

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-526816

(P2005-526816A)

(43) 公表日 平成17年9月8日(2005.9.8)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 471/04
A61K 31/4545
A61P 11/06
A61P 17/00
A61P 27/02

F I

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z
 C O 7 D 471/04 C S P
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 17/00

テーマコード (参考)

4 C O 6 5
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-580332 (P2003-580332)
 (86) (22) 出願日 平成15年4月1日 (2003.4.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年11月18日 (2004.11.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/003377
 (87) 国際公開番号 W02003/082867
 (87) 国際公開日 平成15年10月9日 (2003.10.9)
 (31) 優先権主張番号 P200200753
 (32) 優先日 平成14年4月1日 (2002.4.1)
 (33) 優先権主張国 スペイン (ES)

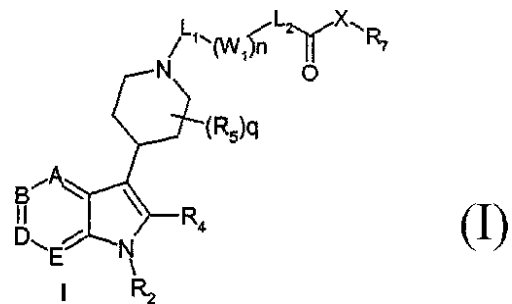
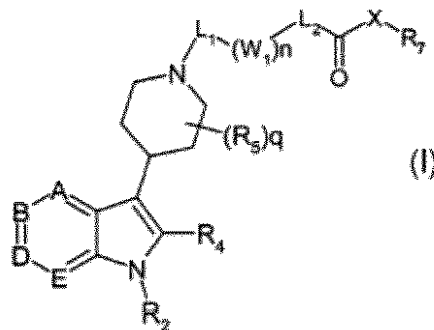
(71) 出願人 598032139
 アルミラル プロデスファルマ ソシエダ
 ッド アノニマ
 ALMIRALL-PRODESFARM
 A SOSIEDAD ANONIMA
 スペイン、エー08022バルセロナ、ロ
 ンダ・デル・ヘネラル・ミトレ151番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ヒスタミン薬および抗アレルギー薬としてのアザインドリルピペリジン誘導体

(57) 【要約】

【化1】



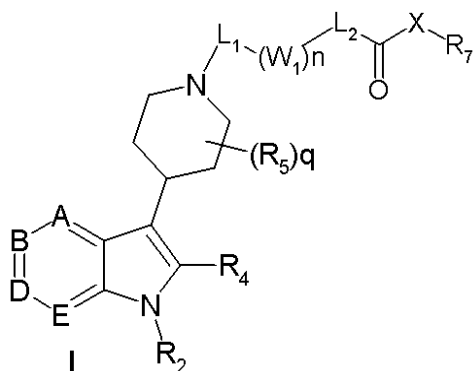
本発明は一般式(I)を有するH₁ ヒスタミン受容体の新規な有効かつ選択的なアンタゴニスト、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、および治療におけるそれらの使用を対象とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

〔式中、

A、B、DおよびEは各々独立に窒素原子または $-CR_1-$ 基を表し（ただし、A、B、DまたはEのうち少なくとも1つは窒素原子である）；

R_1 は水素もしくはハロゲン原子、またはヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノもしくはアシルアミノ基を表し、これらの基の炭化水素鎖はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アルキルチオ、アシルアミノ、フェニル、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびヒドロキシカルボニル基から選択される1以上のさらなる置換基により所望により置換されていてもよく；

20

R_2 は水素原子または式 $L_3-(W_2)_p$ の基を表し；

L_1 、 L_2 および L_3 は各々独立に一重結合、または1～10個の炭素原子を有し、所望により $-S-$ 、 $-O-$ または $-NR_3-$ （これらは対応する数の非隣接炭素原子に取って代わり、 R_3 は水素またはアルキル基から選択される）から独立に選択される1～3個の基を含む非環式、直鎖または分枝、飽和または不飽和炭化水素鎖を表し；この炭化水素鎖はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アシルアミノ、フェニル、アルコキシカルボニルおよびヒドロキシカルボニル基から選択される1以上の置換基により所望により置換されていてもよく；

30

R_4 および R_5 は各々独立に水素もしくはハロゲン原子、ヒドロキシ基、またはアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルもしくはフェニル基の1つから選択される基（ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アルキルチオ、アシルアミノ、フェニル、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびヒドロキシカルボニル基から選択される1以上の置換基により所望により置換されていてもよい）を表し；

Xは $-O-$ または $-NR_6-$ を表し；

R_6 および R_7 は各々独立に水素原子、式 $-(CH_2)_m-W_3$ の基、またはアルキル、アルケニルもしくはアルキニル基から選択される基（ $-(CH_2)_m-W_3$ 、 $-O-(CH_2)_m-W_3$ 、 $-S-(CH_2)_m-W_3$ 、 $-NR_3-(CH_2)_m-W_3$ 、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、およびジアルキルアミノから選択される1以上の置換基により所望により置換されていてもよい）を表し；このアルコキシ、アルキルチオ、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノ置換基のアルキル鎖は $-(CH_2)_m-W_3$ 、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノ基から選択される1以上の置換基により所望により置換されていてもよく；

40

W_1 、 W_2 および W_3 は各々独立に、N、OおよびSから選択される0～4個のヘテロ原子を含む3～7員の芳香環または非芳香族環式基を表し、これはN、OおよびSから選択される0～4個のヘテロ原子を含む別の3～7員の芳香環または非芳香族環式基と所望により縮合していてもよく；これらの環式基はハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルキレンジオキシ、アルコ

50

キシ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、カルバモイル、およびアルキルカルバモイル基から選択される1以上の置換基により所望により置換されていてもよく；これらの置換基の炭化水素鎖および環状部分は所望によりハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アルキルチオ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルコキシ、フェニル、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびヒドロキシカルボニル基から選択される1以上のさらなる置換基により置換されていてもよく；

mは0～4の整数であり；

nおよびpは独立に0または1であり；

qは1～9の整数である]

の化合物ならびにそのN-オキシドおよび医薬上許容される塩（ただし、式Iの化合物は4-(5-アミノ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-ペペリジン-1-カルボン酸のtert-ブチルエステルではない）。

【請求項2】

A、B、DまたはEのうち1つまたは2つだけが窒素原子である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

DまたはEのうち少なくとも1つだけが窒素原子である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

A、B、DまたはEのうち2つだけが窒素原子であり、その窒素原子がAとDの位置か、またはBとEの位置にある、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

R₁が各々独立に水素もしくはハロゲン原子、またはアルキルもしくはアルコキシ基から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R₁が水素、塩素、フッ素またはメトキシである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

L₁、L₂およびL₃が各々独立に一重結合、またはアルキル、オキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキルもしくはアルコキシアルキル基を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

L₁がアルキル、オキシアルキル、アミノアルキルまたはチオアルキル基であり、L₂が一重結合またはアルキル基であり、L₃が一重結合またはアルキル、オキシアルキルもしくはアルコキシアルキル基である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

L₁がメチル、エチル、n-プロピル、オキシエチル、オキシプロピル、アミノエチルまたはチオエチルであり、L₂が一重結合、メチルまたはエチルであり、L₃が一重結合、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、オキシエチル、メトキシエチルまたはエトキシエチルである、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

W₁が芳香族単環式基（ハロゲン原子、アルキルまたはアルコキシ基から選択される1以上の置換基により所望により置換されていてもよい）である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

W₁がフェニル、フラニルまたはチエニル基であり、フッ素、塩素、臭素、メチルまたはメトキシから選択される1以上の置換基により所望により置換されていてもよい、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

nが0である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

10

20

30

40

50

W₂がシクロアルキル基、フェニル基、または5もしくは6員のヘテロシクリル基であり、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシから選択される1以上の置換基により所望により置換されていてもよい、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

W₂がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、オキセタニルまたはジオキサニルから選択される環式基であり、フッ素、塩素、臭素、メチル、エチルまたはメトキシから選択される1以上の置換基により所望により置換されていてもよい、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

10

pが0であるか、またはR₂が水素である、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

R₄およびR₅が各々独立に水素もしくはハロゲン原子、C₁-C₄アルキル基またはフェニル基（ハロゲン、アルキルまたはアルコキシから選択される1以上の置換基により所望により置換されていてもよい）を表す、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

R₄およびR₅が双方とも水素である、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

Xが-0-であり、R₇が水素、アルキルまたは-(CH₂)_n-フェニル基（ここで、nは0または1である）である、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項19】

R₇が水素、メチル、エチル、tert-ブチル、フェニルまたはベンジルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

Xが-N-R₆であり、R₆およびR₇が独立に水素、アルキルまたは-(CH₂)_n-フェニル基（ここで、nは0または1である）である、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

R₆およびR₇が独立に水素、メチル、エチル、tert-ブチル、フェニルまたはベンジルである、請求項20に記載の化合物。

30

【請求項22】

3- {4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルメチル} 安息香酸、

3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イルメチル]安息香酸、

2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]エトキシ} 安息香酸、

3- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルメチル} 安息香酸、

5- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸、

40

2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルエトキシ} 安息香酸、

5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸、

2- {2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸

3-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、

5-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル

50

メチル]-2メトキシ-安息香酸、

2- {2-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸、

3-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、

2-メトキシ-5-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、

2- {2-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸、

3-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、 10

2-メトキシ-5-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、

2-(2- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸、

3- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸、

5- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸、

2-(2- {4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸、 20

2-メトキシ-5- {4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸、

2,4-ジメトキシ-3- {4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸、

2-メトキシ-6-(2- {4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸、

5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸、

2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸、 30

3-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、

2- {2-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸、

3-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、

5-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸

2- {2-[4-(1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸、 40

3-[4-(1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、

5-[4-(1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸、

2-(2- {4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸、

4- {4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -酪酸、

(2- {4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1- 50

イル} -エトキシ)-酢酸、

2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-4-メトキシ安息香酸、

2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-3-メトキシ安息香酸、

4-クロロ-2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸、

5-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-フルオロ安息香酸、

3-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸、 10

3-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2,4-ジメトキシ安息香酸、

2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-6-メトキシ安息香酸、

2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ安息香酸、

4-クロロ-2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸、

2-フルオロ-5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、 20

2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -3-メトキシ安息香酸、

3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸、

3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2,4-ジメトキシ安息香酸、

2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -6-メトキシ安息香酸、

2-{2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ安息香酸、 30

2-{2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -3-メトキシ安息香酸、

4-クロロ-2-{2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸、

2-フルオロ-5-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、

2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-3-メトキシ安息香酸、

2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-4-メトキシ安息香酸、 40

4-クロロ-2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸、

5-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-フルオロ安息香酸、

3-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸、

3-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2,4-ジメトキシ安息香酸、

2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] 50

- ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-6-メトキシ安息香酸、
 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-4-メトキシ安息香酸、
 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-3-メトキシ安息香酸、
 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-4-クロロ安息香酸、
 5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-フルオロ安息香酸、
 3-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸、 10
 3-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2,4-ジメトキシ安息香酸、
 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-6-メトキシ安息香酸、
 2- {2-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸、
 4-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-酪酸、
 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸、 20
 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-3-メトキシ安息香酸、
 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-4-メトキシ安息香酸、
 4-クロロ-2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸、
 5- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-メトキシ安息香酸、
 4-ブromo-3- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸、 30
 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-4-メトキシ安息香酸、
 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸、
 5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸、
 3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸、
 4-クロロ-2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸、 40
 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸、
 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-3メトキシ-安息香酸、
 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-4メトキシ-安息香酸、
 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-4-クロロ安息香酸、
 5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メ 50

トキシ安息香酸、

4-ブromo-3-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、

3-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、

5-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-メトキシ安息香酸、

2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸、

2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-3-メトキシ安息香酸、 10

2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-4-メトキシ安息香酸、

4-クロロ-2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸、

(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-酢酸、

2-{2-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸、

2-{2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸、 20

5-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸、

4-メトキシ-2-{2-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸、

2-メトキシ-5-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸、

2-(2-{4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸、

2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-7-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸 30

3-{4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルメチル}安息香酸エチルエステル、

3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イルメチル]安息香酸メチルエステル、

2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]エトキシ}安息香酸メチルエステル、

3-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルメチル}安息香酸メチルエステル、

5-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸エチルエステル、 40

2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルエトキシ}安息香酸メチルエステル、

5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸エチルエステル、

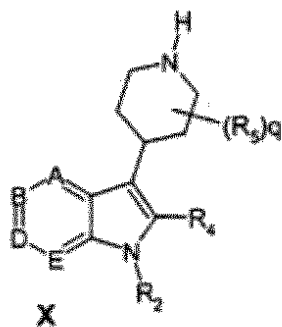
2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸メチルエステル、

5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸エチルエステル、

2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1- 50

- イル} -エトキシ)-4-メトキシ安息香酸メチルエステル、
 2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸メチルエステル、
 2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ-安息香酸メチルエステル、
 2-{2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸メチルエステル、
 5-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸エチルエステル、
 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、
 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、
 4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、
 4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、
 4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、
 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、
 4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、
 4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、
 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、
 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、
 4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、
 4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、
 4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、
 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、
 4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル、
 4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル
- の1つである、請求項1に記載の化合物。
- 【請求項23】
- 請求項1～22のいずれか一項で定義された式Iの化合物を製造する方法であって、式X

【化 2】

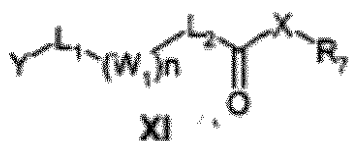


10

[式中、A、B、D、E、R₂、R₄、R₅およびqが請求項1～22のいずれか一項で定義された通りである]

の化合物を一般式XI

【化 3】



20

[式中、L₁、L₂、W₁、n、XおよびR₇は請求項1～22のいずれか一項で定義された通りであり、Yは塩素もしくは臭素原子またはメタンスルホネート、p-トルエンスルホネートもしくはベンゼンスルホネート基などの脱離基である]

の反応性中間体でアルキル化することを含む方法。

【請求項 2 4】

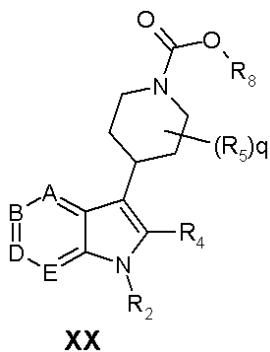
Xが酸素であり、R₇が水素であり、A、B、D、E、L₁、L₂、R₂、R₄、R₅、q、W₁およびnが請求項23で定義された通りである式Iの化合物をさらに得るための請求項23に記載の方法であって、R₇が請求項1で定義された通りである、対応する式Iの化合物の加水分解を含む方法。

30

【請求項 2 5】

式Xの化合物が式XX

【化 4】



40

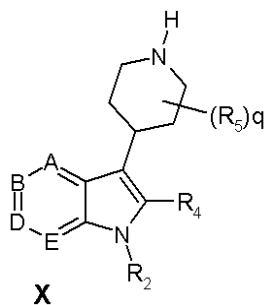
[式中、A、B、D、E、R₂、R₄、R₅およびqは請求項1～24のいずれか一項で定義された通りであり、R₈はエチルまたはtert-ブチル基を表す]

の化合物の脱保護により得られる、請求項23に記載の方法。

【請求項 2 6】

式X

【化 5】



【式中、A、B、D、E、R₂、R₄、R₅およびqは請求項1～25のいずれか一項で定義された通りであり、ただし、

Aが窒素原子であり、Bが-CR₁-基であり、DおよびEが双方ともに-CH-であり、かつ、R₂、R₄およびR₅が全て水素であるならば、R₁はアシルアミノ基ではあり得ない]の化合物。

【請求項27】

H₁ヒスタミン受容体の拮抗作用により改善し得る病態または疾病の処置に用いるための、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項28】

請求項1～22のいずれか一項で定義された化合物を医薬上許容される希釈剤または担体と混合して含む、医薬組成物。

【請求項29】

H₁ヒスタミン受容体の拮抗作用により改善し得る病態または疾病の処置のための薬剤の製造における、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項30】

前記病態または疾病が気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、皮膚炎、蕁麻疹または他のいずれかのアレルギー性疾患である、請求項29に記載の使用。

【請求項31】

H₁ヒスタミン受容体の拮抗作用により改善し得る病態または疾病を罹患している被験体を処置する方法であって、請求項1～22のいずれか一項で定義された有効量の化合物を被験体に投与することを含む方法。

【請求項32】

前記病態または疾病が気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、皮膚炎、蕁麻疹または他のいずれかのアレルギー性疾患である、請求項31に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は新規なアザインドリルピペリジン化合物およびその医薬上許容される塩に関する。これらの化合物はH₁ヒスタミン受容体のアンタゴニストであり、従って、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、皮膚炎、蕁麻疹および他のアレルギー性疾患の処置に有用である。

【0002】

市販されているほとんどの抗ヒスタミン薬は、それらの血液脳関門を通過する能力により催眠作用や鎮静作用などの有害な副作用を生じる。インドリルピペリジンコアを含む抗ヒスタミン薬はEP 224919およびW0 0075130に開示されている。今では、インドリル部分の6員環の1以上の炭素原子を対応する数の窒素原子により置換すれば、血液脳関門を通過する化合物の能力が劇的に低下して副作用の発生がなくなることが分かっている。

【0003】

よって、本発明は、抗ヒスタミン性および抗アレルギー性が向上し、かつ、鎮静および心血管性の副作用の発生が少なくなったある種の新規なアザインドリルピペリジン化合物を提供する。一般構造の異なるアザインドリルピペリジンがセロトニンアゴニストとして

10

20

30

40

50

EP 842934に開示されている。

【0004】

本発明のさらなる目的は、該化合物を製造する方法；有効量の該化合物を含む医薬組成物；アレルギー性疾患など、 H_1 ヒスタミン受容体の拮抗作用によって改善し得る疾病の処置のための薬剤の製造における該化合物の使用；および本発明の化合物を処置を必要とする被験体に投与することを含む、アレルギー性疾患など、 H_1 ヒスタミン受容体の拮抗作用によって改善し得る疾病の処置方法を提供することである。

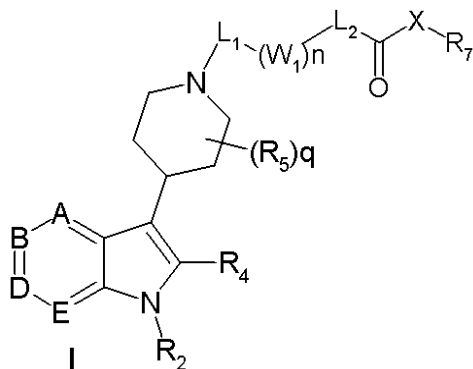
【0005】

本発明によれば、

一般式 I

10

【化1】



20

[式中、

A、B、DおよびEは各々独立に窒素原子または $-CR_1-$ 基を表し（ただし、A、B、DまたはEのうち少なくとも1つは窒素原子である）；

R_1 は水素もしくはハロゲン原子、またはヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノもしくはアシルアミノ基を表し、これらの基の炭化水素鎖はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アルキルチオ、アシルアミノ、フェニル、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびヒドロキシカルボニル基から選択される1以上の、例えば1、2、3または4個のさらなる置換基により所望により置換

30

されている；

R_2 は水素原子または式 $L_3-(W_2)_p$ の基を表し；

L_1 、 L_2 および L_3 は各々独立に一重結合、または1～10個の炭素原子を有し、所望により $-S-$ 、 $-O-$ または $-NR_3-$ （これらは対応する数の非隣接炭素原子に取って代わり、 R_3 は水素またはアルキル基から選択される）から独立に選択される1～3個の基を含む非環式、直鎖または分枝、飽和または不飽和炭化水素鎖を表し；この炭化水素鎖はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アシルアミノ、フェニル、アルコキシカルボニルおよびヒドロキシカルボニル基から選択される1以上の、例えば1、2、3または4個の置換基により所望により置換されていてもよく；

R_4 および R_5 は各々独立に水素もしくはハロゲン原子、ヒドロキシ基、またはアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルもしくはフェニル基の1つから選択される基（ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アルキルチオ、アシルアミノ、フェニル、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびヒドロキシカルボニル基から選択される1以上の、例えば1、2、3または4個の置換基により所望により置換されていてもよい）を表し；

40

Xは $-O-$ または $-NR_6-$ を表し；

R_6 および R_7 は各々独立に水素原子、式 $-(CH_2)_m-W_3$ の基、またはアルキル、アルケニルもしくはアルキニル基から選択される基（ $-(CH_2)_m-W_3$ 、 $-O-(CH_2)_m-W_3$ 、 $-S-(CH_2)_m-W_3$ 、 $-NR_3-(CH_2)_m-W_3$ 、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、およびジアルキルアミノから選択される1以上の、例えば1、2、3また

50

は4個の置換基により所望により置換されていてもよい)を表し;このアルコキシ、アルキルチオ、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノ置換基のアルキル鎖は $-(CH_2)_m-W_3$ 、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノ基から選択される1以上の、例えば1、2、3または4個のさらなる置換基により所望により置換されていてもよく;

W_1 、 W_2 および W_3 は各々独立に、N、OおよびSから選択される0~4個のヘテロ原子を含む3~7員の芳香環または非芳香族環式基を表し、これはN、OおよびSから選択される0~4個のヘテロ原子を含む別の3~7員の芳香環または非芳香環式基と所望により縮合していてもよく;これらの環式基はハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルキレンジオキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、カルバモイル、およびアルキルカルバモイル基から選択される1以上の、例えば1、2、3または4個の置換基により所望により置換されていてもよく;これらの置換基の炭化水素鎖および環状部分はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アルキルチオ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルコキシ、フェニル、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびヒドロキシカルボニル基から選択される1以上の、例えば1、2、3または4個のさらなる置換基により所望により置換されていてもよく;

m は0~4の整数であり;

n および p は独立に0または1であり;

q は1~9の整数である]

で示される化合物ならびにそのN-オキシドおよび医薬上許容される塩(ただし、式Iの化合物は4-(5-アミノ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-ペペリジン-1-カルボン酸のtert-ブチルエステルではない)が提供される。

【0006】

本明細書において炭化水素鎖は、一重結合、二重結合または三重結合により共有結合され、水素原子、例えば直鎖または分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニル基、部分または鎖により置換された直鎖または分枝非環式の炭素原子配列である。典型的にはこれらの炭化水素鎖は1~10個の炭素原子を含む。

【0007】

本明細書においてアルキル、アルケニルまたはアルキニル基または部分は直鎖または分枝基または部分である。典型的にはこれは C_1-C_{10} 基または部分、例えば C_1-C_6 基または部分、好ましくは C_1-C_4 基または部分である。例としてはメチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、アリル、2-プロペニルおよび3-ブチニルが挙げられる。基が2を超えるアルキル、アルケニルまたはアルキニル部分を含む場合は、これらの部分は同じであっても異なってもよい。アルキル、アルケニルまたはアルキニル鎖、基または部分が2以上の置換基を含む場合は、これらの置換基は同じであっても異なってもよい。

【0008】

本明細書においてアルキレン基または部分は典型的には1~6個、例えば1~4個の炭素原子を有する二価のアルキル部分である。 C_1-C_4 アルキレン基の例としてはメチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレン基が挙げられる。アルキレンまたはアルキレンジオキシ基が別の基の置換基として存在する場合、それは2つの置換基により形成された基ではなく、単一の置換基であると考えべきである。

【0009】

本明細書においてアルコキシ、アルキルチオ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルコキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルバモイルおよびアルキレンジオキシ基に存在するアルキル鎖は典型的には1~6個の炭素原子を含む直鎖または分枝アルキル鎖である。

【0010】

本明細書においてアシル基または部分は典型的には2~7個の炭素原子を有する。従って、これは典型的には式-COR（ここで、Rは1~6個の炭素原子を有する炭化水素鎖である）の基である。好ましくはこれは式-COR（ここで、RはC₁-C₆アルキル基である）の基である。

【0011】

本明細書においてアリール基または部分は典型的にはフェニルまたはナフチルなどのC₆-C₁₀アリール基または部分である。フェニルが好ましい。アリール基または部分が2以上の置換基を有する場合、これらの置換基は同じであっても異なってもよい。

【0012】

本明細書においてヘテロアリール基または部分は典型的には、O、SおよびNから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5または6員環などの5~10員の芳香環である。例としてはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ピラゾリジニル、ピロリルおよびピラゾリル基が挙げられる。オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、フラニル、ピラジニルおよびピリミジニル基が好ましい。ヘテロアリール基または部分が2以上の置換基を有する場合、これらの置換基は同じであっても異なってもよい。

10

【0013】

本明細書においてシクロアルキル基は典型的には3~6個の炭素原子を有する。例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。それは好ましくはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。シクロアルキル基が2以上の置換基を有する場合、これらの置換基は同じであっても異なってもよい。

20

【0014】

本明細書においてヘテロシクリル基は典型的には1以上、例えば1、2、3または4個の炭素原子がN、OおよびSから選択されるヘテロ原子により置換されている非芳香族、飽和または不飽和C₃-C₁₀炭素環式環である。飽和ヘテロシクリル基が好ましい。好適なヘテロシクリル基の例としてはピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、4,5-ジヒドロ-オキサゾリル、3-アザ-テトラヒドロフラニル、イミダゾリジニルおよびピロリジニル基が挙げられる。ヘテロシクリル基が2以上の置換基を含む場合、これらの置換基は同じであっても異なってもよい。

30

【0015】

本明細書において本発明の一般構造に存在する原子、基、部分、鎖または環のいくつかは「所望により置換されていてもよい」。これは、これらの原子、基、部分、鎖または環が置換されていなくとも、1以上の、例えば1、2、3または4個の置換基により置換され、それにより非置換型の原子、基、部分、鎖または環と結合した水素原子が化学的に許容される原子、基、部分、鎖または環によって置換されてもよいことを意味する。

【0016】

本明細書においてこれら置換基の1つがハロゲン原子原子であるとき、それは好ましくは塩素、フッ素または臭素原子である。

40

【0017】

1以上のキラル中心を含む式(I)の化合物は鏡像異性体的に、またはジアステレオマー的に純粋な形態で用いてもよいし、あるいは異性体混合物の形態で用いてもよい。

【0018】

本明細書においてN-オキシドは、通常、酸化剤を用いて分子に存在するピリジンから形成される。

【0019】

本明細書において医薬上許容される塩は、医薬上許容される酸または塩基を伴う塩である。医薬上許容される酸としては、無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化

50

水素酸および硝酸、ならびに有機酸、例えばクエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸塩、酒石酸塩、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、またはp-トルエンスルホン酸が挙げられる。医薬上許容される塩基としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウムまたはカリウム）およびアルカリ土類金属（例えば、カルシウムまたはマグネシウム）水酸化物、ならびに有機塩基、例えばアルカリアミン、アラルキルアミンおよび複素環式アミンが挙げられる。

【0020】

本発明の好ましい化合物はA、B、DまたはEの1つまたは2つだけが窒素原子であるものである。1つだけが窒素原子である場合、それはDまたはEの位置にあることが好ましい。それらの2つが窒素である場合、それらはAとD、またはBとEの位置にあるのが好ましい。

10

【0021】

また、 R_1 が各々独立に水素もしくはハロゲン原子、またはアルキルもしくはアルコキシ基から選択される化合物も好ましい。より好ましくは、 R_1 は水素、塩素、フッ素またはメトキシであり、いっそうより好ましくは R_1 は水素である。

【0022】

さらに好ましい化合物としては、 L_1 、 L_2 および L_3 が各々独立に一重結合、またはアルキル、オキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキルもしくはアルコキシアルキル基であるものである。 L_1 または L_2 がオキシアルキル、アミノアルキルまたはチオアルキル基を表す場合、その基の配向は、アルキル部分がN原子に結合するようになるのが典型的である。 L_1 がアルキル、オキシアルキル、アミノアルキルまたはチオアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、オキシエチル、オキシプロピル、アミノエチルまたはチオエチル； L_2 が一重結合またはアルキル基、例えばメチルまたはエチルであり；かつ、 L_3 が一重結合、またはアルキル、オキシアルキルもしくはアルコキシアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、オキシエチル、メトキシエチルまたはエトキシエチルである化合物が最も好ましい。

20

【0023】

W_1 は好ましくは、所望によりハロゲン原子、アルキルまたはアルコキシ基から選択される1以上の、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されていてもよい芳香族単環式基である。より好ましくは、 W_1 は、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシ（フッ素、塩素、臭素、メチルまたはメトキシなど）から選択される1以上の、例えば1、2、3または4個の置換基により所望により置換されていてもよいフェニル、フラニルまたはチエニル基から選択される。 W_1 が、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシ（フッ素、塩素、臭素、メチルまたはメトキシなど）から選択される1以上の、例えば1、2、3または4個の置換基により所望により置換されていてもよいフェニル基である化合物が最も好ましい。

30

【0024】

あるいは、さらにその他の好ましい本発明の化合物では、 n は0である。

【0025】

W_2 は好ましくはシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチル、フェニル基、または5もしくは6員のヘテロシクリル基、例えばテトラヒドロピラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、オキセタニルまたはジオキサニル基である。より好ましくは W_2 はシクロプロピル、フェニル、ピリジニル、フラニルおよびチエニルから選択される。

40

【0026】

W_2 はハロゲン、アルキルまたはアルコキシ（フッ素、塩素、臭素、メチル、エチルまたはメトキシなど）から選択される1以上の、例えば1、2、3または4個の置換基により所望により置換されていてもよい。

【0027】

あるいは、さらにその他の好ましい本発明の化合物では、 p が0であるか、 R_2 が水素である。

【0028】

50

本発明の好ましい化合物では、 R_4 および R_5 は各々独立に水素もしくはハロゲン原子、 C_1 - C_4 アルキル基またはフェニル基（ハロゲン、アルキルまたはアルコキシ（フッ素、塩素、臭素、メチル、エチルまたはメトキシなど）から選択される1以上の、例えば1、2、3または4個の置換基により所望により置換されていてもよい）を表す。最も好ましくは R_4 および R_5 は双方とも水素である。

【0029】

本発明の最も好ましい化合物では、 X は-O-であり、かつ、 R_7 は水素、アルキルまたは-(CH_2) $_n$ -フェニル基（ここで、 n は0または1である）、例えばメチル、エチル、tert-ブチル、フェニルまたはベンジルである（ただし、4-(5-アミノ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸のtert-ブチルエステルを除く）。

10

【0030】

あるいは、 X が-N- R_6 である場合、最も好ましくは化合物は、 R_6 および R_7 が独立に水素、アルキルまたは-(CH_2) $_n$ -フェニル基（ここで、 n は0または1である）、例えばメチル、エチル、tert-ブチル、フェニルまたはベンジルであるものである。

【0031】

本発明の個々の特定の化合物としては、

1. 3-{4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルメチル}安息香酸
2. 3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イルメチル]安息香酸
3. 2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]エトキシ}安息香酸
4. 3-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルメチル}安息香酸
5. 5-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸
6. 2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルエトキシ}安息香酸
7. 5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸
8. 2-{2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸
9. 3-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
10. 5-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2メトキシ-安息香酸
11. 2-{2-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸
12. 3-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
13. 2-メトキシ-5-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
14. 2-{2-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸
15. 3-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
16. 2-メトキシ-5-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
17. 2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸

20

30

40

50

18. 3- {4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-
-ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
19. 5- {4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-
-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸
20. 2-(2- {4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-
1-イル} -エトキシ)-安息香酸
21. 2-メトキシ-5- {4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピ
ペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
22. 2,4-ジメトキシ-3- {4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-
-ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
23. 2-メトキシ-6-(2- {4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-
-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸
24. 5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-
メトキシ安息香酸
25. 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エト
キシ} -安息香酸
26. 3-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安
息香酸
27. 2- {2-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジ
ン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸
28. 3-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-
イルメチル]-安息香酸
29. 5-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-
イルメチル]-2-メトキシ安息香酸
30. 2- {2-[4-(1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル
]-エトキシ} -安息香酸
31. 3-[4-(1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチ
ル]-安息香酸
32. 5-[4-(1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチ
ル]-2-メトキシ安息香酸
33. 2-(2- {4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジ
ン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸
34. 4- {4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1
-イル} -酪酸
35. (2- {4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-
1-イル} -エトキシ)-酢酸
36. 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-
1-イル} -エトキシ)-4-メトキシ安息香酸
37. 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-
1-イル} -エトキシ)-3-メトキシ安息香酸
38. 4-クロロ-2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピ
ペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸
39. 5- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-
イルメチル} -2-フルオロ安息香酸
40. 3- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-
イルメチル} -2-メトキシ安息香酸
41. 3- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-
イルメチル} -2,4-ジメトキシ安息香酸
42. 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-
1-イル} -エトキシ)-6-メトキシ安息香酸

10

20

30

40

50

43. 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ安息香酸
44. 4-クロロ-2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸
45. 2-フルオロ-5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
46. 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -3-メトキシ安息香酸
47. 3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸 10
48. 3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2,4-ジメトキシ安息香酸
49. 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -6-メトキシ安息香酸
50. 2- {2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ安息香酸
51. 2- {2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -3-メトキシ安息香酸
52. 4-クロロ-2- {2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸 20
53. 2-フルオロ-5-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
54. 2-(2- {4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-3-メトキシ安息香酸
55. 2-(2- {4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-4-メトキシ安息香酸
56. 4-クロロ-2-(2- {4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸
57. 5- {4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-フルオロ安息香酸 30
58. 3- {4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸
59. 3- {4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2,4-ジメトキシ安息香酸
60. 2-(2- {4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-6-メトキシ安息香酸
61. 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ安息香酸
62. 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -3-メトキシ安息香酸 40
63. 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-クロロ安息香酸
64. 5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-フルオロ安息香酸
65. 3-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸
66. 3-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2,4-ジメトキシ安息香酸
67. 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -6-メトキシ安息香酸 50

68. 2- {2-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸
69. 4-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-酪酸
70. 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸
71. 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-3-メトキシ安息香酸
72. 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-4-メトキシ安息香酸 10
73. 4-クロロ-2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸
74. 5- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸
75. 4-ブromo-3- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
76. 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ安息香酸
77. 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸 20
78. 5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸
79. 3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸
80. 4-クロロ-2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸
81. 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸
82. 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -3メトキシ-安息香酸 30
83. 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4メトキシ-安息香酸
84. 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-クロロ安息香酸
85. 5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸
86. 4-ブromo-3-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
87. 3-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸 40
88. 5- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸
89. 2-(2- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸
90. 2-(2- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-3-メトキシ安息香酸
91. 2-(2- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-4-メトキシ安息香酸
92. 4-クロロ-2-(2- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸 50

93. (2- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-酢酸
94. 2- {2-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸
95. 2- {2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸
96. 5-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸
97. 4-メトキシ-2- {2-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸
98. 2-メトキシ-5-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
99. 2-(2- {4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸
100. 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-7-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸
101. 3- {4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルメチル} 安息香酸エチルエステル
102. 3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イルメチル]安息香酸メチルエステル
103. 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]エトキシ} 安息香酸メチルエステル
104. 3- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルメチル} 安息香酸メチルエステル
105. 5- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸エチルエステル
106. 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸メチルエステル
107. 5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸エチルエステル
108. 2-(2- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸メチルエステル
109. 5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸エチルエステル
110. 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-4-メトキシ安息香酸メチルエステル
111. 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸メチルエステル
112. 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ-安息香酸メチルエステル
113. 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸メチルエステル
114. 5- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸エチルエステル
115. 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
116. 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル
117. 4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

20

30

40

50

118. 4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチル
エステル
119. 4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カル
ボン酸エチルエステル
120. 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カ
ルボン酸エチルエステル
121. 4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチル
エステル
122. 4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピ
ペリジン-1-カルボン酸エチルエステル 10
123. 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カ
ルボン酸 tert-ブチルエステル
124. 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カ
ルボン酸エチルエステル
125. 4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピ
ペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
126. 4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチル
エステル
127. 4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カル
ボン酸エチルエステル 20
128. 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カ
ルボン酸エチルエステル
129. 4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチル
エステル
130. 4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピ
ペリジン-1-カルボン酸エチルエステル
131. 3-(メチル-{2-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)
-ピペリジン-1-イル]-エチル}-アミノ)-安息香酸
132. 6-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジ
ン-1-イル]-ヘキサノ酸 30
133. 3-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-
イソニコン酸
134. 5-{4-[1-(2-[1,4]ジオキサン-2-イル-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル
]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-フルオロ安息香酸
135. (E)-4-{4-[7-(4-フルオロ-ベンジル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
リジン-1-イル}-ブト-2-エン酸
136. 5-(4-{7-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イ
ル}-ピペリジン-1-イルメチル)-フラン-2-カルボン酸
137. 4-ブromo-3-[4-(7-オキシ-1-プロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリ
ジン-1-イルメチル]-安息香酸 40
138. {2-[4-(4-クロロ-1-チオフェン-2-イルエチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル
)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-酢酸
139. 2-(2-{4-[7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]
-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-チオフェン-3-カルボン酸
140. 2-(4-{2-[4-(2-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-1-イ
ル]-エチル}-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸
141. 5-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-
イル]-ペンタン酸(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド
142. 3-[4-(3-{4-ヒドロキシ-4-[5-メチルスルファニル-2-フェニル-1-(テトラヒドロ-
フラン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-プロピ 50

ル)-フラン-2-イル]-プロピオン酸ベンジルエステル

143. 1-[2-(2-{4-[1-(2-シクロプロピルメトキシ-エチル)-6,7-ジメトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エチルスルファニル)-エチル]-ピペリジン-2-カルボン酸

144. 2-{5-アセチル-2-[(3-{4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-6-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-プロピル)-メチル-アミノ]-フェノキシ}-N,N-ジメチル-アセトアミド

145. (3-{3-[4-(2-ブromo-7-イソプロポキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-ピペリジン-1-イル]-プロパノイル}-5-クロロ-フェノキシ)-酢酸tert-ブチルエステル

146. 5-(2-{4-[4-ジメチルアミノ-1-(2-エチルスルファニル-エチル)-7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-N,N-ジメチル-ニコチンアミド

147. [7-{1-[(E)-4-(5-{1-[(1,1-ジフェニル-メチル)-カルバモイル]-1-メチル-エチル}-フラン-2-イル)-ブト-2-エニル]-ピペリジン-4-イル}-5-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-酢酸エチル
エステル

が挙げられる。

【0032】

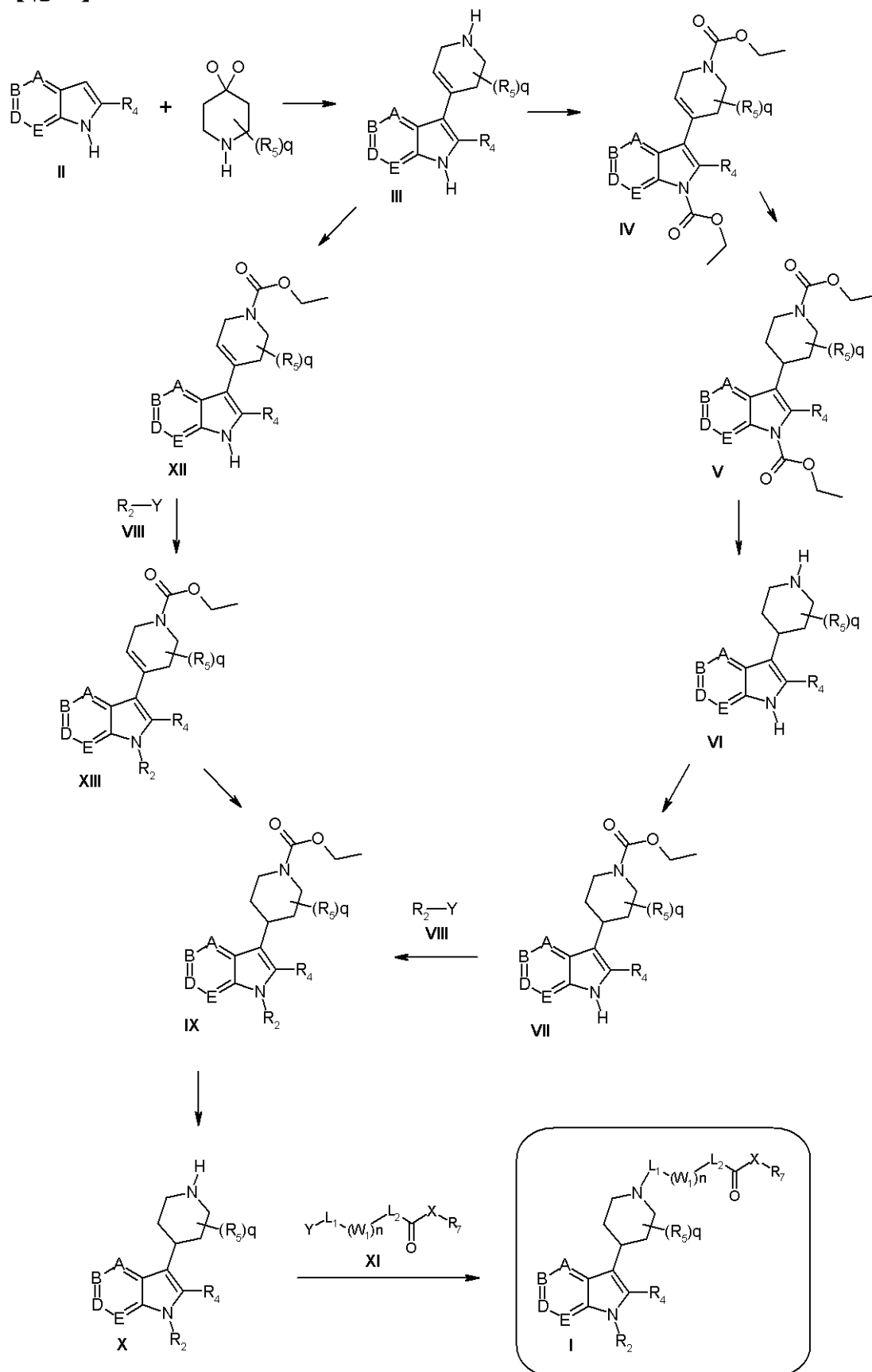
別の実施形態によれば、本発明は式Iで示される新規なアザインドリルピペリジン化合物を製造する方法を提供する。式Iの化合物は一般式IX（式中、A、B、D、E、R₂、R₄、R₅およびqは上記定義の通りである）の中間体から出発し、スキーム1に従って製造することができる。

10

20

30

【化 2】



スキーム 1

【0033】

化合物IXは80℃～180℃の間の温度でエタノール、イソプロパノールまたはn-ブタノールなどのアルコール系溶媒中、過剰量の水酸化ナトリウムまたはカリウムの存在下で煮沸

10

20

30

40

50

することにより脱保護される。これにより一般式X（式中、A、B、D、E、R₂、R₄、R₅およびqは上記定義の通りである）の化合物が得られる。式Xの化合物は、Aが窒素原子であり；DおよびEが双方とも-CH-であり；R₂、R₄およびR₅が全て水素であり；かつ、Bが-CR₁-基（R₁はアシルアミノ基である）であるものを除いて、新規なものである。式Xの新規な化合物は本発明のさらなる実施形態をなす。

【0034】

さらに化合物Xを一般式XI〔式中、L₁、L₂、W₁、n、XおよびR₇は上記定義の通りであり、Yは脱離基（塩素もしくは臭素原子、またはメタンスルホネート、p-トルエンスルホネートもしくはベンゼンスルホネート基など）である〕の反応性中間体でアルキル化すると、一般式Iの化合物が得られる。この反応はアルカリ金属炭酸塩もしくは二炭酸塩、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、25℃～140℃の間の温度で、トルエン、ジクロロメタン、ジオキサンまたはメチルイソブチルケトンなどの有機溶媒中で行うのが好ましい。場合によっては、使用溶媒はジメチルホルムアミドである。

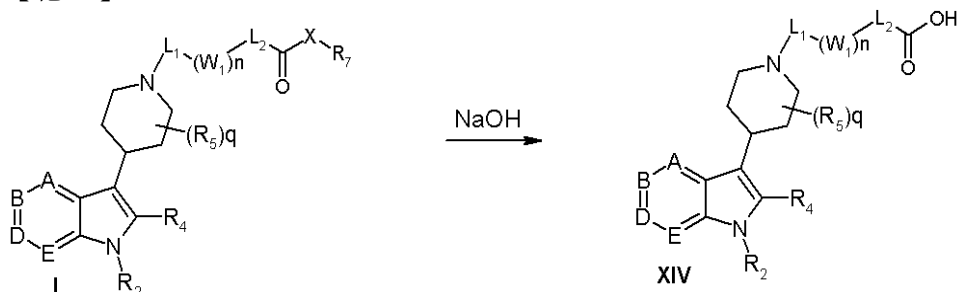
10

【0035】

一般式I（式中、Xは酸素原子である）の化合物は25℃～60℃の間の温度でメタノール、エタノールまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、水酸化ナトリウムまたはカリウムで処理する。さらに塩酸などの無機酸で処理すると、対応する式XIV（式中、A、B、D、E、L₁、L₂、R₂、R₄、R₅、q、W₁およびnは上記定義の通りである）のアザインドリルペリジン誘導体を得られる（スキーム2参照）。

20

【化3】



スキーム 2

30

【0036】

一般式IXの中間体は2つの異なる経路に従って製造することができる（スキーム1参照）。

【0037】

第一の経路によれば、一般構造III（式中、A、B、D、E、R₄、R₅およびqは上記定義の通りである）の化合物は0℃～室温までの間の温度にてトリエチルアミンまたはピリジンなどの塩基の存在下で、2当量のクロロギ酸エチルで処理すると、一般式IV（A、B、D、E、R₄、R₅およびqは上記定義の通りである）の化合物が得られる。

【0038】

化合物IVを2～3バールの圧力にて、中性または酸性条件下、エタノールまたはメタノールなどの溶媒中で、触媒としてパラジウムまたは酸化白金を用いて水素化すると、一般式V（式中、A、B、D、E、R₄、R₅およびqは上記定義の通りである）の化合物が得られる。

40

【0039】

次に、80℃～180℃の間の温度にて、エタノール、イソプロパノールまたはn-ブタノールなどのアルコール系溶媒中、過剰量の水酸化ナトリウムまたはカリウムの存在下で煮沸することにより、一般式Vの化合物のカルバメート部分を脱保護すれば、式VI（式中、A、B、D、E、R₄、R₅およびqは上記定義の通りである）の化合物が得られる。

【0040】

化合物VIのペリジン部分を化合物IVの製造に関して上記したものと同一条件を用いて再保護すると、一般式VII（式中、A、B、D、E、R₄、R₅およびqは上記定義の通りである）

50

の化合物が得られる。

【0041】

化合物VIIを一般式VIII〔式中、 R_2 は上記定義の通りであり、Yは脱離基（ヨウ素、塩素もしくは臭素原子またはメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネートなど）である〕の反応性中間体でアルキル化すると、一般式IXの化合物が得られる。この反応は水素化ナトリウムまたはナトリウムアミドなどの無機塩基の存在下、 $0^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ の間の温度にて、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはエチルエーテルなどの不活性溶媒中で行うのが好ましい。場合によっては、使用塩基は銅および酸化銅の存在下の炭酸カリウムである。

【0042】

もう1つの経路によれば（スキーム1参照）、一般式III（式中、A、B、D、E、 R_4 、 R_5 およびqは上記定義の通りである）の化合物を $0^{\circ}\text{C}\sim$ 室温までの間の温度にて、トリエチルアミンまたはピリジンなどの塩基の存在下、1当量のクロロギ酸エチルで処理して一般式IX（式中、A、B、D、E、 R_4 、 R_5 およびqは上記定義の通りである）の化合物を得る。

【0043】

化合物XIIを上記定義の通りの反応性中間体VIIIでアルキル化すると、一般式XIII（式中、A、B、D、E、 R_2 、 R_4 、 R_5 およびqは上記定義の通りである）の化合物が得られる。この反応は水素化ナトリウムまたはナトリウムアミドなどの無機塩基の存在下、 $0^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ の間の温度にて、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはエチルエーテルなどの不活性溶媒中で行うのが好ましい。

【0044】

化合物XIIIを2～3バールの圧力にて、中性または酸性条件下、エタノールまたはメタノールなどの溶媒中で、触媒としてパラジウムまたは酸化白金を用いて水素化すると、一般式IXの化合物が得られる。

【0045】

式Iの最終生成物はクロマトグラフィーによるか、または再結晶により精製する。場合によっては、これらの生成物はC-18カラムを用いる分取HPLC-MSにより精製される。

【0046】

一般式IIの出発化合物は市販されているか、記載の手順(Heterocycles, 1992, 34, 2379; J. Heterocyclic Chem. 1992, 29, 359)に従って製造されるかのいずれかであり、一般式IIIのアザインドリルピペリジン誘導体はJ. Med. Chem. 1992, 35, 4813に記載のように、4-ピペリドンから製造することができる。

【0047】

本発明を以下の実施例によりさらに説明するが、これらの実施例は単に例として示すものであって、これらの限定されるものではない。

【実施例】

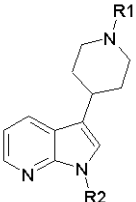
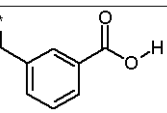
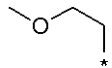
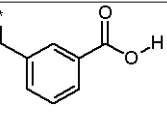
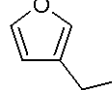
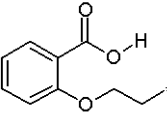
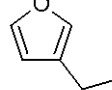
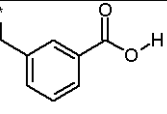
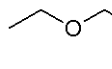
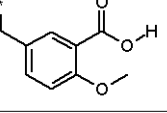
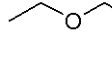
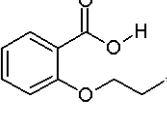
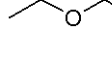
【0048】

10

20

30

【表 1】

表 1 スキーム1に従った実施例の一覧			
			
実施例	R1	R2	分子量
1			393.484
2			415.491
3			445.516
4			407.511
5			437.537
6			437.537

構造中の(*)の記号は結合点を示す。これは炭素原子を示すものではない。

実施例 1

3- {4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルメチル} 安息香酸の製造

A. 3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

15mlのメタノール中、0.9g(16.07mmol)の水酸化カリウムの氷冷溶液に、0.5g(4.23mmol)の7-アザインドールおよび1.95g(12.7mmol)の4-ピペリジン-水和物塩酸塩を加えた。この混合物を室温まで温めた後、18時間還流した。室温まで冷却した後、生じた固体を吸引濾過により単離した。濾過した溶液を濃縮し、残渣を水とジクロロメタンの混合物に溶かした。有機相を分離した後、水相をさらにジクロロメタンで抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去し、0.65gの濃赤色のオイルを得た。エチルエーテルで処理した後、0.36g(収率77%)の黄色がかった固体を濾別した。

【0049】

B. 3-(1-エトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

5.04g(25.29mmol)の3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを45mlのジクロロメタンに溶かし、その溶液に7.0ml(50.59mmol)のトリエチルアミンを加えた。0℃まで冷却した後、5.0ml(50.59mmol)のクロロギ酸エチルを滴下した。この混合物を0℃で6時間攪拌した後、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、硫酸マ

グネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去した後、8.48g(収率98%)のオイルを得、これを室温で結晶化させた。

【0050】

C. 3-(1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

250mlのメタノール中、8.48g(24.7mmol)の3-(1-エトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルの溶液に1.87gのパラジウム(活性炭(水中50%)上乾重10%)を加え、この混合物を2バールで20時間水素化した。セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した後、7.27g(収率85%)の予測生成物を得た。

10

【0051】

D. 3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

630mlのイソプロパノール中、40.32g(720mmol)の水酸化カリウムの溶液に、14.67g(42.0mmol)の3-(1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルを加えた。この混合物を20時間還流した。溶媒を留去し、冷水を加えた。この溶液を濃塩酸で酸性化した後、8N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化した。この水溶液を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、4.66g(収率48%)の予測生成物をオイルとして得た。

20

【0052】

E. 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

4.66g(20.0mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを34mlのジクロロメタンに溶かし、その溶液に3.1ml(22.0mmol)のトリエチルアミンを加えた。0℃まで冷却した後、2.2ml(22.0mmol)のクロロギ酸エチルを滴下した。この混合物を0℃で6時間攪拌した後、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去した後、5.33gのオイルを得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。3.23g(収率59%)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを単離した。

30

【0053】

F. 4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

1.0g(3.66mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを10mlのDMFに溶かし、室温で0.19g(4.76mmol)の60%水素化ナトリウムを注意深く加えた。この混合物を1時間半攪拌した。0.45ml(5.12mmol)の1-ブロモ-2-メトキシエタンを滴下し、この混合物を60℃でさらに24時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、冷水に注いだ。水相をジクロロメタンで2回抽出し、有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。その結果、0.86g(収率71%)の生成物を得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.18-1.38 (t, 3H), 1.58-1.72 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.80-3.10 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.62-3.80 (t, 2H), 4.10-4.38 (m, 4H), 4.39-4.42 (t, 2H), 6.90-7.15 (m, 2H), 7.85-7.95 (d, 1H), 8.25-8.35 (m, 1H).

40

【0054】

G. 1-(2-メトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

25mlのイソプロパノール中、1.71g(25.9mmol)の水酸化カリウムの溶液に、0.86g(2.59mmol)の4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを加えた。この混合物を20時間還流した。溶媒を留去し、冷水を加えた。この溶液を濃塩酸で酸性化した後、8N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化した。この水溶液を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。0.42g(収率68%)の予測生成物をオイル

50

して得た。

【0055】

H. 3-[4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルの製造

0.42g(1.62mmol)の1-(2-メトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび0.45g(1.94mmol)の3-ブromoメチル安息香酸メチルエステルを9mlの4-メチル-2-ブタノンに溶かし、0.67g(4.86mmol)の炭酸カリウムおよび0.02g(0.16mmol)のヨウ化ナトリウムを加えた。この混合物を18時間還流し、冷却した後、水を加え、有機相を分離し、水およびブラインで洗浄した。溶媒を留去した。粗物質を秤量すると0.67gであり、これをさらに精製することなく次のステップに用いた。

10

【0056】

I. 3-[4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸の製造

0.66g(1.62mmol)の3-[4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルを8mlのエチルアルコールに溶かし、2.43mlの2N水酸化ナトリウムを加えた。室温で20時間攪拌した後、減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣を水に溶かした。この混合物を2N塩酸で中和し、ジクロロメタンで2回抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗物質を秤量すると0.46gであり、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0.2g(収率31%)の予測生成物を得た。

20

融点 = 154.9~156.3°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.67-1.71 (m, 2H), 1.91-1.95 (d, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.70-2.80 (t, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.35-3.37 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.66-3.70 (t, 2H), 4.33-4.37 (t, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H).

【0057】

実施例2

3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸の製造

30

A. 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

この化合物は1.22g(4.46mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび6.3ml(6.24mmol)の新しく調製したエチルエーテル中3-ブromoメチルフランの1M溶液で出発し、実施例1のパートFに記載の手順に従って製造した。粗混合物を60°Cで3時間攪拌した。標準的な後処理の後、1g(収率63%)の予測生成物を単離した。

【0058】

B. 1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

この化合物は1g(2.83mmol)の4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルで出発し、実施例1のパートGに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.82g(収率100%)の予測生成物を単離した。

40

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.50-1.68 (m, 2H), 1.82-2.10 (m, 2H), 2.65-2.99 (m, 3H), 3.05-3.25 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.96-7.15 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.95-8.00 (d, 1H), 8.20-8.40 (m, 1H).

【0059】

C. 3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルの製造

5mlのジクロロメタン中、0.4g(1.42mmol)の1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの溶液に0.3mlのトリエチルアミンを加えた。2mlのジクロ

50

ロメタン中、0.39g(1.71mmol)の3-ブロモメチル-安息香酸メチルエステルの溶液を加え、粗混合物を室温で18時間攪拌した。この混合物を25mlのジクロロメタンで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過および蒸発の後に0.53gの粗残渣を得た。この粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0.3g(収率49%)の予測生成物を得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.70-1.99 (m, 4H), 2.05-2.25 (m, 2H), 2.60-2.90 (m, 1H), 2.92-3.10 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.90-7.12 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.70-7.81 (d, 1H), 7.80-8.15 (m, 3H), 8.22-8.28 (d, 1H).

【0060】

D. 3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イルメチル]安息香酸の製造

この化合物は0.22g(0.51mmol)の3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例1パートIに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.17g(収率81%)の予測生成物を得た。

融点 = 177.0~178.8°C

NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.61-1.73 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.13 (t, 2H), 2.72-2.79 (t, 1H), 2.87-2.91 (d, 2H), 3.33-3.35 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.81-7.84 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.98-8.00 (d, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H).

【0061】

実施例3

2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]エトキシ}安息香酸の製造

A. 2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸メチルエステルの製造

この化合物は0.28g(1mmol)の1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび0.26g(1.2mmol)の2-(2-クロロエトキシ)-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例1パートHに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.16g(収率35%)の予測生成物を得た。

【0062】

B. 2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]エトキシ}安息香酸の製造

この化合物は0.16g(0.35mmol)の2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例1パートIに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.12g(収率77%)の予測生成物を得た。

融点 = 105.2~106.8°C

NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.97 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.20-3.24 (d, 2H), 4.44 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.22-7.25 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.53-7.56 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.16-8.18 (d, 1H), 8.26-8.27 (m, 1H).

【0063】

実施例4

3-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルメチル}安息香酸

A. 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

10

20

30

40

50

4.37g(21.93mmol)の3-(1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを40mlのジクロロメタンに溶かし、その溶液に3.34ml(24.12mmol)のトリエチルアミンを加えた。0℃まで冷却した後、2.3ml(24.12mmol)のクロロギ酸エチルを滴下した。この混合物を0℃で6時間攪拌した後、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去した後、5.5gのオイルを得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。1.96g(収率33%)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルを単離した。

【0064】

B. 4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

10

1.30g(4.76mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルを11mlのDMFに溶かし、室温で、0.25g(5.6mmol)の60%水素化ナトリウムを注意深く加えた。この混合物を室温で1時間半攪拌した。0.75ml(6.0mmol)の2-ブロモエチルエチルエーテルを滴下し、60℃で24時間攪拌を続けた。反応混合物を室温まで冷却し、冷水に注いだ。この水相をジクロロメタンで2回抽出し、有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。1.46g(収率74%)の粗物質は次の合成ステップのために十分純粋であった。

【0065】

C. 4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

20

40mlメタノール中、1.46g(4.25mmol)の4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルの溶液に、0.19gのパラジウム（活性炭（水中50%）上乾重10%）を加え、この混合物を2バルで6時間水素化した。セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した後、0.81g(収率55%)の4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.05-1.38 (m, 6H), 1.55-2.12 (m, 5H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.20-3.50 (m, 4H), 3.60-3.65 (m, 2H), 4.03-4.26 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 2H), 6.97-7.26 (m, 2H), 7.90-8.03 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H).

30

【0066】

D. 1-(2-エトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

30mlのイソプロパノール中、2.1g(31.8mmol)の水酸化カリウムの溶液に、1.1g(3.18mmol)の4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを加えた。この混合物を20時間還流した。溶媒を留去し、水を加えた。この溶液を濃塩酸で酸性化した後、8N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化した。この水溶液を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、0.65g(収率75%)の1-(2-エトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンをオイルとして得た。

【0067】

40

E. 3-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸メチルエステルの製造

0.98g(3.58mmol)の1-(2-エトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび0.92g(4.29mmol)の2-(2-クロロエトキシ)安息香酸メチルを21mlの4-メチル-2-ブタノンに溶かし、1.48g(10.74mmol)の炭酸カリウムおよび0.07g(0.4mmol)のヨウ化ナトリウムを加えた。この混合物を18時間還流し、冷却した後に水を加え、有機層を分離し、水およびブラインで洗浄した。溶媒を留去した。粗物質を秤量したところ2.1gであり、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0.58g(収率36%)の予測生成物を得た。

【0068】

50

F. 3- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルメチル} 安息香酸の製造

0.58g(1.28mmol)の3- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸メチルエステルを5mlのエチルアルコールに溶かし、1.93mlの2N水酸化ナトリウムを加えた。室温で20時間攪拌した後、減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣を水に溶かした。この混合物を2N塩酸で中和し、ジクロロメタンで2回抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗物質を秤量したところ0.65gであり、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0.3g(収率54%)の予測生成物を得た。

融点 = 173.2~175.0°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.05-1.09 (t, 3H), 2.07-2.22 (m, 4H), 3.02-3.12 (m, 3H), 3.40-3.46 (q, 2H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.73-3.76 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.37-4.39 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.48-7.53 (t, 1H), 7.63-7.65 (d, 1H), 8.04-8.10 (m, 2H), 8.19-8.21 (m, 2H).

【0069】

実施例5

5- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸の製造

A. 5- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸エチルエステルの製造

この化合物は0.73g(2.67mmol)の1-(2-エトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび0.88g(3.20mmol)の5-ブロモメチル-2-メトキシ安息香酸エチルエステルで出発し、実施例4パートEに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.38g(収率31%)の予測生成物を得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.99-1.14 (t, 3H), 1.21-1.28 (t, 3H), 1.60-2.15 (m, 4H), 2.58-2.79 (m, 1H), 2.80-2.99 (m, 2H), 3.22-3.45 (m, 4H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.20-4.38 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 6.78-7.00 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H).

【0070】

B. 5- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ安息香酸の製造

この化合物は0.38g(0.52mmol)の5- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸エチルエステルで出発し、実施例4パートFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.22g(収率62%)の予測生成物を得た。

融点 = 207.9~209.2°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.02-1.07 (t, 3H), 1.17-1.23 (m, 2H), 1.73-1.77 (m, 2H), 1.96-1.99 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.68-3.72 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.34-4.36 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.13-7.15 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.50-7.52 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.99-8.03 (d, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H).

【0071】

実施例6

2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸の製造

A. 2-(2- {4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル} -エトキシ)-安息香酸メチルエステルの製造

この化合物は0.98g(3.58mmol)の1-(2-エトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび0.92g(4.29mmol)の2-(2-クロロエトキシ)-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートEに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精

10

20

30

40

50

製の後、0.58g(収率36%)の予測生成物を得た。

【0072】

B. 2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸

この化合物は0.58g(1.28mmol)の2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.3g(収率54%)の予測生成物を得た。

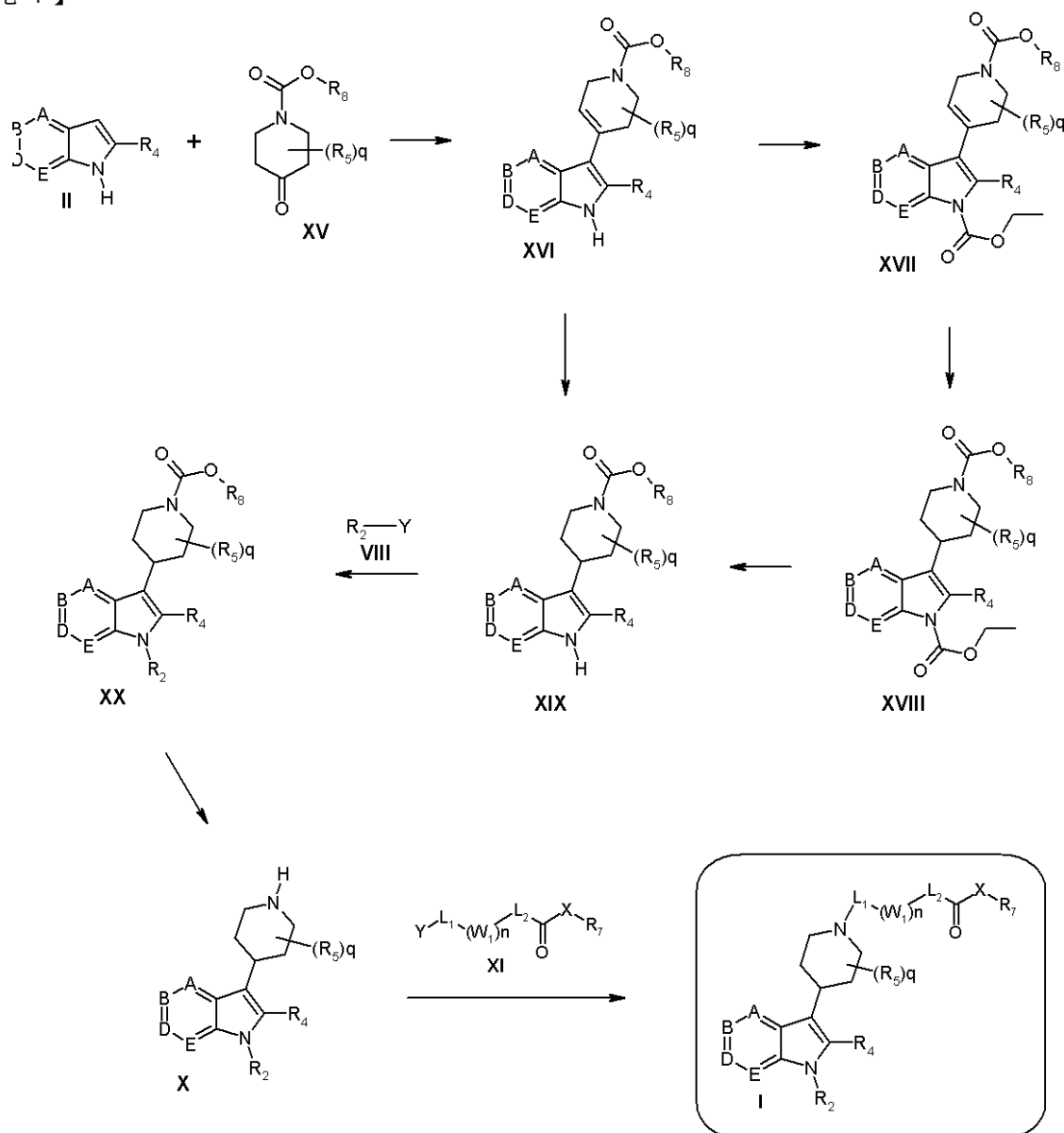
融点 = 136.6~140.3℃

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.03-1.08 (t, 3H), 1.97-2.45 (m, 4H), 2.59-2.68 (m, 2 H), 2.89-2.99 (m, 3H), 3.21-3.24 (d, 2H), 3.37-3.46 (q, 2H), 3.70-3.73 (t, 2H), 4.34-4.38 (t, 2H), 4.42-4.46 (m, 2H), 5.20-6.20 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.22-7.25 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.53-7.56 (d, 1H), 8.14-8.17 (d, 1H), 8.23-8.24 (d, 1H).

【0073】

あるいは、新規な本発明のアザインドリルピペリジン誘導体はスキーム3に示されるような異なる方法論に従って製造することもできる。

【化4】



20

30

40

50

スキーム3

【0074】

一般式II（式中、A、B、D、EおよびR₄は上記定義の通りである）の化合物と一般式XV（式中、R₅およびqは上記定義の通りであり、R₈はエチルまたはtert-ブチル基である）の化合物を縮合すると、一般式XVIの化合物が得られる。この反応は60℃～150℃の温度にて、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールなどのアルコール系溶媒中、水酸化ナトリウムまたはカリウムなどの塩基の存在下で行うのが好ましい。

【0075】

一般式XVI（式中、A、B、D、E、R₄、R₅およびqは上記定義の通りであり、R₈はtert-ブチル基である）の化合物を0℃～80℃の間の温度にて、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、クロロギ酸エチルで処理すると、一般式XVII（式中、A、B、D、E、R₄、R₅およびqは上記定義の通りであり、R₈はtert-ブチル基である）の化合物が得られる。

10

【0076】

化合物XVIIは2または3バールの間の圧力で、酸性または中性条件下、メタノールまたはエタノールなどの溶媒中、触媒としてパラジウムまたは酸化白金を用いて水素化するか、あるいは水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化物で還元すると、一般式XVIII（式中、A、B、D、E、R₄、R₅およびqは上記定義の通りであり、R₈はtert-ブチル基である）の化合物が得られる。

【0077】

80℃～180℃の間の温度にて、エタノールまたはイソプロパノールなどのアルコール系溶媒中、過剰量の水酸化ナトリウムまたはカリウムの存在下で化合物XVIIIを煮沸することによりインドリル基上のカルバミン酸エチルを脱保護すると、一般式XIX（式中、A、B、D、E、R₄、R₅およびqは上記定義の通りであり、R₈はtert-ブチル基である）の化合物が得られる。

20

【0078】

あるいは、一般式XVI（式中、A、B、D、E、R₄、R₅およびqは上記定義の通りであり、R₈はエチル基である）の化合物を2または3バールの間の圧力で、酸性または中性条件下、メタノールまたはエタノールなどの溶媒中、触媒としてパラジウムまたは酸化白金を用いて水素化するか、あるいは水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化物で還元すると、一般式XIX（式中、A、B、D、E、R₄、R₅およびqは上記定義の通りであり、R₈はエチル基である）の化合物が得られる。

30

【0079】

一般式XIX（式中、R₈はエチルまたはtert-ブチル基のいずれかである）の化合物を上記スキーム1で定義されたような一般式VIIIの化合物の反応性中間体でアルキル化すると、一般式XX（式中、A、B、D、E、R₂、R₄、R₅およびqは上記定義の通りであり、R₈はエチルまたはtert-ブチル基である）の化合物が得られる。この反応は0℃～80℃の間の温度にて、水素化ナトリウムまたはナトリウムアミドなどの無機塩基の存在下、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはエチルエーテルなどの不活性溶媒中で行うのが好ましい。

【0080】

一般式XXの化合物を脱保護すると、上記スキーム1で定義されたような式Xの化合物が得られる。化合物XXの置換基R₈がtert-ブチル基である場合、これは0℃～室温の間の温度にて、ジクロロメタン中、トリフルオロ酢酸で処理することにより行われる。化合物XXの置換基R₈がエチル基である場合、それは80℃～180℃の間の温度にて、エタノール、イソプロパノールまたはn-ブタノールなどの溶媒中、水酸化ナトリウムまたはカリウムで処理することにより脱保護する。

40

【0081】

スキーム1に示されるように、化合物Xを一般式XIの反応性中間体でアルキル化すると、一般式Iの化合物が得られる。この反応はアルカリ金属炭酸塩もしくは重炭酸塩、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、25℃～140℃の間の

50

温度にて、トルエン、ジクロロメタン、ジオキサンまたはメチルイソブチルケトンなどの有機溶媒中で行うのが好ましい。

【0082】

一般式I（式中、 R_7 は酸素原子である）の化合物は、25℃～60℃の間の温度にて、メタノール、エタノールまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、水酸化ナトリウムまたはカリウムで処理する。さらに塩酸などの無機酸で処理すると、対応する一般式XIV（式中、A、B、D、E、 L_1 、 L_2 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、q、 W_1 、nおよびXは上記定義の通りである）のアザインドリルピペリジン誘導体を得られる（スキーム2参照）。

【0083】

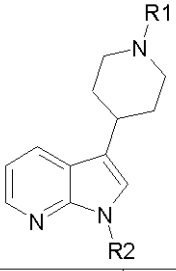
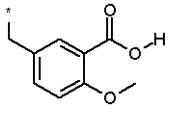
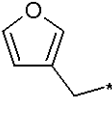
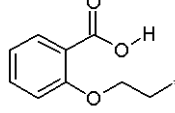
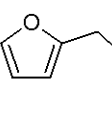
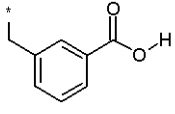
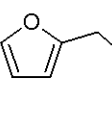
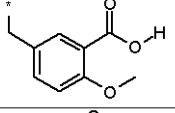
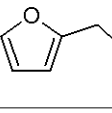
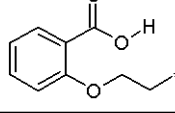
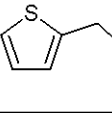
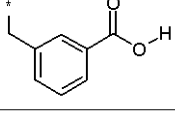
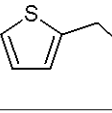
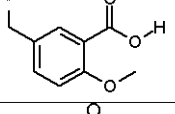
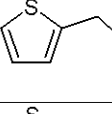
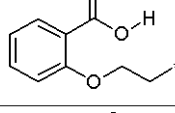
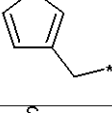
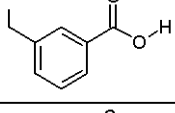
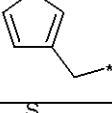
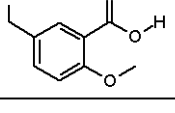
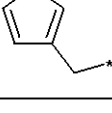
以下の実施例はスキーム3に従う典型的な合成手順を表す。これらの実施例は単に例として示されるものであり、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

10

【0084】

【表 2】

表 2 スキーム3に従った実施例の一覧

			
実施例	R1	R2	分子量
7			445.516
8			445.516
9			415.516
10			445.516
11			461.583
12			431.558
13			461.583
14			461.583
15			431.558
16			461.583

10

20

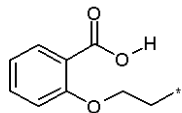
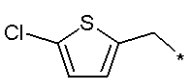
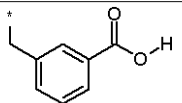
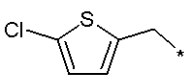
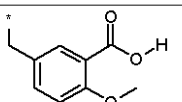
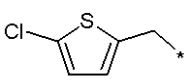
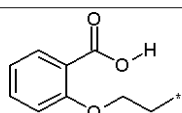
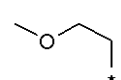
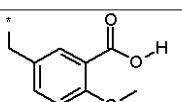
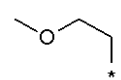
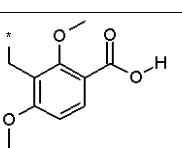
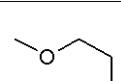
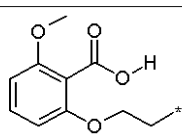
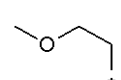
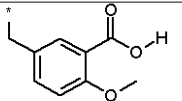
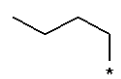
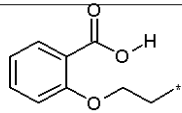
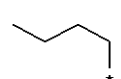
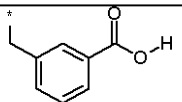
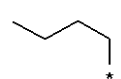
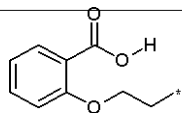
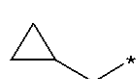
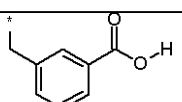
30

40

50

【 0 0 8 5 】

【表 3】

17			496.003
18			466.003
19			496.003
20			423.510
21			423.510
22			453.536
23			453.536
24			421.538
25			421.538
26			391.512
27			419.522
28			389.496

10

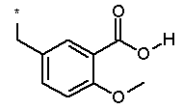
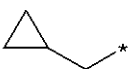
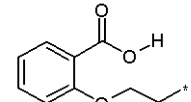
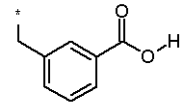
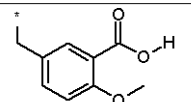
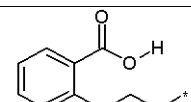
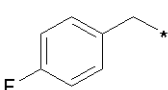
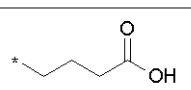
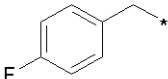
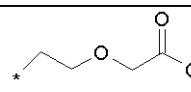
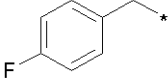
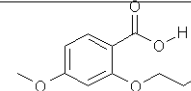
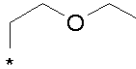
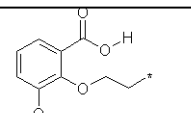
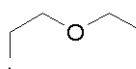
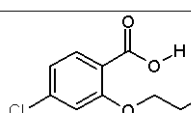
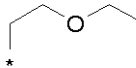
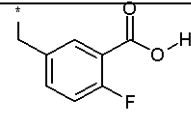
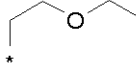
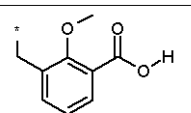
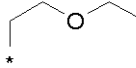
20

30

40

【 0 0 8 6 】

【表 4】

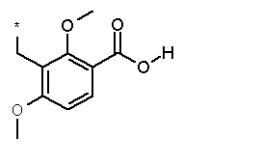
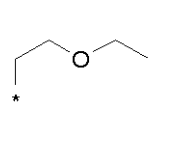
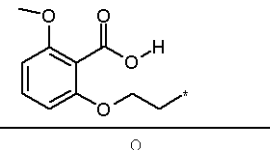
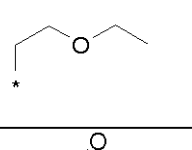
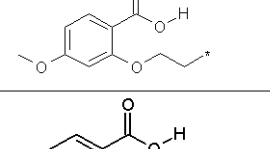
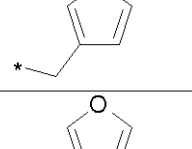
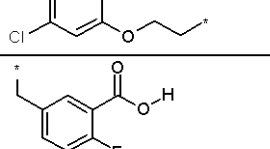
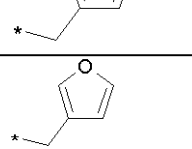
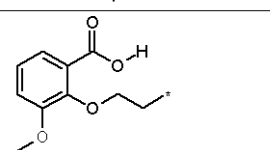
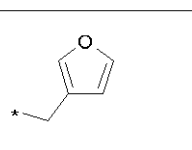
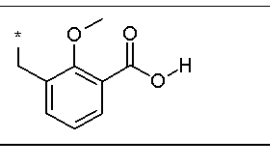
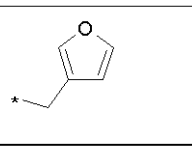
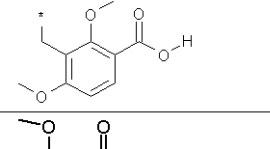
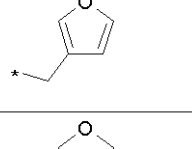
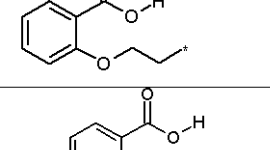
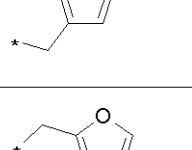
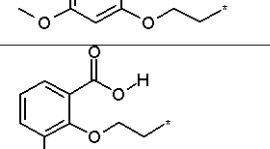
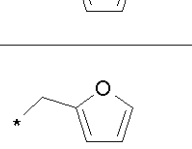
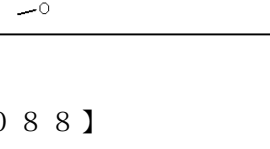
29			419.522
30			407.511
31			377.485
32			407.511
33			473.545
34			395.475
35			411.474
36			467.563
37			467.563
38			471.982
39			425.501
40			437.537

10

20

30

【表 5】

41			467.563
42			467.563
43			475.542
44			479.961
45			433.481
46			475.542
47			445.516
48			475.542
49			475.542
50			475.542
51			475.542

10

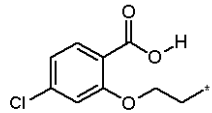
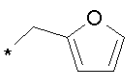
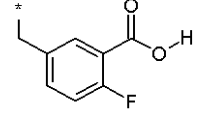
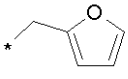
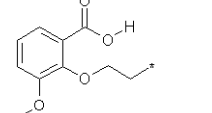
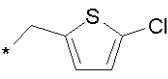
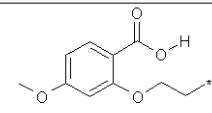
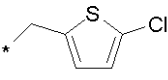
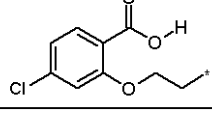
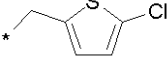
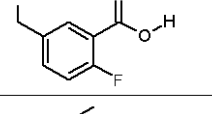
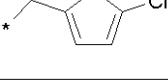
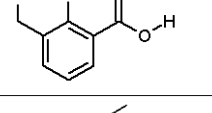
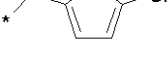
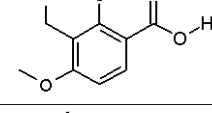
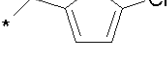
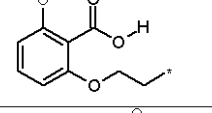
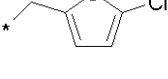
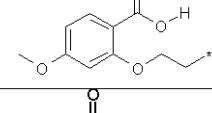
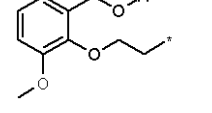
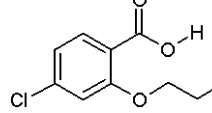
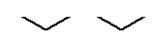
20

30

40

【0088】

【表 6】

52			479.961
53			433.481
54			526.054
55			526.054
56			530.474
57			483.993
58			496.028
59			526.054
60			526.054
61			451.564
62			451.564
63			455.983

10

20

30

40

【表 7】

64			409.502
65			421.538
66			451.564
67			451.564
68			456.543
69			378.473

10

20

【0090】

【表 8】

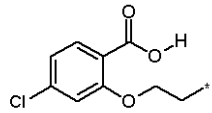
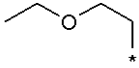
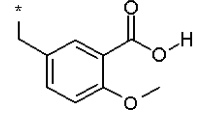
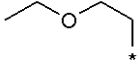
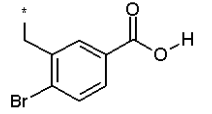
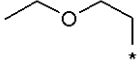
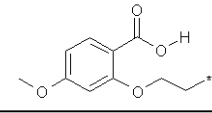
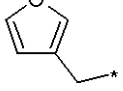
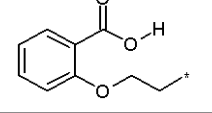
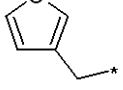
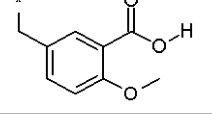
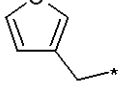
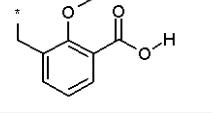
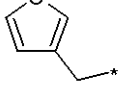
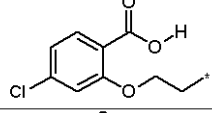
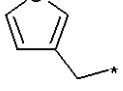
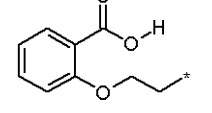
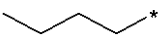
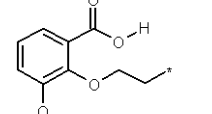
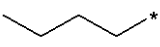
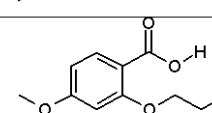
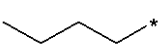
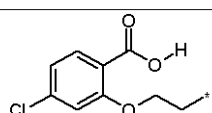
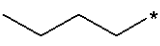
実施例	R1	R2	分子量
70			437.537
71			467.563
72			467.563

30

40

【0091】

【表 9】

73			471.982
74			437.537
75			486.407
76			475.542
77			445.516
78			445.516
79			445.516
80			479.961
81			421.538
82			451.564
83			451.564
84			455.983

10

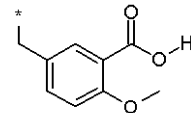
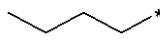
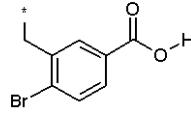
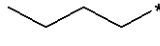
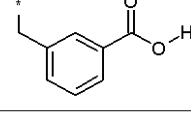
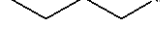
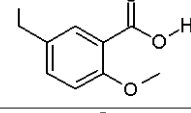
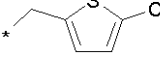
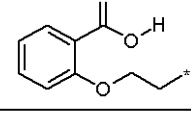
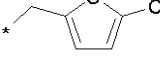
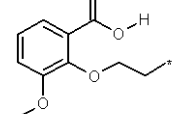
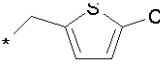
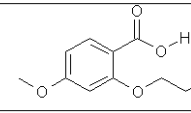
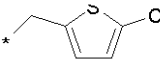
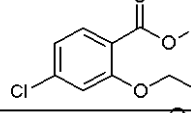
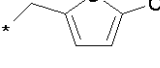
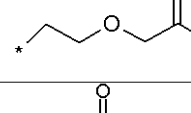
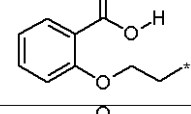
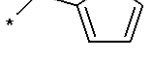
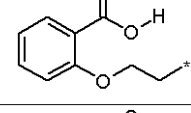
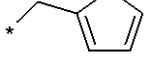
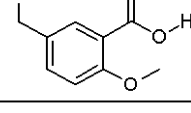
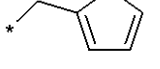
20

30

40

【0092】

【表 10】

85			421.538
86			470.408
87			391.512
88			496.028
89			496.028
90			526.054
91			526.054
92			530.474
93			433.958
94			461.583
95			445.516
96			445.516

【0093】

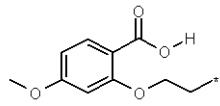
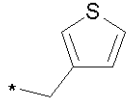
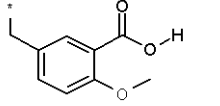
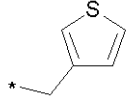
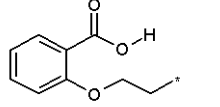
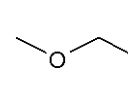
10

20

30

40

【表 1 1】

97			491.609
98			461.583
99			423.510

10

構造中の(*)の記号は結合点を示す。これは炭素原子を示すものではない。

【0094】

実施例7

5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸の製造

A. 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

120mlのメタノール中、6g(100mmol)の水酸化カリウムの氷冷溶液に、5g(40mmol)の7-アザインドールおよび20g(100mmol)の4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを加えた。この混合物を室温まで加熱した後、18時間還流した。室温まで冷却した後、生じた固体を吸引濾過により単離した。真空下で濾液を濃縮し、残渣に22mlのエタノールと50mlの水の混合物を加えた。黄色がかった固体が沈殿し、これは予測生成物6.32g(収率53%)に相当した。

20

【0095】

B. 3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

0℃にて、50mlのジクロロメタン中、6.3g(21.07mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび3.2ml(23.16mmol)のトリエチルアミンに、2.2ml(23.16mmol)のクロロギ酸エチルを滴下した。粗混合物を0℃で1時間攪拌した後、8時間かけて室温まで温めた。反応混合物を50mlの水で洗浄し、有機相を分離した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、減圧下で溶媒を除去し、8.7g(収率100%)の3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルを単離した。

30

【0096】

C. 3-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

150mlのメタノール中、4.67g(12.6mmol)の3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルの溶液に、0.47gのパラジウム(活性炭上乾重10%)を加え、この混合物を30psiで24時間水素化した。セライトで濾過し、減圧下で溶媒を除去した後、4g(収率85%)の予測生成物を得た。

40

【0097】

D. 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

120mlのイソプロパノール中、3g(53.6mmol)の水酸化カリウムの溶液に、4g(10.72mmol)の3-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルを加えた。この混合物を16時間還流した。溶媒を留去し、冷水を加えた。この溶液を濃塩酸で酸性化した後、8N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化した。この

50

水溶液を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。1.6g(収率50%)の予測生成物を黄色がかった固体として得た。

【0098】

E. 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

窒素雰囲気下、1.14g(3.76mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを30mlの無水DMFに溶かし、室温で0.24g(6.05mmol)の60%水素化ナトリウムを含有する懸濁液に注意深く加えた。この混合物を30分間攪拌し、新しく調製したエチルエーテル中3-ブロモメチルフランの0.6M溶液8.2ml(4.92mmol)を滴下し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、粗混合物を酢酸エチルと水とで抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1.4g(収率97%)の予測生成物を得た。

10

【0099】

F. 1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

10mlのジクロロメタン中、1.4g(3.7mmol)の4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの溶液に、2.85mlのトリフルオロ酢酸を注意深く加えた。粗混合物を室温で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、粗残渣を10mlの酢酸エチルに溶かし、飽和炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、減圧下で溶媒を除去し、0.62g(収率60%)の予測生成物を得た。

20

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.50-1.68 (m, 2H), 1.82-2.10 (m, 2H), 2.65-2.99 (m, 3H), 3.05-3.25 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.96-7.15 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.95-8.00 (d, 1H), 8.20-8.40 (m, 1H).

【0100】

G. 5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルの製造

この化合物は0.62g(2.2mmol)の1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび0.79g(2.9mmol)の5-ブロモメチル-2-メトキシ安息香酸エチルエステルで出発し、実施例4パートEに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.95g(収率91%)の予測されたエステルを得た。

30

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.35-1.42 (t, 3H), 1.80-2.15 (m, 6H), 2.70-3.15 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.30-4.40 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.92-7.30 (m, 5H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).

【0101】

H. 5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸の製造

この化合物は0.95g(2mmol)の5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルで出発し、実施例4パートFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.7gの粗酸を得、これを熱水、エタノールおよびエチルエーテルで洗浄し、0.33g(収率37%)の純粋な酸を得た。

40

融点 = 230.5~232.4°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.61-1.72 (m, 2H), 1.89-1.93 (m, 2H), 2.08-2.15 (t, 2H), 2.73-2.80 (m, 1H), 2.88-2.92 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.41-7.45 (dd, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.99-8.01 (d, 1H), 8.23-8.24 (m, 1H).

【0102】

実施例8~9

50

これらの化合物は0.094g(0.33mmol)の1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンで出発し、実施例7パートGおよびHに記載の手順に従って製造した。粗混合物をMS誘導型分取HPLCにより精製した。これらの化合物に相当するESI/MSおよび純度のデータは表3に示されている。

【0103】

A. 1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

この化合物は0.3g(1mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび新しく調製したエチルエーテル中2-ブロモメチルフランの0.61M溶液2.12mlに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.28g(収率97%)の予測生成物を単離した。

10

【0104】

表3

【表12】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度(%)
8	445	100
9	415	100

【0105】

実施例10

5-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ安息香酸の製造

20

この化合物を2.37g(8.4mmol)の1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび3g(11mmol)の5-ブロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルで出発し、実施例7パートGおよびHに記載の手順に従って製造した。標準的な精製の後、全体の収率は76%(1.6g)であった。

融点 = 230.9~231.8℃

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ=1.61-1.73 (m, 2H), 1.89-1.93 (d, 2H), 2.09-2.16 (t, 2H), 2.73-2.81 (t, 1H), 2.89-2.92 (d, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.36-6.39 (m, 2H), 7.04-7.08 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.41-7.44 (dd, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.23-8.25 (dd, 1H)

30

【0106】

実施例11~13

これらの化合物は0.098g(0.33mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1-チオフエン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンで出発し、実施例7のパートGおよびHに記載の手順に従って製造した。粗混合物をMSトリガー分取HPLCにより精製した。これらの化合物に相当するESI/MSデータは表4に示されている。

【0107】

A. 3-ピペリジン-4-イル-1-チオフエン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

この化合物は0.3g(1mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび新しく調製したエチルエーテル中2-ブロモメチルチオフエンの0.61M溶液2.12mlで出発し、実施例7パートEおよびFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.29g(収率100%)の予測生成物を単離した。

40

【0108】

表4

【表 1 3】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度 (%)
11	461	100
12	431	51
13	461	100

【0 1 0 9】

実施例 14~16

これらの化合物は0.098g(0.33mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンで出発し、実施例7のパートGおよびHに記載の手順に従って製造した。粗混合物をMSトリガー分取HPLCにより精製した。これらの化合物に相当するESI/MSデータは表5に示されている。

10

【0 1 1 0】

A. 3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

この化合物は0.3g(1mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび新しく調製したエチルエーテル中3-ブロモメチルチオフェンの0.61M溶液2.12mlで出発し、実施例7パートEおよびFに従って製造した。標準的な後処理の後、0.39g(収率100%)の予測生成物を単離した。

20

【0 1 1 1】

表 5

【表 1 4】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度 (%)
14	461	100
15	431	100
16	461	100

【0 1 1 2】

実施例 17

2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}エトキシ)安息香酸の製造

30

A. 4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

この化合物は2g(6.6mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび0.94ml(8mmol)の2-クロロ-5-(クロロメチル)チオフェンで出発し、実施例7パートEに従って製造した。標準的な後処理および精製の後、2.86gの4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。

40

【0 1 1 3】

B. 1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

20mlのジクロロメタン中、2.86g(6.6mmol)の4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの溶液に、5.1mlのトリフルオロ酢酸を加えた。室温で1時間後、減圧下で溶媒を除去した。粗混合物を酢酸エチルに溶かし、飽和炭酸カリウム溶液およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で除去して2.8gの粗混合物を得たが、これは次の合成ステップに十分純粋なものであった。

【0 1 1 4】

C. 2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イ

50

ル]ピペリジン-1-イル} エトキシ)安息香酸メチルエステルの製造

この化合物は2.8g(6.5mmol)の1-(5-クロロ-チオフエン-2-イルメチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび1.5g(7.2mmol)の2-(2-クロロエトキシ)安息香酸メチルで出発し、実施例4パートEに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、1.1g(収率33%)の2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル} エトキシ)安息香酸メチルエステルを得た。

【0115】

D. 2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル} エトキシ)安息香酸の製造

10

この化合物は1.1g(2.2mmol)の2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル} エトキシ)安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.38g(収率35%)を得た。

融点 = 149.9~151.3°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.80-2.01 (m, 4H), 2.50-2.72 (m, 2H), 2.88-3.12 (m, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.96-7.04 (m, 4H), 7.08-7.12 (t, 1H), 7.22-7.24 (d, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.54-7.56 (d, 1H), 8.16-8.19 (d, 1H), 8.28-8.29 (d, 1H)

【0116】

20

実施例18

この化合物は0.098g(0.33mmol)の1-(5-クロロ-チオフエン-2-イルメチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンで出発し、実施例17パートCおよびDに記載の手順に従って製造した。粗混合物をMSトリガー分取HPLCにより精製した。

【0117】

実施例19

5-{4-[1-(5-クロロ-チオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-メトキシ-安息香酸の製造

この化合物は2.8g(5.35mmol)の5-{4-[1-(5-クロロ-チオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-メトキシ-安息香酸エチル

30

エステルで出発し、実施例4パートFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、2g(収率75%)の予測された酸を得た。

融点 = 200.9~202.0°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.63-1.69 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.89-2.93 (d, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.01-8.04 (d, 1H), 8.25-8.26 (d, 1H).

【0118】

実施例20~23

これらの化合物は0.082g(0.32mmol)の1-(2-メトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンで出発し、実施例7パートGおよびHに記載の手順に従って製造した。粗混合物をMSトリガー分取HPLCにより精製した。これらの化合物に相当するESI/MSおよび純度のデータは表6に示されている。

40

【0119】

A. 1-(2-メトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

この化合物は0.2g(0.66mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび0.081ml(0.864mmol)の1-ブロモ-2-メトキシエタンで出発し、実施例7パートEおよびFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.15g(収率100%)の予測生成物を単離した。

【0120】

50

表 6

【表 1 5】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度 (%)
20	423	100
21	423	98
22	453	99
23	453	96

【0 1 2 1】

10

実施例 24

5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸の製造

A. 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,6-diヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

120mlのメタノール中、5.51g(0.05mol)の7-アザインドール、9.6g(0.056mol)の4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび5g(0.075mol)の水酸化カリウムの懸濁液を75°Cで16時間加熱した。粗混合物を室温まで冷却し、生じた沈殿を濾別した。7.8g(収率57%)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,6-diヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。

20

【0 1 2 2】

B. 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

7.8g(0.029mol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,6-diヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルを250mlのエタノールに溶かし、炭素10%の7.8gのパラジウムを加えた。粗混合物を30psiで24時間水素化した。触媒を濾過した後、減圧下で溶媒を除去し、4.95g(収率62%)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。

【0 1 2 3】

C. 4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

30

窒素雰囲気下、10mlのDMF中60%のパラフィンオイル中、0.55g(13.72mmol)の水素化ナトリウム懸濁液に、10mlのDMF中、2.5g(9.1mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの溶液を加えた。30分後、2mlのDMF中、1.2mlの4-ブロモブタンの溶液を加えた。粗混合物を室温で15時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、粗物質を酢酸エチル水とで分液した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去し、3.1gの4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。

【0 1 2 4】

D. 1-ブチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

40

この化合物は3.1g(9.1mmol)の4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルで出発し、実施例4パートDに従って製造した。標準的な後処理の後、2.23g(収率95%)の1-ブチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た。

【0 1 2 5】

E. 5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸メチルエステルの製造

40mlのジクロロメタン中、2.2g(8.66mmol)の1-ブチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの溶液に、1.66 ml(9.52mmol)のDIEAを加えた。この粗混合物に、5mlのジクロロメタン中、2.6g(9.5mmol)の5-ブロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエス

50

ルの溶液を注意深く加えた。粗混合物を室温で16時間攪拌し、これを50mlのジクロロメタンで希釈した。有機相を重炭酸水溶液およびブラインで洗浄した。これを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2.9g(収率77%)の5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸メチルエステルを得た。

【0126】

F. 5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸の製造

この化合物は1.45g(3.22mmol)の5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.83g(収率92%)の5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸を得た。

融点 = 243.0~244.2°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ=0.85-0.90 (t, 3H), 1.19-1.27 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.16-4.21 (t, 2H), 7.00-7.04 (dd, 1H), 7.08-7.11 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.18-8.22 (m, 1H)

【0127】

実施例25~26

0.059g(0.23mmol)の1-ブチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンで出発し、実施例25は実施例4(パートEおよびF)に記載の手順に従って製造し、実施例26は実施例24(パートEおよびF)に記載の手順に従って製造した。粗混合物をMSトリガー分取HPLCにより精製した。これらの化合物に相当するESI/MSおよび純度のデータは表7に示されている。

【0128】

表7

【表16】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度(%)
25	421	100
26	391	96

【0129】

実施例27~29

0.080g(0.32mmol)の1-シクロプロピルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンで出発し、実施例27は実施例4(パートEおよびF)に記載の手順に従って製造し、実施例28および29は実施例は実施例24(パートEおよびF)に記載の手順に従って製造した。粗混合物をMSトリガー分取HPLCにより精製した。これらの化合物に相当するESI/MSおよび純度のデータは表8に示されている。

【0130】

A. 1-シクロプロピルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

この化合物は0.3g(1mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび0.175g(1.23mmol)のブロモメチルシクロプロパンで出発し、実施例24パートCおよびDに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.242g(収率96%)の予測生成物を単離した。

【0131】

表8

10

20

30

40

【表 17】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度 (%)
27	419	100
28	389	100
29	419	100

【0132】

実施例30～32

これらの化合物は0.080g(0.32mmol)の1-イソプロピル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジンで出発し、実施例4パートEおよびFに記載の手順に従って製造した。粗混合物をMSトリガー分取HPLCにより精製した。これらの混合物に相当するESI/MSおよび純度のデータは表9に示されている。

【0133】

A. 1-イソプロピル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジンの製造

この化合物は0.3g(1mmol)の4-(1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび0.159g(1.23mmol)の2-ブロモプロパンで出発し、実施例24パートCおよびDに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.242g(収率100%)の予測生成物を単離した。

【0134】

表 9

【表 18】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度 (%)
30	407	98
31	377	66
32	407	99

【0135】

実施例33～35

これらの化合物は0.066g(0.22mmol)の1-(4-フルオロベンジル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジンで出発し、実施例4パートEおよびFに記載の手順に従って製造した。粗混合物をMSトリガー分取HPLCにより精製した。これらの化合物に相当するESI/MSおよび純度のデータは表10に示されている。

【0136】

A. 1-(4-フルオロベンジル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジンの製造

この化合物は0.2g(0.66mmol)の4-(1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび0.163g(0.86mmol)の2-ブロモメチルピリジンで出発し、実施例24パートCおよびDに従って製造した。標準的な後処理の後、0.21g(収率68%)の予測生成物を単離した。

【0137】

表 10

【表 19】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度 (%)
33	473	80
34	395	100
35	411	82

【0138】

10

20

30

40

50

実施例36

2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-4-メトキシ安息香酸の製造

A. 4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

この化合物は2.8g(10mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび1.7ml(15mmol)の2-ブロモエチルエチルエーテルで出発し、実施例24パートCに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、3.5gの4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。

10

【0139】

B. 1-(2-エトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

この化合物は3.5g(10mmol)の4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルで出発し、実施例24パートDに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、3g(収率84%)の1-(2-エトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た。

【0140】

C. 2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-4-メトキシ-安息香酸メチルエステルの製造

この化合物は3g(10.9mmol)の1-(2-エトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび4g(16.5mmol)の2-(2-クロロエトキシ)-4-メトキシ-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートEに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、2.3g(収率44%)の2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-4-メトキシ-安息香酸メチルエステルを得た。

20

【0141】

D. 2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-4-メトキシ-安息香酸の製造

この化合物は2.5g(4.77mmol)の2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-4-メトキシ-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.8g(収率36%)の2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-4-メトキシ-安息香酸を得た。

30

融点 =106.1~107.5°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ=1.03-1.07 (t, 3H), 1.81-2.05 (m, 4H), 2.59-2.65 (t, 2H), 2.81-3.01 (m, 3H), 3.26-3.29 (d, 2H), 3.38-3.45 (dd, 2H), 3.69-3.73 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.34-4.41 (m, 4H), 6.61-6.64 (d, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.03-7.07 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.64-7.67 (d, 1H), 8.08-8.11 (d, 1H), 8.22-8.23 (d, 1H)

【0142】

実施例37~42

これらの化合物は実施例36に記載の手順に従って製造した。これらはMSトリガー分取HPLCにより精製した。ESI/MSおよび純度は表11に示されている。

40

【0143】

表11

【表 20】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度 (%)
37	467	100
38	471	91
39	425	100
40	437	95
41	467	97
42	467	92

【0144】

10

実施例 43

2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-4-メトキシ-安息香酸の製造

A. 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,6-diヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

300mlのエタノール中、28g(0.42mol)の水酸化カリウムの溶液に、40mlのエタノール中、20g(0.17mol)の7-アザインドールの溶液を加えた。この粗混合物に、32.1ml(0.21mol)の4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを加えた。この粗混合物を18時間還流した。これを酢酸エチルと水とで分液した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルで結晶化させ、16g(収率50%)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,6-diヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルを加えた。 20

【0145】

B. 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

3.3g(12mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3,6-diヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸エチルエステルを15mlのエタノールおよび5mlのTHFに溶かした。この溶液に、3.3gの炭素上10%Pdを加えた。この粗混合物を30psiで48時間水素化した。触媒を濾去し、減圧下で溶媒を除去し、1.55g(54%)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。 30

【0146】

C. 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

この化合物は3g(11mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび新しく調製した3-ブロモメチルフランの0.6M溶液20mlで出発し、実施例24パートCに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、4.44gの4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。

【0147】

D. 1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造 40

この化合物は4.44g(11mmol)の4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび3.6gの水酸化カリウムで出発し、実施例24パートDに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、3.85gの1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た。

【0148】

E. 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-4-メトキシ-安息香酸メチルエステルの製造

この化合物は3.8g(11mmol)の1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび4.03g(16.5mmol)の2-(2-クロロエトキシ)-4-メトキシ-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートEに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理 50

および精製の後、2.5g(収率50%)の2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ-安息香酸メチルエステルを得た。

【0149】

F. 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ-安息香酸の製造

この化合物は2.5g(5.1mmol)の2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、1.2g(収率50%)の2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ安息香酸を得た。 10

融点 =91.5~93.2℃

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ=1.79-1.98 (m, 4H), 2.40-2.48 (t, 2H), 2.76-2.93 (m, 3H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.30-4.46 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.60-6.63 (m, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 8.10-8.12 (dd, 1H), 8.35-8.27 (m, 1H)

【0150】

実施例44

4-クロロ-2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸の製造 20

この化合物は1.5g(5.3mmol)の1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび1.7g(6.9mmol)の2-(2-クロロエトキシ)-4-クロロ安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートEおよびFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.3g(収率10%)の4-クロロ-2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸を得た。

融点 =81.6~83.3℃

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ=1.88-2.14 (m, 4H), 2.70-2.77 (t, 2H), 2.87-2.96 (m, 1H), 3.04-3.08 (t, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H), 4.48-4.51 (t, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.16-8.22 (dd, 1H), 8.26-8.28 (dd, 1H) 30

【0151】

実施例45~49

これらの化合物は実施例44に記載の手順に従って製造した。これらはMSトリガー分取HPLCにより製造した。ESI/MSおよび純度のデータは表12に示されている。

【0152】

表 1 2

【表 2 1】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度(%)
45	433	100
46	475	99
47	445	88
48	475	91
49	475	85

40

【0153】

実施例50

2- {2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ-安息香酸の製造

この化合物は3.6g(11mmol)の1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[50

2,3-b]ピリジンおよび4.0g(16.5mmol)の2-(2-クロロエトキシ)-4-メトキシ-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートEおよびFに記載の手順に従って製造した。標準的な精製の後、全体の収率は36%(1.93g)であった。

融点 =186.9~189.2°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ=1.93-2.09 (m, 4H), 2.47-2.54 (m, 2H), 2.76-3.01 (m, 3H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.40 (m, 2H), 6.62-6.65 (dd, 1H), 6.75-6.76 (m, 1H), 7.07-7.11 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.68-7.71 (d, 1H), 8.13-8.15 (d, 1H), 8.26-8.27 (d, 1H)

【0154】

実施例51~53

これらの化合物は実施例50に記載の手順に従って製造した。これらはMSトリガー分取HPLCにより精製した。ESI/MSおよび純度のデータは表13に示されている。

【0155】

表13

【表22】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度(%)
51	475	99
52	479	95
53	433	100

10

20

【0156】

実施例54

2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-3-メトキシ-安息香酸の製造

この化合物は2g(6mmol)の1-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび1.9g(7.85mmol)の2-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシ-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートEおよびFに記載の手順に従って製造した。標準的な精製の後、全体の収率は14%(0.8g)であった。

融点 =110.7~112.6°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ=1.90-2.14 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.90-3.11 (m, 3H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.38-4.46 (d, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.93-7.15 (m, 6H), 7.44 (s, 1H), 8.21-8.24 (dd, 1H), 8.27-8.30 (dd, 1H)

【0157】

実施例55~60

これらの化合物は実施例54に記載の手順に従って製造した。これらはMSトリガー分取HPLCにより精製した。ESI/MSおよび純度のデータは表14に示されている。

【0158】

表14

【表23】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度(%)
55	526	88
56	530	92
57	483	99
58	496	70
59	526	71
60	526	82

30

40

【0159】

実施例61

50

2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-4-メトキシ-安息香酸の製造

この化合物は2.5g(9.1mmol)の1-ブチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび3.3g(13.6mmol)の2-(2-クロロエトキシ)-4-メトキシ-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートEおよびFに記載の手順に従って製造した。標準的な精製の後、全体の収率は35%(0.77g)であった。

融点 =175~177°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ=0.86-0.91 (t, 3H), 1.18-1.31 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.92-2.10 (m, 4H), 2.75-3.00 (m, 3H), 3.13-3.23 (m, 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.18-4.23 (t, 2H), 4.43-4.46 (t, 2H), 6.62-6.66 (dd, 1H), 6.74-6.76 (d, 1H), 7.02-7.06 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.68-7.71 (d, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.22-8.23 (m, 1H) 10

【0160】

実施例62~67

これらの化合物は実施例61に記載の手順に従って製造した。これらはMSトリガー分取HPLCにより精製した。ESI/MSおよび純度のデータは表15に示されている。

【0161】

表15

【表24】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度(%)
62	451	95
63	455	99
64	409	99
65	421	97
66	451	100
67	451	90

20

【0162】

実施例68~69

これらの化合物は0.066g(0.22mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンで出発し、実施例4パートEおよびFに記載の手順に従って製造した。粗混合物をMSトリガー分取HPLCにより精製した。ESI/MSおよび純度のデータは表16に示されている。 30

【0163】

A. 3-ピペリジン-4-イル-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造

この化合物は0.2g(0.66mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび0.149g(0.86mmol)の2-ブロモメチルピリジンで出発し、実施例24パートCおよびDに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.21g(収率72%)の予測生成物を単離した。

【0164】

表16

【表25】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度(%)
68	456	73
69	378	100

40

【0165】

実施例70

2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸の製造

50

A. 4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

この化合物は3.1g(26.24mmol)の6-アザインドールおよび4.36ml(28.86mmol)の1-カルボエトキシ-4-ピペリドナで出発し、実施例24パートAおよびBに記載の手順に従って製造した。二段階の合成ステップの後、3.1g(収率91%)を得た。

【0166】

B. 4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

この化合物は1.05g(3.84mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび0.52ml(4.61mmol)の2-ブロモエチルエチルエーテルで出発し、実施例24パートCに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.83g(収率63%)の4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。 10

【0167】

C. 1-(2-エトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンの製造

この化合物は0.83g(2.4mmol)の4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルで出発し、実施例24パートDに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、0.46g(収率71%)の1-(2-エトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンを得た。

【0168】

D. 2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸メチルエステルの製造

この化合物は0.46g(1.7mmol)の1-(2-エトキシエチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンおよび0.44g(2.0mmol)の2-(2-クロロエトキシ)-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートEに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.2g(収率21%)の2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸メチルエステルを得た。

【0169】

E. 2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸の製造 30

この化合物は0.21g(0.46mmol)の2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.18g(収率90%)の5-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸を得た。

融点 =173.8~175.1°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ=0.99-1.05 (m, 3H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 3.14-3.52 (m, 7H), 3.70-3.73 (t, 4H), 4.52-4.58 (m, 4H), 7.04-7.09 (t, 1H), 7.20-7.23 (d, 1H), 7.52-7.57 (t, 1H), 7.67-7.70 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.04-8.06 (d, 1H), 8.20-8.22 (d, 1H), 9.13 (s, 1H) 40

【0170】

実施例71~75

これらの化合物は実施例70に記載の手順に従って製造した。これらはMSトリガー分取HPLCにより精製した。ESI/MSおよび純度のデータは表17に示されている。

【0171】

表17

【表 26】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度 (%)
71	467	100
72	467	100
73	471	98
74	437	86
75	486	92

【0172】

10

実施例76

2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ-安息香酸の製造

A. 4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

この化合物は4.9g(18mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび新しく調製した3-ブロモメチルフランの0.61M溶液35.4ml(21.6mmol)で出発し、実施例24パートCに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、5.72g(収率91%)の4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。

20

【0173】

B. 1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンの製造

この化合物は5.72g(16.2mmol)の4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルで出発し、実施例4パートDに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、4.3g(収率93%)の1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンを得た。

【0174】

C. 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ-安息香酸メチルエステル

この化合物は1.50g(5.25mmol)の1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンおよび1.55g(6.3mmol)の2-(2-クロロエトキシ)-4-メトキシ安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートEに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.95g(収率36%)の2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ-安息香酸メチルエステルを得た。

30

【0175】

D. 2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ-安息香酸の製造

この化合物は0.95g(1.94mmol)の2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.27g(収率30%)の2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -4-メトキシ-安息香酸を得た。

40

融点 = 303.4~304.5°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.72-2.00 (m, 4H), 2.33-2.58 (m, 2H), 2.73-2.93 (m, 3H), 3.14-3.17 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 5.28 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 6.59-6.62 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 9.00 (m, 1H)

【0176】

実施例77~80

50

これらの化合物は実施例76に記載の手順に従って製造した。これらはMSトリガー分取HPLCにより精製した。ESI/MSおよび純度のデータは表18に示されている。

【0177】

表18

【表27】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度(%)
77	445	94
78	445	83
79	445	75
80	479	100

10

【0178】

実施例81

2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸の製造

A. 4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

この化合物は4.9g(18mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび3-ブロモメチルフランの0.61M溶液35.4ml(21.6mmol)で出発し、実施例24パートCに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、6.14g(収率43%)の4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。

20

【0179】

B. 1-ブチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンの製造

この化合物は6.14g(18.6mmol)の4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルで出発し、実施例24パートDに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、5.45g(収率100%)の1-ブチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンを得た。

30

【0180】

C. 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸メチルエステルの製造

この化合物は1.35g(5.25mmol)の1-ブチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンおよび1.35g(6.3mmol)の2-(2-クロロエトキシ)-安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートEに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、1.1g(収率49%)の2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸メチルエステルを得た。

【0181】

D. 2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸の製造

この化合物は1.1g(2.57mmol)の2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸メチルエステルで出発し、実施例4パートFに従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.42g(収率42%)の2- {2-[4-(1-ブチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸を得た。

40

融点 =157.8~158.8°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ=0.86-0.91 (t, 3H), 1.18-1.31 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.89-2.02 (m, 4H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.82-3.01 (m, 3H), 3.19-3.23 (d, 2H), 4.21-4.25 (t, 2H), 4.41-4.45 (t, 2H), 6.69-7.04 (t, 1H), 7.22-7.24 (d, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.53-7.56 (dd, 1H), 7.65-7.67 (d, 1H), 8.07-8.09 (d, 1H), 8.83 (s, 1H)

50

【0182】

実施例82～87

これらの化合物は実施例81に記載の手順に従って製造した。これらはMSトリガー分取HPLCにより精製した。ESI/MSおよび純度のデータは表19に示されている。

【0183】

表19

【表28】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度(%)
82	451	100
83	451	100
84	455	100
85	421	95
86	470	100
87	391	92

10

【0184】

実施例88

5- {4-[1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸の製造

A. 4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造 20

この化合物は8.7g(31.8mmol)の4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルおよび5.75ml(47.7mmol)の2-クロロ-5-クロロメチルチオフェンで出発し、実施例24パートCに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、7.67g(収率60%)の4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。

【0185】

B. 1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンの製造

この化合物は7.67g(19mmol)の4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルで出発し、実施例24パートDに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理の後、2.94g(収率46%)の1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンを得た。 30

【0186】

C. 5- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸エチルエステルの製造

この化合物は0.44g(1.32mmol)のof 1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンおよび0.36g(1.32mmol)の5-ブロモメチル-2-メトキシ安息香酸エチルエステルから出発し、実施例24パートEに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.3g(収率43%)の5- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸エチルエステルを得た。 40

【0187】

D. 5- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸の製造

この化合物は0.3g(0.57mmol)の5- {4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸エチルエステルで出発し、実施例24パートFに記載の手順に従って製造した。標準的な後処理および精製の後、0.2g(収率60%)の5- {4-[1-(5-クロロ-*hiophen*-2-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸を得た。 50

融点 =125.0～127.2℃

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ =1.62-1.71 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 2H), 2.71-2.82 (m, 1H), 2.87-2.95 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.89 (m, 1H).

【0188】

実施例89～93

これらの化合物は実施例88に記載の手順に従って製造した。これらはMSトリガー分取HPLCにより精製した。ESI/MSおよび純度のデータは表20に示されている。

【0189】

表20

【表29】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度(%)
89	496	68
90	526	70
91	526	62
92	530	54
93	433	20

10

20

【0190】

実施例94～99

これらの化合物は対応する出発材料で出発し、実施例89に記載の手順に従って製造した。これらはMSトリガー分取HPLCにより精製した。ESI/MSおよび純度のデータは表21に示されている。

【0191】

表21

【表30】

実施例	ESI/MS m/e [(M)+]	純度(%)
94	461	100
95	445	93
96	445	97
97	491	93
98	461	81
99	423	67

30

【0192】

実施例100

2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-7-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸の製造

0℃にて、3mlのジクロロメタン中、0.15g(0.68mmol)の3-クロロペル安息香酸の溶液に、10mlのジクロロメタン中、0.3g(0.68mmol)の2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸の溶液をゆっくり加えた。0℃で2時間後、粗混合物を15mlのジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、0.14g(収率46%)の2-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-7-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸を得た。

融点 =173.8～175.1℃

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ =1.01-1.06 (t, 3H), 1.95-1.99 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 2H

40

50

), 3.01-3.09 (t, 1H), 3.38-3.45 (q, 2H), 3.57-3.73 (m, 6H), 3.79-3.89 (m, 2H), 4.33-4.37 (t, 2H), 4.59-4.77 (m, 2H), 6.95-6.99 (t, 1H), 7.06-7.09 (dd, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.98-8.01 (d, 1H), 8.22-8.24 (d, 1H).

【0193】

また、有効成分として少なくとも一種の一般式Iのアザインドリルピペリジン誘導体またはその医薬上許容される塩を、医薬上許容される担体または希釈剤とともに含む医薬組成物も本発明の範囲内に含まれる。この組成物は経口または非経口投与に好適な形態で構成するのが好ましい。本発明の組成物を形成するために有効化合物またはその塩と混合する医薬上許容される担体または希釈剤は「それ自体」公知であり、用いる実際の賦形剤は、「とりわけ」、本組成物の意図した投与方法によって異なる。

10

【0194】

本発明の組成物は好ましくは経口投与に適したものである。この場合、これらの組成物は錠剤、カプセル剤または発泡性顆粒、あるいはエリキシル剤、シロップ剤または懸濁剤などの液体製剤の形態をとってもよく（すべて本発明の一種以上の化合物を含有する）、このような製剤は当技術分野で周知の方法により製造すればよい。これらの組成物の調製に用い得る希釈剤としては、所望により着色剤または香味剤を伴う、有効成分と適合した液体および固体賦形剤が挙げられる。

【0195】

錠剤またはカプセル剤は便宜には0.2~500mg、好ましくは0.5~100mgの間の有効成分または相当量のその医薬上許容される塩を含み得る。これらの組成物を当技術分野で公知の適当な天然または合成ポリマーで被覆したペレットに組み込み、徐放性を持たせてもよい。また、これらの組成物をポリマーとともに錠剤の形態へ組み込み、同じ特性を持たせてもよい。

20

【0196】

経口用に適した液体組成物は溶液または懸濁液の形態であってもよい。この溶液は本アザインドリルピペリジン誘導体の酸付加塩の水溶液が例えばスクロースまたはソルビトールを伴ってシロップとなったものであってもよい。この懸濁液は、不溶形態またはマイクロカプセル形態の本発明の有効化合物を、沈殿防止剤または香味剤とともに水または他の医薬上許容される液体媒体と組み合わせて含み得る。

【0197】

非経口注射用組成物は本アザインドリルピペリジン誘導体の可溶塩から調製することができ、この場合、本インドリルピペリジン誘導体を凍結乾燥させてもさせなくてもよく、また、水または適当な非経口注射液に溶解してもよい。

30

【0198】

ヒトの治療では、一般式Iの化合物の用量は所望の効果および治療期間によって異なり、成人の用量は一般に0.2mg~500mg/日、好ましくは1mg~100mg/日の範囲である。一般に医師は、処置する患者の年齢および体重を考慮に入れて投与計画を決定する。

【0199】

薬理作用

本発明の化合物の優れた薬理活性を証明するために以下のアッセイを行った。

40

(1)化合物の親和性を測定するためのin vitroヒスタミンH₁受容体結合アッセイ

(2)抗アレルギー活性を評価するための、ラットにおけるヒスタミン誘発皮膚血管透過性

(3)中枢神経系への透過程度を評価するための、マウスにおけるH₁ ex vivo結合試験

(4)心血管作用を監視するための、意識のある非拘束高血圧ラットの血圧および心拍数の測定

【0200】

(1)ヒスタミン-H₁受容体結合アッセイ

ヒスタミン-H₁受容体に対する結合試験は従前に記載されているように(Chang et al., J. Neurochem, 1979, 32, 1653-1663)、モルモット小脳膜で実施した。要するに、膜懸濁液(160 μg/ml)を0.7nMの[³H]-メピラミンおよび種々の濃度の試験化合物とともに最終量2

50

50 μ lで30℃にてインキュベートした。30分のインキュベーション後に濾過により結合反応を停止させ、結合した放射活性を測定した。非特異的結合は10 μ Mのプロメタジンの存在下で測定した。各試験化合物の受容体に対する親和性を、少なくとも6種類の異なる濃度を用いて反復を行うことで測定した。DEC AXPコンピューターにてSASを用いて非線形回帰によりIC₅₀値を得た。

【0201】

【表31】

化合物	ヒスタミン-H ₁ 受容体に対する結合 (IC ₅₀ , nM)
セチリジン	226
フェキソフェナジン	214
ロラタジン	360
1	240
2	560
3	225
4	403
5	695
6	190
7	205
8	405
9	150
10	335
11	505
14	510
17	265
18	315
19	500

10

20

30

40

【0202】

【表 3 2】

22	235
23	275
24	475
25	235
26	275
28	520
36	160
37	155
43	120
44	70
45	255
50	48
54	695
61	100
63	110
64	380
73	111
76	675
81	220
84	74
92	105
96	805

10

20

30

40

表 1 3 ヒスタミン- H_1 受容体結合アッセイ

【0 2 0 3】

発明者らの結果は、本発明の化合物は参照化合物セチリジン、フェキソフェナジンおよびロラタジンと極めて類似した、 H_1 受容体に対する親和性を有することを示す。

【0 2 0 4】

(2) ヒスタミン誘発皮膚血管透過性

雄ウィスターラット (180~210g) を試験化合物またはビヒクルで経口処置した。1時間、4時間、8時間または24時間後に、ラットにエーテルで軽く麻酔をかけ、背中に50 μ l のヒスタミン (100 μ g/ml) を2回皮内注射した後、Evan's Blue (5mg/ml) を3ml/kg 静注すること

50

により皮膚反応を誘発させた（両者とも食塩水に溶解）。60分後、ラットを頸椎脱臼で屠殺した後、背中の皮を切開して取り除いた。膨疹の直径（ミリメートル）を二方向で測定して面積を計算した。その結果を所定の用量における阻害%としてビヒクル処置群と比較して示す。

【0205】

実施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、19、24、25、36、44および61に開示されている化合物は、本発明の化合物を3mg/kgの用量で投与して4時間後、ヒスタミンが誘発する血管透過を50%を超えて阻害した。同じ実験条件下でセチリジンおよびフェキソフェナジンはそれぞれ36%および21%の阻害率を示した。

【0206】

(3)マウスにおけるヒスタミン- H_1 受容体ex vivo結合試験

このアッセイは以下の改変を加え、実質的にLeysen et al (Drug Development Research 1991, 22, 165-178)が記載しているようにして行った。一晚絶食させた雄スイスアルビノマウス(21±2g)を種々の用量の試験化合物(10ml/kg, p.o.)で経口処置し、90分後に屠殺した。全脳を摘出し、10mlの氷冷0.05M Na^+/K^+ リン酸バッファー(pH7.4)中でホモジナイズした。このホモジネートの1mlアリコートを0.1mlの $[^3H]$ -メピラミン(最終濃度2nM, 27Ci/mmol, Amersham)で30℃にて40分間、3反復でインキュベートした。このホモジネートを直ちに真空下、ガラス繊維フィルター(Whatman GF/B)で濾過した後、10 μ Mの冷メピラミンを含有する冷却バッファー5mlで3回手早くすすぐことで、膜に結合した $[^3H]$ -メピラミンの濃度を測定した。液体シンチレーションスペクトロメトリーによりフィルターに結合した放射活性を測定した。非特異的な結合は、これらの動物を30mg/kg p.o. D-クロルフェニラミンマレイン酸塩で処置することによって測定した。ビヒクル(メチルセルロース0.5%およびtween 0.1%)で処置したマウスを用いて全結合を測定した。

【0207】

このアッセイの結果（所定の用量の試験化合物における特異的結合%として表す）は、本発明の化合物が血液脳関門をほとんど透過しないか、全く透過しないことを示す。

【0208】

(4)意識のある非拘束高血圧ラットにおける血圧および心拍数の測定

成体雄の自然高血圧症ラット(SHR)の腹部大動脈の腸骨分岐のすぐ上に血圧センサーを埋め込んだ。麻酔から覚めた後、ラットを個別にケージに入れ、高周波受信機の上に置いた。感染予防のため、アモキシシリン（術後にi.m.で15mg/kg）を投与した。これらのラットは発信機埋植後少なくとも2週間で回復した。動脈の血圧と心拍数を記録し、Dataquest V装置(Data Science, St. Paul, MN)で分析した。この全記録期間、動物は12:12時間の明暗周期で維持した。水を「随意」に摂らせて絶食18時間の後、これらの動物に薬剤を経口摂取させ、その後、餌を与えた。薬剤投与の4時間前から15分毎に血流力学的記録を行い、24時間後まで継続した。各記録の持続時間は10秒間であり、この時間内の全サイクルの血流力学的値の平均を取った。全ての動物に全ての処理を施した。同じラットに対する投与間には7日間の洗い流し期間を設け、ベースライン値への完全な回復を確保した。平均動脈血圧および心拍数に対する処置の効果を一元分散解析(ANOVA)を用いて求めた。P値<0.05であるとき、統計学的に有意であると見なした。

【0209】

本発明の化合物は、3~30mg/kgの用量では、血圧および心拍数にほとんど、または全く影響を与えない。

【0210】

上記の結果は、本発明の化合物が参照として用いた市販の抗ヒスタミン薬に少なくとも匹敵する、また、より良好な多くの場合では、市販の抗ヒスタミン薬よりも優れた抗ヒスタミンおよび抗アレルギー活性を有することを示す。

【0211】

同時に、本発明の化合物の心血管および中枢神経系の副作用は小さい。従って、本発明の化合物は種々のアレルギー病、例えば気管支喘息、鼻炎、結膜炎、皮膚炎および蕁麻疹

10

20

30

40

50

などの処置に有利に用いることができる。

【0212】

よって、本発明は、アレルギー疾患を処置する方法であって、かかる処置を必要とする被験体に有効量の式Iの化合物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0213】

本発明はまた、アレルギー疾患の処置のための薬剤の製造における式Iの化合物の使用ならびに式Iの化合物を含む医薬組成物を提供する。好適な組成物のいくつかの例を以下に示す。

【0214】

実施例101

医薬組成物の製造：シロップ

各750mgの5-[4-(1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸の溶液を含有する1000ボトル(容量150ml)を以下のように製造した。

5-[4-(1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸	750 g	
グリセリ	15,000 g	
硬化ひまし油-エチレンオキシド	1,500 g	
p-ヒドロキシ安息香酸メチルナトリウム	240 g	
p-ヒドロキシ安息香酸プロピルナトリウム	60 g	20
ナトリウムサッカリン	300 g	

香味剤 (適量)

水酸化ナトリウム (適量) pH = 4

脱塩水適量で150リットルとする

【0215】

手順：

脱塩水30リットル中、p-ヒドロキシベンゾエートおよびサッカリンの溶液に、グリシン水溶液および硬化ひまし油-エチレンオキシドを加えた。攪拌後、5-[4-(1-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸を加え、完全に溶解するまでホモジナイズした。その後、この溶液に激しく攪拌しながら香味剤を混合し、混合物を脱塩水で最終量とした。得られた溶液を適当な充填機を用いて150mlのボトルに充填した。

【0216】

実施例102

医薬組成物の製造：カプセル剤

各50mgの2-メトキシ-5-{4-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸を含有する50,000カプセルを以下のように製造した。

2-メトキシ-5-{4-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸	2,500 g	40
ステアリン酸マグネシウム	225 g	
ラクトース (噴霧乾燥)	18,350 g	
架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム	900 g	
ラウリル硫酸ナトリウム	450 g	

【0217】

手順：

2-メトキシ-5-{4-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ラクトースおよび架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムと一緒に混合し、開口0.6mmの篩いを通した。ステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を適当な大きさのゼラチンカプセルに封入した。

【0218】

実施例103

医薬組成物の製造：錠剤

各25mgの2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸を含有する100,000錠剤を以下の配合から製造した。

2- {2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ} -安息香酸	2,500 g
微晶質セルロース	1,650 g
ラクトース（噴霧乾燥）	9,620 g
カルボキシメチルデンプン	570 g
フマル酸ステアリルナトリウム	80 g
コロイド状二酸化ケイ素	80 g

10

【0219】

手順：

全ての粉末を開口0.6mmの篩に通した。次にこれら全てを好適なミキサーで30分間混合し、6mmディスクと平面傾斜パンチを用いて打錠し、145mg錠剤とした。この錠剤の崩壊時間は約60秒である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int	Application No
		PCT/EP 03/03377	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 C07D487/04 A61K31/437 A61K31/498 A61K31/5025 A61K31/519 A61K31/53 A61P11/06 A61P37/08 A61P17/00 //(C07D471/04,221:00,209:00)			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED			
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)			
IPC 7 C07D A61K A61P			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)			
WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X	WO 02 14317 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 21 February 2002 (2002-02-21) examples 5B,6B,8D	1	
A	claims 1,52,53 ---	1,30	
X	WO 02 20013 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 14 March 2002 (2002-03-14) examples 5B,6B,8D	1	
A	claim 1 ---	1,30	
A	WO 00 75130 A (ALMIRALL PRODESFARMA) 14 December 2000 (2000-12-14) claims 1,18 ---	1,30	
P,A	WO 02 36589 A (ALMIRALL PRODESFARMA) 10 May 2002 (2002-05-10) claims 1,14 -----	1,30	
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.			
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report	
1 July 2003		14/07/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Alfaro Faus, I	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/03377

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 31 and 32 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 In
 cation No
 PCT/EP 03/03377

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0214317	A	21-02-2002	US 2002040019 A1 AU 8482301 A AU 8645401 A EP 1309592 A2 EP 1309593 A2 WO 0214317 A2 WO 0214315 A2 US 2003078419 A1 AU 8873101 A EP 1315492 A2 WO 0220013 A2	04-04-2002 25-02-2002 25-02-2002 14-05-2003 14-05-2003 21-02-2002 21-02-2002 24-04-2003 22-03-2002 04-06-2003 14-03-2002
WO 0220013	A	14-03-2002	US 2002040019 A1 AU 8870601 A AU 8871401 A AU 8873001 A AU 8873101 A EP 1315490 A2 EP 1315741 A2 EP 1315491 A2 EP 1315492 A2 WO 0220011 A2 WO 0220002 A2 WO 0220012 A2 WO 0220013 A2 US 2002115656 A1 US 2002035108 A1 US 2002147189 A1 US 2002055497 A1 AU 8482301 A EP 1309592 A2 WO 0214317 A2	04-04-2002 22-03-2002 22-03-2002 22-03-2002 22-03-2002 04-06-2003 04-06-2003 04-06-2003 04-06-2003 14-03-2002 14-03-2002 14-03-2002 14-03-2002 22-08-2002 21-03-2002 10-10-2002 09-05-2002 25-02-2002 14-05-2003 21-02-2002
WO 0075130	A	14-12-2000	ES 2165274 A1 AU 5527600 A BG 106168 A BR 0011340 A CA 2375985 A1 CN 1368969 T CZ 20014334 A3 EE 200100653 A WO 0075130 A1 EP 1183251 A1 HU 0203320 A2 JP 2003501424 T NO 20015897 A SK 17042001 A3 TR 200103490 T2 US 2002147344 A1	01-03-2002 28-12-2000 31-07-2002 05-03-2002 14-12-2000 11-09-2002 13-03-2002 17-02-2003 14-12-2000 06-03-2002 28-02-2003 14-01-2003 03-12-2001 04-04-2002 22-04-2002 10-10-2002
WO 0236589	A	10-05-2002	ES 2172436 A1 AU 2365502 A WO 0236589 A1	16-09-2002 15-05-2002 10-05-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 27/16	
	A 6 1 P 37/08	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 シルビア・フォンケルナ・ポウ
 スペイン、エー 0 8 0 2 5 バルセロナ、カリエ／シシリア 2 9 0 番、クアルト・プリメラ
 (72)発明者 ルイス・ミゲル・パヘス・サンタカナ
 スペイン、エー 0 8 0 2 9 バルセロナ、カリエ／カラブリア 2 4 2 番、プリメロ・テルセラ
 (72)発明者 カルロス・プイグ・ドゥラン
 スペイン、エー 0 8 0 2 4 バルセロナ、カリエ／アストゥリアス 9 3 番、セグンド・セグンダ
 (72)発明者 ホセ・マヌエル・プリエト・ソト
 スペイン、エー 0 8 0 2 4 バルセロナ、カリエ／ラバッサ 4 6－4 8 番、セグンド・セグンダ・ベ
 (72)発明者 アランサス・カルドゥス・フィゲラス
 スペイン、エー 0 8 7 8 0 パリエハ、カリエ／バルメス 1 4 番

Fターム(参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 KK02 PP06 PP07 PP13
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA34 ZA89
 ZB13