

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4486712号
(P4486712)

(45) 発行日 平成22年6月23日(2010.6.23)

(24) 登録日 平成22年4月2日(2010.4.2)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D 4 0 1 / 1 2	C S P
A 6 1 K 3 1 / 4 4 2 7	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 4 4 2 7	
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 6	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 6	
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9	
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5	

請求項の数 15 (全 168 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-500686
(86) (22) 出願日	平成9年6月4日(1997.6.4)
(65) 公表番号	特表2002-515038(P2002-515038A)
(43) 公表日	平成14年5月21日(2002.5.21)
(86) 国際出願番号	PCT/US1997/009167
(87) 国際公開番号	W01997/046554
(87) 国際公開日	平成9年12月11日(1997.12.11)
審査請求日	平成16年4月1日(2004.4.1)
(31) 優先権主張番号	08/660,044
(32) 優先日	平成8年6月6日(1996.6.6)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	08/844,540
(32) 優先日	平成9年4月18日(1997.4.18)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	391008788
	アボット・ラボラトリーズ
	ABBOTT LABORATORIES
	アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
	パーク アボット パーク ロード 10
	0
(74) 代理人	100062007
	弁理士 川口 義雄
(74) 代理人	100114188
	弁理士 小野 誠
(74) 代理人	100140523
	弁理士 渡邊 千尋
(74) 代理人	100119253
	弁理士 金山 賢教

最終頁に続く

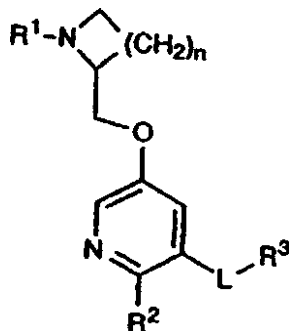
(54) 【発明の名称】 化学シナプス伝達を制御するのに有用な 3-ピリジルオキシメチル複素環式エーテル化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)：

【化1】



[式中:]

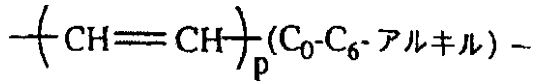
nは、1、2または3から選択され；

R¹は、水素、アリル、および1～6個の炭素原子を有するアルキルから成る群から選択され；R²は、水素、C₁-C₃アルキル、フッ素、塩素、エチニル、およびフェニルから成る群から選択され；

Lは、不在、または

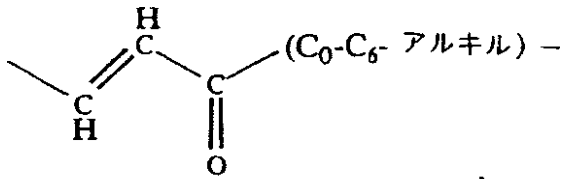
1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレン、
- C - C - (C₀ - C₆アルキル) -、

【化 2】

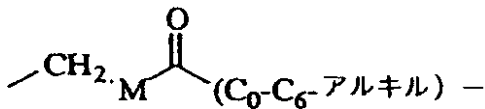
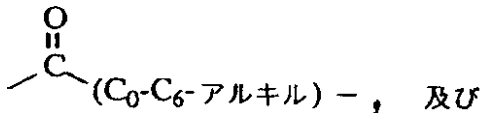


[式中、p は 1 または 2 である。]

【化 3】



10



[式中、M は、- CH₂ - および - NH - から選択される。]

20

から成る群から選択され；および

R³ は、

h') 窒素原子を介して L に結合しているアザサイクル、

j) フェニル、

k) ナフチル、

l) ビフェニル、

m) フリル、

n) チェニル、

o) ピリジニル、

p) ピラジニル、

q) ピリダジニル、

r) ピリミジニル、

s) ピロリル、

t) ピラゾリル、

u) イミダゾリル、

v) インドリル、

w) チアゾリル、

x) オキサゾリル、

y) イソオキサゾリル、

z) チアジアゾリル、

a a) オキサジアゾリル、

b b) キノリニル、

c c) イソキノリニル、および

d d) 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ、

アルコキシおよびアルキル部分がそれぞれ独立に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、

アルコキシ部分がそれぞれ独立に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルコキシル、

ハロゲン、

30

40

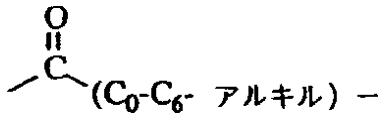
50

シアノ、
 ヒドロキシ、
 アミノ、
 1～6個の炭素原子を有するアルキルアミノ、
 カルボキシル、および
 2～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル、
 から成る群からそれぞれ独立に選択される1個または2個の置換基で置換されている前記
 j)～cc)のいずれか、
 から成る群から選択され；

但し：

i) Lが、

【化4】



であるとき、R³は、

前記に規定されるh')、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p)、q)、bb)およびcc)、
 ならびに前記dd)に規定されるように置換されていてもよいj)、k)、
 l)、m)、n)、o)、p)、q)、bb)およびcc)のいずれか、
 から選択され、

ii) 前記j)～cc)は、アルキルアミノ、カルボキシル、またはアルコキシカルボニル置換基の1つのみで置換されていてもよい；

ことを条件とし；

あるいは、L-R₃が、-O-CH₂-R₄ [式中、R₄は、R³に関して前記に規定された
 j)～cc)である]

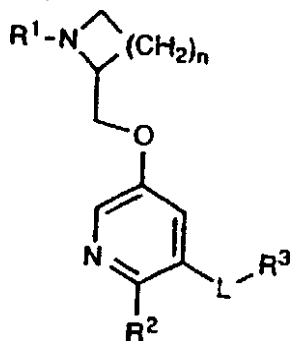
から選択される。]

で示される化合物、あるいは医薬的に許容されるその塩。

【請求項2】

下記式(I)：

【化5】



[式中：

nは、1、2または3から選択され；

R¹は、水素、アリル、および1～6個の炭素原子を有するアルキルから成る群から選択され；

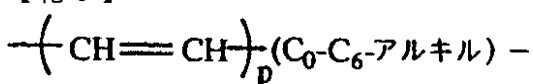
R²は、水素、フッ素、塩素、エテニル、およびフェニルから成る群から選択され；

Lは、不在、または

1～6個の炭素原子を有するアルキレン、

-C-C-(C₀-C₆アルキル)-、

【化6】



10

20

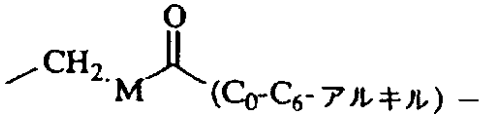
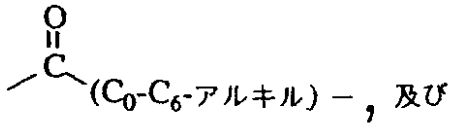
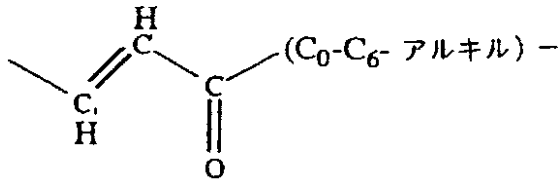
30

40

50

[式中、p は 1 または 2 である。]

【化 7】



[式中、M は、 - CH₂ - および - NH - から選択される。]

から成る群から選択され；および

R³ は、

h') 窒素原子を介して L に結合しているアザサイクル、

j) フェニル、

k) ナフチル、

l) ビフェニル、

m) フリル、

n) チエニル、

o) ピリジニル、

p) ピラジニル、

q) ピリダジニル、

r) ピリミジニル、

s) ピロリル、

t) ピラゾリル、

u) イミダゾリル、

v) インドリル、

w) チアゾリル、

x) オキサゾリル、

y) イソオキサゾリル、

z) チアジアゾリル、

aa) オキサジアゾリル、

bb) キノリニル、

cc) イソキノリニル、および

dd) 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ、

アルコキシおよびアルキル部分が独立に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル

、

アルコキシ部分が独立に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルコキシル、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、

アミノ、

1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルアミノ、

10

20

30

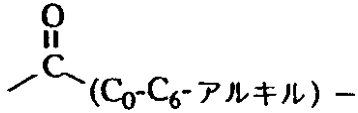
40

50

カルボキシル、および
 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル、
 から成る群からそれぞれ独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されている前記
j) ~ cc) のいずれか、
 から成る群から選択され；
 但し：

i) L が、

【化 8】



10

であるとき、R³は、

前記に規定される h')、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p)、q)、bb) および cc)、
 ならびに前記 dd) に規定されるように任意に置換されていてもよい、j)
 、k)、l)、m)、n)、o)、p)、q)、bb) および cc) のいずれか、から選
 択され；および

ii) 前記 j) ~ cc) のいずれかは、アルキルアミノ、カルボキシル、またはアルコキ
 シカルボニル置換基の 1 つのみで置換されていてもよい；

ことを条件とする。]

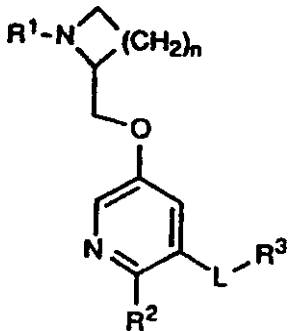
で示される請求項 1 に記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩。

20

【請求項 3】

下記式 (I)：

【化 9】



30

[式中：

n は、1、2 または 3 から選択され；

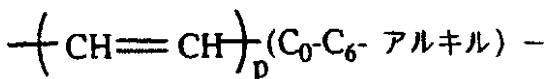
R¹ は、水素、アリル、および 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルから成る群から選
 択され；

R² は C₁ - C₃ アルキルであり；

L は、不在、または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレン、

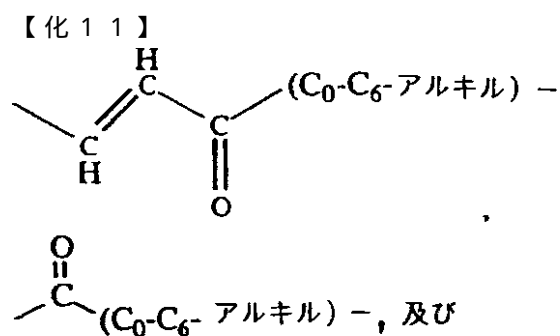
- C - C - (C₀ - C₆ アルキル) -、

【化 10】

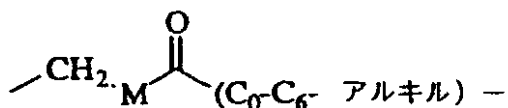


40

[式中、p は 1 または 2 である。]



10



[式中、M は、 - CH₂ - および - NH - から選択される。]

から成る群から選択され；および

R³ は、

h') 窒素原子を介して L に結合しているアザサイクル、

j) フェニル、

k) ナフチル、

l) ビフェニル、

m) フリル、

n) チエニル、

o) ピリジニル、

p) ピラジニル、

q) ピリダジニル、

r) ピリミジニル、

s) ピロリル、

t) ピラゾリル、

u) イミダゾリル、

v) インドリル、

w) チアゾリル、

x) オキサゾリル、

y) イソオキサゾリル、

z) チアジアゾリル、

a a) オキサジアゾリル、

b b) キノリニル、

c c) イソキノリニル、および

d d) 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ、

アルコキシおよびアルキル部分がそれぞれ独立に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、

アルコキシ部分がそれぞれ独立に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルコキシル、

ハロゲン、

シアノ、

ヒドロキシ、

アミノ、

1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルアミノ、

カルボキシル、および

2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル、

20

30

40

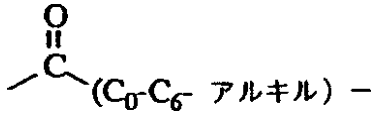
50

から成る群から独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されている前記 j) ~ c) のいずれか、

から成る群から選択され；

但し：

i) L が、
【化 1 2】



であるとき、R³は、

前記に規定される h')、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p)、q)、b b) および c c)、ならびに前記 d d) に規定されるように任意に置換されていてもよい、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p)、q)、b b) および c c) のいずれか、から選択され；および

i i) 前記 j) ~ c c) のいずれかは、アルキルアミノ、カルボキシル、またはアルコキシカルボニル置換基の 1 つのみで置換されていてもよい；

ことを条件とし；

あるいは、R²が、水素、C₁ - C₃アルキル、フッ素、塩素、エテニルおよびフェニルから成る群から選択され；

n、R¹および L が前記と同意義であり、

L - R³が、O - CH₂ - R⁴ [式中、R⁴は、前記に規定された j) ~ c c) である。]

から選択される。]

で示される請求項 1 に記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩。

【請求項 4】

n が 1 である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

n が 2 である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

n が 3 である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

下記のものから成る群から選択される請求項 4 に記載の化合物：

5 - フェニル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - フェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (3 - チエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - ((N - ベンゾイルアミノ) メチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニ

10

20

30

40

50

- ルメトキシ)ピリジン；
- 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (N - ベンゾイルアミノ) メチル - 6 - クロロピリジン；
- 5 - (ベンゾイルアミノメチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (3 - フェニルプロピオンアミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (6 - クロロベンズアミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニル - メトキシ) ピリジン；
- 5 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン； 10
- 5 - (3 - キノリノイル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (3 - ニコチノイル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (5 - ピリミジンカルボニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (5 - カルボキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - (2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (5 - ホルミル - 3 - ピリジニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン； 20
- 5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 3 - (2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (4 ' - ニトロ - 4 - ビフェニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；
- 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) ピリジン；
- 6 - クロロ - 5 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；
- 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン；
- 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (5 - ピリミジニル) ピリジン； 30
- [3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (5 - ピリミジニル) ピリジン；
- 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (5 - ピリミジニル) ピリジン；
- 3 - (2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - フェニルピリジン；
- 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - フェニルピリジン；
- 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (N - 3 - ニトロベンゾイルアミノ) メチルピリジン；
- 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (N - 2 - フロイルアミノ) メチルピリジン； 40
- 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - ベンジルオキシピリジン；
- 5 - ベンジルオキシ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；
- ；
- または医薬的に許容されるそれらの塩。
- 【請求項 8】
- 下記のものから成る群から選択される請求項 5 に記載の化合物：
- 5 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (1 - ナフタレニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピ 50

- リジン；
- 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (2 - フラニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (2 - チエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (3 - ピリジル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン； 10
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (5 - フェニル - 1 - ペンチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - トランス - (2 - フェニルエテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (1 - ピロリジニルカルボニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン； 20
- 5 - (2 - フェニルエチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (5 - プリミジニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (2 - ナフタレニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン； 30
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (3 - ピリジニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (3 - キノリニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (1 - メチル - 2 - インドリル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン； 40
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (2 - フェニルエチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；
- 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン； 50

- 5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
 ピリジン ;
- 5 - (2 - ホルミルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
) ピリジン ;
- 5 - (2 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
 ピリジン ;
- 5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリ
 ジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - 2 - (4 - メチルフェニル) エチニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニ
 ルメトキシ) ピリジン ; 10
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S)
 - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - フェニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - フェニル - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - フェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピ
 リジン ;
- 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 , 6 - ジフェニル - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 , 6 - ジフェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン 20
 ;
- 5 - (3 - アミノフェニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ)
 ピリジン ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニ
 ルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニ
 ルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R)
 - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - 30
 ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - チエニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジ
 ン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ)
 ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピ
 リジン ;
- 5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - フェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ; 40
- 5 - (3 - ニトロベンズアミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) -
 ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ((N - 2 - ピロリカルボニルアミノ) メチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル -
 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - ナフトイル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリ
 ジン ;
- 5 - (4 - メチル - 1 - ナフトイル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメ
 トキシ) ピリジン ;
- 5 - (3 - プリダジンカルボニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロ
 リジニルメトキシ) ピリジン ; 50

- 5 - (2 - チオフェンカルボニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (5 - カルボメトキシピロリジニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (5 - ブロモピロリジニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (6 - アミノ - 5 - ブロモピロリジニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (5 - ブロモ - 6 - メチルアミノピロリジニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (5 - ヒドロキシメチル - 3 - ピロリジニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 , 4 - ジメトキシ - 5 - ピリミジニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (4 - メチル - 3 - チエニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (4 - ヒドロキシメチル - 5 - カルボメトキシ - 3 - チエニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (4 - メトキシメトキシ - 5 - カルボメトキシ - 3 - チエニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - メチル - 3 - フェニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - メトキシ - 3 - フェニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - トリフルオロメチル - 3 - フェニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (4' - フルオロ - 4 - ビフェニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (4' - メチル - 4 - ビフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (3 - ピリジル) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン ;
- 5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)

10

20

30

40

50

ピリジン；

6 - クロロ - 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシル)

ピリジン；

5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシル) ピリジン；

6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシル) - 5 - ピリミジニルピリジン；

6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシル) - 5 - (5 - ピリミジニル) ピリジン；

6 - クロロ - 5 - エチニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン；

または医薬的に許容されるそれらの塩。

10

【請求項 9】

下記のものから成る群から選択される請求項 6 に記載の化合物：

5 - (フラミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (ニコチンアミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (5 - ニトロ - 2 - フラミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン；

5 - ((N - 2 - ピラジンカルボニルアミノ) メチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン；

20

5 - (2 - フェニルアセチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (2 - クロロ - 3 - チエニル) - 3 - (2 - (R) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン；および

5 - (2 - シアノ - 3 - チエニル) - 3 - (2 - (S) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン；

または、医薬的に許容されるそれらの塩。

【請求項 10】

30

請求項 1 の化合物を調製する方法であって、式 (I) [式中、 R^1 は、水素、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、または窒素保護基であり、 n は、1、2 または 3 であり、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、または $C_1 - C_3$ アルキルであり、 L は、不在であり、 R^3 は、プロモまたはヨードである。] の中間化合物を提供する工程を含み、当該中間化合物を

(i) アルケン、ジエン、アルキンまたは一酸化炭素及び $C_1 - C_3$ アルコール、

(i i) アリールボロン酸、

(i i i) アルケニル錫またはアルキルグリニャール試薬、または

(i v) 金属シアン化物から選択される試薬と反応させることにより請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を合成することによる前記方法。

40

【請求項 11】

前記中間化合物が下記のものから成る群から選択される請求項 10 に記載の方法：

3 - (1 - B o c - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - クロロピリジン；

3 - (2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - クロロピリジン；

5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) ピリジン；

3 - (1 - B o c - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - フルオロピリジン；

3 - (2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - フルオロピリジン；

50

- 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン ;
- 3 - (2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - B o c - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ; 10
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ; または、 20
- 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン。
- 【請求項 1 2】**
- 前記中間化合物が下記のものから成る群から選択される請求項 1 0 に記載の方法 :
- 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン ;
- 3 - (2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン ; 30
- 3 - (2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン ;
- 3 - (2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ; 40
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン ; 50

ン；

5 - プロモ - 6 - メチル - 3 - (2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン；または、
5 - プロモ - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の化合物を調製する方法であって、該方法が、

(a) 請求項 1 の化合物 [式中、 R^1 は、水素、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、または窒素保護基であり、 n は、1、2 または 3 であり、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、または $C_1 - C_3$ アルキルであり、 L は、不在であり、 R^3 は、プロモまたはヨードである。] を調製し；

(b) 式 (I) [式中、 R^1 は、水素、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、または窒素保護基であり、 n は、1、2 または 3 であり、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、または $C_1 - C_3$ アルキルであり、 L は、不在であり、 R^3 は、プロモまたはヨードである。] の化合物を、

(i) アルケン、ジエン、アルキン、または一酸化炭素及び $C_1 - C_3$ アルコール；

(i i) アリールボロン酸；

(i i i) アルケニル錫またはアルキルグリニャール試薬；

(i v) 金属シアン化物；から選択される試薬と反応させて、(i) の場合は、 LR^3 が、アルケン、ジエン、アルキン、またはアルコキシカルボニルである請求項 1 の化合物を形成し；または、(i i) の場合は、 LR^3 がアリール基である請求項 1 の化合物を形成し；または、(i i i) の場合は、 LR^3 がアルケニルまたはアルキル基である請求項 1 の化合物を形成し；または、(i v) の場合は、 LR^3 がシアノ基である請求項 1 の化合物を形成し、これを中間体として使用して、式 (I) [式中、 L はカルボニルであり、 R^3 は、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、前記の h')、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p)、q)、b b)、および c c)、または前記 d d) に規定されるように任意に置換された、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p)、q)、b b) および c c) のいずれかから選択される。] の化合物を形成するか、または L は $-CH_2NHCO (=O) - (C_0 - C_6 \text{ アルキル}) -$ であり、 R^3 は請求項 1 に記載の (a) ~ (d d) から選択される請求項 1 の化合物を形成する；

ことを含んで成る方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 の中間体 [式中、 R^1 は、水素、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、または窒素保護基であり、 n は、1、2 または 3 であり、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、または $C_1 - C_3$ アルキルであり、 L は、不在であり、 R^3 は、プロモまたはヨードである。] が、

3 - (1 - Boc - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - クロロピリジン；

3 - (2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - クロロピリジン；

5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) ピリジン；

3 - (1 - Boc - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - フルオロピリジン；

3 - (2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - フルオロピリジン；

5 - プロモ - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) ピリジン；

3 - (1 - Boc - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - メチルピリジン；

3 - (2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - メチルピリジン；

5 - プロモ - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) ピリジン；

- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - B o c - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン ;
- 3 - (2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン ;
- 3 - (2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン ;
- 3 - (2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;

10

20

30

40

から成る群から選択される請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

医薬的に許容される担体、および治療的有効量の請求項 1 の化合物を含んで成る、シナプス伝達を選択的に制御する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

50

関連出願

本出願は、1996年6月6日出願の現在係属中の米国特許出願第660,004号の一部継続出願である。

技術分野

本発明は、化学シナプス伝達を制御する3-ピリジルオキシメチル複素環式エーテル化合物；それらの化合物の治療的に有効な医薬組成物；およびシナプス伝達を選択的に制御する該組成物の使用；に関する。

発明の背景

化学シナプス伝達を選択的に制御する化合物は、シナプス伝達における機能不全に関連する障害の治療において、治療的に有効性を有する。この有効性は、シナプス前またはシナプス後化学伝達を制御することによって生じる。シナプス化学伝達の制御は、次にシナプス膜の興奮性の調節の直接的結果である。膜興奮性のシナプス前制御は、神経伝達物質の合成、蓄積、および放出、ならびに再取り込み過程のために神経終末に存在する細胞小器官および酵素に対して、活性化化合物が有する直接効果から生じる。膜興奮性のシナプス後制御は、神経伝達物質の作用に反応する細胞質小器官に対して、活性化化合物が有する影響から生じる。

化学シナプス伝達に関する工程の説明は、本発明の潜在的用途を、より詳しく説明するのを助ける。(化学シナプス伝達に関する詳しい説明は、Hoffmanら、「Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous systems」, Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, J. G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. Ruddon, and A. Goodman Gilman, eds., Pergamon Press, New York, 1996, pp. 105-139を参照)。

一般に、化学シナプス伝達は、神経軸索中の全か無かの(all-or-none)活動電位を引き出す閾値以上のシナプス接合部のトランスメンブラン電位を脱分極する刺激によって開始される。活動電位が、神経終末に伝達され、そこにおいてイオン流動(ion fluxes)が、神経伝達物質分泌およびシナプス後細胞への「伝達」に導く移動過程を活性化する。中枢または末梢神経系からの情報を、神経伝達物質の形態で受け取る細胞は、「興奮性細胞」と称される。興奮性細胞は、神経、平滑筋細胞、心臓細胞および腺のような細胞である。興奮性細胞に対する神経伝達物質の効果は、特定の神経伝達物質のシナプス後受容体の性質、および他の神経伝達物質の存在の程度に依存して、刺激性または抑制性のシナプス後電位(それぞれ、EPSPまたはIPSP)を生じる。特定の神経伝達物質が興奮を生じるかまたは抑制を生じるかは、シナプス後膜(即ち、興奮性細胞)において開放されるイオンチャンネルに主に依存する。

EPSPは一般に、陽イオン(特に、 Na^+ および K^+)への全身的に上昇した透過率による、膜の局所性脱分極から生じ、一方、IPSPは、主に小イオン(K^+ および Cl^- を含む)への透過率の上昇による膜興奮性の安定化または過分極の結果である。例えば、神経伝達物質アセチルコリンは、 Na^+ および K^+ のための透過チャンネルを開放することによって、骨格筋接合部において興奮させる。心臓細胞のような他のシナプスにおいては、アセチルコリンは、主に K^+ 伝導性の増加によって、抑制性になる。

本発明の化合物の生物学的効果は、アセチルコリン受容体の特定の亜類型の調節から生じる。従って、2つの受容体亜類型の違いを理解することが重要である。アセチルコリン受容体の2つの明確な亜科は、ニコチン性アセチルコリン受容体、およびムスカリン性アセチルコリン受容体として規定される(前記引用文献Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeuticsを参照)。

これらの受容体亜類型の反応は、2つの全く異なる種類の第二メッセンジャー系によって媒介される。ニコチン性アセチルコリン受容体が活性であるとき、反応は、ニューロン膜

10

20

30

40

50

を通過する特定の細胞外イオン（例えば、 Na^+ 、 K^+ 、および Ca^{++} ）の流動の増加である。これと対照的に、ムスカリン性アセチルコリン受容体の活性化は、Gタンパク質およびイノシトールリン酸のような複合分子を含有する細胞内系における変化に導く。従って、ニコチン性アセチルコリン受容体活性化の生物学的結果は、ムスカリン性受容体活性化の生物学的結果と識別される。同様に、ニコチン性アセチルコリン受容体の阻害は、ムスカリン性受容体阻害から生じる生物学的結果と識別されるさらに他の生物学的結果を生じる。

前記のように、化学シナプス伝達に影響を与える薬剤化合物を向かわせる2つの主要部位は、シナプス前神経終末およびシナプス後膜である。シナプス前部位に向かわされる薬剤の作用は、同じ分泌構造が放出した神経伝達物質に反応する細胞前受容体（即ち、自己受容体）によって、または他の神経伝達物質に反応するシナプス前受容体（即ち、異種受容体）によって、媒介される。シナプス後膜に向かわされる薬剤の作用は、内因性神経伝達物質の作用を模倣するか、または内因性神経伝達物質とシナプス後受容体との相互作用を阻害する。

シナプス後膜興奮性を調節する薬剤の典型的な例は、骨格筋上のニコチン性アセチルコリン依存性チャネル受容体と相互作用する神経筋阻止剤、例えば、クラーレのような競合（安定化）剤、またはスクシニルコリンのような脱分極剤である。

中枢神経系においては、シナプス後細胞は、それらに影響を与える多くの神経伝達物質を有する。このことは、所定の細胞を制御するのに必要な、化学シナプス伝達の正確な正味バランスを知ることを困難にしている。それにもかかわらず、ただ1つのシナプス前またはシナプス後受容体に選択的に影響を及ぼす化合物を設計することによって、全ての他のインプットの正味バランスを調節することが可能である。明らかに、CNS障害における化学シナプス伝達についてより深く理解すればするほど、そのような障害を治療する薬剤をより容易に設計することができる。

特定の神経伝達物質がCNSにおいてどのように作用するかを知ることによって、ある種のCNS活性薬剤によって治療することができる障害について推測することができる。例えば、ドーパミンは、ヒトおよび動物の中枢神経系における重要な神経伝達物質として、広く認識されている。ドーパミンの薬理学の多くの側面が、RothおよびElsworth, 「Biochemical Pharmacology of Midbrain Dopamine Neurons」, Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, F. E. Bloom および D. J. Kupfer Eds., Raven Press, NY, 1995, pp 227 - 243 に記載されている。パーキンソン病の患者は、黒質線状体経路のニューロンを含有するドーパミンが主に減少し、その結果、運動制御における大きな損失を生じる。ドーパミン欠乏をドーパミン疑似物で置き換える治療法、ならびにドーパミン放出を修正する薬理的物質および他の神経伝達物質を投与することが、治療的に有効であることが見出された（「Parkinson's Disease」, 前記引用文献 Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, pp. 1479 - 1484）。

重大であるが未だ十分に制御されていない疾患状態または行動モデルにおいて、1つまたはそれ以上が有用であることを期待して、新規および選択的神経伝達物質制御剤が今なお求められている。例えば、アルツハイマー病またはパーキンソン症候群に見られるような痴呆は、概して治療不可能な状態のままである。行動障害の注意欠乏障害（Attention-Deficit Disorder）（ADD）のように、慢性アルコール中毒症状およびニコチン中毒症状は、中枢神経系の側面に関わっている。これらの障害および関連する障害に特異的な薬剤は、数が少ないか、または存在しない。

ニューロンニコチン性受容体に対して選択的な（即ち、化学シナプス伝達を制御する）、コリン作動性リガンドとしての活性を有する化合物の、CNS活性剤としての有効性に関するより詳しい議論が、Gunnらの1995年15月5日付け米国特許第5472958号に見い出され、そこに開示の内容は参照により本発明に取り込まれる。

10

20

30

40

50

既存のアセチルコリンチャネルアゴニストは、前記の症状の治療において、治療的に最適ではない。例えば、そのような化合物は、好ましくない薬物動態（例えば、アレコリンおよびニコチン）、低い有効性および選択性の欠乏（例えば、ニコチン）、低い経口の生物学的利用能および耐性（例えば、ニコチン）を有する。さらに、他の薬剤は、低体温症、低歩行運動および振戦を含む多くの望ましくない中枢アゴニスト作用、ならびに縮瞳、流涙、排便および頻拍を含む末梢副作用を有する（Benowitzら、Nicotine Psychopharmacology, S. Wonnacott, M. A. H. Russell, & I. P. Stolerman, eds., Oxford University Press, Oxford, 1990, pp. 112 - 157; およびM. Davidsonら、Current Research in Alzheimer Therapy, E. GiacobiniおよびR. Becker, ed.; Taylor & Francis: New York, 1988; pp 333 - 336)。

10

鎮痛および低血圧活性を有する種々の複素環式2 - ピロリジニルオキシ置換化合物が、Schefflerら（米国特許第4643995号）およびTomiookara（Chem. Pharm. Bull, 38: 2133 - 5, 1990）によって開示されている。ある種の他の2 - ピリジルオキシ置換化合物が特に、鎮痛活性を有するものとして、Engelらの米国特許第4946836号に開示されている。

3位においてヘテロシクロオキシ基で置換されているピロリジンまたはアゼチジン成分を有する種々の他の化合物も開示されている（米国特許第4592866号（A. D. Cale）；第4705853号（A. D. Cale）；第4956359号（Taylorら）；および第5037841号（Schoehera））、および欧州特許出願第EP296560A2号（Sugimotoら）を参照）。

20

認識機能の強化に有効性を有するある種のニコチン関連化合物が、1994年1月11日付のLinによる米国特許第5278176号に開示されている。同様の機能を有する2 - (ニトロ)フェノキシ化合物も、1995年12月5日付けのGunnらによる米国特許第5472958号に開示されている。

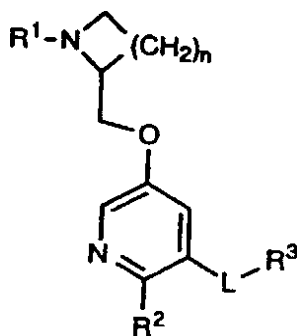
1994年4月28日公開のAbreoらのPCT特許出願第WO9408992号において、特に、非置換、またはBr、Cl、F、ヒドロキシル、C₁ - C₃アルキルまたはC₁ - C₃アルコキシのような基によってピリジン環上でモノ置換されている3 - ピリジルオキシ - ヘテロ複素環式化合物が開示されており、そのような化合物が認識機能の強化において有効性を有することも開示されている。

30

発明の要旨

本発明の主な実施態様によって、シナプス伝達を制御するのに有用な、選択性および有効なニューロンニコチン性コリン作動性化合物である、5 - 置換3 - ピリジルオキシメチル複素環式エーテル化合物の種類が提供される。

本発明の化合物は、式（I）：



40

によって示される化合物、または医薬的に許容されるその塩であり、式中nは1、2または3から選択される。

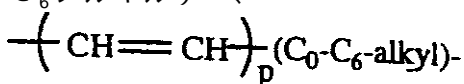
置換基R¹は、水素、アリル、および1 ~ 6個の炭素原子を有するアルキルから成る群から選択される。

R²は、水素、C₁ - C₃アルキル、フッ素、塩素、エテニル、およびフェニルから成る群

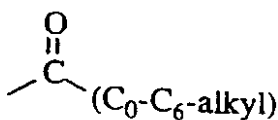
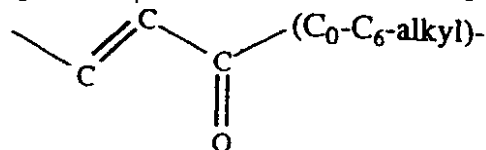
50

から選択される。

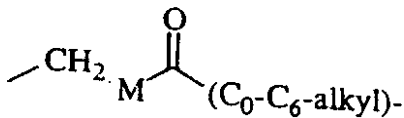
結合基 L は、不在、または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレン、 $-C-C-(C_0-C_6\text{-アルキル})-$ 、



[式中、p は 1 または 2 である。]



、及び

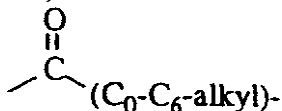


[式中、M は、 $-CH_2-$ および $-NH-$ から選択される。]

から成る群から選択される。

置換基 R^3 は、a) 水素、b) 1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、c) 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルケニル、d) 1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルキル、e) 1 ~ 6 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、f) 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ、g) アミノ、h) 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルアミノ、h') 窒素原子を介して L に結合しているアザサイクル (azacycle)、i) 2 個のアルキル基がそれぞれ 1 ~ 6 個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、j) フェニル、k) ナフチル、l) ピフェニル、m) フリル、n) チエニル、o) ピリジニル、p) ピラジニル、q) ピリダジニル、r) ピリミジニル、s) ピロリル、t) ピラゾリル、u) イミダゾリル、v) インドリル、w) チアゾリル、x) オキサゾリル、y) イソオキサゾリル、z) チアジアゾリル、aa) オキサジアゾリル、bb) キノリニル、cc) イソキノリニル、および cc) 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ、アルコキシおよびアルキル部分がそれぞれ 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、アルコキシ部分がそれぞれ 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルコキシル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルアミノ、カルボキシル、および 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルから成る群からそれぞれ選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されている前記 b) または j) ~ cc) のいずれか、から成る群から選択される。または、L - R_3 が、O - $CH_2 - R_4$ [R_4 は、 $CH_3OCH_2 -$ であるか、又は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ、アルコキシおよびアルキル部分がそれぞれ 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル、アルコキシ部分がそれぞれ 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルコキシル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルアミノ、カルボキシル、および 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルから成る群からそれぞれ選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよい前記 i) ~ bb) の置換基から選択される] であってもよい。

本発明の化合物中の種々の結合および置換基の前記規定は、下記の条件によって限定される：i) L が不在であるとき、 R^3 は、水素、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノではなく；ii) L が不在であり、 R^3 が水素であるとき、 R^2 は、エテニル、非置換フェニル、および前記 bb) に規定されるように置換されているフェニルから選択され；iii) L がアルキレンであるとき、 R^3 は、水素またはアルキルではなく；iv) L が



10

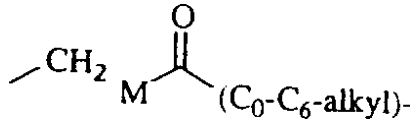
20

30

40

50

であるとき、 R^3 は、1～8個の炭素原子を有するアルキル、前記に規定されるh')、i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p)、q)、b b)およびc c)、ならびに前記d d)に規定されるように置換されているi)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p)、q)、b b)およびc c)のいずれかから選択される炭素環式アリールまたは複素環式アリール環から選択され；v) Lが



であり、Mが $-\text{CH}_2-$ であるとき、 R^3 は、水素ではなく；および、v i)前記f)～y)は、前記z)に規定されるように、アルキルアミノ、カルボキシル、またはアルコキシカルボニル置換基の1つのみで置換されていてもよい。

10

発明の詳細な説明

本発明の1つの実施態様において、nが1である式(I)の、置換アゼチジン化合物の種類が提供される。

本発明の他の実施態様において、nが2である式(I)の、置換ピロリジン化合物の種類が提供される。

本発明のさらに他の実施態様において、nが3である式(I)の、置換ピペリジン化合物の種類が提供される。

本発明の代表的な置換アゼチジン化合物は、下記のものを含むが、それらに限定されるわけではない；

20

5 - フェニル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - フェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (1 - ヘキシニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

30

5 - (1 - オクチニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (1 - オクチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

40

5 - (3 - チエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - ((N - ベンゾイルアミノ) メチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (N - ベンゾイルアミノ) メチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (アセタミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

5 - (6 - クロロヘキササンアミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン；

50

5 - (3 - フェニルプロピオンアミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (6 - クロロベンズアミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - ヘキサノイル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (3 - キノリノイル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (3 - ニコチノイル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (5 - ピリジニルカルボニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (5 - カルボキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - (2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (5 - ホルミル - 3 - ピリジニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 3 - (2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン ; および

5 - (4 - ニトロ - 4 - ビフェニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン。

本発明の代表的な置換ピロリジン化合物は、下記のものを含むが、それらに限定されるわけではない :

5 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (1 - ナフタレニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - ヘキシニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - フラニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - チエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (3 - ピリジル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (1 - デシニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - アセチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - ヘキシル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (5 - シアノ - 1 - ペンチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - (メトキシカルボニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - (メトキシカルボニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

10

20

30

40

50

- 5 - (5 - フェニル - 1 - ペンチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニル
 メトキシ) ピリジン ;
- 5 - トランス - (2 - フェニルエテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニ
 ルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (1 - ピロリジニルカルボニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメ
 トキシ) ピリジン ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - フェニルエチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
 ピリジン ;
- 5 - (3 - オキソ - 1 - ヘキセニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメ
 トキシ) ピリジン ; 10
- 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピ
 リジン ;
- 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピ
 リジン ;
- 5 - メトキシカルボニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリ
 ジン ;
- 5 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ヘキシニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニ
 ルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニル
 メトキシ) ピリジン ; 20
- 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) -
 ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - ナフタレニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピ
 リジン ;
- 5 - アセチル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニ
 ルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (3 - ピリジニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリ
 ジン ; 30
- 5 - (3 - キノリニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリ
 ジン ;
- 5 - (1 - メチル - 2 - インドリル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメ
 トキシ) ピリジン ;
- 5 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S)
 - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
 ピリジン ;
- 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメ
 トキシ) ピリジン ; 40
- 5 - (2 - フェニルエチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ
) ピリジン ;
- 5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
 ピリジン ;
- 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジ
 ニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
 ピリジン ;
- 5 - (2 - ホルミルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ
) ピリジン ; 50

- 5 - (2 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
 ピリジン ;
- 5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリ
 ジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (3 , 3 - ジメチルブチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメト
 キシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリ
 ジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (1 - オクチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリ
 ジン ; 10
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S)
 - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - フェニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - フェニル - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - ピリジン ;
- 5 - フェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) -
 ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピ
 リジン ;
- 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ; 20
- 5 , 6 - ジフェニル - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 , 6 - ジフェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン
 ;
- 5 - (3 - アミノフェニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ)
 ピリジン ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - クロロ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R)
 - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) -
 ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 30
 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (1 - オクチニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリ
 ジン ;
- 5 - (1 - オクチニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメ
 トキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニ
 ルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R)
 - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - 40
 ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - チエニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジ
 ン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ)
 ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピ
 リジン ;
- 5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - フェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ; 50

5 - (ホルムアミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - ((N - メトキシカルボニルアミノ) メチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (3 - ニトロベンズアミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - ((N - 2 - ピロリカルボニルアミノ) メチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - ナフトイル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

10

5 - (4 - メチル - 1 - ナフトイル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (3 - プリダジンカルボニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - チオフェンカルボニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - (5 - カルボメトキシピリジニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - (5 - プロモピリジニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

20

5 - (2 - (6 - アミノ - 5 - プロモピリジニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - (5 - プロモ - 6 - メチルアミノピリジニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (5 - ヒドロキシメチル - 3 - ピリジニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2, 4 - ジメトキシ - 5 - プリミジニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (4 - メチル - 3 - チエニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

30

5 - (4 - ヒドロキシメチル - 5 - カルボメトキシ - 3 - チエニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (4 - メトキシメトキシ - 5 - カルボメトキシ - 3 - チエニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - (4 - メチル - 3 - フェニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - (4 - メトキシ - 3 - フェニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (2 - (4 - トリフルオロメチル - 3 - フェニル) エチル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

40

5 - (4' - フルオロ - 4 - ビフェニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ; および

5 - (4' - メチル - 4 - ビフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ; または

医薬的に許容されるそれらの塩。

本発明の代表的な置換ピペリジン化合物は、下記のを包含するが、それらに限定されるわけではない :

5 - (フラミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン ;

5 - (ニコチンアミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピペリジニルメトキシ)

50

-) ピリジン ;
- 5 - (5 - ニトロ - 2 - フラミドメチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ((N - 2 - プラジンカルボニルアミノ) メチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - フェニルアセチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (2 - クロロ - 3 - チエニル) - 3 - (2 - (R) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン ; および
- 5 - (2 - シアノ - 3 - チエニル) - 3 - (2 - (S) - ピペリジニルメトキシ) ピリジン ; または医薬的に許容されるそれらの塩。
- 本発明は下記のものから選択される化合物をも包含する :
- 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - (1 - オクチニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (1 - オクチニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (1 - オクチニル) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (1 - オクチニル) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (3 - ピリジル) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン ;
- 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン ;
- 5 - オクチニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) ピリジン ;
- 5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - エテニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - エテニル - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;

- 6 - クロロ - 5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシル) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシル) ピリジン ;
- 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシル) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシル) - 5 - ピリミジニルピリジン ;
- 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシル) - 5 - (5 - ピリミジニル) ピリジン ; 10
- 6 - エテニル - 5 - メチル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシル) ピリジン ;
- 6 - エテニル - 5 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシル) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - エテニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 , 6 - ジエテニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - (エチニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 6 - クロロ - 5 - エチニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ; 20
- 5 - メトキシエトキシ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン ;
- 5 - メトキシエトキシ - 3 - (1 - メチル - (2 S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン
- 5 - アリル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシル) ピリジン ;
- 5 - アリル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシル) ピリジン ;
- 5 - アリル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシル) ピリジン ;
- 5 - アリル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシル) ピリジン ;
- 5 - アリル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシル) ピリジン ; および医薬的に許容されるそれらの塩またはプロドラッグ。
- 本発明は下記のものにも関する : 30
- 下記のものから成る群から選択される中間化合物 :
- 3 - (1 - B o c - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン ;
- 3 - (2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) ピリジン ;
- 3 - (1 - B o c - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン ;
- 3 - (2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) ピリジン ; 40
- 3 - (1 - B o c - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン ;
- 3 - (2 - (S) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - B o c - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ;
- 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン ; 50

ン；

3 - (1 - B o c - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン；

5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン；

5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン；

3 - (1 - B o c - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン；

5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン；

5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジンメトキシ) ピリジン；および、

下記のものから成る群から選択される中間化合物にも関する：

3 - (1 - B o c - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン；

3 - (2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン；

5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) ピリジン；

3 - (1 - B o c - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン；

3 - (2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン；

5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) ピリジン；

3 - (1 - B o c - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン；

3 - (2 - (R) - アゼチジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン；

5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジンメトキシ) ピリジン；

5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - B o c - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン；

5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン；

5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン；

3 - (1 - B o c - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン；

5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン；

5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン；

3 - (1 - B o c - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン；

5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン；

5 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジンメトキシ) ピリジン。

本発明は、請求項1の式(I)の化合物の調製のために、式(I) [式中、 R^1 は、水素、1～6個の炭素原子を有するアルキル、または窒素保護基であり、 n は、1、2または3であり、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、または $C_1 - C_3$ アルキルであり、 L は、不在であり、 R_3 は、ブロモまたはヨードである。] の化合物を使用する方法にも関する。本発明はさらに、下記のことを含んで成る請求項1の式(I)の化合物の製造方法にも関する：

(a) 式(I) [式中、 R^1 は、水素、1～6個の炭素原子を有するアルキル、または窒素保護基であり、 n は、1、2または3であり、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、ま

10

20

30

40

50

たは $C_1 - C_3$ アルキルであり、L は、不在であり、 R_3 は、プロモまたはヨードである。
] の化合物を調製し；

(b) 式 (I) [式中、 R^1 は、水素、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、または窒素保護基であり、n は、1、2 または 3 であり、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、または $C_1 - C_3$ アルキルであり、L は、不在であり、 R_3 は、プロモまたはヨードである。
] の化合物を、

- (i) アルケン、ジエン、アルキン、または一酸化炭素及び $C_1 - C_3$ アルコール；
- (i i) アリールボロン酸；
- (i i i) アルケニル錫またはアルキルグリニャール試薬；
- (i v) 金属シアン化物；

と反応させて、工程 (i) の場合は、 LR_3 が、アルケン、ジエン、アルキン、またはアルコキシカルボニルである式 (I) の化合物；または、工程 (i i) の場合は、 LR_3 がアリール基である式 (I) の化合物；または、工程 (i i i) の場合は、 LR_3 がアルケニルまたはアルキル基である式 (I) の化合物；または、工程 (i v) の場合は、 LR_3 がシアノ基である式 (I) の化合物を形成し、これを中間体として使用して、式 (I) [式中、L はカルボニルであり、 R_3 は、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、前記の h)、i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p)、q)、b b)、および c c)、または前記 d d) に規定されるように任意に置換された i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p)、q)、b b) および c c) のいずれかから選択される。] の化合物を形成するか、または式 (I) [式中、L は $-CH_2NHC(=O)-$ ($C_0 - C_6$ アルキル) - であり、 R_3 は請求項 1 に記載の (a) ~ (d d) から選択される。] の化合物を形成する。

本発明は、式 (I) [式中、 R^1 は、水素、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、または窒素保護基であり、n は、1、2 または 3 であり、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、または $C_1 - C_3$ アルキルであり、L は不在であり、 R_3 は、プロモまたはヨードである。
] の中間化合物が、前記中間化合物から選択される、請求項 1 3 に記載の方法にも関する。

定義

本明細書において使用される「 $C_1 - C_3$ アルキル」および「1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル」という用語は、1 ~ 3 個の炭素原子を有する飽和、直鎖または分岐鎖炭化水素から 1 個の水素原子を除去することによって誘導される一価の基を意味する。 $C_1 - C_3$ アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルを包含する。

本明細書において使用される「 $C_1 - C_6$ アルキル」および「1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する飽和、直鎖または分岐鎖炭化水素から 1 個の水素原子を除去することによって誘導される一価の基を意味する。 $C_1 - C_6$ アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、t - ブチル、ネオペンチル、n - ヘキシルを包含するが、それらに限定されるわけではない。

本明細書において使用される「 $C_1 - C_8$ アルキル」および「1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する飽和、直鎖または分岐鎖炭化水素から 1 個の水素原子を除去することによって誘導される一価の基を意味する。 $C_1 - C_8$ アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、t - ブチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、n - オクチル、2 - オクチル等を包含するが、それらに限定されるわけではない。

本明細書において使用される「 $C_2 - C_6$ アルケニル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子および 1 つの二重結合を有する直鎖または分岐鎖炭化水素から 1 個の水素原子を除去することによって誘導される一価の基を意味する。 $C_2 - C_6$ アルケニル基の例は、エテニル、3 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - プロペニル、ヘキサ - 2 - エン - 1 - イル等を包含する。

「ハロアルキル」という用語は、1 個またはそれ以上のハロゲン原子によって置換されている前記のように定義されるアルキル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、クロロ

10

20

30

40

50

エチル、プロモブチル等を包含する。

本明細書において使用される「 $C_1 - C_6$ アルコキシ」および「1～6個の炭素原子を有するアルコキシ」という用語は、酸素原子を介して母分子部分に結合している前記のように定義されるアルキル基を意味する。 $C_1 - C_6$ アルコキシの例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 t -ブトキシ、ネオペントキシ、および n -ヘキサオキシを包含するが、それらに限定されるわけではない。

1つまたはそれ以上の不斉中心が、本発明の化合物に存在する場合もある。特に記載のない限り、本発明は種々の立体異性体またはそれらの混合物を包含する。

本明細書に使用される「医薬的に許容される塩」という用語は、信頼できる医学的判断の範囲において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを示さず、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適し、および、妥当な利益/危険性比率に釣り合った塩を意味する。医薬的に許容される塩は、当分野において既知である。例えば、S. M. Bergerらは、J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977)において、医薬的に許容される塩について詳細に記載しており、そこに記載の内容は参照により本明細書に取り込まれる。塩は、本発明の化合物の最終単離および精製の間系中において調製することもでき、または遊離塩基官能基と適切な有機酸とを反応させることによって別に調製することができる。医薬的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、燐酸、硫酸および過塩素酸のような無機酸、または酢酸、蔞酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、琥珀酸、およびマロン酸のような有機酸を使用して、またはイオン交換のような当分野で使用される他の方法を用いて形成されるアミノ基の塩である。他の医薬的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンフルホン酸塩、安息香酸塩、二硫酸塩、硼酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロ燐酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、沃化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホネート、ラクチオン酸塩、乳酸、ラウリン酸塩、硫酸ラウリル、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホネート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、蔞酸塩、パルミチン酸塩、パモエート、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオネート、燐酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、 p -トルエンスルホネート、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等を包含する。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を包含する。他の医薬的に許容される塩は、適していれば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、燐酸塩、硝酸塩、スルホン酸低級アルキル、およびスルホン酸アリアルのような対イオンを使用して形成される、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミン陽イオンを包含する。

「プロドラッグ」という用語は、例えば血液中の加水分解によって、生体内で急速に変換されて、式(I)の母化合物を生成する化合物を意味する。T. HiguchiおよびV. Stellaは、Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, A. C. S. Symposium Series, American Chemical Society (1975)において、プロドラッグの概念について詳細に記載している。カルボキシル基を含有する化合物のプロドラッグとして有用なエステルの例が、Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application, pp 14-21, E. B. Roche編集、Pergamon Press (1987)に見い出される。

「プロドラッグエステル基」という用語は、生理学的条件下において加水分解されるいくつかのエステル形成基のいずれかを意味する。プロドラッグエステル基の例は、ピボイルオキシメチル、アセトキシメチル、フタリジル、インダニル、およびメトキシメチル、ならびに当分野において既知の他のそのような基を包含する。

本明細書において使用される「医薬的に許容されるエステル」という用語は、生体内で加

10

20

30

40

50

水分解するエステルを意味し、ヒトの体内で容易に分解して、原化合物またはその塩を生じるものを包含する。好適なエステル基は、例えば、医薬的に許容される脂肪族カルボン酸、特に、アルキルまたはアルケニル成分がそれぞれ6個以下の炭素原子を有するのが好都合であるアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸、およびアルカンジオイックアシッド(alkanedioic acid)から誘導されるものを包含する。特定のエステルの例は、蟻酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステル、およびコハク酸エチルを包含する。

本発明の医薬組成物は、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体と共に処方される、治療的に有効な量の本発明の化合物を含んで成る。本明細書において使用される「医薬的に許容される担体」という用語は、非毒性、不活性の、固体、半固体または液体の、充填剤、希釈剤、封入材料、または配合助剤を意味する。医薬的に許容される担体として機能することができる物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコースおよびスクロースのような糖；コーンスターチおよびポテトスターチのような澱粉；セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびセルロースアセテートのようなその誘導體；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオ脂および坐薬ワックスのような賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油のような油；プロピレングリコールのようなグリコール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルのようなエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含有しない水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；および燐酸緩衝液；ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムのような他の非毒性相溶性潤滑剤であり、ならびに着色料、放出剤、被覆剤、甘味料、風味料、香料、防腐剤および酸化防止剤も、処方者の判断によって組成物中に存在させてもよい。本発明の医薬組成物は、ヒトおよび他の動物に、経口、直腸、非経口、槽内、腔内、腹膜内、局所(散剤、軟膏、または滴剤として)、口内、あるいは経口または鼻腔スプレーとして、投与することができる。

経口投与のための液体投与形態は、医薬的に許容される、乳剤、ミクロ乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤を包含する。活性化化合物に加えて、液体投与形態は、例えば水または他の溶媒のような当分野で一般に使用される不活性希釈剤、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルミアミド、油(特に、綿実油、アメリカホドイモ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物を含有してもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、風味料、および香料のようなアジュバントを含有することもできる。

注射製剤、例えば、滅菌注射水性または油性懸濁剤は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、既知の方法によって製剤化することができる。滅菌注射製剤は、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液のような、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の、滅菌注射液剤、懸濁剤、または乳剤であってもよい。使用することができる許容される賦形剤および溶媒は、水、リンゲル液、U.S.P.、および塩化ナトリウム等張溶液である。さらに、滅菌、固定油が通常、溶媒または懸濁媒体として使用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを包含するどのような種類の固定油も使用することができる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸も注射製剤で使用される。

注射製剤は、例えば、バクテリア保持フィルターによって濾過することによって、または使用前に滅菌水または他の滅菌注射媒体に溶解または分散することができる滅菌固形組成物の形態の滅菌剤を組込むことによって、滅菌することができる。

薬剤の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射による薬剤の吸収を遅らせることが望ましい場合が多い。これは、低い水溶性を有する結晶質または非晶質物質の液体懸濁液を使用することによって達成される。従って、薬剤の吸収速度は、その溶解速度に依存し

10

20

30

40

50

、次に、結晶の大きさおよび結晶形態に依存する。または、非経口投与薬剤形態の遅延吸収は、薬剤を油賦形剤に溶解または懸濁することによって達成される。注射デポー形態は、ポリアクチド - ポリグリコリドのような生分解性ポリマー中に薬剤のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって製造される。薬剤対ポリマーの比率、および使用される特定のポリマーの性質に依存して、薬剤放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)を包含する。デポー注射製剤は、体組織と相溶性のリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬剤を閉じこめることによって調製することもできる。

直腸または腔内投与の組成物は好ましくは、環境温度において固体であるが、体内温度において液体であり、従って、直腸または腔内で溶解して活性化化合物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐薬ワックスのような、適切な非刺激性賦形剤または担体と、本発明の化合物とを混合することによって調製することができる坐薬である。

経口投与のための固体投与形態は、カプセル、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤を包含する。そのような固体投与形態においては、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二石灰(dicalcium phosphate)のような少なくとも1つの不活性の医薬的に許容される賦形剤または担体、及び/又は、a)澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および珪酸のような充填剤または増量剤、b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアラビアゴムのような結合剤、c)グリセロールのような保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ポテトまたはタピオカスターチ、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸ナトリウムのような崩壊剤、e)パラフィンのような溶解遅延剤、f)第四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤、g)例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートのような潤滑剤、h)カオリンおよびベントナイトクレーのような吸収剤、およびi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物のような潤滑剤と、活性化化合物とが混合される。カプセル、錠剤、および丸剤の場合は、投与形態が、緩衝剤を含有してもよい。

同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用して、軟質または硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒剤の固体投与形態は、皮膜およびシェル、例えば、脂溶性皮膜および医薬製剤分野において既知の他の被膜を用いて調製することができる。それらは任意に乳白剤を含有してもよく、および、任意に遅延した方法で、有効成分を腸管の所定部分だけに、または選択的に放出する組成物であってもよい。使用することができる埋封組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを包含する。

同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用して、軟質または硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

活性化化合物を、1種類またはそれ以上の前記賦形剤を使用して、マイクロカプセル封入形態にすることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒剤の固体投与形態は、皮膜およびシェル、例えば、脂溶性被膜、放出制御皮膜、および医薬製剤分野において既知の他の皮膜を使用して調製することができる。そのような固体投与形態においては、活性化化合物を、スクロース、ラクトース、または澱粉のような少なくとも1つの不活性希釈剤と混合してもよい。そのような投与形態は通常、不活性希釈剤以外の追加物質、例えば、錠剤潤滑剤、およびステアリン酸マグネシウムおよび微晶質セルロースのような他の錠剤補助剤を含んで成ってもよい。カプセル、錠剤、および丸剤の場合は、投与形態が緩衝剤を含んで成ってもよい。それらは任意に、乳白剤を含有してもよく、および、任意に遅延した方法で、有効成分を腸管の所定部分だけに、または選択的に放出する組成物であってもよい。使用することができる埋封組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを包含する。

10

20

30

40

50

本発明の化合物の局所または経皮投与のための投与形態は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、液剤、スプレー、吸入剤、またはパッチを包含する。活性化化合物が、滅菌条件下において、医薬的に許容される担体および必要とされる防腐剤、または必要であれば緩衝剤と混合される。眼用製剤、耳用滴剤、眼用軟膏、散剤、および液剤も、本発明の範囲に含まれるものとする。

軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルは、本発明の活性化化合物に加えて、動物性および植物性油脂、油、ワックス、パラフィン、澱粉、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、珪酸、タルク、および酸化亜鉛、またはそれらの混合物のような賦形剤を含有することができる。

散剤およびスプレーは、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、珪酸、水酸化アルミニウム、珪酸カルシウム、およびポリアミドパウダー、またはこれらの物質の混合物のような、賦形剤を含有することができる。スプレーはさらに、クロロヒドロイドロカーボンを適当な推進剤として含んでよい。

経皮パッチは、体への化合物の制御された送達を提供するという付加的な利点を有する。そのような投与形態は、適切な媒体中に化合物を溶解または分散することによって製造することができる。吸収促進剤を、皮膚を通過する化合物の流動を増加させるために使用することができる。速度制御膜を与えることによって、または化合物をポリマーマトリックスまたはゲル中に分散させることによって、速度を制御することができる。

本発明の治療方法によれば、ヒトまたは下等動物におけるシナプス伝達における障害が、所望の結果を得るのに必要な量および期間において、治療的有効量の本発明の化合物を患者に投与することによって、治療または予防される。本発明の化合物の「治療的有効量」とは、医学的治療に適用しうる妥当な利益/危険性の比率における、シナプス伝達の障害を治療するのに十分な量の化合物を意味する。しかし、本発明の化合物および組成物の合計一日用量は、担当医によって、信頼できる医学的判断の範囲内で決められる。特定の患者に対する特定の治療有効投与量レベルは、治療される障害および障害の程度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物：患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路、および排出率；治療期間；使用される特定の化合物と組み合わせ、または同時に使用される薬剤；および医学分野において既知の要素、を包含する種々の要素に依存する。

単一または分割用量において、ヒトまたは他の哺乳動物に投与される本発明の化合物の合計一日用量は、例えば、0.001~50 mg/kg体重、通常は、0.01~25 mg/kg体重である。単一用量組成物は、そのような量またはその約数を含んで、一日用量を構成する。一般に、本発明の治療法は、そのような治療を必要とする患者に、本発明の化合物約1 mg~約1000 mg/日を、単一または複数用量において投与することを含んで成る。

略語

下記の反応図式および実施例の記載に使用される略語は、下記の通りである：BOCは、t-ブチルオキシカルボニルであり；CBZは、ベンジルオキシカルボニルであり；DEADは、ジエチルアゾジカルボキシレートであり；DMFは、ジメチルホルムアミドであり；DPPAは、ジフェニルホスホリルアジドであり；EDCは、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドHClであり；Et₂Oは、ジエチルエーテルであり；EtOAcは、エチルアセテートであり；MeOHは、メタノールであり；NaN(TMS)₂は、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドであり；HMMOは、N-メチルモルホリンN-オキシドであり；(Ph)₃は、トリフェニルであり；TEAは、トリエチルアミンであり；THFは、テトラヒドロフランであり；TFAは、トリフルオロ酢酸であり；TPPは、トリフェニルホスフィンであり；他の略語は、J. Org. Chem. 1996, 62, 22Aに見い出される。

合成法

本発明の化合物および方法は、本発明の化合物を調製する方法を例示する下記合成反応図式を用いて、よりよく理解されるであろう。基n、R¹、R²、R³、R⁴は、特に記載のな

10

20

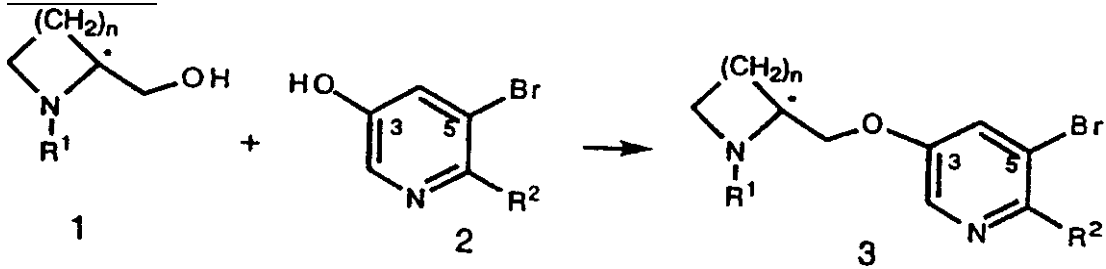
30

40

50

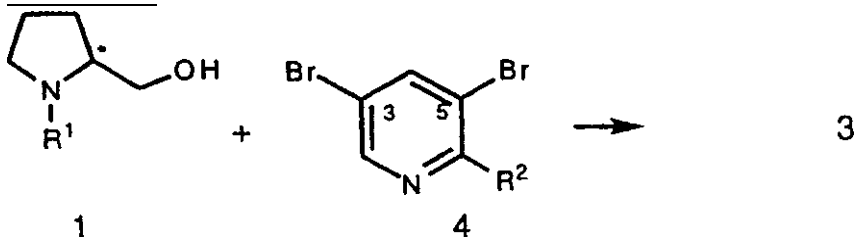
い限り、前記と同意義である。

反応図式 1



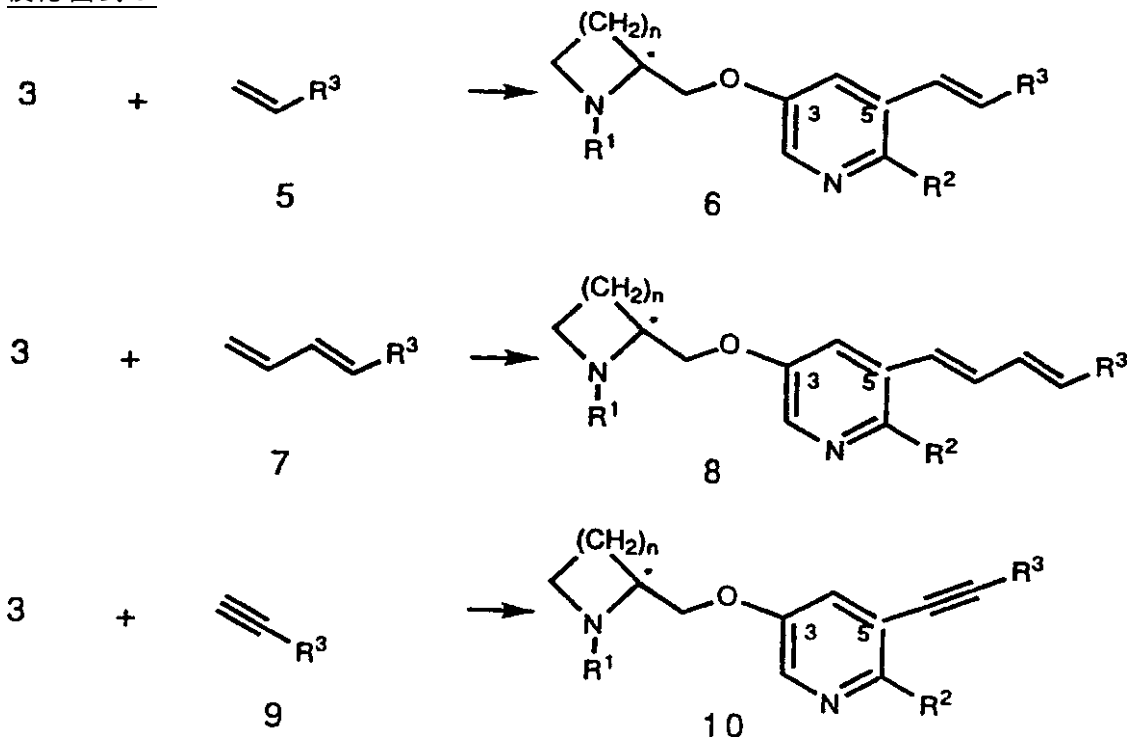
反応図式 1 によれば、トリフェニルホスフィンおよび DEAD の存在下、ミツノブ反応条件 (Synthesis, 1981: 1 を参照) 下に、アルコール化合物 (1) [式中、 n は 1 ~ 3 であり、 R^1 は、アリルまたは C_1 - C_6 アルキルあるいは BOC または CBZ のような保護基である。] を、3 - ヒドロキシピリジン化合物 (2) [式中、 R^2 は、H、F または Cl である。] と反応させて、5 - プロモピルジエーテル化合物 (3) を形成することによって、前記式 (I) の化合物の中間化合物が調製される。

反応図式 2



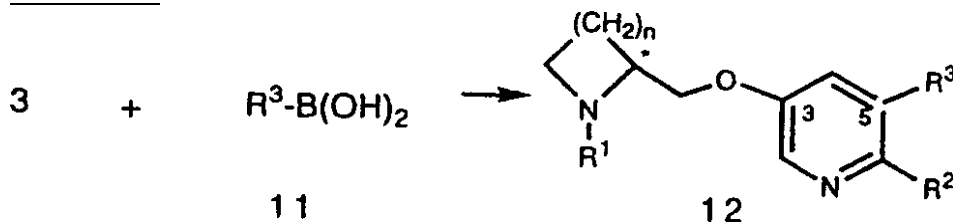
または、反応図式 2 によれば、アルキルリチウム化合物のような強塩基、Na または Li のようなアルカリ金属、または NaH または KH のようなアルカリ金属ハロゲン化物の存在下、THF、DMSO または DMF のような非プロトン溶媒中、無水条件および不活性雰囲気下、室温 ~ 120 の温度において、ピロロジンメタノール化合物 (1) を、3, 5 - ジブromoピリジン化合物 (4) [式中、 R^2 は H またはフェニルである。] と反応させることによって、選択された中間ピロリジン化合物 (3) [式中、 R^1 は、アリルまたは C_1 - C_6 アルキルあるいは t -BOC または CBZ のような保護基である。] を調製することができる。

反応図式 3



反応図式 3 によれば、弱塩基条件下、還流温度において、有機または水性溶媒中で、パラジウム (I I) 触媒で処理することによって、中間化合物 (3) [式中、 R^1 は、アリルまたは $C_1 - C_6$ アルキルあるいは $t - BOC$ または CBZ のような保護基である。] を、不飽和化合物 (5)、(7) または (9) と反応させて、式 (I) の特定のまたは保護された化合物である化合物 (6)、(8) または (10) をそれぞれ得る。化合物 (5) は、還流トルエン中、化合物 $R^3 - CHO$ [R^3 は前記と同意義である。] を、(フェニル) $_3P = CH_2$ と反応させることによって調製することができる。化合物 (7) は、還流トルエン中、化合物 $R^3 - CHO$ [R^3 は前記と同意義である。] を $(Ph)_3P = CH - CHO$ と反応させて $R^3 - CH = CH - CHO$ を得、次に、還流トルエン中、 $R^3 - CH = CH - CHO$ を $(Ph)_3P = CH_2$ と反応させることによって、調製することができる。化合物 (9) は、 $R^3 - CHO$ [R^3 は前記と同意義である。] を CBR_4 および $P(Ph)_3$ と反応させて $R^3 - CH = CBr_2$ を得、次に、 $R^3 - CH = CBr_2$ を 2 当量の $n - ブチルリチウム$ と反応させ、次に H^+ で処理することによって、調製することができる。または、式 (I) [式中、 L はカルボニルであり、 R_3 は $C_1 - C_3$ アルコキシである。] の化合物が、パラジウム (I I) 触媒の存在下、トリエチルアミンのような弱塩基の存在下に、式 (3) の化合物を、一酸化炭素および $C_1 - C_3$ アルコールと反応させることによって調製される。得られるエステルを次に、環状第二級アミン、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、またはピペラジンと反応させて、式 (I) [式中、 L はカルボニルであり、 R_3 は、窒素原子を介してカルボニルに結合しているアザ環式基である。] の化合物を得る。 R^1 が $t - BOC$ または CBZ のような保護基である場合、式 (I) の所望化合物を得るために、これらの基を除去する既知の標準条件下においてそれを除去しなければならない。 R^1 がアリルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである場合に、保護基 R^1 が除去された後に、この基を化合物中に配置するのが望ましい場合もある。 R^1 がアリルである場合、これは、トリエチルアミンのような弱塩基の存在下に、非保護窒素原子を塩化アリルと反応させることによって行うことができる。 R^1 が $C_1 - C_6$ アルキルである場合、これは、例えば、 $NaCNBH_3$ の存在下に、非保護窒素原子を、適切なアルデヒドと反応させることによって行うことができる。

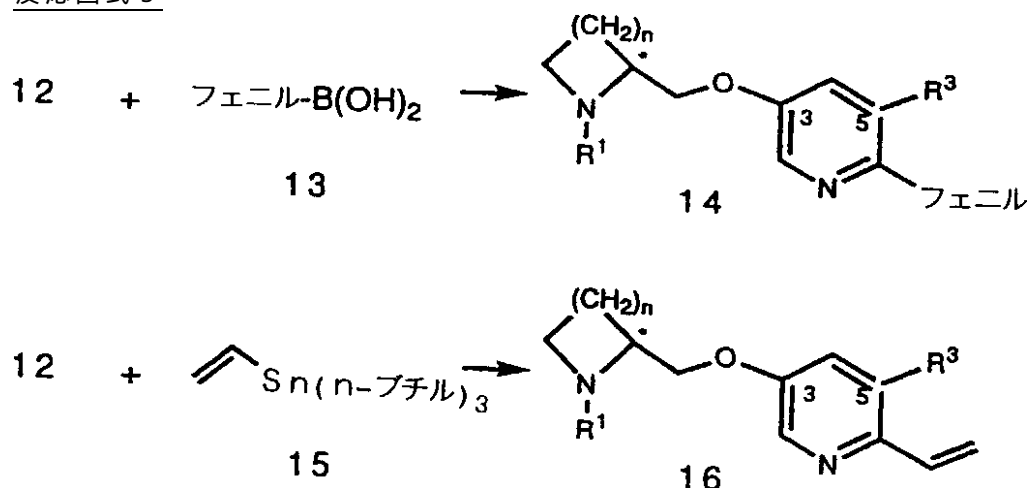
反応図式 4



反応図式 4 によれば、 $Pd(0)$ の存在下、スズキ反応の条件下、例えば、 $NaHCO_3$ のような弱塩基の存在下、およびトルエン、ベンゼン、または CH_2Cl_2 のような非プロトン溶媒中、還流温度において、中間化合物 (3) [式中、 R^1 はアリルまたは $C_1 - C_6$ アルキル、あるいは $t - BOC$ または CBZ のような保護基である。] を、好適な硝酸 (boronic acid) 化合物 (11) [式中、 R^3 は、前記 (I) の選択 (a) ~ (1) と同意義である。] と反応させて、化合物 (12) [式中、 R^3 は前記と同意義である。] を得て、式 (I) の特定の化合物を調製する。選択的方法においては、化合物 (11) を、 $R^3Sn(n-Bu)_3$ と置き換えることもでき、または化合物 (11) およびパラジウム触媒を、 R^3MgX 化合物および $Ni(dppp)_2Cl_2$ 触媒と置き換えて、化合物 (12) を得ることもできる。 R^1 が $t - BOC$ または CBZ のような保護基である場合、式 (I) の所望化合物を得るために、これらの基を除去する既知の標準条件下においてそれを除去しなければならない。 R^1 がアリルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである場合に、保護基 R^1 が除去された後に、この基を化合物中に配置するのが望ましい場合もある。 R^1 がアリルである場合、これは、トリエチルアミンのような弱塩基の存在下に、非保護窒素原子を塩化アリルと反応させることによって行うことができる。 R^1 が $C_1 - C_6$ アルキルである場合、これは、例えば、 $NaCNBH_3$ の存在下に、非保護窒素原子を、

適切なアルデヒドと反応させることによって行うことができる。

反応図式 5



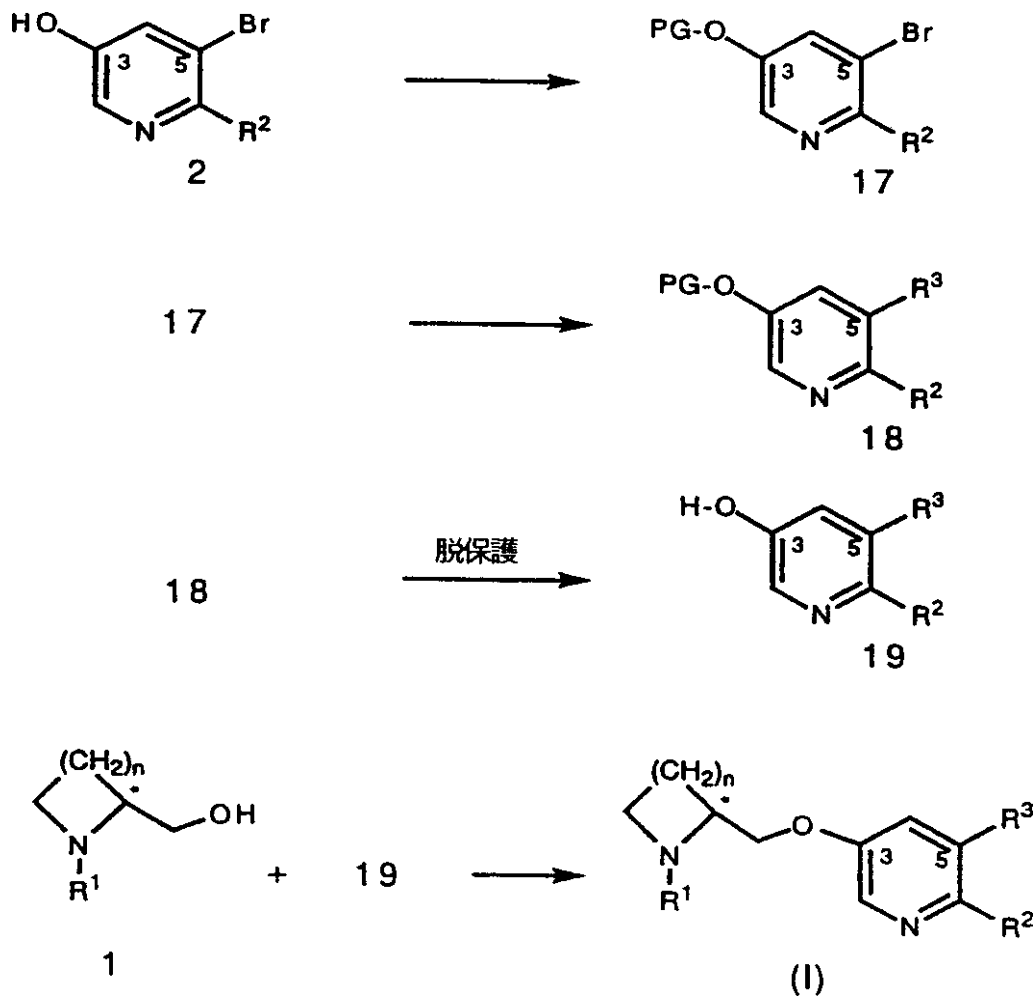
反応図式 5 によれば、 R^2 がエチル、フェニルまたは置換フェニルである式 (I) の化合物が調製される。Pd(0) の存在下、スズキ反応の条件下、例えば、 NaHCO_3 のような弱塩基の存在下、およびトルエン、ベンゼン、または CH_2Cl_2 のような非プロトン溶媒中、還流温度において、 R^2 がクロロである出発化合物 (12) をフェニル硼酸 (phenylboronic acid) (13) と反応させて、化合物 (14) を得る。Pb(0) の存在下、Stille 反応条件下、 R^2 がクロロである出発化合物 (12) をビニル - $\text{Sn}(\text{n-ブチル})_3$ (15) と反応させて、化合物 (16) を得る。 R^1 が t-BOC または CBZ のような保護基である場合、式 (I) の所望化合物を得るために、これらの基を除去する既知の標準条件下においてそれを除去しなければならない。 R^1 がアリルまたは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである場合に、保護基 R^1 が除去された後に、この基を化合物中に配置するのが望ましい場合もある。 R^1 がアリルである場合、これは、トリエチルアミンのような弱塩基の存在下に、非保護窒素原子を塩化アリルと反応させることによって行うことができる。 R^1 が $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである場合、これは、例えば、 NaCNBH_3 の存在下に、非保護窒素原子を、適切なアルデヒドと反応させることによって行うことができる。

反応図式 6

10

20

30



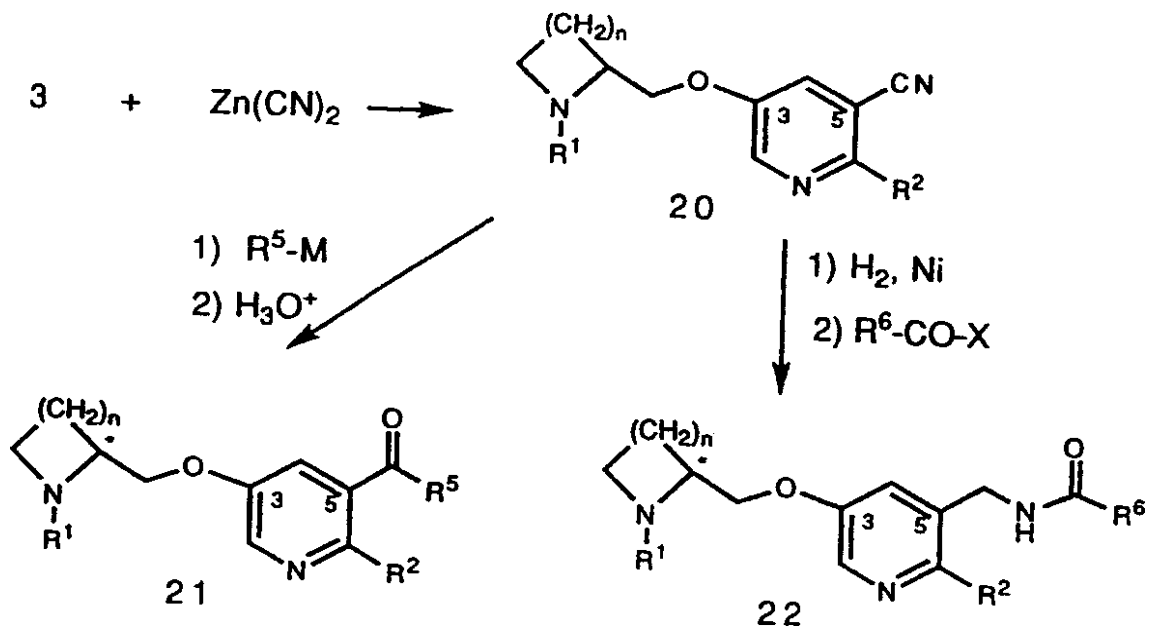
反応図式 6 において、本発明の所望化合物の選択的調製方法が示される。反応図式 1 および 3 においては、複素環およびピリジン成分が初めに結合され、反応図式 4 および 5 によって R^3 基が付加されるが、反応図式 6 は、結合前の R^3 基の配置を可能にする。従って、化合物 (2) を、トリアルキシルまたはベンジルクロリドのような適切な試薬で処理して、それぞれトリアルキシルまたはベンジルのような保護基 PG でヒドロキシル基を保護して、化合物 (17) を得る。次に、化合物 (17) を、反応図式 4 および 5 に記載のような適切な試薬と反応させて、 R^2 および R^3 において所望される置換基を有する化合物 (18) を得る。その後の標準法による (18) の脱保護によって (19) を得、次にこれを反応図式 1 の方法によって化合物 (1) と結合させて、式 (I) の所望化合物を得る。

反応図式 7

10

20

30



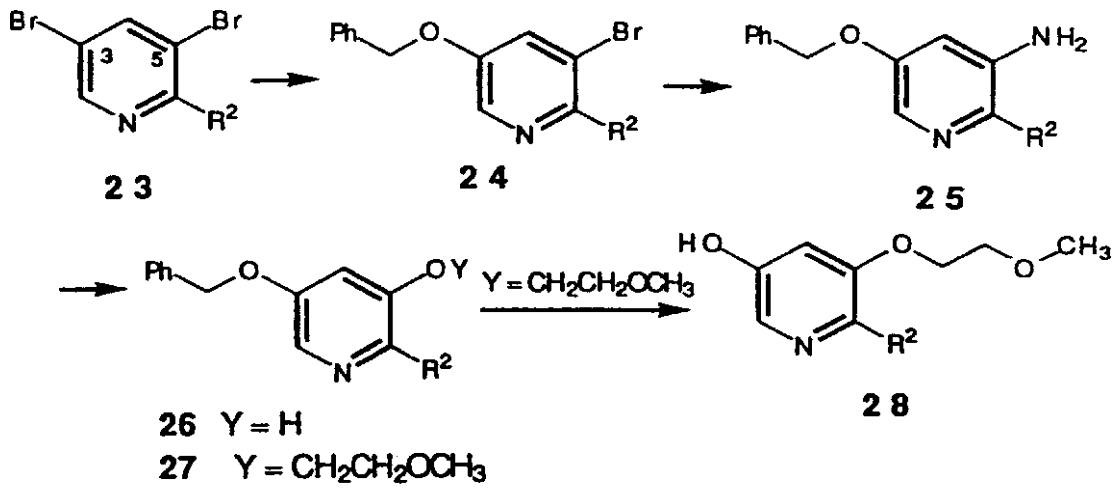
反応図式 7 によって、式 (I) の追加的化合物が調製される。無水条件下、DMF または同様の溶媒中、室温 ~ 120 °C において、12 ~ 24 時間、化合物 (3) を初めに、 $Zn(CN)_2$ およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) と反応させて、シアノ中間化合物 (20) を得る。次に、適切な無水条件下、必要であれば冷却下、2 ~ 8 時間または反応が終結するまで、化合物 (20) を、試薬 R^5-M [R^5 は前記式 (I) と同意義であり、M はリチウムまたはマグネシウムハライド成分である。] と反応させ、次に、水性酸で処理して金属複合体を溶解して、化合物 (21) を得る。あるいは、ラニーニッケルの存在下、室温において、1 ~ 8 時間、化合物 (20) のシアノ基を、 H_2 の 1 atm での処理によって還元して、中間アミノ化合物を得ることもできる。次に、この中間アミノ化合物を、適切なアシル化試薬、例えば、蟻酸エチル、塩化アシル $R^6-C(=O)-X$ [R^6 は、例えば、 C_1-C_8 アルキル、置換 C_1-C_8 アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリール- C_1-C_6 アルキル、置換、アリール- C_1-C_6 アルキル、ヘテロアリール- C_1-C_6 アルキル、または置換ヘテロアリール- C_1-C_6 アルキルである。]、ジ- C_1-C_8 アルキルジカーボネート、あるいは適切なカルバミル化試薬、例えば、 $C(=O)-N(R^7)R^8$ [R^7 は、H または C_1-C_3 アルキルであり、 R^8 は、H、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、または置換フェニルである。] で処理することができる。

反応図式 8

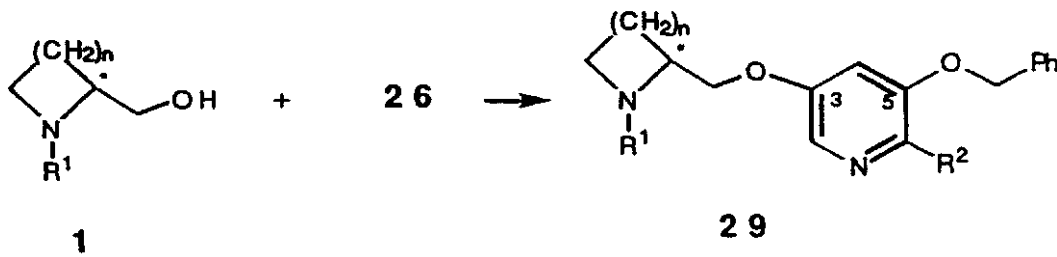
10

20

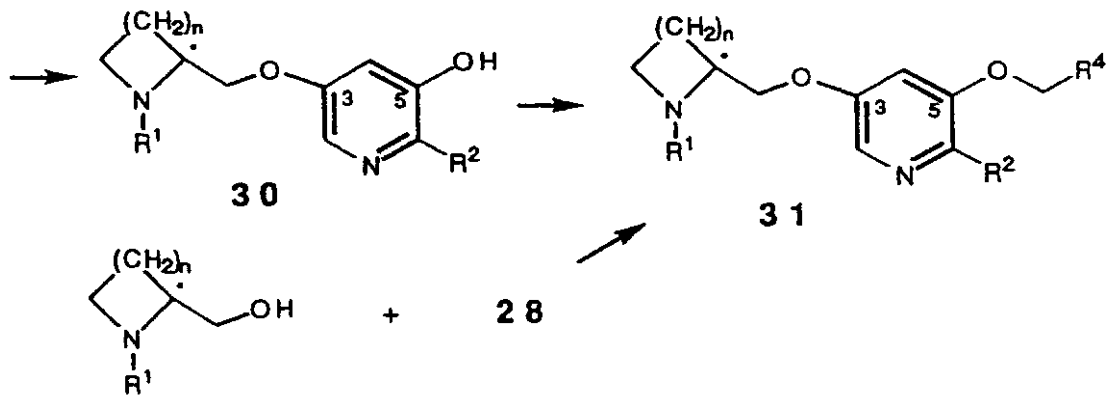
30



10



20



30

1
 反応図式 8 によって、式 (I) の追加的化合物が調製される。化合物 (23) を、無水条件下、DMF 中で、ベンジルアルコールの陰イオンと反応させて、ベンジルオキシ中間体 (24) を得、これを、銅触媒および熱および圧力の存在下に、アンモニアで処理して、アミノ化合物 (25) を得る。化合物 (25) をジアゾ化条件下に処理し、続いて水性酸で加熱して (または、無水酢酸および熱での処理、それに続く鹼化)、ピリジノール (26) を得る。ジアゾ中間体を、1,2-ジメトキシエタンおよびルイス酸の存在下に加熱した場合、中間体 (27) が得られ、これを触媒水添分解によって脱ベンジル化して、ピリジノール (28) を得ることができる。前記手順は、 R^2 が、H、アルキル、またはフェニルである場合に、最も適している。 R^2 が F または Cl である場合は、ピリジノール (26) および (28) を、求電子性芳香族置換基によってヒドロキシル基のパラ位においてさらに置換して、 $R^2 = \text{F}$ または Cl を得るか、あるいは、ジアゾ結合 / 水添分解の順序でアミノ置換基を配置 (install) し、これを既知の方法によってクロロまたはフルオロに容易に変換することができる。必要または所望であれば、選択的に除去可能なブロッキング基 (例えばヨードを、ヒドロキシル基のオルト位に使用して、 R^2 の配置のための所望のレジオセレクティビティを得ることができる。次に、ピリジノールを、

40

50

反応図式 1 に関して記載したように、アルコール (1) と結合させて中間体 (29) を得、これを合成して (例えば、N - 脱保護、要すればそれに続く N - アルキル化)、式 (I) の化合物を得ることができる。あるいは、(29) を酸性または水添分解または電解条件下に、脱ベンジル化して (30) を得、これをアルキル化剤 $R^4CH_2 - X$ [X は、脱離基である] で O - アルキル化して (31) を得、これを合成して式 (I) の化合物を得ることができる。(1) と (28) とを結合させて、中間化合物を得、これを同様に合成して式 (I) の化合物を得ることができる。

ニューロンニコチン性受容体結合能力選択性および機能性の生体外評価

脳におけるコリンチャネル受容体と相互作用することができるコリン作用薬として化合物を同定するために、リガンド - 受容体結合アッセイを、初期選抜 (initial screen) として行った。[3H] - シチジン ([3H] - CYT) で標識したニューロンニコチン性コリン作用性チャネル受容体から放射性リガンドを置換する能力に関して生体外で分析したところ、本発明の化合物は、ニューロンニコチン性コリン作用性受容体と相互作用するのに有効であった (下記プロトコール A)。

ニューロンニコチン性コリン作用性チャネルのある種の亜類型を機能的に活性化するかまたは阻害する試験化合物の能力を直接的に評価するために、IMR - 32 細胞中の $^{86}Rb^+$ 流出を測定するアッセイを採用した (下記プロトコール B)。

A . リガンドのニコチン性コリン作用性チャネル受容体結合能力を評価するプロトコール

[3H] - シチジン ([3H] - CYT) のニコチン受容体への結合を、ラット全脳からの粗シナプス膜調製物を使用して行った (Pabrezaら, Molecular Pharmacol., 1990, 39: 9)。使用前に、洗浄した膜を - 80 で保存した。凍結したアリコートをし、ゆっくり解凍し、20 容量の緩衝液 (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $MgCl_2$, 2 mM $CaCl_2$, および 50 mM トリス - Cl を含有、pH 7.4 @ 4) に再懸濁した。20,000 x g で 15 分間遠心分離した後、ペレットを 30 容量の緩衝液に再懸濁した。ホモジェネート (125 ~ 150 μ g のタンパク質を含有) を、試験化合物の濃縮物および [3H] - CYT (1.25 nM) を最終容量 500 μ L において含有する三重管 (triplicate tubes) に加えた。

試料を 4 で 60 分間培養し、次に 3 x 4 mL の氷冷緩衝液を用いて 0.5% ポリエチレンイミンに予め浸漬した Whatman GF/F フィルターで急速に濾過した。フィルターを 4 mL の Ecolume^R (ICN) 中で計数した。非特異的結合を 10 μ M (-) - ニコチンの存在下に測定し、その値を合計結合に対するパーセンテージで表した。IC₅₀ 値を、RS - 1 (BBN) 非線形・リーストスクエアーズ・カーブ - フィッティング・プログラム (nonlinear least squares curve - fitting program) によって測定し、Cheng および Prusoff 修正を用いて IC₅₀ 値を Ki 値に変換した ($Ki = IC_{50} / (1 + [リガンド] / リガンドの Kd)$)。または、合計特異的結合に対するパーセンテージでデータを示した。結合データ (表 1 に示す) は、本発明の化合物が、ニューロンニコチン性コリン作用性チャネル受容体への高い親和性を有することを示唆している。

B . コリン作用性チャネル受容体リガンドの、シナプス伝達における機能的効果を評価するプロトコール

IMR - 32 ヒト神経芽細胞腫クローナル細胞系 (ATCC, Rockville, MD) の細胞を、確立された手順 (Lukas, 1993) に従って、増殖のログ相 (log phase) に維持した。実験細胞を、24 穴組織培養皿に 500,000 細胞 / mL の密度で蒔いた。培養細胞を、2 μ Ci / mL の $^{86}Rb^+$ (35 Ci / mmol) を充填する前に、37 で一晩、少なくとも 48 時間増殖させた。86 Rb^+ 充填、濯ぎ、およびアゴニスト誘導流動工程の間に、無血清の Dulbecco の修飾イーグル培地を使用した以外は、以前に公表されたプロトコール (Lukas, R. J., J. Pharm. Exp. Ther., 265: 294 - 302, 1993) に従って、 $^{86}Rb^+$ 流出アッセイを行った。

10

20

30

40

50

EC₅₀データおよび最大反応(100 μM(S) - ニコチンによって導き出される反応に対するパーセントで示す)が、選択された本発明の化合物に関して示される。阻害データ(より多くの数の化合物に関して示される)は、単一用量(1 μMまたは10 μMにおける%阻害)または用量範囲(IC₅₀の阻害)に関して、100 μM(S) - ニコチンによって導き出される流出の阻害を表す。結果(表1に示す)は、選択された本発明の化合物が、ニューロンニコチン性アセチルコリン受容体によって媒介されるシナプス伝達の初期イオン流動局面を、活性化するかまたは阻害することを示唆している。この発見は、シナプス伝達におけるイオン流動に依存するドーパミン放出を、ニコチン受容体における結合と関係づけた他の結果と一致する(例えば、Lippie lloおよびCaldwell、1993年9月7日付け米国特許第5242935号; CaldwellおよびLippie llo、1993年9月28日付け米国特許第5248690号; ならびにWonnacottら、Prog. Brain Res., 79: 157 - 163 (1989)を参照)。

10

表 1

IMR-32 細胞における、ニューロンニコチン受容体への結合、及びニューロンニコチン性コリン作用性チャンネルの活性化又は阻害

実施例 No	結合 K _i (nM)	IMR-32 EC ₅₀ (μM)	IMR-32 最大反応	% 阻害 @ 1 μM	% 阻害 @ 10 μM	阻害 IC ₅₀ (μM)
1	0.46			13		
2	4.2			47		
3	0.32			39		
4	0.25			55		
5	0.19			27		
6	0.31			28		
7	0.27					46
8	0.48					10
9	36					25
10	1.2			32		
11	0.11			38		
12	0.32			25		
13	0.12			50		
14	0.16			50		
15	0.46			16	83	
16	0.55			6		
17	0.65			32	100	
18	0.24			43		
19	20			14		
20	0.12					
21	0.22			22		
22	1.0			44		
23	0.065			27		
24	0.43			17		
25	0.46		4.5			
26	0.044			47		
27	1.5			26		

20

30

40

28	0.16			20		
29	0.064			32		
30	1.6			21	90	
31	0.33			37		
32	0.15					
33	0.039	2	47			
34	0.021	0.6	88			
35	0.39			34		
36	0.32			28		
37	2.4			41		
38	0.082			29	100	
39	0.16			52		
40	0.16			30	100	
41	0.13			41	100	
42	0.055			38		
43	0.43			36		
44	0.56			30	97	
45	1.1			41	100	
46	0.15			37		
47	1.3			66		
48	0.34			40		
49	0.88			33		
50	0.0044					2
51	0.42			42		
52	0.39			22	88	
53	12			35	100	
55	4.6	>10,000	24.5			
56	0.055	3	20	16		
57	0.79			21		
58	0.056	0.8	47			
59	0.16					
60	0.22					
61	0.46					
62	0.13					
63	1.6					
64	5.6					
65	0.34					
67	0.024	0.13	90			
68	0.11					
69	5.01	>10,000	6			
70	0.023					
71	1.9					
72	90.3					
75	0.16					
76	3.2					
77	4.5					
78	92					
79	4.1					
80	23					
81	0.027	1.9	32			

10

20

30

40

82	0.81					
83	0.15					
84	0.0087	0.3	37			
85	0.33					
86	0.16	0.25	44			
87	0.047	5	40			
88	1.8					
89	0.056	0.4	72			
90	0.111					9
91	1.84					
92	0.62	4.9	25			

10

実施例 No	結合 K _i (nM)	IMR-32 EC ₅₀ (μ M)	IMR-32 最大反応
138	1.6		
139	0.2		
140	0.13		
141	20		
142	0.014		
143	0.014		
144	0.64		
145	16		
146	8		
147	0.11		
148	0.46		
149	0.75		
150	0.057		-
151	0.026		
152	2.24		
153	0.12		
154	0.19	> 1,000	1.5
155	0.11		
156	0.44		
157	0.7		
158	0.29		
159	0.13		

20

30

40

160	1.24		
161	2.29		
162	0.97		
163	0.42		
164	2.6		
165	1.93	2.7	127
166	4.1		
167	0.34		
168	5.5		
169	0.10		
170	0.26		
171	0.26		
172	0.04		
173	0.10		
174	1.3		
175	0.039		
176	0.21		
177	0.22		
178	0.18		
179	0.17		
180	4.8		
181	0.06	1.5	82
182	0.27		
183	0.4	0.74	110
184	0.092		-
185	0.049		
186	0.037		
187	0.27		
188	0.61		
189	0.65		
190	0.01		
191	0.035	0.86	106
192	0.12		
193	2.7	> 1.000	9.5

10

20

30

40

194	0.037		
195	0.14		
196	0.46		
197	0.49		
198	0.41		
199	0.03		
200	0.14		
201	1.13		
202	26		
203	0.16		
204	2.1		
205	0.66		
206	0.13	> 1,000	11
207	0.09		
208	13.5		
209	41		
210	29.7		
211	9.6		
212	0.074		
213	0.08		

10

20

実施例

本発明の範囲を制限することなく例示として意図した以下の実施例により本発明がより良く理解される。

30

出発材料の調製

以下の実施例を通じて幾つかの出発材料が繰り返して用いられる。1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジンメタノールは Aldrich Chemical Co. から得た。1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジンメタノールは Fluka から得た。

1994年4月28日に公開された Abero らの PCT 特許出願 WO94 08992 において、特に、(R) および (S) 1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジンメタノール化合物および (R) および (S) 1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジンメタノール化合物が開示されている。

出発材料を調製するために以下の手順も用いた。

40

1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジンメタノール

N - BOC - (S) - プロリン (Sigma Chemical Co. 製、12.97 g、60.02 mmol) を無水 THF に溶解し、攪拌下に 0 にした。ボラン / THF 複合体を、注入器から 10 分間かけて滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に反応液を飽和 NaHCO₃ でゆっくりクエンチし、さらに 1 時間攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残さを H₂O で希釈した。所望の化合物を Et₂O で水相から抽出 (3 回) した。次に、有機層をブラインで洗浄し (2 回)、乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させた。

1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジンメタノール

前記 1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジンメタノールの調製のための手順と類似の手順により、N - BOC - (R) - プロリンを所望の生成物に転化した。

50

5 - ブロモ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩a . 5 - ブロモ - 3 - メトキシピリジン

3 , 5 - ジブロモピリジン 12 g および 60 % NaH40 g を DMF 中に含む懸濁液に、MeOH 4.05 mL を添加し、反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、60 で 1 時間攪拌した。DMF を減圧下に除去し、残さを次の工程に直接用いた。

MS (CI/NH₃) m/z

188/190 (M+H)⁺, 205/207 (M+NH₄)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.32 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=1.8, 2.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

10

b . 5 - ブロモ - 3 - ヒドロキシピリジン

先の工程からの化合物を、HBr 60 mL と共に 16 時間加熱還流した。反応液を、過剰の NaHCO₃ でクエンチし、塩基性混合物を EtOAc で抽出し、抽出物を Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を除去し、残さをシリカゲル上のクロマトグラフィーに付して、CHCl₃ 中 10 % MeOH で溶離した。

MS (CI/NH₃) m/z 174/176 (M+H)⁺, 191/193

(M+NH₄)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.27 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.8, 2.6 Hz, 1H).

c . 5 - ブロモ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

前述のように調製した 1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジンメタノール 332 mg (1.2 mmol) および前記工程 b のように調製した 5 - ブロモ - 3 - ヒドロキシピリジン 240 mg (1.38 mmol) のサンプルを、THF 5 mL 中のトリフェニルホスフィンおよび DEAD (それぞれ 1.2 mmol) と、室温で 16 時間反応させて表記化合物 335 mg を得た。

20

MS (CI/NH₃) m/z 357/359 (M+H)⁺, 374/376 (M+NH₄)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.28 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.8, 2.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.8, 2.6 Hz, 1H), 4.21-4.05 (m, 2H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.48-3.82 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

30

d . 5 - ブロモ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 c の化合物から、CH₂Cl₂ 中の TFA で処理することにより BOC 基を除去し、アルカリ性溶液から抽出して表記化合物の遊離塩基を得た。塩基を、塩酸飽和 EtOH で処理することにより塩に転化させた。真空下に溶媒を除去して表記化合物を得た。融点 168 ~ 170 。

MS (CI/NH₃) m/z 257/259 (M+H)⁺, 274/276

(M+NH₄)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 8.39 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=1.8, 2.6 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=11, 3.6 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=11, 7.7 Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.41 (t, J=7.2 Hz, 2H). Anal. Calc. for C₁₀H₁₄N₂OBrCl• 0.9 HCl: C, 36.80; H, 4.60; N, 8.58; Found C, 36.93; H, 4.52; N, 8.58. [α]_D²⁵ = +8.65° (c 1.04, MeOH).

40

5 - ブロモ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

前記工程 c の 1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジンメタノールの代わりに 1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジンメタノールを用いる以外は 5 - ブロモ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジンについて前述した手順に従って表記化合物を調製した。

MS (Cl/NH₃) m/z 257/259 (M+H)⁺, 274/276 (M+NH₄)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 8.28 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.8, 2.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.8, 2.6 Hz, 1H), 4.21-4.05 (m, 2H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.48-3.82 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

Anal. Calc. for C₁₀H₁₄N₂OBrCl·0.9 HCl: C, 36.80; H, 4.60; N, 8.58; Found C, 36.93; H, 4.52; N, 8.58.

5 - プロモ - 3 - ((1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニル) メトキシ) ピリジン
(S) - 1 - メチル - 2 - ピロリジンメタノール (4 . 9 6 g , 4 0 . 0 m m o l) を、
水素化ナトリウム (1 . 3 2 g , 収率 8 0 % , 4 4 . 0 m m o l) を無水 DMF (1 0 0
m L) 中に含む懸濁液に注意深く添加した。室温で 0 . 5 時間攪拌後、3 , 5 - ジプロモ
ピリジン (4 . 8 3 g , 2 0 . 0 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 0 で 4 時間攪拌
した。さらなる水 5 . 0 m L を添加し、溶媒を減圧下に除去した。再び、水 (5 . 0 m L
) を添加し、スラリーを EtOAc (4 × 4 0 m L) で強く洗った。併せた有機層を乾燥
(Na₂SO₄) で乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラ
フィーに付して CHCl₃ / MeOH (1 0 : 1) で溶離することにより精製して表記化
合物 4 . 5 0 g (収率 8 3 %) を得た。

10

TLC R_f 0.33 (10:1 CHCl₃/MeOH). MS (Cl/NH₃)
3) m/z 271/ 273 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.37 (d, J = 1.8 Hz,
1H), 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 1.8, 2.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, J =
3.3, 11.1 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 6.9, 11.1 Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.76-2.64
(m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.44-2.00 (m, 4H).

20

5 - プロモ - 3 - ((1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニル) メトキシ) ピリジン
(R) - 1 - メチル - 2 - ピロリジンメタノール (4 3 0 m g , 1 3 . 7 4 m m o l) を
、 N₂雰囲気下に DMF 1 4 m L 中に溶解し、次に NaH (鉱油中 8 0 % 分散液) 1 2 3
. 4 m g を添加した。反応混合物を 1 5 分間攪拌し、3 , 5 - ジプロモメチルピリジン 8
9 7 . 4 m g を添加した。反応混合物を 5 0 で 1 6 時間攪拌した。揮発分を真空下に除
去し、残さをシリカゲル上のクロマトグラフィーに付して精製して表記化合物 4 8 4 m g
を得た。

30

MS
(Cl/NH₃) m/z 271/273 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.37 (d, J=1.8,
Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=1.8, 2.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=3.3,
11.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=6.9, 11.1, Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.93 (dd,
J=6.9, 11.1 Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.40-
2.28 (m, 1H), 2.44-2.00 (m, 4H).

実施例 1

40

5 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

1 a . 5 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメ
トキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - ((1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニル) メトキシ) ピリジン (2
7 2 m g , 1 . 0 0 m m o l) をベンゼン (2 . 0 m L) 中に含む溶液に、炭酸ナトリウ
ム (2 . 0 M , 1 . 0 m L) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)
(3 5 m g , 0 . 0 3 m m o l) および 3 - ニトロフェニルホウ酸 (2 5 0 m g , 1 . 5
0 m m o l) を添加した。反応混合物を一晩還流し、次に室温まで冷却した。水 (2 m L
) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc

50

で抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付して $NH_4OH / MeOH / EtOAc$ 0 : 1 : 9および1 : 10 : 90で溶離することにより淡黄色油状物(187mg、60%)を得た。

MS (CI/ NH_3) m/z 314 (M+H)⁺. ¹H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.72-1.97 (m, 3H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.30-2.47 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.67-2.80 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 4.00-4.15 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.25-8.31 (m, 1H), 8.38-8.51 (m, 3H).

1 b . 5 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

10

工程1 aからの5 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン(181mg、0.58mmol)をTHF(3.0mL)中に含む溶液に、塩化水素(Et_2O 中1.0M、1.27mL、1.27mmol)を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し(Et_2O)、真空乾燥して塩酸塩(202mg、95%)を得た。

MS (CI/ NH_3) m/z 314 (M+H)⁺. ¹H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 2.07-2.51 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.22-3.38 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.55-4.64 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 2H), 8.06-8.11 (m, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.49-8.57 (m, 2H). Anal. Calcd for $C_{17}H_{19}N_3O_3$: C, 52.86; H, 5.48; N, 10.88. Found: C, 52.94; H, 5.53; N, 10.62. $[\alpha]^{25}_D = -3.4^\circ$ (c 1.00, MeOH).

20

実施例 2

5 - (1 - ナフタレニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

2 a . 5 - (1 - ナフタレニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン(272mg、1.00mmol)をベンゼン(2.0mL)中に含む溶液に、水性炭酸ナトリウム(2.0M、1.0mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(35mg、0.03mmol)および1 - ナフタレンホウ酸(189mg、1.10mmol)を添加した。反応混合物を一晩還流し、次に室温まで冷却した。水(2mL)を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を $EtOAc$ で抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し $NH_4OH / MeOH / EtOAc$ 0 : 1 : 9および1 : 10 : 90で溶離することにより淡黄色油状物(196mg、62%)を得た。

30

MS (CI/ NH_3) m/z 319 (M+H)⁺. ¹H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.71-1.92 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.98-4.14 (m, 2H), 7.34-7.57 (m, 5H), 7.72-7.96 (m, 3H), 8.36-8.43 (m, 1H).

40

2 b . 5 - (1 - ナフタレニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程2 aからの5 - (1 - ナフタレニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン(190mg、0.60mmol)をTHF(3.0mL)中に含む溶液に、塩化水素(Et_2O 中1.0M、1.32mL、1.32mmol)を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し(Et_2O)、真空乾燥して塩酸塩(183mg、78%)を得た。

50

MS (Cl/NH₃) m/z 319 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.04-2.46 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.21-3.36 (m, 1H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 7.51-7.71 (m, 5H), 7.83-7.87 (m, 1H), 8.05-8.11 (, 2H), 8.33-8.43 (m, 2H). Anal. Calcd for C₂₁H₂₂N₂O•2.6 HCl: C, 61.04; H, 6.00; N, 6.78. Found: C, 60.94; H, 5.86; N, 7.03. [α]_D²⁵ = -3.2° (c 1.08, MeOH).

実施例 3

5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) 10
ピリジン二塩酸塩

3 a . 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニル
メトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (272 mg、1.00 mmol) をベンゼン (2.0 mL) 中に含む溶液に、炭酸ナトリウム (2.0 M、1.0 mL)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (35 mg、0.03 mmol) および 4 - メトキシフェニルホウ酸 (228 mg、1.30 mmol) を添加した。反応混合物を一晩還流し、次に室温まで冷却した。水 (2 mL) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し NH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9 および 1 : 10 : 90 で分離することにより淡黄色油状物 (174 mg、58%) を得た。 20

MS (Cl/NH₃) m/z 299 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.71-1.92 (m, 3H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.65-2.74 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.96-4.11 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 3.0 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

3 b . 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニル 30
メトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 3 a からの 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (165 mg、0.55 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、1.22 mL、1.22 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (154 mg、75%) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 299 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.05-2.48 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.21-3.34 (m, 1H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88-4.01 (m, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H), 4.50-4.58 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.45 (s, 1H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂O₂•2.2 HCl•0.8 H₂O: C, 55.01; H, 6.62; N, 7.13. Found: C, 54.91; H, 6.62; N, 7.05. [α]_D²⁵ = -3.1° (c 1.09, MeOH). 40

実施例 4

5 - ヘキシニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩
酸塩

4 a . 5 - ヘキシニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリ
ジン

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (272 mg、1.00 mmol)、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (50

18 mg、0.025 mmol) およびヨウ化銅(I) (2 mg、0.025 mmol) を NEt_3 (6.0 mL) 中に含む溶液に、1-ヘキシン (0.237 mL、2.00 mmol) を添加した。混合物を一晩還流し、室温まで冷却した。水 (2 mL) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc で抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し $\text{NH}_4\text{OH} / \text{MeOH} / \text{EtOAc} 0 : 1 : 9$ および $1 : 10 : 90$ で溶離することにより淡黄色油状物 (174 mg、64%) を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺. ¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.42-2.10 (m, 8H), 2.26-2.37 (m, 1H), 2.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.63-2.71 (m, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.88-4.03 (m, 2H), 4.47-4.55 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 2H).

10

4b. 5-ヘキシニル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

工程4aからの5-ヘキシニル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン (70 mg、0.25 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M、0.56 mL、0.56 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et_2O)、真空乾燥して塩酸塩 (69 mg、75%) を得た。

20

MS

**(CI/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.43-1.68 (m, 4H), 2.02-2.31 (m, 3H), 2.34-2.47 (m, 1H), 2.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.20-3.33 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 1H), 3.86-4.00 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.47-4.55 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 8.22-8.28 (m, 2H).
Anal. Calcd for C₁₇H₂₄N₂O•2.1 HCl•0.2 H₂O: C, 57.92; H, 7.58; N, 7.97.
Found: C, 57.81; H, 7.59; N, 8.11. $[\alpha]_D^{25} = -1.7^\circ$ (c 0.35, MeOH).**

実施例 5

30

5-(2-フラニル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

5a. 5-(2-フラニル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

フラン (1.45 mL、20.0 mmol) を THF (30.0 mL) 中に含む溶液に、*sec*-ブチルリチウム (1.3 M、7.69 mL、10.0 mmol) を -78 で添加した。この温度で半時間後、ホウ酸トリメチル (2.27 mL、20.0 mmol) を添加した。反応混合物を -78 で1時間攪拌し、室温までゆっくり暖めた。溶媒を除去し、ベンゼン (10.0 mL)、炭酸ナトリウム (2.0 M、5.0 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (175 mg) および5-ブromo-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン (1.36 g、5.0 mmol) を添加した。反応混合物を一晩還流し、次に室温まで冷却した。水 (2 mL) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc で抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し $\text{NH}_4\text{OH} / \text{MeOH} / \text{EtOAc} 0 : 1 : 9$ および $1 : 10 : 90$ で溶離することにより油状物 (1.27 g、99%) を得た。

40

MS (Cl/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.70-2.22 (m, 4H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.97-4.11 (m, 2H), 6.51 (dd, J = 4.8 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 3.0 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

5 b . 5 - (2 - フラニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 5 a からの 5 - (2 - フラニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (240 mg、0.93 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、2.14 mL、2.14 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (278 mg、90%) を得た。融点：189 ~ 191。

10

MS (Cl/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.08-2.23 (m, 3H), 2.35-2.47 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 3.90-4.02 (m, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.55-4.63 (m, 1H), 6.64-6.68 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.58 (s, 1H). Anal. Calcd for C₁₅H₁₈N₂O₂•2.0 HCl•0.1 H₂O: C, 54.10; H, 6.11; N, 8.41. Found: C, 54.13; H, 5.92; N, 8.44. [α]_D²⁵ = -6.7° (c 1.00, MeOH).

20

実施例 6

5 - (2 - チエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

6 a . 5 - (2 - チエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (272 mg、1.00 mmol) をベンゼン (2.0 mL) 中に含む溶液に、炭酸ナトリウム (2.0 M、1.0 mL)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (35 mg、0.03 mmol) および 2 - チエニルホウ酸 (166 mg、1.30 mmol) を添加し、反応混合物を一晩還流し、次に室温まで冷却した。水 (2 mL) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し NH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9 および 1 : 10 : 90 で溶離することにより淡黄色油状物 (171 mg、62%) を得た。

30

MS (Cl/NH₃) m/z 275 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.75-1.97 (m, 3H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.30-2.50 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.67-2.86 (m, 1H), 3.13-3.28 (m, 1H), 3.98-4.12 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 3.0 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

40

6 b . 5 - (2 - チエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 6 a からの 5 - (2 - チエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (165 mg、0.60 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、1.64 mL、1.64 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (177 mg、73%) を得た。融点：201 ~ 203。

MS (Cl/NH₃) m/z 275 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.07-2.24 (m, 3H), 2.32-2.46 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.18-3.31 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 1H), 4.5-4.45 (m, 1H), 4.52-4.61 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.54 (s, 1H). Anal. Calcd for C₁₆H₁₉N₃O•3.0 HCl•0.2 H₂O: C, 50.26; H, 5.91; N, 10.99. Found: C, 50.33; H, 5.97; N, 10.61. [α]_D²⁵ = -6.1° (c 0.75, MeOH).

実施例 7

5 - (3 - ピリジル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

10

7 a . 5 - (3 - ピリジル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (272 mg、1.0 mmol) をトルエン (10.0 mL) 中に含む溶液に、3 - ピリジニルトリブチル錫 (442 mg、1.2 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (35 mg、0.03 mmol) を添加した。一晩還流後、得られる混合物を室温まで冷却した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し NH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9 および 1 : 10 : 90 で溶離することにより油状物 (127 mg、48%) を得た。

20

MS (Cl/NH₃) m/z 270 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.70-1.93 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.67-2.76 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.98-4.13 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 1H), 8.37 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 6.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

7 b . 5 - (3 - ピリジニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 7 a からの 5 - (3 - ピリジニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (125 mg、0.47 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、1.64 mL、1.64 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (130 mg、73%) を得た。融点 : 155 ~ 160 。

30

MS (Cl/NH₃) m/z 270 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.08-2.25 (m, 3H), 2.32-2.44 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.17-3.28 (m, 1H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.90-4.03 (m, 1H), 4.38-4.47 (m, 1H), 4.55-4.66 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.58-8.65 (m, 1H), 8.84 (s, 1H). Anal. Calcd for C₁₆H₁₉N₃O•3.0 HCl•0.2 H₂O: C, 50.26; H, 5.91; N, 10.99. Found: C, 50.33; H, 5.97; N, 10.61. [α]_D²⁵ = -6.1° (c 0.75, MeOH).

40

実施例 8

5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

8 a . 5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (272 mg、1.0 mmol) をトルエン (10.0 mL) 中に含む溶液に、ビニルトリブチル

50

錫 (362 mg、1.2 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (35 mg、0.03 mmol) を添加した。一晩還流後、得られる混合物を室温まで冷却した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しNH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9 および 1 : 10 : 90 で溶離することにより油状物 (165 mg、76%) を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 219 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.65-1.95 (m, 3H), 1.97-2.11 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.63-2.74 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 5.38 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, (d, J = 11.4 Hz, J = 17.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 3.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.0 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

10

8 b . 5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 8 a からの 5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (160 mg、0.73 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、1.67 mL、1.67 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (213 mg、100%) を得た。融点 : 152 ~ 156 。

20

MS (CI/NH₃) m/z 219 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.02-2.27

(m, 3H), 2.33-2.44 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.20-3.32 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.54-4.63 (m, 1H), 5.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, (d, J = 11.4 Hz, J = 17.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.27 7.78 (s, 1H), 8.36 7.78 (s, 1H). Anal. Calcd for C₁₃H₁₈N₂O•2.2 HCl: C, 52.31; H, 6.82; N, 9.38. Found: C, 52.35; H, 6.76; N, 9.14. [α]_D²⁵ = -7.8° (c 1.00, MeOH).

30

実施例 9

5 - (1 - デシニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

9 a . 5 - (1 - デシニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (544 mg、2.00 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (28 mg、0.038 mmol) およびヨウ化銅(I) (5 mg、0.038 mmol) を CH₂Cl₂ (3.0 mL) および NEt₃ (1.0 mL) 中に含む溶液に、1 - デシン (0.553 mL、3.00 mmol) を添加した。混合物を一晩還流し、次に室温まで冷却した。水 (2 mL) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しNH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9 および 1 : 10 : 90 で溶離することにより油状物 (543 mg、85%) を得た。

40

MS

(CI/NH₃) m/z 329 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.23-2.10 (m, 14H), 2.25-2.41 (m, 1H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.08-3.21 (m, 1H), , 3.89-4.06 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 8.15-8.28 (m, 2H).

9 b . 5 - (1 - デシニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ

50

) ピリジン二塩酸塩

工程 9 a からの 5 - (1 - デシニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (180 mg、0.55 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、1.26 mL、1.26 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (163 mg、74 %) を得た。融点 : 102 ~ 105 。

MS (Cl/NH₃) m/z 329

(M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 0.95 (m, 3H), 1.33-1.70 (m, 10H), 1.92-2.28 (m, 2H), 2.36-2.46 (m, 2H), 3.034 (s, 3H), 3.20-3.33 (m, 1H), 3.70-3.93 (m, 2H), 4.30-4.55 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 8.00-8.20 (m, 2H). Anal. Calcd for C₂₁H₃₂N₂O•2.0 HCl•0.1 H₂O: C, 62.55; H, 8.55; N, 6.95. Found: C, 62.57; H, 8.67; N, 6.97. [α]_D²⁵ = -5.9° (c 1.28, MeOH).

実施例 10

5 - アセチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

10 a . 5 - (1 - エトキシビニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (272 mg、1.0 mmol) をトルエン (10.0 mL) 中に含む溶液に、(1 - エトキシビニル) トリブチル錫 (366 mL、7.5 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (35 mg) を添加した。一晩還流後、得られる混合物を室温まで冷却した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し NH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9 および 1 : 10 : 90 で溶離することにより油状物 (237 mg、91 %) を得た。

MS

(Cl/NH₃) m/z 263 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.71-1.93 (m, 3H), 1.98-2.11 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.63-2.73 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 3.0 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

10 b . 5 - アセチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 - (1 - エトキシビニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (100 mg、0.38 mmol) を MeOH (2.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (1, 4 - ジオキサン 中 4.0 M、2.0 mL) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (117 mg、100 %) を得た。

MS (Cl/NH₃)

m/z 235 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.04-2.47 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.73-4.01 (m, 2H), 4.37-4.46 (m, 1H), 4.55-4.63 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 3.0 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₃H₂₀N₂O₂•2.1 HCl•0.3 H₂O: C, 49.37; H, 6.60; N, 8.86. Found: C, 49.46; H, 6.56; N, 8.61. [α]_D²⁵ = -7.0° (c 0.70, MeOH).

実施例 11

5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

11a. 5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

5-プロモ-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(272 mg、1.0 mmol)をベンゼン(2.0 mL)中に含む溶液に、炭酸ナトリウム(2.0 M、1.0 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(35 mg、0.03 mmol)および4-フルオロフェニルホウ酸(210 mg、1.50 mmol)を添加した。反応混合物を一晩還流し、次に、室温まで冷却した。水(2 mL)を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物をEtOAcで抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しNH₄OH/MeOH/EtOAc 0:1:9および1:10:90で溶離することにより淡黄色油状物(233 mg、81%)を得た。

10

MS (CI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.75-2.15 (m, 4H), 2.31-2.48 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 1H), 3.14-3.28 (m, 1H), 3.99-4.25 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 3.0 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 8.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

11b. 5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

工程11aからの5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(230 mg、0.80 mmol)をTHF(5.0 mL)中に含む溶液に、塩化水素(Et₂O中1.0 M、1.85 mL、1.85 mmol)を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し(Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩(249 mg、86%)を得た。

20

MS (CI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.08-2.28 (m, 3H), 2.32-2.47 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.18-3.30 (m, 1H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.90-4.04 (m, 1H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 3H), 8.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₁₉N₂OF·2.0 HCl: C, 56.83; H, 5.89; N, 7.80. Found: C, 56.63; H, 5.85; N, 7.66. [α]_D²⁵ = -5.6° (c 1.40, MeOH).

30

実施例12

5-ヘキセニル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

12a. 5-ヘキセニル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

5-(1-ヘキセニル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(実施例4aからのもの、100 mg、0.37 mmol)をMeOH(3.0 mL)中に含む溶液に、リンドラー(Lindlar's)触媒(10 mg)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しNH₄OH/MeOH/EtOAc 0:1:9および1:10:90で溶離することにより淡黄色油状物(98 mg、98%)を得た。

40

MS (CI/NH₃) m/z 277 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.88 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 1.23-1.37 (m, 6H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.70-2.08 (m, 4H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.58-2.71 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.88-4.05 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 3.0 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

50

1 2 b . 5 - ヘキセニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 1 2 a からの 5 - ヘキセニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (9 2 m g , 0 . 3 4 m m o l) を T H F (3 . 0 m L) 中に含む溶液に、塩化水素 (E t ₂O 中 1 . 0 M , 0 . 7 7 m L , 0 . 7 7 m m o l) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (E t ₂O) 、真空乾燥して塩酸塩 (1 1 3 m g , 8 4 %) を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 277 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 0.85 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 1.24-1.33 (m, 6 H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.03-2.44 (m, 4H), 2.72 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.15-3.30 (m, 1H), 3.72-3.86 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 4.52-4.58 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.22 (s, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₂₈N₂O•2.0 HCl•0.7 H₂O: C, 56.41; H, 8.74; N, 7.74. Found: C, 56.41; H, 8.77; N, 7.76. [α]²⁵_D = -3.6° (c 1.05, MeOH).

10

実施例 1 3

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン三塩酸塩

1 3 a . 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (2 7 2 . 0 m g , 1 . 0 m m o l) をアセトニトリル (3 . 0 m L) およびトリエチルアミン (2 . 5 m L) 中に含む溶液に、4 - ビニルピリジン (0 . 2 2 7 . 0 m L , 2 . 0 m m o l) 、酢酸パラジウム (2 3 . 0 m g , 0 . 1 m m o l およびトリ - トリルホスフィン (1 2 2 . 0 m g) を添加した。密封管中において 1 0 0 ° で一晩加熱後、反応混合物を室温まで冷却した。最少量の飽和重炭酸ナトリウムを遊離アミンに添加し、混合物を E t O A c で抽出し、乾燥 (M g S O ₄) し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し C H C l ₃ / M e O H (1 0 : 1) で溶離することにより淡黄色油状物 (2 5 9 m g , 8 8 %) を得た。

20

MS (CI/NH₃) m/z 295 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.70-2.13 (m, 3H), 2.27-2.41 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.66-2.70 (m, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.97-4.14 (m, 2H), 7.07 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 2.1 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H).

30

1 3 b . 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン三塩酸塩

工程 1 3 a からの 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (1 2 5 m g , 0 . 4 2 m m o l) を T H F (3 . 0 m L) 中に含む溶液に、塩化水素 (E t ₂O 中 1 . 0 M , 0 . 9 7 m L , 0 . 9 7 m m o l) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (E t ₂O) 、真空乾燥して塩酸塩 (1 5 1 m g , 9 7 %) を得た。融点 1 8 7 ~ 1 9 0 ° 。

40

MS (CI/NH₃) m/z 296 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.05-2.50 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.21-3.37 (m, 2H), 3.93-4.03 (m, 1H), 4.46-4.56 (m, 1H), 4.63-4.70 (m, 1H), 7.57 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 2.1 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.5 Hz, 2H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₁N₃O•3.0 HCl•0.2 H₂O: C, 52.94; H, 6.02; N, 10.29. Found: C, 53.04; H, 6.17; N, 10.07. [α]_D²⁵ = -5.2° (c 1.0, MeOH).

実施例 14

5 - (5 - シアノ - 1 - ペンチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

14 a . 5 - (5 - シアノ - 1 - ペンチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (816 mg、3.00 mmol)、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (42 mg、0.06 mmol) およびヨウ化銅 (I) (10 mg、0.06 mmol) を CH₂Cl₂ (6.0 mL) および NEt₃ (2.0 mL) 中に含む溶液に、5 - シアノヘキシン (0.481 mL、4.5 mmol) を添加した。混合物を一晩還流し、次に室温まで冷却した。水 (4 mL) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し NH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9 および 1 : 10 : 90 で溶離することにより淡黄色油状物 (674 mg、79%) を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 284 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.66-2.10 (m, 6H), 2.26-2.87 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.54-2.71 (m, 6H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.89-4.03 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 3.0 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

14 b . 5 - (5 - シアノ - 1 - ペンチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 14 a からの 5 - (5 - シアノ - 1 - ペンチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (100 mg、0.35 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、0.81 mL、0.81 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (116 mg、92%) を得た。融点 165 ~ 167 。

MS (CI/NH₃) m/z 284 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 1.95-2.48 (m, 7H), 2.64-2.73 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.11-3.23 (m, 1H), 3.90-4.02 (m, 1H), 4.39-4.47 (m, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.42 (s, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₂₁N₃O•2.0 HCl: C, 57.31; H, 6.51; N, 11.79. Found: C, 57.57; H, 6.36; N, 11.71. [α]_D²⁵ = -3.8° (c 0.60, MeOH).

実施例 15

5 - (2 - (メトキシカルボニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

15 a . 5 - (2 - (メトキシカルボニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 - (2 - (メトキシカルボニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (100 mg、0.40 mmol) を MeOH (3.0 mL)

中に含む溶液に、木炭上パラジウム (10%) (10 mg) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し $\text{H}_4\text{OH} / \text{MeOH} / \text{EtOAc} 0 : 1 : 9$ および $1 : 10 : 90$ で溶離することにより淡黄色油状物 (90 mg、90%) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 279 (M+H)⁺. ¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ 1.55-2.10 (m, 4H), 2.30-2.60 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.08-3.21 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.90-4.10 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 3.0, 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

15 b . 5 - (2 - (メトキシカルボニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 15 a からの 5 - (2 - (メトキシカルボニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (90 mg、0.325 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、0.81 mL、0.81 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (114 mg、100%) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 279 (M+H)⁺. ¹H NMR

(D₂O, 300 MHz) δ 2.02-2.50 (m, 5H), 2.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.90-4.02 (m, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.71 (s, 3H), 7.92 (dd, J = 3.0, 2.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3.0 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₅H₂₂N₂O₃•2.1 HCl: C, 50.76; H, 6.84; N, 7.89. Found: C, 50.47; H, 6.78; N, 8.01. [α]_D²⁵ = +1.0° (c 0.60, MeOH).

実施例 16

5 - (2 - (メトキシカルボニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

16 a . 5 - (2 - (メトキシカルボニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (272.0 mg、1.0 mmol) をアセトニトリル (3.0 mL) およびトリエチルアミン (2.5 mL) 中に含む溶液に、アシル化メチル (0.360 mL、4.0 mmol)、酢酸パラジウム (23.0 mg、0.1 mmol) およびトリ - トリルホスフィン (122.0 mg) を添加した。封鎖管内において 100 で加熱後、得られる混合物を室温まで冷却した。最少量の飽和重炭酸ナトリウムを遊離アミンに添加し、混合物を EtOAc で抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し CHCl₃ / MeOH (10 : 1) で溶離することにより淡黄色油状物 (205 mg、74%) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z

277 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.54-2.12 (m, 4H), 2.27-2.43 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.65-2.76 (m, 1H), 3.09-3.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.93-4.07 (m, 2H), 6.48 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 3.0, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

16 b . 5 - (2 - (メトキシカルボニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 16 a からの 5 - (2 - (メトキシカルボニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (100 mg、0.36 mmol) を THF

(3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、0.83 mL、0.83 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (121 mg、96%) を得た。融点: 128 ~ 130。

MS (Cl/NH₃) m/z 277

(M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.04-2.30 (m, 4H), 2.36-2.48 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.71 (s, 3H), 6.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 3.0, 2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 3.0 Hz, 1H).
Anal. Calcd for C₁₅H₂₀N₂O₃·2.0 HCl: C, 51.59; H, 6.35; N, 8.02. Found: C, 51.44; H, 6.38; N, 7.96. [α]_D²⁵ = -3.2° (c 0.65, MeOH).

10

実施例 17

5 - (5 - フェニル - 1 - ペンチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

17a. 5 - (5 - フェニル - 1 - ペンチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (408 mg、1.50 mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (21 mg、0.029 mmol) およびヨウ化銅(I) (5 mg、0.029 mmol) を CH₂Cl₂ (3.0 mL) および NEt₃ (1.0 mL) 中に含む溶液に、5 - フェニル - 1 - ペンチン (324 mL、2.25 mmol) を添加した。混合物を一晩還流し、室温まで冷却した。水 (2 mL) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し NH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9 および 1 : 10 : 90 で溶離することにより油状物 (411 mg、80%) を得た。

20

MS

(Cl/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.65-2.10 (m, 6H), 2.26-2.37 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.61-2.73 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.89-4.03 (m, 2H), 7.17-7.36 (m, 6H), 8.21-8.26 (m, 2H).

30

17b. 5 - (5 - フェニル - 1 - ペンチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 17a からの 5 - (5 - フェニル - 1 - ペンチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (130 mg、0.39 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、0.90 mL、0.90 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (150 mg、94%) を得た。

40

MS (Cl/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ

1.86-2.01 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.33-2.54 (m, 3H), 2.74-2.83 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.72-2.82 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.44-4.55 (m, 1H), 7.22-7.43 (m, 5H), 7.57-7.66 (s, 1H), 8.21-8.39 (m, 1H). Anal. Calcd for C₂₂H₂₆N₂O·2.1 HCl·0.3 H₂O: C, 63.45; H, 6.97; N, 6.56. Found: C, 63.53; H, 6.97; N, 6.56. [α]_D²⁵ = -5.0° (c 1.1, MeOH).

実施例 18

50

5 - トランス - (2 - フェニルエテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

18 a . 5 - トランス - (2 - フェニルエテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (272 . 0 mg、1 . 0 mmol) をアセトニトリル (3 . 0 mL) およびトリエチルアミン (2 . 5 mL) 中に含む溶液に、スチレン (231 . 0 μ L、2 . 0 mmol)、酢酸パラジウム (23 . 0 mg) およびトリ - トリルホスフィン (122 . 0 mg) を添加した。封鎖管内において100 で加熱後、得られる混合物を室温まで冷却した。最少量の飽和重炭酸ナトリウムを遊離アミン塩酸塩に添加し、混合物を EtOAc で抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し CHCl₃ / MeOH (10 : 1) で溶離することにより淡黄色油状物 (210 mg、71 %) を得た。

10

MS (CI/NH₃) m/z 295 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.70-1.92 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.67-2.74 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 7.06 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.16 (d, = 16.0 Hz, 1H), 7.27 -7.42 (m, 4H), 7.50-7.54 (m, 2H), 8.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H).

20

18 b . 5 - トランス - (2 - フェニルエテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 18 a からの 5 - トランス - (2 - フェニルエテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (90 mg、0 . 34 mmol) を THF (3 . 0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1 . 0 M、078 mL、0 . 78 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (93 g、75 %) を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 295 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 1.88-2.46 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.371-3.82 (m, 1H), 3.84-3.99 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 1H), 4.52-4.60 (m, 1H), 7.17-7.53 (m, 5H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H). Anal. Calcd for C₁₉H₂₂N₂O \cdot 2.0 HCl \cdot 0.5 H₂O: C, 60.64; H, 6.70; N, 7.44. Found: C, 60.68; H, 6.78; N, 7.49. $[\alpha]_D^{25} = -4.0^\circ$ (c 0.73, MeOH).

30

実施例 19

5 - (1 - ピロリジニルカルボニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

19 a . 5 - (1 - ピロリジニルカルボニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

以下の実施例 27 から得られるエステルにピロリジン (6 . 0 mL) を添加し、得られる混合物を 20 時間還流した。混合物を濃縮し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し CHCl₃ / MeOH / NH₃ (1 : 10 : 89) で溶離することにより淡黄色油状物 (712 mg、2 工程で 62 %) を得た。

40

MS (CI/NH₃) m/z 290 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.65-2.08 (m, 8H), 2.27-2.87 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.63-2.71 (m, 1H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 2H), 3.94-4.05 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 2.0, 3.0 Hz, 1H), 37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

19 b . 5 - (1 - ピロリジニルカルボニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロ

50

リジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

5 - (1 - ピロリジニルカルボニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン (1 0 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) を T H F (3 . 0 m L) 中 へ 含 む 溶 液 に 、 塩 化 水 素 (E t 2 O 中 1 . 0 M 、 0 8 0 m L 、 0 . 8 0 m m o l) を 添 加 し た 。 形 成 さ れ た 沈 殿 を 濾 過 し 、 洗 浄 し (E t 2 O) 、 真 空 乾 燥 し て 塩 酸 塩 (1 2 8 m g 、 1 0 0 %) を 得 た 。

MS (Cl/NH₃) m/z 290 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 1.84-2.48 (m, 8H), 3.04 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.37-4.43 (m, 1H), 4.54-4.60 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 2.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 3.0 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₆H₂₃N₃O₂·2.0 HCl·0.8 H₂O: C, 51.10; H, 7.12; N, 11.71. Found: C, 51.06; H, 7.61; N, 10.71. [α]_D²⁵ = -1.7° (c 1.2, MeOH).

10

実施例 2 0

5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩2 0 a . 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン

5 - ブロモ - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン (3 0 0 m g 、 0 . 8 4 m m o l) お よ び 4 - クロロフェニルホウ酸 (2 6 3 m g 、 1 . 6 8 m m o l 、 L a n c a s t e r C h e m i c a l C o . 製) を ト ル エ ン (1 0 m L) 中 へ 含 む 溶 液 に 、 P d (0) (2 5 m g) お よ び N a 2 C O 3 (2 M 溶 液 1 m L) を 添 加 し 、 混 合 物 を 6 時 間 加 熱 還 流 し た 。 溶 媒 を 真 空 下 に 除 去 し 、 残 さ を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム 上 の ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に 付 し E t O A c / ヘ キ サ ン (1 : 5 ~ 1 : 2) で 溶 離 す る こ と に よ り 表 記 化 合 物 (3 2 5 m g 、 収 率 1 0 0 %) を 得 た 。

20

MS (Cl/NH₃) m/z 389 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.47 (s, 9h), 1.90 (m, 2H), 2.05 (br, 1H), 3.40 (br, 2H), 3.92 (br, 1H), 4.19 (br, 2H), 4.25 (br, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 8.31 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

30

2 0 b . 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

実施例 2 0 a から の 化 合 物 (3 2 5 m g 、 0 . 8 4 m m o l) の サ ン プ ル を T F A (3 . 0 m L) お よ び C H 2 C l 2 (3 . 0 m L) 中 に お い て 0 ° で 1 / 2 時 間 お よ び 室 温 で 1 / 2 時 間 攪 拌 し た 。 飽 和 N a H C O 3 水 溶 液 を 添 加 し 、 混 合 物 を C H 2 C l 2 で 抽 出 し た 。 溶 液 を M g S O 4 で 乾 燥 し 、 濃 縮 し た 。 残 さ を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム 上 の ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に 付 し 、 0 . 3 % N H 4 O H を 含 む M e O H / C H 2 C l 2 (5 : 1 0 0 ~ 1 0 : 1 0 0) で 溶 離 す る こ と に よ り 遊 離 塩 基 (2 4 1 m g 、 収 率 9 9 %) を 得 た 。

MS (Cl/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.82-2.22 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 8.27 (m, 1H), 8.42 (m, 1H).

40

遊 離 塩 基 を T H F 中 の H C l を 用 い て 塩 に 転 化 し て 表 記 化 合 物 を 得 た 。 融 点 : 1 8 0 ~ 1 8 2 ° C 。

MS (CI/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.93-2.03 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 3.44 (t, J=7.4 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.43 (dd, J=6.4, 10.7 Hz, 2H), 4.64 (dd, J=3.3, 10.7 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 8.47 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J=1.8 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₆H₁₇N₂OCl·2.5 HCl·1.0 H₂O: C, 48.29; H, 5.45; N, 7.04. Found: C, 48.28; H, 5.07; N, 6.87.

[α]_D²⁵=+8.02° (c 0.96, MeOH).

実施例 2 1

5 - (2 - フェニルエチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

10

2 1 a . 5 - (2 - フェニルエチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニル
メトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 - (2 - フェニルエチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (1 0 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l) を M e O H (3 . 0 m L) 中 に 含 む 溶 液 に 、 木 炭 上 パ ラ ジ ウ ム (1 0 %) (1 0 m g) を 添 加 し た 。 混 合 物 を 室 温 で 一 晩 攪 拌 し た 。 溶 媒 を 除 去 し 、 残 さ を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム 上 の ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に 付 し N H ₄ O H / M e O H / E t O A c 0 : 1 : 9 お よ び 1 : 1 0 : 9 0 で 溶 離 す る こ と に よ り 淡 黄 色 油 状 物 (9 5 m g 、 収 率 9 5 %) を 得 た 。

MS (CI/NH₃) m/z 297 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.55-2.09 (m, 4H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.59-2.70 (m, 1H), 2.91 (s, 4H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.84-4.00 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 7.13-7.32 (m, 5H), 8.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).

20

2 1 b . 5 - (2 - フェニルエチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニル
メトキシ) ピリジン二塩酸塩

工 程 2 1 a か ら の 5 - (2 - フェニルエチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (9 5 m g 、 0 . 3 2 m m o l) を T H F (3 . 0 m L) 中 に 含 む 溶 液 に 、 塩 化 水 素 (E t ₂ O 中 1 . 0 M 、 0 7 3 m L 、 0 . 7 3 m m o l) を 添 加 し た 。 形 成 さ れ た 沈 殿 を 濾 過 し 、 洗 浄 し (E t ₂ O) 、 真 空 乾 燥 し て 塩 酸 塩 (8 6 m g 、 7 3 %) を 得 た 。

30

MS (CI/NH₃) m/z 297 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 1.80-2.44 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.97-3.17 (m, 4H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.70-3.82 (m, 1H), 3.83-3.93 (m, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.43-4.49 (m, 1H), 7.16-7.42 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.24 (s, 1H). Anal. Calcd for C₁₉H₂₄N₂O·2.6 HCl·0.3 H₂O: C, 57.54; H, 7.07; N, 7.06. Found: C, 57.50; H, 6.93; N, 7.11. [α]_D²⁵=-1.1° (c 0.70, MeOH).

実施例 2 2

40

5 - (3 - オキソ - 1 - ヘキセニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメ
トキシ) ピリジン二塩酸塩

2 2 a . 5 - (3 - オキソ - 1 - ヘキセニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロ
リジニルメトキシ) ピリジン

5 - プ ロ モ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (8 1 6 m g 、 3 . 0 m m o l) を ア セ ト ニ ト リ ル (9 . 0 m L) お よ び ト リ エ チ ル ア ミ ン (7 . 5 m L) 中 に 含 む 溶 液 に 、 ヘ ク ス - 1 - エ ン - 3 - オ ン (8 8 2 m g 、 9 . 0 m m o l) 、 酢 酸 パ ラ ジ ウ ム (6 9 . 0 m g 、 1 . 2 m m o l) お よ び ト リ - ト リ ル ホ ス フ ィ ン (3 6 6 . 0 m g) を 添 加 し た 。 密 封 管 中 に お い て 1 0 0 ° で 一 晩 加 熱 後 、 得 ら れ る 混 合 物 を 室 温 ま で 冷 却 し た 。 最 少 量 の 飽 和 重 炭 酸 ナ ト リ ウ ム を 遊 離 ア ミ ン に 添 加 し 、 混 合 物 を

50

EtOAcで抽出し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しCHCl₃/MeOH(10:1)で溶離することにより淡黄色油状物(669mg、77%)を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.60-1.90 (m, 6H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.94-4.06 (m, 2H), 6.86 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 1.8, 2.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.836 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

10

22b. 5-(3-オキソ-1-ヘキセニル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

工程22aからの5-(3-オキソ-1-ヘキセニル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(120mg、0.42mmol)をTHF(3.0mL)中に含む溶液に、塩化水素(Et₂O中1.0M、0.90mL、0.90mmol)を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し(Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩(124mg、82%)を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.67 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 2.04-2.47 (m, 4H), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.20-3.32 (m, 1H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.90-4.02 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.56-4.65 (m, 1H), 7.01 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.8, 2.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₂₄N₂O₂·2.1 HCl: C, 55.95; H, 7.21; N, 7.68. Found: C, 55.77; H, 7.48; N, 7.68. [α]_D²⁵ = -4.3° (c 0.80, MeOH).

20

実施例23

中間体化合物

5-プロモ-6-クロロ-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

30

23a. 5-プロモ-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

アゾジカルボン酸ジエチル(1.89mL、12.0mmol)をTHF(30mL)中に含む溶液に、0でトリフェニルホスフィン(3.15g、12.0mmol)を添加し、反応混合物を半時間攪拌した。次に、1-BOC-(S)-ピロリジンメタノール(2.41g、12.0mmol)および5-プロモ-6-クロロピリジン-3-オール(2.09g、10.0mmol; V. KochおよびS. Schnatterer著、Synthesis 1990、499~501頁)を添加した。反応混合物をゆっくりと一晩で室温まで暖めた。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しEtOAc/ヘキサン1:5および1:2で溶離することにより油状物(3.80g、97%)を得た。

40

MS (Cl/NH₃) m/z 391/393 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.165-2.05 (m, 4H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.95-4.15 (m, 3H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

23b. 5-プロモ-6-クロロ-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

工程23aからの5-プロモ-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(150mg、0.38mmol)に塩化水素(1,4-ジオキササン中4.0M、3.0mL)を添加し、反応混合物を室温で4日間攪拌した。形成された

50

沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (119 mg、94%) を得た。融点 264 ~ 268。

MS (Cl/NH₃) m/z

291/293 (M+H)⁺, 308/310 (M+NH₄)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 1.90-2.35 (m, 4H), 3.38-3.46 (m, 2H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 7.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.9 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₀H₁₂N₂OBrCl·1.0 HCl: C, 32.95; H, 3.87; N, 7.69. Found: C, 36.61; H, 3.95; N, 8.42. [α]²⁵_D = +9.2° (c 0.90, MeOH).

実施例 24

中間体化合物

5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

24 a . 5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

実施例 23 a からの 5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (300 mg、0.77 mmol) にホルマリン (38%、3.0 mL) および蟻酸 (88%、1.5 mL) を添加し、混合物を 5 時間還流し、次に室温まで冷却した。塩酸 (36%、0.3 mL) を添加し、混合物を Et₂O (3 × 8 mL) で抽出した。水層を減圧下に加熱乾燥した。水 (2 mL) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付して CHCl₃ / MeOH 10 : 1 で溶離することにより油状物 (214 mg、91%) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 305/307 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.60-2.11 (m, 4H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.63-2.72 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.89-4.02 (m, 2H), 7.52 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

24 b . 5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 24 a からの 5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (100 mg、0.33 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、0.75 mL、0.75 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄し (Et₂O)、真空乾燥して塩酸塩 (85 mg、76%) を得た。融点 189 ~ 191。

MS (Cl/NH₃) m/z 305/307

(M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.02-2.47 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.22-3.34 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.89-3.99 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 1H), 7.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₁H₁₄N₂OBrCl·1.0 HCl: C, 38.63; H, 4.51; N, 8.19. Found: C, 38.67; H, 4.49; N, 8.13. [α]²⁵_D = -3.8° (c 0.50, MeOH).

実施例 25

5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

25 a . 5 - トリ - n - ブチルスタニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (1.36 g、5.0 mmol) をトルエン (10.0 mL) 中に含む溶液に、ビス(トリブチル錫) (13.79 mL、7.5 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (58 mg、0.05 mmol) を添加した。一晩還流後、得られる混

10

20

30

40

50

合物を室温まで冷却した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付してNH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9および1 : 10 : 90で溶離することにより5 - トリ - n - ブチルスタニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン₂を油状物 (1 . 09 g、45%) を得た。

MS

(Cl/NH₃) m/z 271 (M+2H-C₁₂H₂₇Sn)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.83-0.96 (m, 9H), 1.04-1.13 (m, 6H), 1.25-1.41 (m, 6H), 1.48-1.68 (m, 8H), 1.74-1.86 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.64-2.73 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.90-4.08 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 8.17-8.23 (m, 2H).

10

25b. 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン

工程25aからの5 - トリ - n - ブチルスタニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン (241 mg、0.5 mmol) をトルエン (5.0 mL) 中に含む溶液に、5 - プロモピリミジン (159 mg、1.0 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (20 mg、0.18 mmol) を添加した。一晚還流後、得られる混合物を室温まで冷却した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付してNH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9および1 : 10 : 90で溶離することにより油状物 (64 mg、47%) を得た。

20

MS (Cl/NH₃) m/z 271 (M+H)⁺. ¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.68-2.12 (m, 4H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.67-2.77 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 2.1, 3.0 Hz), 8.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

25c. 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

工程25bからの5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン (60 mg、0.22 mmol) に、塩化水素 (Et₂O中1.0 M、0.51 mL、0.51 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄 (Et₂O) し、真空乾燥して塩酸塩 (76 mg、100%) を得た。融点: 205 ~ 220。

30

MS

(Cl/NH₃) m/z 271 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.06-2.50 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.23-3.33 (m, 1H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.93-4.04 (m, 1H), 4.47-4.55 (m, 1H), 4.64-4.73 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 2.1, 3.0 Hz), 8.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.24 (s, 1H). Anal. Calcd for C₁₅H₁₈N₄O•2.0 HCl•0.4 H₂O•0.5 MeOH: C, 50.55; H, 6.29; N, 15.21. Found: C, 50.72; H, 5.90; N, 14.97. [α]_D²⁵ = -4.0° (c 0.50, MeOH).

40

実施例26

5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

26a. 5 - フェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン

5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン (110 mg、0.36 mmol) をベンゼン (2.0 mL) 中に含む溶液に、炭酸ナトリウム (2.0 M、1.0 mL)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジ

50

ウム (0) (15 mg, 0.013 mmol) およびフェニルホウ酸 (53 mg, 0.43 mmol) を添加した。反応混合物を一晩還流し、次に室温まで冷却した。水 (2 mL) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付してNH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9 および 1 : 10 : 90 で溶離することにより淡黄色油状物 (74 mg, 67%) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 303 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.65-2.10

(m, 4H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.63-2.72 (m, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.93-4.05 (m, 2H), 7.24 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 5H), 8.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

10

26b. 5 - フェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 - フェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (70 mg, 0.23 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M, 0.53 mL, 0.53 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄 (Et₂O) し、真空乾燥して塩酸塩 (50 mg, 58%) を得た。融点: 180 ~ 183 。

MS

(Cl/NH₃) m/z 303 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.04-2.48 (m, 4H), 3.3 (s, 3H), 3.2-3.36 (m, 1H), 3.68-3.83 (m, 1H), 3.88-4.03 (m, 1H). 4.33-4.47 (m, 1H), 4.50-4.62 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 6H), 8.17 (s, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₁₉N₂OCl·1.2 HCl: C, 58.92; H, 5.87; N, 8.08. Found: C, 58.83; H, 5.74; N, 7.96. [α]_D²⁵ = -4.2° (c 0.45, MeOH).

20

実施例 27

5 - メトキシカルボニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

27a. 5 - メトキシカルボニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

30

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (272 mg, 1.00 mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (37 mg, 0.05 mmol) およびトリエチルアミン (219 mg) を MeOH (20 mL) 中に含む反応混合物を CO (1100 psi) 雰囲気下、100 で 68 時間加熱した。触媒を濾去し、EtOAc で洗った。有機分を濃縮し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付してNH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9 および 1 : 10 : 90 で溶離することにより油状物 (88 mg, 35%) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 251 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ

1.70-2.10 (m, 4H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.66-2.73 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.97-4.07 (m, 2H), 7.78 (d, J = 3.0 Hz, J = 2.1 Hz), 8.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

40

27b. 5 - メトキシカルボニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩 (50772-94)

工程 27a からの 5 - メトキシカルボニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (70 mg, 0.28 mmol) を EtOAc (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M, 0.64 mL, 0.64 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄 (Et₂O) し、真空乾燥して塩酸塩 (74 mg, 82%) を得た。融点: 165 ~ 167 。

50

MS (Cl/NH₃) m/z 251 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.04-2.47 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.37-4.45 (m, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 8.52 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₃H₁₈N₂O₃Cl·2.0 HCl: C, 48.29; H, 6.25; N, 8.67. Found: C, 48.33; H, 6.10; N, 8.51. [α]_D²⁵ = -2.5° (c 0.40, MeOH).

実施例 28

5 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ヘキシニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩 10

28 a . 5 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ヘキシニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (272 mg、1.00 mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (28 mg、0.039 mmol)、ヨウ化銅(I) (5 mg、0.039 mmol) および NEt₃ (1.0 mL) を CH₂Cl₂ (3.0 mL) 中に含む溶液に、5 - ヘキシニ - 1 - オール (0.172 mL、1.5 mmol) を添加した。混合物を一晩還流し、次に室温まで冷却した。水 (2 mL) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付して NH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9 および 1 : 10 : 90 で溶離することにより淡黄色油状物 (270 mg、94%) を得た。 20

MS (Cl/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.55-1.90 (m, 8H), 1.97-2.07 (m, 1H), 2.25-2.46 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.60-2.71 (m, 1H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.88-4.03 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

28 b . 5 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ヘキシニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩 30

工程 28 a からの 5 - (6 - ヒドロキシ - ヘクス - 1 - イニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (120 mg、0.42 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、0.96 mL、0.96 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄 (Et₂O) し、真空乾燥して塩酸塩 (143 mg、95%) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 1.63-1.78 (m, 4H), 2.02-2.57 (m, 6H), 3.03 (s, 3H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.90-3.99 (m, 1H), 4.37-4.43 (m, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₂₄N₂O₂·2.3 HCl·0.7 H₂O: C, 53.06; H, 7.25; N, 7.28. Found: C, 52.94; H, 7.38; N, 7.96. [α]_D²⁵ = -4.0° (c 0.50, MeOH). 40

実施例 29

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン三塩酸塩

29 a . 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニル 50

メトキシ)ピリジン(100 mg、0.34 mmol)をMeOH(3.0 mL)中に含む溶液に、木炭上パラジウム(0)(10%)(10 mg)を添加した。混合物を室温で一晩還流した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付してNH₄OH/MeOH/EtOAc 0:1:9および1:10:90で溶離することにより淡黄色油状物(87 mg、87%)を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 298

(M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.65-2.07 (m, 4H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.59-2.61 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.86-4.02 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.7 Hz, 1H).

10

29b. 5-(2-(4-ピリジニル)エチル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン三塩酸塩

工程29aからの5-(2-(4-ピリジニル)エチル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(85 mg、0.29 mmol)をTHF(3.0 mL)中に含む溶液に、塩化水素(Et₂O中1.0 M、1.00 mL、1.00 mmol)を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄(Et₂O)し、真空乾燥して塩酸塩(109 mg、100%)を得た。融点: 148 ~ 150。

MS (CI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺. ¹H NMR

(D₂O, 300 MHz) δ 2.00-2.44 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.19-3.42 (m, 4H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.53-4.60 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 3.0 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 6.7 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₃N₃O·3.3 HCl·1.0 H₂O: C, 49.62; H, 6.55; N, 9.64. Found: C, 49.66; H, 6.52; N, 9.69. [α]_D²⁵ = +1.7° (c 0.60, MeOH).

20

実施例30

5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

30a. 5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

30

5-プロモ-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(272 mg、3.0 mmol)をアセトニトリル(3.0 mL)およびトリエチルアミン(2.5 mL)中に含む溶液に、5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエン(0.50 mL)、酢酸パラジウム(23.0 mg、0.1 mmol)およびトリ-トリルホスフィン(122 mg、0.1 mmol)を添加した。密封管中において100で一晩加熱後、得られる混合物を室温まで冷却した。最少量の飽和重碳酸ナトリウムを遊離アミン塩酸塩に添加し、混合物をEtOAcで抽出し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しCHCl₃/MeOH(10:1)で溶離することにより淡黄色油状物(225 mg、75%)を得た。

40

MS (CI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.08 (s, 9H), 1.55-1.77 (m, 3H), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.64-2.73 (m, 1H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.90-4.06 (m, 2H), 5.93 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 15.5, 9.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.9, 15.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

30b. 5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

50

工程 30 a からの 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (140 mg、0.47 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、1.07 mL、1.07 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄 (Et₂O) し、真空乾燥して塩酸塩 (137 mg、78%) を得た。融点 : 148 ~ 150 。

MS (Cl/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺. ¹H NMR

(D₂O, 300 MHz) δ 1.07 (s, 9H), 2.03-2.47 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.71-3.83 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.43-4.49 (m, 1H), 4.57-4.84 (m, 1H), 6.19 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 15.5, 9.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.9, 15.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₉H₂₈N₂O•2.5

10

HCl•0.6 H₂O: C, 56.71; H, 7.94; N, 6.96. Found: C, 56.77; H, 7.96; N, 7.07.

[α]_D²⁵ = -4.4° (c 0.75, MeOH).

実施例 31

5 - (2 - ナフタレニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

31 a . 5 - (2 - ナフタレニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

20

2 - ブロモナフタレン (427 mg、2.0 mmol) を THF (10.0 mL) 中に含む溶液に、-78 で sec - ブチルリチウム (1.3 M、1.69 mL、2.20 mmol) を添加した。この温度で半時間後、ホウ酸トリメチル (0.341 mL、2.20 mmol) を添加した。反応混合物を同温度で 1 時間維持し、次に室温までゆっくり暖めた。溶媒を除去し、ベンゼン (4.0 mL)、炭酸ナトリウム (2.0 M、2.0 mL)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (70 mg、0.06 mmol) および 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (272.0 mg、1.0 mmol) を添加した。水 (2 mL) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し NH₄OH / MeOH / EtOAc 0 : 1 : 9 および 1 : 10 : 90 で溶離することにより油状物 (242 mg、76%) を得た。

30

MS (Cl/NH₃) m/z 319 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300

MHz) δ 1.75-2.12 (m, 4H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.67-2.77 (m, 1H),

3.11-3.18 (m, 1H), 4.02-4.15 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.68-7.73 (m, 1H),

7.86-7.96 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

31 b . 5 - (2 - ナフタレニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 31 a からの 5 - (2 - ナフタレニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (282 mg、0.77 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M、1.91 mL、1.91 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄 (Et₂O) し、真空乾燥して塩酸塩 (300 mg、100%) を得た。融点 : 248 ~ 251 。

40

MS (Cl/NH₃) m/z 319 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.03-2.51 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.23-3.36 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.86-3.99 (m, 1H), 4.36-4.45 (m, 1H), 4.50-4.58 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.93-8.05 (m, 4H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H). Anal. Calcd for C₂₁H₂₂N₂O·2.1 HCl: C, 63.86; H, 6.15; N, 7.09. Found: C, 63.85; H, 6.06; N, 7.01. [α]²⁵_D = -5.8° (c 1.1, MeOH).

実施例 3 2

5 - アセチル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

10

3 2 a . 5 - (1 - エトキシビニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (5 0 0 m g , 1 . 2 8 m m o l) をトルエン (1 0 . 0 m L) 中に含む溶液に、(1 - エトキシビニル) トリブチル錫 (4 8 9 m L , 1 . 4 1 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (4 5 m g , 0 . - 4 5 m m o l) を添加した。一晩還流後、得られる混合物を室温まで冷却した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しヘキサン / E t O A c 2 : 1 および 1 : 1 で溶離することにより油状物 (5 6 8 m g , > 1 0 0 % ; 少しの錫試薬汚染) を得た。

20

MS (Cl/NH₃) m/z 383 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ

1.25-1.45 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.55-1.71 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 3H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 2H), 4.05-4.21 (m, 3H), 4.43-4.47 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H).

3 2 b . 5 - アセチル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 3 2 a からの 5 - (1 - エトキシビニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (1 6 5 m g , 0 . 4 3 m m o l) の溶液に、塩化水素 (1 , 4 - ジオキサソ中 4 . 0 M , 4 . 0 m L) を添加し、混合物を室温で 2 日間攪拌した。形成された沈殿を濾過し、洗浄 (E t ₂O) し、真空乾燥して塩酸塩 (9 2 m g , 7 3 %) を得た。融点 : 1 7 3 ~ 1 7 6 。

30

MS (Cl/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 1.90-2.36 (m, 4H), 2.71-2.75 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 2H), 4.09-4.20 (m, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 4.50-5.56 (m, 1H), 4.75-5.86 (m, 2H), 7.76 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₂H₁₅N₂O₂Cl·1.2 HCl·0.1 H₂O: C, 47.97; H, 5.34; N, 9.04. Found: C, 48.00; H, 5.50; N, 9.30. [α]²⁵_D = +12° (c 0.60, MeOH).

実施例 3 3

40

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

3 3 a . 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (5 0 0 m g , 1 . 2 8 m m o l) をアセトニトリル (4 . 0 m L) 中に含む溶液に、4 - ビニルピリジン (1 5 6 m g , 1 . 5 m m o l) 、酢酸パラジウム (2 9 . 0 m g , 0 . 1 2 m m o l) 、トリ - トリルホスフィン (1 5 6 m g , 0 . 1 2 m m o l) およびトリエチルアミン (3 . 2 m L) を添加した。反応混合物を密封管中において 1 0 0 で一晩加熱し、次に室温まで冷却した。最少量の飽和重炭酸ナトリウムを遊離アミン

50

塩酸塩に添加し、混合物をEtOAcで抽出し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しヘキサン中4~50%Et₂Oで溶離することにより表記化合物(282mg)を得た。MS(CI/NH₃) m/z 416 (M+H)⁺。

33b. 5-(2-(4-ピリジニル)エテニル)-6-クロロ-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

工程33aからの5-(2-(4-ピリジニル)エテニル)-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(100mg)に、塩化水素(1,4-ジオキサン中4.0M、4.0mL)を添加し、混合物を室温で2日間攪拌した。形成された沈殿を濾過し、洗浄(Et₂O)し、真空乾燥して塩酸塩(92mg、73%)を得た。融点: 235 ~ 240。

10

MS (CI/NH₃) m/z 316

(M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 1.76-2.22 (m, 4H), 2.25-3.80 (m, 1H), 3.43 (t, J=7.2, 1H), 4.18 (dq, J=3.8, 8.0, 1H), 4.32 (dd, J=7.8, 10.8, 1H), 4.53 (dd, J=3.3, 10.5, 1H), 7.45 (d, J=16.3, 1H), 7.90 (d, J=3.0, 1H), 7.96 (d, J=16.3, 1H), 8.16 (d, J=2.7, 1H), 8.20 (d, J=7.2, 2H), 8.71 (d, J=7.0, 2H). Anal. Calcd for C₁₇H₁₈N₃OCl·2.8 HCl: C, 48.63; H, 5.47; N, 10.01. Found: C, 48.73; H, 5.47; N, 9.86. [α]_D²⁵=+1.78° (c 0.45, MeOH).

実施例34

20

5-(3-ピリジニル)-6-クロロ-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

34a. 5-(3-ピリジニル)-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

5-プロモ-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(実施例23aからのもの、500mg、1.28mmol)をトルエン(10.0mL)中に含む溶液に、3-ピリジニルトリブチル錫(564mg、1.5mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(45mg、0.039mmol)を添加した。一晚還流後、得られる混合物を室温まで冷却した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しヘキサン/EtOAc 2:1および1:1で溶離することにより油状物(428mg、86%)を得た。

30

MS (CI/NH₃) m/z 390

(M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.24-1.67 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.86-2.10 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.95-4.27 (m, 3H), 7.28-7.44 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.65-8.73 (m, 2H).

34b. 5-(3-ピリジニル)-6-クロロ-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

工程34aからの5-(3-ピリジニル)-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(170mg、0.44mmol)に、塩化水素(1,4-ジオキサン中4.0M、3.0mL)を添加し、混合物を室温で2日間攪拌した。形成された沈殿を濾過し、洗浄(Et₂O)し、真空乾燥して塩酸塩(92mg、73%)を得た。融点: 195 ~ 198。

40

MS (CI/NH₃) m/z 290

(M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 1.90-2.34 (m, 4H), 3.36-3.45 (m, 2H), 4.09-4.20 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.58-8.64 (m, 1H), 8.80-8.5 (m, 1H), 8.93-8.97 (m, 1H). Anal. Calcd for C₁₅H₁₆N₃OCl·2.0 HCl: C, 49.68; H, 5.00; N, 11.59. Found: C, 49.50; H, 4.99; N, 11.32. [α]_D²⁵=+5.6° (c 1.00, MeOH).

実施例 3 5

5 - (3 - キノリニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン三塩酸塩 10

3 5 a . キノリン 3 - ホウ酸

3 - プロモキノリン (0 . 4 m L , 3 m m o l) を T H F に溶解し、溶液を - 7 8 に冷却した。この溶液に、t - ブチルリチウム (0 . 8 1 m L , 7 . 1 m m o l) を添加し、反応混合物を 2 0 分間攪拌した。ホウ酸トリメチル (0 . 8 1 m L , 7 . 1 m m o l) を - 7 8 で添加し、混合物を攪拌し、室温まで暖めた。反応液を水でクエンチし、溶媒を真空下に除去した。残さ 1 8 0 m g を直接次の工程に用いた。

3 5 b . 5 - (3 - キノリニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

工程 3 5 a からの化合物および 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (2 7 1 m g , 1 . 0 m m o l) をトルエン (5 . 0 m L) 中に含む溶液に、Pd (0) (2 5 m g) および Na₂CO₃ (2 M 溶液 1 m L) を添加し、混合物を 4 時間加熱還流した。溶媒を真空下に除去し、残さを第 1 のカラムにおいてシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し CH₂Cl₂ 中 2 ~ 5 % MeOH で溶離し、続いて再度クロマトグラフィーに付しヘキサン中 0 . 1 ~ 1 % Et₂O で溶離することにより表記化合物 1 2 0 m g を得た。 20

MS (CI/NH₃) m/z 320

(M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.82, (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.62, (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.58 (m, 1H). 30

3 5 c . 5 - (3 - キノリニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン三塩酸塩

工程 3 5 b からの 5 - (3 - キノリニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (1 1 7 . 2 m g) を T H F / E t₂O (1 . 0 m L) 中に含む溶液に、塩化水素 (E t₂O 中 1 . 0 M , 0 . 9 0 m L) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄 (E t₂O) し、真空乾燥して塩酸塩 (1 3 3 m g) を得た。融点 : 1 8 4 ~ 1 8 6 。

MS

(CI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 9.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.36 (d, J=20 Hz, 1H), 8.85 (dd, J=1.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.34 (m, 3H), 8.20 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.57 (dd, J=5.8, 11.2 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.29-2.12 (br, 3H). Anal. Calcd for C₂₀H₂₁N₃O·3.1 HCl·0.3 H₂O: C, 54.87; H, 5.69; N, 9.59. Found: C, 55.22; H, 5.87; N, 9.14. [α]_D²⁵=-8.15° (c 0.54, MeOH). 40

実施例 3 6

5 - (1 - メチル - 2 - インドリル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

3 6 a . 1 - メチルインドール - 2 - ホウ酸 50

1 - メチルインドール (0.38 mL, 3 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、溶液を -78 に冷却した。この溶液に、sec-ブチルリチウム (1.9 mL, 2.5 mmol) を添加し、反応混合物を 20 分間攪拌した。ホウ酸トリメチル (0.34 mL, 3 mmol) を -78 で添加し、混合物を攪拌し、室温まで暖めた。反応液を水でクエンチし、溶媒を真空下に除去した。残さを直接次の工程に用いた。

36b. 5 - (1 - メチル - 2 - インドリル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

工程 36a からの化合物および 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (270 mg, 1.0 mmol) をトルエン (5.0 mL) 中に含む溶液に、Pd(0) (25 mg) および Na₂CO₃ (2 M 溶液 1 mL) を添加し、混合物を 60 時間加熱還流した。溶媒を真空下に除去し、残さをシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して表記化合物 105 mg を得た。

MS

(Cl/NH₃) m/z 322 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.80 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 8.38 (m, 2H).

36c. 5 - (1 - メチル - 2 - インドリル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン 塩酸塩

工程 36b からの化合物 (117.2 mg) を THF / Et₂O 中に含む溶液に塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄 (Et₂O) し、真空乾燥して塩酸塩を得た。融点: 195 ~ 197。

MS (Cl/NH₃) m/z 322 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8.37 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 3H). Anal. Calcd for C₂₀H₂₃N₃O•1.4 HCl: C, 64.49; H, 6.60; N, 11.28. Found: C, 64.37; H, 6.71; N, 10.90. [α]_D²⁵ = -12.59° (c 1.00, MeOH).

実施例 37

5 - (3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

37a. 5 - (3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニルホウ酸 (0.55 g, 2.0 mmol, Lancaster Chem Co. 製) および 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (300 mg, 1.1 mmol) をトルエン (5.0 mL) 中に含む溶液に、Pd(0) (25 mg) および Na₂CO₃ (2 M 溶液 1 mL) を添加し、混合物を加熱還流した。溶媒を真空下に除去し、残さをシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して表記化合物 225 mg を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 405 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.83 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.42 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.48 (m, 1H).

37b. 5 - (3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 37b からの化合物 (225 mg) を THF / Et₂O 中に含む溶液に塩化水素 (E

10

20

30

40

50

t_2O 中1.0M)を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄(Et_2O)し、真空乾燥して塩酸塩(195mg)を得た。融点: 68 ~ 70。

MS (Cl/NH₃) m/z 405 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8.66 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J=2.7, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 4.67 (dd, J=3.8, J=11.9 Hz, 1H), 4.52 (dd, J=6.2, 11.2 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.12 (m, 2H). Anal. Calcd for C₁₈H₁₉N₃OF₆·2 HCl: C, 47.82; H, 4.22; N, 5.87. Found: C, 47.60; H, 4.53; N, 5.86. $[\alpha]^{25}_D = -6.60^\circ$ (c 0.53, MeOH).

10

実施例 38

5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

ホウ酸試薬の代わりに4-クロロフェニルホウ酸を用いPd(0)の代わりにPd(PPh₃)₄を用いる以外は実施例37bの手順に従い、生成物を工程37cのように処理して表記化合物(190mg)を調製した。融点224 ~ 226。

MS (Cl/NH₃) m/z 302 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8.48 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.7, 1H), 7.75 (t, J=2.4, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 4.58 (dd, J=3.1, 11.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J=5.7, 11.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.13 (m, 2H). Anal. Calcd for C₁₇H₁₉N₂OCl·2 HCl·0.1 H₂O: C, 54.09; H, 5.66; N, 7.42. Found: C, 53.75; H, 5.62; N, 7.07. $[\alpha]^{25}_D = -5.07^\circ$ (c 0.67, MeOH).

20

実施例 39

5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

ホウ酸試薬の代わりに2,4-ジクロロフェニルホウ酸を用いPd(0)の代わりにPd(PPh₃)₄を用いる以外は実施例37bの手順に従い、生成物を工程37cのように処理して表記化合物(96mg)を調製した。融点176 ~ 178。

30

MS (Cl/NH₃) m/z 337 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8.41 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J=1.4, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.50 (dd, J=2.2, 8.5, 1H), 7.43 (d, J=8.1, 2H), 4.58 (dd, J=3.3, 11.4, 1H), 4.42 (dd, J=5.9, 11.0, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.09 (m, 2H). Anal. Calcd for C₁₇H₁₈N₂OCl₂·2 HCl·0.6 MeO: C, 49.23; H, 5.26; N, 6.52. Found: C, 49.38; H, 5.47; N, 6.17. $[\alpha]^{25}_D = -7.67^\circ$ (c 0.86, MeOH).

40

実施例 40

5 - (2 - フェニルエチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

5-プロモ-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(272mg、1mmol)をCH₂Cl₂6mL中に含む溶液に、トリエチルアミン(0.5mL)、Pd(II)(19mg)、CuI(触媒量)およびフェニルアセチレン0.22mL(2mmol)を添加した。反応混合物を40時間加熱還流した。溶媒を真空下に除去し、遊離塩基をクロマトグラフィーに付しCH₂Cl₂中2~6%MeOHで溶離することにより精製した。

MS (Cl/NH₃) m/z 293 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.07 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.54 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.42 (m, 1H).

前述のようにEt₂O中のHClで処理することにより塩を調製して表記化合物90mgを得た。融点190~192。

MS (Cl/NH₃) m/z 293 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8.39 (d, J=1.5, 1H), 8.30 (d, J=2.6, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 4.54 (dd, J=3.3, 11.0, 1H), 4.38 (dd, J=5.9, 11.4, 1H), 3.94 (br, 1H), 3.26 (br, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 21.4 (m, 1H), 2.09 (m, 2H). Anal. Calcd for C₁₉H₂₀N₂O•2.2 HCl: C, 61.25; H, 6.01; N, 7.52. Found: C, 61.14; H, 5.84; N, 7.52. [α]_D²⁵=-10.00° (c 0.22, MeOH).

10

実施例 4 1

5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

ホウ酸試薬の代わりに4-メチルフェニルホウ酸を用いPd(0)の代わりにPd(Ph₃P)₄を用いる以外は実施例37bの手順に従い、生成物を工程37cのように処理して表記化合物(100mg)を調製した。融点204~206。

20

MS (Cl/NH₃) m/z 283 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.32 (d, J=2.7, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.1, 2H), 7.42 (d, J=8.2, 2H), 4.60 (dd, J=4.5, 11.1, 1H), 4.43 (dd, J=6.1, 11.5, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.12 (m, 2H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂O•2.5 HCl•0.5 H₂O: C, 56.52; H, 6.72; N, 7.32. Found: C, 56.22; H, 6.85; N, 6.94. [α]_D²⁵=-5.48° (c 0.42, MeOH).

30

実施例 4 2

5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

ホウ酸試薬の代わりに3-クロロ-4-フルオロフェニルホウ酸を用いPd(0)の代わりにPd(Ph₃P)₄を用いる以外は実施例37bの手順に従い、生成物を工程37cのように処理して表記化合物(120mg)を調製した。融点202~204。

MS (Cl/NH₃) m/z 321 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.4, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (dd, J=2.4, 6.8, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.41 (t, J=8.8, 1H), 4.64 (dd, J=3.0, 11.2, 1H), 4.47 (dd, J=6.2, 11.2, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.13 (m, 2H). Anal. Calcd for C₁₇H₁₈N₂OClF•2 HCl•0.5 MeO•0.4 H₂O: C, 50.41; H, 5.51; N, 6.72. Found: C, 50.41; H, 5.43; N, 6.37. [α]_D²⁵=-4.64° (c 0.69, MeOH).

40

実施例 4 3

5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

ホウ酸試薬の代わりに3-アミノフェニルホウ酸を用いPd(0)の代わりにPd(Ph₃P)₄を用いる以外は実施例37bの手順に従い、生成物を工程37cのように処理して

50

表記化合物 (250 mg) を調製した。融点 80 ~ 82 。

MS (Cl/NH₃) m/z 283 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8.58 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.64 (dd, J=3.1, 11.2, 1H), 4.48 (dd, J=6.1, 11.2, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 3H). Anal. Calcd for C₁₇H₂₁N₃O•2.2 HCl•0.8 H₂O: C, 54.02; H, 6.61; N, 11.12. Found: C, 53.96; H, 6.62; N, 10.82. [α]²⁵_D = -7.50° (c 1.00, MeOH).

実施例 4 4

5 - (2 - ホルミルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

ホウ酸試薬の代わりに 2 - ホルミルフェニルホウ酸を用い Pd (0) の代わりに Pd (P h₃ P)₄を用いる以外は実施例 3 7 b の手順に従い、生成物を工程 3 7 c のように処理して表記化合物 (250 mg) を調製した。

MS (Cl/NH₃) m/z 297 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 9.89 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 4.58 (dd, J=3.0, 11.1, 1H), 4.42 (dd, J=5.9, 11.0, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.13 (m, 2H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₀N₂O•2 HCl: C, 58.54; H, 6.00; N, 7.59. Found: C, 58.61; H, 6.16; N, 7.62. [α]²⁵_D = -7.06° (c 0.42, MeOH).

実施例 4 5

5 - (2 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

ホウ酸試薬の代わりに 2 - メチルフェニルホウ酸を用い Pd (0) の代わりに Pd (P h₃ P)₄を用いる以外は実施例 3 7 b の手順に従い、生成物を工程 3 7 c のように処理して表記化合物 (140 mg) を調製した。

MS (Cl/NH₃) m/z 283 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 9.89 (s, 1H), 8.57 (s, br, 1H), 8.40 (s, br, 1H), 7.94 (s, br, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.63 (dd, J=3.4, 11.2, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 2H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂O•2 HCl: C, 60.85; H, 6.81; N, 7.88. Found: C, 61.06; H, 6.96; N, 7.85. [α]²⁵_D = -13.80° (c 0.36, MeOH).

実施例 4 6

5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

ホウ酸試薬の代わりに 4 - (トリフルオロメチル) フェニルフェニルホウ酸を用い Pd (0) の代わりに Pd (P h₃ P)₄を用いる以外は実施例 3 7 b の手順に従い、生成物を工程 3 7 c のように処理して表記化合物 (200 mg) を調製した。

MS (Cl/NH₃) m/z 337 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8.52 (d, J=1.5, 1H), 8.35 (d, J=2.6, 1H), 7.84 (s, 4H), 7.78 (m, 1H), 4.59 (dd, J=2.9, 11.0, 1H), 4.42 (dd, J=6.3, 11.4, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.14 (m, 2H). Anal. Calcd for C₁₈H₁₉N₂O_F₃·2.2 HCl·0.2 H₂O: C, 51.45; H, 5.18; N, 6.70. Found: C, 51.41; H, 5.15; N, 6.36. [α]²⁵_D=-4.70° (c 0.60, MeOH).

実施例 4 7

5 - (3 , 3 - ジメチルブチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

10

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (272 mg、1 mmol) を CH₂Cl₂ 5 mL 中に含む溶液に、トリエチルアミン (0.5 mL)、Pd (II) (19 mg)、CuI (触媒量) および 3, 3 - ジメチル - 1 - ブチン 0.3 mL (2 mmol) を添加した。反応混合物を 40 時間加熱還流した。混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、10% NaOH 2 mL を添加した。有機層を分離し、乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。遊離塩基をクロマトグラフィーに付し CH₂Cl₂ 中 1 ~ 2% MeOH で溶離することにより精製した。

MS (Cl/NH₃)

m/z 273 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.32 (s, 9H), 1.80 (br m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 8.20 (m, 2H).

20

前述のように Et₂O 中の HCl で処理することにより塩を調製して表記化合物 100 mg を得た。

MS

(Cl/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8.44 (d, J=2.2, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 4.61 (dd, J=2.9, 11.1, 1H), 4.54 (dd, J=5.5, 11.0, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 2H). Anal. Calcd for C₁₇H₂₄N₂O·2.0 HCl·0.4 H₂O: C, 57.92; H, 7.66; N, 7.95. Found: C, 58.10; H, 7.74; N, 7.57. [α]²⁵_D=-7.70° (c 1.46, MeOH).

30

実施例 4 8

5 - (2 - (4 - メチルフェニル) エチニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (200 mg、0.7 mmol) を CH₂Cl₂ 5 mL 中に含む溶液に、トリエチルアミン (0.4 mL)、Pd (II) (12 mg)、CuI (触媒量) および 2 - メチル - 5 - エチニルピリジン 0.15 mL (0.14 mmol) を添加した。反応混合物を 40 時間加熱還流した。混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、10% NaOH 2 mL を添加した。有機層を分離し、乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。遊離塩基をクロマトグラフィーに付し CH₂Cl₂ 中 1 ~ 2% MeOH で溶離することにより精製した。

40

MS

(Cl/NH₃) m/z 307 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.50 (m, 3H), 1.79 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 8.26 (m, 1H).

前述のように Et₂O 中の HCl で処理することにより塩を調製して表記化合物 120 mg を得た。融点 197 ~ 199 。

MS (Cl/NH₃) m/z 307 (M+H)⁺. ¹H NMR

(D₂O, 300 MHz) δ 8.49 (d, J=1.5, 1H), 8.42 (d, J=2.6, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.1 (2H), 7.32 (d, J=7.7, 2H), 4.60 (dd, J=3.0, 11.1, 1H), 4.44 (dd, J=5.9, 11.4, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.12 (m, 2H). Anal. Calcd for C₂₂H₂₄N₂O•2.0 HCl•1.1 H₂O: C, 60.18; H, 6.62; N, 7.02. Found: C, 59.98; H, 6.58; N, 6.77. [α]²⁵_D=-3.70° (c 0.54, MeOH).

実施例 4 9

5 - オクチニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (2 7 2 mg、0 . 1 mmol) を CH₂Cl₂ 6 mL 中に含む溶液に、トリエチルアミン (0 . 4 mL)、Pd (I I) (1 8 mg)、Cu I (触媒量) および 1 - オクチン 0 . 3 mL (0 . 2 mmol) を添加した。反応混合物を 4 0 時間加熱還流した。混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、1 0 % NaOH 2 mL を添加した。有機層を分離し、乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。遊離分をクロマトグラフィーに付し CH₂Cl₂ 中 1 ~ 2 % MeOH で溶離することにより精製した。

MS (Cl/NH₃) m/z 301

(M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.91 (m, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.90 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.98 (br s, 1H), 3.34 (br s, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 8.22 (m, 2H).

前述のように Et₂O 中の HCl で処理することにより塩を調製して表記化合物 1 1 0 mg を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz)

δ 8.45 (d, J=2.6, 1H), 8.42 (d, J=1.1, 1H), 8.07 (m, 1H), 4.63 (dd, J=3.0, 11.1, 1H), 4.47 (dd, J=5.9, 11.4, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.51 (t, J=7.0, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 0.88 (m, 3H). Anal. Calcd for C₁₉H₂₈N₂O•2.0 HCl: C, 61.12; H, 8.10; N, 7.50. Found: C, 60.99; H, 7.89; N, 7.28. [α]²⁵_D=-4.00° (c 1.75, MeOH).

実施例 5 0

5 - (2 - (4 - ピロリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 0 a . 5 - (2 - (4 - ピロリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

実施例 3 3 からの 5 - (2 - (4 - ピロリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (1 1 0 mg、0 . 2 7 mmol) にホルマリン (3 8 %、3 . 0 mL) および蟻酸 (8 8 %、1 . 5 mL) を添加した。混合物を 5 時間還流し、次に室温まで冷却した。塩酸 (3 6 %、0 . 3 mL) を添加し、混合物を Et₂O (3 × 8 mL) で抽出した。水層を真空下に加熱して乾燥した。水 (2 mL) を添加し、固体重炭酸ナトリウムを水層が飽和するまで添加した。混合物を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し CHCl₃/MeOH 1 0 : 1 で溶離することにより油状物 (7 2 mg、8 3 %) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 330 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ

1.70-2.10 (m, 4H), 2.38-2.40 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.65-2.76 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.96-4.10 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.63-8.67 (m, 1H).

50b. 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (70 mg, 0.21 mmol) を THF (3.0 mL) 中に含む溶液に塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M, 0.70 mL, 0.70 mmol) を添加した。形成された沈殿を濾過し、洗浄 (Et₂O) し、真空乾燥して塩酸塩 (79 mg, 94%) を得た。融点: 218 ~ 222。

10

MS (Cl/NH₃) m/z 330 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300

MHz, presumed to be two rotomers, tentative assignment of one) δ 1.85-2.48 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 3.15-3.32 (m, 1H), 3.65-4.01 (m, 2H), 4.16-4.43 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 8.13-8.19 (m, 2H), 8.55-8.5 (m, 2H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₀N₃OCl·2.2 HCl·1.0 MeOH: C, 51.62; H, 5.97; N, 9.51. Found: C, 51.60; H, 5.67; N, 9.24. [α]_D²⁵ = -5.7° (c 0.65, MeOH).

20

実施例 5 1

5 - フェニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

51a. 1 - トシル - (S) - ピロリジンメタノール

(S) - プロリノール (Aldrich Chem. Co., 5.10 g, 0.05 mmol)、塩化 p - トルエンスルホン (9.63 g, 0.05 mmol) およびトリエチルアミン (8.5 mL, 0.06 mmol) をクロロホルム (50 mL) に溶解し、反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。この混合物に水および飽和 NaCO₃ 水溶液を添加して pH 8 ~ 9 とした。この混合物を酢酸エチルで抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し EtOAc : ヘキサン 1 : 1 で溶離することにより表記化合物を得た。

30

MS (Cl/NH₃) m/z 256

(M+H)⁺, 273 (M+NH₄)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.75 (d, J=2.5, 2H), 7.33 (d, J=2.5, 2H), 7.27 (s, 1H), 3.7-3.6 (m, 3H), 3.5-3.4 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H), 2.8-2.7 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.5-1.4 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 1H).

51b. 5 - ブロモ - 3 - (1 - トシル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

3, 5 - ジプロモピリジン (1.5 g, 6.05 mmol) および 60% NaH (307 mg, 7.7 mmol) を DMF (6 mL) 中に含む懸濁液に、1 - トシル - 2 - (S) - ピロリジンメタノール (1.4 g, 5.5 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、60 °C で 1 時間攪拌した。DMF を減圧下に除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し EtOAc / ヘキサン 6 : 1 で溶離することにより表記化合物 (1.2 g) を得た。

40

51c. 5 - フェニル - 3 - (1 - トシル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

工程 51b からの 5 - ブロモ - 3 - (1 - トシル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (300 mg, 10.73 mmol)、ホウ酸 (107 mg, 10.88 mmol) および Pd(0) (26 mg) をベンゼン (2 mL) 中で一緒に混合し、混合物を 1

50

6時間加熱還流した。NaHCO₃溶液(2%、1mL)を添加し、混合物をCHCl₃で抽出した。CHCl₃を減圧下に除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しEtOAc/ヘキサン1:1で溶離することにより表記化合物(300mg)を得た。

51d. 5-フェニル-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

先の工程からの5-フェニル-3-(1-トシル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジンをHBr/HOAcに溶解し、反応液を室温で16時間および40℃で4時間攪拌した。揮発分を真空下に除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しCHCl₃/MeOH10/1.5で溶離することにより表記化合物(57mg)を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 255

(M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.54-2.12 (m, 5H), 2.95-3.13 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 2H), 7.36-7.52 (m, 4H), 7.54-7.62 (m, 2H), 8.29 (d, J=3, 1H), 8.46 (d, J=2, 1H).

51e. 5-フェニル-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩
前述のようにEt₂O中のHClで処理することにより塩を調製して表記化合物を得た。
融点134~136℃。

MS (CI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺. ¹H

NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.92-2.35 (m, 4H), 3.41-3.66 (m, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.33 (dd, J=7.5, 10.5, 1H), 4.54 (dd, J=3.4, 10.6, 1H), 7.50-7.61 (m, 5H), 7.70-7.78 (m, 3H), 8.30 (d, J=2.7, 1H), 8.51 (d, J=1.7, 1H). Anal. Calcd for C₁₆H₁₈N₂OCl₂·2 HCl: C, 58.72; H, 6.16; N, 8.56. Found: C, 58.62; H, 6.16; N, 8.88. [α]_D²⁵=+13.67° (c 0.2, MeOH).

実施例52

5-フェニル-3-(2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

(S)-プロリノールの代わりに(R)-プロリノールで出発することを除いて実施例51の手順に従い表記化合物を調製した。融点129~131℃。

MS

(CI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.92-2.37 (m, 5H), 3.44 (t, J=18, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.37 (dd, J=7.4, 10.5, 1H), 4.59 (dd, J=3.4, 10.6, 1H), 7.56-7.63 (m, 5H), 7.71-7.75 (m, 2H), 8.05 (t, J=2.0, 1H), 8.39 (d, J=2.7, 1H), 8.60 (d, J=1.7, 1H). Anal. Calcd for C₁₆H₁₈N₂OCl₂·2 HCl: C, 58.72; H, 6.16; N, 8.56. Found: C, 58.45; H, 6.24; N, 8.49. [α]_D²⁵=-2.7° (c 0.3, MeOH).

実施例53

5-フェニル-3-(1-メチル-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

実施例52からの5-フェニル-3-(2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(150mg、0.59mmol)にホルマリン(38%、5.0mL)および蟻酸(88%、2.5mL)を添加し、混合物を16時間還流した。反応液を飽和NaHCO₃の添加によりクエンチした。混合物をCHCl₃で抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しCHCl₃/MeOH10:1.5で溶離することにより塩基を得た。前述のようにEt₂O中のHClで処理することにより塩を調製して表記化合物を得た。融点89~90℃。

MS (Cl/NH₃) m/z 269 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.05-2.29 (m, 2H), 2.38-2.47 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.23-3.32 (m, 1H), 3.64-3.82 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.44 (dd, J=7.7, 11.0 (1H), 4.61 (dd, J=3.0, 11.2, 1H), 7.51-7.62 (m, 3H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₂₀N₂OCl•2 HCl•0.5 H₂O: C, 58.29; H, 6.62; N, 8.00. Found: C, 58.16; H, 6.76; N, 8.18. [α]_D²⁵=+9.2° (c 0.39, MeOH).

実施例 5 4

中間体化合物

5 - プロモ - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン

5 4 a . 1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジンメタノール

(S) - アゼチジンカルボン酸 (A l d r i c h 製) をジ - t - ブチルジカーボネートで処理して 1 - B O C - (S) - アゼチジンカルボン酸を得た。この化合物を次に無水 T H F 中に溶解し、攪拌下に 0 にした。ボラン / T H F 複合体を注入器から 1 0 分間かけて滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に、反応液を飽和 N a H C O ₃ でゆっくりにクエンチし、さらに 1 時間攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残さを H ₂ O で希釈した。所望の化合物を E t ₂ O を用いて水相から抽出 (3 回) した。次に、有機層をブラインで洗浄し (2 回) 、乾燥 (M g S O ₄) し、蒸発させて表記化合物を得た。

5 4 b . 5 - プロモ - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン

トリフェニルホスフィン (4 . 0 1 g 、 1 5 . 3 m m o l) および D E A D (2 . 4 3 m L 、 1 5 . 3 m m o l) を、T H F 3 0 m L 中に 0 に溶解し、混合物を 1 0 分間攪拌した。前述のように調製した 1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジンメタノール (2 . 8 6 g 、 1 5 . 3 m m o l) および 5 - プロモ - 3 - ヒドロキシピリジン (1 . 5 0 5 g 、 1 0 . 2 m m o l) のサンプルをを添加し、反応混合物を室温で 4 0 時間攪拌した。揮発分を真空下に除去し、残さをヘキサンと研和した。ヘキサンを除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しヘキサン : E t ₂ O で溶離して表記化合物を無色油状物 (1 . 6 6 9 g) として得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 344 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.31 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.322 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.29 (m, 2H).

実施例 5 5

5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジンクエン酸塩

5 5 a . 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 3 - (1 - B O C - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - B O C - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (6 0 0 m g 、 1 . 5 9 m m o l) をアセトニトリル (5 . 0 m L) およびトリエチルアミン (4 . 5 m L) 中に含む溶液に、5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエン (2 2 8 m g) 、酢酸パラジウム (3 9 m g) およびトリ - トリルホスフィン (2 0 5 m g) を添加した。密封管中において 1 0 0 で一晩加熱後、得られる混合物を室温まで冷却した。最少量の飽和重炭酸ナトリウムを遊離アミン塩酸塩に添加し、混合物を E t O A c で抽出し、乾燥 (M g S O ₄) し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し E t O A c : ヘキサン 1 : 3 で溶離することにより表記化合物 (1 2 6 m g 、収率 4 2 %) を得た。

10

20

30

40

MS (Cl/NH₃)

m/z 307 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.42 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 2.24-2.42 (m, 2H), 3.88 (t, J=7.5, 2H), 4.13 (dd, J=3, 7.5, 1H), 4.29-4.41 (m, 1H), 5.97 (d, J=15, 1H), 6.22 (dd, J=9, 15, 1H), 6.67-6.78 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 8.95 (d, J=3.0, 1H).

55b. クエン酸 5 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3 - ヘキサジエニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジンクエン酸塩

工程 55a からの化合物 (126 mg) を CH₂Cl₂ (1.5 mL) 中に含む溶液に TFA (1.5 mL) を添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し CH₂Cl₂ : MeOH 10 : 1 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (75 mg、収率 79%) を得た。

10

MS (Cl/NH₃) m/z 307 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.22-2.51 (m, 3H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.68-3.83 (m, 1H), 4.01-4.14 (m, 2H), 4.27-4.42 (m, 1H), 5.96 (d, J=15 Hz, 1H), 6.22 (ddd, J=3.0, 7.5, 15 Hz, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 7.41 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J=3.0 Hz, 1H).

この材料を EtOH 中のクエン酸で処理することにより表記化合物に転化した。融点 100 ~ 102 °C。

MS (Cl/NH₃) m/z 307 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ

20

2.54-2.86 (m, 7h), 3.98-4.18 (m, 3H), 4.40-4.44 (m, 2H), 6.04 (d, J=15.4, 1H), 6.23-6.32 (m, 1H), 6.73 (d, J=15.8, 1H), 6.98 (dd, J=10.3, 15.1, 1H), 7.73 (d, J=3.0, 1H), 8.01 (d, J=3.0, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₂₃N₂O₇·1.1 C₆H₈O₇ : C, 54.70; H, 6.19; N, 5.41. Found: C, 54.59; H, 5.93; N, 5.20. [α]_D²⁵ = +4.33° (c 0.1, MeOH).

実施例 56

5 - フェニル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

56a. 5 - フェニル - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン

30

実施例 54b の 5 - ブロモ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (1.03 g, 3 mmol)、フェニルホウ酸 (920 mg, 7.5 mmol)、Pd(0) (100 mg) および Na₂CO₃ (2 M 溶液 4 mL) をトルエン 20 mL 中で混合し、混合物を還流下に 3 時間攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残さをシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し CHCl₃ : MeOH 100 : 2 で溶離することにより表記化合物 1.39 g を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 341 (M+H)⁺. ¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.38 (s, 9H), 2.32 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.20 (m, 1H).

40

56b. 5 - フェニル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 a の化合物から、CH₂Cl₂ 中の TFA により 0 ° で 30 分間処理することにより BOC 基を除去して表記化合物の遊離塩基を得た。次に、揮発分を真空下に除去した。残さを NaHCO₃ で pH 8 に中性化し、CH₂Cl₂ で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。遊離塩基をシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し MeOH : CH₂Cl₂ : NH₄OH 10 : 100 : 0.5 で溶離することにより表記化合物 (550 mg) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.47 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.47 (s, 1H).

塩基 (1 1 1 m g) を塩化水素飽和 E t O H で処理することにより塩に転化して表記化合物 (8 2 . 9 m g) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.68-2.77 (m, 2H), 4.08-4.29 (m, 2H), 4.42 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.57-7.68 (m, 3H), 8.28 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J=1.5 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₅H₁₆N₂O·2 HCl·0.5 H₂O: C, 55.91; H, 5.94; N, 8.69. Found: C, 55.83; H, 5.72; N, 8.80. [α]_D²⁵=-6.00° (c 0.60, MeOH).

10

実施例 5 7

5 - フェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

実施例 5 6 からの 5 - フェニル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン H C l (4 4 0 m g , 1 . 8 m m o l) を水 (7 m L) 中に含む溶液に、ホルマリン (3 7 % , 0 . 5 m L) 、 蟻酸 (0 . 6 m L) を添加して、pH を 5 に調節した。次に、N a C N B H ₃ (3 7 m g , 6 . 2 m m o l) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。pH を 1 0 % N a O H で 9 に調節し、混合物を C H ₂ C l ₂ で抽出した。溶媒を M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し C H ₂ C l ₂ : M e O H 1 0 0 : 2 ~ 1 0 で溶離することにより塩基 (1 7 5 m g) を得た。

20

MS (Cl/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.12 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 8.29 (m, 1H), 8.47 (m, 1H).

前述のように E t ₂ O 中の H C l で処理することにより塩を調製して表記化合物 (4 7 m g) を得た。融点: 1 2 0 ~ 1 2 2 。

MS

30

(Cl/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.61-2.79 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 4.31 (m, 1H), 4.51-4.64 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.41 (d, J=2.4, 1H), 8.60 (d, J=1.6, 1H). Anal. Calcd for C₁₆H₁₈N₂O·2 HCl 0.4 H₂O: C, 57.46; H, 6.27; N, 8.38. Found: C, 57.28; H, 6.41; N, 8.18. [α]_D²⁵=-24.88° (c 0.44, MeOH).

実施例 5 8

5 - ヘキシニル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 8 a . 5 - ヘキシニル - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (4 7 7 5 2 - 2 3 5)

40

実施例 5 4 b の 5 - プロモ - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (1 8 0 m g , 0 . 4 8 m m o l) 、 塩化ビス (トリフェニルホルフィン) パラジウム (I I) (7 m g , 0 . 0 5 m m o l) 、 ヨウ化銅 (I) (2 m g) およびトリエチルアミン (1 . 0 m L) を C H ₂ C l ₂ (3 m L) 中に含む溶液に、1 - ヘキシン (8 . 3 m L , 0 . 7 2 m m o l) を添加した。混合物を一晩還流し、室温まで冷却した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し E t O A c : ヘキサン 1 : 1 で溶離することにより表記化合物 (1 0 2 m g 、 収率 5 6 %) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 379 (M+H)⁺. ¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ 0.96 (t, J=6.6 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.46-1.69 (m, 4H),
2.20-2.40 (m, 2H), 2.44-2.56 (m, 2H), 3.83-3.92 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 1H),
4.26-4.38 (m, 1H), 4.45-4.57 (m, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H).

58b. 5 - ヘキシニル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸
塩 (47752 - 250)

工程 58a からの 5 - ヘキシニル - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ)
ピリジン (102 mg, 0.26 mmol) を CH₂Cl₂ (2 mL) および TFA (1 mL)
中に含む溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム
上のクロマトグラフィーに付し CHCl₃ : MeOH : NH₄OH 10 : 1 : 0.1 で溶離
することにより表記化合物 (73 mg, 収率 96%) を得た。

10

MS

(Cl/NH₃) m/z 279 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0.96 (t, J=7.0 Hz,
3H), 1.43-1.61 (m, 2H), 2.21-2.44 (m, 4H), 2.48 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.44-3.52 (m,
1H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.96-4.09 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 7.28 (d, J=3.0
Hz, 1H), 7.99 (d, J=3.0 Hz, 1H).

塩基を EtOH 中の HCl で処理して塩酸塩 (73 mg) を得た。融点 : 103 ~ 105

20

MS (Cl/NH₃) m/z 279 (M+H)⁺.

¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 0.98 (t, J=7.4, 3H), 1.48-1.72 (m, 4H), 2.55-2.60
(m, 2H), 2.68-2.77 (m, 2H), 4.07-4.24 (m, 2H), 4.44-4.48 (m, 2H), 4.80-4.99 (m,
1H), 7.66 (d, J=2.7, 1H), 8.14 (d, J=3.1, 1H). Anal. Calcd for C₁₅H₁₉N₂O·1.6
HCl: C, 53.44; H, 6.16; N, 8.31. Found: C, 53.81; H, 5.77; N, 8.43. [α]_D²⁵=-7.5°
(c 0.2, MeOH).

実施例 59

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ)
ピリジン三塩酸塩

30

59a. 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) -
アゼチジニルメトキシ) ピリジン

実施例 54b の 5 - ブロモ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピ
リジン (1.03 g, 3.0 mmol) をアセトニトリル (20 mL) およびトリエチル
アミン (12.5 mL) に含む溶液に、4 - ビニルピリジン (0.65 mL, 6 mmol)
、酢酸パラジウム (125 mg, 0.56 mmol) およびトリ - トリルホルフィン
(625 mg) を添加した。混合物を 16 時間加熱還流した。溶媒を除去し、残さを飽
和重炭酸ナトリウムで洗浄し、遊離アミンに添加し、混合物を EtOAc で抽出し、乾燥
(MgSO₄) し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しヘ
キサン : Et₂O 1 : 2 ~ 0 : 1 で溶離することにより表記化合物 (760 mg, 69%)
を得た。

40

MS (Cl/NH₃) m/z 368 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.43 (s,
9H), 2.35 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.10
(m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.37 (s, 1H),
8.61 (m, 2H).

59b. 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニル
メトキシ) ピリジン三塩酸塩

工程 59a からの化合物 (130 mg, 0.35 mmol) を CH₂Cl₂ (2 mL) およ

50

び T F A (0 . 9 m L) 中に含む溶液を 0 で 3 0 分間攪拌した。残さを N a H C O ₃ で p H 8 に中性化し、次に、C H ₂ C l ₂ で抽出し、M g S O ₄ で乾燥し、濃縮した。遊離塩基をシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し C H ₂ C l ₂ : M e O H : N H ₄ O H 1 0 : 1 : 0 ~ 1 0 : 1 : 0 . 3 で溶離することにより純化合物 (7 5 m g) を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 268 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.54 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 8.25 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.63 (m, 2H).

塩基を塩酸飽和 E t O H で処理することにより塩に転化して表記化合物 (5 0 m g) を得た。融点 : 9 8 ~ 1 0 0 。

MS (CI/NH₃)

m/z 268 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.65 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.40 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 7.20 (d, J=16.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J=16.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.45 (d, J=5.8 Hz, 2H). Anal. Calcd for C₁₆H₁₇N₃O•0.8 HCl•0.1 H₂O: C, 64.42; H, 6.08; N, 14.09. Found: C, 64.68; H, 5.98; N, 13.70. [α]_D²⁵ = -18.38° (c 0.98, MeOH).

実施例 6 0

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

6 0 a . 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) -
アゼチジニルメトキシ) ピリジン

実施例 5 9 a からの 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (1 8 8 m g 、 0 . 5 1 m m o l) を M e O H (1 0 m L) 中に含む溶液に、P d / C (2 0 m g) を添加し、混合物を室温で 4 0 時間攪拌した。触媒を濾去し、溶媒を真空下に除去した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し C H ₂ C l ₂ : M e O H 1 0 : 2 ~ 1 0 : 5 で溶離することにより表記化合物 (1 5 4 m g) を得た。

MS (CI/NH₃)

m/z 370 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.32 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.51 (m, 2H).

6 0 b . 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - 2 - (S) - アゼチジ
ニルメトキシ) ピリジン

工程 6 0 a からの化合物 (1 5 4 m g 、 0 . 4 2 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (2 m L) および T F A (1 . 2 m L) 中に含む溶液を 0 で 3 0 分間攪拌した。残さを N a H C O ₃ で p H 8 に中性化し、次に、C H ₂ C l ₂ で抽出し、M g S O ₄ で乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し C H ₂ C l ₂ : M e O H : N H ₄ O H 1 0 : 1 : 0 ~ 1 0 : 1 : 0 . 3 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 270 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.42 (br s, 2H), 2.92 (s, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 8.08 (br, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.50 (br, 1H).

塩基を塩酸飽和 E t O H で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 270 (M+H)⁺. ¹H

NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.65 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 4.33 (d, J=4.1 Hz, 2H), 4.91 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.37 (m, 2H). Anal. Calcd for C₁₆H₁₉N₃O•1.5 HCl•0.1 EtOH•0.1 H₂O: C, 59.11; H, 6.56; N, 12.60. Found: C, 59.37; H, 6.25; N, 12.60. [α]_D²⁵ = -4.13° (c 0.92, MeOH).

実施例 6 1

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン三塩酸塩

10

実施例 5 4 b からの 5 - プロモ - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (1 3 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) を蟻酸 2 m L およびホルマリン 4 m L に溶解し、混合物を 7 0 ° で 1 6 時間加熱した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化し、次に、C H ₂ C l ₂ で抽出した。有機層を M g S O ₄ で乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し塩化メチレン : M e O H 1 0 : 1 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (5 8 m g) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 368

(M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 8H), 2.35 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.62 (m, 2H).

20

塩基を塩酸飽和 E t O H で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 282 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ

2.64-2.78 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.56-4.69 (m, 2H), 7.61 (d, J=16.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J=16.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J=6.8 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.73 (d, J=6.4 Hz, 2H). Anal. Calcd for C₁₇H₁₉N₃O•3.7 HCl•0.3 EtOH: C, 49.85; H, 5.91; N, 9.58. Found: C, 50.11; H, 6.09; N, 9.24. [α]_D²⁵ = -16.83° (c 0.60, MeOH).

30

実施例 6 2

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

実施例 6 0 a からの 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (2 2 0 m g 、 0 . 6 0 m m o l) を蟻酸 4 m L およびホルマリン 8 m L に溶解し、混合物を 7 0 ° で 1 6 時間加熱した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化し、次に、C H ₂ C l ₂ で抽出した。有機層を M g S O ₄ で乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し C H ₂ C l ₂ : M e O H 1 0 : 1 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (7 1 m g) を得た。

40

MS

(Cl/NH₃) m/z 284 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.08 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.49 (m, 2H).

塩基を塩酸飽和 E t O H で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。

mp 105-107°C. MS (Cl/NH₃) m/z 284 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.67 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.15 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.28 (t, J=7.1 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.36-4.49 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.74 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J=6.2 Hz, 2H). Anal. Calcd for C₁₇H₂₁N₃O•2.4 HCl•0.1 EtOH: C, 55.25; H, 6.50; N, 11.11. Found: C, 55.27; H, 6.43; N, 10.76. [α]_D²⁵ = -8.32° (c 0.62, MeOH).

実施例 6 3

5 - オクチニル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩
6 3 a . 5 - オクチニル - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン

10

工程 5 4 b からの 5 - ブロモ - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (4 5 0 m g 、 1 . 3 m m o l) を C H ₂ C l ₂ 1 0 m L に含む溶液に、トリエチルアミン (0 . 6 m L) 、 P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ (2 5 m g) 、 C u I (触媒量) および 1 - オクチン (0 . 3 7 m L 、 0 . 2 6 m m o l) を添加した。反応混合物を 4 0 時間加熱還流した。混合物を C H ₂ C l ₂ で希釈し、1 0 % N a O H 2 m L を添加した。有機層を分離し乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。残さをクロマトグラフィーに付し C H ₂ C l ₂ 中 1 ~ 2 % M e O H で溶離することにより表記化合物 (4 3 8 m g) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 373 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.91 (m, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.44 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 8.23 (br s, 2H).

20

6 3 b . 5 - オクチニル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 6 3 a からの 5 - オクチニル - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジンを C H ₂ C l ₂ (3 m L) および T F A (2 m L) 中にて 0 ° で 3 0 分間攪拌した。残さを N a H C O ₃ で p H 8 に中性化し、C H ₂ C l ₂ で抽出し、M g S O ₄ で乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し C H ₂ C l ₂ : M e O H 1 0 : 5 ~ 1 0 : 1 1 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (1 7 8 m g) を得た。

30

MS (Cl/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.90 (m, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 8.20 (m, 2H).

塩基を塩酸飽和 E t O H で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点 : 8 8 ~ 9 0 °。

MS

40

(Cl/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 0.90 (m, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.50 (t, J=2.9 Hz, 2H), 2.71 (m, 2H), 4.05-4.22 (m, 2H), 4.49 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.6 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₂₄N₂O•2.8 HCl: C, 54.53; H, 7.21; N, 7.48. Found: C, 54.25; H, 7.12; N, 7.63. [α]_D²⁵ = -9.64° (c 2.08, MeOH).

実施例 6 4

5 - オクチニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

50

工程 6 3 a からの 5 - オクチニル - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (1 7 5 m g 、 0 . 4 7 m m o l) のサンプルを蟻酸 3 . 5 m L およびホルマリン 7 m L に溶解し、混合物を 7 0 ° で 1 6 時間加熱した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化し、次に CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し塩化メチレン : MeOH 1 0 : 3 ~ 1 0 : 8 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (5 4 . 2 m g) を得た。

MS (CI/NH₃) m/z

287 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.90 (m, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.44 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 8.20 (m, 2H).

10

塩基を塩酸飽和 EtOH で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 0.86

(m, 2H), 1.32 (m, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.50 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.4 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₆N₂O·2.1 HCl: C, 59.56; H, 7.80; N, 7.72. Found: C, 59.36; H, 7.83; N, 7.72. $[\alpha]_D^{25} = -16.16^\circ$ (c 0.76, MeOH).

20

実施例 6 5

5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

6 5 a . 5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン

工程 5 4 b からの 5 - プロモ - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (4 0 0 m g 、 1 . 2 m m o l) 、 3 - アミノフェニルホウ酸 (3 6 1 m g 、 2 . 3 m m o l 、 Aldrich Chem. Co. 製) 、 Pd (0) (3 5 m g) および Na_2CO_3 (2 M 溶液 1 . 5 m L) をトルエン 8 m L 中で混合し、混合物を還流下に 1 6 時間攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残さをシリカゲル上のクロマトグラフィーに付しヘキサン : Et_2O 1 : 1 で溶離することにより精製して表記化合物 1 7 8 m g を得た。

30

MS

(CI/NH₃) m/z 356 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.44 (m, 1H).

6 5 b . 5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

工程 6 5 a の化合物 (1 5 7 m g) から、 CH_2Cl_2 中の T F A により 0 ° で 3 0 分間処理することにより B O C 基を除去して表記化合物の遊離塩基を得た。次に、揮発分を真空下に除去した。残さを NaHCO_3 で pH 8 に中性化し、次に CH_2Cl_2 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮した。遊離塩基をシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH 1 0 : 1 : 0 . 0 3 で溶離することにより表記化合物 (7 5 m g 、 収率 6 7 %) を得た。

40

MS (CI/NH₃) m/z 256 (M+H)⁺. ¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ 2.30 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.43 (m, 1H).

50

塩基を塩酸飽和 EtOH で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点：85 ~ 87。

MS (Cl/NH₃) m/z

256 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.56 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.34 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.72 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.39 (m, 1H). Anal. Calcd for C₁₅H₁₇N₃O•0.5 HCl: C, 65.86; H, 6.45; N, 15.36. Found: C, 65.84; H, 6.26; N, 15.32. [α]²⁵_D = -12.36° (c 0.96, MeOH).

10

実施例 66

5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン 塩酸塩

66a. 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (50772 ~ 136)

アゾジカルボン酸ジエチル (1.52 mL, 9.6 mmol) を THF (56 mL) 中に含む溶液に、トリフェニルホスフィン (2.52 g, 9.6 mmol) を 0 で添加し、反応混合物を半時間攪拌した。次に、1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジンメタノール (1.44 g, 7.7 mmol) および 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 3 - オール (1.4 g, 6.4 mmol : V. Koch および S. Schnatterer 著, Synthesis 1990, 499 ~ 501 頁に従って調製) を添加した。反応混合液を一晩かかってゆっくり室温まで暖めた。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し CHCl₃ : MeOH 100 : 1 で溶離することにより表記化合物を得た。MS (Cl/NH₃) m/z 377 / 379 (M+H)⁺。

20

66b. 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン 塩酸塩 (50722 - 141)

工程 66a からの 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (360 mg, 0.95 mmol) に、CH₂Cl₂ 中の TFA を 0 で添加し、混合物を 30 分間攪拌した。次に、揮発分を真空下に除去した。残さを NaHCO₃ で pH 8 に中性化し、次に CH₂Cl₂ で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH 10 : 1 : 0.1 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基を得た。塩基を塩酸飽和 EtOH で処理することにより塩に転化して表記化合物 (224 mg) を得た。融点：168 ~ 169。

30

MS

(Cl/NH₃) m/z 277/279 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.69 (dd, J=7.0, 8.5, 2H), 4.06-4.20 (m, 3H), 4.43 (d, J=4.5, 2H), 4.91-4.99 (m, 1H), 7.94 (d, J=3.0, 1H), 8.17 (d, J=3.0, 1H). Anal. Calcd for C₉H₁₀N₂OBrCl•0.9 HCl: C, 34.83; H, 3.54; N, 9.03. Found: C, 34.85; H, 3.56; N, 8.82. [α]²⁵_D = -4.81° (c 0.13, MeOH).

40

実施例 67

5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン 塩酸塩
67a. 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン

実施例 66a からの 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (375 mg, 1 mmol)、フェニルホウ酸 (146 mg, 1.2 mmol) および Pd(0) (35 mg) をトルエン (2 mL) 中で一緒に混合し、混合物を 16 時間加熱還流した。NaHCO₃ 溶液 (2%, 1 mL) を添加し、混合物を CHCl₃ で抽出した。CHCl₃ を減圧下に除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマ

50

トグラフィーに付し EtOAc / ヘキサン 1 : 1 で溶離することにより表記化合物 (280 mg) を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 375 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H), 2.33-2.43 (m, 2H), 3.29 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.15 (dd, J=2.5, 7.5 Hz, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 4H), 7.28 (d, J=2 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 5H), 8.12 (d, J=3 Hz, 1H).

67b. 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

工程 67a からの 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (380 mg) に、CH₂Cl₂ 中の TFA を 0 で添加し、混合物を 30 分間攪拌した。次に、揮発分を真空下に除去した。残さを NaHCO₃ で pH 8 に中性化し、次に CH₂Cl₂ で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH 10 : 1 : 0.1 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 275 (M+H)⁺, 277 (M+2H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.21-2.46 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.73 (dd, J=7.5, 8.0 Hz, 1H), 4.0-4.12 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 7.26 (d, J=3 Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 5H), 8.09 (d, J=3 Hz, 1H).

塩基を塩酸飽和 EtOH で処理することにより塩に転化して表記化合物 (256 mg) を得た。融点 : 148 ~ 150 。

MS (CI/NH₃) m/z 275 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.66-274 (m, 2H), 4.06-4.21 (m, 3H), 4.46 (d, J=4.1, 2H), 4.92-5.01 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 5H), 7.60 (d, J=3.0, 1H), 8.20 (d, J=3.0, 1H). Anal. Calcd for C₁₅H₁₅N₂OCl·2 HCl: C, 51.82; H, 4.93; N, 8.06. Found: C, 52.10; H, 5.29; N, 7.70. [α]_D²⁵ = +7.5° (c 0.16, MeOH).

実施例 68

5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

実施例 67 からの 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (100 mg, 0.36 mmol) を EtOH (3 mL) 中に含む溶液に、ホルマリン (37% , 0.5 mL) および蟻酸 (0.25 mL) を添加し、pH を 6 に調節した。NaCNBH₃ (70 mg) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、K₂CO₃ で飽和させた。混合物を CHCl₃ で抽出した。溶媒を MgSO₄ で乾燥し、濾過し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し CH₂Cl₂ : MeOH 10 : 1 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.05-2.14 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32-2.44 (m, 1H), 3.34-3.51 (m, 2H), 4.44 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J=3 Hz, 1H), 8.09 (d, J=3 Hz, 1H).

前述のように Et₂O 中の HCl で処理することにより塩に調製して表記化合物を得た。融点 : 187 ~ 188 。

MS (Cl/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺. ¹H

NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.60-2.71 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.94-4.12 (m, 1H), 4.18-4.33 (m, 1H), 4.47-4.55 (m, 3H), 7.57 (m, 5H), 7.60 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J=3.0 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₆H₁₇N₂OCl·HCl·0.5 H₂O: C, 57.50; H, 5.73; N, 8.38. Found: C, 57.38; H, 5.53; N, 8.35. [α]_D²⁵=+15° (c 0.11, MeOH).

実施例 69

5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

10

69a. 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

1 - BOC - (S) - ピロリジンメタノールの代わりに 1 - BOC - (R) - ピロリジンメタノールを用いる以外は実施例 23 の手順に従い、表記化合物を調製した。

MS (Cl/NH₃) m/z 391/393 (M+H)⁺, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 01.65-2.05 (m, 4H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.95-4.15 (m, 3H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

69b. 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジンおよび 5 , 6 - ジフェニル - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

20

工程 69a からの 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (784 mg、2 mmol)、フェニルホウ酸 (610 mg、5 mmol)、Na₂CO₃ (3 mL) および Pd (0) (70 mg) をトルエン (20 mL) 中で一緒に混合し、混合物を 4 時間加熱還流した。混合物を CHCl₃ で抽出した。CHCl₃ を減圧下に除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付しヘキサン / EtOAc 100 : 5 で溶離することにより表記化合物を得た。
モノフェニル化合物について :

MS (Cl/NH₃) m/z 390 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.43 (s, 9H), 1.88 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.89 (br s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 4.15 (m, 2H), 7.46 (s, 5H), 7.47 (m, 1H), 8.09 (m, 1H).

30

ジフェニル化合物について :

MS (Cl/NH₃) m/z 431 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.89 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 34.2 (br s, 2H), 3.93 (br s, 1H), 4.07 (br s, 1H), 4.23 (m, 2H), 7.20 (m, 5H), 7.28 (m, 6H), 8.40 (m, 1H).

40

69c. 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

工程 69b からの 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (262 mg) にホルマリン (37%、0.5 mL) および蟻酸 (0.25 mL) を添加し、混合物を 70 °C で 3 時間加熱した。溶媒を除去し、残さに固体 NaHCO₃ を添加した。pH が 7 ~ 8 になると、混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、MgSO₄ で乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付して CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH 100 : 10 : 0.04 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (200 mg) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 303 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.98 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 7.46 (m, 5H), 8.10 (m, 1H), 8.30 (br s, 1H).

塩基をTHF中HClで処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 303 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.05-2.17 (m, 2H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.37 (dd, J=6.1, 11.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J=3.3, 11.2 Hz, 1H), 7.56 (m, 6H), 8.15 (d, J=3.0 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₁₉N₂OCl·1.1 HCl: C, 59.55; H, 5.91; N, 8.17. Found: C, 59.74; H, 6.04; N, 8.14. [α]_D²⁵=+7.17° (c 1.11, MeOH).

10

実施例 70

5-フェニル-6-クロロ-3-(2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩
 実施例 69bからの5-フェニル-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(164 mg)に、ジオキサン(3 mL)中HClを添加した。混合物を室温で40時間攪拌した。溶媒を50で真空下に除去し、残さをEt₂Oで

20

研和した。固体を高真空下に乾燥して表記化合物を得た。融点: 178~180。
 MS (Cl/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.27-2.10 (m, 1H), 2.03-2.18 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 1H), 3.41 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.46 (dd, J=3.4, 10.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 6H), 8.12 (d, J=3.0 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₆H₁₇N₂OCl·1.2 HCl: C, 57.79; H, 5.52; N, 8.42. Found: C, 57.73; H, 6.558; N, 8.27. [α]_D²⁵=-10.94° (c 0.64, MeOH).

実施例 71

5,6-ジフェニル-3-(2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩
 実施例 69bからの5,6-ジフェニル-3-(1-BOC-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(140 mg)に、ジオキサン(3 mL)中HClを添加した。混合物を室温で40時間攪拌した。溶媒を50で真空下に除去し、残さをEt₂Oで研和した。固体を高真空下に乾燥して表記化合物を得た。

30

MS (Cl/NH₃) m/z 331 (M+H)⁺.
¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.97-2.20 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 3.43 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.68 (dd, J=3.4, 10.5 Hz, 1H), 7.27-7.55 (m, 10H), 8.23 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.7 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₂₂H₂₂N₂O·2.4 HCl·0.5 H₂O: C, 61.89; H, 6.00; N, 6.56. Found: C, 62.04; H, 6.17; N, 6.03. [α]_D²⁵=-2.36° (c 1.95, MeOH).

40

実施例 72

5,6-ジフェニル-3-(1-メチル-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩
 実施例 69bからの5,6-ジフェニル-3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(195 mg)にホルマリン(37%, 6 mL)および蟻酸(3 mL)を添加し、混合物を70で4時間加熱した。溶媒を濃縮し、残さに固体NaHCO₃を添加した。pHが7~8になると、混合物をCH₂Cl₂で抽出し、MgSO₄で乾燥し

50

濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付して $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} : \text{NH}_4\text{OH} 100 : 15 : 0.04$ で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (144 mg、収率93%) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 345 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.02 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 7.19 (m, 5H), 7.28 (m, 5H), 8.32 (s, 1H).

塩基を THF 中塩酸で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 345 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ : 2.08-2.20 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.45-2.47 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 7.27-7.55 (m, 10H), 8.23 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.7 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₂₃H₂₄N₂O•2.2 HCl•0.5 H₂O: C, 63.70; H, 6.32; N, 6.46. Found: C, 63.68; H, 6.13; N, 6.68. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +12.31^\circ$ (c 3.25, MeOH).

10

実施例 7 3

中間体化合物

5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩
実施例 69 a からの 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (150 mg) をジオキサン (3 mL) 中の HCl と室温で 16 時間攪拌した。形成された沈澱物を Et₂O で研和し、固形物を高真空下に乾燥して表記化合物 (99.2 mg) を得た。融点 : 230 。

20

MS

(Cl/NH₃) m/z 291/293 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ : 1.89-2.02 (m, 1h), 2.05-2.21 (m, 2H), 2.21-2.35 (m, 1H), 3.42 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4/12 (m, 1H)), 4.25 (dd, J=7.8, 10.5 Hz, 1H), 4.47 (dd, J=3.2, 10.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.7 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₀H₁₂N₂OBrCl•2 HCl: C, 36.61; H, 3.99; N, 8.54. Found: C, 36.69; H, 3.91; N, 8.41. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -14.80^\circ$ (c 0.25,

30

MeOH).

実施例 7 4

中間体化合物

5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

工程 69 a からの 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (210 mg、0.54 mmol) にホルマリン (37%、7 mL) および蟻酸 (3.5 mL) を添加し、混合物を 70 で 2.5 時間加熱した。溶媒を濃縮し、残さに固体 NaHCO₃ を添加した。pH 8 において、混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、MgSO₄ で乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付して CH₂Cl₂ : MeOH 100 : 5 ~ 100 : 10 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (110 mg、収率 67%) を得た。

40

MS (Cl/NH₃) m/z 305/307 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.68 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.06 (m, 1H).

塩基を THF 中塩酸で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z

305/307 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.20-2.17 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 1H), 2.32-2.47 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.36 (dd, J=6.1, 11.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=3.1, 11.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.7 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₁H₁₄N₂OBrCl·1.1 HCl: C, 38.22; H, 4.40; N, 8.10. Found: C, 37.95; H, 4.81; N, 7.76. [α]²⁵_D=+11.06° (c 0.24, MeOH).

実施例 7 5

5 - (3 - アミノフェニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

7 5 a . 5 - (3 - アミノフェニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - B O C - 2 - (R) -
ピロリジニルメトキシ) ピリジン

実施例 6 9 a からの 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - B O C - 2 - (R) - ピロリジ
ニルメトキシ) ピリジン (5 2 0 m g 、 1 . 3 3 m m o l) および 3 - アミノフェニルホ
ウ酸 (3 1 0 m g 、 2 . 0 m m o l) をトルエン (8 m L) 中に含む溶液に、P d (0)
(5 0 m g) および N a₂C O₃ (2 M 溶液 2 . 5 m L) を添加し、混合物を 1 6 時間加熱
還流した。溶媒を真空下に除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付
して C H C l₃ : E t₂O 1 0 0 : 5 ~ 1 0 0 : 4 0 で溶離することにより精製して表記化
合物 1 6 0 m g を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 404 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.44 (s, 9H), 1.88 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 3.37 (m,
2H), 3.76 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 8.08
(m, 1H).

7 5 b . 5 - (3 - アミノフェニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニル
メトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 7 5 a からの化合物を室温でジオキサン中の H C l と攪拌した。形成された沈澱を E
t₂O と研和し、固体を高真空下に乾燥して表記化合物を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 304 (M+H)⁺.

¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.92-2.02 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.25-2.34
(m, 1H), 3.42 (t, J=7.3 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (dd, J=7.6, 10.8 Hz, 1H),
4.51 (dd, J=3.4, 10.5 Hz, 1H), 7.51-7.71 (m, 5H), 8.17 (d, J=3.1 Hz, 1H). Anal.
Calcd for C₁₆H₁₈N₃OCl·2 HCl·1.7 H₂O: C, 51.01; H, 5.35; N, 11.15. Found: C,
50.75; H, 5.28; N, 10.95. [α]²⁵_D=-13.95° (c 0.38, MeOH).

実施例 7 6

5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニ
ルメトキシ) ピリジン塩酸塩

7 6 a . 5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - B O C - 2 - (R) -
ピロリジニルメトキシ) ピリジン

実施例 6 9 a からの 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - B O C - 2 - (R) - ピロリジ
ニルメトキシ) ピリジン (4 6 0 m g 、 1 . 2 m m o l) および 4 - クロロフェニルホ
ウ酸 (2 2 5 m g 、 1 . 4 4 m m o l) をトルエン (1 0 m L) に含む溶液に、P d (0)
(4 0 m g) および N a₂C O₃ (2 M 溶液 1 . 2 m L) を添加し、混合物を 1 . 5 時間加
熱還流した。溶媒を真空下に除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに
付してヘキサン : E t₂O 1 0 0 : 1 0 ~ 1 0 0 : 3 0 で溶離することにより精製して表
記化合物 (3 4 5 m g 、 収率 6 8 %) を得た。

10

20

30

40

50

MS (Cl/NH₃) m/z 423

(M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 1.89 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 7.42 (m, 6H), 8.10 (m, 2H).

76b. 5-(4-クロロフェニル)-6-クロロ-3-(1-メチル-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

工程76aからの5-(4-クロロフェニル)-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(340mg、0.8mmol)にホルマリン(37%、10mL)および蟻酸(5mL)を添加し、混合物を70℃で2.5時間加熱した。溶媒を濃縮し、残さに固体NaHCO₃を添加した。pH8において、混合物をCH₂Cl₂で抽出し、MgSO₄で乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付してCH₂Cl₂:MeOH100:5~100:10で溶離することにより表記化合物の遊離塩基(255mg、収率94%)を得た。

10

MS (Cl/NH₃) m/z 337 (M+H)⁺. ¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ 1.80-2.40 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 8.10 (m, 1H).

塩基をEt₂O/THF中の塩酸で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点: 176~178℃。

20

MS (Cl/NH₃) m/z 337

(M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.06-2.16 (m, 2H), 2.19-2.23 (m, 1H), 2.38-2.41 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.36 (dd, J=6.1, 11.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J=3.1, 11.2 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 5H), 8.14 (d, J=3.0 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₁₈N₂OCl₂·1.3 HCl: C, 53.08; H, 5.06; N, 7.28. Found: C, 52.93; H, 5.17; N, 7.33. [α]_D²⁵=+7.33° (c 2.25, MeOH).

MeOH).

実施例77

30

5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)-6-クロロ-3-(2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

77a. 5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

実施例69aからの5-プロモ-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン(480mg、1.2mmol)、5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエン)(200mg、1.8mmol)、Pd(OAc)₄(25mg)、トリス(o-トリル)ホスフィン(125mg)およびトリエチルアミン(2.5mL)をアセトニトリル(5mL)に含む溶液を、管中に密封し100℃で4日間加熱した。次に、溶液をEt₂Oで希釈し、混合物を水およびNaHCO₃水溶液で抽出した。有機層を乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付してヘキサン:Et₂O100:5~100:15で溶離することにより表記化合物(135mg、収率43%)を得た。

40

MS (Cl/NH₃) m/z 421 (M+H)⁺. ¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ 1.08 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.89 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.74 (br s, 1H).

77b. 5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

50

工程 77a からの化合物を脱保護し、Et₂O / THF 中の塩酸で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点：190 ~ 192。

MS (Cl/NH₃) m/z 321 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.08 (s, 9H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.22-2.32 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 6.13 (d, J=15.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, J=10.2, 15.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J=14.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=10.2, 15.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.7 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₅N₂OCl • 2 HCl: C, 55.90; H, 6.91; N, 7.11. Found: C, 54.87; H, 7.12; N, 6.85. [α]_D²⁵ = -6.67° (c 0.40, MeOH).

10

実施例 78

5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

実施例 77a からの 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (145 mg、0.34 mmol) に、ホルマリン (37%、4 mL) および蟻酸 (2 mL) を添加し、混合物を 70 で 3 時間加熱した。溶媒を濃縮し、残さに固体 NaHCO₃ を添加した。pH 8 において、混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、MgSO₄ で乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付して CH₂Cl₂ : MeOH 100 : 4 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (72.5 mg、収率 66%) を得た。

20

MS (Cl/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.10 (s, 9H), 1.77 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.93 (m, 1H).

塩基を Et₂O / THF 中の塩酸で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点 194 (分解)。

MS (Cl/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.07 (s, 9H), 1.78-2.05 (m, 2H) 2.17-2.28 (m, 1H), 2.90 (dd, J=5.1, 31.9 Hz, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 4.41 (m, 2H), 6.04 (d, J=15.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J=10.2, 15.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.10 (ss, J=10.2, 15.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=3.1 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₉H₂₇N₂OCl • 1.7 HCl • 0.8 Et₂O: C, 58.45; H, 8.11; N, 6.14. Found: C, 58.58; H, 8.11; N, 5.85. [α]_D²⁵ = +6.95° (c 0.71, MeOH).

30

実施例 79

5 - (1 - オクチニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

40

79a. 5 - (1 - オクチニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

実施例 69a からの 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (425 mg、1.1 mmol)、1 - オクチン (0.2 mL、1.4 mmol)、Pd (PPh)₃ Cl₂ (20 mg)、CuI (触媒量) およびトリエチルアミン (0.5 mL) を CH₂Cl₂ (8 mL) 中に含む混合物を 16 時間加熱還流した。出発材料が残らなくなるまで加熱を続けた。溶媒を除去し、残さを 10% NaOH で洗浄し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機抽出物を MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付してヘキサン : Et₂O 100 : 6 ~ 100 : 15 で溶離することにより表記化合物 (335 mg、収率 72%) を得た。

50

MS (Cl/NH₃) m/z 421 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.90 (m, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.49 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 7.30 (br s, 1H), 7.98 (m, 1H).

79b. 5 - (1 - オクチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 79a からの化合物を TFA (1 mL) および CH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、溶液を 0 で 25 分間攪拌した。溶液を室温まで温め、飽和 NaHCO₃ 水溶液で塩基性にした。塩基性混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付して CH₂Cl₂ : MeOH 100 : 5 ~ 100 : 15 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (126 mg) を得た。

10

MS (Cl/NH₃) m/z 321 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.92 (m, 3H), 1.30 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.95 (m, 1H).

塩基を Et₂O / THF 中の HCl で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 321 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 0.93 (m, 3H), 1.26-1.41 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.45 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.43 (t, J=7.0 Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.34 (dd, J=3.8, 10.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.9 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₅N₂OCl · 1.8 HCl: C, 55.94; H, 6.99; N, 7.25. Found: C, 56.05; H, 6.99; N, 6.85. [α]²⁵_D = -3.03° (c 0.76, MeOH).

20

実施例 80

5 - (1 - オクチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

30

実施例 79a からの 5 - (1 - オクチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (330 mg, 0.78 mmol) に、ホルマリン (37%、9 mL) および蟻酸 (4.5 mL) を添加し、混合物を 70 で 2 時間加熱した。溶媒を濃縮し、残さに固体 NaHCO₃ を添加した。pH 8 において、混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、MgSO₄ で乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付して CH₂Cl₂ : MeOH 100 : 1 ~ 100 : 3 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (166.5 mg、収率 64%) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.92 (m, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.98 (m, 1H).

40

塩基を Et₂O の HCl で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点 114 ~ 116 (分解)。

MS (Cl/NH₃) m/z

335 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.02 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.43 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.56 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 8.12 (d, J=2.4 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₉H₂₇N₂OCl · 1.5 HCl: C, 58.58; H, 7.37; N, 7.19. Found: C, 58.64; H, 7.39; N, 7.20.

[α]_D²⁵=+8.99° (c 0.64, MeOH).

実施例 8 1

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 (R) - ピロリジニル
メトキシ) ピリジン二塩酸塩

10

8 0 a . 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - B O C -
2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

実施例 6 9 a からの 5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - B O C - 2 - (R) - ピロリジ
ニルメトキシ) ピリジン (1 . 1 8 g 、 3 m m o l) 、 4 - エテニルピリジン (0 . 3 9
m L 、 3 . 6 m m o l) 、 P d (O A c)₄ (6 2 . 5 m g) 、 トリス (o - トリル) ホ
スフィン (3 1 2 . 5 m g) およびトリエチルアミン (6 . 2 5 m L) をアセトニトリル
(1 5 m l) 中に含む混合物を 1 6 時間加熱還流した。次に、溶液を濃縮し、残さを水お
よび N a H C O₃ 水溶液で洗った。有機層を乾燥および濃縮した。残さをシリカゲルカラ
ム上のクロマトグラフィーに付してヘキサン : E t₂O 1 0 0 : 5 ~ 1 0 0 : 1 5 で溶離
することにより表記化合物 (8 5 2 m g 、 収率 6 9 %) を得た。

20

MS (Cl/NH₃) m/z 416 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.92 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.42 (m,
2H), 3.97 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.62
(m, 2H).

8 0 b . 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) -
ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 8 1 a からの化合物を脱保護し、ジオキサン中の H C l で処理することにより塩に転
化して表記化合物を得た。

30

MS (Cl/NH₃) m/z 316

(M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.92-2.07 (m, 1H), 2.09-2.21 (m, 2H),
2.22-2.37 (m, 1H), 3.44 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.31 (dd, J=7.5,
10.6Hz, 1H), 7.40 (d, J=16.2 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.12 (m, 3H), 8.67 (d,
J=7.1 Hz, 2H). Anal. Calcd for C₁₇H₁₈N₃OCl · 1.8 HCl: C, 55.94; H, 6.99; N,
7.25. Found: C, 56.05; H, 6.99; N, 6.85. [α]_D²⁵=-2.47° (c 0.77, MeOH).

実施例 8 2

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R)
- ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

40

実施例 8 1 a からの 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 -
B O C - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (7 6 0 m g 、 1 . 8 m m o l)
に、ホルマリン (3 7 % 、 2 0 m L) および蟻酸 (1 0 m L) を添加し、混合物を 1 0 0
で 1 時間加熱した。溶媒を濃縮し、残さに飽和 N a H C O₃ 水溶液を添加した。p H 8
において、混合物を C H₂C l₂ で抽出し、M g S O₄ で乾燥し濃縮した。残さをシリカゲ
ルカラム上のクロマトグラフィーに付して C H₂C l₂ : M e O H 1 0 0 : 2 ~ 1 0 0 : 1
5 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (3 2 7 m g 、 収率 5 5 %) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 330 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.80 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.63 (m, 2H).

塩基をEt₂O中のHClで処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点 20 ~ 22 (分解)。

MS (Cl/NH₃) m/z 330 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.06-2.37 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.42 (dd, J=6.1, 11.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, J=3.0, 11.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J=16.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J=16.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J=6.8 Hz, 2H), 8.11 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J=6.8 Hz, 2H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₀N₃OCl • 2.2 HCl:

C, 52.73; H, 5.46; N, 10.23. Found: C, 52.98; H, 5.56; N, 9.90. [α]_D²⁵ = +11.48° (c 0.30, MeOH).

実施例 8 3

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン三塩酸塩

実施例 8 2 からの 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (85 mg) を MeOH に溶解した。この溶液に Pd/C (9.5 mg) を添加し、混合物を H₂ 雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。触媒を濾去し、溶媒を真空下に除去した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付して CH₂Cl₂ : MeOH 100 : 3 ~ 100 : 10 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (30 mg) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 332 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.65 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.96 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.50 (m, 2H).

塩基をEt₂O中のHClで処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点 236 ~ 238 。

MS (Cl/NH₃) m/z 332 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.98-2.23 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.27 (dd, J=7.1, 11.2, 1H), 4.44 (dd, J=3.10, 11.2, 1H), 7.36 (d, J=3.0, 1H), 7.70 (d, J=8.4, 2H), 8.01 (d, J=3.0, 1H), 8.56 (d, J=6.1, 2H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₃OCl • 3 HCl: C, 49.00; H, 5.71; N, 9.52. Found: C, 48.94; H, 5.85; N, 9.23. [α]_D²⁵ = +8.64° (c 0.94, MeOH).

実施例 8 4

5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

8 4 a . 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

工程 6 9 b の 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジンの代わりに実施例 2 3 a からの 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジンを用いる以外は実施例 6 9 b の手順

に従って表記化合物を調製した。

MS (CI/NH₃) m/z 390 (M+H)⁺.

84b. 5 - フェニル - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

工程 84a からの化合物を脱保護し、EtOH 中の HCl で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た (189 mg、収率 83%)。融点 75 ~ 80 。

MS (CI/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.27-2.10

(m, 1H), 2.03-2.18 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 1H), 3.41 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.46 (dd, J=3.4, 10.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 6H), 8.12 (d, J=3.0 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₆H₁₇N₂OCl·1.6 HCl: C, 55.53; H, 5.25; N, 7.96.

Found: C, 55.53; H, 5.40; N, 8.07. [α]_D²⁵=+9.88° (c 0.27, MeOH).

実施例 85

5 - (2 - チエニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

85a. 5 - (2 - チエニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

工程 69a からの 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (310 mg、0.87 mmol)、2 - チエニルホウ酸 (167 mg、1.3 mmol)、2 M の Na₂CO₃ (3 mL) および Pd (0) (32 mg) の混合物をトルエン (6 mL) 中で一緒に混合し、混合物を 4 時間加熱還流した。混合物を冷却し、CHCl₃ で抽出した。CHCl₃ を減圧下に除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付してヘキサン / EtOAc 1 : 1 で溶離することにより表記化合物 (64 mg、収率 20%) を得た。

MS

(CI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.47 (s, 9H), 1.84-2.11 (m, 3H), 3.31-3.48 (m, 2H), 3.82-4.30 (m, 3H), 7.12 (dd, J=4.5, 6, 1H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.46-7.57 (m, 1H), 8.23 (d, J=3, 1H).

85b. 5 - (2 - チエニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 81a からの化合物を CH₂Cl₂ 中の TFA で処理することにより脱保護して遊離塩基を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 261 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.79-2.06 (m, 4H), 2.96-2.22 (m, 2H), 3.55-3.64 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 8.23 (d, J=2 Hz, 1H), 8.49 (m, 1.5 Hz).

遊離塩基を EtOH 中の HCl で処理することにより塩に転化して表記化合物 (46 mg) を得た。融点 178 ~ 180 。

MS (CI/NH₃) m/z 261 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.91-2.06 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 1H), 3.41-3.46 (m, 2H), 4.14-4.17 (m, 1H), 4.30 (dd, J=2.0, 7.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=2.4, 10.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=3.7, 5.1 Hz, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.70-7.71 (m, 1H), 8.21 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₄H₁₆N₂OS · 2 HCl · 1 H₂O: C, 47.87; H, 5.74; N, 7.97. Found: C, 47.78; H, 6.13; N, 8.23. [α]_D²⁵=+4.0° (c 0.05, MeOH).

実施例 86

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン三塩酸塩

86a. 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) -
ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - プロモ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (440 mg、1.25 mmol)、4 - ビニルピリジン (0.267 mL)、Pd (OAc)₄ (30 mg)、トリス (o - トリル) ホスフィン (160 mg) およびトリエチルアミン (3.5 mL) をアセトニトリル (4 mL) 中に含む混合物を 16 時間加熱還流した。次に、溶液を濃縮し、残さを水および NaHCO₃ 水溶液で洗った。有機層を乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付してヘキサン / EtOAc 1 : 3 で溶離することにより表記化合物 (440 mg、収率 79%) を得た。

MS

(CI/NH₃) m/z 382 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.49 (s, 3H), 1.85-2.12 (m, 4H), 3.26-3.55 (m, 2H), 3.86-4.08 (m, 1H), 4.08-4.34 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.71 (br s, 0.5 H), 8.22-8.42 (m, 1.5 H), 8.58-8.69 (m, 2H).

86b. 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニル
メトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 86a からの化合物 (96 mg) を脱保護して遊離塩基を得、その遊離塩基を EtOH 中の HCl で処理することにより塩に転化して表記化合物 (75 mg、収率 77%) を得た。融点 : 250 ~ 252 。

MS (CI/NH₃) m/z 282

(M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.94-2.40 (m, 3H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.46 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.11-4.24 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 7.51 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=16.2 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.17 (d, J=6.8 Hz, 2H), 8.43 (d, J=3 Hz, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.71 (d, J=6.5 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₁₉N₃O·3 HCl: C, 52.26; H, 5.67; N, 10.75. Found: C, 51.99; H, 6.00; N, 10.50. [α]_D²⁵=+6.96° (c 0.12, MeOH).

実施例 87

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エチル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ)
ピリジン三塩酸塩

実施例 86a からの 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (220 mg) を MeOH に溶解した。この溶液に Pd / C (22 mg) を添加し、混合物を H₂ 雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。触媒を濾去し、溶媒を真空下に除去した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付して CH₂Cl₂ : MeOH 100 : 3 ~ 100 : 10 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (220 mg) を得た。塩基を Et₂O 中の HCl で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点 : 178 ~ 180 。

MS (CI/NH₃) m/z 284 (M+H)⁺.

¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.92-2.09 (m, 1H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.20-2.37 (m, 1H), 3.22-3.40 (m, 3H), 3.42 (t, J=7 Hz, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.33 (dd, J=7.4, 10.3 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=3.6, 10.6 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.89 (d, J=6.3 Hz, 2H), 8.20 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.64 (d, J=6.6 Hz, 2H). Anal. Calcd for C₁₇H₂₁N₃O·3.5 HCl: C, 49.68; H, 6.01; N, 10.22. Found: C, 49.67; H, 6.25; N, 10.03. [α]_D²⁵=-2.05° (c 0.26, MeOH).

実施例 88

10

20

30

40

50

5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン三塩酸塩

88a . 5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

3 - アミノフェニルホウ酸 (366 mg、2.36 mmol、Aldrich Chemi. Co. 製) および 5 - ブロモ - 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (560 mg、1.57 mmol) をトルエン (10 mL) 中に含む溶液に、Pd (0) (58 mg) および Na₂CO₃ (2 M 溶液 5 mL) を添加し、混合物を加熱還流した。溶媒を真空下に除去し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付してEtOAc / ヘキサン 1 : 1 で溶離することにより表記化合物 (860 mg、収率 100%) を得た。

10

¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.48 (s, 9H), 1.84-2.13 (m, 4H), 3.28-3.51 (m, 2H), 3.70-4.08 (m, 2H), 4.08-4.29 (m, 2H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.85-7.03 (m, 2H), 7.31-7.50 (m, 2H), 7.50-7.72 (m, 1H), 8.29 (d, J=3.0, 1H), 8.443 (br s, 1H).

88b . 5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

工程 88a からの化合物 (300 mg) を TFA (1.5 mL) および CH₂Cl₂ (3.0 mL) 中に室温で 5 時間攪拌した。溶媒を除去し、残さを EtOAc で抽出した。溶液を MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し EtOAc : ヘキサン 1 : 1 で溶離することにより遊離塩基を得、その遊離塩基を EtOH 中の HCl で処理することにより塩に転化して表記化合物 (141 mg、収率 64%) を得た。融点 : 240 ~ 242 。

20

MS (CI/NH₃) m/z 270 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.97-2.22 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 1H), 3.45 (t, J=7.0, 2H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.46 (dd, J=7.4, 10.7, 1H), 4.67 (dd, J=3.3, 10.7, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.65-7.75 (m, 4H), 8.32 (dd, J=1.5, 2.6, 1H), 8.54 (d, J=2.5, 1H), 8.72 (d, J=1.5, 1H).

30

Anal. Calcd for C₁₆H₁₉N₃O · 3.0 HCl: C, 50.74; H, 5.85; N, 11.10. Found: C, 50.80; H, 5.82; N, 10.88. [α]_D²⁵ = +1.38° (c 0.15, MeOH).

実施例 89

5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジンクエン酸塩

89a . 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン

実施例 66a からの 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (470 mg、1.25 mmol) をアセトニトリル (6.2 mL) 中に含む溶液に、4 - ビニルピリジン (0.17 mL、1.57 mmol)、酢酸パラジウム (26.0 mg、0.11 mmol、トリ - トリルホスフィン (130 mg、0.1 mmol) および トリエチルアミン (2.6 mL) を添加した。反応混合物を一晩加熱還流し、次に、シリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し EtOAc : ヘキサン 1 : 1 ~ 3 : 1 で溶離することにより表記化合物 (176 mg、収率 35%) を得た。

40

MS (Cl/NH₃) m/z 402 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.27-2.43 (m, 2H), 3.86-3.95 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.36-4.67 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 7.07 (d, J=11, 1H), 7.41-7.47 (m, 4H), 7.57 (d, J=11, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 8.09 (d, J=2, 1H), 8.61-8.68 (m, 2H).

89b. 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 89a からの 5 - (2 - (4 - ピリジニル) エテニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (176 mg) を CH₂Cl₂ (3 mL) および TFA (1.5 mL) 中にて室温で 3 時間攪拌した。溶媒を除去し、残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し CHCl₃ : MeOH : NH₄OH 10 : 1 : 0.1 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (102 mg、収率 79%) を得た。

10

MS (Cl/NH₃) m/z 302 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.24-2.48 (m, 2H), 3.42-2.54 (m, 1H), 3.76 (q, J=7.5 Hz, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 4.26-4.39 (m, 1H), 7.0 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 2H), 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.58-8.73 (m, 2H).

塩基を EtOH 中の HCl で処理することにより塩酸塩を得た。融点 195 ~ 197 。

20

MS (Cl/NH₃) m/z 302 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 1.17 (d, J=6, 1H), 2.52-2.66 (m, 2H), 2.68-2.89 (m, 4H), 4.96-5.25 (m, 5H), 6.97-7.12 (m, 1H), 7.33 (d, J=3, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.86-7.95 (m, 1H), 8.04-8.22 (m, 2H), 8.44-8.53 (m, 1H), 8.63-8.71 (m, 1H). Anal. Calcd for C₁₆H₁₆N₃OCl·1.5 C₆H₈O₇·0.5 H₂O: C, 50.13; H, 4.88; N, 7.01. Found: C, 49.95; H, 4.80; N, 7.31. [α]²⁵_D = -1.14° (c 0.18, MeOH).

実施例 90

30

5 - フェニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (370 mg、1.4 mmol) を 0 の THF 15 mL 中に含む溶液に、臭化フェニルマグネシウム (2.8 mL、2.8 mmol) および (dppp) NiCl₂ (4.4 mg、0.0082 mmol) を添加した。混合物を還流下に 2.5 時間攪拌し、塩化アンモニウム水溶液の添加によりクエンチした。水層を CHCl₃ で抽出した。有機溶液を乾燥し、濃縮し、残さをクロマトグラフィーに付し CHCl₃ 中の 1.5 ~ 5% MeOH で溶離することにより精製して表記化合物 (100 mg、収率 29%) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/z 269 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.84 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.45 (m, 1H).

40

前述のように塩を Et₂O 中の HCl で処理することにより調製して表記化合物 55 mg を得た。融点 88 ~ 90 。

MS (Cl/NH₃) m/z 269 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.05-2.26 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.45 (dd, J=5.9, 11.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=2.9, 11.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.35 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J=1.5 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₇H₂₀N₂O•1.9 HCl•0.2Et₂O: C, 60.66; H, 6.83; N, 7.95. Found: C, 60.73; H, 6.74; N, 7.63. [α]_D²⁵=-10.6° (c 0.66, MeOH).

実施例 9 1

5 - (3 - チエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

10

9 1 a . 5 - (3 - チエニル) - 3 - (1 - B O C - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン

2 - チエニルホウ酸 (3 8 4 m g 、 3 . 0 m m o l 、 A l d r i c h C h e m . C o . 製) および 5 - ブロモ - 3 - (1 - B O C - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン (4 2 0 m g 、 1 . 2 m m o l) をトルエン (1 0 m L) 中に含む溶液に、P d (0) (4 0 m g) および N a₂C O₃ (2 M 溶液 2 m L) を添加し、混合物を 1 6 時間加熱還流した。溶媒を減圧下に除去し、残さを E t O A c および C H C l₃ で抽出した。有機抽出物を M g S O₄ で乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付してヘキサン : E t O A c 1 0 : 1 ~ 2 : 1 で溶離することにより表記化合物 (2 3 6 m g 、 収率 5 7 %) を得た。

20

MS (Cl/NH₃) m/z 347 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 2.35 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.51 (s, 1H).

9 1 b . 5 - (3 - チエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 9 1 a からの化合物 (1 2 2 m g 、 0 . 3 5 m m o l) にホルマリン (3 7 % 、 4 m L) および蟻酸 (2 m L) を添加し、混合物を 7 0 ° で 1 6 時間加熱した。溶媒を濃縮し、残さに飽和 N a H C O₃ 水溶液を添加した。p H 8 ~ 9 において、混合物を C H₂C l₂ で抽出し、M g S O₄ で乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに付し C H₂C l₂ : M e O H 1 0 0 : 5 ~ 1 0 0 : 1 0 で溶離することにより表記化合物の遊離塩基 (5 6 m g 、 収率 6 2 %) を得た。

30

MS (Cl/NH₃) m/z 261 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.11 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 8.22 (m, 1H), 8.49 (m, 1H).

塩基を E t₂O H 中の H C l で処理することにより塩に添加して表記化合物を得た。融点 1 1 2 ~ 1 1 4 ° 。

40

MS (Cl/NH₃) m/z 261 (M+H)⁺. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.69 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.36 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J=1.5 Hz, 1H). Anal. Calcd for C₁₄H₁₆N₂OS •2.5 HCl•0.8 H₂O: C, 45.95; H, 5.54; N, 7.66. Found: C, 45.62; H, 5.93; N, 7.88. [α]_D²⁵=-23.94° (c 0.36, MeOH).

実施例 9 2

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (N - ベンゾイルアミノ) メチル - 6

50

- クロロピリジン塩酸塩92a. 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - シアノピリジン

窒素パージした火炎乾燥フラスコに、実施例66aからの5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ)ピリジン (1.84 g, 4.90 mmol)、シアン化亜鉛 (0.32 g, 2.70 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.340 g, 0.30 mmol) を添加した。混合物に、脱気DMF (20 mL) を添加し、混合物を80 °C で16時間加熱した。混合物を飽和NaHCO₃ (200 mL) に注ぎ、この混合物をEtOAc (450 mL) で抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。残さをクロマトグラフィー (シリカゲル: EtOAc / ヘキサン、1 / 4) に付して無色油状物 (0.608 g, 39%) を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 315

(M+H⁺), 332 (M+NH₄⁺). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.56 (s, 9H), 2.27-2.32

(m, 2H), 3.80-3.94 (m, 2H), 4.16 (dd, J=2.7, 9.5 Hz, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H),

4.49-4.53 (m, 1H), 7.56 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.6 Hz, 1H).

92b. 5 - アミノメチル - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロピリジン

工程92aからの3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - シアノピリジン (0.26 g, 0.80 mmol) を、ラニーニッケル (0.047 g, 0.80 mmol) の存在下、水素圧1 atmにて室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を除去して表記化合物を得た。

92c. 5 - (N - ベンゾイルアミノ)メチル - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロピリジン

工程92bからの5 - アミノメチル - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロピリジン (0.262 g, 0.80 mmol) に、CH₂Cl₂ (10 mL)、トリエチルアミン (0.1619 g, 1.60 mmol) および塩化ベンゾイル (0.1349 g, 1.0 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次に、真空下に濃縮した。残さをクロマトグラフィー (シリカゲル: CH₂Cl₂ / MeOH, 9 / 1) に付して淡褐色泡状物 (0.267 g, 77%) を得た。

MS (CI/NH₃) m/z 432 (M+H⁺), 449 (M+NH₄⁺). ¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz): 1.57 (s, 9H), 2.25-2.37 (m, 2H), 3.87 (t, J=7.1 Hz, 2H), 4.11

(dd, J=2.7, 9.80 Hz, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 4.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.75 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 4H), 7.79-7.82 (m, 2H), 8.03 (d, J=3.1 Hz, 1H).

92d. 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (N - ベンゾイルアミノ)メチル - 6 - クロロピリジン塩酸塩

工程92cからの5 - (N - ベンゾイルアミノ)メチル - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロピリジンをCH₂Cl₂ (10 mL) に溶解した。混合物を0 °C に冷却し、TFA (10 mL) を添加し、反応液を45分間攪拌しつつ室温まで暖めた。混合物を真空下に濃縮し、最少量のH₂Oに溶かした。水性混合物を15% NaOHで塩基性かし、CH₂Cl₂ (200 mL) で抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。残さをクロマトグラフィー (シリカゲル: CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH, 90 : 10 : 1) に付して無色油状物 (0.101 g, 51%) を得た。単離した遊離塩基を最少量のEt₂Oに溶解し、0 °C に冷却し、EtOH中のHClで処理して塩酸塩を得た。この物質を減圧下に一晚乾燥して白色固形物 (0.124 g) を得た。

MS (CI/NH₃) m/z: 332 (M+H⁺). ¹H NMR (D₂O, 300 MHz): 2.60-2.69 (m, 2H), 4.02-4.14 (m, 2H), 4.39 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.82-4.90 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 8.08 (d, J=3.0 Hz, 1H). Anal. Calcd. for C₁₇H₁₈N₃O₂Cl · 1.6HCl · 0.40 H₂O · 0.20Et₂O: C, 51.87; H, 5.48; N, 10.19. Found: C, 51.82; H, 5.44; N, 10.08.

実施例 9 3

5 - ((N - ベンゾイルアミノ) メチル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

10

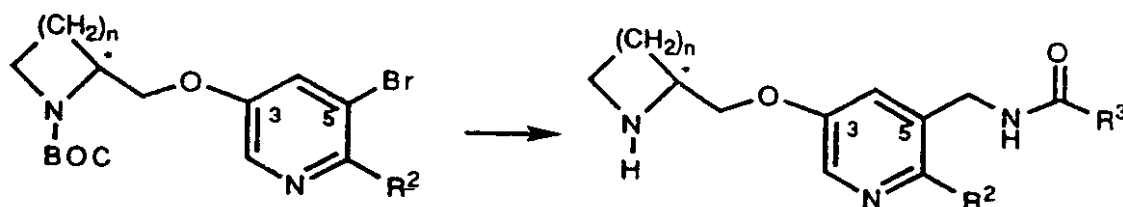
実施例 9 1 b の手順に従い、9 1 a の化合物の代わりに 5 - ((N - ベンゾイルアミノ) メチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジンを用い、実施例 9 1 b に記載のように反応を行うことにより表記化合物を調製する。

実施例 9 4 ~ 9 9

実施例 9 2 の手順に従い、5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン出発材料を下記表 X X X X X に示す出発材料に置き換え、工程 9 2 c の塩化ベンゾイルを表 2 に示すアシル化剤で置き換えて、R²および R⁶ が表 2 に示される所望の化合物 9 4 ~ 9 9 を調製する。

表 2

20



30

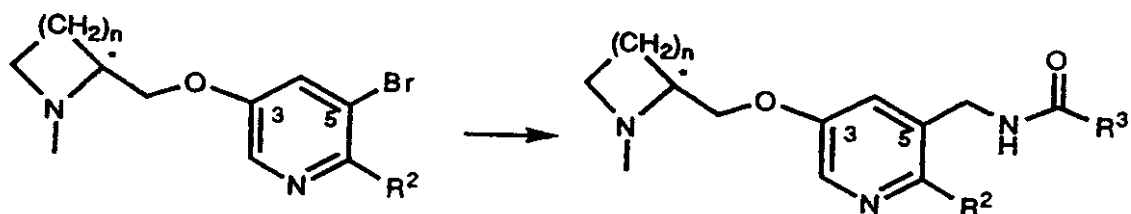
実施例	n	*	R ²	アシル化剤	R ³
94	1	(R)	F	acetic anhydride	acetyl
95	1	(S)	F	6-chlorohexanoyl chloride	6-chlorohexanoyl
96	2	(R)	Cl	ethyl formate	H
97	2	(S)	Cl	dimethyl dicarbonate	methoxyl
98	3	(R)	H	2- (or 3-)furoyl chloride	2-(or 3-)furanyl
99	3	(S)	H	3-nicotinoyl chloride	3-pyridyl

40

実施例 1 0 0 ~ 1 0 5

実施例 9 2 の手順に従い、5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピリジニルメトキシ) ピリジン出発材料を下記表 X X X X X に示す出発材料に置き換え、工程 9 2 c の塩化ベンゾイルを表 3 に示すアシル化剤で置き換えて、R²および R⁶ が表 3 に示される所望の化合物 1 0 0 ~ 1 0 5 を調製する。

表 3



実施例	n	*	R ²	アシル化剤	R ³
100	1	(R)	F	3-phenylpropionoyl chloride	2-phenylethyl
101	1	(S)	F	4-chlorobenzoyl chloride	4-chlorophenyl
102	2	(R)	- Cl	3-nitrobenzoyl chloride	3-nitrophenyl
103	2	(S)	Cl	2-pyrrole-carboxylic acid + EDC	2-pyrrolyl
104	3	(R)	H	5-nitro-2-furan-carboxylic acid + EDC	5-nitrofuranyl
105	3	(S)	H	2-pyrazine-carboxylic acid + EDC	2-pyrazinyl

実施例 106

5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

106 a . 5 - ヒドロキシ - 3 - ブロモ - 2 - (4 - ニトロフェニルアゾ) ピリジン 5 - ブロモ - 3 - ピリジノール (8 . 7 g , 0 . 05 mol) および水酸化カリウム (Fisher Scientific 製) を水 (200 ml) に溶解した。p - ニトロベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレートの懸濁液 (J . Org . Chem . , 第 44 巻 , 第 9 号 , 1979 , 1572 ~ 1573 頁) (11 . 845 g , 0 . 5 mol) を添加し、混合物を 1 時間攪拌し、酢酸 (50 ml) で希釈し、濾過した。粗生成物を風乾し、クロマトグラフィー (シリカゲル : CHCl₃ / MeOH , 95 : 5 ~ 90 : 10) に付して表記化合物 5 . 45 g (33 . 7%) を得た。

MS (Cl/NH₃) m/e 323/325 (M+H)⁺. 1H

NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8.48-8.43 (m, 2H), 8.21-8.20 (d, J=2.37 Hz, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.72-7.71 (d, J=2.37 Hz, 1H).

106 b . 5 - ヒドロキシ - 3 - ブロモ - 2 - アミノピリジン

前記工程 106 a からの化合物 (5 . 0 g , 15 . 8 mmol) および塩化錫 (Aldrich 製 , 25 g , 111 mmol) を濃 HCl (250 ml) および MeOH (150 ml) 中に懸濁し、1 時間加熱還流した。混合物を 0 に冷却し、次に、濾過した。溶液を重炭酸ナトリウム (180 g) で中和し、EtOAc (4 × 200 ml) で抽出した。抽出液をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル : CHCl₃ / MeOH / NH₄OH , 95 : 5 : 0 . 5 ~ 9 : 10 : 1

) に付して表記化合物 3.3 g を実質量の塩化錫と共に得た。

MS (CI/NH₃) m/e 189/191 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 7.57-7.56 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.43-7.42 (d, J=2.6 Hz, 1H)

106c. 3-プロモ-2-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン

前記工程 106b からの化合物 (3.0 g, 15.9 mmol) を HF ピリジン (Aldrich 製) 50 mL 中に溶解し、窒素雰囲気下に 0 ° に冷却し、窒化ナトリウム (1.09 g, 15.8 mmol) を 20 分かかって少しずつ添加した。反応液を 50 ° で 1 時間加熱し、0 ° に冷却し、次に、20% 水酸化ナトリウムで塩基性化した。水相を CH₂Cl₂ (5 × 100 mL) で洗浄し、HCl で中和 (pH = 7) し、EtOAc (5 × 100 mL) で抽出した。これらの抽出液を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧下に濃縮して表記化合物を褐色固形物として得た。

10

MS (CI/NH₃) m/e 192/194 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 9.38 (d, J=2.6 Hz, 1H), 9.20-9.19 (d, J=2.6 Hz, 1H).

106d. 5-プロモ-6-フルオロ-3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

前述のように調製した 1-BOC-2-(S)-ピロリジンメタノールおよび前記工程 b のように調製した 3-プロモ-2-フルオロ-5-ヒドロキシピリジンを、THF 中のトリフェニルホスフィンおよび DEAD と室温で 16 時間反応させて表記化合物を得る。

20

106e. 5-プロモ-6-フルオロ-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

工程 106d の化合物から、CH₂Cl₂ 中の TFA で処理することにより BOC 基を除去して表記化合物の遊離塩基を得た。塩基を、塩酸飽和 EtOH で処理することにより塩に転化させた。真空下に溶媒を除去して表記化合物を得た。

実施例 107

5-ベンゾイル-6-クロロ-3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

107a. 5-ベンゾイル-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)ピリジン

30

無水 Et₂O 中の実施例 92a の 5-シアノ-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)ピリジンを 0 ° で、Et₂O 中の臭化フェニルマグネシウム 1.5 当量で処理し、0 ~ 35 ° でニトリルが略消費されるまで攪拌を維持する。溶媒を蒸発させ、残さを 2 M 硫酸水素化カリウム水溶液で処理して中間体イミンを加水分解する。溶液を炭酸カリウムで塩基性化し、EtOAc で抽出する。併せた抽出液を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して得た残さをクロマトグラフィー (シリカゲル) に付して表記化合物を得る。

107b. 5-ベンゾイル-6-クロロ-3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

工程 107a からの 5-ベンゾイル-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)ピリジンを CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解する。混合物を 0 ° に冷却し、TFA (10 mL) を添加し、反応液を 45 分間攪拌しつつ室温まで暖める。混合物を減圧下に濃縮し、最少量の H₂O に溶解する。水性混合物を 15% NaOH で塩基性かし、CH₂Cl₂ (200 mL) で抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮する。残さをクロマトグラフィー (シリカゲル) に付して遊離アミンを得る。単離した遊離アミンを最少量の Et₂O に溶解し、0 ° に冷却し、EtOH 中の HCl で処理して塩酸塩を得る。

40

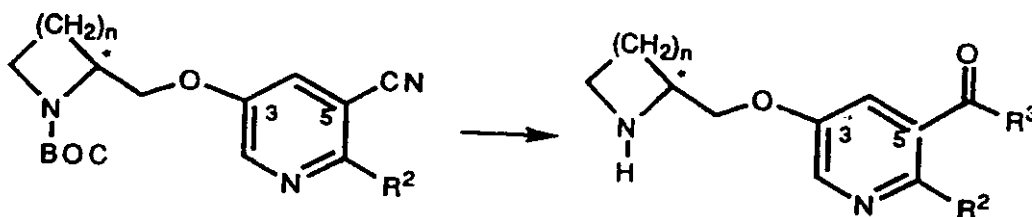
実施例 108 ~ 111

実施例 107 の手順に従い、5-シアノ-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)ピリジンを表 3 に示す出発材料に置き換え、臭化フェニルマグネシウム試薬を下記表 4 に示す R³-Mg-Br グリニア試薬または R⁵-Li 試薬で置き換

50

えて、 R^2 および R^5 が表4に示される所望の化合物108~111を調製する。

表4

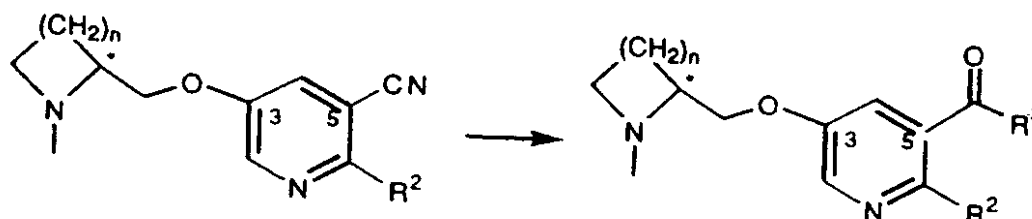


実施例	n	*	R^2	グリニャール試薬の R^3	R^3
108	1	(R)	F	n-hexyl	n-hexyl
109	1	(S)	Cl	3-quinolinyl	3-quinolinyl
110	2	(R)	H	2-naphthyl	2-naphthyl
111	2	(S)	H	4-methyl-1-naphthyl	4-methyl-1-naphthyl

実施例112~117

実施例107の順に従い、5-シアノ-6-クロロ-3-(1-BOC-2-(S)-ピリジニルメトキシ)ピリジンを表3に示す出発材料に置き換え、臭化フェニルマグネシウムを下記表5に示す R^3 -Mg-Brグリニャ試薬で置き換えて、 R^2 および R^5 が表5に示される所望の化合物112~117を調製する。

表5



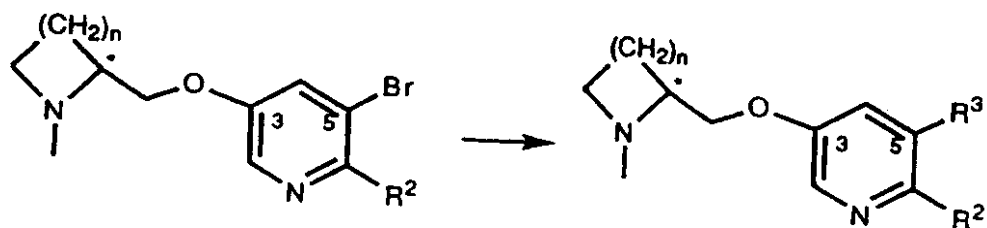
実施例	n	*	R^2	グリニャール試薬の R^3	R^3
112	1	(R)	F	3-pyridinyl	3-pyridinyl
113	1	(S)	F	5-pyrimidinyl	5-pyrimidinyl
114	2	(R)	Cl	3-pyridazinyl	3-pyridazinyl
115	2	(S)	Cl	2-thienyl	2-thienyl
116	3	(R)	H	phenylmethyl	phenylmethyl
117	3	(S)	H	2-(4-methoxy-phenyl)ethyl	2-(4-methoxy-phenyl)ethyl

実施例118~121

スチレン出発材料を表7に示す出発材料に置き換えて実施例18の順に従い、次に、その生成物を実施例21の順に従って木炭上パラジウムで水素化して、 R^2 および R^3 が表

6 に示される所望の化合物 1 1 8 ~ 1 2 1 を調製する。

表 6



実施例	n	*	R ²	出発物質	R ³
118	2	(S)	H	5-carbomethoxy-3-ethenylpyridine	2-(5-carbomethoxy-pyridinyl)ethyl
119	2	(S)	H	5-bromo-3-ethenylpyridine	2-(5-bromo-pyridinyl)ethyl
120	2	(S)	H	6-amino-5-bromo-3-ethenylpyridine	2-(6-amino-5-bromo-pyridinyl)ethyl
121	2	(S)	H	5-bromo-6-methylamino-3-ethenylpyridine	2-(5-bromo-6-methylamino-pyridinyl)ethyl

実施例 1 2 2 ~ 1 3 0

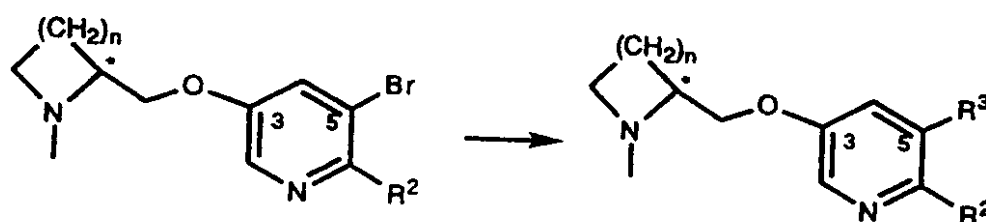
実施例 7 の手順に従い、5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピリジニルメトキシ) ピリジンを表 7 に示す出発材料に置き換え、3 - ピリジニルトリブチル錫試薬を表 7 に示す試薬で置き換えて、R²およびR⁵が表 7 に示される所望の化合物 1 2 2 ~ 1 3 0 を調製する。

10

20

30

表 7



実施例	n	*	R ²	試薬	R ³
122	1	(R)	H	5-carbomethoxy-3-pyridinyltributyltin *	5-carboxy-3-pyridinyl
123	1	(S)	H	5-carbomethoxy-3-pyridinyltributyltin **	5-formyl-3-pyridinyl
124	2	(R)	H	5-hydroxymethyl-3-pyridinyltributyltin	5-hydroxymethyl-3-pyridinyl
125	2	(S)	H	2,4-dimethoxy-5-pyrimidinyltributyltin	2,4-dimethoxy-5-pyrimidinyl
126	3	(R)	H	2-chloro-3-thienyltributyltin	2-chloro-3-thienyl
127	3	(S)	H	2-cyano-3-thienyltributyltin	2-cyano-3-thienyl
128	2	(S)	H	4-methyl-3-thienyltributyltin	4-methyl-3-thienyl
129	2	(S)	H	4-hydroxymethyl-5-carbomethoxy-3-thienyltributyltin	4-hydroxymethyl-5-carbomethoxy-3-thienyl
130	2	(S)	H	4-methoxymethoxy-5-carbomethoxy-3-thienyltributyltin	4-methoxymethoxy-5-carbomethoxy-3-thienyl

10

20

30

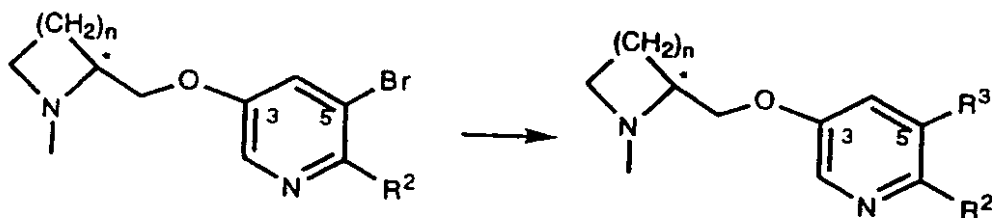
* 指示するように置換して実施例 7 の手順に従った後、カルボメトキシ基を、この調製におけるさらなる工程として塩基で加水分解する。

** 指示するように置換して実施例 7 の手順に従った後、さらなる工程が必要で：カルボメトキシ基を塩基で加水分解し；
得られる遊離酸を L A H を用いてアルコールに還元し、得られるアルコールを J o n e s ' または C o l l i n s ' 試薬で酸化してアルデヒドにする。

実施例 1 3 1 ~ 1 3 3

スチレン出発材料を表 8 に示す出発材料で置き換えて実施例 1 8 の手順に従い、次に、生成物を実施例 2 1 の手順に従って木炭上パラジウムで水素化して、 R^2 および R^3 が表 8 に示される所望の化合物 1 3 1 ~ 1 3 3 を調製する。

表 8

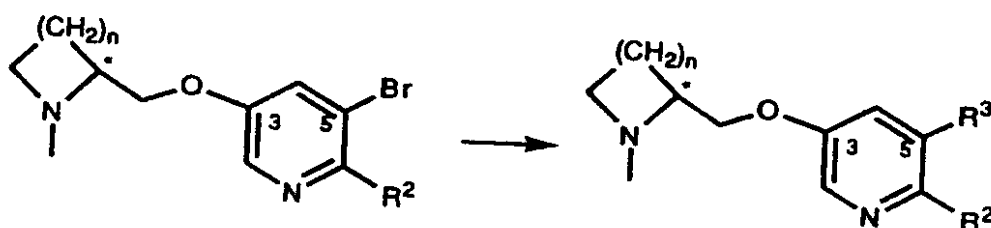


実施例	n	*	R^2	出発物質	R^3
131	2	(S)	H	4-methyl-3-ethenylbenzene	2-(4-methyl-3-phenyl)ethyl
132	2	(S)	H	4-methoxy-3-ethenylbenzene	2-(4-methoxy-3-phenyl)ethyl
133	2	(S)	H	4-trifluoromethyl-3-ethenylbenzene	2-(4-trifluoromethyl-3-phenyl)ethyl

実施例 1 3 4 ~ 1 3 7

実施例 3 の手順に従い、5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピリジニルメトキシ) ピリジンを表 7 に示す出発材料に置き換え、3 - メトキシフェニルホウ酸試薬を表 9 に示す試薬で置き換えて、 R^2 および R^5 が表 9 に示される所望の化合物 1 3 4 ~ 1 3 7 を調製する。

表 9



実施例	n	*	R ²	試薬	R ³
134	1	(R)	H	2-hydroxy-1-naphthylboronic acid	2-hydroxy-1-naphthyl
135	1	(S)	H	4'-nitro-4-biphenylboronic acid	4'-nitro-4-biphenyl
136	2	(R)	H	4'-fluoro-4-biphenylboronic acid	4'-fluoro-4-biphenyl
137	2	(R)	H	4'-methyl-4-biphenylboronic acid	4'-methyl-4-biphenyl

実施例 138

5 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3 - ヘキサジエニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

138 a. 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3 - ヘキサジエニル) ピリジン

3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - プロモピリジン (500 mg、1.4 mmol)、5 - (5, 5 - ジメチル) - 1, 3 - ヘキサジエン (262 mg、2.38 mmol)、Pd(OAc)₄ (34 mg)、トリス(o-トリル)ホスフィン (180 mg) および NEt₃ (4 mL) をアセトニトリル (4.5 mL) 中に含む溶液を 16 時間還流した。次に、溶液を EtOAc で希釈し、混合物を水および NaHCO₃ 水溶液で洗った。有機層を乾燥し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル：ヘキサン/EtOAc, 4:1) に付して表記化合物 (135 mg、収率 28%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ

1.08 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.84-2.10 (m, 3H), 3.30-3.48 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.10-4.31 (m, 2H), 5.95 (d, J=15.0, 1H), 6.16 (m, J=10.0, 15.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J=15.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.1-8.24 (m, 2H); MS (CI/NH₃)

m/z 387 (M+H)⁺.

138 b. 5 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3 - ヘキサジエニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

前記工程 a からの生成物 (149 mg、0.39 mmol) を脱保護し、Et₂O/THF 中の塩酸で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。

mp 145-147 °C; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.10 (s, 9H), 1.97 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 3.20-3.43 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 6.17 (d, 1H, $J=15.0$ Hz), 6.29 (dd, 1H, $J=8.5, 10.0$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J=10.0$ Hz), 7.26 (dd, 1H, $J=8.5, 15.0$ Hz), 8.22 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H); MS (CI/NH_3) m/z 287 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}\cdot 3.46 \text{ HCl}$: C, 52.40; H, 7.19; N, 6.78. Found: C, 52.79; H, 6.84; N, 6.38. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} + 3.65$ (c 0.21, MeOH).

実施例 139

5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

139a. 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (4 - クロロフェニル) ピリジン

3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - ブロモピリジン (280 mg, 0.79 mmol) および 4 - クロロフェニルホウ酸 (246 mg, 1.57 mmol, Lancaster Chemical Co. 製) をトルエン (10 mL) 中に含む溶液に Pd (0) (30 mg) および Na_2CO_3 (2 M 溶液 2.5 mL) を添加し、混合物をクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc / ヘキサン, 1 : 5 ~ 1 : 2) に付して表記化合物 (370 mg, 収率 > 100%) を得た。

^1H

NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.80-2.10 (m, 3H), 3.30-3.49 (m, 2H), 3.90-4.30 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 5H), 8.31 (s, 1H), 8.42 (s, 1H); MS (CI/NH_3) m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

139b. 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

前記工程 a からの化合物 (170 mg, 0.44 mmol) を CH_2Cl_2 (3 mL) および TFA (2.5 mL) 中に含む溶液を 0 で 30 分間攪拌した。残さを NaHCO_3 で pH 8 まで中和し、次に、 CH_2Cl_2 で抽出し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル; CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH , 10 : 1 : 0.1) に付して表記化合物の遊離塩基 (83 mg, 収率 65%) を得た。遊離塩基を THF 中の HCl で塩に転化して表記化合物を得た。融点: 183 ~ 185 °C。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 1.95-2.36 (m, 4H), 3.44 (t,

2H, $J=7.4$ Hz), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H, $J=3.5, 8.0$ Hz), 4.62 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.45 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.65 (d, 1H, $J=2.0$ Hz); MS (CI/NH_3) m/z 289 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}\cdot 2\text{HCl}$: C, 53.1; H, 5.30; N, 7.75. Found: C, 52.96; H, 5.08; N, 7.50. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} - 3.0$ (c 0.31, MeOH).

実施例 140

6 - クロロ - 5 - (1 - オクチニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

140a. 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) 6 - クロロ - 5 - (1 - オクチル) ピリジン

実施例 69a からの 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - クロロ - 6 - クロロピリジン (400 mg, 1.02 mmol)、1 - オクチン (0.23 mL, 1.54 mmol)、Pd (PPh)₃Cl₂ (36 mg)、CuI (触媒量) および NEt_3 (2.5 mL) を CH_2Cl_2 (8 mL) 中に含む混合物を、16 時間加熱還流した。

出発材料が残らなくなるまで加熱を続けた。溶媒を除去し、残さを10% NaOHで洗浄し、CH₂Cl₂で抽出した。有機抽出液を乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー(シリカゲル;ヘキサン:EtOAc, 3:1)に付して表記化合物(335mg、収率72%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.91 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.23-1.40 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.81-2.06 (m, 5H), 2.46 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.27-3.47 (m, 2H), 3.98-4.21 (m, 4H), 7.29 (br s, 1H), 7.98 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 421 (M+H)⁺.

140b. 6-クロロ-5-(1-オクチニル)-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

10

前記工程 a からの化合物(150mg、0.37mmol)をTFA(1mL)およびCH₂Cl₂(2mL)に溶解し、溶液を室温で16時間攪拌した。溶液を飽和NaHCO₃水溶液で塩基性化した。塩基性混合物を、CH₂Cl₂で抽出し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー(シリカゲル;CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 10:1:0.1)に付して表記化合物の遊離塩基(75mg、収率64%)を得た。塩基をEt₂O中のHClで処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点:133~135。

¹H NMR (D₂O) δ 0.78 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.09-1.23 (m, 4H), 1.24-1.75 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.28 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.96 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H, J=7.5, 8.5 Hz), 4.32 (dd, 1H, J=3.5, 10.5 Hz), 7.73 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.96 (d, 1H, J=2.5 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 321 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₈H₂₅ClN₂O•0.5 HCl•0.2 NH₄Cl•0.6 CHCl₃: C, 53.01; H, 6.43; N, 7.31. Found: C, 52.98; H, 6.09; N, 7.67. [α]²⁵_D +5.93 (c 0.15, MeOH).

20

実施例 141

5-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチル-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

30

実施例 37b の手順に従い、ホウ酸を4-クロロフェニルホウ酸に置き換え、Pd(0)をPd(PH₃)₄に置き換えて、工程 37c のように生成物を処理して、表記化合物(97mg、74%)を調製した。

mp 223-225 °C; ¹H NMR (D₂O) δ 2.04-2.30 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.63 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.87 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.54 (d, 1H, J=2.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 303 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₇H₁₉N₂ClN₂O•2HCl: C, 54.35; H, 5.63; N, 7.46. Found: C, 54.40; H, 5.77; N, 7.67. [α]²⁵_D + 8.89 (c 0.14, MeOH).

40

実施例 142

クエン酸 3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-(4-クロロフェニル)ピリジン

142a. 3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-(4-クロロフェニル)ピリジン

3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-プロモ-6-クロロピリジン(650mg、1.73mmol)および4-クロロフェニルホウ酸(284mg、1.82mmol、Lancaster Chemical Co.製)をトルエン(10mL)中に含む溶液に、Pd(0)(37mg)およびNa₂CO₃(2M溶液5mL)

50

を添加し、混合物を14時間加熱還流した。溶媒を減圧下に除去し、残さをクロマトグラフィー（シリカゲル；EtOAc/ヘキサン，1：5～1：2）で溶離することにより表記化合物（665mg、収率94%）を得た。

¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.41 (s, 9H), 2.23-2.44 (m, 2H), 3.89 (t, J=7.5, Hz, 2H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.25 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.37-7.46 (m, 4H), 8.13 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 409 (M+H)⁺.

142b. クエン酸3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-(4-クロロフェニル)ピリジン

前記工程aからの化合物（665mg、1.63mmol）をCH₂Cl₂（8mL）およびTFA（4mL）中に含む溶液を室温で16時間攪拌した。残さをNaHCO₃でpH8まで中和し、次に、CH₂Cl₂で抽出し、乾燥（MgSO₄）し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー（シリカゲル；CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH，10：1：0.1）に付して表記化合物の遊離塩基（83mg、収率65%）を得た。遊離塩基をEtOH中のクエン酸で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点：78～79。

¹H NMR (D₂O) δ 2.69 (q, 2H, J=9.0 Hz),

2.75 (d, 2H, J=15.5 Hz), 2.88 (d, 2H, J=15.5 Hz), 4.05-4.16 (m, 2H), 4.43 (d, 2H, J=4.0 Hz), 4.86 (m, 1H), 7.53 (d, 4H, J=5.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.18 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 309 (M+H)⁺, 311 (M+3H)⁺. Anal.

Calcd for C₁₅H₁₄Cl₂N₂O·1.3 citric acid: C, 48.99; H, 4.40; N, 5.01. Found: C, 48.86; H, 4.57; N, 4.90. [α]_D²⁵ -3.1 (c 0.26, MeOH).

実施例143

クエン酸6-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチル-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)ピリジン

前記実施例142aから得られた生成物（327mg、1mmol）をエタノール（9mL）中に含む溶液に、ホルマリン（37%、0.5mL）およびHOAc（0.75mL）を添加し、pHを6に調節した。次に、シアノホウ水素化ナトリウム（270mg）を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水で希釈し、K₂CO₃で飽和させた。混合物をCHCl₃で抽出した。溶媒を乾燥（MgSO₄）し、濾過し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー（シリカゲル；CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH，10：0.8：0.1）に付して表記化合物の遊離塩基（290mg、収率89%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.02-

2.15 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.35-3.51 (m, 2H), 4.05 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 4H), 8.09 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 323 (M+H)⁺.

前述のようにEtOH中のクエン酸で処理することにより塩を調製して表記化合物を得た。融点：78～79。

¹H NMR

(D₂O) δ 2.53-2.71 (m, 2H), 2.74 (d, 2H, J=15.5 Hz), 2.86 (d, 2H, J=15.5 Hz), 4.04 (q, 1H, J=9.5 Hz), 4.28 (m, 1H), 4.36-4.53 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 7.43-7.59 (m, 5H), 8.16 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 323 (M+H)⁺. Anal.

Calcd for C₁₆H₁₆Cl₂N₂O·1.2 citric acid: C, 50.32; H, 4.66; N, 5.06. Found: C, 50.38; H, 4.86; N, 5.17. [α]_D²⁵ -10.6 (c 0.35, MeOH).

実施例 144

5 - (1 - オクチニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩
 144a. 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (1 - オク
 チル) ピリジン

3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - プロモピリジン (300
 mg、0.84 mmol)、1 - オクチン (0.2 mL、1.4 mmol)、Pd (PP
 h)₃Cl₂ (12 mg)、CuI (触媒量) および NEt₃ (2.45 mL) を CH₂Cl₂
 (7 mL) 中に含む混合物を、16 時間加熱還流した。溶媒を除去し、残さ 10% Na
 OH で洗浄し、次に、CH₂Cl₂ で抽出した。有機抽出液を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮
 した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル; CHCl₃/MeOH, 10:1) に
 付して出発材料で汚染された表記化合物 (302 mg) を得た。

10

144b. 5 - (1 - オクチニル) - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリ
 ジン二塩酸塩

前記工程 a からの化合物 (300 mg、0.78 mmol) を TFA (2.5 mL) およ
 び CH₂Cl₂ (3 mL) に溶解し、溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶液を飽和 NaHCO₃
 水溶液で塩基性化した。塩基性混合物を、CH₂Cl₂ で抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、
 濃縮した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル; CH₂Cl₂/MeOH/NH₄O
 H, 10:1:0.1) に付して表記化合物の遊離塩基 (105 mg) を得た。この物質
 は臭化物で汚染されているので、次に、前記工程 a に記載されているようにオクチンと反
 応させた。所望の生成物を、遊離塩基 (105 mg) として得た。

20

¹H NMR (CDCl₃,

300 MHz) δ 0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.26-1.39 (m, 4H), 1.39-1.50 (m, 2H), 1.54-
 1.71 (m, 4H), 1.80-2.20 (m, 4H), 2.43 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.02-3.16 (m, 2H), 3.66
 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 8.21 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.23 (m, 1H);
 MS (CI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺.

塩基を Et₂O / THF 中の HCl で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た
 。

¹H NMR (D₂O) δ 0.88 (t, 3H,

30

J=7.0 Hz), 1.20-1.40 (m, 4H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.95 (m,
 1H), 2.03-2.23 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.49 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.41 (t, 2H, J=7.0
 Hz), 4.14 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H, J=7.5, 10.0 Hz), 4.53 (dd, 1H, J=4.0, 10.5 Hz),
 7.89 (s, 1H), 8.36 (br s, 2H); MS (CI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺. Anal. Calcd for
 C₁₈H₂₆N₂O·2.3 HCl: C, 58.39; H, 7.70; N, 7.57. Found: C, 58.50; H, 7.47; N,
 7.37. [α]_D²⁵ -0.74 (c 0.14, MeOH).

実施例 145

3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (1 - オクチル) ピリジ
 ンピリジン二塩酸塩

40

3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (1 - オクチル) ピリジ
 ンピリジン二塩酸塩

実施例 144a からの 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (1 -
 オクチニル) ピリジン (73 mg、0.26 mmol) に、ホルマリン (37%、2
 mL) および蟻酸 (4 mL) を添加し、混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。溶媒を濃縮
 し、残さに固体 NaHCO₃ を添加した。pH 8 において、混合物を CH₂Cl₂ で抽出し
 、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル; CH₂C
 l₂/MeOH/NH₄OH, 10:1:0.1) に付して表記化合物の遊離塩基 (70 mg
) を得た。この物質は臭化物で汚染されているので、次に、前記工程 a に記載されてい

50

るようにオクチンと反応させた。所望の生成物を、遊離塩基 (70 mg) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ

0.92 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.24-1.37 (m, 4H), 1.39-1.51 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 4H), 1.67-1.97 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.43 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.53 (br s, 3H), 3.04-3.26 (m, 2H), 3.90-4.14 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.23 (m, 1H). MS (Cl/NH_3) m/z 301 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

塩基を Et_2O 中の HCl で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点 102 ~ 105。

$^1\text{H NMR}$

10

(D_2O) δ 0.83-0.93 (m, 3H), 1.25-1.40 (m, 4H), 1.40-1.53 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 2H), 2.00-2.30 (m, 3H), 2.30-2.43 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.03 (s, 3H), 3.18-3.34 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.15-8.90 (m, 2H). MS (Cl/NH_3) m/z 301 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}\cdot 2.5 \text{HCl}$: C, 58.28; H, 7.85; N, 7.15. Found: C, 57.91; H, 7.71; N, 6.83. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +12.6$ (c 0.14, MeOH).

実施例 146

6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (1 - オクチニル) ピリジン二塩酸塩

20

前記実施例 140 からの 6 - クロロ - 5 - (1 - オクチニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (330 mg, 0.78 mmol) に、ホルマリン (37%、4 mL) および蟻酸 (2 mL) を添加し、混合物を 80 で 10 時間加熱した。溶媒を濃縮し、残さに固体 NaHCO_3 を添加した。pH 8 において、混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$, 10 : 1 : 0.1) に付して表記化合物の遊離塩基 (93 mg、収率 89%) を得た。塩基を Et_2O 中の HCl で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点 223 ~ 225。

$^1\text{H NMR}$

30

(D_2O) δ 0.83-0.93 (m, 3H), 1.20-1.30 (m, 4H), 1.34-1.46 (m, 2H), 1.48-1.68 (m, 2H), 1.96-2.20 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}\cdot 1.5\text{HCl}\cdot 0.4 \text{Et}_2\text{O}$: C, 59.02; H, 7.81; N, 6.68. Found: C, 59.32; H, 7.54; N, 6.51. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +8.99$ (c 0.14, MeOH).

実施例 147

6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (3 - ピリジル) ピリジン二塩酸塩

40

147a. 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (3 - ピリジル) ピリジン

3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - クロロピリジン (500 mg, 1.28 mmol) をトルエン (10 mL) 中に含む溶液に、3 - ピリジニルトリブチル錫 (564 mg, 1.54 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (45 mg, 0.04 mmol) を添加した。16 時間加熱還流後、反応混合物を室温まで冷却した。溶媒を除去し、残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル ; $\text{EtOAc} / \text{ヘキサン}$, 2 : 19 ~ 1 : 1) に付して油状物 (428 mg, 86%) を得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.45 (s, 9H),

1.94 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 2H), 3.31-3.45 (m, 2H), 3.88-4.30 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.83 (td, 1H, $J=1.5, 9.0$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.64-8.73 (m, 2H); MS (Cl/NH_3) m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

147b. 6-クロロ-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-(3-ピリジル)ピリジン二塩酸塩

前記工程 a からの 6-クロロ-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-(3-ピリジニル)ピリジン (250 mg, 0.64 mmol) に、ホルマリン (37%、4 mL) および 蟻酸 (2 mL) を添加し、混合物を 80 で 10 時間加熱した。溶媒を除去し、残さに固体 NaHCO_3 を添加した。pH 8 において、混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 10:1:0.1) に付して表記化合物の遊離塩基 (162 mg, 収率 83%) を得た。塩基を Et_2O 中の HCl で処理することにより塩に転化して表記化合物 (130 mg, 73%) を得た。融点 108 ~ 110。

10

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.0-2.30 (m, 2H), 2.40 (m, 1H),

3.03 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.65-3.82 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.39 (dd, 1H, $J=6.0, 11.0$ Hz), 4.57 (dd, 1H, $J=3.0, 11.0$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.17 (m, 1H), 8.28 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.74 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.86 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 9.01 (s, 1H). MS (Cl/NH_3) m/z 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 607 ($2\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}\cdot 2.4\text{HCl}\cdot 0.2\text{Et}_2\text{O}$: C, 49.69; H, 5.56; N, 10.35. Found: C, 49.77; H, 5.38; N, 10.11. $[\alpha]_D^{25}$ -1.5 (c 0.2, MeOH).

20

実施例 148

6-クロロ-5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

148a. 3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-6-クロロ-5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)ピリジン

3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-プロモ-6-クロロピリジン (1.0 g, 2.6 mmol)、5-(5,5-ジメチル)-1,3-ヘキサジエン (560 mg, 5.2 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_4$ (120 mg)、トリス(o-トリル)ホスフィン (400 mg) および NEt_3 (4 mL) をアセトニトリル (10 mL) に含む溶液を、管中に密封し 85 ~ 90 で 32 時間加熱した。溶液を EtAOC で希釈し、混合物を水および NaHCO_3 水溶液で抽出した。有機層を乾燥し濃縮した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル; ヘキサン/ EtOAc , 4:1) に付して表記化合物 (400 mg, 収率 47%) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.08 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.84-

2.06 (m, 3H), 3.28-3.46 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.06-4.28 (m, 2H), 5.98 (d, 1H, $J=15.0$ Hz), 6.13 (m, 1H, $J=10.0, 15.0$ Hz), 6.42 (d, 1H, $J=15.0$ Hz), 7.72 (m, 1H), 7.92 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

148b. 6-クロロ-5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)-3-(2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

前記工程 a からの生成物 (149 mg, 0.39 mmol) を脱保護し、 $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ 中の塩酸で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点: 206 ~ 208

。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.10 (s, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 3.37-3.42 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H, $J=5.5, 11.5$ Hz), 4.46 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 6.06 (d, 1H, $J=15.0$ Hz), 6.28 (dd, 1H, $J=9.5, 15.5$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 7.00 (dd, 1H, $J=10.0, 15.5$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/ NH_3): m/z 321 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 54.16; H, 6.97; N, 7.02. Found: C, 54.17; H, 6.94; N, 6.93. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +3.1$ (c 0.35, MeOH).

実施例 149

6 - クロロ - 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

実施例 148 a からの 6 - クロロ - 5 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ヘキサジエニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (150 mg、0.38 mmol) を EtOH (3.0 mL) 中に含む溶液に、ホルマリン (37%、5 mL)、シアノホウ水素化ナトリウム (120 mg、1.9 mmol) および酢酸 (0.1 mL) を添加し、混合物を 25 で 16 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残さに固体 NaHCO_3 を添加した。pH 8 において、混合物を EtOAc で抽出し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。残さを、 $\text{Et}_2\text{O} / \text{THF}$ 中の塩酸で処理することにより塩に転化して表記化合物 (143 mg、100%) を得た。融点：220 ~ 220。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ

1.10 (s, 9H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.35 (dd, 1H, $J=5.5, 11.5$ Hz), 4.53 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 6.05 (d, 1H, $J=15.5$ Hz), 6.28 (dd, 1H, $J=9.5, 15.5$ Hz), 6.73 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 7.00 (dd, 1H, $J=10, 15.5$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 669 ($2\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}\cdot 1.1\text{HCl}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 59.43; H, 7.64; N, 7.30. Found: C, 59.55; H, 7.69; N, 7.36. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -4.5$ (c 0.44, MeOH).

実施例 150

6 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

150 a . 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) ピリジン

3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - クロロピリジン (1.64 g、4.20 mmol) および 4 - クロロフェニルホウ酸 (620 mg、3.9 mmol) をトルエン (20 mL) 中に含む溶液に、Pd (0) (97 mg) および Na_2CO_3 (2 M 溶液 5 mL) を添加し、混合物を 16 時間加熱還流した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、 Et_2O で抽出した。溶媒を真空下に除去し、残さをクロマトグラフィー (シリカゲル ; EtOAc / ヘキサン , 1 : 4) に付して表記化合物 (430 mg、収率 24%) を得た。

$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 1.83-2.00 (m, 4H), 3.30-3.45 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.06-4.25 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 5H), 8.10 (s, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z 423 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

150 b . 6 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

前記工程 a からの生成物 (430 mg、1.02 mmol) を脱保護し、 $\text{Et}_2\text{O} / \text{TH}$

10

20

30

40

50

F 中の塩酸で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点：86 ~ 89。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.97 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 3.43 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 4.14 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H, $J=7.5, 10.5$ Hz), 4.48 (dd, 1H, $J=3.0, 10.5$ Hz), 7.49-7.57 (m, 5H), 8.13 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 323 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}\cdot 1.1 \text{HCl}\cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 53.42; H, 4.76; N, 7.79. Found: C, 52.37; H, 4.81; N, 7.63. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +6.6$ (c 0.42, MeOH).

実施例 151

6 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

前記工程 150b からの 6 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (270 mg、0.75 mmol) を EtOH (5.0 mL) 中に含む溶液に、ホルマリン (37%、5 mL)、シアノホウ水素化ナトリウム (240 mg、3.75 mmol) および酢酸 (0.15 mL) を添加し、混合物を 25 で 16 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残さに固体 NaHCO_3 を添加した。pH 8 において、混合物を EtOAc で抽出し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した (320 mg)。残さを、 $\text{Et}_2\text{O} / \text{THF}$ 中の塩酸で処理することにより塩に転化して表記化合物 (270 mg、96%) を得た。融点：183 ~ 185。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 2.00-2.32 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H, $J=7.0, 11.0$ Hz), 4.53 (dd, 1H, $J=3, 11.0$ Hz), 7.43-7.53 (m, 4H), 7.56 (d, 1H, $J=4.5$ Hz), 8.20 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 337 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}\cdot 1.3 \text{HCl}\cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 52.84; H, 5.09; N, 7.25. Found: C, 52.84; H, 4.84; N, 7.58. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -6.6$ (c 0.42, MeOH).

実施例 152

6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン二塩酸塩

152a. 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (2 - チエニル) ピリジン

実施例 69a からの 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - クロロピリジン (1.5 g、3.8 mmol)、2 - チエニルホウ酸 (1.46 g、11.5 mmol)、2 M の Na_2CO_3 (5 mL) および Pd (0) (190 mg) の混合物を、トルエン (20 mL) 中で一緒に混合し、混合物を 48 時間加熱還流した。混合物を冷却し、EtOAc で抽出した。EtOAc を減圧下に除去し、残さをクロマトグラフィー (シリカゲル ; ヘキサン / EtOAc , 4 : 1) に付して表記化合物 (340 mg、収率 32%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.84-2.11 (m, 4H), 3.31-3.46 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.05-4.26 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H, $J=4.5, 6.0$ Hz), 7.42-7.50 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.07 (m, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 395 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

152b. 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン塩酸塩

前記工程 a からの化合物 (250 mg、0.88 mmol) を、 $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ で処理することにより脱保護して表記化合物 (118 mg、81%) を得た。融点：208 ~ 210。

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 1.97 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 3.44 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 4.13 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H, $J=7.5, 11.5$ Hz), 4.47 (dd, 1H, $J=3.0, 7.5$ Hz), 7.24 (dd, 1H, $J=5.0, 5.5$ Hz), 7.54 (dd, 1H, $J=1.0, 4.0$ Hz), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.06 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z 295 (M+H)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OS} \cdot 1.1 \text{HCl} \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$: C, 50.76; H, 4.87; N, 8.46. Found: C, 49.68; H, 4.91; N, 8.28. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +6.1$ (c 0.31, MeOH).

実施例 153

6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン二塩酸塩

10

前記工程 152b (48 mg, 0.14 mmol) からの 6 - クロロ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジンを EtOH (2 mL) 中に含む溶液に、ホルマリン (37%、2 mL)、シアノホウ水素化ナトリウム (50 mg、0.72 mmol) および酢酸 (0.05 mL) を添加し、混合物を 25 で 24 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残さに固体 NaHCO_3 を添加した。pH 8 において、混合物を EtOAc で抽出し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した (44 mg、100%)。残さを、 $\text{Et}_2\text{O} / \text{THF}$ 中の塩化水素で処理することにより塩に転化して表記化合物を得た。融点: 160 ~ 163。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 1.86-1.96 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H, $J=3.5, 7.0$ Hz), 4.27 (dd, 1H, $J=1.5, 7.0$ Hz), 7.05 (dd, 1H, $J=2.0, 3.0$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J=1.5$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 309 (M+H)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$: C, 51.37; H, 5.35; N, 7.99. Found: C, 51.38; H, 5.47; N, 7.85

20

実施例 154

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン二塩酸塩
154a. 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン

30

3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - プロモピリジン (0.42 g、1.2 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (40 mg、0.034 mmol)、炭酸ナトリウム (2.0 M、2 mL) をトルエン中に含む混合物に、2 - チエニルホウ酸 (0.38 g、3.0 mmol) を添加した。反応混合物を 80 で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル; ヘキサン / EtOAc, 10 : 1 ~ 2 : 1) に付して油状物 (0.24 g、収率 57%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.26-2.90 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.50 (s, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z 347 (M+H)⁺.

40

154b. 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン

前記工程 a からの生成物 (0.11 g、0.32 mmol) を CH_2Cl_2 (2 mL) 中に含むものを 0 に冷却し、次に TFA (0.8 mL) を注意深く添加した。反応混合物を 0 で 40 分間攪拌した。混合物を室温まで暖め、30 分間攪拌し続けた。飽和重炭酸ナトリウムで中和後、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (

50

MgSO₄)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル:CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 10:1:0~10:1:0.2)に付して淡黄色油状物(63mg、80%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.38-2.50 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.05-4.24 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H, J=4.0, 5.0 Hz), 7.38 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.42 (t, 1H, J=3.0 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.50 (s, 1H); MS (Cl/NH₃) m/z 247 (M+H)⁺.

154c. 3-(2-(5-アゼチジニルメトキシ)-5-(2-チエニル)ピリジン二塩酸塩

前記工程 b からの生成物を Et₂O 中に含むものに塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。

¹H NMR (D₂O) δ 2.71 (d, 2H, J=8.5 Hz), 4.08-4.21 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H, J=4.0, 5.0 Hz), 7.58 (dd, 2H, J=4.0, 5.0 Hz), 7.72 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.52 (s, 1H); MS (Cl/NH₃) m/z 247 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₃H₁₄N₂OS·2.4 HCl: C, 46.77; H, 4.95; N, 8.39. Found: C, 46.76; H, 5.10; N, 8.39. [α]_D²⁵ -7.11 (c 1.1, MeOH).

実施例 155

5-(2-(4-ピリジニル)エステル)-3-(2-(5-ピロリジニルメトキシ)ピリジン三塩酸塩

155a. 3-(1-BOC-2-(5-ピロリジニルメトキシ)-5-(4-ピリジニル-エテニル)ピリジン

3-(1-BOC-2-(5-ピロリジニルメトキシ)-5-プロモピリジン(300mg、0.84mmol)をアセトニトリル(10mL)およびNEt₃(1mL)中に含む溶液に、4-ビニルピリジン(0.15mL、1.34mmol)、酢酸パラジウム(28mg、0.13mmol)およびトリ-トリルホスフィン(141mg)を添加した。反応混合物を、密封管中にて100℃で16時間加熱した。室温まで冷却後、飽和NaHCO₃溶液を添加した。混合物をEtOAcで抽出(2回)した。併せた有機溶媒を乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル;ヘキサン/EtOAc, 2:1~1:2)に付して油状物(255mg、80%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300Hz) δ 1.50 (s, 9H), 1.90 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.60 (d, 2H, J=6.5 Hz); MS (Cl/NH₃) m/z 382 (M+H)⁺.

155b. 5-(2-(4-ピリジニル)エテニル)3-(2-(5-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

前記工程 a からの生成物(0.26mg、0.67mmol)をCH₂Cl₂(3mL)中に含むものを0℃に冷却し、TFA(2mL)を注意深く添加した。反応混合物を0℃で40分間攪拌した。混合物を室温まで暖め、30分間攪拌し続けた。飽和重炭酸ナトリウムで中和後、反応混合物をCH₂Cl₂で抽出(3回)した。併せた有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル:CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 10:1:0~10:1:0.4)に付して淡黄色油状物(142mg、76%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 Mz) δ 1.70 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.04-4.14 (m, 2H), 7.06 (d, 1H, $J=16.5$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J=16.5$ Hz), 7.38-7.50 (m, 3H), 8.24 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J=1.0$ Hz), 8.60 (d, 1H, $J=6.5$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

155c. 5 - (2 - (4 - ピロリジニル) エテニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン三塩酸塩

前記工程 b からの生成物を Et_2O 中に含むものに塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 240 (分解)。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O)

δ 2.00 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.44 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 4.15 (m, 1H), 4.31 (dd, 1H, $J=7.5, 11.0$ Hz), 4.53 (dd, 1H, $J=3.5, 11.0$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 7.72 (d, 2H, $J=16.0$ Hz), 8.01 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 8.30 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.45 (d, 1H, $J=1.0$ Hz), 8.63 (d, 2H, $J=6.5$ Hz); MS (Cl/NH_3): m/z 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}\cdot 3\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot 0.3\text{Et}_2\text{O}$: C, 50.72; H, 6.31; N, 9.75. Found: C, 50.76; H, 6.03; N, 9.38. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +3.43$ (c 0.70, MeOH).

10

実施例 156

3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン二塩酸塩
156a. 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン

20

3 - (1 - (S) - BOC - ピロリジニルメトキシ) - 5 - ブロモピリジン (0.40 g、1.1 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (40 mg、0.034 mmol)、炭酸ナトリウム (2.0 M、2 mL) をトルエン中に含む混合物に、2 - チエニルホウ酸 (0.32 g、2.5 mmol) を添加した。反応混合物を 80 で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル; ヘキサノール/エトAc, 10:1~2:1) に付して油状物 (0.12 mg、30%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.48 (s, 9H),

30

1.85-2.00 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 2H), 3.30-3.48 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 8.20-8.30 (m, 2H), 8.50 (s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 361 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

156b. 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (2 - チエニル) ピリジン二塩酸塩

前記工程 a からの生成物に、1.4 - ジオキサン (3 mL) 中の 4.0 M HCl を添加した。これを 16 時間攪拌して表記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$

(CD_3OD) δ 1.97 (m, 1H), 2.04-2.24 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 2H), 4.04-4.20 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H, $J=4.0, 5.0$ Hz), 7.74 (dd, 1H, $J=1.0$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J=1.0, 4.0$ Hz), 8.43 (t, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.58 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.65 (s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 261 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}\cdot 3.1\text{HCl}$: C, 45.04; H, 5.16; N, 7.51. Found: C, 45.16; H, 4.76; N, 7.91. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +18.3$ (c 0.23, MeOH)

40

実施例 157

5 - オクチル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩
157a. 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - オクチルピ

50

リジン

3 - (1 - B O C - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - プロモピリジン (3 0 0 m g 、 0 . 8 4 m m o l) を $C H_2 C l_2$ (1 0 m L) および $N E t_3$ (0 . 4 m L) 中に含む溶液に、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (2 0 m g 、 0 . 0 2 8 m m o l) 、ヨウ化銅(I) (2 m g) および 1 - オクチン (0 . 2 5 m L 、 1 . 7 m m o l) を添加した。反応混合物を攪拌し、 N_2 雰囲気下に 2 日間還流し、次に室温まで冷却した。10% $N a O H$ 水溶液で洗った(1回)後、有機層を乾燥($M g S O_4$)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル:ヘキサン/ $E t O A c$, 10:1~10:2)に付して油状物(255 mg、79%)を得た。

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.88 (t, 3H, $J=2.5$ Hz),

1.20-1.38 (m, 4H), 1.42 (d, 4H, $J=2.5$ Hz), 1.44 (s, 9H), 1.90 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.40 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.12 (q, 4H, $J=7.5$ Hz), 3.32-3.44 (m, 2H), 3.90 (br, 1H), 4.08-4.20 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 8.08-8.30 (m, 2H); MS (CI/ NH_3) m/z 387

($M+H$)⁺.

157b. 5 - オクチニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

前記工程 a からの生成物 (0 . 2 5 g 、 0 . 6 5 m m o l) を $C H_2 C l_2$ (3 m L) 中に含むものを 0 に冷却し、次に T F A (0 . 8 m L) を注意深く添加した。反応混合物を 0 で 4 0 分間攪拌した。それを室温まで暖め、30分間攪拌し続けた。溶液を飽和重碳酸ナトリウムで pH 9 に塩基性化後、 $C H_2 C l_2$ で抽出(3回)した。併せた有機層を乾燥($M g S O_4$)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル: $C H_2 C l_2$ / $M e O H$, 10:1~10:1)に付して淡黄色油状物(180 mg、97%)を得た。

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.90 (t, 3H, $J=2.5$

Hz), 1.30-1.38 (m, 4H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.40 (t, 2H, $J=2.5$ Hz), 3.18 (t, 2H, $J=3.0$ Hz), 3.80 (m, 1H), 4.05-4.25 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J=1.5$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 287 ($M+H$)⁺.

157c. 5 - オクチニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

前記工程 b からの 5 - オクチニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジンを $E t_2 O$ 中に含む溶液に、塩化水素 ($E t_2 O$ 中 1 . 0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。

1H NMR (D_2O) δ 0.87 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.32 (t, 4H, $J=4.0$ Hz),

1.45 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 1.96 (m, 1H), 2.02-2.20 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.49 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.41 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.14 (m, 1H), 4.33 (dd, 1H, $J=7.5$, 11.0 Hz), 4.54 (dd, 1H, $J=3.5$, 11.0 Hz), 7.90 (t, 1H, $J=1.5$ Hz), 8.37 (t, 2H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 287 ($M+H$)⁺. Anal. Calcd for $C_{18}H_{26}N_2O \cdot 1.7 HCl$: C, 62.06; H, 8.01; N, 8.04. Found: C, 62.03; H, 7.99; N, 7.74. $[\alpha]^{25}_D +7.0$ (c 0.88, MeOH).

実施例 158

5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

158a. 5 - (3 - アミノフェニル) - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

3 - (1 - (S) - B O C - ピロリジニルメトキシ) - 5 - プロモピリジン (0 . 4 2 g 、 1 . 1 6 m m o l) 、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (3 8 m g 、 0 . 0 3 2 m m o l) 、炭酸ナトリウム水溶液 (2 . 0 M 、 1 . 5 m L) をトルエ

10

20

30

40

50

ン(10 mL)中に含む混合物に、3-アミノフェニルホウ酸(0.36 g、2.32 mmol)を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させた。残さを、クロマトグラフィー(シリカゲル;ヘキサン/EtOAc,10:1~1:5)に付して油状物(0.21 g、50%)を得た。

¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.90 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 4.08-4.30 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 370 (M+H)⁺.

10

158b. 5-(3-アミノフェニル)-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

前記工程 a からの生成物(0.21 g、0.56 mmol)をCH₂Cl₂(2 mL)中に含むものを0℃に冷却し、次にTFA(1.7 mL)を注意深く添加した。反応混合物を0℃で40分間攪拌した。次に混合物を室温まで暖め、30分間攪拌し続けた。飽和重炭酸ナトリウムで中和後、反応混合物をCH₂Cl₂で抽出(3回)した。併せた有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル:CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH,10:1~10:1:0.6)に付して淡黄色油状物(110 mg、73%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.60 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.28 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.42 (d, 1H, J=1.5 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 270 (M+H)⁺.

20

158c. 5-(3-アミノフェニル)-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

前記工程 b から得られた化合物をEt₂O中に含む溶液に、塩化水素(Et₂O中1.0 M)を注意深く添加して表記化合物を得た。融点:68~70℃。

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.82 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.16 (dd, 1H, J=2.5, 8.0 Hz), 4.33 (dd, 1H, J=4.0, 10.0 Hz), 6.78 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.98 (t, 1H, J=2.0 Hz), 7.21 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.61 (dd, 1H, J=2.0, 3.0 Hz), 8.23 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.39 (d, 1H, J=2.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 270 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₆H₁₉N₃O•1.1 HCl•0.3 MeOH: C, 61.36; H, 6.73; N, 13.17. Found: C, 61.62; H, 6.50; N, 12.84. [α]_D²⁵ +10.4 (c 0.90, MeOH).

30

実施例 159

3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(N-メトキシカルボニルアミノ)メチルピリジン二塩酸塩

40

159a. 3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(N-メトキシカルボニルアミノ)メチルピリジン

実施例 92c の一般的手順に従い、5-アミノメチル-3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロピリジンの代わりに実施例 205b からの5-アミノメチル-3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)ピリジンを用い、塩化ベンゾイルの代わりにクロロ蟻酸メチルを用いて、表記化合物(0.23 g、94%)を調製した。

¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.20-2.41 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.87 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.15 (dd, J=2.5, 10.0 Hz, 1H), 4.33-4.39 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.5 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 352 (M+H)⁺.

159b. 3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(N-メトキシカルボニルアミノ)メチルピリジン二塩酸塩

前記工程159aからの生成物(0.23g、0.70mmol)を脱保護し、実施例20bの手順に従って遊離塩基を収率99%で単離し、続いて、過剰のHCl/Et₂Oで二塩酸塩に転化した。

10

[α]_D²³ +12.46 (c 0.1,

MeOH); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.65-2.75 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.08-4.19 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.53-4.69 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.63 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 252 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₂H₁₇N₃O₃·2.5 HCl·1.5 H₂O·0.4 Et₂O: C, 40.93; H, 6.69; N, 10.53. Found: C, 40.96; H, 6.63; N, 10.46.

実施例160

5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

20

160a. 3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)ピリジン

3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-プロモピリジン(500mg、1.40mmol)をアセトニトリル(15mL)およびNEt₃(3.2mL)中に含む溶液に、5,5-ジメチルヘキサジエン(0.5g、4.54mmol)、酢酸パラジウム(35mg、0.16mmol)およびトリ-トリルホスフィン(175mg)を添加した。反応混合物を、密封管中にて100℃で16時間加熱した。室温まで冷却後、飽和NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出(2回)した。併せた有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル:ヘキサン/EtOAc, 5:1~2:1)に付して油状物(403mg、75%)を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃, 300 Hz) δ 1.48 (s, 9H), 1.82-

1.92 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.90 (br, 1H), 4.08-4.26 (m, 2H), 5.93 (d, 1H, J=15.5 Hz), 6.15 (dd, 1H, J=10.0, 15.0 Hz), 6.42 (d, 1H, J=16.0 Hz), 6.90 (m, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.20 (s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 387 (M+H)⁺.

160b. 5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

前記工程aからの生成物(0.39g、1.02mmol)をCH₂Cl₂(3mL)に含むものを0℃に冷却し、次にTFA(0.8mL)を注意深く添加した。反応混合物を0℃で40分間攪拌した。次に、溶液を室温まで暖め、30分間攪拌し続けた。飽和重炭酸ナトリウムで中和後、反応混合物をCH₂Cl₂で抽出(3回)した。併せた有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル:CH₂Cl₂/MeOH, 10:1~10:1)に付して淡黄色油状物(290mg、100%)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300

MHz) δ 1.90 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 2H), 5.92 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 6.12 (dd, 1H, $J=10.0, 15.0$ Hz), 6.35 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 6.86 (dd, 1H, $J=10, 16.0$ Hz), 7.18 (m, 1H), 8.08 (m, 1H, $J=2.5$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J=1.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 287 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

160c. 3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエニル)ピリジン二塩酸塩

前記工程 b からの 5-(5,5-ジメチル-ヘキサジエニル)-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジンを Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 92 ~ 94。

 $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 1.95

(m, 1H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.43 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.17 (m, 1H), 4.38 (dd, 1H, $J=7.5, 11.0$ Hz), 4.59 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 6.23 (d, 1H, $J=15.5$ Hz), 6.35 (dd, 1H, $J=10.0, 15.5$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 7.14 (dd, 1H, $J=16.0$ Hz), 8.06 (t, 1H, $J=2.5$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 8.41 (s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 287 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}\cdot 2.7\text{HCl}$: C, 56.18; H, 7.52; N, 7.28. Found: C, 56.12; H, 7.47; N, 7.14. $[\alpha]_D^{25} +6.98$ (c 0.94,

MeOH).

実施例 161

5-エテニル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

161a. 3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-エテニルピリジン

3-(1-(S)-BOC-アゼチジニルメトキシ)-5-プロモピリジン (1.37 g、3.99 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (140 mg、0.2 mmol) をトルエン中に含む溶液に、トリブチル(ピニル)錫 (1.4 mL、4.8 mmol) を添加した。反応混合物を 90 で 3 時間攪拌加熱した。残さを、クロマトグラフィー(シリカゲル:ヘキササン/ EtOAc , 10:1~1:1) に付して油状物 (1.1 g、92%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.26-2.42 (m, 2H), 3.88-3.92 (m, 2H), 4.10-4.38 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.38 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 5.83 (d, 1H, $J=18.0$ Hz), 6.70 (dd, 1H, $J=11.0, 18.0$ Hz), 7.28 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, $J=1.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 291 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

161b. 5-エテニル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

前記工程 a からの生成物 (294 mg、1.0 mmol) に、蟻酸 (88%、3 mL) およびホルムアルデヒド (37%、6 mL) を添加した。反応混合物を 70 で 16 時間攪拌加熱した。10% NaOH 水溶液で中和後、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:2~10:1) に付して油状物 (62 mg、30%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.06-2.14 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.36-3.50 (m, 2H), 4.04 (d, 2H, $J=5.0$ Hz), 5.38 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 5.80 (d, 1H, $J=18.0$ Hz), 6.68 (dd, 1H, $J=11.0, 18.0$ Hz), 7.25 (m, 1H), 8.20-8.24 (m, 2H); MS (Cl/NH_3) m/z 205 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

161c. 5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

前記工程 b からの 5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジンを Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 118 ~ 120。

10

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.56-2.76 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.03 (q, 1H, $J=9.5$ Hz), 4.29 (m, 1H), 4.52 (dd, 1H, $J=5.5, 12.0$ Hz), 4.60 (dd, 1H, $J=3.0, 11.5$ Hz), 5.65 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 6.09 (d, 1H, $J=17.5$ Hz), 6.84 (dd, 1H, $J=11.0, 17.5$ Hz), 8.02 (t, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.36 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.43 (d, 1H, $J=1.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 205 ($\text{N}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}\cdot 1.9 \text{HCl}$: C, 50.69; H, 6.77; N, 9.85. Found: C, 50.79; H, 7.05; N, 9.48. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -20.43$ (c 0.7, MeOH).

実施例 162

20

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - エテニルピリジン二塩酸塩

162a. 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - エテニルピリジン

前記実施例 161a からの生成物 (191 mg、0.66 mmol) を CH_2Cl_2 (2 mL) 中に含むものを 0 に冷却し、次に TFA (1.8 mL) を注意深く添加した。反応混合物を 0 で 40 分間攪拌した。溶液を室温まで暖め、30 分間攪拌し続けた。10% NaOH 水溶液で中和後、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:0.5 ~ 10:1) に付して淡黄色油状物 (101 mg、81%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.40-2.60 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.12-4.24 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 5.40 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 5.82 (d, 1H, $J=17.5$ Hz), 6.68 (dd, 1H, $J=11.0, 17.5$ Hz), 7.26 (m, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J=1.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 191 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

162b. 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - エテニルピリジン二塩酸塩

5 - エテニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジンを Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 88 ~ 90。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.64-2.78 (m, 2H), 4.04-4.22 (m, 2H), 4.50 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 4.80 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 5.58 (dd, 1H, $J=11.0$ Hz), 6.04 (d, 1H, $J=18.0$ Hz), 6.83 (dd, 1H, $J=11.0, 18.0$ Hz), 7.85 (t, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.31 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 191 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}\cdot 1.8 \text{HCl}$: C, 51.64; H, 6.22; N, 10.95. Found: C, 51.59; H, 5.92; N, 10.75. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +2.58$ (c 0.62, MeOH).

40

実施例 163

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3 - ヘキサジエン) ピリジン二塩酸塩

50

163a. 3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエン)ピリジン

3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-プロモピリジン(600 mg、1.75 mmol)をアセトニロチル(20 mL)およびNEt₃(4 mL)中に含む溶液に、5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエン(0.6 g、5.45 mmol)、酢酸パラジウム(44 mg、0.20 mmol)およびトリ-トリルホスフィン(219 mg)を添加した。反応混合物を封鎖管中にて100℃で16時間加熱した。室温まで冷却後、飽和NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出(2回)した。併せた有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル：ヘキサン/EtOAc, 5:1~2:1)に付して油状物(558 mg、86%)を得た。

10

¹H NMR (CDCl₃, 300 Hz) δ 1.08 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 2.24-2.40 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.34 (br s, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.92 (d, 1H, J=15.5 Hz), 6.15 (dd, 1H, J=10.0, 15.5 Hz), 6.42 (d, 1H, J=16.0 Hz), 6.90 (dd, 1H, J=10.0, 15.5 Hz), 7.25 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.20 (s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 373 (M+H)⁺.

163b. 3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエン)ピリジン

前記工程 a からの生成物(0.56 g、1.5 mmol)をCH₂Cl₂(2 mL)中に含むものを0℃に冷却し、次にTFA(5 mL)を注意深く添加した。反応混合物を0℃で40分間攪拌した。溶液を室温まで暖め、30分間攪拌し続けた。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和後、反応混合物をCH₂Cl₂で抽出(3回)した。併せた有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル：CH₂Cl₂/MeOH, 10:0.5~10:1)に付して淡黄色油状物(301 mg、74%)を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.08 (s, 9H), 2.20-2.34 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.92 (d, 1H, J=15.5 Hz), 6.12 (dd, 1H, J=10.0, 15.5 Hz), 6.42 (d, 1H, J=16.0 Hz), 6.88 (dd, 1H, J=10.0, 16.0 Hz), 7.20 (m, 1H), 8.12 (m, 1H, J=2.5 Hz), 8.20 (d, 1H, J=1.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺.

30

163c. 3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエン)ピリジン二塩酸塩

前記工程 b からの5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエン)-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジンをEt₂O中に含む溶液に塩化水素(Et₂O中1.0 M)を注意深く添加して表記化合物を得た。融点：142~144℃。

¹H NMR (D₂O) δ 2.73 (q, 2H, J=8.5 Hz), 4.04-4.22 (m, 2H), 4.58 (d, 2H, J=4.0 Hz), 5.00 (m, 1H), 6.23 (d, 1H, J=15.5 Hz), 6.36 (dd, 1H, J=10.0, 15.5 Hz), 6.60 (d, 1H, J=16.0 Hz), 7.17 (dd, 1H, J=10.0, 15.5 Hz), 8.18 (t, 1H, J=2.0 Hz), 8.36 (d, 1H, J=2.5 Hz), 8.46 (d, 1H, J=1.5 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺. Anal.

40

Calcd for C₁₇H₂₄N₂O·3 HCl: C, 53.48; H, 7.13; N, 7.34. Found: C, 53.57; H, 7.40; N, 7.31. [α]_D²⁵ +6.85 (c 1.27, MeOH).

実施例 164

5-エテニル-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

164a. 3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-エテニルピリジン

3-(1-(S)-BOC-アゼチジニルメトキシ)-5-プロモピリジン(1.00 g、2.80 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(98

50

mg、0.14 mmol) をトルエン中に含む溶液に、トリブチル(ビニル)錫(0.98 mL、3.36 mmol) を添加した。反応混合物を90 で5時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させた。残さを、クロマトグラフィー(シリカゲル：ヘキサン/EtOAc, 10:1~2:1) に付して油状物(605 mg、71%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.86-1.90 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.10-4.24 (m, 2H), 5.38 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 5.83 (d, 1H, $J=17.5$ Hz), 6.70 (dd, 1H, $J=11.0, 17.5$ Hz), 7.38 (m, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=2.5$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 305 (M+H) $^+$.

164b. 5-エテニル-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

前記工程 a からの生成物(312 mg、0.91 mmol) を CH_2Cl_2 (3 mL) 中に含むものを0 に冷却し、TFA (3 mL) を注意深く添加した。反応混合物を0 で40分間攪拌した。次に、混合物を室温まで暖め、攪拌を30分間し続けた。10% NaOH 水溶液中で中和後、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出(3回)した。併せた有機層を乾燥(MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル： CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH , 10:0.3:0~10:1:0.04) に付して淡黄色油状物(126 mg、57%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.58 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.88-4.02 (m, 2H), 5.38 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 5.82 (d, 1H, $J=17.5$ Hz), 6.68 (dd, 1H, $J=11.0, 17.5$ Hz), 7.22 (m, 1H), 8.20 (m, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z 205 (M+H) $^+$.

164c. 5-エテニル-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

前記工程 b からの5-エテニル-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジンを Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素(Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点：97 (分解)。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 1.97 (m, 1H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.42 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.17 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H, $J=7.5, 10.5$ Hz), 4.61 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 5.70 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 6.13 (d, 1H, $J=17.5$ Hz), 6.85 (dd, 1H, $J=11.0, 17.5$ Hz), 8.15 (t, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.39 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 8.48 (s, 1H). MS (CI/ NH_3) m/z 205 (M+H) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}\cdot 2\text{HCl}$: C, 52.00; H, 6.55; N, 10.11. Found: C, 52.22; H, 6.42; N, 9.87. $[\alpha]_D^{25} +22.5$ (c 0.68, MeOH).

実施例 165

3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-エテニルピリジン二塩酸塩

165a. 3-(1-(S)-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-エテニルピリジン

3-(1-(S)-BOC-アゼチジニルメトキシ)-5-ブロモ-6-クロロピリジン(1.00 mg、2.65 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(93 mg、0.13 mmol) をトルエン中に含む溶液に、トリブチル(ビニル)錫(0.93 mL、3.19 mmol) を添加した。反応混合物を90 で16時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させた。残さを、クロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH, 10:1~2:1) に付して油状物(720 mg、84%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.22-2.40 (m, 2H), 3.88 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 4.15(dd, 1H, $J=3.0, 10.0$ Hz), 4.28-4.40 (m, 1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 5.50 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 5.80 (d, 1H, $J=17.0$ Hz), 6.97 (dd, 1H, $J=11.0, 17.5$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

165b. 3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-エテニルピリジン

前記工程 a からの生成物 (317 mg, 0.99 mmol) を CH_2Cl_2 (3 mL) 中に含むものを 0 に冷却し、TFA (3 mL) を注意深く添加した。反応混合物を 0 で 40 分間攪拌した。溶液を室温まで暖め、攪拌を 30 分間続けた。10% NaOH 水溶液で中和後、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 10:0.3:0~10:1:0.04) に付して淡黄色油状物 (125 mg, 75%) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.24-2.34 (m, 2H), 3.60 (m 1H), 3.82 (m 1H), 4.08-4.20 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 5.48 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 5.78 (d, 1H, $J=17.0$ Hz), 6.97 (dd, 1H, $J=11.0, 17.5$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

165c. 3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-エテニルピリジン二塩酸塩

前記工程 b からの 3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-6-クロロ-5-エテニルピリジンを Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 121 (分解)。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.70 (q, 2H, $J=8.5$ Hz), 4.03-4.21 (m, 2H), 4.45 (d, 2H, $J=4.0$ Hz), 4.96 (m, 1H), 5.60 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 5.94 (d, 1H, $J=17.0$ Hz), 7.01 (dd, 1H, $J=11.0, 17.5$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 242 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}\cdot 1.1 \text{HCl}$: C, 49.90; H, 5.37; N, 10.58. Found: C, 49.84; H, 5.25; N, 10.27. $[\alpha]_D^{25}$ -9.9 (c 2.0, MeOH).

30

実施例 166

5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエン)-3-(1-メチル-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

166a. 5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエン)-3-(1-メチル-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)ピリジン

40

3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(5,5-ジメチル-1,3-ヘキサジエン)ピリジン (0.44 g, 1.52 mmol) を蟻酸 (88%, 3.5 mL) 中に含むものにホルムアルデヒド (37%, 9 mL) を添加した。反応混合物を、70 で 6 時間攪拌した。混合物を冷却および 10% NaOH で pH 11 まで塩基性化し、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:0.5~10:1) に付して淡黄色油状物 (312 mg, 73%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ

1.08 (s, 9H), 2.04-2.16 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.36-3.50 (m, 2H), 4.03 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 5.92 (d, 1H, $J=15.5$ Hz), 6.16 (dd, 1H, $J=10.0, 16.0$ Hz), 6.42 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 6.81 (dd, 1H, $J=10.0, 16.0$ Hz), 7.20 (m, 1H), 8.13 (m, 1H, $J=2.5$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J=2.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 287 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

166b. 5 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3 - ヘキサジエン) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

前記工程 b からの化合物を Et_2O 中に含む溶液に塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 143 ~ 145。

10

 ^1H

NMR (D_2O) δ 2.60-2.80 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.48-4.60 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 6.18 (d, 1H, $J=15.5$ Hz), 6.34 (dd, 1H, $J=10.0, 16.5$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 7.09 (dd, 1H, $J=10.0, 15.5$ Hz), 7.86 (br, s, 1H), 8.27 (br, s, 1H), 8.35 (br, s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 287 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}\cdot 2.2 \text{HCl}$: C, 58.97; H, 7.75; N, 7.64. Found: C, 59.10; H, 7.63; N, 7.66. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -19.9$ (c 0.98, MeOH).

実施例 167

6 - クロロ - 5 - エテニル - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩
167a. 3 - (1 - BOC - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - エテニルピリジン

20

3 - (1 - (R) - BOC - ピロリジニルメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン (1.00 g, 2.55 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (90 mg, 0.12 mmol) をトルエン中に含む混合物に、トリブチル(ビニル)錫 (0.89 mL, 3.06 mmol) を添加した。反応混合物を 90 で 16 時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させた。残さを、クロマトグラフィー(シリカゲル; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:0.1 ~ 10:0.3) に付して油状物 (610 mg, 71%) を得た。

 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 1.84-

30

1.98 (m, 2H), 2.98-2.08 (m, 2H), 3.28-3.44 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.04-4.24 (m, 2H), 5.50 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 5.80 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 6.97 (dd, 1H, $J=11.0, 17.0$ Hz), 7.38 (m, 1H), 8.0 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 339 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

167b. 6 - クロロ - 5 - エテニル - 3 - (2 - (R) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

前記工程 a からの生成物を 4.0 M の HCl (1, 4 - ジオキサン中) で処理して表記化合物を得た。融点: 182 ~ 184。

 ^1H NMR (D_2O) δ 1.99 (m, 1H),

40

2.04-2.44 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 3.44 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 4.14 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H, $J=7.5, 10.5$ Hz), 4.50 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 5.61 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 5.94 (d, 1H, $J=17.5$ Hz), 7.00 (dd, 1H, $J=11.0, 17.5$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 239 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 256 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}\cdot 1.1 \text{HCl}$: C, 51.69; H, 5.82; N, 10.04. Found: C, 51.80; H, 5.52; N, 9.64. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -14.3$ (c 0.52, MeOH).

実施例 168

6 - クロロ - 5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

50

168a. 6-クロロ-5-エテニル-3-(1-メチル-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

167aからの生成物(328mg、0.97mmol)に蟻酸(88%、3mL)およびホルムアルデヒド(37%、6mL)を添加した。混合物を、70℃で6時間攪拌加熱した。室温まで冷却後、混合物を10%NaOH水溶液で塩基性化した。次に、溶液をCH₂Cl₂で抽出(3回)し、併せた有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル:CH₂Cl₂, 10:0.3~10:1)に付して油状物(130mg、53%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.70-1.90 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 5.48 (d, 1H, J=10.5 Hz), 5.76 (d, 1H, J=17.5 Hz), 6.98 (dd, 1H, J=11.0, 17.5 Hz), 7.40 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 253 (M+H)⁺.

10

168b. 6-クロロ-5-エテニル-3-(1-メチル-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

6-クロロ-5-エテニル-3-(2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジンをEt₂O中に含む溶液に塩化水素(Et₂O中1.0M)を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 173~175℃。

¹H NMR (D₂O) δ 2.04-2.18 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H, J=6.0, 11.0 Hz), 4.53 (dd, 1H, J=3.0, 11.0 Hz), 5.61 (d, 1H, J=11.0 Hz), 5.94 (d, 1H, J=17.5 Hz), 7.02 (dd, 1H, J=11.0, 17.5 Hz), 7.73 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.04 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 253 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₃H₁₇ClN₂O·1.1 HCl: C, 53.32; H, 6.23; N, 9.57. Found: C, 53.51; H, 6.48; N, 9.20. [α]_D²⁵ +7.4 (c 0.66, MeOH).

20

実施例 169

6-クロロ-5-(5-ピリミジニル)-3-(2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

30

169a. 5-トリブチル(ピリミジニル)錫

5-ピリミジン(6.36g、40mmol)をトルエン(120mL)中に含むものにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(444mg、1%)およびビス(トリブチル)錫(26.2mL、52mmol)を添加し、混合物を還流下に16時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させ、残さをクロマトグラフィー(シリカゲル:ヘキサン/EtOAc, 10:1~2:1)に付して黄色油状物(3.36g、23%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.90 (t, 9H, J=7.5 Hz), 1.16 (t, 6H, J=7.5 Hz), 1.28-1.40 (m, 6H), 1.50-1.60 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 8.69 (s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 371 (M+H)⁺.

40

169b. 3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-6-クロロ-5-(5-ピリミジニル)ピリジン51560-212

3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-ブromo-クロロピリジン(400mg、1.1mmol)をトルエン(10mL)中に含む溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(40mg、1%)およびトリブチル(ピリミジニル)錫(0.51g、1.38mmol)を添加した。混合物を還流下に16時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させ、残さを、クロマトグラフィー(シリカゲル;ヘキサン/EtOAc, 10:1~2:1)に付して油状物(500mg、100%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.88 (s, 2H), 9.28 (s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

169c. 6-クロロ-5-(5-ピリミジニル)-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

前記工程 b からの生成物を 1, 4-ジオキサン中の 4.0 M の HCl で処理して表記化合物を得た。融点: 230 (分解)。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 1.96 (m, 1H), 2.04-2.40 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 3.42 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 4.14 (m, 1H), 4.30 (dd, 1H, $J=7.5, 10.5$ Hz), 4.51 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 9.00 (s, 2H), 9.23 (s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 291 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}\cdot\text{HCl}$: C, 50.27; H, 4.88; N, 16.75. Found: C, 50.10; H, 4.69; N, 16.46. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -9.61$ (0.77, MeOH).

実施例 170

6-クロロ-3-(1-メチル-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(5-ピリミジニル)ピリジン塩酸塩

170a. 6-クロロ-3-(1-メチル-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(5-ピリミジニル)ピリジン

169b からの生成物 (323 mg, 1.2 mmol) を H_2O (5 mL) に溶解した。溶液に、酢酸 (0.38 mL)、ホルムアルデヒド (37%, 0.33 mL) およびシアノノウ水素化ナトリウム (0.24 g, 4.1 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。10% NaOH 水溶液で中和後、有機層を CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:0.3~10:1) に付して油状物 (80.6 mg, 24%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.04-2.16 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 2H), 4.07 (d, 2H, $J=5.0$ Hz), 7.28 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.87 (s, 2H), 9.28 (s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 291 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

170a. 6-クロロ-3-(1-メチル-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(5-ピリミジニル)ピリジン塩酸塩

6-クロロ-3-(1-メチル-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(5-ピリミジニル)ピリジンを Et_2O 中に含む溶液に塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 143~144。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.56-2.76 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.44-4.58 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.70 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 9.00 (s, 2H), 9.22 (s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 291 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}\cdot\text{HCl}$: C, 51.39; H, 4.93; N, 17.12. Found: C, 51.51; H, 4.80; N, 16.82. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -16.33$ (c 0.74, MeOH).

実施例 171

3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(5-ピリミジニル)ピリジン二塩酸塩

171a. 3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-(5-ピリミジニル)ピリジン

3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - プロモピリジン (580 mg, 1.69 mmol) をトルエン (10 mL) 中に含む溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (58 mg, 1%) およびトリブチル(ピリミジニル)錫 (0.75 g, 2.03 mmol) を添加した。混合物を還流下に16時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させ、残さを、クロマトグラフィー(シリカゲル:ヘキサン/EtOAc, 10:1~2:3)に付して油状物(450 mg, 78%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H),

2.30-2.44 (m, 2H), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.98 (s, 2H); MS (CI/NH₃) m/z 343 (M+H)⁺.

10

171b. 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (5 - ピリミジニル)ピリジン

前記工程 a からの生成物 (450 mg, 1.32 mmol) を CH_2Cl_2 (3 mL) 中に含むものを 0 に冷却し、次に、TFA (2 mL) を注意深く添加した。反応混合物を 0 で 40 分間攪拌した。混合物を室温まで暖め、攪拌を 30 分間し続けた。10% NaOH 水溶液で中和後、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル: CH_2Cl_2 /MeOH/NH₄OH, 10:0.3:0~10:1:0.04)に付して淡黄色油状物(72 mg, 23%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,

20

300 MHz) δ 2.32-2.56 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.12-4.24 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.42 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.46 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.96 (s, 2H), 9.27 (s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 243 (M+H)⁺.

171c. 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (5 - ピリミジニル)ピリジン塩酸塩

前記工程 b からの 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - (5 - ピリミジニル)ピリジンを Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 185 (分解)。

30

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.64-2.78 (m, 2H),

3.59 (m, 1H), 4.08-4.22 (m, 2H), 4.52 (d, 1H, J=4.0 Hz), 4.97 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.93 (d, 1H, J=8.5 Hz), 9.11 (d, 1H, J=2.0 Hz), 9.17 (d, 1H, J=17.5 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 243 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₃H₁₄N₄O₂

HCl·H₂O: C, 46.86; H, 5.44; N, 16.81. Found: C, 47.08; H, 5.50; N, 16.79.

$[\alpha]_D^{25}$ -6.32 (c 0.56, MeOH).

実施例 172

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (5 - ピリミジニル)ピリジン二塩酸塩

40

172a. 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (5 - ピリミジニル)ピリジン

3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - クロロピリジン (500 mg, 1.1 mmol) をトルエン (10 mL) 中に含む溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (50 mg, 1%) およびトリブチル(ピリミジニル)錫 (0.64 g, 1.72 mmol) を添加した。混合物を還流下に16時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させ、残さを、クロマトグラフィー(シリカゲル:ヘキサン/EtOAc, 10:1~2:3)に付して油状物(500 mg, 100%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H), 2.26-2.42 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.22 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.88 (s, 2H), 9.28 (s, 1H); MS (CI/NH_3) m/z 377 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

172b. 3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-(5-ピリミジニル)ピリジン

前記工程 b からの生成物 (530 mg, 1.14 mmol) を CH_2Cl_2 (3 mL) 中に含むものを 0 に冷却し、次に、TFA (2 mL) を注意深く添加した。反応混合物を 0 で 40 分間攪拌した。次に、混合物を室温まで暖め、攪拌を 30 分間し続けた。10% NaOH 水溶液中で中和後、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 10:0.3:0~10:1:0.04) に付して淡黄色油状物 (410 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.60-2.74 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.34-4.44 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.86 (s, 2H), 9.28 (s, 1H); MS (CI/NH_3) m/z 277 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

172c. 3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-(5-ピリミジニル)ピリジン二塩酸塩

前記工程 c からの 3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-(5-ピリミジニル)ピリジンを Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 144 (分解)。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.70 (q, 2H, $J=8.5$ Hz), 4.04-4.18 (m, 2H), 4.48 (d, 2H, $J=4.0$ Hz), 4.97 (m, 1H), 7.70 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 9.00 (s, 2H), 9.22 (s, 1H); MS (CI/NH_3) m/z 278 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}\cdot 1.5\text{HCl}\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 46.86; H, 4.45; N, 16.81. Found: C, 47.11; H, 4.63; N, 16.42. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -9.20 (c 0.25, MeOH).

実施例 173

6-クロロ-5-(5-ピリミジニル)-3-(2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

173a. 3-(1-BOC-2-(R)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-(5-ピリミジニル)ピリジン

3-(1-BOC-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)-5-プロモ-6-クロロピリジン (400 mg, 1.1 mmol) をトルエン (10 mL) 中に含む溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (40 mg, 1%) およびトリブチル(ピリミジニル)錫 (0.51 g, 1.38 mmol) を添加した。混合物を還流下に 16 時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させ、残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル: ヘキサン/ EtOAc , 10:1~2:1) に付して油状物 (355 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.88 (s, 2H), 9.28 (s, 1H); MS (CI/NH_3) m/z 277 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

173b. 6-クロロ-5-(5-ピリミジニル)-3-(2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

10

20

30

40

50

前記工程 a からの生成物を 4.0 M の HCl (1, 4 - ジオキサン中) で処理して表記化合物を得た。融点: 210 (分解)。

$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$ δ 1.98 (m, 1H), 2.04-2.22 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.43 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.15 (m, 1H), 4.30 (dd, 1H, $J=8.0, 11.0$ Hz), 4.52 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 9.00 (s, 2H), 9.22 (s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 291 (M+H)⁺.
Anal. Calcd for C₁₄H₁₅ClN₄O•1.2 HCl: C, 50.27; H, 4.88; N, 16.75. Found: C, 50.60; H, 4.83; N, 16.56. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -8.24$ (c 0.68, MeOH).

10

実施例 174

5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン三塩酸塩

174 a. 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (5 - ピリミジニル) ピリジン

3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - プロモピリジン (670 mg, 1.88 mmol) をトルエン (10 mL) 中に含む溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (70 mg, 1%) およびトリブチル(ピリミジニル)錫 (0.84 g, 2.26 mmol) を添加した。混合物を還流下に 16 時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させ、残さを、クロマトグラフィー(シリカゲル:ヘキサン/EtOAc, 10:1~2:1) に付して油状物 (473 mg, 71%) を得た。

20

$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 300\text{ MHz)}$ δ 1.44 (s, 9H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 3.30-3.48 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 4.30 (m, H), 7.64 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 8.45 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.27 (s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 357 (M+H)⁺.

174 b. 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン三塩酸塩

前記工程 a からの生成物を 4 M の HCl (1, 4 - ジオキサン中) で処理して表記化合物を得た。融点: 110 ~ 112 。

30

$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$ δ 2.06 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 3.42 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.20 (m, 1H), 4.46 (dd, 1H, $J=8.0, 10.5$ Hz), 4.67 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 8.37 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 9.17 (s, 2H), 9.28 (s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 357 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₄H₁₆N₄O•3 HCl: C, 45.98; H, 5.24; N, 15.32. Found: C, 46.33; H, 5.61; N, 14.93. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +4.86$ (c 3.1, MeOH).

実施例 175

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - エチニルピリジン塩酸塩
175 a. 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (トリメチルシリルエチニル) ピリジン

40

3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - プロモ - 6 - クロロピリジン (1.0 g, 2.6 mmol) をトルエン (20 mL) 中に含む溶液に、NEt₃ (1 mL)、ヨウ化銅(I) (50 mg, 10%)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (305 mg, 10%) および(トリメチルシリル)アセチレン (0.45 mL, 3.18 mmol) を添加した。反応混合物を 100 で 16 時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させ、残さを、クロマトグラフィー(シリカゲル:ヘキサン/EtOAc, 5:1~2:1) に付して油状物 (770 mg, 74%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.20-2.40 (m, 2H), 3.80-3.92 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 7.37 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

175b. 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - エチニルピリジン

前記工程 a からの生成物 (760 mg, 1.93 mmol) を MeOH (20 mL) 中に含むものに炭酸カリウム (293 mg, 2.12 mmol) を添加した。それを室温で 6 時間攪拌した。EtOAc を添加した。反応混合物を H_2O で洗った (3 回)。有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮して粗生成物 (610 mg, 98%) を得た。

10

175c. 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - エチニルピリジン

前記工程 b からの生成物 (605 mg, 1.88 mmol) を CH_2Cl_2 (2 mL) 中に含むものを 0 に冷却し、次に TFA (2 mL) を注意深く添加した。反応混合物を 0 で 40 分間攪拌した。次に、混合物を室温まで暖め、30 分間攪拌し続けた。10% NaOH 水溶液で中和後、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル: CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH , 10:0.3:0 ~ 10:1:0.03) に付して淡黄色油状物 (265 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,

20

300 MHz) δ 2.26 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.38 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

175d. 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - エチニルピリジン塩酸塩

前記工程 c から得られた化合物を Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 90 (分解)。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.63 (q, 2H, $J=8.5$ Hz), 4.06-4.18 (m, 2H), 4.22 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 4.97 (m, 1H), 7.77 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 240 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}\cdot 1.3\text{HCl}\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 48.60; H, 4.63; N, 10.30. Found: C, 48.70; H, 4.81; N, 10.01. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -20.6$ (c 0.50, MeOH).

30

実施例 176

5 - アリル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

176a. 5 - アリル - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

5 - ブロモ - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (948 mg, 2.66 mmol) をトルエン (10 mL) 中に含むものに、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (15 mg) およびアリルトリブチル錫 (0.18 mL, 0.56 mmol) を添加した。混合物を 2 日間攪拌還流した。溶媒を蒸発させ、残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル: ヘキサン / EtOAc, 5:1 ~ 1:1) に付して油状物 (617 mg, 73%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.96 (m, 1H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 3.42 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.54 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.14 (m, 1H), 4.31 (dd, 1H, $J=8.0, 10.5$ Hz), 4.51 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 5.12-5.22 (m, 2H), 6.02 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, $J=2.5$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/e 219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

176b. 5-アリル-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩
前記工程 a からの生成物を 4.0 M の HCl (1,4-ジオキサン中) で処理して表記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 1.95 (m, 1H), 2.04-2.40 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.42 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.55 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $J=3.5, 8.0$ Hz), 4.31 (dd, 1H, $J=8.0, 10.5$ Hz), 4.53 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 5.22 (dd, 1H, $J=1.5, 10.0$ Hz), 5.98-6.05 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, $J=2.5$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}\cdot 2.4 \text{HCl}$: C, 51.06; H, 6.72; N, 9.16. Found: C, 51.17; H, 6.67; N, 9.49. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +11.29$ (c 3.6, MeOH).

10

実施例 177

5-アリル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩
177a. 5-アリル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

20

実施例 176a からの生成物 (355 mg, 1.12 mmol) に、蟻酸 (88%、3.3 mL) およびホルムアルデヒド (37%、6.6 mL) を添加した。混合物を 70 で 16 時間攪拌加熱した。それを室温まで冷却し、10% NaOH で pH 11 まで塩基性化した。溶液を CH_2Cl_2 で抽出 (3回) し、併せた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:0.3~10:1) に付して油状物 (250 mg, 96%) を得た。

 ^1H

NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.60-1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.88-4.96 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.16 (m, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

177b. 5-アリル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

5-アリル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジンを Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点 65~67。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.00-2.17 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.56 (dd, 2H, $J=3.5, 7.0$ Hz), 3.77 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.44 (dd, 1H, $J=6.0, 11.0$ Hz), 4.60 (dd, 1H, $J=3.0, 11.0$ Hz), 5.18-5.24 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 232 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}\cdot 2 \text{HCl}\cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 52.02; H, 7.48; N, 8.67. Found: C, 52.15; H, 7.42; N, 8.72. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -4.77$ (c 2.41, MeOH).

40

実施例 178

5-アリル-3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロピリジン塩酸塩

50

178a. 5-アリル-3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロピリジン

3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-プロモ-6-クロロピリジン(1.0g、2.65mmol)をトルエン(10mL)中に含むものに、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(100mg)およびアリルトリブチル錫(0.99mL、3.18mmol)を添加した。混合物を2日間攪拌還流した。溶媒を蒸発させ、残さをクロマトグラフィー(シリカゲル;ヘキサン/EtOAc,5:1~1:1)に付して油状物(750mg、83%)を得た。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{, 300 MHz)}$ δ 1.42 (s, 9H), 2.20-2.40 (m, 2H), 3.43 (d, 2H, $J=6.5$ Hz), 3.88 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.12 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.10-5.20 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 7.18 (d, $J=3.0$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/NH₃) m/z 339 (M+H)⁺.

10

178b. 5-アリル-3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロピリジン

前記工程aからの生成物(749mg、2.21mmol)をCH₂Cl₂(2.3mL)中に含むものを0に冷却し、次に、TFA(2mL)を注意深く添加した。反応混合物を0で40分間攪拌した。次に、混合物を室温まで暖め、攪拌を30分間し続けた。10%NaOH水溶液で中和後、反応混合物をCH₂Cl₂で抽出(3回)した。併せた有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル:CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH,10:0.3:0~10:1:0.03)に付して淡黄色油状物(365mg、69%)を得た。

20

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{, 300 MHz)}$ δ 2.30 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 3H), 3.73 (q, 1H, $J=8.0$ Hz), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.06-5.20 (m, 2H), 5.94 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/NH₃) m/z 239 (M+H)⁺.

178c. 5-アリル-3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロピリジン塩酸塩

5-アリル-3-(2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロピリジンをEt₂O中に含む溶液に、塩化水素(Et₂O中1.0M)を注意深く添加して表記化合物を得た。融点:90~92。

30

$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$ δ 2.70 (q, 2H, $J=8.5$ Hz), 3.52 (d, 2H, $J=6.5$ Hz), 4.02-4.20 (m, 2H), 4.42 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 4.93 (m, 1H), 5.08-5.22 (m, 2H), 5.99 (m, 1H), 7.50 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/NH₃) m/z 239 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₂H₁₅ClN₂O \cdot 1.4 HCl: C, 49.74; H, 5.70; N, 9.67. Found: C, 49.99; H, 5.78; N, 9.41. $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -6.9 (c 0.6, MeOH).

実施例 179

40

5-アリル-3-(1-メチル-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロピリジン塩酸塩

179a. 5-アリル-6-クロロ-3-(1-メチル-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)ピリジン

178aからの生成物(288mg、1.2mmol)をH₂O(5mL)に溶解した。溶液に、酢酸(0.35mL)、ホルムアルデヒド(37%、0.35mL)およびシアノホウ水素化ナトリウム(0.25g、4.1mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。10%NaOH水溶液で中和後、有機層をCH₂Cl₂で抽出(3回)した。併せた有機層を乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル:CH₂Cl₂/MeOH,10:0.3~10:1)に付して油状物(250mg、82%)を得た。

50

¹H NMR (CDCl₃, 300

MHz) δ 2.04-2.16 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 3H), 4.00 (d, 1H, J=5.0 Hz), 5.08-5.20 (m, 2H), 5.96 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.95 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 253 (M+H)⁺.

179b. 5 - アリル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

5 - アリル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ)ピリジンを Et₂O 中に含む溶液に塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 109 ~ 111。

10

¹H NMR (D₂O) δ 2.58-2.70

(m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.52 (d, 2H, J=6.5 Hz), 4.00 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 5.10-5.22 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 7.50 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.04 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 254 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₃H₁₇ClN₂O·HCl: C, 53.99; H, 6.27; N, 9.69. Found: C, 53.73; H, 6.01; N, 9.57. [α]_D²⁵ -22.55 (c 2.2, MeOH).

実施例 180

6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - ピリミジニルピリジン塩酸塩

20

180a. 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - ピリミジニルピリジン

5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - ピリジン (450 mg, 1.47 mmol) をトルエン (15 mL) 中に含む溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (45 mg, 1%) およびトリブチル(ピリジニル)錫 (0.65 g, 1.76 mmol) を添加した。混合物を還流下に 24 時間攪拌加熱した。溶媒を除去し、残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル; CH₂Cl₂/MeOH, 10:0.3 ~ 10:1) に付して油状物 (163 mg, 36%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.62

30

(m, 1H), 1.68-1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.87 (s, 2H), 9.29 (s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 305 (M+H)⁺.

180b. 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (5 - ピリミジニル)ピリジン塩酸塩

前記工程 a からの 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (5 - ピリミジニル)ピリジンを Et₂O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 195 ~ 197。

¹H NMR (D₂O) δ 2.02-2.18 (m,

40

2H), 2.24 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H, J=6.0, 11.0 Hz), 4.57 (dd, 1H, J=3.0, 10.0 Hz), 7.66 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.24 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.99 (s, 2H), 9.21 (s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 306 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₅H₁₇ClN₄O·1.6 HCl·0.1 H₂O: C, 49.37; H, 5.19; N, 15.35. Found: C, 49.55; H, 5.13; N, 15.02. [α]_D²⁵ +8.1 (c 1.2, MeOH).

実施例 181

5 - アリル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

181a. 5 - アリル - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ)ピリ

50

ジン

3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - プロモピリジン (0 . 9 5 g , 2 . 7 7 m m o l) をトルエン (1 0 m L) 中に含むものに、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1 0 0 m g) およびアリルトリブチル錫 (1 . 7 2 m L , 5 . 5 4 m m o l) を添加した。混合物を 2 日間攪拌還流した。溶媒を蒸発させ、残さをクロマトグラフィー (シリカゲル ; ヘキサン / E t O A c , 5 : 1 ~ 1 : 1) に付して油状物 (2 5 0 m g , 3 0 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.22-2.42 (m, 2H), 3.37 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.87-3.92 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.19 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 305

(M+H)⁺.

1 8 1 b . 5 - アリル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン

前記工程 a からの生成物 (2 5 0 m g , 0 . 8 2 m m o l) を CH_2Cl_2 (2 m L) 中に含むものを 0 に冷却し、次に、TFA (1 . 1 m L) を注意深く添加した。反応混合物を 0 で 4 0 分間攪拌した。次に、混合物を室温まで暖め、攪拌を 3 0 分間し続けた。1 0 % N a O H 水溶液で中和後、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル : CH_2Cl_2 / M e O H / NH_4OH , 1 0 : 0 . 3 : 0 ~ 1 0 : 1 : 0 . 0 3) に付して淡黄色油状物 (3 6 5 m g , 6 9 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.28 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.37 (d, 2H, $J=6.5$ Hz), 3.52 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.06-5.16 (m, 2H), 5.94 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 239

(M+H)⁺.

1 8 1 c . 5 - アリル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩
5 - アリル - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) ピリジンを Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1 . 0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.70 (q, 2H, $J=8.5$ Hz), 3.49 (d, 2H, $J=6.5$ Hz), 4.02-4.20 (m, 2H), 4.44 (d, 2H, $J=4.5$ Hz), 4.95 (m, 1H), 5.12-5.20 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J=2.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 205 (M+H)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 54.14; H, 6.82; N, 10.52. Found: C, 54.30; H, 6.82; N, 10.49. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -3.5$ (c 0.63, MeOH).

実施例 1 8 2

6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (5 - ピリミジニル) ピリジン塩酸塩

1 8 2 a . 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - (5 - ピリミジニル) ピリジン

5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (R) - ピロリジニルメトキシ) - ピリジン (3 9 0 m g , 1 . 2 7 m m o l) をトルエン (1 5 m L) 中に含む溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (4 0 m g , 1 %) およびトリブチル (ピロリジニル) 錫 (0 . 5 7 g , 1 . 5 3 m m o l) を添加した。混合物を還流下に 6 時間攪拌加熱した。溶媒を除去し、残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル ; CH_2Cl_2 / M e O H , 1 0 : 0 . 3 ~ 1 0 : 1) に付して油状物 (1 9 3 m g , 5 0 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.62

(m, 1H), 1.68-1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.87 (s, 2H), 9.29 (s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

182b. 6-クロロ-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-(5-ピリミジニル)ピリジン塩酸塩

6-クロロ-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-(5-ピリミジニル)ピリジンを Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 200 ~ 202。

10

 $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.03-2.17 (m,

2H), 2.24 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.41 (dd, 1H, $J=6.0, 11.0$ Hz), 4.58 (dd, 1H, $J=3.0, 11.0$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 9.00 (s, 2H), 9.22 (s, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}\cdot 1.4 \text{HCl}$: C, 50.63; H, 5.21; N, 15.75. Found: C, 50.66; H, 4.94; N, 15.40. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -8.16$ (c 8.7, MeOH).

実施例 183

5-アリル-6-クロロ-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

183a. 5-アリル-3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-6-クロロピリジン

3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-プロモ-クロロピリジン (2.0 g, 5.14 mmol) をトルエン (15 mL) 中に含む溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (15 mg) およびアリルトリブチル錫 (3.2 mL, 10.2 mmol) を添加した。混合物を 16 時間攪拌還流した。溶媒を蒸発させ、残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル; ヘキサン/ EtOAc , 5:1 ~ 1:1) に付して油状物 (2.0 g, 100%) を得た。

20

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300

MHz) δ 1.24-1.40 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.62 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.45 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.90 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 5.10-5.20 (m, 2H), 5.94 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/e 352 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

183b. 5-アリル-6-クロロ-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

5-アリル-6-クロロ-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジンを Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。

 $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 1.94 (m, 1H), 2.04-2.22 (m, 2H), 2.30 (m, 1H),

3.42 (t, 2H, $J=7$ Hz), 3.51 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.10 (m, 1H), 4.23 (dd, 1H, $J=7.5, 10.5$ Hz), 4.45 (dd, 1H, $J=3.5, 11.0$ Hz), 5.06-5.20 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (Cl/NH_3) m/z 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}\cdot 1.4 \text{HCl}$: C, 51.40; H, 6.10; N, 9.22. Found: C, 51.71; H, 5.92; N, 8.89. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +16.70$ (c 21.5, MeOH).

40

実施例 184

5-アリル-6-クロロ-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

184a. 5-アリル-6-クロロ-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメ

50

トキシ)ピリジン

実施例 183a からの生成物 (505 mg、1.43 mmol) に蟻酸 (88%、4.6 mL) およびホルムアルデヒド (37%、9.2 mL) を添加した。反応混合物を、70 で 6 時間攪拌加熱した。室温まで冷却後、混合物を 10% NaOH で中和し、CH₂Cl₂ で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル: CH₂Cl₂/MeOH, 10:0.2 ~ 10:0.5) に付して油状物 (275 mg、72%) を得た。

¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.70-1.88 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.91 (dd, 1H, J=5.5, 9.0 Hz), 3.98 (dd, 1H, J=5.5, 9.0 Hz), 5.14 (m, 2H), 5.86-6.00 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.94 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

184b. 5-アリル-6-クロロ-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

5-アリル-6-クロロ-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジンを Et₂O 中に含む溶液に塩化水素 (Et₂O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 150 ~ 152。

¹H NMR (D₂O) δ 2.02-2.18 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.52 (d, 2H, J=6.5 Hz), 3.74 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H, J=6.0, 11.5 Hz), 4.51 (dd, 1H, J=3.0, 11.0 Hz), 5.12 (dd, 1H, J=2.0, 17.5 Hz), 5.20 (dd, 1H, J=1.5, 10.0 Hz), 6.04 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.03 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₄H₁₉ClN₂O·1.1 HCl: C, 54.80; H, 6.60; N, 9.19. Found: C, 54.98; H, 6.37; N, 8.98. [α]_D²⁵ -6.62 (c 1.5, MeOH).

実施例 185

5-アリル-6-クロロ-3-(2-(R)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

185a. 5-アリル-3-(1-BOC-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)-6-クロロピリジン

3-(1-BOC-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)-5-プロモ-クロロピリジン (1.0 g、2.57 mmol) をトルエン (10 mL) 中に含む溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (15 mg) およびアリルトリブチル錫 (1.6 mL、5.1 mmol) を添加した。混合物を 16 時間攪拌還流した。溶媒を蒸発させ、残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル; ヘキサン/EtOAc, 5:1 ~ 1:1) に付して油状物 (660 mg、73%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.24-1.40 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.62 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.45 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.90 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 5.10-5.20 (m, 2H), 5.94 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 352 (M+H)⁺.

185b. 5-アリル-6-クロロ-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

5-アリル-3-(1-BOC-2-(R)-ピロリジニルメトキシ)-6-クロロピリジンを Et₂O 中に含む溶液に塩化水素 (1,4-ジオキサン中 4.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 90 ~ 92。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 1.92 (m, 1H), 2.02-2.20 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 3.40 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.49 (d, 2H, $J=6.5$ Hz), 4.11 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H, $J=7.5, 10.5$ Hz), 4.43 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 5.10 (dd, 1H, $J=1.5, 17.0$ Hz), 5.18 (dd, 1H, $J=2.0, 10.0$ Hz), 6.03 (m, 1H), 7.44 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/NH_3) m/z 253 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: C, 45.91; H, 6.11; N, 8.24. Found: C, 45.90; H, 6.36; N, 8.20. $[\alpha]_D^{25}$ -11.2 (c 1.4, MeOH).

実施例 186

3 - (2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - フェニルピリジン塩酸塩
186 a . 3 - (1 - B O C - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5
- フェニルピリジン

3 - (1 - B O C - 2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン (0 . 25 g , 0 . 68 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (25 mg , 1 %)、炭酸ナトリウム水溶液 (2 . 0 M , 1 mL) をトルエン (10 mL) 中に含む混合物に、フェニルホウ酸 (0 . 108 g , 0 . 89 mmol) を添加した。反応混合物を 90 で 16 時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させた。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル ; ヘキサン / E t O A c , 10 : 1 ~ 2 : 1) に付して油状物 (0 . 20 g , 78 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40 (s, 4H), 1.58 (s, 5H), 2.24-2.40 (m, 2H); 3.89 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 4.15 (dd, 1H, $J=3.0, 10.0$ Hz), 4.36 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.27 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.45 (s, 5H), 8.12 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/NH_3) m/z 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

186 b . 3 - (2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - フェニルピリジン

前記工程 a からの生成物 (192 mg , 0 . 82 mmol) を CH_2Cl_2 (2 mL) 中に含むものを 0 に冷却し、次に TFA (0 . 7 mL) を注意深く添加した。反応混合物を 0 で 40 分間攪拌した。次に混合物を室温まで暖め、30 分間攪拌し続けた。10% NaOH 水溶液で中和後、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル : CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH , 10 : 0 . 3 : 0 ~ 10 : 1 : 0 . 03) に付して淡黄色油状物 (365 mg , 69 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz)

δ 2.30 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.37 (M, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 8.08 (d, 1H, $J=2.0$ Hz); MS (CI/NH_3) m/z 239 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

186 c . 3 - (2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - フェニルピリジン塩酸塩

3 - (2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - フェニルピリジンを Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1 . 0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点 : 143 ~ 145 。

10

20

30

40

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.70 (q, 2H, $J=8.5$ Hz), 4.02-4.22 (m, 2H), 4.46 (d, 2H, $J=4.5$ Hz), 4.97 (m, 1H), 7.57 (s, 5H), 7.60 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 275 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}\cdot 1.4 \text{ HCl}$: C, 55.30; H, 5.07; N, 8.60. Found: C, 55.19; H, 5.25; N, 8.52. $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ +9.4 (c 0.8, MeOH).

実施例 187

6 - エテニル - 5 - メチル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン 塩酸塩
187a . 1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメチルトルエンシルホネート

1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジンメタノール (10 . 0 g、49 . 7 mmol) を 0 で CH_2Cl_2 (200 mL) に溶解した。次に、 NET_3 (27 . 6 mL、0 . 20 mol) および塩化 *p* - トルエンシルホニル (19 . 0 g、99 . 4 mmol) を添加した。反応混合物を室温まで暖め、16 時間攪拌した。 CH_2Cl_2 (200 mL) を添加した。混合物を飽和 K_2CO_3 水溶液 (200 mL)、水 (150 mL)、ブライン (25 mL) で洗い、乾燥 (MgSO_4) した。有機層を濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル ; ヘキサン / EtOAc , 90 : 10) に付して黄色油状物 (15 . 9 g、90%) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H), 1.70-2.00 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.80-4.02 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.00 (s, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z 356 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20

187b . 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - メチルピリジン

5 - アセトキシ - 2 - クロロ - 3 - メチルピリジン (1 . 80 g、8 . 9 mmol) を MeOH (5 mL) 中に含む溶液に、炭酸カリウム (1 . 4 g、10 . 1 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 . 5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残さを DMF に溶解し、前記 a からの 1 - BOC - 2 - (S) - メチルトルエンシルホネートピロリジン (2 . 0 g、5 . 63 mmol) を添加した。反応混合物を 60 で 16 時間攪拌した。溶媒を除去した。残さをクロマトグラフィー (シリカゲル : ヘキサン / EtOAc , 10 : 1 ~ 3 : 1) に付して油状物 (850 mg、30%) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ δ

1.47 (s, 9H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.24-3.44 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.02-4.20 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.92 (d, 1H, $J=2.5$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

187c . 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 6 - エテニル - 5 - メチルピリジン 塩酸塩

3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - メチルピリジン (83 mg、2 . 57 mmol) をトルエン (10 mL) 中に含むものに、[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) (83 mg) およびアリルトリブチル錫 (1 . 3 mL、5 . 1 mmol) を添加した。混合物を 16 時間攪拌還流した。溶媒を蒸発させ、残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル : ヘキサン / EtOAc , 10 : 1 ~ 3 : 2) に付して油状物 (450 mg、57%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.62 (m, 1H),

1.86 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.30-3.46 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.04-4.20 (m, 2H), 5.37 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 6.20 (d, 1H, $J=17.0$ Hz), 6.94 (dd, 1H, $J=11.0, 17.0$ Hz), 7.02 (br s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J=2.5$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50

187d. 3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-6-エテニル-5-メチルピリジン塩酸塩

前記工程 b からの生成物を 4.0 M の HCl (1,4-ジオキサン中) で処理して表記化合物を得た。融点: 168 ~ 170。

$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$ δ 1.96 (m, 1H),

2.04-2.20 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.41 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.12 (m, 1H), 4.33 (dd, 1H, $J=7.5, 10.5$ Hz), 4.54 (dd, 1H, $J=3.5, 10.5$ Hz), 5.85 (d, 1H, $J=11.5$ Hz), 6.09 (d, 1H, $J=17.5$ Hz), 7.00 (dd, 1H, $J=11.0, 17.5$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.20 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/NH₃) m/z 218 (M+H)⁺. Anal.

Calcd for C₁₃H₁₈N₂O·1.3 HCl: C, 51.68; H, 6.77; N, 9.27. Found: C, 51.63; H, 6.62; N, 9.35. $[\alpha]_D^{25} +10.7$ (c 0.54, MeOH).

10

実施例 188

6-エテニル-5-メチル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

188a. 6-エテニル-5-メチル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

187c からの生成物 (570 mg, 1.79 mmol) に蟻酸 (88%, 5.7 mL) およびホルムアルデヒド (37%, 11.5 mL) を添加した。反応混合物を、70 で 6 時間攪拌加熱した。室温まで冷却後、混合物を 10% NaOH 水溶液で中和し、CH₂Cl₂ で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル: CH₂Cl₂/MeOH, 10:0.2 ~ 10:0.5) に付して油状物 (227 mg, 55%) を得た。

20

^1H

$\text{NMR (CDCl}_3, 300 \text{ MHz)}$ δ 1.70-1.98 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.96 (, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.38 (dd, 1H, $J=2.0, 11.0$ Hz), 6.18 (dd, 1H, $J=2.0, 18.0$ Hz), 6.94 (dd, 1H, $J=11.0, 18.0$ Hz), 6.98 (m, 1H), 8.16 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/NH₃) m/z 233 (M+H)⁺.

30

188b. 6-エテニル-5-メチル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン二塩酸塩

前記工程 a からの生成物を 4.0 M の HCl (1,4-ジオキサン中) で処理して表記化合物を得た。融点: 50 (分解)。

$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$ δ 2.04-2.38 (m,

3H), 2.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.41 (dd, 1H, $J=6.0, 11.0$ Hz), 4.57 (dd, 1H, $J=3.0, 11.0$ Hz), 5.75 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 6.06 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.02 (dd, 1H, $J=11.0, 18.0$ Hz), 7.70 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/NH₃) m/z 233 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₄H₂₀N₂O·2 HCl·0.8 H₂O: C, 52.60; H, 7.44; N, 8.76. Found: C, 52.68; H, 7.43; N, 8.96. $[\alpha]_D^{23} -8.03$ (c 1.34, MeOH).

40

実施例 189

6-クロロ-3-(1-メチル-2-(R)-アゼチジニルメトキシ)-5-フェニルピリジン塩酸塩

189a. 3-(2-(R)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-フェニルピリジン

186b からの生成物 (160 mg, 0.55 mmol) を H₂O (2 mL) に溶解した

50

。酢酸 (0.18 mL)、ホルムアルデヒド (37%、0.16 mL) およびシアノホウ水素化ナトリウムを注意深く添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。10% NaOH水溶液で中和後、反応混合物をCH₂Cl₂で抽出(3回)した。併せた有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 10:0.3:0~10:1:0.03)に付して黄色油状物(82 mg、52%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.30 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.05 (d, 2H, J=5.0 Hz), 4.37 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 8.08 (d, 1H, J=2.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺.

10

189b. 6-クロロ-3-(1-メチル-2-(R)-アゼチジニルメトキシ)-5-フェニルピリジン塩酸塩

6-クロロ-3-(1-メチル-2-(R)-アゼチジニルメトキシ)-5-フェニルピリジンをEt₂O中に含む溶液に塩化水素(Et₂O中1.0M)を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 173~175。

¹H NMR (D₂O) δ 2.60-2.78 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.60-4.78 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 6H), 8.18 (d, 1H, J=2.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₆H₁₇ClN₂

•1.1 HCl: C, 58.43; H, 5.55; N, 8.52. Found: C, 58.37; H, 5.56; N, 8.43.

20

[α]_D²³ +40.37 (c 0.27, MeOH).

実施例190

3-(2-(R)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-エチニルピリジン塩酸塩
190a. 3-(1-BOC-2-(R)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-(トリメチルシリルエチニル)ピリジン

3-(1-BOC-2-(R)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-プロモピリジン(660 mg、1.75 mmol)をトルエン(20 mL)中に含む溶液に、NEt₃(0.7 mL)、ヨウ化銅(I)(33 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(201 mg)および(トリメチルシリル)アセチレン(0.30 mL、2.10 mmol)を添加した。反応混合物を100で16時間攪拌加熱した。溶媒を蒸発させ、残さを、クロマトグラフィー(シリカゲル: ヘキサン/EtOAc, 5:1~2:1)に付して油状物(430 mg、62%)を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.20-2.40 (m, 2H), 3.80-3.92 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 7.37 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.05 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 395 (M+H)⁺.

190b. 3-(1-BOC-2-(R)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-エチニルピリジン

前記工程aからの生成物(430 mg、1.09 mmol)をMeOH(10 mL)中に含むものに炭酸カリウム(166 mg、1.20 mmol)を添加した。それを室温で6時間攪拌した。EtOAcを添加した。反応混合物をH₂Oで洗った(3回)。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮して、クロマトグラフィー(シリカゲル: ヘキサン/EtOAc, 5:1~3:1)に付して油状物(165 mg、47%)を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.20-2.40 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.10 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 323 (M+H)⁺.

190c. 3-(2-(R)-アゼチジニルメトキシ)-6-クロロ-5-エチニルピリジン

50

前記工程 b からの生成物 (160 mg、0.50 mmol) を CH_2Cl_2 (1 mL) 中に含むものを 0 に冷却し、次に TFA (0.7 mL) を注意深く添加した。反応混合物を 0 で 40 分間攪拌した。次に、混合物を室温まで暖め、30 分間攪拌し続けた。10% NaOH 水溶液で中和後、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。併せた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル: CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH , 10:0.3:0 ~ 10:1:0.03) に付して淡黄色油状物 (85 mg、77%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.26 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.38 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 223 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

190 d. 3 - (2 - (R) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - エチニルピリジン塩酸塩

先に得られた化合物を Et_2O 中に含む溶液に、塩化水素 (Et_2O 中 1.0 M) を注意深く添加して表記化合物を得た。融点: 155 ~ 157 。

^1H NMR (D_2O) δ 2.68 (q, 2H, $J=8.5$ Hz), 4.10 (m, 2H), 4.41 (d, 2H, $J=4.0$ Hz), 4.94 (m, 1H), 7.75 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 223 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 1.4 \text{HCl}$: C, 48.27; H, 4.57; N, 10.23. Found: C, 48.39; H, 4.52; N, 10.33. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +27.2$ (c 0.36, MeOH).

20

実施例 191

6 - クロロ - 5 - エテニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩
191 a. 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - エテニルピリジン

実施例 69 a からの 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - クロロ - ピリジン (0.95 g、2.4 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.14 g、0.12 mmol) をトルエン (50 mL) に溶解し、窒素ガスで 5 分間脱気した。ビニルトリブチル錫 (0.78 mL、2.67 mmol) を添加し、混合物を 90 で 1 日加熱した。反応溶媒を蒸発させ、粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル: ヘキサン / EtOAc , 4:1) に付して表記化合物 (80.69 g、2.04 mmol、85%) を得た。TLC R_f 0.3 (4:1 ヘキサン・ EtOAc)。MS (CI/ NH_3) m/z 339 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。連続溶離により微量の 5, 6 - ジエテニルピリジン (0.044 g、0.13 mmol、5.5%) を提供する: TLC R_f 0.25 (4:1 ヘキサン / EtOAc)。MS (CI/ NH_3) m/z 331 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

30

191 b 6 - クロロ - 5 - エテニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

実施例 191 a からの化合物 (150 mg、0.44 mmol) を 0 でジオキサン中の 4N HCl (10 mL) で処理し、直ちに環境温度まで暖めた。30 分後、反応液を Et_2O でクエンチし、得られる固形物を収集し、新しい Et_2O で濯ぎ、減圧下に乾燥して表記化合物 (105 mg、0.38 mmol、86%) を得た。融点 195 より 197 。

40

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.94

(m, 1H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 3.38 (t, 2H, J=7.0 Hz), 4.07 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H, J=7.0, 11.0 Hz), 4.46 (dd, 1H, J=3.0, 11.0 Hz), 5.57 (d, 1H, J=12.0 Hz), 5.96 (d, 1H, J=17.0 Hz), 7.01 (dd, 1H, J=12.0, 17.0 Hz), 7.73 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.06 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (Cl/NH₃) m/z 239 (M+H)⁺, 258 (M+NH₄)⁺. Anal. Calcd for C₁₂H₁₅ClN₂O·2 HCl: C, 46.25; H, 5.50; N, 8.99. Found: C, 46.08; H, 5.28; N, 8.82. [α]_D²⁵ +10.3 (c 0.65, MeOH).

実施例 192

6 - クロロ - 5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

6 - クロロ - 5 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

実施例 191 a からの生成物 (150 mg、0.44 mmol) をホルマリン (6 mL) および蟻酸 (3 mL) により 80 ° で 4 時間処理した。反応液を環境温度まで冷却し、飽和重炭酸塩溶液中に注意深く注ぎ、次に、生成物を EtOAc 中に抽出した。EtOAc を水で洗い、乾燥 (MgSO₄) した。粗生成物を Et₂O 中に溶解し、Et₂O 中の 1 M HCl (1 mL) で処理し、得られる固形物を濾過し、新しい Et₂O で濯いで表記化合物 (72 mg、0.25 mmol、56%) を得た。融点: 182 ~ 184 °。

¹H NMR (CD₃OD) δ

2.02-2.25 (m, 3H), 2.34-2.45 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H, J=7.0, 11.0 Hz), 4.52 (dd, 1H, J=4.0, 11.0 Hz), 5.58 (dd, 1H, J=1.0, 11.0 Hz), 5.99 (dd, 1H, J=1.0, 17.0 Hz), 7.01 (dd, 1H, J=11.0, 17.0 Hz), 7.76 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.09 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (Cl/NH₃) m/z 253 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₃H₁₇ClN₂O·1.2 HCl: C, 52.66; H, 6.19; N, 9.45. Found: C, 52.46; H, 6.11; N, 9.16. [α]_D²⁵ -5.0 (c 0.5, MeOH).

実施例 193

5, 6 - ジエテニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

5, 6 - ジエテニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

実施例 191 a からの生成物 (77 mg、0.23 mmol) をホルマリン (6 mL) および蟻酸 (3 mL) により 80 ° で 4 時間処理した。反応液を環境温度まで冷却し、飽和重炭酸塩溶液中に注意深く注ぎ、次に、生成物を EtOAc 中に抽出した。EtOAc を水で洗い、乾燥 (MgSO₄) した。粗生成物を Et₂O 中に溶解し、Et₂O 中の 1 M HCl (1 mL) で処理し、得られる固形物を濾過し、新しい Et₂O で濯いで表記化合物 (37 mg、0.14 mmol、61%) を得た。融点: 186 ~ 188 °。

¹H NMR

(CD₃OD) δ 5.89-2.36 (m, 4H), 3.38-3.44 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.43 (dd, 1H, J=8.0, 11.0 Hz), 4.61 (dd, 1H, J=4.0, 11.0 Hz), 5.76 (d, 1H, J=11.0 Hz), 5.96 (d, 1H, J=11.0 Hz), 6.09 (d, 1H, J=17.0 Hz), 6.16 (d, 1H, J=17.0 Hz), 7.0-7.16 (m, 2H), 8.24 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.43 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (Cl/NH₃) m/z 231 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₄H₁₈N₂O·2.5 HCl: C, 52.31; H, 6.43; N, 8.71. Found: C, 52.33; H, 6.14; N, 8.47. [α]_D²⁵ +6.7 (c 0.33, MeOH).

実施例 194

6 - クロロ - 5 - (エチニル - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

10

20

30

40

50

194a. 6-クロロ-5-(2-トリメチルシリルエチニル-3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

実施例 69a からの 3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-ブromo-6-クロロピリジン (510 mg, 1.3 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (81 mg, 0.07 mmol) をトルエン (20 mL) 中に溶解し、溶液を窒素ガス流により 5 分間脱気した。CuI (25 mg, 0.13 mmol) およびトリメチルシリルアセチレン (0.22 mL, 1.56 mmol) を添加し、反応液を 90 ° で 2 日間加熱した。粗反応混合物をクロマトグラフィー (シリカゲル:ヘキササン/EtOAc, 6:1) に付して表記化合物 (242 mg, 0.59 mmol, 46%) を得た。

TLC R_f 0.6 (2:1

hexanes/EtOAc); MS (CI/NH₃) m/z 409 (M+H)⁺.

194b. 6-クロロ-5-エチニル-3-(2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン

工程 a からの生成物 (154 mg, 0.38 mmol) を MeOH (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (57 mg, 0.42 mmol) により環境温度で 2 時間処理した。反応液を EtOAc 中に注ぎ、洗い、乾燥 (MgSO₄) した。TLC R_f 0.5 (4:1ヘキササン/EtOAc)。MS (CI/NH₃) m/z 337。残さを、予め 0 ° に冷却したジオキサソラン中 4N HCl で処理し、環境温度まで暖めた。30 分後、反応液を Et₂O の添加によりクエンチし、得られる固形物を収集し、新しいエーテルで濯いで表記化合物 (87 mg, 0.32 mmol, 84%) を得た。

TLC R_f 0.6 (70:30:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH); mp 214-6 °C; ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.91 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 3.38 (t, 2H, J=7 Hz), 4.03 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.20 (dd, 1H, J=8.0, 10.0 Hz), 4.42 (dd, 1H, J=3.0, 10.0 Hz), 7.66 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.14 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 237 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₂H₁₃ClN₂O•1.2 HCl: C, 51.39; H, 5.10; N, 9.99. Found: C, 51.61; H, 4.91; N, 9.98. [α]_D²⁵ +10 (c 0.67, MeOH).

実施例 195

6-クロロ-5-エチニル-3-(1-メチル-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)ピリジン塩酸塩

実施例 194a からの生成物 (240 mg, 0.59 mmol) を実施例 194b に記載のように K₂CO₃ で処理し、抽出および蒸発後、実施例 193 のように 80 ° で 2 時間加熱しつつ蟻酸および蟻酸で処理して、表記生成物 (256 mg) を得、それをエーテルに溶解し、エーテル中 1N HCl で処理して表記化合物 (92 mg, 0.32 mmol, 54%) を得た。

融点: 170 (分解)。

¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 2.03-2.26 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.90 (br s, 1H), 4.13(s, 1H), 4.32 (dd, 1H, J=7.0, 11.0 Hz), 4.50 (dd, 1H, J=3.0, 11.0 Hz), 7.70 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.18 (d, 1H, J=3.0 Hz); Anal. Calcd for C₁₃H₁₅N₂OCl•1.2HCl: C, 53.02; H, 5.54; N, 9.51; Found: C, 52.82; H, 5.45; N, 9.2. [α]_D²⁵ -8.1 (c 0.54, MeOH)

実施例 196

5-エチニル-6-メチル-3-(1-メチル-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)ピリジン

10

20

30

40

50

196a. 3-ブロモ-2-メチル-5-ニトロピリジン

3-ブロモ-2-クロロ-5-ニトロピリジン (25 g, 105 mmol; V. Koch および S. Schnatter, *Synthesis* 1990, 499~501頁に従って2-ヒドロキシ-5-ニトロピリジンから調製) を、Odashimaら著, *Bull Chem Soc Jpn* 1993, 第66巻, 797~803頁の手順に従ってジエチルマロン酸のナトリウム塩 (17.6 mL, 116 mmol) で処理して、暗赤色油状物 17.1 g (78.8 mmol, 75%) を得た: TLC R_f 0.5 (4:1ヘキサン/EtOAc);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.81 (s, 3H), 8.61 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 9.26 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

10

196b. 5-アミノ-3-ブロモ-2-メチルピリジン

196aの化合物 (17.1 g, 78.8 mmol) を HOAc (50 mL) および水 (150 mL) に溶解し、鉄粉 (13.3 g, 236 mmol) を少しずつ2時間かけて添加して処理した。反応液を濾過し、濾液を EtOAc で抽出した。フィルターケーキも EtOAc で洗い、全ての EtOAc 洗浄液を併せ、1M重炭酸塩および続いて水で抽出し、乾燥 (MgSO_4) してアミン生成物 12.65 g (67.6 mmol, 86%) を得た。

TLC R_f 0.25 (2:1 hexanes/EtOAc); MS (CI/NH_3) m/z 187 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 204 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ 196c. 5-196c.

20

アセトキシ-3-ブロモ-2-メチルピリジン

196bの化合物 (12.6 g, 67 mmol) を、Doyle および Bryker 著 (*J Org Chem* 1979, 第44巻, 1572~1573頁) および Koch および Schnatterer 著 (*Synthesis*, 1990, 499~501頁) に記載のように窒化 *t*-ブチルおよび三フッ化ホウ素エーテレート、続いて無水酢酸で処理し、シリカ上のクロマトグラフィーに付してヘキサン-EtOAc (4:1) で溶離することにより、表記化合物 (12.0 g, 52 mmol, 収率 58%) を得た。

TLC R_f 0.5 (2:1 hexanes/EtOAc); MS (CI/NH_3) m/z 230 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

196d. 3-ブロモ-5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン

196cの化合物を 0 で 15% NaOH 75 mL と攪拌し、次に環境温度まで暖めた。1時間後、反応液を冷却しつつ 6 N HCl で酸性化し、得られる懸濁液を EtOAc で抽出した。EtOAc を中性になるまで洗い、乾燥 (MgSO_4) し、蒸発させて表記化合物 (7.0 g, 37 mmol, 95%) を得た。TLC R_f 0.25 (2:1ヘキサン/EtOAc):

MS (CI/NH_3) m/z 188 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 207 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.59 (s, 3H), 7.46 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.10 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

40

196e. 3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-ブロモ-6-メチルピリジン

トリフェニルホスフィン (6.3 g, 24 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、0 に冷却し、ジエチルアゾジカルボキシレート (3.8 mL, 24 mmol) で15分間処理した。次に、196dの化合物 (3 g, 16 mmol)、続いて1-BOC-2-(S)-アゼチジンメタノール (3.4 g, 18 mmol) を添加し、反応液をゆっくりと環境温度まで暖めた。3日後、溶媒を蒸発させ、粗残さをクロマトグラフィー (シリカゲル:ヘキサン/EtOAc, 4:1) に付して油状物を得た。生成物は DEAD 試薬による副生物で汚染されており、そのまま使用して; 副生物を単離すると、35重量%まで

50

の汚染が示され、収率計算値は70% (4.0 g, 11.2 mmol) : TLC R_f 0.6 (1:1ヘキサン/EtOAc)。MS (CI/NH₃) m/z 357 (M+H)⁺。
196 f 3 - (1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ) - 5 - エテニル - 6 - メチルピリジン

196 eの生成物 (1.0 g, 2.8 mmol) および水素化トリブチルビニル錫 (0.98 mL, 3.4 mmol) ならびにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (161 mg, 0.14 mmol) を実施例191aのように処理し、クロマトグラフィー(シリカゲル:ヘキサン/EtOAc, 4:1)後、表記化合物 (0.48 g, 1.58 mmol, 56%) を得た。MS (CI/NH₃) 305 (M+H)⁺。

196 g 3 - (1-メチル-2-(S)-アゼチジニルメトキシ) - 5 - エテニル - 6 - メチルピリジン

3 - (1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ) - 5 - エテニル - 6 - メチルピリジン (128 mL, 0.63 mmol)、シアノホウ水素化ナトリウム (79 mg, 1.25 mmol)、ホルマリン (37%, 1 mL) およびHOAc (0.5 mL) を水 (5 mL) で2時間混合した。反応液をCH₂Cl₂中に注ぎ、1N NaOHで洗い、次にH₂Oで洗い、乾燥(MgSO₄)した。溶媒を蒸発させて表記化合物 (98 mg, 0.34 mmol, 53%) を得た。融点: 140~143。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2.57-2.71 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 4.03 (dd, 1H, J=10.0, 19.0 Hz), 4.27 (m, 1H), 4.51-4.6 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 5.69 (d, 1H, J=11.0 Hz), 6.06 (d, 1H, J=17.0 Hz), 6.99 (dd, 1H, J=11.0, 17.0 Hz), 8.11 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.37 (d, 1H, J=2.0 Hz); Anal. Calcd for C₁₃H₁₈N₂O•2.0 HCl•0.3 H₂O: C, 52.64; H, 7.00; N, 9.44; Found: C, 52.66, H, 6.84; N, 9.82. [α]_D²⁵ -25.0 (0.5, MeOH).

実施例197

5 - メトキシエトキシ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩
197 a . 3 - ベンジロキシ - 5 - プロモピリジン

DMF 800 mL中のNaH(鉱油中60%) (40.9 g, 1.03 mmol) を0に冷却し、ベンジルアルコール (105 mL, 1.02 mol) をゆっくり添加した。反応混合物を20で1時間攪拌し、次に3, 5 - ジプロモピリジン (200.4 g, 846 mmol) を添加し、混合物を16時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl (500 mL) でクエンチし、水400 mLで希釈し、Et₂O (300 mL 5回) で抽出した。併せたEt₂O抽出液を50%ブライン (300 mL 6回) で洗い、乾燥(MgSO₄)した。溶媒を減圧下に蒸発させ、粗生成物をEt₂Oから再結晶して表記生成物161 g (72%) を得た。融点: 63~68。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.1 (s, 1H), 7.35-7.50 (m, 6H), 8.27-8.37 (m, 2H); MS (CI/NH₃) m/z 264, 266 (M+H)⁺.

197 b . 3 - アミノ - 5 - ベンジロキシピリジン

197 aの生成物 (41.3 g, 156 mmol)、臭化銅(I) (22.43 g, 156 mmol)、MeOH (275 mL) および液体NH₃ (50 mL) をステンレススチール反応器内で併せ、130で24時間加熱した。混合物を環境温度まで冷却し、濃縮した。残さを、飽和Na₂CO₃水溶液300 mL中に懸濁させ、CH₂Cl₂ (500 mL 4回) で抽出した。併せたCH₂Cl₂抽出液を、ブラインで洗い、乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル:ヘキサン/EtOAc, 9:1~7:3)に付して表記化合物 (15.6 g, 50%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.10 (s, 2H),
7.30-7.45 (m, 6H), 8.20-8.30 (m, 2H); MS (CI/NH₃) m/z 201 (M+H)⁺.

197c. 3-ベンジロキシ-5-メトキシエトキシピリジン

N₂雰囲気下に -15 に冷却された三フッ化ホウ素エーテレート (9.3 mL, 75 mmol) に、DME (100 mL) に溶解された実施例 197b の生成物 (10 g, 50 mmol) を添加した。窒化 t-ブチル (7.8 mL, 65 mmol) を、温度を -5 より低く維持する割合で添加した。-10 で10分後、反応液を 5 に暖め、30分間攪拌した。ペンタン (200 mL) を反応混合物に添加し、固形物を吸引濾過により収集し、Et₂O で洗い、次に DME (150 mL) に溶解した。得られる溶液を N₂ の発生が停止するまで 70 で加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残さを飽和 Na₂CO₃ (150 mL) 中に懸濁させ、Et₂O (150 mL 2回) で抽出した。Et₂O 溶液を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル:ヘキサン/EtOAc, 6:1) に付して表記化合物 (2.0 g) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.42 (s, 3H), 3.75 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.90 (t, 2H, J=6.0 Hz), 5.15 (s, 2H), 6.95 (br s, 1H), 7.38-7.45 (m, 5H), 7.62 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 260 (M+H)⁺, 277 (M+NH₄)⁺.

197d. 3-ヒドロキシ-5-メトキシエトキシピリジン

MeOH (10 mL) 中の 197c の生成物 (1.0 g, 3.86 mmol) を、10% Pd/C (50 mg) の存在下に H₂ 雰囲気下、4時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して表記化合物 650 mg (99%) を白色固形物として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.50 (s, 3H), 3.85 (t, 2H, J=6.0 Hz), 4.02 (t, 2H, J=6.0 Hz), 7.12 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.82 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 170 (M+H)⁺, 187 (M+NH₄)⁺.

197e. 3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-メトキシエトキシピリジン

トリフェニルホスフィン (813 mg, 3.02 mmol) を THF (15 mL) に溶解し、0 に冷却し、DEAD (0.5 mL, 3.02 mmol) で15分間処理した。次に、197d の化合物 (300 mg, 1.78 mmol)、続いて 1-BOC-2-(S)-ピロリジンメタノール (428 mg, 2.13 mmol) を添加し、混合物をゆっくりと環境温度まで暖めた。16時間後、溶媒を蒸発させ、残さをクロマトグラフィー (シリカゲル:ヘキサン/EtOAc, 4:1) に付して表記化合物 (500 mg, 80%) を油状物を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H),
2.00-2.07 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.75 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.92 (t, 2H, J=6.0 Hz), 4.15-4.25 (m, 4H), 4.52 (m, 1H), 6.98 (br s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.85 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 353 (M+H)⁺.

40

197f. 3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジニルメトキシ)-5-エテニル-6-メチルピリジン

工程 197e からの 3-(1-BOC-2-(S)-ピロリジニルメトキシ)-5-メトキシエトキシピリジン を CH₂Cl₂ 中に含む溶液に 0 で、Et₂O 中に HCl を含む溶液を添加し、溶液を 2時間攪拌した。溶媒を除去し、残さを EtOH/Et₂O から再結晶して表記化合物 (215 mg) を得た。融点: 182 ~ 184 。

$[\alpha]_{D}^{25} +22.8^{\circ}$ (c 0.56, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 1.98 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.85 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 4.15 (m, 1H), 4.30-4.35 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 7.15 (t, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.02 (br s, 2H); MS (CI/ NH_3) m/z 253 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 279 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2.1 \text{HCl}$: C, 47.48; H, 6.77; N, 8.52. Found: C, 47.56; H, 6.83; N, 8.51.

実施例 198

5 - メトキシエトキシ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

10

198 a . 5 - メトキシエトキシ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン

実施例 197 f からの 5 - メトキシエトキシ - 3 - (2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジンに、ホルムアルデヒド (37%、8 mL) および蟻酸 (88%、4 mL) を添加し、混合物を 50% で 4 時間加熱し、室温まで冷却した。混合物を飽和 NaHCO_3 で塩基性化し、次に Et_2O で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残さをクロマトグラフィー (シリカゲル : ヘキサソ / EtOAc , 2 : 1) に付して表記化合物 (402 mg、85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.00-2.08 (m, 4H), 2.45

20

(m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.65 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.85 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 4.15 (m, 1H), 4.30-4.35 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 7.25 (t, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.02 (br s, 2H); MS (CI/ NH_3) m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

198 b . 5 - メトキシエトキシ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

工程 198 a からの 5 - メトキシエトキシ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) ピリジン (300 mg、1.12 mmol) を CH_2Cl_2 中に含むものに、0 で、 Et_2O 中 HCl 溶液を添加し、溶液を 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残さを $\text{EtOH} / \text{Et}_2\text{O}$ から再結晶して表記化合物 (225 mg、95%) を得た。融点 : 196 ~ 197 。

30

$[\alpha]_{D}^{25} +25.4^{\circ}$ (c 0.61, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 2.05-2.15 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.72 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.85 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 4.25 (m, 1H), 4.62-4.66 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.42 (t, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.15 (br s, 2H); MS (CI/ NH_3) m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2 \text{HCl}$: C, 49.56; H, 7.13; N, 8.26. Found: C, 49.68; H, 7.05; N, 8.18.

実施例 199

40

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - ベンジロキシピリジン二塩酸塩
199 a . 3 - アセトキシ - 5 - ベンジロキシピリジン

N_2 雰囲気下に - 15 に冷却された三フッ化ホウ素エーテレート (9.3 mL、75 mmol) に、 DME (100 mL) に溶解された実施例 197 b の生成物 (10 g、50 mmol) を添加した。窒化 t - ブチル (7.8 mL、65 mmol) を、温度を - 5 より低く維持する割合で添加した。- 10 で 10 分後、反応液を 5 に暖め、30 分間攪拌した。ペンタン (200 mL) を反応混合物に添加し、固形物を吸引濾過により収集し、 Et_2O で洗い、次に無水酢酸 (150 mL) に溶解した。得られる溶液を N_2 の発生が停止するまで 70 で加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残さを飽和 Na_2CO_3 (150 mL) 中に懸濁させ、 Et_2O (150 mL 2 回) で抽出した。 Et_2O 溶液を乾燥 (N

50

a₂S O₄) し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル : ヘキサン / E t O A c , 6 : 1) に付して表記化合物 (2 . 0 g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.35 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.15 (t, 1H, J=3.0 Hz), 7.35-7.42 (m, 5H), 8.15 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.30 (d, 1H, J=3.0 Hz); MS (CI/NH₃) m/z 244 (M+H)⁺, 261 (M+NH₄)⁺.

199b . 3 - ベンジロキシ - 5 - ヒドロキシピリジン

工程 199a の生成物 (2 g , 8 . 4 m m o l) を M e O H (1 5 m L) に溶解し、K₂CO₃ (6 0 0 m g , 4 . 3 4 m m o l) を添加した。出発材料を完全に消費した後、溶液を H C l (1 N) 水溶液の添加により中和した。水性混合物を E t₂O (1 5 0 m L 2 回) で抽出した。有機抽出液を乾燥 (N a₂C O₃) し濃縮した。粗生成物をヘキサンと研和して表記化合物 (1 . 3 g , 8 2 %) を白色固形物として得た。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 5.15 (s, 2H), 6.80 (t, 1H, J=3.0 Hz), 7.35-7.42 (m, 5H), 7.75 (d, 1H,

J=3.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J=3.0 Hz), 9.95 (br s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 202

(M+H)⁺, 219 (M+NH₄)⁺.

199c . 5 - ベンジロキシ - 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン

1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ (3 6 . 5 g , 0 . 1 9 5 m o l) を C H₂C l₂ (1 9 5 m L) に溶解し、N E t₃ (3 5 . 6 m L , 0 . 2 5 5 m o l) を添加し次に塩化トルエンシルホニル (4 8 . 5 g , 0 . 2 5 4 m o l) を添加した。得られる混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。N a O H の 1 0 % 溶液を迅速に添加し、混合物を 1 時間攪拌した。相分離後、水相をさらなる C H₂C l₂ で抽出し、有機相と併せ、次に N a H C O₃ 溶液およびブラインで洗った。得られる溶液を乾燥 (M g S O₄) し、濾過し、減圧下に濃縮して 1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジンメチル - p - トルエンシルホネート (6 3 . 1 g , 9 4 . 8 %) を得た。

次に、工程 199b からの 3 - ベンジロキシ - 5 - ヒドロキシピリジン (3 5 0 m g , 1 7 . 4 m m o l) を D M F (2 0 m L) 中に含むものを粉碎 K O H (1 5 4 m g , 2 . 7 4 m m o l) で処理し、8 0 ° で 3 0 分間攪拌した。この混合物に、1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジンメチル - p - トルエンシルホネート (5 8 5 m g , 1 . 7 4 m m o l) を D M F (5 m L) に溶解し、続いて 8 0 ° で 1 6 時間攪拌した。混合物を濃縮して D M F を除去し、得られる残さを水で希釈し、E t O A c (1 5 0 m L 3 回) で抽出した。有機抽出物を併せ、乾燥 (N a₂S O₄) し、濾過し、減圧下に濃縮して未精製生成物 8 0 0 m g を得た。この材料をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付して移動相としてヘキサン / E t O A c 1 0 : 1 を用いて精製し表記化合物 (5 7 5 m g , 9 0 %) を得た。

¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H), 2.26-2.30 (m, 2H), 3.90-2.94 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 5H), 8.20 (br s, 2H); MS (CI/NH₃) m/z 371 (M+H)⁺.

199d . 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - ベンジロキシピリジン二塩酸塩

199c からの化合物を 0 ° で C H₂C l₂ 中 T F A により 3 0 分間処理した。次に、揮発分を減圧下に除去した。残さを N a H C O₃ で中和し、C H₂C l₂ で抽出し、乾燥 (M g S O₄) し、濃縮した。未精製生成物を、クロマトグラフィー (シリカゲル : C H C l₃ /

MeOH/NH₄OH, 800:120:9) に付して表記化合物の遊離塩基を得、それをEt₂O中HClの飽和溶液で処理することにより表記化合物を得た。融点: 172 ~ 174。

$[\alpha]^{25}_D -6.24^\circ$ (c 0.55, MeOH); ¹H

NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.62-2.64 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 4.15 (m, 1H),

4.32 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.22 (t, 1H, J=3.0 Hz), 7.40-7.50 (m,

5H), 8.02 (br s, 2H); MS (CI/NH₃) m/z 271 (M+H)⁺. Anal. Calcd for

C₁₆H₁₈N₂O₂·2.3 HCl: C, 54.26; H, 5.78; N, 7.91. Found: C, 54.03; H, 5.99; N,

7.70.

実施例 200

5 - ベンジロキシ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

5 - ベンジロキシ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

実施例 199dからの3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - ベンジロキシピリジン (440 mg, 1.63 mmol) を EtOH (3 mL) 中に含むものに、ホルマリン (37% , 10 mL) を添加し、HOAcでpH6に調節した。シアノホウ水素化ナトリウム (125 mg, 1.96 mmol) を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水で希釈し、K₂CO₃で飽和させた。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。溶媒を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル : MeOH / CHCl₃ , 1 : 10) に付して表記化合物の遊離塩基を得、それをEt₂O中HClの飽和溶液で処理することにより塩に添加して表記化合物を得た。融点: 132 ~ 134。

$[\alpha]^{25}_D$

-9.90° (c 0.53, MeOH); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.60-2.68 (m, 2H), 3.00 (s,

3H), 3.95-4.00 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.30 (s, 2H),

7.45 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 5H), 8.18 (br s, 2H); MS (CI/NH₃) m/z 285 (M+H)⁺.

Anal. Calcd for C₁₇H₂₀N₂O₂·HCl·0.1 H₂O: C, 63.29; H, 6.62; N, 8.68. Found: C, 63.00; H, 6.62; N, 8.15.

実施例 201

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - エテニルピリジン二塩酸塩

201a . 5 - アセトキシ - 2 - クロロピリジン

5 - アミノ - 2 - クロロピリジン (110 g, 0.86 mol) を DME / CH₂Cl₂ (400 mL , 3 : 1) 中に含む溶液に、 - 10 で、三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート (232 mL , 1.88 mmol) を添加した。t - ブチルニトリル (123 mL , 1.03 mmol) を DME (100 mL) 中に含む溶液を、反応混合物が - 5 より低くなるように、15分かかってゆっくりと添加した。混合物を - 10 で10分間攪拌し、次に0 でさらに30分間攪拌した。ペントンを添加し、固形物を吸引濾過 (冷ペントン洗浄) により収集してテトラフルオロボレートジアゾニウム塩 (250 g) を得た。塩を無水酢酸500 mLに溶解し、75 に暖め (N₂発生) 、3時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、暗色残さをEt₂Oで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。水相をEt₂Oで抽出した。併せたEt₂O抽出液をブラインで洗い、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル : ヘキサン / EtOAc , 9 : 1 ~ 7 : 3) に付して表記化合物 (58 g, 60%) を白色固形物として得た。融点: 45 ~ 47。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.35 (s, 3H), 7.35 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.48 (dd, 1H, $J= 3.0, 8.5$ Hz), 8.21 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/NH_3) m/z 172, 174 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 189, 191 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

201b. 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロピリジン

工程 a からの 6 - クロロ - 3 - ヒドロキシピリジン (1.2 g, 8.8 mmol) を DMF (25 mL) 中に含むものを粉碎 KOH (791 mg, 14.1 mmol) で処理し、80 で 30 分間攪拌した。この混合物に、実施例 199c からの 1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジンメチル - p - トルエンスルホネート (3.0 mg, 8.8 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、続いて 80 で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮して DMF を除去し、得られる残さを水で希釈し、EtOAc (150 mL 3 回) で抽出した。有機抽出物を併せ、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧下に濃縮して未精製生成物 (3.12 g) を得た。この材料をクロマトグラフィー (シリカゲル : ヘキサン / EtOAc 10 : 1) により精製して表記化合物 (2.07 g, 80%) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H),

2.28-2.32 (m, 2H), 3.90-3.94 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 8.15 (m, 1H); MS (CI/NH_3) m/z 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 316

($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

20

201c. 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - エテニルピリジン

3 - (1 - BOC - 2 - (S) - ピロリジニルメトキシ) - 6 - クロロピリジン (1.8 g, 6.04 mmol) をトルエン (25 mL) 中に含むものに、ビニルトリブチル錫 (2.7 mL, 9.06 mmol) および [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) (180 mg) を添加した。16 時間加熱還流後、得られる混合物を室温まで冷却し、溶媒を除去した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル : ヘキサン / EtOAc, 10 : 1) に付して表記化合物 (1.49 g, 85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,

30

300 MHz) δ 1.40 (s, 9H), 2.25-2.30 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 5.35 (dd, 1H, $J=1.0, 12.0$ Hz), 6.05 (dd, 1H, $J=1.0, 18.0$ Hz), 6.80 (dd, 1H, $J=12.0, 18.0$ Hz), 7.20-7.26 (m, 2H), 8.35 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/NH_3) m/z 291 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 319 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

201d. 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - エテニルピリジン塩酸塩

CH_2Cl_2 中 TFA により 0 で 30 分間処理することにより、工程 201b からの化合物から保護基を除去した。次に、揮発分を減圧下に除去した。残さを NaHCO_3 で中和し、次に、 CH_2Cl_2 で抽出し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。遊離塩基を、クロマトグラフィー (シリカゲル : MeOH / CHCl_3 , 1 : 10) に付して表記化合物の遊離塩基を得、それを Et_2O 中 HCl の飽和溶液で処理することにより塩に転化して表記化合物 (87 mg, 75%) を得た。融点 : 102 ~ 104 。

40

$[\alpha]_{25}^D -14.9$ (c 0.51, MeOH);

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 2.70 (q, 2H, $J=9.0$ Hz), 3.62 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.35 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 6.05 (d, 1H, $J=18.0$ Hz), 6.80 (dd, 1H, $J=12.0, 18.0$ Hz), 7.20-7.26 (m, 2H), 8.35 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 191 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}\cdot 2.9\text{HCl}\cdot 0.1\text{EtOH}$: C, 44.75; H, 5.87; N, 9.32. Found: C, 44.87; H, 5.98; N, 9.01.

実施例 202

6 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

10

6 - エテニル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

実施例 201 d からの 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - エテニルピリジン (450 mg, 2.37 mmol) にホルマリン (37% , 10 mL) を添加し、HOAc で pH 6 に調節した。シアノホウ水素化ナトリウム (179 mg, 2.84 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、 K_2CO_3 で飽和した。混合物を、 CH_2Cl_2 で抽出 (3 回) した。有機抽出液を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル : MeOH / CHCl_3 , 1 : 10) に付して表記化合物の遊離塩基 (250 mg, 52%) を得、それを Et_2O 中 HCl の飽和溶液で処理することにより塩に転化して表記化合物 (215 mg, 95%) を得た。融点 : 105 ~ 107 。

20

$[\alpha]_{25}^D -29.6$ (c 0.56, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 2.65-

2.70 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 4.00 (q, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.50 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 6.10 (d, 1H, $J=18.0$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J=12.0, 18.0$ Hz), 7.60 (dd, 2H, $J=3.0, 9.0$ Hz), 8.30 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); MS (CI/ NH_3) m/z 205 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$: C, 50.05; H, 6.72; N, 9.73. Found: C, 50.35; H, 6.55; N, 9.37.

30

実施例 203

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - エテニル - 6 - フルオロピリジントシレート

203 a 5 - アミノ - 3 - エテニル - 2 - フルオロピリジン

5 - アミノ - 3 - プロモ - 2 - フルオロピリジン (3.25 g, 17.0 mmol) をトルエン (20 mL) 中に含む溶液に、トリブチル (ビニル) 錫 (7.64 g, 20.4 mmol) を添加し、続いてテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (Aldrich 製、0.63 g, 1.7 mmol) を添加した。反応混合物を 100 で 24 時間加熱した。溶媒を真空下に除去し、残さをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : EtOAc / ヘキサン、4 : 6) により精製して表記化合物 (2.30 g, 98%) をベージュ色固形物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300

MHz) δ 3.61 (br s, 2H), 5.44 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=3.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.52 (m, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z 139 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 156 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

203 b 5 - アセトキシ - 3 - エテニル - 2 - フルオロピリジン

前記 a からの 5 - アミノ - 2 - フルオロ - 3 - エテニルピリジン (3.00 g, 21.7 mmol) を、3 : 1 DME / CH_2Cl_2 (50 mL) 中に含む溶液に、攪拌下 - 10 で、三フッ化ホウ素エーテレート (5.60 mL, 45.6 mmol) をゆっくり添加し

50

た。t-ブチルニトリル(3.10 mL, 26.0 mmol)を、反応混合物が-5より低くなるように、15分かかって添加した。反応混合物を0まで暖め、30分間攪拌した。ペンタン(500 mL)を添加し、固体テトラフルオロボレートジアゾニウム塩を濾過により収集した。ジアゾニウム塩を無水酢酸(40 mL)に溶解し、95で2時間加熱したところ、85度でN₂発生が見られた。溶媒を蒸発させ、残さをEt₂O(250 mL)中に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄(150 mL 2回)した。併せた水相をEt₂Oで抽出(150 mL 2回)した。併せた有機相をブライン(50 mL)で洗い、乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル: EtOAc/ヘキサン, 4:6)に付して粗生成物を精製することにより所望の生成物(1.51 g, 40%)を黄色油状物として得た。

10

¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.35 (s, 3H), 5.54 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J=18.0 Hz, 2H), 6.75 (m, 1H), 7.66 (dd, J=2.0, 5.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 182

(M+H)⁺, 199 (M+NH₄)⁺.

203c 3-エテニル-2-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン

前記bからの5-アセトキシ-2-フルオロ-3-エテニルピリジン(1.40 g, 7.70 mmol)を、MeOH(50 mL)中に含む溶液に、攪拌下、K₂CO₃を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さをEt₂O(100 mL)および水(100 mL)で希釈した。相を分離し、水相を1NのHCl水溶液の添加により中和(pH=7)し、Et₂Oで抽出(100 mL 2回)した。併せたエーテル抽出液をブライン(50 mL)で洗い、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル: EtOAc/ヘキサン, 4:6)に付して粗生成物を精製することにより所望の物質(0.81 g, 76%)を淡白色油状物として得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.50 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.87 (d, J=17.5 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.72 (dd, J=3.0, 5.0 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H); MS (CI/NH₃)

m/z 140 (M+H)⁺, 157 (M+NH₄)⁺.

203d 3-(1-BOC-2-(S)-アゼチジルメトキシ)-5-エテニル-6-フルオロピリジン

30

2-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-エテニルピリジン(0.60 g, 4.3 mmol)をDMF(10 mL)中に含む溶液に、粉碎水酸化カリウム(0.36 g, 6.5 mmol)を添加し、混合物をKOHが溶解するまで室温で1.5時間攪拌した。次に、1-BOC-2-(S)-アゼチジンメチル-p-トルエンシルホネート(1.96 g, 4.3 mmol)を添加し、反応混合物を80で18時間攪拌した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(30 mL 3回)で抽出した。併せた有機抽出物をブライン(25 mL)で洗い、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; CH₂Cl₂/MeOH 98:2)に付して所望の物質を黄色油状物(1.44 g, >100%)として得た。

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.45 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 3.0, 7.5 Hz, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 5.49 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J=17.5 Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.76 (m, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 309 (M+H)⁺, 326 (M+NH₄)⁺.

203e 3-(2-(S)-アゼチジルメトキシ)-5-エテニル-6-フルオロピリジントシレート

前記dからの結合生成物(1.44 g, 4.7 mmol)の溶液を乾燥CH₂Cl₂(10 mL)に溶解し、0に冷却した。トリフルオロ酢酸(10 mL)をゆっくり添加し、反応液を0で1時間攪拌した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)中に注意深く注ぎ、EtOAcで抽出(30 mL 3回)した。併せた有機抽出液を、ブライン

50

(25 mL) で洗い、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル: MeOH / CH₂Cl₂, 1:9、次に CHCl₃ / MeOH / NH₄OH 80:20:1) に付して所望の物質 (0.37 g、41%) を黄色油状物として得た。油状物を EtOH に溶解し、0 に冷却し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.34 g、1.8 mmol) を添加した。0 で30分間攪拌後、溶媒を蒸発させ、残さを Et₂O で研和して淡黄色固形物 (0.30 g、単離遊離アミンが48%) を得た。融点: 251 ~ 253 。

$[\alpha]_D^{25} +2.8$

(c 0.4, MeOH); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.38 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 3.93 (br m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 5.60 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J=16.5 Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.87 (m, 2H), 8.86 (br s, 2H); MS (CI/NH₃) m/z 209 (M+H)⁺, 226 (M+NH₄)⁺; Anal. Calcd for C₁₁H₁₃FN₂O•1.3 TsOH: C, 56.61; H, 5.90; N, 6.67. Found: C, 56.23; H, 5.68; N, 6.28.

10

実施例 204

5 - エテニル - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジルメトキシ) ピリジン

5 - エテニル - 6 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジルメトキシ) ピリジン

20

前記実施例 203 から得られた化合物 (0.17 g、0.5 mmol) を 37% ホルムアルデヒド (10 mL) 中に含む溶液に、攪拌下、シアノホウ水素化ナトリウム (0.04 g、0.6 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5.0 mL) で希釈し、15 分間攪拌し、EtOAc で抽出 (25 mL 4 回) した。併せた有機抽出液をブライン (20 mL) で洗い、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を蒸発させた。粗物質を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル: MeOH / CH₂Cl₂, 1:9、次に CHCl₃ / MeOH / NH₄OH, 80:20:1) に付して所望の物質 (0.05 g、45%) を黄色油状物として得た。油状物を、EtOH に溶解し、0 に冷却し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.04 g、0.2 mmol) を添加した。0 で20分間攪拌後、溶媒を蒸発させ、残さを Et₂O で研和して淡黄色固形物 (0.04 g、40%) を得た。融点: 156 ~ 158 。

30

$[\alpha]_D^{23} +14.5$ (c 0.5, MeOH); ¹H NMR

(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.28 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 5.60 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.89 (m, 2H), 9.85 (br s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 223 (M+H)⁺; Anal. Calcd for C₁₂H₁₅FN₂O•1.3 TsOH•0.5 H₂O: C, 55.68; H, 5.85; N, 6.15. Found: C, 55.45; H, 6.03; N, 6.29.

40

実施例 205

5 - アセトアミドメチル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩
205 a 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - シアノピリジン

実施例 54b からの 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 5 - ブロモピリジン (1.76 g、5.10 mmol) を、実施例 92a の手順に従って、表記化合物に収率 86% で転化した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.21-2.42 (m, 2H), 3.83-3.94 (m, 2H), 4.11 (dd, $J=3.0, 10.5$ Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

205b 5 - アミノメチル - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ)
ピリジン

工程 205a の生成物 (0.81 g, 2.80 mmol) を、実施例 92b の手順に従って、表記化合物に収率 43% で還元した。

$^1\text{H NMR}$

10

(CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.28-2.42 (m, 2H), 3.88 (t, $J=7.0$ Hz, 4H), 4.16 (dd, $J=3.0, 10.0$ Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.21 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.23 (d, $J=2.5$ Hz, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 294 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

205c 5 - アセトアミドメチル - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ)
ピリジン

工程 205b からの生成物 (0.35 g, 1.20 mmol) をピリジン (3 mL) 中に含むものを、無水酢酸 (0.13 g, 1.30 mmol) で処理した。1 時間後、溶媒を蒸発させ、残さをクロマトグラフィー (シリカゲル : MeOH / CH_2Cl_2 , 1 : 9) に付して表記化合物 (0.28 g, 71%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 2.10-2.23 (m, 2H), 3.91 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.15 (dd, $J=3.0, 10.0$ Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.42 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.52 (m, 1H), 7.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 336 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

205d 5 - アセトアミドメチル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ)
ピリジン二塩酸塩

工程 205c からの生成物 (0.28 g, 0.90 mmol) を実施例 20b の手順に従って、脱保護し、遊離塩基として収率 97% で単離した。遊離塩基を、 Et_2O 中 CHCl_3 を過剰に用いて二塩酸塩に転化して表記化合物を得た。

30

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +10.7$ (c 0.3, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 2.04 (s, 3H), 2.65 (dd, $J=8.5, 17.0$ Hz, 2H), 4.01-4.21 (m, 2H), 4.43-4.47 (m, 4H), 4.96 (m, 1H), 7.76 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.38 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2.9 \text{HCl}$: C, 42.26; H, 5.88; N, 12.32. Found: C, 42.58; H, 6.21; N, 11.98.

実施例 206

5 - アセトアミドメチル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロピリジン二塩酸塩

40

206a 5 - アセトアミドメチル - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロピリジン

実施例 92b からの 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロピリジン (0.19 g, 0.60 mmol) を、無水酢酸で処理し、実施例 205c の手順に従ってさらに処理して表記化合物を収率 76% で得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 2.10-2.19 (m, 2H), 3.85 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.10 (dd, $J=3.0, 10.5$ Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.42-4.57 (m, 3H), 7.38 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 370 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50

206b 5 - アセトアミドメチル - 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロピリジン

実施例 206b からの生成物 (0.15 g、0.40 mmol) を、実施例 20b の手順に従って、脱保護し、遊離塩基として収率 96% で単離し、続いて、HCl / Et₂O を過剰に用いて二塩酸塩に転化した。

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +10.0 \text{ (c 0.2,}$$

MeOH); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.10 (s, 3H), 2.65 (q, J=9.0, 17.0 Hz, 2H), 4.03-4.21 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 4H), 4.92 (m, 1H), 7.43 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 270 (M+H)⁺. Anal. Calcd for

C₁₂H₁₆ClN₃O₂·1.7 HCl·0.1 Et₂O: C, 43.92; H, 5.56; N, 12.39. Found: C, 43.96; H, 5.37; N, 12.06.

10

実施例 207

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (N - メトキシカルボニルアミノ) メチルピリジン塩酸塩

207a 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (N - メトキシカルボニルアミノ) メチルピリジン

実施例 92b からの 5 - アミノメチル - 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロピリジン (0.23 g、0.70 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) 中に含むものを 0 で、NEt₃ (0.2 mL、1.40 mmol) およびクロロ蟻酸メチル (0.061 mL、0.08 mmol) で処理した。混合物を室温まで暖め 1 時間攪拌した。揮発性分を蒸発させ、残さをクロマトグラフィー (シリカゲル : MeOH / CH₂Cl₂, 1 : 19) に付して表記化合物 (0.22 g、82%) を黄色油状物として得た。

20

¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.28-2.35 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.89 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.10 (dd, J=3.0, 10.0 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.40 (d, J=6.5 Hz, 2H), 4.54 (m, 1H), 7.35 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 386 (M+H)⁺.

30

207b 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (N - メトキシカルボニルアミノ) メチルピリジン塩酸塩

実施例 207a からの生成物 (0.20 g、0.50 mmol) を、実施例 20b の手順に従って、脱保護し、遊離塩基として収率 54% で単離し、続いて、HCl / Et₂O により一塩酸塩に転化した。

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +21.87 \text{ (c 0.5,}$$

MeOH); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.68 (q, J=8.5 Hz, 16.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.04-4.21 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.43 (d, J=4.5 Hz, 2H), 4.86 (m, 1H), 7.53 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 286 (M+H)⁺. Anal.

40

Calcd for C₁₂H₁₆ClN₃O₃·1.1 HCl·0.4 H₂O: C, 43.28; H, 5.42; N, 12.62. Found: C, 43.53; H, 5.16; N, 12.14.

実施例 208

5 - アセトアミドメチル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

206b からの遊離塩基 (0.10 g、0.40 mmol) を H₂O (3 mL) 中に含む溶液に、ホルマリン (37%、0.5 mL) および HOAc (0.5 mL)、続いてシアノノウ水素化ナトリウム (0.07 g、1.10 mmol) を添加した。混合物を 0.7

50

5時間攪拌し、15% NaOHで処理し、 CH_2Cl_2 で抽出した。抽出液を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{OH}$, 1:9~0.1) に付して遊離塩基 (0.052 g、49%) を得、それを $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ により塩酸塩に転化した。

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +21.8 \text{ (c 0.7,}$$

MeOH); $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 2.05-2.11 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.38-3.59 (m, 2H), 3.98-4.14 (m, 2H), 4.46 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.36 (d,

$J=2.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 284 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. 10

Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 1.4 \text{ HCl} \cdot 0.9 \text{ H}_2\text{O}$: C, 44.48; H, 6.09; N, 11.97. Found: C, 44.74; H, 6.43; N, 11.63.

実施例 209

5 - アセトアミドメチル - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン二塩酸塩

205 d からの遊離塩基 (0.21 g、0.70 mmol) を実施例 208 の手順に従って表記化合物に収率 70% で転化

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +10.0$ (c 0.2, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 2.02-2.10 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.98-4.10 (m, 2H), 4.39-4.50 (m, 2H), 7.20 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 250 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2.3 \text{ HCl} \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 46.61; H, 6.47; N, 12.54. Found: C, 46.87; H, 6.82; N, 12.20. 20

実施例 210

6 - クロロ - 5 - (N - メトキシカルボニルアミノ) メチル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) ピリジン塩酸塩

207 b からの遊離塩基 (0.04 g、0.10 mmol) を実施例 208 の手順に従って表記化合物に収率 43% で転化した。 30

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +22.1$ (c 0.6, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 2.65 (q, $J=9.0$, 18.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.98-4.25 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.42-4.48 (m, 3H), 7.53 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 300 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.3 \text{ H}_2\text{O}$: C, 43.42; H, 6.05; N, 11.68. Found: C, 43.78; H, 5.85; N, 11.06.

実施例 211

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - クロロアセトアミドメチルピリジン塩酸塩 40

211 a . 3 - (1 - BOC - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - クロロアセトアミドメチルピリジン

実施例 207 a の手順に従い、クロロ蟻酸メチルの代わりに塩化クロロアセチルを用いて、表記化合物 (0.34 g、94%) を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.27-2.35 (m, 2H), 3.90 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.11-4.15 (m, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.45-4.90 (m, 3H), 7.33 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); MS (Cl/NH_3) m/z 404 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. 50

2 1 1 b . 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - クロロアセ
トアミドメチルピリジン塩酸塩

実施例 2 1 1 a の生成物 (0 . 3 4 g 、 0 . 8 0 m m o l) を実施例 2 0 b の手順に従って脱保護し、遊離塩基として収率 3 7 % で単離し、続いて、H C l / E t ₂ O により一塩酸塩に転化した。

$$[\alpha]_D^{23} +16.82 (c 0.3,$$

MeOH); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.72 (q, J=8.5, 16.5 Hz, 2H), 4.07-4.43 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 4.48 (d, J=4.5 Hz, 2H), 4.81 (m, 1H), 7.53 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 304 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₂H₁₅Cl₂N₃O₂·HCl: C, 42.31; H, 4.73; N, 12.33. Found: C, 42.34; H, 5.00; N, 12.25.

10

実施例 2 1 2

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (N - 3 - ニトロベンゾ
イルアミノ) メチルピリジン二塩酸塩

2 1 2 a . 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 -
- (N - 3 - ニトロベンゾイルアミノ) メチルピリジン

実施例 2 0 7 a の手順に従い、クロロ蟻酸メチルの代わりに塩化 3 - ニトロベンゾイルを用いて、表記化合物 (0 . 1 8 g 、 7 6 %) を調製した。

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.26-2.33 (m, 2H), 3.85 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.00 (dd, J=3.0, 10.0 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.40 (d, J=6.5 Hz, 2H), 4.51 (m, 1H), 7.35 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J=2.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 477 (M+H)⁺.

2 1 2 b . 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (N - 3 -
ニトロベンゾイルアミノ) メチルピリジン塩酸塩

実施例 2 1 2 a の生成物 (0 . 1 8 g 、 0 . 4 0 m m o l) を実施例 2 0 b の手順に従って脱保護し、遊離塩基として収率 3 7 % で単離し、続いて、過剰の H C l / E t ₂ O により二塩酸塩に転化した。

30

¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.62-2.71 (q, J=8.5, 17.0 Hz, 2H), 4.01-4.18 (m, 2H), 4.41 (d, J=4.0 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 7.57 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.78 (t, J=3.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.61 (t, J=2.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 377 (M+H)⁺. Anal. Calcd for C₁₇H₁₇ClN₄O₄·2 HCl·H₂O: C, 43.65; H, 4.53; N, 11.98. Found: C, 43.97; H, 4.54; N, 11.53.

40

実施例 2 1 3

3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (N - 2 - フロイルアミ
ノ) メチルピリジン

2 1 3 a . 3 - (1 - B O C - 2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 -
- (N - 2 - フロイルアミノ) メチルピリジン

実施例 2 0 7 a の手順に従い、クロロ蟻酸メチルの代わりに塩化 2 - フロイルを用いて、表記化合物 (0 . 2 0 g 、 7 4 %) を調製した。

¹H

NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H), 2.28-2.38 (m, 2H), 3.88 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.12 (dd, J=3.0, 10.0 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.63 (d, J=6.5 Hz, 2H), 6.53 (dd, J=1.5, 6.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=1.0, 3.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.02 (d, 3.0 Hz, 1H); MS (Cl/NH₃) m/z 422 (M+H)⁺.

213b . 3 - (2 - (S) - アゼチジニルメトキシ) - 6 - クロロ - 5 - (N - 2 - フロイルアミノ) メチルピリジン塩酸塩

実施例 213a の生成物 (0 . 20 g、0 . 50 mmol) を実施例 20b の手順に従って脱保護し、遊離塩基として収率 64% で単離し、続いて、過剰の HCl / Et₂O により塩酸塩に転化した。

10

[α]_D²³ +21.67 (c 0.7, MeOH); ¹H

NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.66 (dd, J=8.5, 16.5 Hz, 2H), 4.02-4.17 (m, 2H), 4.42 (d, J=4.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 6.68 (dd, J=1.5, 5.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=1.0, 3.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5 Hz, 1H); MS (Cl/NH₃) m/z 322 (M+H)⁺. Anal. Calcd for

C₁₅H₁₆ClN₃O₃•1.2 HCl•0.2 H₂O: C, 48.81; H, 4.81; N, 11.38. Found: C, 48.70; H, 4.76; N, 11.03.

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)		A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/497 (2006.01)		A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/501 (2006.01)		A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 401/14 (2006.01)		C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 409/14 (2006.01)		C 0 7 D 409/14

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 リン, ナン ホーン

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 0、マンデレイン、ナイツブリッジ・2 2 0

(72)発明者 ホ, ユン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・0 2 1 2 1、サン・デイエゴ、ジエニシー・アベニュー・9 6 0 5、ナンバー・エイチ・2

(72)発明者 ホラデイ, マーク・ダブリユ

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティビル、ソーンアツプル・レイン・4 1 5

(72)発明者 ライザー, キース

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 7 3、ラウンド・レイク・パーク、ウオータービュー・ドライブ・8 6 2

(72)発明者 リー, イーホン

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 0、グレイズレイク、タルボット・レイン・1 0 2 0

(72)発明者 バイ, ハオ

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 3 1、グレイズレイク、イースト・ファウン・レイン・3 2 7

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第9 4 / 0 0 8 9 9 2 (WO, A 1)

国際公開第9 6 / 0 1 5 1 2 3 (WO, A 1)

特表2 0 0 0 - 5 0 9 0 1 1 (JP, A)

特開平0 6 - 0 7 2 8 7 2 (JP, A)

特開平0 6 - 0 2 4 9 8 4 (JP, A)

特開昭6 4 - 0 7 9 1 5 1 (JP, A)

米国特許第0 5 4 7 2 9 5 8 (US, A)

C. W. Thornber, Isosterism and Molecular Modification in Drug Design, Chemical Society Reviews, 1 9 7 9 年, Vol.8, No.4, Pages 563-580

J. Med. Chem., 1 9 9 6 年, Vol.39, No.4, pp.817-825

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D401/12 - 401/14

C07D405/14

C07D409/14

A61K 31/4427 - 31/506

CA/REGISTRY(STN)