mmol) と D53 (0.349 g, 1.79 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.416 ml, 2.388 mmol) との混合物をシールド管中 180 °C で 10 分間マイクロ波加熱した。この混合物を室温まで冷やし、Na₂CO₃ (飽和水溶液) で希釈し、DCM で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空で蒸発させた。残留物を DCM で処理した。このように得られた固体を回収し、中間体化合物 D54 (0.32 g, 6

20

【0 4 3 5】

LCMS: MW (theor): 418, [MH⁺]: 419; RT (分): 4.05 (方法 2)。

【0 4 3 6】

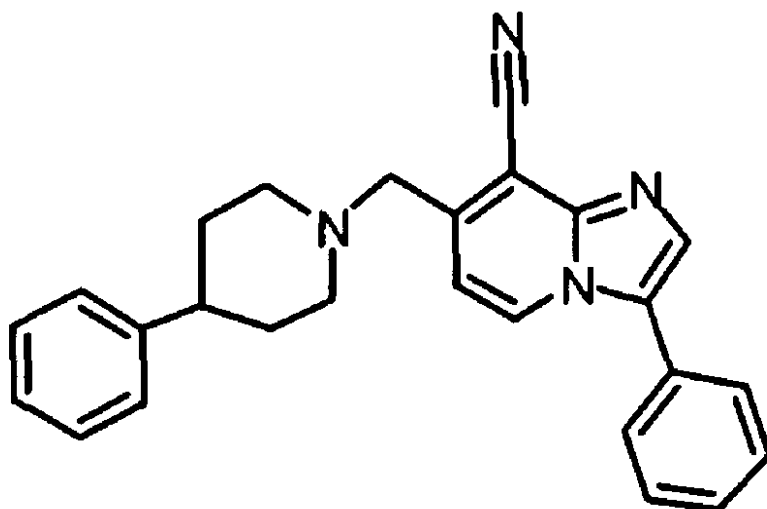
〔実施例 1〕

3-フェニル-7-(4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (E1)

【0 4 3 7】

【化 1 2 1】

30



40

【0 4 3 8】

1, 4-ジオキサン (4 ml) および DMF (1.5 ml) 中の化合物 D6 (0.15 g, 0.593 mmol) と K₂CO₃ (0.35 g, 2.55 mmol) との混合物に、化合物 D7 (0.237 g, 0.85 mmol) を加えた。この結果生じた混合物を、窒素気流を用いて脱気し、これに Pd(PPh₃)₄ (0.098 g, 0.085 mmol) を加えた。次いで、この反応混合物をシールド管中 150 °C で 10 分間マイクロ波加熱し

50

た。反応混合物を室温まで冷やし、珪藻土のパッドで濾過した。濾過液を真空濃縮した。このように得られた残留物を分取用逆相HPLCにより精製して、化合物E1 (0.072 g, 31%)を得た。

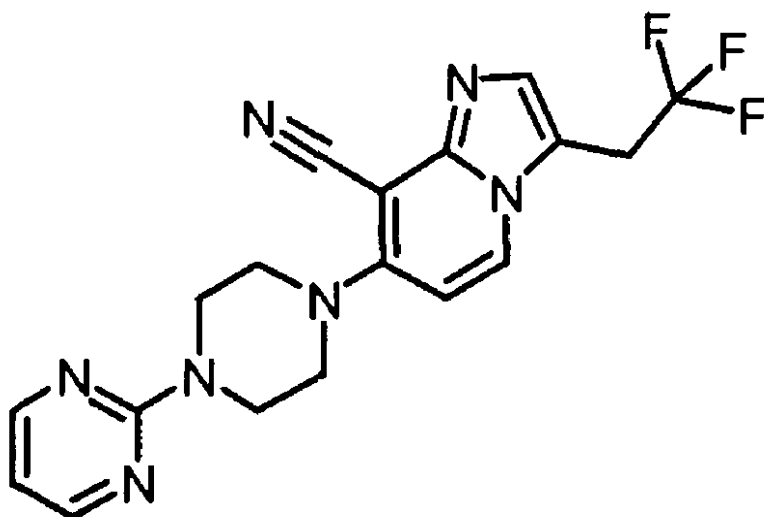
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d ppm 1.74 - 1.83 (m, 2 H), 1.83 - 1.90 (m, 2 H), 2.32 (td, $J=11.6, 2.6$ Hz, 2 H), 2.55 (tt, $J=11.9, 3.8$ Hz, 1 H), 2.99 (br. d, $J=11.3$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 7.18 - 7.22 (m, 2 H), 7.22 - 7.25 (m, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 7.51 - 7.58 (m, 4 H), 7.78 (s, 1 H), 8.43 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H).

〔実施例2〕

7-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(E2)

【0439】

【化122】



【0440】

CH_3CN (5 ml) 中の化合物D10 (0.1 g, 0.38 mmol) と 1-(2-ピリミジル)ピペラジン二塩酸塩 (0.101 g, 0.50 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.21 ml, 1.2 mmol) との混合物をシールド管中 180 °C で 45 分間マイクロ波加熱した。この混合物を室温まで冷却後、溶媒を真空で蒸発させた。このように得られた残留物を DCM 中に取り込み、 NaHCO_3 (飽和水溶液) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 2% までの DCM/MeOH (NH_3))。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、黄色の固体として化合物 E2 (0.089 g, 60%) を得た。

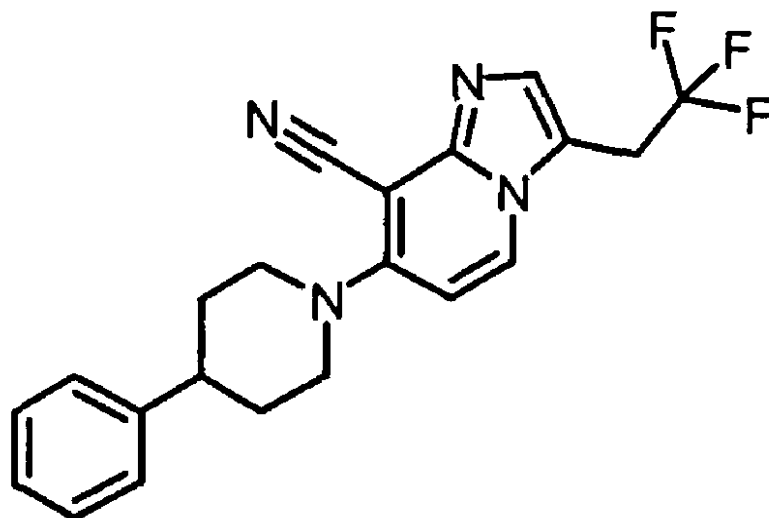
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d ppm 3.67 (q, $J=10.1$ Hz, 2 H), 3.71 - 3.76 (m, 4 H), 4.02 - 4.10 (m, 4 H), 6.57 (t, $J=4.6$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H).

〔実施例3〕

7-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(E3)

【0441】

【化 1 2 3】



10

【0 4 4 2】

CH₃CN (5 ml) 中の化合物 D 1 0 (0.1 g, 0.38 mmol) と 4-フェニルピペリジン (0.073 g, 0.45 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.21 ml, 1.2 mmol) との混合物をシールド管中 180 °C で 45 分間マイクロ波加熱した。この混合物を室温まで冷却後、溶媒を真空で蒸発させた。このように得られた残留物を DCM 中に取り込み、NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 2% までの DCM/MeOH (NH₃))。所望する画分を回収し、真空で蒸発させ、得られた予備精製画分を分取用逆相 HPLC でさらに精製し、黄色の固体として化合物 E 3 (0.102 g, 70%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.87 - 2.00 (m, 2 H), 2.00 - 2.09 (m, 2 H), 2.74 - 2.87 (m, 1 H), 3.31 (td, J=12.6, 2.3 Hz, 1 H), 3.66 (q, J=9.8 Hz, 2 H), 4.22 (br. d, J=13.2 Hz, 2 H), 6.65 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 3 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.89 (d, J=7.6 Hz, 1 H)。

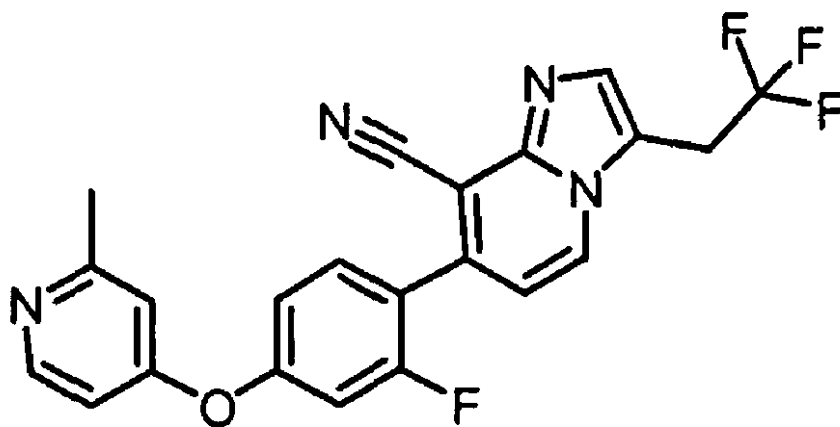
30

【実施例 4】

7- [2-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (E 4)

【0 4 4 3】

【化 1 2 4】



40

【0 4 4 4】

窒素雰囲気下で 1, 4-ジオキサン (2 ml) 中の化合物 D 1 0 (0.24 g, 0.9

50

8 mmol) の混合物に、化合物 D 1 5 (0.483 g, 1.96 mmol) と Pd (PPh₃)₄ (0.045 g, 0.039 mmol) と NaHCO₃ (2 ml, 飽和水溶液) とを加えた。この反応混合物を 150℃ で 10 分間マイクロ波加熱した。冷却後、この混合物を珪藻土のパッドで濾過して、ジオキサンで洗浄した。濾過液は真空中で蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 2% までの DCM/MeOH (NH₃))。所望する画分を回収し真空中で蒸発させて、化合物 E 4 (0.039 g, 9%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.57 (s, 3 H), 3.82 (q, J=9.7 Hz, 2 H), 6.81 (dd, J=5.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J=10.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=7.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 8.26 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.46 (d, J=5.8 Hz, 1 H).

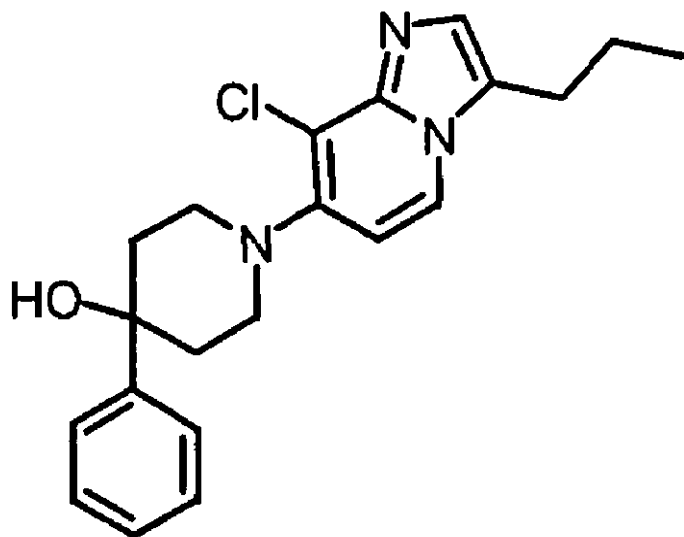
10

〔実施例 2 1〕

1-(8-クロロ-3-プロピル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-4-フェニル-ピペリジン-4-オール (E 2 1)

【0445】

【化125】



20

30

【0446】

トルエン (10 ml) 中の化合物 D 1 9 (0.3 g, 0.94 mmol) の攪拌溶液に、4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン (0.166 g, 0.95 mmol) とパラジウム (II) 酢酸塩 (0.011 g, 0.047 mmol) とナトリウム tert-ブトキシド (0.23 g, 2.35 mmol) と BINAP (0.0437 g, 0.071 mmol) とを加えた。この反応混合物をシールド管中 100℃ で 16 時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を珪藻土のパッドで濾過した。濾過液を真空中で蒸発させた。このように得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 2% までの DCM/MeOH (NH₃))。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させて、淡黄色の固体として E 2 1 (0.014 g, 4%) を得た。

40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.04 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.87 (br. s., 1 H), 1.73 - 1.82 (m, 2 H), 1.88 - 1.94 (m, 2 H), 2.39 (td, J=13.3, 4.9 Hz, 2 H), 2.77 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 3.33 (td, J=11.8, 2.0 Hz, 2 H), 3.36 - 3.43 (m, 2 H), 6.81 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.40 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 7.56 - 7.61 (m, J=8.1, 1.2 Hz, 2 H), 7.79 (d, J=7.5 Hz, 1 H).

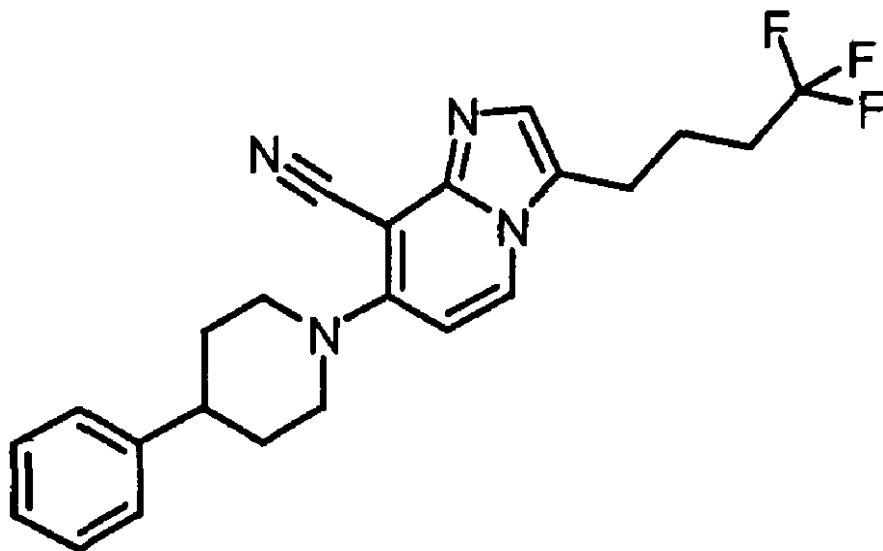
〔実施例 2 8〕

7-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-3-(4,4,4-トリフルオロブチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (E 2 8)

【0447】

50

【化 1 2 6】



10

【0 4 4 8】

EtOAc (10 ml) 中の化合物 D 2 7 (0.12 g, 0.292 mmol) の混合物を、活性炭上の 10% のパラジウム (0.002 g, 0.02 mmol) 存在下、室温で水素化した。この反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。混合物を珪藻土のパッドで濾過した後、濾過液を真空で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 溶出剤として 1:1 のヘプタン/EtOAc)、次いで分取用逆相 HPLC で精製して、黄色の固体として化合物 E 2 8 (0.02 g, 17%) を得た。

20

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.94 (qd, $J=12.1, 3.8$ Hz, 2 H), 1.98 - 2.07 (m, 4 H), 2.15 - 2.27 (m, 2 H), 2.79 (tt, $J=12.1, 3.8$ Hz, 1 H), 2.88 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 3.29 (td, $J=12.7, 2.3$ Hz, 2 H), 4.18 (br.d, $J=13.0$ Hz, 2 H), 6.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 3 H), 7.29 (s, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.79 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H).

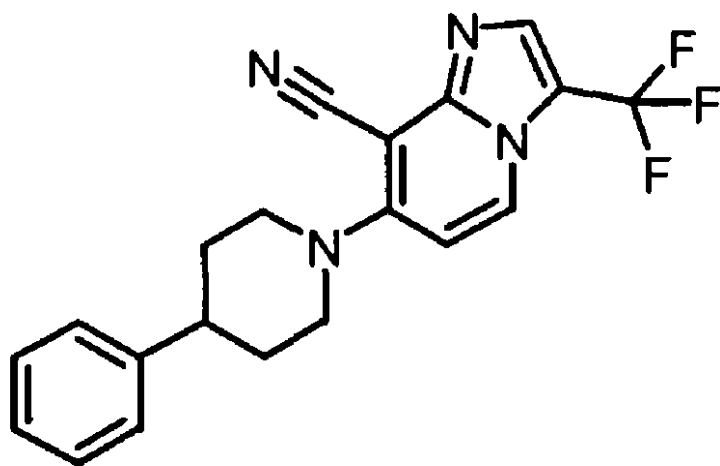
〔実施例 2 9〕

30

7-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (E 2 9)

【0 4 4 9】

【化 1 2 7】



40

【0 4 5 0】

DMF (3 ml) 中の化合物 D 2 4 (0.08 g, 0.326 mmol) の混合物に、

50

4-フェニルピペリジン (0.058 g, 0.358 mmol) と Et_3N (0.05 g, 0.489 mmol) とを加えた。この反応混合物を 150°C で45分間マイクロ波加熱した。冷却後、溶媒を真空で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 溶出剤として1:1のヘプタン/ EtOAc)、次いで分取用放射状[radial]クロマトグラフィーで予備精製した。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて得られた黄色の油をイソプロパノールで処理し、生じた沈殿を濾過して乾燥し、化合物 E 29 (0.005 g, 4%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.85 - 2.00 (m, 2 H), 2.02 - 2.12 (m, 2 H), 2.84 (tt, $J=12.0, 3.8$ Hz, 1 H), 3.36 (td, $J=12.7, 2.3$ Hz, 2 H), 4.29 (dt, $J=13.2, 2.0$ Hz, 2 H), 6.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 3 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.82 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H).

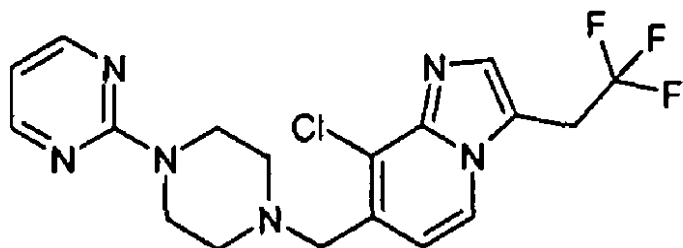
10

〔実施例 36〕

8-クロロ-7-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (E 36)

【0451】

【化128】



20

【0452】

EtOH (8 ml) 中の化合物 D 43 (0.51 g, 1.673 mmol) と D 8 (0.686 g, 3.347 mmol) との混合物を 150°C で50分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空で蒸発させた。このように得られた残留物を NaHCO_3 (飽和水溶液) 中に取り込み、 DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4)、真空で蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として、 DCM/MeOH (NH_3) から開始して1%まで、続いて DCM/MeOH 2%まで)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、残留物をジイソプロピルエーテルで粉末にして、クリーム色の固体として化合物 E 36 (0.40 g, 58%) を得た。

30

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.56 - 2.63 (m, 4 H), 3.74 (q, $J=10.1$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.82 - 3.88 (m, 4 H), 6.49 (t, $J=4.9$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J=6.9$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=6.9$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J=4.6$ Hz, 2 H).

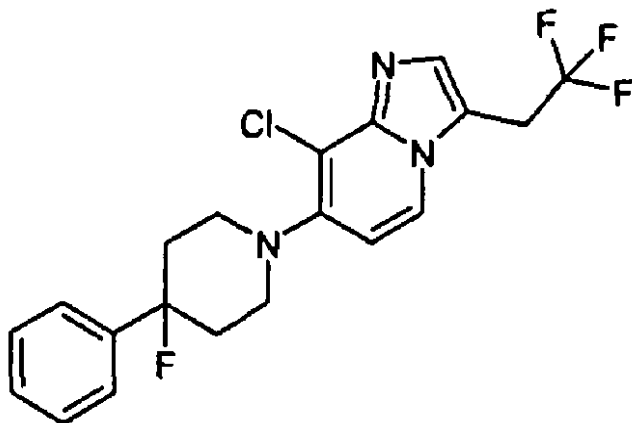
〔実施例 50〕

8-クロロ-7-(4-フルオロ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (E 50)

【0453】

40

【化 1 2 9】



10

【0 4 5 4】

i Pr OH (8 ml) 中の化合物 D 4 0 (0.56 g, 1.831 mmol) と DMF (0.638 ml, 3.663 mmol) との混合物に、D 8 (0.751 g, 3.663 mmol) を加えた。その結果生じた混合物を 150 °C で 50 分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空で蒸発させた。このように得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 20 % までの DCM / EtOAc) 。所望する画分を回収し、真空で蒸発させた。残留物を分取用 Superfluid C

20

ritic al で精製 (ピリジン 20 mm; 移動層, アイソクラチック 85 % の CO₂, 15 % の MeOH) して、化合物 E 5 0 (221 g, 29 %) を得た。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.15 (br. t, J=11.8 Hz, 2 H), 2.33 (td, J=13.6, 4.9 Hz, 1 H), 2.42 (td, J=13.6, 4.9 Hz, 1 H), 3.31 (br. t, J=11.8 Hz, 2 H), 3.44 - 3.52 (m, 2 H), 3.71 (q, J=9.8 Hz, 2 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 2 H), 7.46 - 7.50 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.91 (d, J=7.2 Hz, 1 H).

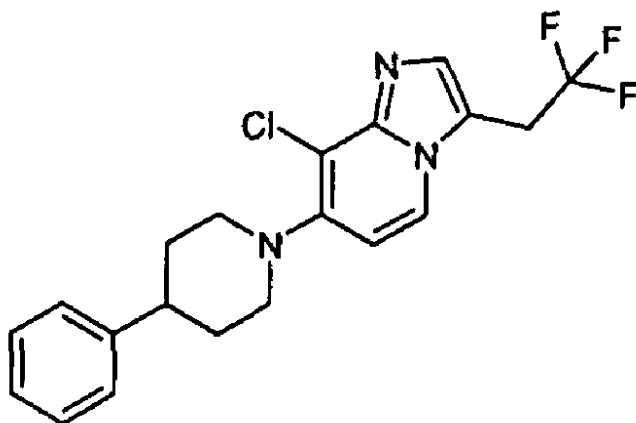
〔実施例 5 1〕

8-クロロ-7-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾ [1,2-a] ピリジン (E 5 1)

30

【0 4 5 5】

【化 1 3 0】



40

【0 4 5 6】

12 N 塩酸中の中間体 D 5 0 (0.05 g, 0.134 mmol) の溶液を室温で 10 分間攪拌した。次に 0 °C まで冷却後、NaNO₂ (0.184 mg, 2.671 mmol) を、続いて CuCl (104.024 mg, 0.14 mmol) をゆっくり加えた。そして、この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応物をさらに 80 °C で 90 分間加熱し、冷却して、1 : 1 の NH₄OH : H₂O の混合物に注いだ後、DCM で抽出した。

50

合わせた有機相を乾燥 (Na_2SO_4) させ、溶媒を真空で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として DCM/EtOAc から開始し 10% まで)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させた。このように得られた残留物をジイソプロピルエーテルで粉末にして、茶色の固体として E 5 1 (19 mg, 36%) を得た。

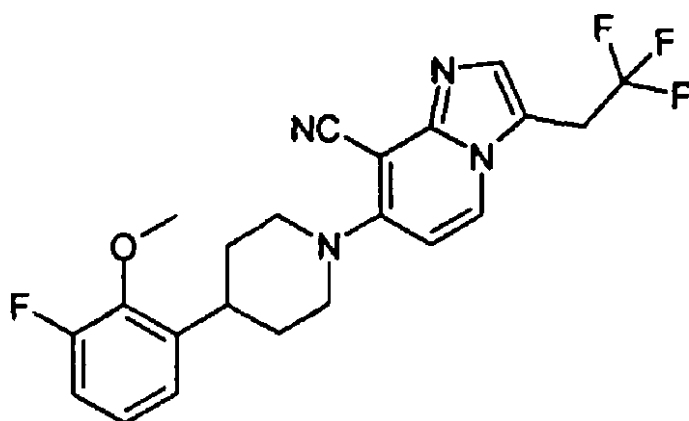
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.93 - 2.09 (m, 4 H), 2.69 (tt, $J=11.3$, 4.6 Hz, 1 H), 2.95 (td, $J=11.6$, 2.9 Hz, 2 H), 3.66 (br. d, $J=11.6$ Hz, 2 H), 3.70 (q, $J=9.8$ Hz, 2 H), 6.82 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.88 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H).

〔実施例 6 1〕

7 - [4 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - カルボニトリル (E 6 1)

【0457】

【化131】



【0458】

DMF (1 ml) 中の中間体 D 5 4 (0.090 g, 0.215 mmol) と炭酸カリウム (0.054 mg, 0.43 mmol) との懸濁液に、ヨウ化メチル (0.037 mg, 0.258 mmol) を加えた。その結果生じた反応混合物をマイクロ波照射下 150 °C で 10 分間加熱した。室温まで冷却後、水を加え、結果として生じた水性混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を乾燥 (Na_2SO_4) させ、溶媒を真空で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として DCM/EtOAc から開始し 25% まで)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させた。このように得られた残留物をジイソプロピルエーテルで粉末にし、固体として E 6 1 (7.8 mg, 8.4%) を得た。

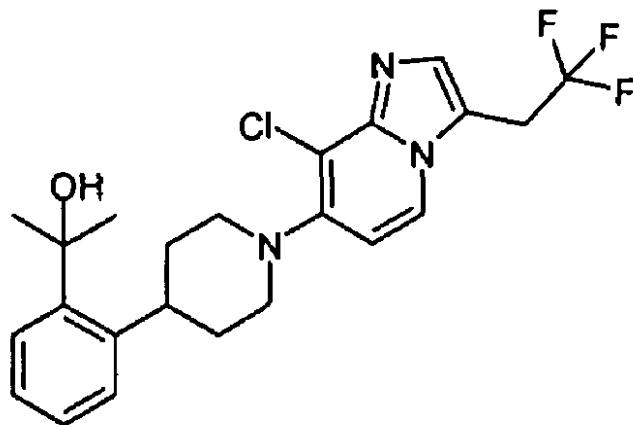
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.82 - 2.04 (m, 4 H), 3.24 (tt, $J=11.7$, 4.1 Hz, 1 H), 3.34 (td, $J=12.9$, 2.8 Hz, 2 H), 3.66 (q, $J=9.9$ Hz, 2 H), 3.96 (d, $J=1.8$ Hz, 3 H), 4.21 (br. d, $J=12.9$ Hz, 2 H), 6.65 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 6.93 - 7.05 (m, 3 H), 7.51 (s, 1 H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H).

〔実施例 6 5〕

2 - (2 - {1 - [8 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イル] - ピペリジン - 4 - イル} - フェニル) - プロパン - 2 - オール (E 6 5)

【0459】

【化 1 3 2】



【 0 4 6 0 】

トルエン (13 ml) 中の化合物 D20 (0.4 g, 1.11 mmol) の攪拌溶液に、D29 (0.365 g, 1.664 mmol) とパラジウム (II) 酢酸塩 (0.0126 g, 0.0555 mmol) と炭酸セシウム (0.904 g, 2.774 mmol) と BINAP (0.0518 g, 0.0832 mmol) とを加えた。この反応混合物をシールド管中 100℃ で 16 時間加熱した。この反応混合物に、追加量の炭酸セシウム (0.05 当量) および BINAP (0.075 当量) を含ませた後、100℃ でさらに 16 時間加熱し続けた。この後、さらなる量の炭酸セシウム (0.05 当量) および BINAP (0.075 当量) を加え、80℃ で 2 日間加熱した。この混合物を室温まで冷却後、珪藻土のパッドで濾過し、濾過液を真空で蒸発させた。このようにして得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 100:0 から 50:50 までの DCM/EtOAc)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させた。このように得られた残留物をジエチルエーテルで粉末にして、E65 (0.195 g, 39%) を得た。

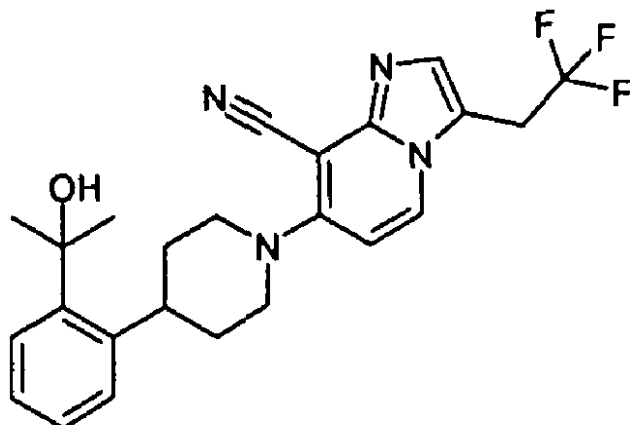
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.72 (s, 6 H), 1.81 (s, 1 H), 1.91 (br. d, J=11.8 Hz, 2 H), 2.08 (qd, J=12.7, 3.5 Hz, 2 H), 2.92 - 3.02 (m, 2 H), 3.64 (d, J=11.6 Hz, 2 H), 3.70 (q, J=9.8 Hz, 2 H), 3.81 (tt, J=11.8, 3.8 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.13 - 7.22 (m, 1 H), 7.30 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.88 (d, J=7.5 Hz, 1 H).

〔实施例 67〕

7- {4- [2- (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -フェニル] -ピペリジン-1-イル} -3- (2, 2, 2-トリフルオロ-エチル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (E 67)

【 0 4 6 1 】

【化 1 3 3】



【 0 4 6 2 】

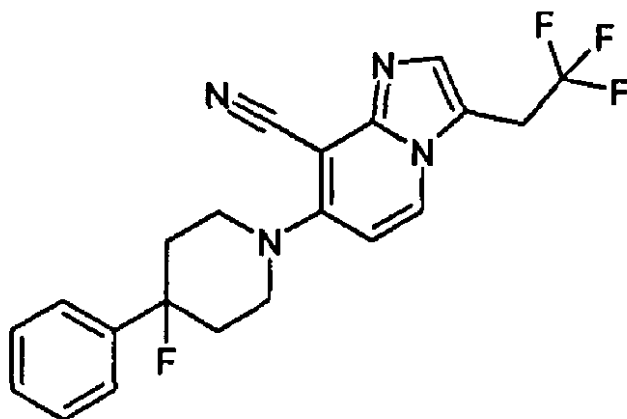
CH₃CN (10 ml) 中の化合物 D10 (0.23 g, 0.62 mmol) と D29 (0.163 g, 0.744 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.162 ml, 0.93 mmol) との混合物をシール管中 160 °C で 60 分間マイクロ波加熱した。この反応混合物に、追加の D29 (0.0598 g; 0.44 当量) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.054 ml, 0.5 当量) を含ませ、160 °C で再び照射した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。このようにして得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製 (シリカゲル; 溶出剤として 3 % までの DCM/MeOH (NH₃)) して、化合物 E67 (0.212 g, 77 %) を得た。
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.57 (s, 6 H), 1.76 - 1.92 (m, 4 H), 3.20 - 3.29 (m, 2 H), 3.91 - 4.00 (m, 1 H), 4.14 (q, J=11.0 Hz, 2 H), 4.20 (br. d, J=13.6 Hz, 2 H), 5.07 (s, 1 H), 7.00 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.11 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.19 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 8.51 (d, J=7.8 Hz, 1 H).

〔実施例 68〕

7- (4-フルオロ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル) -3- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (E68)

【0463】

【化134】



【0464】

CH₃CN (5 ml) 中の化合物 D10 (0.626 g, 0.250 mmol) と 4-フルオロ-4-フェニルピペリジン [C. A. S. 1056382-25-2] (0.1234 g, 0.689 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.161 g, 1.252 mmol) との混合物をシール管中 150 °C で 25 分間マイクロ波加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。このようにして得られた残留物を DCM 中に取り込み、NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄した。有機層を分離して、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製 (シリカゲル; 溶出剤として 10 % までの DCM/MeOH (NH₃)) して、化合物 E68 (0.065 g, 24.5 %) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.14 - 2.24 (m, 2 H), 2.29 (td, J=13.9, 4.6 Hz, 1 H), 2.36 (td, J=13.9, 4.9 Hz, 1 H), 3.63 (td, J=13.0, 2.6 Hz, 2 H), 3.67 (q, J=9.8 Hz, 2 H), 4.03 (ddd, J=12.7, 2.3 Hz, 2 H), 6.69 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 4 H), 7.54 (s, 1 H), 7.94 (d, J=7.8 Hz, 1 H).

〔実施例 91〕

7- [4- (4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ) -フェニル] -3- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (E91, トランス)

【0465】

10

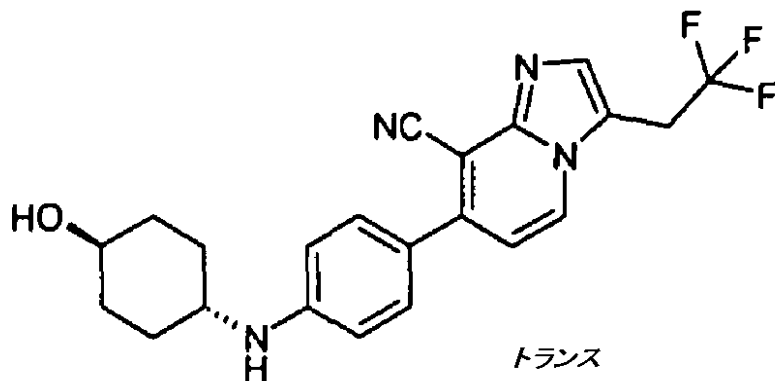
20

30

40

50

【化 1 3 5】



10

【0 4 6 6】

窒素雰囲気下、室温で攪拌されたTHF（3 ml）中の中間体D46（0.060 g, 0.113 mmol）の溶液に、トルエン/THF中のフッ化テトラメチルアンモニウムの1.0 M溶液（0.170, 0.17 mmol）を滴下して加え、その結果生じた反応混合物を室温で16時間攪拌した。そして溶媒を真空で蒸発させた。このようにして得られた残留物をDCM中に取り込み、結果として生じた溶液を水で洗浄した。合わせた有機相を乾燥（ Na_2SO_4 ）させ、溶媒を真空で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した（シリカゲル；溶出剤としてDCM/MeOH（ NH_3 ）から開始し2%

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.19 - 1.35 (m, 2 H), 1.38 - 1.55 (m, 3 H), 1.99 - 2.12 (m, 2 H), 2.13 - 2.24 (m, 2 H), 3.27 - 3.44 (m, 1 H), 3.67 - 3.75 (m, 1 H), 3.76 (q, $J=9.8$ Hz, 2 H), 3.90 (br. s., 1 H), 6.69 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.07 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 8.13 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H)

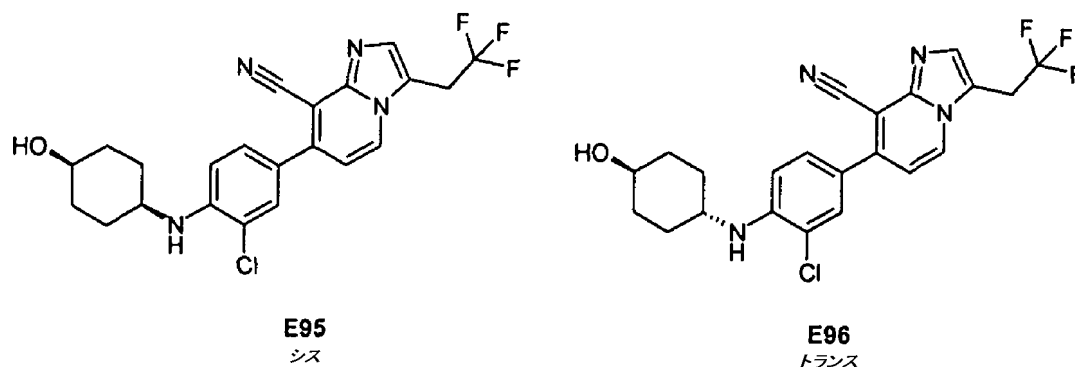
〔実施例95および実施例96〕

7-〔3-クロロ-4-（4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ）-フェニル〕-3-（2,2,2-トリフルオロエチル）-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-8-カルボニトリル（E95-シス）（E96, トランス）

30

【0 4 6 7】

【化 1 3 6】



40

【0 4 6 8】

0℃で攪拌されたMeOH（40 ml）中の中間体D36（0.419 g, 0.938 mmol）の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム（0.039 mg, 1.031 mmol）を加えた。この混合物を徐々に室温まで温め、30分間攪拌した。次に、その結果生じた混合物を真空で蒸発させた。このようにして得られた残留物をAcOEt中に取り込み、塩化ナトリウム（飽和水溶液）で洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）、濾過して、真空で蒸発させた。このように得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した（シリカゲル

50

；溶出剤として20%までのDCM/EtOAc)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させ、E95（シス）（0.05g, 11, 9%）およびE96（トランス）（0.075g, 17.8%）を得た。

E95, シス

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (br. s., 1 H), 1.70 - 1.92 (m, 8 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.77 (q, J=9.9 Hz, 2 H), 3.98 (br. s., 1 H), 4.69 (br. d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=9.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.15 (d, J=7.2 Hz, 1 H).

E96, トランス

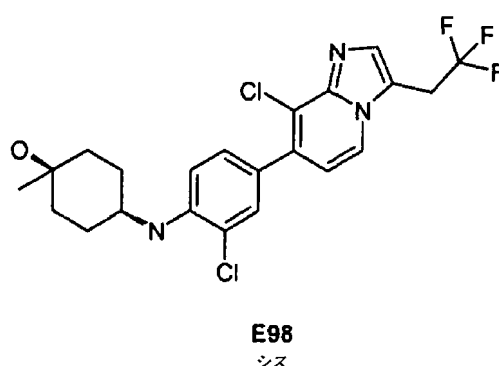
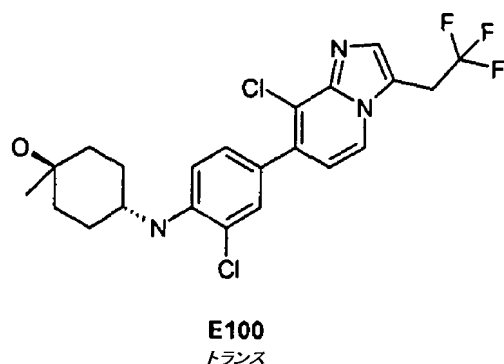
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26 (br. s., 1 H), 1.30 - 1.42 (m, 2 H), 1.42 - 1.54 (m, 2 H), 2.03 - 2.13 (m, 2 H), 2.20 (br. d, J=12.0 Hz, 2 H), 3.35 - 3.47 (m, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 1 H), 3.77 (q, J=9.7 Hz, 2 H), 4.51 (br. d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.16 (d, J=7.2 Hz, 1 H).

〔実施例98および実施例100〕

4-〔2-クロロ-4-〔8-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル〕-フェニルアミノ〕-1-メチル-シクロヘキサノール (E100, トランス) および (E98, シス)

【0469】

【化137】



【0470】

窒素雰囲気下、-78℃で冷やされたTHF (50 ml) 中の中間体D36 (0.238g, 0.449 mmol) の溶液に、トルエン/THF中の臭化メチルマグネシウムの1.4M溶液 (0.352 ml, 0.493 mmol) を滴下して加え、結果として生じた反応混合物を10分間攪拌した。次に、この反応物を徐々に室温まで温め、16時間攪拌した。この反応混合物に、追加のトルエン/THF中の臭化メチルマグネシウム1.4Mの溶液 (0.801, 0.572 mmol) を含ませた。この反応物を60℃で3時間加熱した。氷浴で冷却後、混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液で慎重にクエンチした後、EtOAcで抽出した。合わせた有機相を乾燥 (Na₂SO₄) させ、溶媒を真空で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル；溶出剤として1:1のDCM/EtOAcから開始)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させ、クリーム色の固体としてE98（シス）（0.021g）および白色固体としてE100（トランス）（0.052g）を得た。

E98（シス）

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 (br. s., 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.49 - 1.67 (m, 4 H), 1.71 - 1.81 (m, 2 H), 2.05 - 2.15 (m, 2 H), 3.51 - 3.60 (m, 1 H), 3.75 (q, J=9.9 Hz, 2 H), 4.50 (br. d, J=7.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.95 (d, J=6.9 Hz, 1 H).

E100（トランス）

M. P. 205. 1 °C

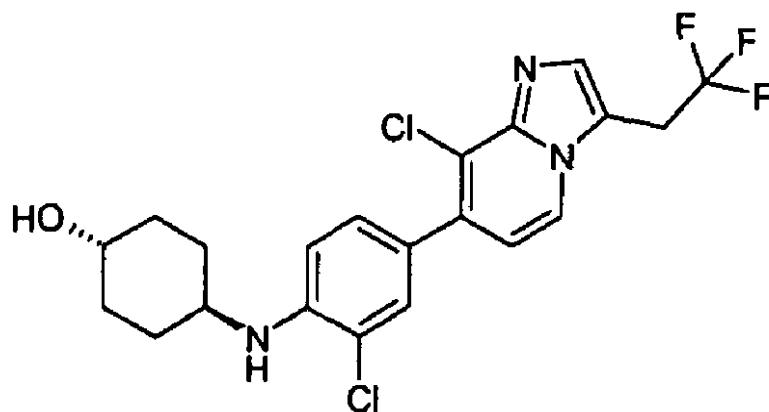
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.14 (br. s., 1 H), 1.30 (s, 3 H), 1.51 - 1.64 (m, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 1.81 (m, 2 H), 1.93 - 2.03 (m, 2 H), 3.29 - 3.40 (m, 1 H), 3.75 (q, $J=9.9$ Hz, 2 H), 4.45 (br. d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J=8.6, 2.1$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.95 (d, $J=6.9$ Hz, 1 H).

〔実施例 101〕

4-〔2-クロロ-4-〔8-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル〕フェニルアミノ〕-シクロヘキサノール (E101)

【0471】

【化138】



【0472】

窒素雰囲気下、1,4-ジオキサン (2 ml) 中の化合物 D20 (0.480 g, 0.934 mmol) の混合物に、化合物 D38 (0.394 g, 1.12 mmol) と $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.00539 g, 0.0467 mmol) と NaHCO_3 (1 ml, 飽和水溶液) とを加えた。この反応混合物を 150 °C で 10 分間マイクロ波加熱した。冷却後、混合物を珪藻土のパッドで濾過して、EtOAc で洗浄した。濾過液を NaCl (飽和水溶液) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4)、真空で蒸発させて、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として、DCM/MeOH (NH_3) から開始して 1% まで、続いて 7:3 の DCM/EtOAc)。所望する画分を回収し、真空で蒸発させて、化合物 E101 (0.240 g, 56.1%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.31 - 1.40 (m, 2 H), 1.43 - 1.53 (m, 2 H), 1.47 (s, 1 H), 2.08 (br. d, $J=10.4$ Hz, 2 H), 2.21 (br. d, $J=11.6$ Hz, 2 H), 3.33 - 3.43 (m, 1 H), 3.71 - 3.78 (m, 1 H), 3.75 (q, $J=9.8$ Hz, 2 H), 4.37 (br. d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=6.9$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.96 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H).

〔実施例 105〕

7-(3-クロロ-4-シクロプロピルアミノ-フェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (E105)

【0473】

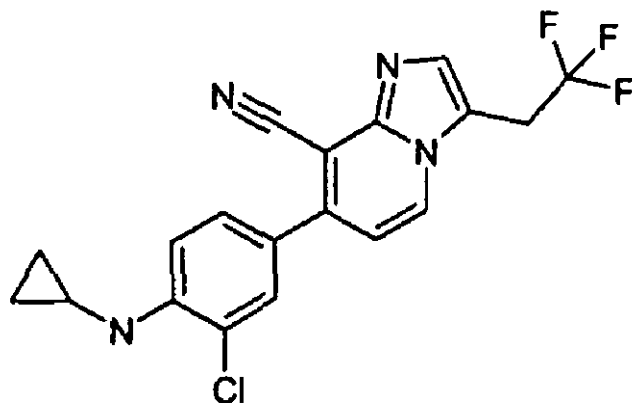
10

20

30

40

【化 1 3 9】



10

【0 4 7 4】

窒素雰囲気下、1, 4-ジオキサン (2 ml) 中の化合物 D 1 3 (0. 1 5 0 g, 0. 3 2 1 mmol) の混合物に、化合物 D 3 1 (0. 1 1 3 g, 3. 8 5 mmol) と Pd (PPh₃)₄ (0. 0 1 8 5 g, 0. 0 1 6 mmol) と NaHCO₃ (0. 5 ml, 飽和水溶液) とを加えた。この反応混合物を 1 5 0 °C で 1 0 分間マイクロ波加熱した。冷却後、混合物を珪藻土のパッドで濾過して、1, 4-ジオキサンで洗浄した。濾過液を真空中で蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; 溶出剤として 1 0 % までの DCM/MeOH (NH₃))。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させ、化合物 E 1 0 5 (0. 0 1 7 g, 1 3. 9 %) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.61 - 0.67 (m, 2 H), 0.84 - 0.90 (m, 2 H), 2.50 - 2.58 (m, 1 H), 3.78 (q, J=9.9 Hz, 2 H), 5.03 (br. s., 1 H), 7.06 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.16 (d, J=7.4 Hz, 1 H)。

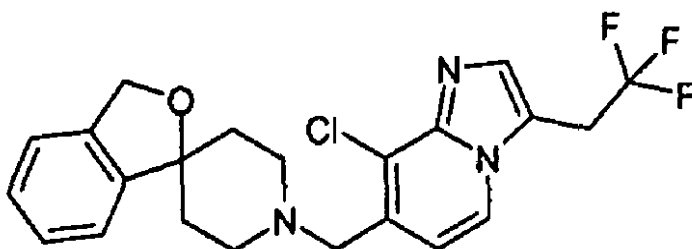
〔実施例 1 2 3〕

8-クロロ-7-(4-スピロ-[3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン)]ピペリジン-1-イルメチル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (E 1 2 3)

30

【0 4 7 5】

【化 1 4 0】



40

【0 4 7 6】

EtOH (2 ml) 中の D 4 5 (0. 1 g, 0. 3 0 3 mmol) と D 8 (0. 1 2 4 g, 0. 6 0 6 mmol) との混合物を 1 5 0 °C で 5 0 分間マイクロ波加熱した。室温まで冷却後、溶媒を真空中で蒸発させた。このようにして得られた残留物を NaHCO₃ (飽和水溶液) 中に取り込み、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空中で蒸発させた。このようにして得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した (シリカゲル; DCM/MeOH から開始し 3 % まで)。所望する画分を回収し、真空中で蒸発させて得られた残留物をジイソプロピルエーテルで粉末にして、白色固体として化合物 E 1 2 3 (0. 0 5 9 g, 4 4. 7 %) を得た。

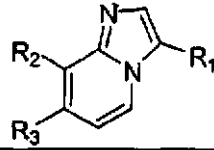
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.78 (br. d, J=11.8 Hz, 2 H), 1.99 (td, J=13.0, 4. 50

6 Hz, 2 H), 2.57 - 2.67 (m, 2 H), 2.83 (br. d, J=11.3 Hz, 2 H), 3.73 (q, J=9.9 Hz, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.24 - 7.31 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.93 (d, J=6.9 Hz, 1 H).

表1：式(I)に従い調製した化合物。

【0477】

【表1-1】



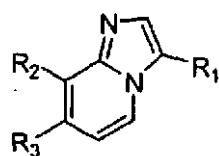
化合物 No.	実施例 No.	R ¹	R ²	R ³
1	E1*		-CN	
2	E2*	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
3	E3*	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
4	E4*	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
5	E3	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CN	

【0478】

10

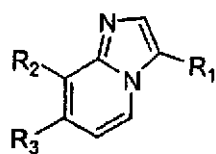
20

【表 1 - 2】



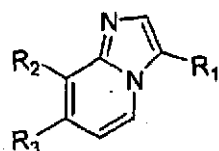
化合物 No.	実施例 No.	R ¹	R ²	R ³
6	E3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
7	E3		--CN	
8	E3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
9	E4	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
10	E2		--CN	
11	E4	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
12	E2	--CH ₂ -CH ₃	--CN	
13	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
14	E2	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
15	E2	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
16	E2	--CH ₂ -CH ₃	--CN	
17	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
18	E4	--CH ₂ -CH ₃	--CN	

【表 1 - 3】



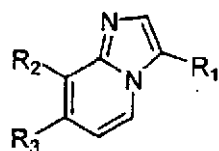
化合物 No.	実施例 No.	R ¹	R ²	R ³
19	E2	--CH ₂ -CH ₃	--CN	
20	E2		--CN	
21	E21*	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--Cl	
22	E2	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
23	E2	--CH ₂ -CH ₃	--CN	
24	E4	--CH ₃	--CN	
25	E4	--CH ₂ -CH ₃	--CN	
26	E3	--CH ₃	--CN	
27	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
28	E28*	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	--CN	
29	E29*	--CF ₃	--CN	
30	E3	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
31	E3	--CH ₂ -CF ₃	--CN	

【表 1 - 4】



化合物 No.	実施例 No.	R ¹	R ²	R ³
32	E3	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
33	E3	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
34	E2	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
35	E36	-CH ₂ -CF ₃	-Cl	
36	E36*	-CH ₂ -CF ₃	-Cl	
37	E36	-CH ₂ -CF ₃	-Cl	
38	D42	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
39	E2	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
40	D42	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
41	E36	-CH ₂ -CF ₃	-Cl	
42	E36	-CH ₂ -CF ₃	-Cl	
43	E2	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
44	E2	-CH ₂ -CF ₃	-CN	

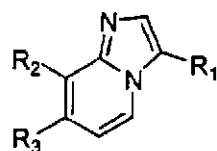
【表 1 - 5】



化合物 No.	実施例 No.	R ¹	R ²	R ³
45	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
46	E36	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
47	E4		--CN	
48	E2		--CN	
49	E4		--CN	
50	E50*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
51	E51*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
52	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
53	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
54	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
55	E28		--CN	
56	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	

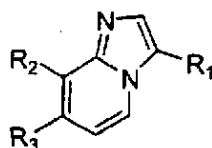
【 0 4 8 2 】

【表 1 - 6】



化合物 No.	実施例 No.	R ¹	R ²	R ³
57	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
58	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
59	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
60	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
61	E61*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
62	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
63	E65	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
64	E4	--CH ₂ -CF ₃	--Me	
65	E65*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
66	E50	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
67	E67*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
68	E68*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	

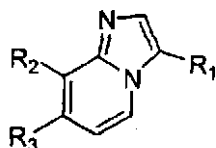
【表 1 - 7】



化合物 No.	実施例 No.	R ¹	R ²	R ³
69	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
70	E50	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
71	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
72	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
73	E28	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	--CN	
74	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
75	E28		--CN	
76	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
77	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
78	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
79	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
80	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
81	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
82	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	

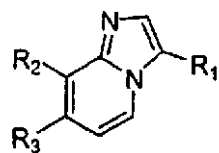
【 0 4 8 4 】

【表 1 - 8】



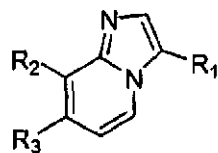
化合物 No.	実施例 No.	R ¹	R ²	R ³
83	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
84	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
85	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
86	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
87	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
88	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
89	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
90	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
91	E91*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
92	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
93	E91	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
94	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
95	E95*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
96	E96*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	

【表 1 - 9】



化合物 No.	実施例 No.	R ¹	R ²	R ³
97	E98	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
98	E98*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
99	E4	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
100	E100*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
101	E101*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
102	E96	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
103	E95	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
104	E98	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
105	E105*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
106	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
107	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
108	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
109	E50	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	

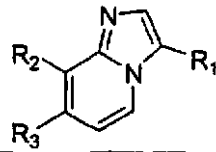
【表 1 - 1 0】



化合物 No.	実施例 No.	R ¹	R ²	R ³
110	E4	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
111	E4	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
112	E4	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
113	E4	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
114	E4	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
115	E2	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
116	E2	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
117	E2	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
118	E2	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
119	E2	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
120	E4	-CH ₂ -CF ₃	-CN	
121	E2	-CH ₂ -CF ₃	-CN	

【 0 4 8 7 】

【表 1 - 1 1】



化合物 No.	実施例 No.	R ¹	R ²	R ³
122	E95	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
123	E123*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
124	E123	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
125	E21	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	

【0488】

物理化学的データ

ウォーターズ社MS計測器（TOF，ZQ，SQD，Platform）の基本手順

HPLC測定は、下記方法のそれぞれに規定されている脱気剤，オートサンプラー[autosampler]，カラムオーブン[column oven]，ダイオードアレイ検出器（DAD）およびカラムを有するポンプ（四成分系または二成分系）を含む、アジレント・テクノロジー社のHP1100を用いて実施した。カラムからのフローを分割し、MS分光計に流入させた。MS検出器を、エレクトロスプレーイオン化供給源またはESI二重イオン化供給源（大気圧化学イオン化と併用したエレクトロスプレー）から構成した。窒素を噴霧ガスとして用いた。供給源の温度を140℃に維持した。データ取得は、Masslynx-Openlynxソフトウェアにより実施した。

【0489】

アジレント社MS計測器（MSD）の基本手順

HPLC測定は、下記方法のそれぞれに規定されている脱気剤，オートサンプラー，カラムオーブン，ダイオードアレイ検出器（DAD）およびカラムを有する二成分系ポンプを含む、アジレント・テクノロジー社のHP1100を用いて実施した。カラムからのフローを分割し、MS分光計に流入させた。MS検出器をESI二重イオン化供給源（大気圧化学イオン化と併用したエレクトロスプレー）から構成した。窒素を噴霧ガスとして用いた。供給源の温度を100℃に維持した。データ取得は、Chemstation-Agilent Data Browserソフトウェアにより実施した。

【0490】

ウォーターズ社MS計測器（Acquity-SQD）の基本手順

UPLC測定は、下記方法のそれぞれに規定されているサンプラーオーガナイザー[sampler organizer]，脱気剤を有する二成分系ポンプ，4個のカラムのオーブン，ダイオードアレイ検出器（DAD）およびカラムを含むウォーターズ社のAcquityシステムを用いて実施した。カラムからのフローを分割せずに、MS分光計に流入させた。MS検出器をESI二重イオン化供給源（大気圧化学イオン化と併用したエレクトロスプレー）から構成した。窒素を噴霧ガスとして用いた。供給源の温度を140℃に維持した。デ

ータ取得は、Mass Lynx-Open lynxソフトウェアにより実施した。

【0491】

方法1.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、流速1ml/分、60℃として、アジレント社のXDB-C18カートリッジ（1.8μm, 2.1×30mm）で実施した。用いた勾配条件：6.5分までに90%A（0.5g/l酢酸アンモニウム溶液）、5%B（アセトニトリル）、5%C（メタノール）から50%Bおよび50%Cに、7分で100%Bに、そして7.5～9.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2μlとした。高解像度マススペクトル（飛行時間，TOF）は、0.1秒間の滞留時間を用いて0.5秒間で100から750までスキャンすることによって陽イオン化モードのみから得られた。キャピラリー・ニードル電圧[capillary needle voltage]は2.5kVであり、コーン電圧は20Vであった。ロイシン-エンケファリンをロック・マス較正[lock mass calibration]に用いる標準物質とした。

10

【0492】

方法2.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、流速0.8ml/分、60℃として、アジレント社のXDB-C18カートリッジ（1.8μm, 2.1×30mm）で実施した。用いた勾配条件：6.0分までに90%A（0.5g/l酢酸アンモニウム溶液）、10%B（アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物）から100%Bに、6.5分までその状態を保ち、そして7.0～9.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2μlとした。低解像度マススペクトル（四重極，SQD）は、陽イオン化モードで0.08秒間のインターチャネル遅延を用いて0.1秒間で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3kVであった。コーン電圧は、陽イオン化モードで20Vおよび50Vであり、陰イオン化モードで30Vであった。

20

【0493】

方法3.

基本手順に加えて：逆相UPLCを、MS検出器に流入させることなく、流速0.8ml/分、60℃として、ウォーターズ社のBEH-C18カラム（1.7μm, 2.1×50mm）で実施した。用いた勾配条件：6.3分までに90%A（0.5g/l酢酸アンモニウム溶液）、10%B（アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物）から20%A，80%Bに、6.85分までに100%Bに、7.50分までその状態を保ち、そして7.75～9.0分で初期条件に平衡化した。注入量を0.5μlとした。低解像度マススペクトル（四重極，SQD）は、0.08秒間のインターチャネル遅延を用いて0.1秒間で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3kVであった。コーン電圧は、陽イオン化モードで20Vであり、陰イオン化モードで30Vであった。

30

【0494】

方法4.

基本手順に加えて：逆相UPLCを、MS検出器に流入させることなく、流速0.8ml/分、60℃として、ウォーターズ社のBEH-C18カラム（1.7μm, 2.1×50mm）で実施した。用いた勾配条件：4.9分までに95%A（0.5g/l酢酸アンモニウム溶液+5%Aセトニトリル）、5%B（アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物）から20%Aおよび80%Bに、5.3分までに100%Bに、5.8分までその状態を保ち、そして6.0～7.0分で初期条件に平衡化した。注入量を0.5μlとした。低解像度マススペクトル（四重極，SQD）は、0.08秒間のインターチャネル遅延を用いて0.1秒間で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3kVであった。コーン電圧は、陽イオン化モードで20Vであり、陰イオン化モードで30Vであった。

40

【0495】

方法5.

50

S F C分離後、純度／濃度検証（C L N D）のためのB e e r s eにおいて、この方法を用いた。その後、本発明者らは、S 6 0 0 9 S 6 0 0 1法を用いたT o l e d oにおいて純度を確認した。

【0496】

方法6.

基本手順に加えて：逆相U P L Cを、M S検出器に流入させることなく、流速0.8 ml / 分、60℃として、ウォーターズ社のH S S - T 3カラム（1.8 μm, 2.1 × 50 mm）で実施した。用いた勾配条件：6.3分までに95% A（0.5 g / l 酢酸アンモニウム溶液＋5%アセトニトリル），5% B（アセトニトリル／メタノールが1 / 1の混合物）から20% Aおよび80% Bに、6.85分までに100% Bに、7.50分までその状態を保ち、そして7.75～9.0分で初期条件に平衡化した。注入量を0.5 μlとした。低解像度マススペクトル（四重極，S Q D）は、0.08秒間のインターチャネル遅延を用いて0.1秒間で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3 k Vであった。コーン電圧は、陽イオン化モードで20 Vであり、陰イオン化モードで30 Vであった。

10

【0497】

方法7.

基本手順に加えて：逆相H P L Cを、M S検出器に流入させることなく、流速1.0 ml / 分、60℃として、ウォーターズ社のX B r i d g e - C 1 8カラム（2.5 μm, 2.1 × 30 mm）で実施した。用いた勾配条件：6.5分までに95% A（0.5 g / l 酢酸アンモニウム溶液＋5%アセトニトリル），5% B（アセトニトリル／メタノールが1 / 1の混合物）から100% Bに、7.0分までその状態を保ち、そして7.3～9.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2 μlとした。低解像度マススペクトル（四重極，S Q D）は、0.08秒間のインターチャネル遅延を用いて0.1秒間で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3 k Vであった。コーン電圧は、陽イオン化モードで20 Vであり、陰イオン化モードで30 Vであった。

20

【0498】

方法8.

基本手順に加えて：逆相H P L Cを、流速1.0 ml / 分、60℃として、ウォーターズ社のS u n f i r e - C 1 8カラム（2.5 μm, 2.1 × 30 mm）で実施した。用いた勾配条件：6.5分までに95% A（0.5 g / l 酢酸アンモニウム溶液＋5%のアセトニトリル），2.5% B（アセトニトリル），2.5% C（メタノール）から50% Bおよび50% Cに、7.0分までその状態を保ち、そして7.3～9.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2 μlとした。高解像度マススペクトル（飛行時間，T O F）は、0.3秒間の滞留時間を用いて0.5秒間で100から750までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は、陽イオン化モードで2.5 k Vであり、陰イオン化モードで2.9 k Vであった。コーン電圧は陽イオン化モードおよび陰イオン化モードともに20 Vであった。ロイシン-エンケファリンをロック・マス較正に用いる標準物質とした。

30

40

【0499】

方法9.

基本手順に加えて：逆相H P L Cを、M S検出器に流入させることなく、流速1.0 ml / 分、60℃として、ウォーターズ社のS u n f i r e - C 1 8カラム（2.5 μm, 2.1 × 30 mm）で実施した。用いた勾配条件：6.5分で95% A（0.5 g / l 酢酸アンモニウム溶液＋5%アセトニトリル），5% B（アセトニトリル／メタノールが1 / 1の混合物）から100% Bに、7.0分までその状態を保ち、そして7.3～9.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2 μlとした。低解像度マススペクトル（四重極，S Q D）は、0.08秒間のインターチャネル遅延を用いて0.1秒間で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3 k Vであ

50

った。コーン電圧は、陽イオン化モードで20Vであり、陰イオン化モードで30Vであった。

【0500】

方法10.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、MS検出器に流入させることなく、流速1.0ml/分、60℃として、ウォーターズ社のSunfire-C18カラム(2.5μm, 2.1×30mm)で実施した。用いた勾配条件：5.0分までに95%A(0.5g/l酢酸アンモニウム溶液+5%アセトニトリル), 5%B(アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物)から100%Bに、5.15分までその状態を保ち、そして5.30~7.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2μlとした。低解像度マススペクトル(SQD検出器, 四重極)は、陽イオン化モードで0.08秒間のインターチャネル遅延を用いて0.1秒間で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3kVであった。コーン電圧は、陽イオン化モードで20Vおよび50Vであり、陰イオン化モードで30Vであった。

10

【0501】

方法11.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、流速0.8ml/分、60℃として、アジレント社のXDB-C18カートリッジ(1.8μm, 2.1×30mm)で実施した。用いた勾配条件：6.0分までに90%A(1g/l重炭酸アンモニウム溶液), 5%B(アセトニトリル), 5%C(メタノール)から50%Bおよび50%Cに、6.5分で100%Bに、そして7.0~9.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2μlとした。高解像度マススペクトル(飛行時間, TOF)は、0.1秒間の滞留時間を用いて0.5秒間で100から750までスキャンすることによって陽イオン化モードのみから得られた。キャピラリー・ニードル電圧は、陽イオン化モードで2.5kVであり、コーン電圧は20Vであった。ロイシン-エンケファリンをロック・マス較正に用いる標準物質とした。

20

【0502】

方法12.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、MS検出器に流入させることなく、流速1.0ml/分、60℃として、アジレント社のEclipse Plus-C18カラム(3.5μm, 2.1×30mm)で実施した。用いた勾配条件：5.0分までに95%A(0.5g/l酢酸アンモニウム溶液+5%アセトニトリル), 5%B(アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物)から100%Bに、5.15分までその状態を保ち、そして5.30~7.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2μlとした。低解像度マススペクトル(四重極, SQD)は、0.08秒間のインターチャネル遅延を用いて0.1秒間で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3kVであった。コーン電圧は、陽イオン化モードで20Vであり、陰イオン化モードで30Vであった。

30

【0503】

方法13.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、流速1.0ml/分、60℃として、ウォーターズ社のSunfire-C18カラム(2.5μm, 2.1×30mm)で実施した。用いた勾配条件：5.0分までに95%A(0.5g/l酢酸アンモニウム溶液+5%アセトニトリル), 2.5%B(アセトニトリル), 2.5%C(メタノール)から50%Bおよび50%Cに、5.15分までその状態を保ち、そして5.3~7.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2μlとした。高解像度マススペクトル(飛行時間, TOF)は、0.3秒間の滞留時間を用いて0.5秒間で100から750までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は、陽イオン化モードで2.5kVであり、陰イオン化モードで2.9kVであった。コーン電圧は陽イオン化モードおよび陰イオン化モードでともに20Vであった。ロイシン-エンケファリンをロック・マス較正に用いる標準物質とした。

40

50

【0504】

方法14.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、流速1.0ml/分、60℃として、ウォーターズ社のSunfire-C18カラム(2.5μm, 2.1×30mm)で実施した。用いた勾配条件：3.5分までに90%A(0.5g/l酢酸アンモニウム溶液)、10%B(アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物)、0.20分その状態を保ち、それから100%Bに、3.65分までその状態を保ち、そして3.8~5.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2μlとした。低解像度マススペクトル(Quadrupole, MSD)は、0.99秒間、0.30の刻み幅および0.10分間のピーク幅で、100から1000までスキャンすることによってエレクトロスプレーモードで得られた。キャピラリー・ニードル電圧は1.0kVであり、フラグメンター電圧[fragmentor voltage]は陽イオン化モードおよび陰イオン化モードでともに70Vであった。

10

【0505】

方法15.

基本手順に加えて：逆相UPLCを、MS検出器に流入させることなく、流速0.8ml/分、60℃として、ウォーターズ社のBEH-C18カラム(1.7μm, 2.1×50mm)で実施した。用いた勾配条件：3.5分までに90%A(0.5g/l酢酸アンモニウム溶液)、10%B(アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物)、0.2分その状態を保ち、それから20%A, 80%Bに、3.8分までに100%Bに、4.15分までその状態を保ち、そして4.3~5.0分で初期条件に平衡化した。注入量を0.5μlとした。低解像度マススペクトル(四重極, SQD)は、0.08秒間のインターチャネル遅延を用いて0.1秒間で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3kVであった。コーン電圧は、陽イオン化モードで20Vであり、陰イオン化モードで30Vであった。

20

【0506】

方法16.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、流速0.8ml/分、60℃として、アジレント社のXDB-C18カートリッジ(1.8μm, 2.1×30mm)で実施した。用いた勾配条件：90%A(0.5g/l酢酸アンモニウム溶液)、10%B(アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物)、0.2分その状態を保ち、3.0分までに100%Bに、3.15分までその状態を保ち、そして3.3~5.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2μlとした。低解像度マススペクトル(四重極, SQD)は、陽イオン化モードで0.08秒間のインターチャネル遅延を用いて0.1秒間で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3kVであった。コーン電圧は、陽イオン化モードで20Vおよび50Vであり、陰イオン化モードで30Vであった。

30

【0507】

方法17.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、流速1ml/分、60℃として、アジレント社のXDB-C18カートリッジ(1.8μm, 2.1×30mm)で実施した。用いた勾配条件：90%A(1g/l酢酸アンモニウム溶液)、5%B(アセトニトリル)、5%C(メタノール)、0.2分までその状態を保ち、3.5分までに50%Bおよび50%Cに、3.65分までその状態を保ち、そして3.8~5.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2μlとした。高解像度マススペクトル(飛行時間, TOF)は、0.3秒間の滞留時間を用いて0.5秒間で100から750までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は、陽イオン化モードで2.5kVであり、陰イオン化モードで2.9kVであった。コーン電圧は陽イオン化モードおよび陰イオン化モードでともに20Vであった。ロイシン-エンケファリンをロック・マス較正に用いる標準物質とした。

40

【0508】

50

方法 18.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、MS検出器に流入させることなく流速1.0 ml /分、60℃として、アジレント社のEclipse Plus-C18カラム(3.5 μm, 2.1×30 mm)で実施した。用いた勾配条件：95% A (0.5 g / l 酢酸アンモニウム溶液+5%アセトニトリル), 5% B (アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物)、0.2分その状態を保ち、3.0分までに100% Bに、3.15分までその状態を保ち、そして3.3~5.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2 μlとした。低解像度マススペクトル(Quadrupole, MSD)は、0.99秒間、0.30の刻み幅および0.10分間のピーク幅で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は1.0 kVであり、フラグメンター電圧は、陽イオン化モードおよび陰イオン化モードでともに70 Vであった。

10

【0509】

方法 19.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、流速1 ml /分、60℃として、アジレント社のXDB-C18カートリッジ(1.8 μm, 2.1×30 mm)で実施した。用いた勾配条件：6.5分までに90% A (1 g / l 酢酸アンモニウム溶液), 5% B (アセトニトリル), 5% C (メタノール) から50% Bおよび50% Cに、7分で100% Bに、そして7.5~9.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2 μlとした。高解像度マススペクトル(飛行時間, TOF)は、0.3秒間の滞留時間を用いて0.5秒間で100から750までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は、陽イオン化モードで2.5 kVであり、陰イオン化モードで2.9 kVであった。コーン電圧は陽イオン化モードおよび陰イオン化モードでともに20 Vであった。ロイシン-エンケファリンをロック・マス較正に用いる標準物質とした。

20

【0510】

方法 20.

基本手順に加えて：逆相UPLCを、MS検出器に流入させることなく、流速0.8 ml /分、60℃として、ウォーターズ社のBEH-C18カラム(1.7 μm, 2.1×50 mm)で実施した。用いた勾配条件：95% A (0.5 g / l 酢酸アンモニウム溶液+5%アセトニトリル), 5% B (アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物)、0.2分その状態を保ち、3.5分までに20% A, 80% Bに、3.8分までに100% Bに、4.15分までその状態を保ち、そして4.3~5.0分で初期条件に平衡化した。注入量を0.5 μlとした。低解像度マススペクトル(四重極, SQD)は、0.08秒間のインターチャネル遅延を用いて0.1秒間で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3 kVであった。コーン電圧は、陽イオン化モードで20 Vであり、陰イオン化モードで30 Vであった。

30

【0511】

方法 21.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、流速1.0 ml /分、60℃として、アジレント社のXDB-C18カートリッジ(1.8 μm, 2.1×30 mm)で実施した。用いた勾配条件：90% A (0.5 g / l 酢酸アンモニウム溶液), 10% B (アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物)、0.2分その状態を保ち、3.5分までに100% Bに、3.65分までその状態を保ち、そして3.8~5.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2 μlとした。低解像度マススペクトル(シングル四重極[single quadrupole], ZQ検出器)は、0.1秒間の滞留時間を用いて0.5秒間で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3 kVであった。コーン電圧は、陽イオン化モードで20 Vおよび50 Vであり、陰イオン化モードで20 Vであった。

40

【0512】

方法 22.

基本手順に加えて：逆相HPLCを、流速1.0 ml /分、60℃として、アジレント

50

社のXDB-C18カートリッジ(1.8 μm , 2.1 $\times$ 30 mm)で実施した。用いた勾配条件: 90% A (0.5 g/l 酢酸アンモニウム溶液), 10% B (アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物)、0.2分その状態を保ち、3.5分までに100% Bに、3.65分までその状態を保ち、そして3.8~5.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2 μl とした。低解像度マススペクトル(シングル四重極, MSD検出器)は、エレクトロスプレーモードで、0.99秒間, 0.30の刻み幅および0.10分間のピーク幅で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は1.0 kVであり、フラグメンター電圧は、陽イオン化モードおよび陰イオン化モードとともに70 Vであった。

【0513】

10

方法23.

基本手順に加えて: 逆相HPLCを、流速1.0 ml/分, 60 $^{\circ}\text{C}$ として、アジレント社のXDB-C18カートリッジ(1.8 μm , 2.1 $\times$ 30 mm)で実施した。用いた勾配条件: 90% A (0.5 g/l 酢酸アンモニウム溶液), 5% B (アセトニトリル), 5% C (メタノール)、0.2分その状態を保ち、3.5分までに50% B, 50% Cに、3.65分までその状態を保ち、そして3.8~5.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2 μl とした。低解像度マススペクトル(シングル四重極, Platform検出器)は、0.3秒間の滞留時間を用いて1.5秒間で100から750までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は3 kVであった。コーン電圧は、陽イオン化モードで30 Vおよび70 Vであり、陰イオン化モードで30 Vであった。

20

【0514】

方法24.

基本手順に加えて: 逆相HPLCを、流速0.8 ml/分, 60 $^{\circ}\text{C}$ として、アジレント社のXDB-C18カートリッジ(1.8 μm , 2.1 $\times$ 30 mm)で実施した。用いた勾配条件: 90% A (0.5 g/l 酢酸アンモニウム溶液), 10% B (アセトニトリル/メタノールが1/1の混合物)、0.2分その状態を保ち、3.0分までに100% Bに、3.15分までその状態を保ち、そして3.3~5.0分で初期条件に平衡化した。注入量を2 μl とした。低解像度マススペクトル(シングル四重極, MSD検出器)は、エレクトロスプレーモードで、0.99秒間, 0.30の刻み幅および0.10分間のピーク幅で100から1000までスキャンすることによって得られた。キャピラリー・ニードル電圧は1.0 kVであり、フラグメンター電圧は、陽イオン化モードおよび陰イオン化モードとともに70 Vであった。

30

【0515】

表2: 一部の化合物の物理化学的データ (nd = 未決定)。

【0516】

【表 2 - 1】

化合物 No.	融点(°C)	MW (theor)	[MH ⁺]	RT (分)	LCMS 法
1	nd	392	393	5.32	1
2	239	387	388	3.34	1
3	nd	384	385	4.41	1
4	nd	426	427	4.11	1
5	126.8-131	412	413	5.13	1
6	161	344	345	4.73	1
7	nd	392	393	5.08	1
8	201.1	360	361	3.93	1
9	159	368	369	4.28	1
10	nd	378	379	5.01	1
11	181.8	368	369	4.25	1
12	150	330	331	4.39	1
13	nd	408	409	4.03	1
14	194.4	375	376	4.41	1
15	148.2	345	346	4.31	1
16	265	346	347	3.55	1
17	nd	426	427	4.02	1
18	nd	354	355	3.91	1
19	231.4	361	362	4.07	1
20	220	379	380	4.64	1
21	nd	369	370	4.17	1
22	176.4	347	348	3.56	1
23	nd	333	334	3.13	1
24	nd	340	341	3.55	1
25	197.6	372	373	3.92	1

【 0 5 1 7 】

【表 2 - 2】

化合物 No.	融点(°C)	MW (theor)	[MH ⁺]	RT (分)	LCMS 法
26	nd	316	317	3.98	1
27	nd	398	399	4.74	1
28	128.5	412	413	4.9	1
29	nd	370	371	4.68	1
30	272.1	400	401	3.64	1
31	139.3	402	403	4.45	1
32	>300	452	453	4.80	1
33	186.5	420	421	4.65	2
34	>300	415	416	4.15	1
35	154.8	425	426	4.9	1
36	161.4	410	411	3.8	1
37	156.9	444	445	4.7	1
38	181.2	432	433	3.7	1
39	nd	435	436	4.5	1
40	145	416	417	4.6	1
41	161.1	425	426	5.1	1
42	分解	407	408	5.1	1
43	196	444	445	3.7	1
44	152	416	417	4.9	1
45	nd	432	433	3.9	1
46	150.2	426	427	4.8	1
47	267	414	415	5.1	1
48	145.4	370	371	5.0	1
49	nd	342	343	4.5	1
50	220.7	411	412	5.2	1,5,6
51	263.1	393	394	4.9	1
52	nd	421	422	4.2	1

【 0 5 1 8】

【表 2 - 3】

化合物 No.	融点(°C)	MW (theor)	[MH ⁺]	RT (分)	LCMS 法
53	分解	400	401	4.0	1
54	155.4	442	443	4.1	2
55	分解	373	374	4.0	1
56	分解	401	402	3.7	1
57	nd	469	470	4.3	1
58	212.9	412	413	4.4	2
59	分解	428	429	3.8	1
60	分解	401	402	3.7	1
61	nd	432	433	4.6	1
62	289.8	418	419	3.8	3
63	189.3	451	452	4.3	7
64	213.9	373	374	5.2	1
65	234.7	451	452	4.7	8
66	174.4	421	422	3.8	4
67	227.5	442	443	3.4	4
68	214	402	403	4.4	1
69	nd	432	433	4.4	8
70	分解	420	421	5.0	1
71	195.6	409	410	5.0	1
72	nd	427	428	4.8	1
73	234.1	454	455	4.4	1
74	163	411	412	4.7	1
75	277.2	412	413	4.6	1
76	分解	411	412	4.8	1
77	177.9	411	412	4.6	1
78	176	411	412	4.7	1
79	173.4	409	410	4.6	1

【0 5 1 9】

【表 2 - 4】

化合物 No.	融点(°C)	MW (theor)	[MH ⁺]	RT (分)	LCMS法
80	174.3	393	394	4.7	1
81	102.7	421	422	4.1	1
82	143.2	451	452	4.4	1
83	分解	437	438	3.0	1
84	nd	419	420	5.2	1
85	分解	405	406	4.8	1
86	nd	423	424	4.1	1
87	分解	393	394	4.7	1
88	nd	357	358	4.7	1
89	161.6	462	463	4.4	1
90	分解	435	436	4.2	1
91	137.5	414	415	3.4	1
92	230.7	434	435	4.3	1
93	155	414	415	3.6	1
94	202.6	462	463	4.4	1
95	nd	448	449	4.1	2
96	123.7	448	449	4.1	1
97	nd	463	464	3.3	4
98	nd	471	472	4.7	8
99	149.7	443	444	4.6	9
100	205.1	471	472	4.7	8
101	183.1	457	458	4.3	8
102	nd	449	450	3.3	4
103	210.2	449	450	3.1	4
104	nd	463	464	3.5	4
105	nd	390	391	4.5	1
106	nd	374	375	4.2	1

【 0 5 2 0 】

【表 2 - 5】

化合物 No.	融点(°C)	MW (theor)	[MH ⁺]	RT (分)	LCMS 法
107	分解	384	385	4.8	1
108	分解	404	405	4.9	1
109	分解	393	394	5.1	1
110	分解	420	421	4.2	1
111	nd	400	401	3.4	1
112	174	442	443	3.3	4
113	分解	425	426	4.8	1
114	207.1	425	426	4.7	1
115	198.7	426	427	4.7	1
116	252.5	396	397	4.35	2
117	分解	395	396	4.04	2
118	nd	430	431	4.55	2
119	nd	464	465	4.57	2
120	nd	407	408	4.75	2
121	分解	469	470	4.22	2
122	nd	406	407	2.77	4
123	164.2	435	436	4.63	9
124	nd	451	452	3.07	20
125	分解	434	435	4.17	12

n.d. は未決定を意味する

【0521】

D. 薬理学に係る実施例

本発明で提供される化合物は、mGluR2の正のアロステリック調節因子である。これら化合物は、グルタミン酸の結合部位以外のアロステリック部位に結合することによって、グルタミン酸反応を強化すると考えられる。式(I)の化合物が存在すると、グルタミン酸濃度に対するmGluR2の反応が強まる。式(I)の化合物は、該受容体の機能を強化することができるため、実質的にmGluR2における効果を有すると期待される。下記の^[35S]GTPγS結合アッセイ法を用いたmGluR2で試験された正のアロステリック調節因子の挙動、およびこの挙動が該化合物(特に、式(I)の化合物)の同定に好適であることが、表3に示されている。

【0522】

^[35S]GTPγS結合アッセイ

^[35S]GTPγS結合アッセイは、非加水分解性の形態であるGTP, ^[35S]GTPγS(γ放射性^{35S}で標識されたグアノシン5'三リン酸)の取り込みを測定するというGタンパク質共役受容体(GPCR)機能の研究で用いる機能性膜ベース[membrane-based]アッセイである。Gタンパク質αサブユニットは、グアノシン5'二リン酸(GDP)のグアノシン三リン酸(GTP)への交換を触媒し、アゴニストによってGPCRが活性化されると^[35S]GTPγSが取り込まれ、この交換サイクルを続けることができなくなる(ハーパー(1998年)Current Protocols in Pharmacology 2.6.1~10, ジョン・ワイリー&サンズ社)。放射性^[35S]GTPγSの取り込み量はGタンパク質活性の直接的尺度であるから、アゴニスト活性を測定することができる。mGluR2受容体はGαiタンパク質に選択的に共役する(こ

10

20

30

40

50

の方法にでは選択的共役)ことを示すため、この方法は、組換え株化細胞および組織のいずれにおけるmGluR2受容体の受容体活性化の研究にも広く用いられている(シャフハウザーら(2003年),ピンカートンら(2004年),ミュテルら(1998年)

Journal of Neurochemistry. 71巻:2558~64頁;シャフハウザーら(1998年)Molecular Pharmacology 53巻:228~33頁)。これより、出願人らは、ヒトmGluR2受容体をトランスフェクションした、シャフハウザーら((2003年)Molecular Pharmacology 4巻:798~810頁)のものを改変した細胞から得られた膜を用いた、本発明の化合物の正のアロステリック調節(PAM)特性を検出するための $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S結合アッセイの使用を記載する。

10

【0523】

〔膜調製〕

CHO細胞をコンフルエンスになる前まで培養し、PBSで洗浄する前に5mM酪酸により24時間刺激した後、ホモジナイズ用緩衝液(50mMトリス-HCl緩衝液, pH7.4, 4℃)中こすりとして回収した。細胞溶解物を、ULTRA-TURRAXホモジナイザを用いて短時間(15秒間)ホモジナイズした。ホモジネートを23500×gで10分間遠心分離し、上清を捨てた。ペレットを、5mMトリス-HCl(pH7.4)中に再懸濁し、再び遠心分離した(30000×g, 20分間, 4℃)。最終ペレットを、50mMのHEPES(pH7.4)に再懸濁し、使用前に適切なアリコートに分割して-80℃で保存した。タンパク質濃度は、ウシ血清アルブミンを基準としてブラッドフォード法(バイオラッド社, USA)により測定した。

20

【0524】

〔 $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S結合アッセイ〕

ヒトmGluR2を含む膜における試験化合物のmGluR2の正のアロステリック調節活性の測定は、凍結した膜を用いて実施した。凍結した膜を解凍し、短時間ホモジナイズした後、所定の最小濃度のグルタミン酸(PAMアッセイ)を添加または無添加の、徐々に濃度を増加させた(0.3nM~50μM)正のアロステリック調節因子を含むアッセイ用緩衝液(50mM HEPES(pH7.4), 100mM NaCl, 3mM MgCl₂, 50μM GDP, 10μg/ml サポニン)中、96穴プレートでプレインキュベート(15μg/1アッセイ・1穴, 30℃で30分間)した。PAMアッセイでは、膜をEC₂₅濃度(すなわち、最大のグルタミン酸反応の25%を与える濃度あって、既報のデータ(ピンら(1999年)Eur. J. Pharmacol. 375巻:277~294頁)に沿った濃度)でグルタミン酸とプレインキュベートした。反応総量を200μlとするために $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S(0.1nM, f.c.)を添加した後、活性化によって $[^{35}\text{S}]$ GTP γ Sを取り込ませるよう、さらにインキュベートした(30℃で30分間)。この反応を、ガラスファイバー濾板(Unifilter 96-well GF/B濾板, パーキン-エルマー社, ダウナーズグローブ, USA)で急速に真空濾過することによって止めた。マイクロプレートは、96穴プレートのセルハーベスター(Filtermate, パーキン-エルマー社, USA)を用い、次いで300μlの氷冷洗浄用緩衝液(pH=7.4, Na₂PO₄·2H₂O 10mMおよびNaH₂PO₄·H₂O 10mM)で3回洗浄した。その後、フィルターを風乾し、40μlの液体シンチレーション・カクテル(Microscint-O)を各穴に加え、膜に結合した $[^{35}\text{S}]$ GTP γ Sを96穴シンチレーション・プレートリーダー(Top-Count, パーキン-エルマー社, USA)で測定した。非特異的 $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S結合は、冷却した10μMのGTPの存在下で測定する。各曲線は、11種の濃度で、データポイント1つ当たり2個のサンプルを用いて少なくとも1回実施して得られたものである。

30

40

【0525】

〔データ分析〕

正のアロステリック調節(PAM)を測定するため添加したグルタミン酸(mGluR2アゴニスト)がEC₂₅存在した場合の、本発明の代表的な化合物の濃度-反応曲線を、

50

Prism GraphPadソフトウェア（グラフ・パッド社，サンディエゴ，USA）を用いて作成した。曲線は、 EC_{50} 値を決定することができる、4個のパラメータを有するロジスティック方程式（ $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{-(Log EC_{50} - X) * Hill\ Slope})$ ）にフィッティングさせた。 EC_{50} は、最大グルタミン酸反応の半分の反応を生じさせる化合物の濃度である。正のアロステリック調節因子がない場合のグルタミン酸反応から、正のアロステリック調節因子が完全に飽和した濃度で存在する場合の最大グルタミン酸反応を差し引くことによって EC_{50} を算出する。よって、最大効果の半分を生じる濃度が EC_{50} として算出される。

【0526】

表3. 本発明の化合物の薬理学的データ。

10

【0527】

【表 3 - 1】

化合物 No.	GTP γ S - hR2 PAM pEC ₅₀
1	6.29
2	6.07
3	6.91
4	6.16
5	6.97
6	6.81
7	6.75
8	6.50
9	6.50
10	6.40
11	6.37
12	6.30
13	6.23
14	6.19
15	6.01
16	6.00
17	5.95
18	5.88
19	5.64
20	n.c.
21	n.c.
22	n.c.
23	n.c.
24	n.c.
25	n.c.

【 0 5 2 8 】

10

20

30

40

【表 3 - 2】

化合物 No.	GTP γ S - hR2 PAM pEC ₅₀
26	n.c.
27	6.53
28	6.88
29	6.11
30	6.38
31	7.09
32	7.09
33	7.21
34	6.35
35	6.22
36	n.c.
37	5.52
38	n.c.
39	5.86
40	5.89
41	6.36
42	6.25
43	n.c.
44	6.49
45	n.c.
46	5.76
47	6.64
48	7.03
49	6.17
50	6.71
51	6.80
52	6.56

【 0 5 2 9 】

10

20

30

40

【表 3 - 3】

化合物 No.	GTP γ S · hR2 PAM pEC ₅₀
53	5.87
54	6.62
55	5.96
56	6.19
57	6.32
58	7.01
59	6.43
60	6.28
61	7.43
62	6.78
63	6.41
64	5.81
65	6.75
66	6.55
67	6.84
68	7.03
69	8.01
70	6.57
71	6.74
72	6.67
73	5.98
74	6.77
75	6.43
76	6.57
77	6.98
78	6.66
79	6.59

【 0 5 3 0 】

10

20

30

40

【表 3 - 4】

化合物 No.	GTP γ S - hR2 PAM pEC ₅₀
80	6.73
81	6.28
82	7.35
83	6.17
84	6.52
85	6.12
86	5.50
87	6.51
88	6.35
89	6.56
90	6.17
91	5.95
92	6.15
93	5.87
94	6.76
95	6.73
96	6.53
97	6.22
98	6.31
99	6.20
100	6.90
101	6.81
102	6.07
103	6.03
104	5.98
105	6.85
106	5.2

【 0 5 3 1 】

10

20

30

40

【表 3 - 5】

化合物 No.	GTP γ S - hR2 PAM pEC ₅₀
107	6.63
108	6.34
109	6.56
110	5.67
111	5.98
112	6.17
113	6.81
114	6.85
115	6.67
116	6.76
117	6.16
118	7.20
119	7.24
120	6.80
121	5.68
122	6.26
123	n.c.
124	6.1
125	5.75

n.c. は EC₅₀ が算出されなかったことを意味する

【0532】

濃度－反応曲線がプラトーレベルに達しなかった場合、EC₅₀ は算出されない。定義上、化合物の EC₅₀ 値は、その化合物によって達せられる最大応答の 50 % に到達するのに必要な濃度である。

【0533】

正のアロステリック調節 (GTP γ S－PAM) を測定するために、mGluR2 アゴニストであるグルタミン酸が所定の EC₂₅ 濃度で存在する条件で、すべての化合物につい

10

20

30

40

50

て試験した。示されている値は、少なくとも1回の実験から得られた、11種の濃度反応曲線の2個の数値の平均である。化合物No. 20～26（これらは最大応答が得られなかった）以外の化合物すべての pEC_{50} 値が5.0より大きく、5.6（弱い活性）から7.2（極めて高い活性）までの値を示した。1回の実験における pEC_{50} の測定値の誤差は、ログ単位で約0.3のであると推定される。

【0534】

E. 組成物に係る実施例

これら実施例を通して用いた「活性成分」とは、式(I)の最終化合物、その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物およびその立体化学的な異性体に関する。

【0535】

本発明の製剤に係る代表的な実施例を以下に示す：

1. 錠剤

活性成分	5～50mg
ジリン酸カルシウム	20mg
ラクトース	30mg
滑石	10mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
ジャガイモ澱粉	ad 200mg（最後に加えて総量を200mgにする。）

)

この実施例において、活性成分は、本発明の化合物のいずれかと同じ量、特に任意の例示した化合物と同じ量で置換することができる。

【0536】

2. 懸濁液

各1ミリリットルに、1～5mgの活性成分1種、50mgのカルボキシメチルセルロースナトリウム、1mgの安息香酸ナトリウム、500mgのソルビトールおよびad 1mlの水（最後に水を加えて総量を1mlにする。）が含まれるように、水性懸濁液を経口投与用に調製する。

【0537】

3. 注射剤

プロピレングリコールを10体積%で含む水中、1.5重量%の本発明の活性成分を撹拌することによって、非経口組成物を調製する。

【0538】

4. 軟膏

活性成分	5～1000mg
ステアリル・アルコール	3g
ラノリン	5g
白色ワセリン	15g
水	ad 100g（最後に加えて総量を100gにする。）

この実施例において、活性成分は、本発明の化合物のいずれかと同じ量、特に任意の例示した化合物と同じ量で置換することができる。

【0539】

合理的な改変は、本発明の範囲からの逸脱しないものとする。このように記載された本発明が当業者によって様々な方法で改変できることは明らかである。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/496	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/438	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 K	31/438	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/34	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	1/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
			A 6 1 P	1/08	
			A 6 1 P	25/04	
			A 6 1 P	13/00	
			A 6 1 P	27/16	
			A 6 1 P	43/00	1 2 1

- (72)発明者 トラバンコースアレス, アンドレ, アヴェリノ
 スペイン イー-45007 トレド, ポリゴノ インダストリアル, 75, カレ ジャラ
 マ
- (72)発明者 トレサダーン, ゲーリー, ジョン
 スペイン イー-45007 トレド, ポリゴノ インダストリアル, 75, カレ ジャラ
 マ
- (72)発明者 ヴェガ ラミロ, ジュアン, アントニオ
 スペイン イー-45007 トレド, ポリゴノ インダストリアル, 75, カレ ジャラ
 マ
- (72)発明者 シドゥーヌネズ, ホセ, マリア
 スペイン イー-45007 トレド, ポリゴノ インダストリアル, 75, カレ ジャラ
 マ

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2007/039439 (WO, A1)

国際公開第2007/104783 (WO, A1)
国際公開第2006/099972 (WO, A1)
特開2002-105085 (JP, A)
国際公開第2006/029980 (WO, A1)
特表2004-525192 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04

CAplus/REGISTRY (STN)