

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4189029号
(P4189029)

(45) 発行日 平成20年12月3日(2008.12.3)

(24) 登録日 平成20年9月19日(2008.9.19)

(51) Int. Cl. F 1
C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1) C O 7 D 4 0 1 / 1 2
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 (2 0 0 6 . 0 1) A 6 1 K 3 1 / 4 4 3
A 6 1 P 2 5 / 0 8 (2 0 0 6 . 0 1) A 6 1 P 2 5 / 0 8

請求項の数 13 (全 55 頁)

(21) 出願番号 特願平9-507602
 (86) (22) 出願日 平成8年7月8日(1996.7.8)
 (65) 公表番号 特表平11-510159
 (43) 公表日 平成11年9月7日(1999.9.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1996/011408
 (87) 国際公開番号 W01997/004777
 (87) 国際公開日 平成9年2月13日(1997.2.13)
 審査請求日 平成15年7月8日(2003.7.8)
 (31) 優先権主張番号 08/508,071
 (32) 優先日 平成7年7月27日(1995.7.27)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者
 アベンティス・ファーマスーティカルズ・
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 08
 807-0800. ブリッジ ウォータ
 ー. サマセット・コーポレイト・プール
 ヴァード 300
 (74) 代理人
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人
 弁理士 佐藤 辰男
 (74) 代理人
 弁理士 西村 公佑

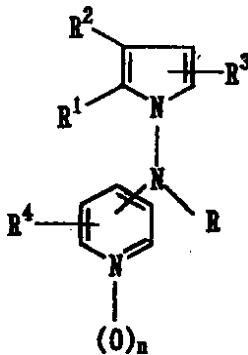
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗けいれん剤としての未置換および置換N-(ピロール-1-イル)ピリジンアミンの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式



〔式中、Rは水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル
 またはフェニル(C₁~C₆)アルキルであり；

R¹は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

R²は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆)アルキルであり；あるいは

R¹およびR²はそれらに結合している炭素と一緒になってピロール環と縮合したベンゼン環
 を形成し、そのベンゼン環は場合によりハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アル
 コキシ、アリール(C₁~C₆)アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、(C₁~C₆)アル
 キルアミノまたはジ(C₁~C₆)アルキルアミノからなる群より独立して選択される1個ま

たは 2 個の置換基により置換され；

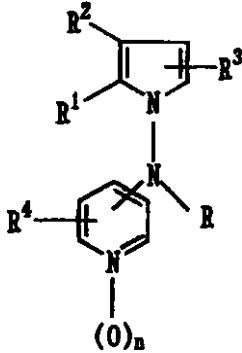
R^3 は水素、ハロゲンまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R^4 は水素、ハロゲン、アミノまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

n は 0 または 1 である] を有し、脳膜ナトリウムチャンネルを通過する輸送を阻害することにより作用する化合物またはその薬学的に許容しうる酸付加塩を含有する抗けいれん剤

【請求項 2】

化合物またはその薬学的に許容しうる酸付加塩は式



10

[式中、 R は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルまたはフェニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R^1 は水素、ハロゲンまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

20

R^2 は水素、ハロゲンまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R^3 は水素、ハロゲンまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R^4 は水素、ハロゲン、アミノまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

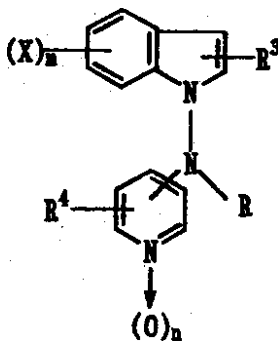
n は 0 または 1 である] を有する請求項 1 記載の抗けいれん剤。

【請求項 3】

R^2 および R^3 は水素であり、 R^4 は水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、そして n は 0 である請求項 2 記載の抗けいれん剤。

【請求項 4】

式



30

[式中、 R は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルまたはフェニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

40

R^3 は水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(CH_2)_z NH_2$ であり；

R^4 は水素、ハロゲン、アミノまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

X は水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノまたはジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノであり；

m は 1 または 2 であり；

n は 0 または 1 であり；そして

z は 1 または 2 である] を有し、脳膜ナトリウムチャンネルを通過する輸送を阻害することにより作用する化合物またはその薬学的に許容しうる酸付加塩を含有する抗けいれん剤

50

【請求項5】

Xは水素であり、R³は水素またはメチルであり、R⁴は水素またはフルオロであり、そしてnは0である請求項4記載の抗けいれん剤。

【請求項6】

化合物は

N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - メチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - エチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩； 10

N - プロピル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - フェニルメチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (ブチル) - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (2 - プロペニル) - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (2 - プロピニル) - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩； 20

N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - メチル - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - エチル - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - プロピル - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩である；

2 - ブチル - N - メチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩； 30

N - (2 - エチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - メチル - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - メチル - N - (2 - プロピル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - エチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩； 40

N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

5 - メトキシ - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

3 - エテニル - N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

3 - エチル - N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

5 - クロロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的 50

またはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (1 - メチルエチル) - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

2 - メチル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - (2 - プロペニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - (2 - プロピニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - N - (2 - プロピニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 2 - メチル - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - (2 - プロペニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

4 - [N - (1 H - インドール - 1 - イル)] - 3,4 - ピリジニアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

3 - クロロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

3 - クロロ - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

3 - アミノメチル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

3 - アミノエチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

1 - [プロピル - 4 - (3 - フルオロピリジニル) アミノ] - 1 H - インドール - 5 - オールまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

3 - メチル - 1 - (4 - ピリジニルアミノ) - 1 H - インドール - 5 - オールまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

3 - メチル - 1 - (プロピル - 4 - ピリジニルアミノ) - 1 H - インドール - 5 - オールまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (3 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

N - (2 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

3 - フルオロ - N - プロピル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジニアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

1 - [(3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) プロピルアミノ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 5 - オールまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；または

N - (2,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - (n - プロピル) - 4 - ピリジニアミンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩

である請求項 1 記載の抗けいれん剤。

【請求項 7】

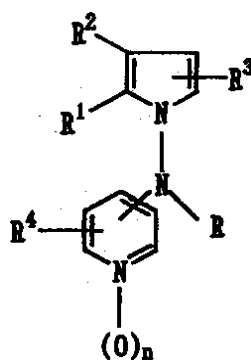
けいれんを治療するための医薬組成物の製造における、式

10

20

30

40



〔式中、Rは水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル
またはフェニル(C₁~C₆)アルキルであり；

R¹は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

R²は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆)アルキルであり；あるいは

R¹およびR²はそれらに結合している炭素と一緒にピロール環と縮合したベンゼン環を形成し、そのベンゼン環は場合によりハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、アリール(C₁~C₆)アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノまたはジ(C₁~C₆)アルキルアミノからなる群より独立して選択される1個または2個の置換基により置換され；

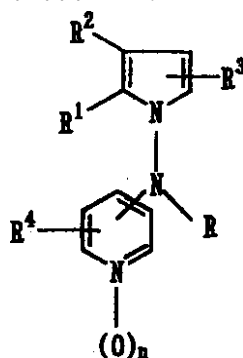
R³は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

R⁴は水素、ハロゲン、アミノまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

nは0または1である〕を有し、脳膜ナトリウムチャンネルを通過する輸送を阻害することにより作用する化合物またはその薬学的に許容しうる酸付加塩の使用。

【請求項8】

化合物は式



〔式中、Rは水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル
またはフェニル(C₁~C₆)アルキルであり；

R¹は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

R²は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

R³は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

R⁴は水素、ハロゲン、アミノまたは(C₁~C₆)アルキルであり；そして

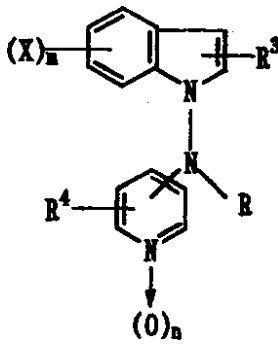
nは0または1である〕を有する、請求項7記載の化合物またはその薬学的に許容しうる
酸付加塩の使用。

【請求項9】

R²およびR³は水素であり、R⁴は水素または(C₁~C₆)アルキルであり、そしてnは0である請求項8記載の化合物の使用。

【請求項10】

けいれんを治療するための医薬組成物の製造における、式



〔式中、Rは水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル
またはフェニル(C₁~C₆)アルキルであり；

R³は水素、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキルまたは(CH₂)_zNH₂であり；

R⁴は水素、ハロゲン、アミノまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

Xは水素、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、アリール(C₁~C₆)
アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノまたはジ(C₁~C₆)
アルキルアミノであり；

mは1または2であり；

そしてnは0または1であり、

zは1または2である〕を有し、脳膜ナトリウムチャンネルを通過する輸送を阻害することにより作用する化合物またはその薬学的に許容しうる酸付加塩の使用。

【請求項11】

Xは水素であり、R³は水素またはメチルであり、R⁴は水素またはフルオロであり、そして
nは0である請求項10記載の化合物の使用。

【請求項12】

化合物はN-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン、
N-メチル-N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン、
N-エチル-N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン、
N-プロピル-N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン、
N-フェニルメチル-N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン、
N-(ブチル)-N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン、
N-(2-プロペニル)-N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン、
N-(2-プロピニル)-N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン、
N-(2-クロロ-1H-ピロール-1-イル)-N-メチル-4-ピリジンアミン、
N-(2-クロロ-1H-ピロール-1-イル)-N-エチル-4-ピリジンアミン、
N-(2-クロロ-1H-ピロール-1-イル)-N-プロピル-4-ピリジンアミン、
N-(2-クロロ-1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン、
2-ブチル-N-メチル-N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン、
N-(2-エチル-1H-ピロール-1-イル)-N-メチル-4-ピリジンアミン、
N-メチル-N-(2-プロピル-1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン、
N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン、
N-メチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン、
N-エチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン、
N-プロピル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン、
5-メトキシ-N-プロピル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン、
、
3-エテニル-N-メチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン、
3-エチル-N-メチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン、
5-クロロ-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン、
5-クロロ-N-プロピル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン、
5-プロモ-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン、

- 5 - ブロモ - N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 5 - ブロモ - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 5 - ニトロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - メチル - 5 - ニトロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 3 - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 3 - メチル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - プロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール
 - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミン 10
 、
 2 - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 3 - エテニル - 1 H - インドール - 1 - アミン 20
 、
 3 - エチル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - ブチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (2 - プロピニル) - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (2 - メチルプロピル) - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン
 、
 N - ベンチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (1 - メチルプロピル) - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン
 、
 N - (1 - メチルエチル) - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 2 - メチル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、 30
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - (2 - プロペニル) - 3 - メチル - 1 H -
 インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - (2 - プロピニル) - 1 H - インドール -
 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - N - (2 - プロピニル) - 1 H -
 インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 2 - メチル - N - プロピル - 1 H - インドール
 - 1 - アミン、
 N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - N - プロピル - 1 H - インドール - 40
 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - (2 - プロペニル) - 1 H - インドール -
 1 - アミン、
 4 - [N - (1 H - インドール - 1 - イル)] - 3,4 - ピリジンアミン、
 3 - クロロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 3 - クロロ - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 3 - エチル - N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 1 - [プロピル - 4 - (3 - フルオロピリジニル) アミノ] - 1 H - インドール - 5 - オ
 ール、
 3 - メチル - 1 - (4 - ピリジニルアミノ) - 1 H - インドール - 5 - オール、 50

3 - メチル - 1 - (プロピル - 4 - ピリジニルアミノ) - 1 H - インドール - 5 - オール、
 1 - { (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) プロピルアミノ } - 3 - メチル - 1 H - インドール - 5 - オール、
 N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (2 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (2,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - (n - プロピル) - 4 - ピリジンアミン、または

3 - フルオロ - N - プロピル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン
 である請求項7記載の化合物の使用。

10

【請求項13】

化合物は3 - アミノメチル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、または3 - アミノエチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンである請求項10記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

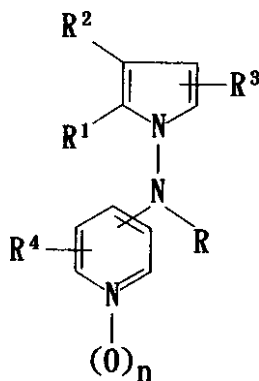
発明の背景

コリン作用欠損を特徴とする記憶機能不全の治療における有用性、並びに抗けいれん性および鎮痛性を有するものとしていくつかの2,3 - ジヒドロ - 1 - ピリジニルアミノ - インドールが開示されている（例えば米国特許第5,179,099号および第5,296,488号を参照）。また、本発明の範囲内のいくつかの化合物を含む、いくつかのN - (ピロール - 1 - イル) ピリジンアミンは記憶力を高めるのに有用であることが開示されている（例えば、米国特許第5,032,599号を参照）。さらに、本発明の範囲内のいくつかの化合物を含む、特定のN - (ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンは強迫神経症の治療（例えば、米国特許第5,356,910号を参照）、記憶力の増大（例えば、米国特許第4,880,822号および第4,970,218号を参照）において、並びに鎮痛剤および抗うつ剤（例えば、米国特許第4,880,822号を参照）として有用であることが開示されている。

20

発明の概要

本発明はけいれんを緩和する量の式



30

〔式中、Rは水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニルまたはフェニル(C₁~C₆)アルキルであり；

40

R¹は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

R²は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆)アルキルであり；あるいは

R¹およびR²はそれらに結合している炭素と一緒になってピロール環と縮合したベンゼン環を形成し、そのベンゼン環は場合によりハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、アリール(C₁~C₆)アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノまたはジ(C₁~C₆)アルキルアミノからなる群より独立して選択される1個または2個の置換基により置換され；

R³は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

R⁴は水素、ハロゲン、アミノまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

50

n は 0 または 1 である) の化合物またはその薬学的に許容しうる酸付加塩を患者に投与することからなる、けいれんを軽減する必要のある患者を治療する方法に関する。

本明細書全体を通して、与えられた化学式または化学名はそのような異性体が存在するならばそのすべての立体、光学および幾何異性体、並びにその薬学的に許容しうる酸付加塩および溶媒和物、例えば水和物を包含する。

次の用語についての定義は本明細書全体を通して適用される。

特に断りがなければ、(C₁~C₆) アルキルなる用語は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状アルキル基を意味する。(C₁~C₆) アルキルの例にはメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、t - ブチル、並びに直鎖状および分枝状ペンチルおよびヘキシルが含まれる。

10

特に断りがなければ、(C₁~C₆) アルコキシなる用語は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状アルコキシ基を意味する。(C₁~C₆) アルコキシの例にはメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、t - ブトキシ、並びに直鎖状および分枝状ペントキシおよびヘキソキシが含まれる。

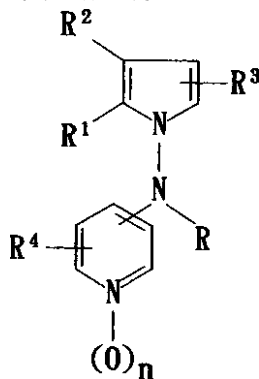
特に断りがなければ、(C₂~C₆) アルケニルなる用語は 2 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状アルケニル基を意味する。(C₂~C₆) アルケニルの例にはビニル、アリル、1 - プロペニル、2 - メチル - 3 - ブテニル、3 - メチル - 1 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニルなどが含まれる。

特に断りがなければ、(C₂~C₆) アルキニルなる用語は 2 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状アルキニル基を意味する。(C₂~C₆) アルキニルの例にはアセチレニル、プロパルギル、1 - プロピニル、2 - メチル - 3 - ブチニル、3 - メチル - 1 - ブチニル、2 - メチル - 2 - ブチニルなどが含まれる。

20

特に断りがなければ、ハロゲンなる用語はフッ素、塩素、臭素または沃素を意味する。

本発明の好ましい態様において、けいれんを軽減する必要のある患者は式



30

〔式中、R は水素、(C₁~C₆) アルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニルまたはフェニル(C₁~C₆) アルキルであり；

R¹ は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆) アルキルであり；

R² は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆) アルキルであり；

R³ は水素、ハロゲンまたは(C₁~C₆) アルキルであり；

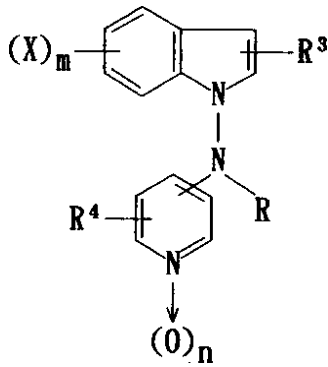
R⁴ は水素、ハロゲン、アミノまたは(C₁~C₆) アルキルであり；

40

n は 0 または 1 である) の化合物またはその薬学的に許容しうる酸付加塩を用いて治療される。

好ましくは、R² および R³ は水素であり、R⁴ は水素または(C₁~C₆) アルキルであり、そして n は 0 である。

本発明の別の好ましい態様において、けいれんを軽減する必要のある患者は式



10

〔式中、Rは水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニルまたはフェニル(C₁~C₆)アルキルであり；

R³は水素、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキルまたは(CH₂)_zNH₂であり；

R⁴は水素、ハロゲン、アミノまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

Xは水素、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、アリール(C₁~C₆)アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノまたはジ(C₁~C₆)アルキルアミノであり；

mは1または2であり；

nは0または1であり；そして

zは1または2である〕の化合物またはその薬学的に許容しうる酸付加塩を用いて治療される。

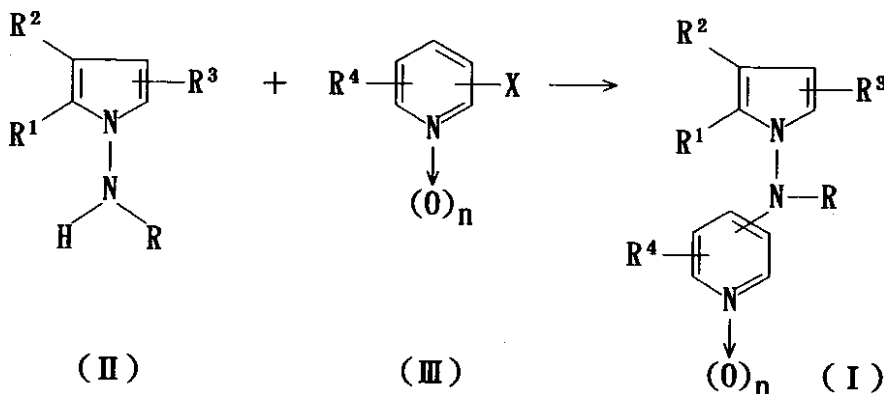
20

好ましくは、Xは水素であり、R³は水素またはメチルであり、R⁴は水素またはフルオロであり、そしてnは0である。

本発明の方法において使用される式Iの化合物は下記の合成スキーム(ここで、変数R、R¹、R²、R³、R⁴、X、m、nおよびzは特に断りがなければ、それぞれ上記で定義された意味を有する)を使用することにより製造することができる。

工程A

式IIのN-アミノピロールを式III(式中、Xは塩素またはフッ素である)のクロロ-またはフルオロピリジンと反応させて式Iaの化合物を得る。



30

反応は典型的にビス(2-メトキシ-エチル)エーテル、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、イソプロパノールなどのような有機溶媒中、約20 ~ 150 の温度で行われる。

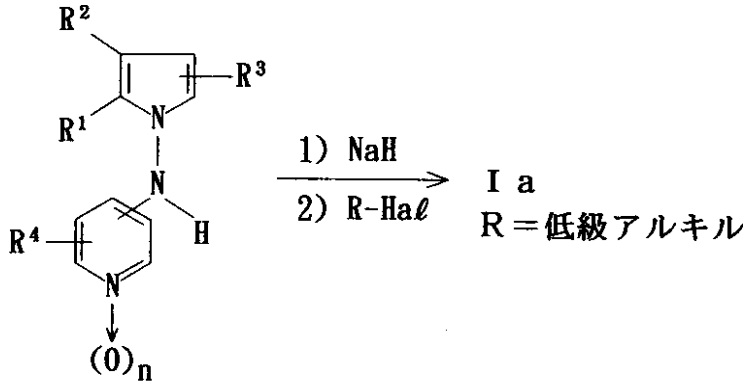
40

工程B

工程Aの別法として、上記で得られる式Ibの化合物を水素化ナトリウムまたは水素化カリウムのような強塩基と極性の非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよびエーテル性溶媒または芳香族炭化水素のような適当な溶媒中、約-10 ~ 50、好ましくは約0 ~ -25の温度で反応させてその相当する窒素アニオンを生成させ、それを式R-Hal(式中、Halは塩素または臭素であり、そしてRは低級アルキル

50

である)の塩化または臭化低級アルキル、あるいは式 $(RO)_2SO_2$ の硫酸ジ低級アルキルと約 $-10 \sim 80$ 、好ましくは $0 \sim 25$ の温度で反応させて式I a(式中、Rは低級アルキルである)の化合物を得る。

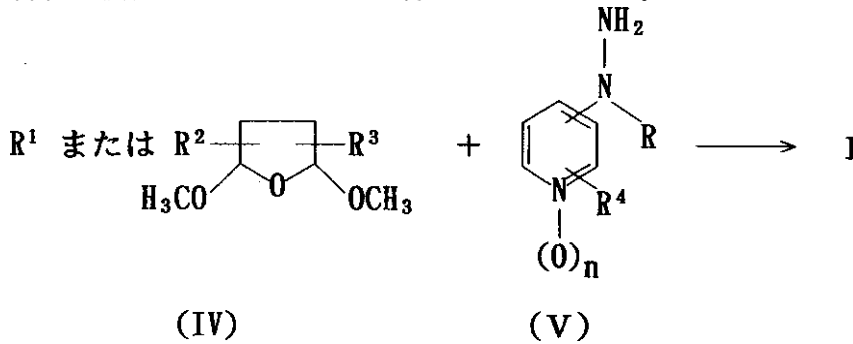


10

(I b)

工程 C

工程 A の別法として、 R^3 が水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、そして R^1 および R^2 が水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはハロゲンである場合、化合物 I は式 IV の化合物を式 V の化合物と反応させることにより得ることができる。



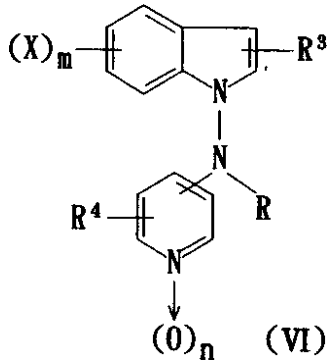
20

反応は典型的にアルカン酸、好ましくは低級アルカン酸、例えば氷酢酸、プロパン酸またはギ酸中、約 $80 \sim 120$ の温度で行われる。

30

工程 D

R^1 および R^2 がそれらに結合している炭素と一緒にピロール環と縮合したベンゼン環を形成して式 VI



40

(式中、Xはアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノまたはジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノである)の化合物を生成する場合、X以外は適当な置換基を有し、Xはニトロである工程 A または工程 B から得られた化合物を当該技術分野で知られている還元法を使用してアミノまたはアルキルアミノ基に変換する。

工程 E

Xがヒドロキシである式 VI の化合物が必要な場合、X以外は適当な置換基を有し、Xはベンジルオキシである工程 A または工程 B から得られた化合物を当該技術分野で知られてい

50

る常法によりその相当するヒドロキシ化合物に変換する。

工程 F

R⁴がアミノである式 I の化合物が必要な場合、R⁴以外は適当な置換基を有し、R⁴はニトロである工程 A または工程 B から得られた化合物を当該技術分野で知られている方法によりその相当するアミノ化合物に変換する。

工程 G

窒素がピリジン環の 3 位にあり、R⁴が水素である式 I の化合物が必要な場合、R⁴以外は適当な置換基を有し、R⁴はピリジン環の 5 位で置換されたハロゲンである工程 A または工程 B から得られた化合物を当該技術分野で知られている方法により R⁴が水素であるその相当する化合物に変換する。

本発明の化合物 I は哺乳動物におけるそれらの抗けいれん活性のため抗けいれん剤として有用である。潜在的な抗けいれん性は生体外での [³H] バトラコトキシン結合の阻害により測定され、そして抗けいれん活性は雄のマウスにおける最大上の電気ショック試験を使用して測定される。

[³H] バトラコトキシン (BTX) と脳膜ナトリウムチャンネルの結合の阻害

目的：

本試験はラット脳の膜標本において [³H] バトラコトキシンとナトリウムチャンネルの結合に関する試験化合物の直接的効果を測定するために確立された。アルカロイドバトラコトキシンは神経細胞膜ナトリウムチャンネルの特定部位 (サイト II) と結合して電圧感受性ナトリウムチャンネルを活性化することがわかっている (Catterall, 1980)。さらに、ジフェニルヒダントインおよびカルバマゼピンのような特定の抗けいれん剤は [³H] バトラコトキシンと膜ナトリウムチャンネルの結合をアロステリック的に阻害することが知られている (Willow および Catterall, 1982; Olsen, 1986)。

方法：

雄のウィスターラットの皮質の小脳標本を結合試験で使用した。簡単に言えば、ラットの脳を切除し、皮質を分離し、2 ml の氷冷 Krebs 緩衝液で満たしたガラス製ホモジナイザーに入れた。組織を 3,500 rpm で上下の 6 ストロークにより均質にし、1,000 g で 15 分間遠心した。上澄みを捨て、ペレットを結合培地 (130 mM の塩化コリン、5.5 mM のグルコース、0.8 mM の MgSO₄、5.4 mM の KCl および 50 mM の HEPES、pH 7.4) で再び懸濁した。

1 μM のテトロドトキシン、0.02 mg のサソリ毒、25 nM の [³H] バトラコトキシン、約 400 μg の小脳標本のタンパク質および種々の濃度の試験化合物を含有する 250 μl の全量でインキュベーションを行った。25 分で 60 分間インキュベートした後、3 ml の洗浄培地 (163 mM の塩化コリン、1.8 mM の CaCl₂、0.8 mM の MgSO₄ および 5 mM の HEPES、pH 7.4) で希釈し、ガラス繊維濾過器で真空下、集めることにより反応を終了させた。次に、濾過器を 3 ml の洗浄培地で 2 回洗浄し、5 ml のエソシント (ナショナルダイアグノスティックス) を含むシンチレーションバイアル中に入れた。トリチウム含量をシンチレーション分光分析法により測定した。 [³H] バトラコトキシンの非特異的結合は 300 μM のベトラトリジンの存在下で測定した結果、全結合の 4.75 ± 0.15% であった。

薬剤：

薬剤を 50 mM の HEPES 緩衝液 (pH 7.4) に溶解するか、またはエタノールに溶解して 50 mM の HEPES 緩衝液 (pH 7.4) で希釈した。

参照文献：

1. Catterall, W.A. の Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20, 15 ~ 43 (1980年) : 興奮性膜の電圧感受性ナトリウムチャンネルで作用する神経毒。
2. Willow, M. および Catterall, W.A. の Mol. Pharmacol. 22, 627 ~ 635 (1982年) : 抗けいれん剤のジフェニルヒダントインおよびカルバマゼピンによる [³H] バトラコトキシン A20 - ベンゾエートとナトリウムチャンネルの結合の阻害。
3. Olsen, R.W. の「ドラッグリサーチにおける受容体結合」、R.A.O' Brien 版, Marcel Dekker, 93 ~ 123 (1986年) : けいれんおよび抗けいれん剤受容体結合。

10

20

30

40

表 I

[³H] バトラコトキシン結合の阻害

化 合 物	IC ₅₀ (μ M)	
N-(n-プロピル)-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンHCl	5	
N-(3-フルオロ-4-ピリジニル)-3-メチル-N-プロピル-1H-インドール-1-アミンHCl [N-(n-プロピル)-N-(3-フルオロ-4-ピリジニル)-1H-3-メチルインドール-1-アミンHClとしても知られている]	31	10
(参照化合物) カルバマゼピン	94	
N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	18	
N-(1-メチルエチル)-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	9	20
N-(2-メチルプロピル)-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	9	
5-プロモ-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	23	
5-プロモ-N-プロピル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	14	30
N-(3-クロロ-4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	14	
N-(3-クロロ-4-ピリジニル)-N-プロピル-1H-インドール-1-アミン	32	
4-[N-(1H-インドール-1-イル)]-3,4-ピリジンアミン	22	
N-(3-メチル-4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	21	40
3-クロロ-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	11	
3-クロロ-N-プロピル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	10	

化 合 物	IC ₅₀ (μ M)	
3-メチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	11	
3-エチル-N-メチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	12	
3-アミノメチル-N-プロピル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	10	10
3-アミノエチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	44	
1-[プロピル-4-(3-フルオロピリジニル)アミノ]-1H-インドール-5-オール	70	
3-メチル-1-(4-ピリジニルアミノ)-1H-インドール-5-オール	20	
3-メチル-1-(プロピル-4-ピリジニルアミノ)-1H-インドール-5-オール	21	20
N-(3-クロロ-4-ピリジニル)-3-メチル-1H-インドール-1-アミン	29	
N-(3-クロロ-4-ピリジニル)-3-メチル-N-プロピル-1H-インドール-1-アミン	44	
N-(3-フルオロ-4-ピリジニル)-3-メチル-1H-インドール-1-アミン	42	30
3-メチル-1-[プロピル-(3-フルオロ-4-ピリジニル)アミノ]-1H-インドール-5-オール	19	
N-(3-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	12	
N-(2-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン	12	
N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン	40	
N-エチル-N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン	86	40
N-プロピル-N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン	66	
3-フルオロ-N-プロピル-N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン	46	

マウスにおける最大上の電気ショック試験

目的:

50

本試験を使用して、大発作を予防する能力の指標として最大上の電気ショック刺激により誘発した十分に強直性の発作をブロックする能力により生体内での試験化合物の抗けいれん活性を予測した。

方法：

体重が18～30gの雄のCD-1マウス（チャールズ リバー）を「実験動物の世話および使用についてのNIHガイド」（ヘルスケア国立研究所公報85～23、改訂版、1985年）に従って12時間の明/暗サイクルで自由に食料と水に接近できるようにして屋内で飼育した。試験日に、動物を実験室に連れて行き、時間経過実験のために6匹のグループ、さらに投与量 - 反応実験のために10匹の試験グループにランダムに割りあてた。

試験に使用した装置は電源が交流120ボルトのWahlquist電気ショック刺激装置（H型）である。刺激装置の電極を動物の目と接触するように置いて15.5mAの電流を300ミリ秒続けて流した。この刺激は短時間の後脚屈曲、その後の長時間の後脚伸展として定義される強直性発作をもたらす、マウスが発作の後脚伸展部分として定義されうる伸筋緊張を示さない場合、その化合物は保護作用を有すると考えられる。保護効果はビヒクルで処理した対照グループに対して正規化した阻害率として計算される。

時間経過実験は薬剤の作用のピーク時間を測定するために行われ、そして投与量 - 反応実験はピーク時間で薬剤の効力を測定するために行われる。全部で4つの投与グループと1つのビヒクル対照グループを使用して、ランダムなやり方でマウスに投与する。ED₅₀値および95%信頼限界はコンピューター化リッチフィールドおよびウィルコキソン分析により計算される。

薬剤：

薬剤を蒸留水に溶解し、不溶性ならば1滴の界面活性剤を加える。本試験において、薬剤は10ml/kgの投与量で慣用的に腹腔内投与される。

参考文献：

1 . Woodbury , L.A. および Davenport , V.P. の Arch . Int . Pharmacodyn . 92 , 97 ~ 107 (1952年) ; 新しい電気ショック発作装置の設計および使用、並びに発作閾値およびパターンを変える因子の分析。

10

20

表 II

マウスにおける最大上の電気ショックの阻害

化 合 物	ED ₅₀ (mg/kg)	
N-(n-プロピル)-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンHCl	14.2	
N-(3-フルオロ-4-ピリジニル)-1H-3-メチル-N-(n-プロピル)-インドール-1-アミンHCl [N-(n-プロピル)-N-(3-フルオロ-4-ピリジニル)-1H-3-メチルインドール-1-アミンHClとしても知られている]	30および60mpk において50%	10
3-メチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンシュウ酸塩 [N-(4-ピリジニル)-1H-3-メチルインドール-1-アミンシュウ酸塩としても知られている]	13	
3-メチル-N-プロピル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンマレイン酸塩 [N-(n-プロピル)-N-(4-ピリジニル)-1H-3-メチルインドール-1-アミンマレイン酸塩としても知られている]	14.4	20
N-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-N-(n-プロピル)-4-ピリジンアミンマレイン酸塩	50.1	
(参照化合物) ジフェニルヒダントイン	9.4	30
カルバマゼピン	18.6	
<p>有効な量の本発明の化合物は種々の方法により、例えばカプセル剤または錠剤として経口的に、無菌溶液または懸濁液の形態で非経口的に、またある場合は、無菌溶液の形態で静脈内的に患者に投与することができる。安定性、結晶化の容易さ、溶解度の増大などの理由で、それら自体有効である最終生成物の遊離塩基をそれらの薬学的に許容しうる酸付加塩の形態で製剤化し、投与することができる。</p> <p>本発明の薬学的に許容しうる酸付加塩の製造において有用な酸には塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸および過塩素酸のような無機酸、並びに酒石酸、クエン酸、酢酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸およびシュウ酸のような有機酸が含まれる。</p> <p>本発明の活性化化合物は例えば不活性希釈剤または可食性担体と一緒に経口的に投与ことができ、またそれらをゼラチンカプセル中に封入することができ、またはそれらを圧縮して錠剤とすることができる。治療的に経口投与する場合、本発明の活性化化合物は賦形剤と混和して錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、カシエ剤、チューインガム剤などの形態で使用することができる。これらの製剤は少なくとも0.5%の活性化化合物を含有するが、特定の形態に応じて変動し、好都合には単位重量の4%~約70%である。このような組成物中における活性化化合物の量は適当な投与量となるような量である。本発明の好ましい組成物および製剤は経口投与単位形態が1.0~300mgの活性化化合物を含有するように製造される。</p>		40
		50

錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などはさらに次に成分を含有することができる：微結晶性セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチンのような結合剤；スターチまたはラクトースのような賦形剤；アルギン酸、プリモゲル、コーンスターチなどのような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムまたはステロテックスのような潤滑剤；コロイド性二酸化珪素のような滑剤；並びにスクロースまたはサッカリンのような甘味剤、あるいはペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ風味のような芳香剤を加えることができる。投与単位形態がカプセルの場合、それは上記の物質の他に脂肪油のような液状担体を含有することができる。別の投与単位形態は例えばコーティングのように投与単位の物理的形態を変える、他の種々の物質を含有することができる。したがって、錠剤または丸剤は糖、シェラックまたは他の腸溶コーティング剤で被覆することができる。シロップ剤は活性化合物の他に、甘味剤としてのスクロースや特定の保存剤、染料、着色剤および芳香剤を含有することができる。これらの種々の組成物を製造するのに使用される物質は薬学的に純粋であり、使用量において非毒性である。

10

治療的に非経口投与する場合、本発明の活性化合物は溶液または懸濁液と混和することができる。これらの製剤は少なくとも0.1%の活性化合物を含有するが、その重量の0.5~約30%の範囲で変動する。このような組成物における活性化合物の量は適当な投与量となるような量である。本発明の好ましい組成物および製剤は非経口投与単位が5~300mgの活性化合物を含有するように製造される。

溶液または懸濁液はさらに次の成分を含有することができる：注射用蒸留水、塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒のような無菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンのような抗菌剤；アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウムのような抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸のようなキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩のような緩衝剤；および塩化ナトリウムまたはデキストロースのような張度調整剤。非経口製剤はガラスまたはプラスチック製の使い捨てシリンジまたは多数回投与用バイアルに封入することができる。

20

本発明の化合物の例として次の化合物が挙げられる：

N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン、
 N - メチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン、
 N - エチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン、
 N - プロピル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン、
 N - フェニルメチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン、
 N - (ブチル) - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン、
 N - (2 - プロペニル) - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン、
 N - (2 - プロピニル) - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン、
 N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - メチル - 4 - ピリジンアミン、
 N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - エチル - 4 - ピリジンアミン、
 N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - プロピル - 4 - ピリジンアミン、
 N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン、
 2 - ブチル - N - メチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン、
 N - (2 - エチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - メチル - 4 - ピリジンアミン、
 N - メチル - N - (2 - プロピル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン、
 N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - エチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 5 - メトキシ - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 、
 3 - エテニル - N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 3 - エチル - N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 5 - クロロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、

30

40

50

- 5 - クロロ - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 5 - プロモ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 5 - プロモ - N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 5 - プロモ - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 5 - ニトロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - メチル - 5 - ニトロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 3 - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 3 - メチル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - N - プロピル - 1 H - インドール
 - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミン
 、
 2 - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 3 - エテニル - 1 H - インドール - 1 - アミン
 、
 3 - エチル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - ブチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (2 - プロピル) - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (2 - メチルプロピル) - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン
 、
 N - ベンチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (1 - メチルプロピル) - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン
 、
 N - (1 - メチルエチル) - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 2 - メチル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - (2 - プロピニル) - 3 - メチル - 1 H -
 インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - (2 - プロピニル) - 1 H - インドール -
 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - N - (2 - プロピニル) - 1 H -
 インドール - 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 2 - メチル - N - プロピル - 1 H - インドール
 - 1 - アミン、
 N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - N - プロピル - 1 H - インドール -
 1 - アミン、
 N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - (2 - プロピニル) - 1 H - インドール -
 1 - アミン、
 4 - [N - (1 H - インドール - 1 - イル)] - 3,4 - ピリジンアミン、
 3 - クロロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 3 - クロロ - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 3 - アミノメチル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - ア
 ミン、

10

20

30

40

50

3 - アミノエチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、
 1 - [プロピル - 4 - (3 - フルオロピリジニル) アミノ] - 1 H - インドール - 5 - オール、
 3 - メチル - 1 - (4 - ピリジニルアミノ) - 1 H - インドール - 5 - オール、
 3 - メチル - 1 - (プロピル - 4 - ピリジニルアミノ) - 1 H - インドール - 5 - オール

、
 3 - メチル - 1 - [プロピル - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) アミノ] - 1 H - インドール - 5 - オール、

N - (3 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、

N - (2 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、

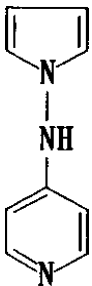
N - (2,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - (n - プロピル) - 4 - ピリジンアミン、または

3 - フルオロ - N - プロピル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン

。本発明の方法において使用することができる種々の化合物の合成を次の実施例により詳しく説明する。

実施例 1

N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン



225mlのジグリム (diglyme) 中における 4 - クロロピリジン (15 g) および N - アミノピロール (18 g) の溶液を150 で1時間攪拌し、その後冷却し、水で希釈し、炭酸ナトリウムで塩基性にした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて油状物を得た。この油状物をシリカゲルおよび酢酸エチルを使用する高速液体クロマトグラフィー (以下HPLC) により精製して12 gの固体を得た。融点150 。5 gの固体をベンゼンから2回再結晶して2.8 gの結晶を得た。融点153~154 。

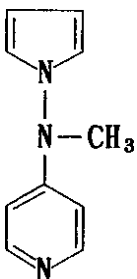
元素分析値 (C₉H₉N₃として) :

計算値 : C% 67.90 H% 5.70 N% 26.40

実測値 : C% 67.53 H% 5.81 N% 26.18

実施例 2

N - メチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン塩酸塩



5 mlのジメチルホルムアミド中における1.5 gの水素化ナトリウムを含有する氷冷懸濁液に、10mlのジメチルホルムアミド中における N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン (4 g) の溶液をゆっくりと滴加した。初期の活発な水素の発生がおさまった後、反応混合物をゆっくりと周囲温度まで加温し、その後50 で30分間温めた。反応混

合物を氷浴で再び冷却し、5 mlのジメチルホルムアミド中における硫酸ジメチルの溶液をゆっくりと加えた。

30分後、反応混合物を300mlの氷水と一緒に攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、その後無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて4 gの油状物を得た。この油状物をHPLC（シリカゲル、酢酸エチル）により精製して3.5 gの油状物を得た。この油状物を10mlの温イソプロパノールに溶解し、濾過し、その後エーテル性塩化水素を加えることにより塩酸塩に変換した。冷却により生成した結晶を集め、乾燥して3.1 gの結晶を得た。融点226~227。これらの結晶を135~150、0.01mmHgで昇華させて2.9 gの結晶を得た。融点226~227。

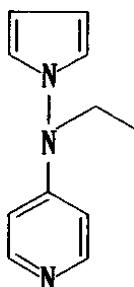
元素分析値（ $C_{10}H_{11}N_3 \cdot HCl$ として）：

計算値：C% 57.28 H% 5.77 N% 20.04

実測値：C% 57.39 H% 5.78 N% 19.99

実施例 3

N - エチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン塩酸塩



20mlのジメチルホルムアミド中におけるN - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン（4 g）の溶液を5 mlのジメチルホルムアミド中における1.2 gの水素化ナトリウムを含有する氷冷懸濁液にゆっくりと滴加した。初期の活発な反応がおさまった後、混合物を30分間冷攪拌し、その後10mlのジメチルホルムアミド中における硫酸ジエチル（4.3 g）の溶液を加えた。周囲温度で20時間攪拌した後、反応混合物を500mlの水で急冷し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、その後無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて4.3 gの油状物を得た。この油状物をHPLC（シリカ、酢酸エチル）により精製して3.7 gの油状物を得た。この油状物を10mlの温イソプロパノールに溶解し、濾過し、エーテル性塩化水素を加えて酸性にした。冷却により生成した生成物を集め、乾燥して3.3 gの固体を得た。融点224~225。

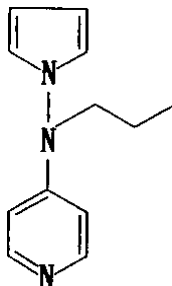
元素分析値（ $C_{11}H_{13}N_3 \cdot HCl$ として）：

計算値：C% 59.06 H% 6.31 N% 18.79

実測値：C% 58.84 H% 6.52 N% 18.61

実施例 4

N - プロピル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン塩酸塩



25mlのジメチルホルムアミド中におけるN - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン（3 g）の溶液を5 mlのジメチルホルムアミド中における1 gの水素化ナトリウムを含有する懸濁液にゆっくりと滴加した。アニオンが生成した後、反応混合物を氷浴で冷却し、5 mlのジメチルホルムアミド中における1 - プロモプロパン（2.8 g）の溶液をゆっくりと加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を水で急冷し、ジクロロメタンで抽出

した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、その後無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、酢酸エチル）により精製して5 gの油状物を得た。この油状物を温イソプロパノール中で塩酸塩に変換した。エーテルで希釈して生成した結晶を集め、乾燥して3.3 gの固体を得た。融点230~232（分解）。この物質をイソプロパノール-エーテルから再結晶して2.6 gの結晶を得た。融点232~233（分解）。

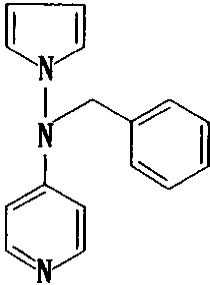
元素分析値（ $C_{12}H_{15}N_3 \cdot HCl$ として）：

計算値：C% 60.62 H% 6.78 N% 17.68

実測値：C% 60.70 H% 6.88 N% 17.67

実施例 5

N - フェニルメチル - N - (1H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン塩酸塩



20mlのジメチルホルムアミド中におけるN - (1H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン（4 g）の溶液を5 mlのジメチルホルムアミド中における1.1 gの水素化ナトリウムを含有する氷冷攪拌懸濁液にゆっくりと加えた。アニオンが生成した後、10mlのジメチルホルムアミド中における臭化ベンジル（4.7 g）の溶液をゆっくりと加えた。30分間攪拌した後、反応混合物を500mlの氷水と一緒に攪拌し、エーテルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて6 gの油状物を得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、酢酸エチル）により精製して4.4 gの生成物を固体として得た。融点77~79。エーテル性塩化水素を加えることにより、この物質を20mlの温エタノール中で塩酸塩に変換した。冷却し、エーテルで希釈することにより生成した結晶を集め、乾燥して3.1 gの白色の結晶を得た。融点210~211。

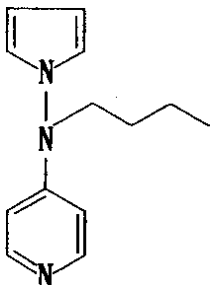
元素分析値（ $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$ として）：

計算値：C% 67.24 H% 5.64 N% 14.71

実測値：C% 67.15 H% 5.67 N% 14.76

実施例 6

N - (ブチル) - N - (1H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン塩酸塩



20mlのジメチルホルムアミド中におけるN - (1H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン（4 g）の溶液を5 mlのジメチルホルムアミド中における水素化ナトリウム（60%油分散液、1.1 g）の氷冷懸濁液にゆっくりと加えた。アニオンが生成した後、10mlのジメチルホルムアミド中における1 - プロモブタン（3.8 g）の溶液をゆっくりと加えた。30分後、反応混合物を300mlの氷水と一緒に攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて5.5 gの油状物を得た。この物質をHPLC（シリカ、酢酸エチル）により精

10

20

30

40

50

製して4.6 gの油状物得た。この油状物を20mlの温イソプロパノール中で塩酸塩に変換した。冷却により沈澱した生成物を集め、乾燥して3.8 gの結晶を得た。融点178~179。

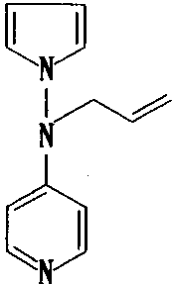
元素分析値 ($C_{13}H_{17}N_3 \cdot HCl$ として) :

計算値 : C% 62.02 H% 7.21 N% 16.69

実測値 : C% 62.03 H% 7.27 N% 16.61

実施例 7

N - (2 - プロペニル) - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン塩酸塩



10

5 mlのジメチルホルムアミド中における水素化ナトリウム (60%油分散液、1.2 g、予めヘキサンで洗浄した) の氷冷懸濁液に、25mlのジメチルホルムアミド中における N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン (4 g) の溶液をゆっくりと加えた。アニオンが生成した後、5 mlのジメチルホルムアミド中における臭化アリル (3.1 g) の溶液を加えた。1時間冷撹拌した後、反応混合物を水と一緒に撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて6 gの油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィ (シリカ、酢酸エチル) により精製して5 gの油状物を得た。この油状物を塩酸塩に変換し、イソプロパノール/エーテルから2回再結晶して3.5 gの結晶を得た。融点218~219。

20

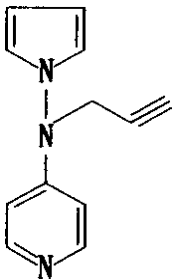
元素分析値 ($C_{12}H_{13}N_3 \cdot HCl$ として) :

計算値 : C% 61.14 H% 5.99 N% 17.83

実測値 : C% 61.04 H% 6.16 N% 17.78

実施例 8

N - (2 - プロピニル) - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン塩酸塩



30

10mlのジメチルホルムアミド中における水素化ナトリウム (60%油分散液、3 g) の氷冷懸濁液に、70mlのジメチルホルムアミド中の N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン (10 g) をゆっくりと加えた。アニオンが生成した後、10mlのジメチルホルムアミド中における臭化プロパルギル (80%重量%、トルエン中、11 g) の溶液をゆっくりと加えた。1時間後、反応混合物を500mlの氷水と一緒に撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて20 gの油状物を得た。この油状物をHPLC (シリカ、酢酸エチル - ジクロロメタン) により精製して12 gの油状物を得た。4 gの試料を30mlの温イソプロパノール中で塩酸塩に変換し、冷却して3.3 gの固体を得た。融点224~225 (分解)。この物質をイソプロパノールから再結晶して2.7 gの固体を得た。融点230~231 (分解)

40

50

)。

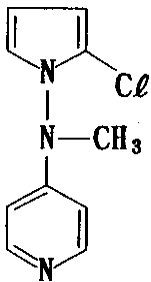
元素分析値 ($C_{12}H_{11}N_3 \cdot HCl$ として) :

計算値 : C% 61.67 H% 5.18 N% 17.98

実測値 : C% 61.41 H% 5.10 N% 17.88

実施例 9

N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - メチル - 4 - ピリジンアミン塩酸塩



10

氷浴で50に冷却した300mlの無水テトラヒドロフラン中におけるN - メチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン (7.7 g) の溶液に、N - クロロスクシンイミド (5.2 g) を加えた。反応混合物を周囲温度で60時間攪拌し、その後N - クロロスクシンイミド (0.9 g) をさらに加えた。周囲温度でさらに16時間攪拌した後、反応混合物を重亜硫酸ナトリウム水溶液と一緒に攪拌し、エーテルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて9.5 g の油状物を得た。この油状物をHPLC (シリカ、酢酸エチル) により精製して4.4 g の油状物を得た。この油状物をカラムクロマトグラフィー (アルミナ、エーテル) により精製して2.4 g の所望の生成物を油状物として得た。この油状物を25mlのイソプロパノールに溶解し、濾過し、そしてエーテル性塩酸を加えることにより塩酸塩に変換した。溶液を25mlのエーテルで希釈し、冷却した。得られた沈澱物を集め、乾燥して2.5 g の結晶を得た。融点230 ~ 231 。

20

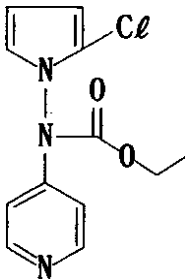
元素分析値 ($C_{10}H_{10}ClN_3 \cdot HCl$ として) :

計算値 : C% 49.20 H% 4.54 N% 17.22

実測値 : C% 49.15 H% 4.67 N% 17.34

実施例 10

N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - (4 - ピリジニル) カルバミン酸エチルエステル塩酸塩



40

50 に加温した100mlの無水テトラヒドロフラン中におけるN - (4 - ピリジニル) - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) カルバミン酸エチルエステル (9 g) の溶液に、75mlの無水テトラヒドロフラン中におけるN - クロロスクシンイミド (5.2 g) の溶液をゆっくりと滴加した。50 で7時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、重亜硫酸ナトリウム水溶液と一緒に攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて11.5 g の油状物を得た。この油状物をHPLC (シリカ、ジクロロメタン中20%酢酸エチル) により精製して3.8 g の所望の生成物を固体として得た。この物質を塩酸塩に変換し、イソプロパノール - エーテルから2回再結晶して3.3 g の結晶を得た。融点139 ~ 140 (分解) 。

50

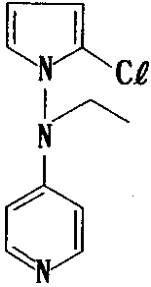
元素分析値 ($C_{12}H_{12}ClN_3O_2 \cdot HCl$ として) :

計算値 : C% 47.70 H% 4.34 N% 13.91

実測値 : C% 47.58 H% 4.36 N% 13.97

実施例 11

N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - エチル - 4 - ピリジンアミン塩酸塩



10

200mlの無水テトラヒドロフラン中におけるN - エチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン (10.2 g) の溶液にN - クロロスクシンイミド (7.3 g) を加えた。周囲温度で20時間攪拌した後、反応混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液と一緒に攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて12 g の油状物を得た。この油状物をHPLC (シリカ、酢酸エチル中25%ジクロロメタン) により精製して3.7 g の所望の生成物を油状物として得た。この油状物を塩酸塩に変換し、イソプロパノール - エーテルから2回再結晶して3.1 g の結晶を得た。融点206 ~ 207 。

20

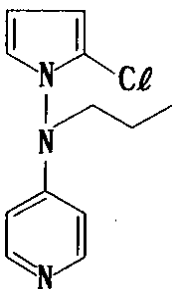
元素分析値 ($C_{11}H_{12}ClN_3 \cdot HCl$ として) :

計算値 : C% 51.18 H% 5.08 N% 16.28

実測値 : C% 51.43 H% 4.95 N% 16.36

実施例 12

N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - プロピル - 4 - ピリジンアミン塩酸塩



30

氷浴で冷却した250mlのテトラヒドロフラン中におけるN - プロピル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン (11 g) の溶液に、N - クロロスクシンイミド粉末 (8 g) を加えた。反応混合物を周囲温度まで加温し、16時間後N - クロロスクシンイミド (1 g) をさらに加えた。さらに3時間攪拌した後、反応混合物を冷水と一緒に攪拌し、炭酸ナトリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて14 g の油状物を得た。この油状物をHPLC (シリカ、酢酸エチル - ジクロロメタン) により精製して4.1 g の純粋な生成物を油状物として得た。この油状物を塩酸塩に変換し、イソプロパノール - エーテルから2回再結晶して2.4 g の結晶を得た。融点210 ~ 211 。

40

元素分析値 ($C_{12}H_{14}ClN_3 \cdot HCl$ として) :

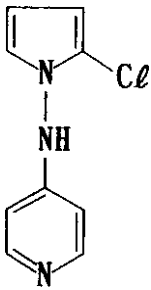
計算値 : C% 52.95 H% 5.56 N% 15.44

実測値 : C% 52.76 H% 5.40 N% 15.25

実施例 13

N - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン塩酸塩

50



50mlのエタノールおよび20mlの10%水酸化ナトリウム水溶液中におけるN - (2 - クロロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - (4 - ピリジニル) カルバミン酸エチルエステル (6 g) の溶液から製造した混合物を蒸気浴で15分間加温し、その後冷却し、500mlの水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて5 gの油状物を得た。この油状物をHPLC (シリカ、酢酸エチル) により精製して3.5 gの固体を得た。融点115~118 。この物質を塩酸塩に変換し、イソプロパノール - エーテルから2回再結晶して3.4 gの結晶を得た。融点175~173 。

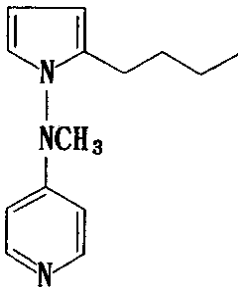
元素分析値 ($C_9H_8ClN_3 \cdot HCl$ として) :

計算値 : C% 46.98 H% 3.94 N% 18.27

実測値 : C% 46.76 H% 3.80 N% 18.13

実施例 14

2 - ブチル - N - メチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミンマレイン酸塩



窒素下、-78 に冷却した50mlの無水テトラヒドロフラン中におけるN - メチル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン (4.2 g) の溶液に、n - ブチルリチウム (ヘキサン中2.1モル、13.8ml) をゆっくり滴加した。添加後、混合物を周囲温度までゆっくりと加温した。周囲温度で30分間攪拌した後、反応混合物を300mlの水と一緒に攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて8.2 gの油状物を得た。この油状物をHPLC (シリカ、50%酢酸エチル - ジクロロメタン) により精製して3.7 gの油状物を得た。この油状物を25mlの温イソプロパノールに溶解し、濾過し、イソプロパノール中におけるマレイン酸 (1.9 g) の溶液を加えた。冷却により生成した結晶を集め、乾燥して5 gの結晶を得た。融点98~110 。

元素分析値 ($C_{14}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

計算値 : C% 62.59 H% 6.71 N% 12.17

実測値 : C% 62.33 H% 6.81 N% 11.90

実施例 15

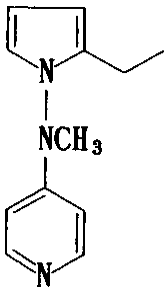
N - (2 - エチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - メチル - 4 - ピリジンアミン塩酸塩

10

20

30

40



350mgの酸化白金を含有する250mlのエタノール中におけるN-(2-エチニル-1H-ピロール-1-イル)-N-メチル-4-ピリジンアミン(5.2g)の溶液を344.74キロパスカル(以下“KPa”)〔50ポンド/平方インチ(以下“psi”)〕で3時間水素化し、その後生成物を濾過し、蒸発させて5gの油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル中25%ジクロロメタン)により精製して3.9gの油状物を得た。この油状物を塩酸塩に変換し、イソプロパノール-エーテルから2回再結晶して3.0gの結晶を得た。融点197~198。

10

元素分析値(C₁₂H₁₅N₃・HClとして)：

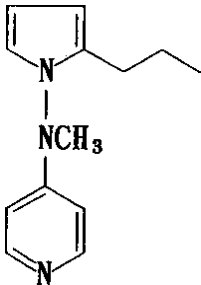
計算値：C% 60.62 H% 6.78 N% 17.68

実測値：C% 60.32 H% 6.77 N% 17.54

実施例 16

N-メチル-N-(2-プロピル-1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン塩酸塩

20



350mgの酸化白金を含有する250mlのエタノール中におけるN-[2-(1-プロベニル)-1H-ピロール-1-イル]-N-メチル-4-ピリジンアミン(7g)の溶液を344.74Kpa(50psi)で2日間水素化し、その後生成物を濾過し、蒸発させて9gの油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル)により精製して8gの油状物を得た。この油状物をカラムクロマトグラフィー(アルミナ、エーテル)により精製して5gの油状物を得た。この油状物を塩酸塩に変換し、イソプロパノール-エーテルおよびエタノール-エーテルから再結晶して2.8gの結晶を得た。融点210~212。

30

元素分析値(C₁₃H₁₇N₃・HClとして)：

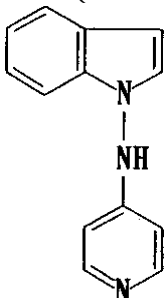
計算値：C% 62.02 H% 7.21 N% 16.69

実測値：C% 61.92 H% 7.24 N% 16.64

40

実施例 17

N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンマレイン酸塩



50

250mlのイソプロパノール中における1H-インドール-1-アミン(30g)、4-クロロピリジン塩酸塩(34g)およびピリジン(18g)の溶液を85℃で1.5時間攪拌し、その後冷却し、氷水と一緒に攪拌し、炭酸ナトリウムで塩基性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して暗色の油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル)、次にカラムクロマトグラフィー(アルミナ、エーテル)により精製して24gの油状物を得た。3.6gの試料を高速液体クロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル)により精製して3.5gの油状物を得た。この油状物をマレイン酸塩に変換し、メタノール/エーテルから2回再結晶して3.8gの針状結晶を得た。融点145~146(分解)。

10

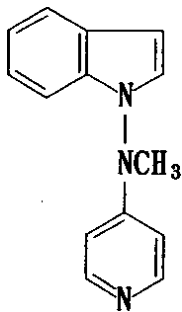
元素分析値(C₁₃H₁₁N₃・C₄H₄O₄として)：

計算値：C% 62.75 H% 4.65 N% 12.92

実測値：C% 62.62 H% 4.81 N% 12.73

実施例 18

N-メチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンマレイン酸塩



20

30mlのジメチルホルムアミド中におけるN-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン(7.4g)の溶液を水素化ナトリウムの氷冷懸濁液(鉱油中における1.6gの60%水素化ナトリウム分散液をヘキサンで洗浄し、液体部分をデカントし、残留固体を10mlのジメチルホルムアミド中で分散させた)に加えた。アニオンが生成した後、10mlのジメチルホルムアミド中における硫酸ジメチル(5g)の溶液を加えた。周囲温度で1時間攪拌した後、反応混合物を氷水と一緒に攪拌し、エーテルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して8gの油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル)およびHPLC(シリカ、酢酸エチル)により精製して2.9gの油状物を得た。この油状物をマレイン酸塩に変換し、メタノール/エーテルから2回再結晶して2.1gの結晶を得た。融点103~104。

30

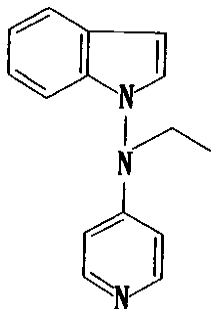
元素分析値(C₁₄H₁₃N₃・C₄H₄O₄として)：

計算値：C% 63.70 H% 5.05 N% 12.39

実測値：C% 63.36 H% 4.93 N% 12.39

実施例 19

N-エチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンマレイン酸塩



40

水素化ナトリウムの氷冷懸濁液(鉱油中における1.7gの60%水素化ナトリウム分散液をヘキサンで洗浄し、液体をデカントし、残留固体を5mlのジメチルホルムアミド中で分散させた)に、25mlのジメチルホルムアミド中におけるN-(4-ピリジニル)-1H-イ

50

インドール - 1 - アミン (7.6 g) の溶液をゆっくりと加えた。アニオンが生成した後、10ml のジメチルホルムアミド中における硫酸ジエチル (6.4 g) の溶液をゆっくりと加えた。1 時間後、混合物を氷水と一緒に攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して 11 g の油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル) により精製して 6.2 g の油状物を得た。この油状物をカラムクロマトグラフィー (アルミナ、エーテル) により精製して 6 g の油状物を得た。3 g の試料をマレイン酸塩に変換し、エタノール / エーテル、次にメタノール / エーテルから再結晶して 2.7 g の結晶を得た。融点 119 ~ 120 。

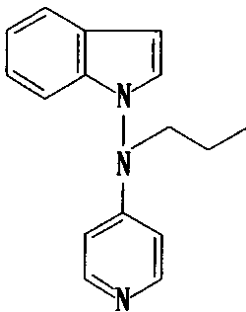
元素分析値 ($C_{15}H_{15}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

計算値 : C% 64.58 H% 5.42 N% 11.89

実測値 : C% 64.27 H% 5.49 N% 12.11

実施例 20

パート A : N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンマレイン酸塩



25ml のジメチルホルムアミド中における N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン (6 g) の溶液を水素化ナトリウムの氷冷懸濁液 (鉱油中における 1.3 g の 60% 水素化ナトリウム分散液をヘキサンで洗浄し、液体をデカントし、残留固体を 5ml のジメチルホルムアミド中で分散させた) にゆっくりと加えた。アニオンが生成した後、5ml のジメチルホルムアミド中における 1 - プロモプロパン (4 g) の溶液を加えた。周囲温度で 1 時間攪拌した後、反応混合物を氷水と一緒に攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して 8 g の油状物を得た。この油状物を HPLC (シリカ、酢酸エチル)、次にカラムクロマトグラフィー (アルミナ、エーテル) により精製して 6.4 g の油状物を得た。この油状物をマレイン酸塩に変換し、メタノール / エーテルから再結晶して 6.8 g の結晶を得た。融点 115 ~ 116 。

元素分析値 ($C_{16}H_{17}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

計算値 : C% 65.38 H% 5.76 N% 11.44

実測値 : C% 65.26 H% 5.71 N% 11.34

パート B : N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン塩酸塩

油状物の遊離塩基を塩酸塩に変換し、それをメタノールから再結晶した。融点 212 ~ 214 。

元素分析値 ($C_{16}H_{17}N_3 \cdot HCl$ として) :

計算値 : C% 66.78 H% 6.03 N% 14.60

実測値 : C% 66.77 H% 6.39 N% 14.59

実施例 21

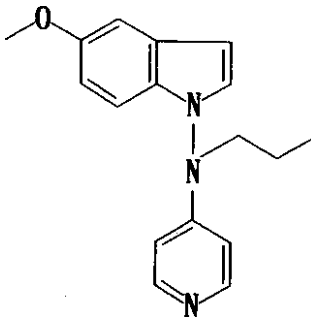
5 - メトキシ - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンマレイン酸塩

10

20

30

40



水素化ナトリウムの氷冷懸濁液（鉱油中における0.5 g の60%水素化ナトリウム分散液をヘキサンで洗浄し、液体をデカントし、残留固体を5 ml のジメチルホルムアミド中で分散させた）に、20 ml のジメチルホルムアミド中における5 - メトキシ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン (2.3 g) の溶液をゆっくりと加えた。アニオンが生成した後、5 ml のジメチルホルムアミド中における1 - プロモプロパン (1.4 g) の溶液を加えた。1 時間攪拌した後、反応混合物を氷水と一緒に攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して2.3 g の油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、酢酸エチル）により精製して2.1 g の油状物を得た。この油状物をエタノール/エーテル中でマレイン酸塩に変換して2.0 g の結晶を得た。融点138 ~ 139

10

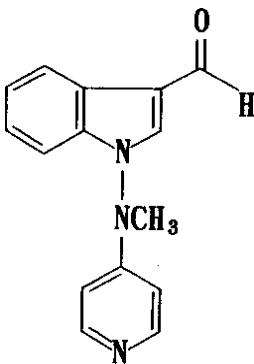
。元素分析値 ($C_{17}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ として) :

計算値 : C% 63.46 H% 5.83 N% 10.58

実測値 : C% 63.26 H% 5.77 N% 10.47

実施例 22

N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン - 3 - カルボキシアルデヒドマレイン酸塩



30

氷冷ジメチルホルムアミド (4 g) に、オキシ塩化リン (7 g) をゆっくりと加えた。錯体が生成した後、50 ml のジクロロエタン中における N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン (5 g) の溶液を加えた。85 で1 時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、25 ml の水中における酢酸ナトリウム (5 g) の溶液で加水分解し、再び冷却し、炭酸ナトリウムで塩基性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して6 g の油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、酢酸エチル）により精製して4.6 g の油状物を得た。この油状物をマレイン酸塩に変換し、エタノール/エーテル、次にメタノール/エーテルから再結晶して2.6 g の結晶を得た。融点162 ~ 163 (分解) 。

40

元素分析値 ($C_{15}H_{13}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ として) :

計算値 : C% 62.12 H% 4.66 N% 11.44

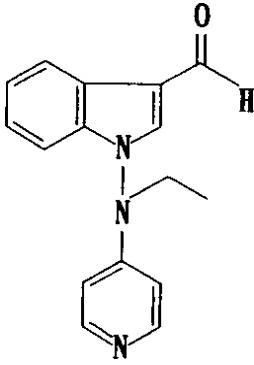
実測値 : C% 61.71 H% 4.62 N% 11.14

実施例 23

N - エチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン - 3 - カルボキシ

50

アルデヒドマレイン酸塩



10

氷冷ジメチルホルムアミド (2.2 g) に、オキシ塩化リン (4.5 g) をゆっくりと加えた。錯体が生成した後、50ml のジクロロエタン中における N - エチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン (3.5 g) の溶液を加えた。混合物を 80 で 1 時間攪拌し、25ml の水中における酢酸ナトリウム (5 g) の溶液で加水分解し、冷却し、炭酸ナトリウムで塩基性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して 5 g の油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル) により精製して 3.5 g の油状物を得た。この油状物をマレイン酸塩に変換し、エタノール / エーテル、次にメタノール / エーテルから再結晶して 3 g の固体を得た。融点 170 ~ 171 (分解)

20

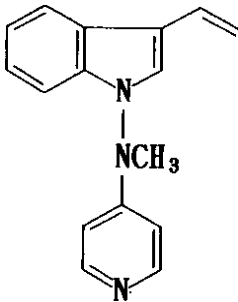
元素分析値 ($C_{16}H_{15}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ として) :

計算値 : C% 62.98 H% 5.02 N% 11.02

実測値 : C% 62.97 H% 5.08 N% 11.06

実施例 24

3 - エチニル - N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンマレイン酸塩



30

100ml の無水エーテル中における臭化メチルトリフェニルホスホニウム (13 g) の氷冷懸濁液に、カリウム t - ブトキシド (4 g) を加えた。ホスホランが生成した後、50ml のエーテルおよび 50ml のテトラヒドロフラン中における N - エチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン - 3 - カルボキシアルデヒド (7.5 g) の溶液を加えた。1 時間攪拌した後、反応混合物を水と一緒に攪拌し、エーテルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して 20 g の油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル) により精製して 7 g の油状物を得た。3.5 g の試料をエタノール中でマレイン酸塩に変換し、メタノール / エーテルから再結晶して 3 g の結晶を得た。融点 153 ~ 154

40

元素分析値 ($C_{16}H_{15}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

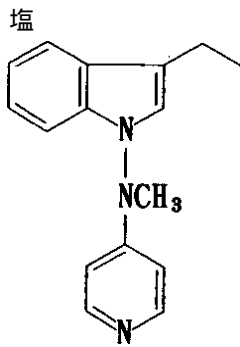
計算値 : C% 65.74 H% 5.24 N% 11.50

実測値 : C% 65.94 H% 5.39 N% 11.45

実施例 25

3 - エチル - N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン塩酸

50



0.5 g の酸化白金を含有する250mlのエタノール中における 3 - エテニル - N - メチル - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン (5 g) の溶液を344.74Kpa (50psi) で1時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して5 g の油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル) により精製して3.5 g の油状物を得た。この油状物をエタノール / エーテル中で塩酸塩に変換し、メタノール / エーテルから再結晶して3.0 g の結晶を得た。融点262 (分解) 。

10

元素分析値 ($C_{16}H_{17}N_3 \cdot HCl$ として) :

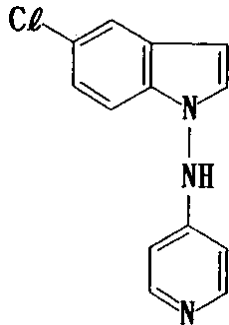
計算値 : C% 66.77 H% 6.30 N% 14.60

実測値 : C% 66.87 H% 6.33 N% 14.57

実施例 26

5 - クロロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンマレイン酸塩

20



100ml のイソプロパノール中における 5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - アミン (9 g) 、 4 - クロロピリジン塩酸塩 (12 g) およびピリジン (6.4 g) の溶液を1時間還流しながら攪拌し、冷却し、氷水と一緒に攪拌し、混合物を炭酸ナトリウムで塩基性にし、ジクロロメタンで抽出し、濾過した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して暗色の油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル) により精製して6.2 g の油状物を得た。この油状物をメタノール - エーテル中でマレイン酸塩に変換し、7 g の結晶を得た。融点148 ~ 150 。2.6 g の試料をメタノール - エーテルから再結晶して2.4 g の結晶を得た。融点150 ~ 152 。

30

元素分析値 ($C_{13}H_{10}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

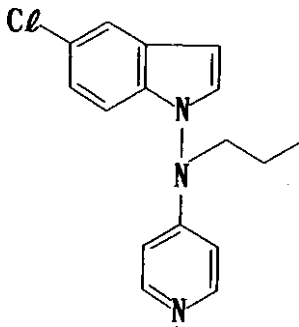
計算値 : C% 56.75 H% 3.92 N% 11.68

実測値 : C% 56.71 H% 4.00 N% 11.62

40

実施例 27

5 - クロロ - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンマレイン酸塩



15mlのジメチルホルムアミド中における5 - クロロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン (3.3 g) の溶液を5 mlのジメチルホルムアミド中における水素化ナトリウムの氷冷懸濁液 (0.65 g の60%油分散液をヘキサンで洗浄した) にゆっくりと加えた。アニオンが生成した後、5 mlのジメチルホルムアミド中における1 - ブロモプロパン (2 g) の溶液を加えた。1時間後、反応混合物を氷水と一緒に攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して5 gの油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル) により精製して3.1 gの油状物を得た。この油状物をエタノール - エーテル中でマレイン酸塩に変換し、メタノール - エーテルから再結晶して3.4 gの結晶を得た。融点130 。

10

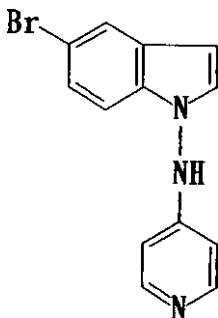
元素分析値 ($C_{16}H_{16}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

計算値 : C% 59.77 H% 5.02 N% 10.46

実測値 : C% 59.97 H% 5.13 N% 10.35

実施例 28

5 - ブロモ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンマレイン酸塩



100mlのイソプロパノール中における5 - ブロモ - 1 H - インドール - 1 - アミン (13 g) 、 4 - クロロピリジン塩酸塩 (14 g) およびピリジン (7.2 g) の溶液を1時間還流しながら攪拌し、冷却し、氷水と一緒に攪拌し、混合物を炭酸ナトリウムで塩基性にし、ジクロロメタンで抽出し、濾過した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して暗色の油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル) により精製して11 gの油状物を得た。この油状物をエタノール - エーテル中でマレイン酸塩に変換し、13 gの固体を得た。融点155 ~ 157 (分解) 。 3 gの試料をメタノール - エーテルから再結晶して2.8 g

30

元素分析値 ($C_{13}H_{10}BrN_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

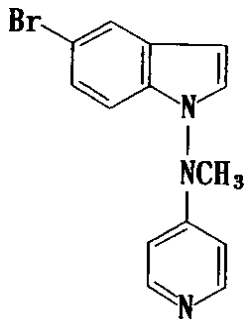
計算値 : C% 50.51 H% 3.49 N% 10.40

実測値 : C% 50.46 H% 3.56 N% 10.40

実施例 29

5 - ブロモ - N - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンマレイン酸塩

40



20mlのジメチルホルムアミド中における5 - プロモ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン (2.7 g) の溶液を 5 mlのジメチルホルムアミド中における水素化ナトリウムの氷冷懸濁液 (0.45 g の60%油分散液をヘキサンで洗浄した) にゆっくりと加えた。アニオンが生成した後、5 mlのジメチルホルムアミド中における硫酸ジメチル (1.4 g) の溶液を加えた。1時間後、反応混合物を氷水と一緒に攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して2 gの油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル) により精製して1.4 gの油状物を得た。この油状物をエタノール - エーテル中でマレイン酸塩に変換して1.2 gの結晶を得た。融点110 ~ 111

10

。元素分析値 ($C_{14}H_{12}BrN_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

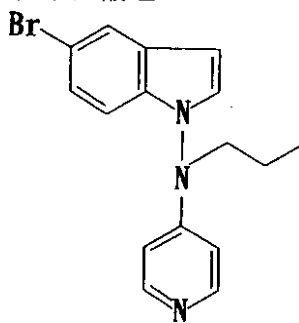
計算値 : C% 51.69 H% 3.86 N% 10.05

実測値 : C% 51.55 H% 3.89 N% 10.14

20

実施例 30

5 - プロモ - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンマレイン酸塩



25mlのジメチルホルムアミド中における5 - プロモ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン (4.9 g) の溶液を 5 mlのジメチルホルムアミド中における水素化ナトリウムの氷冷懸濁液 (0.8 g の60%油分散液をヘキサンで洗浄した) にゆっくりと加えた。アニオンが生成した後、5 mlのジメチルホルムアミド中における1 - プロモプロパン (2.5 g) の溶液を加えた。1時間後、反応混合物を氷水と一緒に攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して5 gの油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル) により精製して4.5 gの油状物を得た。この油状物をエタノール - エーテル中でマレイン酸塩に変換して5.4 gの固体を得た。融点150 ~ 152 (分解) 。この固体をメタノール - エーテルから再結晶して4.8 gの結晶を得た。融点157 ~ 158 (分解) 。

30

元素分析値 ($C_{16}H_{16}BrN_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

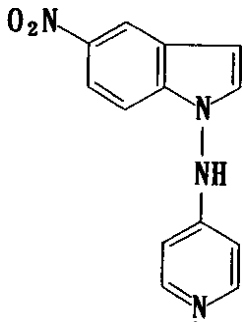
計算値 : C% 53.82 H% 4.52 N% 9.42

実測値 : C% 53.63 H% 4.62 N% 9.40

40

実施例 31

5 - ニトロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン塩酸塩



175mlのイソプロパノール中における5 - ニトロ - 1 H - インドール - 1 - アミン (4.5 g) および4 - クロロピリジン塩酸塩 (4.5 g) の溶液を2時間還流しながら攪拌し、さらに1当量の4 - クロロピリジン塩酸塩を加え、混合物をさらに2時間還流した。次に、反応混合物を冷却し、水と一緒に攪拌し、炭酸ナトリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して9 gの暗色の油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル) により精製して3.8 gの明褐色の固体を得た。融点183 ~ 184 。この物質を塩酸塩に変換し、メタノール - エーテルから2回再結晶して3.5 gのオレンジ色の針状結晶を得た。融点300 ~ 302 (分解)。

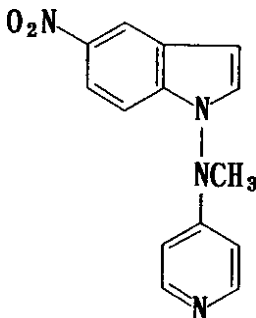
元素分析値 ($C_{13}H_{10}N_4O_2 \cdot HCl$ として) :

計算値 : C% 53.71 H% 3.81 N% 19.28

実測値 : C% 53.55 H% 3.77 N% 19.17

実施例 32

N - メチル - 5 - ニトロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンマレイン酸塩



20mlのジメチルホルムアミド中における5 - ニトロ - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン (6 g) の溶液を鉱油中における1.2 gの60%水素化ナトリウム懸濁液をヘキサンで洗浄し、その残留物を5 mlのジメチルホルムアミド中で懸濁することにより製造した氷冷水素化ナトリウム懸濁液にゆっくりと加えた。アニオンが生成した後、10mlのジメチルホルムアミド中における硫酸ジメチル (3.7 g) の溶液を加えた。1時間後、反応混合物を水と一緒に攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して6 gの暗色の油状物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル) により精製して2.7 gのオレンジ色の固体を得た。融点149 ~ 150 。これをマレイン酸塩に変換し、メタノール - エーテルから2回再結晶して2.7 gのオレンジ色の結晶を得た。融点174 ~ 175 (分解)。

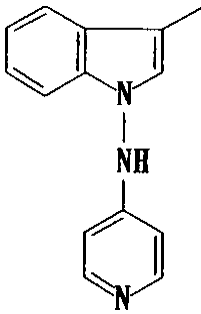
元素分析値 ($C_{14}H_{12}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

計算値 : C% 56.25 H% 4.20 N% 14.58

実測値 : C% 56.14 H% 4.27 N% 14.46

実施例 33

3 - メチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンシュウ酸塩



200mlのイソプロパノールに、4-クロロピリジン塩酸塩(7.5g)および3-メチル-1H-インドール-1-アミン(7.6g)を加えた。混合物を90℃で6時間攪拌し、その後400mlの氷水に注ぎ、5分間攪拌した。pHを炭酸ナトリウム溶液で10に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて8.4gの濃褐色の油状物を得、それをHPLCによりシリカゲルカラムにおいて酢酸エチルで溶離した。所望のフラクションを合一し、濃縮して7.4gの褐色の油状物を得た。この油状物のうち2.3gの試料を50mlのエタノールに溶解し、pHをシュウ酸のエタノール性溶液で1に調整し、溶液をエーテルで希釈した。得られた白色の沈澱物を集め、乾燥して、4.0gを得た。融点130~135℃(分解)。この物質をエタノール/エーテル(1:1)から再結晶して3.8gを得た。融点137℃(分解)。

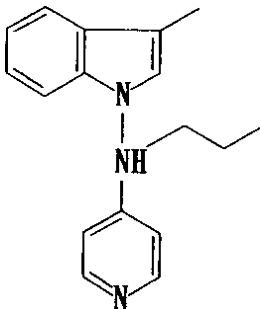
元素分析値(C₁₄H₁₃N₃・C₂H₂O₄として)：

計算値：C% 61.33 H% 4.83 N% 13.41

実測値：C% 61.41 H% 4.96 N% 13.28

実施例 34

3-メチル-N-プロピル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンマレイン酸塩



油中における0.8gの60%水素化ナトリウム懸濁液をヘキサンで洗浄し、その残留物を15mlの乾燥ジメチルホルムアミド中で懸濁することにより製造した冷水素化ナトリウム懸濁液に、25mlの乾燥ジメチルホルムアミド中における3-メチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン(4.0g)の溶液を10分間にわたって加えた。10分後、15mlのジメチルホルムアミド中における臭化プロピル(2.7g)の溶液を加えた。混合物を周囲温度で30分間攪拌し、200mlの氷水に注ぎ、5分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて5gの褐色の油状物を得、それをHPLCによりシリカゲルカラムにおいて酢酸エチルで溶離した。所望のフラクションを合一し、濃縮して2.6gの褐色の油状物を得た。この油状物をエーテルに溶解し、pHをエーテル性マレイン酸で1に調整し、得られた白色の沈澱物を集め、乾燥して、4.0gを得た。融点148℃(分解)。この物質をメタノール/エーテル(1:10)から再結晶して3.5gの白色の結晶を得た。融点148~149℃。

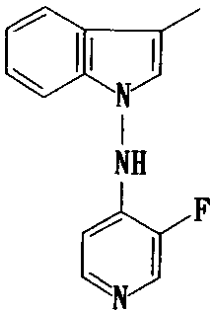
元素分析値(C₁₇H₁₉N₃・C₄H₄O₄として)：

計算値：C% 66.13 H% 6.08 N% 11.02

実測値：C% 66.15 H% 6.02 N% 11.00

実施例 35

N-(3-フルオロ-4-ピリジニル)-3-メチル-1H-インドール-1-アミン



200mlのイソプロパノールに、4 - クロロ - 3 - フルオロピリジン塩酸塩 (10 g) および 3 - メチル - 1 H - インドール - アミン (5.9 g) を加えた。混合物を90 で4時間攪拌し、冷却し、500mlの氷水に注いだ。pHを炭酸ナトリウム溶液で10に調整し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて10 gの暗色の油状物を得、それをフラッシュクロマトグラフィによりシリカゲルカラムにおいて最初にジクロロメタン、次にエーテル/石油エーテル (1 : 1) で溶離した。所望のフラクションを合一し、濃縮して黄色の固体 (6.2 g) を得た。融点45 。この物質の試料をイソプロピルエーテル/ヘキサン (1 : 1) から再結晶して黄色の固体を得た。融点141 ~ 142 。

10

元素分析値 (C₁₄H₁₂FN₃として) :

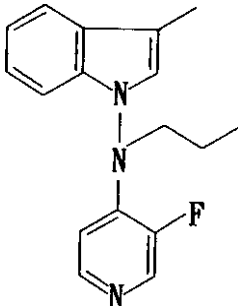
計算値 : C% 69.69 H% 5.02 N% 17.42

実測値 : C% 69.52 H% 5.01 N% 17.57

20

実施例 36

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - プロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミン塩酸塩



30

油中における0.5 gの60%水素化ナトリウム懸濁液をヘキサンで洗浄し、その残留物を10mlのジメチルホルムアミド中で懸濁することにより製造した水素化ナトリウム懸濁液に、20mlのジメチルホルムアミド中におけるN - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミン (3.0 g) の溶液を氷浴温度で10分間にわたって加えた。混合物をさらに5分間攪拌し、10mlのジメチルホルムアミド中における臭化プロピル (1.2ml) の溶液を5分間にわたって加えた。混合物を周囲温度で30分間攪拌し、10mlの氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて4 gの褐色の油状物を得、それをHPLCによりシリカゲルカラムにおいて20%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離した。所望のフラクションを合一し、濃縮して濃い黄色の油状物 (3.4 g) を得た。油状物をエーテルに溶解し、pHをエーテル性塩化水素で1に調整し、得られた白色の沈澱物を集め、乾燥して3.4 gを得た。この物質をエタノール/エーテル (1 : 20) から再結晶して2.7 gの白色の結晶を得た。融点193 (分解)。

40

元素分析値 (C₁₇H₁₈FN₃ · HClとして) :

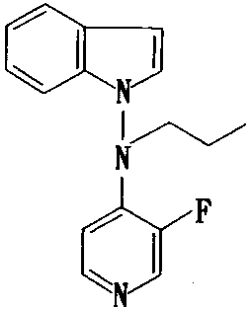
計算値 : C% 63.84 H% 5.99 N% 13.14

実測値 : C% 64.11 H% 6.01 N% 13.20

実施例 37

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミン塩酸塩

50



油中における0.6 g の60%水素化ナトリウム懸濁液をヘキサンで洗浄し、その残留物を10mlの冷ジメチルホルムアミド中で懸濁することにより製造した水素化ナトリウム懸濁液に、25mlのジメチルホルムアミド中におけるN-(3-フルオロ-4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンの溶液を加えた。混合物を5 で10分間攪拌し、10mlのジメチルホルムアミド中におけるプロモプロパン(1.4ml)の溶液を加えた。混合物を周囲温度で30分間攪拌し、200mlの氷水に注ぎ、5分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて3.2 gの褐色の油状物を得、それをHPLCによりシリカゲルカラムにおいて10%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離した。所望のフラクションを合一し、濃縮し2.4 gの褐色の油状物を得、それを40mlの蒸水エタノールに溶解した。pHをエーテル性塩化水素で1に調整し、溶液を400mlにエーテルで希釈した。得られたオフホワイト色の沈澱物を集め、乾燥して2.1 gを得た。融点198~200 (分解)。

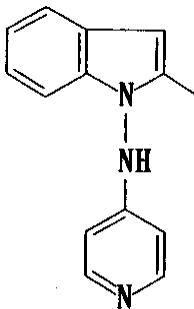
元素分析値(C₁₆H₁₆FN₃・HClとして)：

計算値：C% 62.85 H% 5.60 N% 13.74

実測値：C% 62.80 H% 5.60 N% 13.66

実施例 38

2-メチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン



実質的に実施例17と同様にして、2-メチル-1H-インドール-1-アミンおよび4-クロロピリジン塩酸塩を120 で30分間反応させることにより表題化合物を製造した。

融点75~78 。

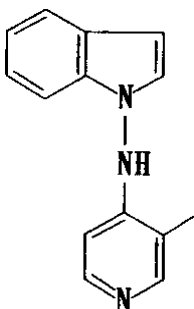
元素分析値(C₁₄H₁₃N₃として)：

計算値：C% 75.31 H% 5.87 N% 18.82

実測値：C% 75.02 H% 5.88 N% 18.66

実施例 39

N-(3-メチル-4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン



実質的に実施例17と同様にして、イソプロパノール中において1H-インドール-1-ア

ミンおよび 4 - クロロ - 3 - メチルピリジン塩酸塩を 90 で 6 時間反応させることにより表題化合物を製造した。融点 78 ~ 80 。

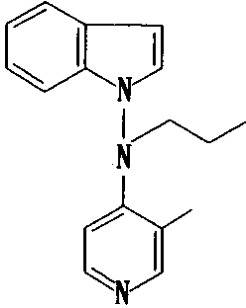
元素分析値 (C₁₄H₁₃N₃として) :

計算値 : C% 75.31 H% 5.87 N% 18.82

実測値 : C% 74.98 H% 5.83 N% 18.86

実施例 40

N - (3 - メチル - 4 - ピリジニル) - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミンシユウ酸塩



10

実質的に実施例17と同様にして、1 - メチル - 2 - ピロリジノン中において N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミンおよび 4 - クロロ - 3 - メチルピリジン塩酸塩を 120 で 20 時間反応させることにより表題化合物を製造した。融点 155 (分解)。

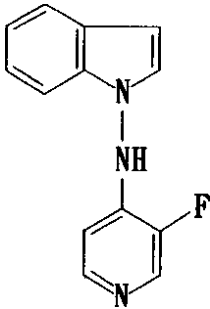
元素分析値 (C₁₇H₁₉N₃ · C₂H₂O₄として) :

計算値 : C% 64.21 H% 5.96 N% 11.82

実測値 : C% 64.15 H% 5.85 N% 11.69

実施例 41

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン塩酸塩



30

実質的に実施例17と同様にして、イソプロパノール中において 1 H - インドール - 1 - アミンおよび 4 - クロロ - 3 - フルオロピリジン塩酸塩を 90 で 4 時間反応させることにより表題化合物を製造した。融点 > 250 。

元素分析値 (C₁₃H₁₀FN₃ · HClとして) :

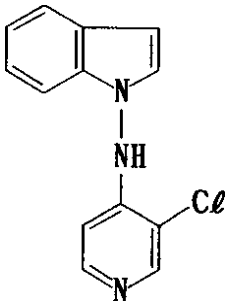
計算値 : C% 59.21 H% 4.21 N% 15.93

実測値 : C% 59.35 H% 4.36 N% 15.81

実施例 42

N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン塩酸塩

40



実質的に実施例17と同様にして、イソプロパノール中において 1 H - インドール - 1 - アミンおよび 3,4 - ジクロロピリジン塩酸塩を 100 で 4 時間反応させることにより表題化合

50

物を製造した。融点 > 230 。

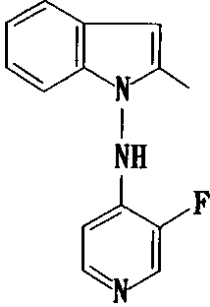
元素分析値 (C₁₃H₁₀ClN₃・HClとして) :

計算値 : C% 55.73 H% 3.96 N% 15.00

実測値 : C% 55.97 H% 4.23 N% 14.64

実施例 43

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミン



10

実質的に実施例17と同様にして、1 - メチル - 2 - ピロリドン中において2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミンおよび4 - クロロ - 3 - フルオロピリジン塩酸塩を1時間反応させることにより表題化合物を製造した。融点157 ~ 158 。

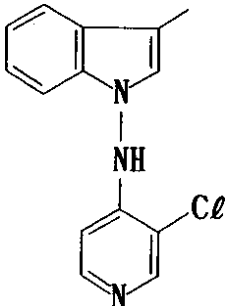
元素分析値 (C₁₄H₁₂FN₃として) :

計算値 : C% 69.69 H% 5.02 N% 17.42

実測値 : C% 69.53 H% 4.95 N% 17.28

実施例 44

N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミン塩酸塩



30

実質的に実施例17と同様にして、イソプロパノール中において3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミンおよび3,4 - ジクロロピリジン塩酸塩を80 で5時間反応させることにより表題化合物を製造した。エタノールから再結晶した。融点278 ~ 280 (分解)。

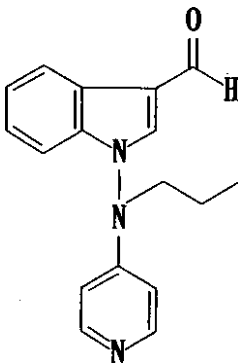
元素分析値 (C₁₄H₁₂ClN₃・HClとして) :

計算値 : C% 57.16 H% 4.45 N% 14.29

実測値 : C% 57.20 H% 4.44 N% 14.28

実施例 45

N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン - 3 - カルボキシアリデヒドマレイン酸塩



40

50

実質的に実施例22と同様にして、N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン、オキシ塩化リンおよびジメチルホルムアミドから表題化合物を製造した。融点169 ~ 171 。

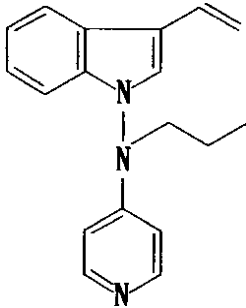
元素分析値 ($C_{17}H_{17}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ として) :

計算値 : C% 63.79 H% 5.35 N% 10.63

実測値 : C% 63.67 H% 5.38 N% 10.58

実施例 46

N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 3 - エテニル - 1 H - インドール - 1 - アミン
マレイン酸塩



10

実質的に実施例24と同様にして、N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン - 3 - カルボキシアリド、臭化メチルトリフェニルホスホニウムおよびカリウム - t - ブトキシドから表題化合物を製造した。メタノール/エーテルから再結晶した。融点157 ~ 158 (分解) 。

20

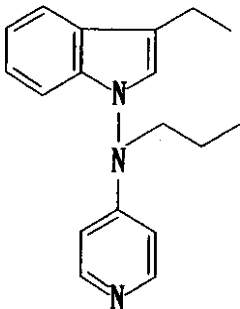
元素分析値 ($C_{18}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

計算値 : C% 67.16 H% 5.89 N% 10.68

実測値 : C% 66.73 H% 6.40 N% 10.56

実施例 47

3 - エチル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン
マレイン酸塩



30

実質的に実施例25と同様にして、3 - エテニル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンを水素化することにより表題化合物を製造した。融点133 ~ 134 。

元素分析値 ($C_{18}H_{21}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

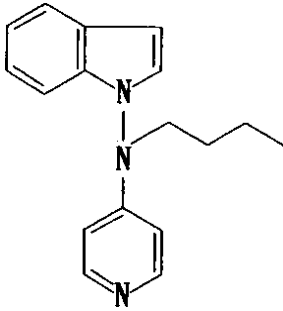
計算値 : C% 66.82 H% 6.37 N% 10.63

実測値 : C% 66.73 H% 6.40 N% 10.62

40

実施例 48

N - プチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンマレイン酸塩



実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下でN-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンおよび1-プロモブタンを反応させることにより表題化合物を製造した。エタノール/エーテル(1:10)から再結晶した。融点108~110。

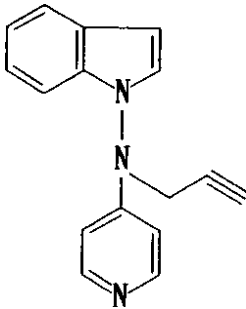
元素分析値(C₁₇H₁₉N₃・C₄H₄O₄として)：

計算値：C% 66.13 H% 6.08 N% 11.02

実測値：C% 66.10 H% 6.05 N% 11.04

実施例 49

N-(2-プロピニル)-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンマレイン酸塩



実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下でN-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンおよび臭化プロパルギルを反応させることにより表題化合物を製造した。エタノール/エーテルから再結晶した。融点107~109。

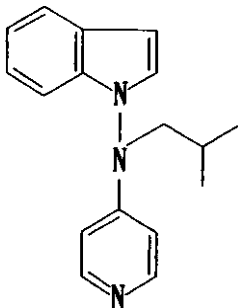
元素分析値(C₁₆H₁₃N₃・C₄H₄O₄として)：

計算値：C% 66.11 H% 4.72 N% 11.56

実測値：C% 66.04 H% 4.69 N% 11.45

実施例 50

N-(2-メチルプロピル)-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンマレイン酸塩



実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下でN-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンおよび1-プロモ-2-メチルプロパンを反応させることにより表題化合物を製造した。融点101~103。

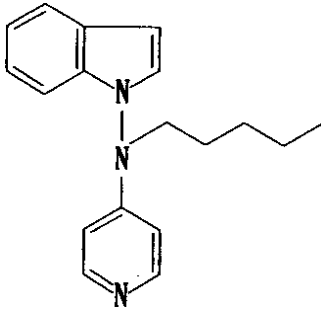
元素分析値(C₁₇H₁₉N₃・C₄H₄O₄として)：

計算値：C% 66.13 H% 6.08 N% 11.02

実測値：C% 66.03 H% 6.09 N% 11.01

実施例 51

N-ペンチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンマレイン酸塩



実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下でN-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンおよび1-ブロモペンタンを反応させることにより表題化合物を製造した。エタノール/エーテル(1:9)から再結晶した。融点91~93。

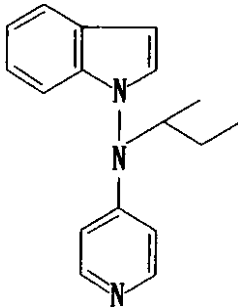
元素分析値(C₁₈H₂₁N₃・C₄H₄O₄として)：

計算値：C% 66.82 H% 6.37 N% 10.63

実測値：C% 66.70 H% 6.29 N% 10.55

実施例 52

N-(1-メチルプロピル)-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンマレイン酸塩



実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下でN-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンおよび2-ブロモブタンを反応させることにより表題化合物を製造した。エタノール/エーテルから再結晶した。融点117~118。

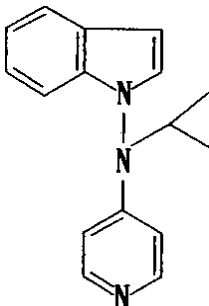
元素分析値(C₁₇H₁₉N₃・C₄H₄O₄として)：

計算値：C% 66.13 H% 6.08 N% 11.02

実測値：C% 65.78 H% 5.97 N% 10.98

実施例 53

N-(1-メチルエチル)-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンマレイン酸塩



実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下でN-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンおよび2-ブロモプロパンを反応させることにより表題化合物を製造した。エタノール/エーテルから再結晶した。融点121~123。

元素分析値(C₁₆H₁₇N₃・C₄H₄O₄として)：

計算値：C% 65.38 H% 5.76 N% 11.44

実測値：C% 65.28 H% 5.81 N% 11.36

実施例 54

2-メチル-N-プロピル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンマ

10

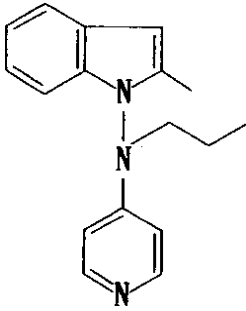
20

30

40

50

レイン酸塩



実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下で2-メチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンおよび1-プロモプロパンを反応させることにより表題化合物を製造した。融点155~156 (分解)。

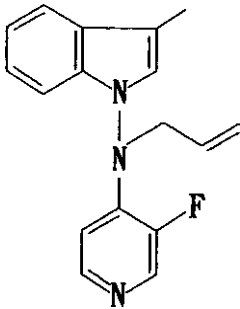
元素分析値 ($C_{17}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

計算値 : C% 66.13 H% 6.08 N% 11.02

実測値 : C% 65.78 H% 6.08 N% 10.82

実施例 55

N-(3-フルオロ-4-ピリジニル)-N-(2-プロペニル)-3-メチル-1H-インドール-1-アミン塩酸塩



実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下でN-(3-フルオロ-4-ピリジニル)-3-メチル-1H-インドール-1-アミンおよび臭化アリルを反応させることにより表題化合物を製造した。融点185~187 。

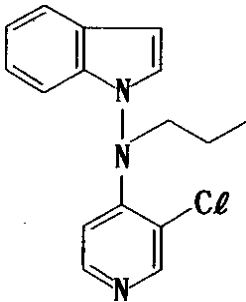
元素分析値 ($C_{17}H_{16}FN_3 \cdot HCl$ として) :

計算値 : C% 64.25 H% 5.39 N% 13.22

実測値 : C% 64.15 H% 5.39 N% 13.08

実施例 56

N-(3-クロロ-4-ピリジニル)-N-プロピル-1H-インドール-1-アミン塩酸塩



実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下でN-(3-クロロ-4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンおよび臭化プロピルを反応させることにより表題化合物を製造した。融点202 (分解)。

元素分析値 ($C_{16}H_{16}ClN_3 \cdot HCl$ として) :

計算値 : C% 59.63 H% 5.32 N% 13.04

実測値 : C% 60.01 H% 5.31 N% 12.94

実施例 57

10

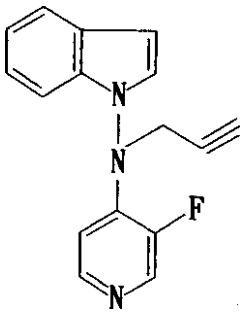
20

30

40

50

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - (2 - プロピニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン塩酸塩



10

実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下でN - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンおよび臭化プロパルギルを反応させることにより表題化合物を製造した。メタノール/エーテル (1 : 5) から再結晶した。融点211 ~ 212 。

元素分析値 ($C_{16}H_{12}FN_3 \cdot HCl$ として) :

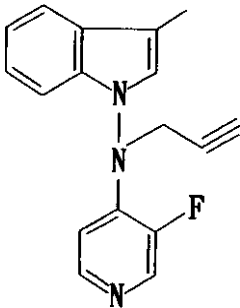
計算値 : C% 63.68 H% 4.34 N% 13.93

実測値 : C% 63.46 H% 4.20 N% 13.72

実施例 58

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - N - (2 - プロピニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン塩酸塩

20



実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下でN - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミンおよび臭化プロパルギルを反応させることにより表題化合物を製造した。メタノール/エーテル (1 : 5) から再結晶した。融点206 ~ 207 。

30

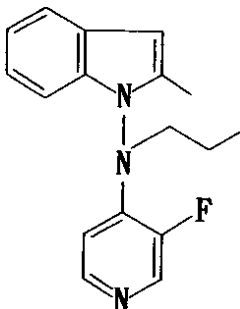
元素分析値 ($C_{17}H_{14}FN_3 \cdot HCl$ として) :

計算値 : C% 64.66 H% 4.79 N% 13.30

実測値 : C% 64.49 H% 4.70 N% 13.18

実施例 59

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 2 - メチル - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミン



40

実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下でN - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミンおよび1 - ブロモ - プロパンを反応させることにより表題化合物を製造した。融点5 。

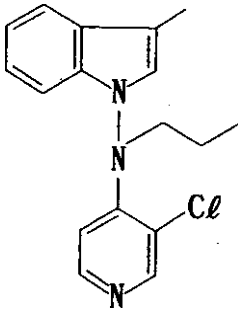
元素分析値 ($C_{17}H_{18}FN_3$ として) :

50

計算値：C% 72.06 H% 6.40 N% 14.83
 実測値：C% 71.76 H% 6.51 N% 14.48

実施例 60

N - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミン



10

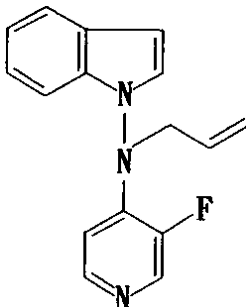
実質的に実施例20と同様にして、水素化ナトリウムの存在下でN - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - アミンおよび1 - プロモ - プロパンを反応させることにより表題化合物を製造した。融点68 ~ 70 。

元素分析値 (C₁₇H₁₈ClN₃として) :

計算値：C% 68.10 H% 6.05 N% 14.02
 実測値：C% 67.99 H% 6.01 N% 14.01

実施例 61

N - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - N - (2 - プロペニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン塩酸塩



20

30

70mlの乾燥テトラヒドロフラン中におけるN - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン (2.9 g) の冷溶液にカリウム t - ブトキシド (1.7 g) を加え、混合物を 0 で 2 分間攪拌した。これに10mlのテトラヒドロフラン中における臭化アリル (1.3ml) の溶液を加えた。0 で 2 時間攪拌した後、混合物を100mlの水に注ぎ、5分間攪拌し、酢酸エチル (3 回) で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して油状物 (3.0 g) を得、それをHPLCによりシリカゲルカラムにおいて50%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離した。所望のフラクションを合一し、濃縮して油状物 (2.0 g) を得、それをエタノールに溶解した。pHをエーテル性塩化水素で1に調整し、溶液をエーテルで希釈した。得られた沈澱物を集め、乾燥して2.0 gの表題化合物を得た。融点204 ~ 205 。

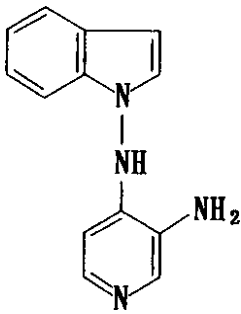
40

元素分析値 (C₁₆H₁₄FN₃ · HClとして) :

計算値：C% 63.26 H% 4.98 N% 13.83
 実測値：C% 63.25 H% 4.98 N% 13.70

実施例 62

4 - [N - (1 H - インドール - 1 - イル)] - 3,4 - ピリジンアミン半水和物



5 mlの無水エタノール中における10%パラジウム/炭素(1.0 g)のスラリーに、245mlの無水エタノール中のN-(1H-インドール-1-イル)-3-ニトロ-4-ピリジンアミン(5.0 g)を加えた。混合物を344.74Kpa(50psi)で2時間水素化(Parr装置)した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて褐色の油状物(5.4 g)を得、それをHPLCによりシリカゲルカラムにおいて5%メタノール/ジクロロメタンで溶離した。生成物を含むフラクションを蒸発させて固体(3.8 g)を得、それをHPLCによりシリカゲルカラムにおいて5%メタノール/ジクロロメタンで溶離した。所望のフラクションを蒸発させて2.5 gの表題化合物を固体として得た。融点74~80。

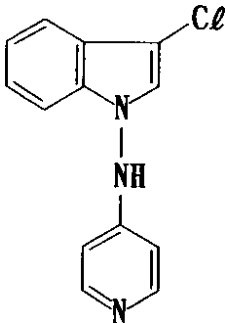
元素分析値(C₁₃H₁₂N₄・0.5H₂Oとして)：

計算値：C% 66.93 H% 5.62 N% 24.04

実測値：C% 67.31 H% 5.22 N% 23.98

実施例 63

3-クロロ-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミンサリチル酸塩



1-メチル-2-ピロリジノン(250ml)中における粗製3-クロロ-1H-インドール-1-アミン(65.5 g)および4-クロロピリジン塩酸塩(45 g)の懸濁液を60で8時間攪拌した。冷却した反応混合物を5%水酸化ナトリウム水溶液中で急冷し、トルエンで抽出し、乾燥し、濃縮して油状物を得た。この油状物の一部を酢酸エチルに溶解した。サリチル酸(1.2当量)を加えて塩を沈澱させた。固体を室温で集め、乾燥した。この固体を木炭処理してメタノールから再結晶し、一晩オープン乾燥(75、室内真空)して10.9 gの表題化合物を固体として得た。融点185~186(分解)。

元素分析値(C₂₀H₁₆N₃O₃Clとして)：

計算値：C% 62.91 H% 4.22 N% 11.01

実測値：C% 62.74 H% 4.12 N% 10.93

実施例 64

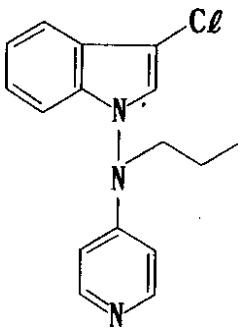
3-クロロ-N-プロピル-N-(4-ピリジニル)-1H-1-アミン塩酸塩

10

20

30

40



乾燥ジメチルホルムアミド (36ml) 中における 3 - クロロ - N - 4 - ピリジニル - 1 H - インドール - 1 - アミン (4.5 g) の冷 (-10) 溶液にカリウム t - ブトキシド (2.3 g) を少しずつ加え、約 -10 の温度を維持した。0 で1時間熟成した後、乾燥ジメチルホルムアミド (8.8ml) 中における 1 - プロモプロパン (2.2ml) の溶液を加え、約 0 の温度を維持した。0 で3時間撹拌した後、反応混合物を水で急冷し、酢酸エチルで抽出し、乾燥し、濃縮して暗色の油状物を得た。この油状物の一部を溶離溶媒として 9 : 1 のジクロロメタン / メタノールを使用するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有するフラクションを合一し、木炭で処理し、濃縮して油状物を得た。この油状物の一部をエーテルに溶解し、エーテル性塩化水素を加えて塩を沈澱させた。この塩を室温で単離し、吸引乾燥した。固体をメタノールに溶解し、メチル - t - ブチルエーテルを加えて生成物を沈澱させた。固体を室温で単離し、室内真空下で乾燥 (70) して 3.7 g の表題化合物を固体として得た。融点 257 ~ 260 (分解)。

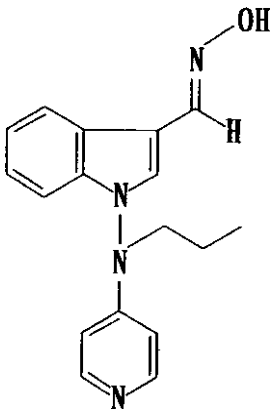
元素分析値 (C₁₆H₁₇N₃Cl₂として) :

計算値 : C% 59.64 H% 5.32 N% 13.04

実測値 : C% 59.71 H% 5.35 N% 12.93

実施例 65

N - (n - プロピル) - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン - 3 - カルボキシアルデヒドオキシムマレイン酸塩



100ml のピリジン中における N - (n - プロピル) - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン - 3 - カルボキシアルデヒド (10 g) の溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 (5 g) を加えた。周囲温度で1時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させ、残留物を水と一緒に撹拌し、炭酸ナトリウムで塩基性にし、酢酸エチル - エーテルで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して 12 g の油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル) により精製して 10.3 g の油状物を得た。この油状物の一部 (3.5 g) をエタノール / エーテル中でマレイン酸塩に変換して 4 g の表題化合物を固体として得た。この固体をエタノール - エーテルから再結晶して 3.5 g の固体を得た。融点 155 ~ 166 。

元素分析値 (C₂₁H₂₂N₄O₅として) :

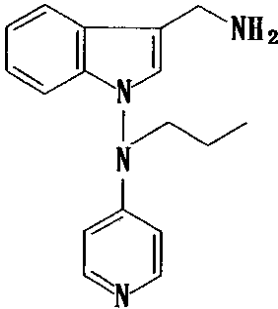
計算値 : C% 61.46 H% 5.40 N% 13.65

50

実測値：C% 61.39 H% 5.24 N% 13.34

実施例 66

3 - アミノメチル - N - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン二塩酸塩



10

100mlの95%エタノール中におけるN - プロピル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン - 3 - カルボキシアルデヒド (5.5 g) の溶液にラネー合金 (7.3 g 、 50 : 50のAl / Ni合金) で素早く処理し、次に100mlの水に溶解した水酸化ナトリウム (7.8 g) の溶液で処理した。初期の発熱反応を還流冷却器で制御した。混合物を周囲温度まで冷却し、2時間撹拌した。ラネー合金触媒 (自然性) を濾過により除去し、50%水性エタノールで洗浄した。濾液を濃縮してエタノールを除去し、水性残留物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して4.7 gの油状物を得た。これを還元実験から得られた0.9 gの生成物と合一し、そして合一した生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、20%メタノール / ジクロロメタン) により精製して4.3 gの油状物を得た。この油状物をメタノール中で二塩酸塩に変換し、溶液を濃縮して残留物を得た。残留物を20%メタノール / アセトニトリルから2回再結晶して2.9 gの表題化合物を固体として得た。融点254 ~ 256

20

元素分析値 ($C_{17}H_{22}Cl_2N_4$ として) :

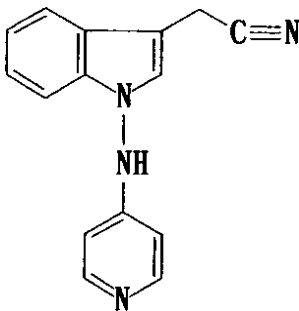
計算値：C% 57.79 H% 6.28 N% 15.86

実測値：C% 57.69 H% 6.05 N% 15.85

実施例 67

3 - シアノメチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミン

30



3 - シアノメチル - 1 H - インドール - 1 - アミン (12 g) および 4 - クロロピリジン塩酸塩 (12 g) をイソプロパノール (250ml) 中で混合した。還流 (90) しながら6時間撹拌した後、混合物を水 (500ml) に注ぎ、5分間撹拌した。その後、混合物のpHを炭酸ナトリウムで10に調整し、混合物を酢酸エチル (2回) で抽出した。有機層を水 (2回) 、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて油状物 (22 g) を得た。この油状物をシリカゲルカラムにおいて酢酸エチルで溶離した。生成物を含有するフラクションを合一し、濃縮して油状物 (16 g) を得、それを放置して固化させた。この固体の一部をエタノール / エーテル (1 : 20) から再結晶して表題化合物を固体 (2 g) として得た。融点152 ~ 153

40

元素分析値 ($C_{15}H_{12}N_4$ として) :

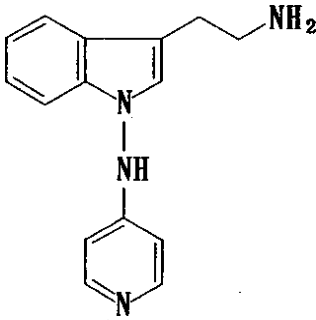
計算値：C% 72.56 H% 4.87 N% 22.57

実測値：C% 72.41 H% 4.86 N% 22.16

50

実施例 68

3 - アミノエチル - N - (4 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - アミンニマレイン酸塩



10

95%エタノール(80ml)中における3-シアノメチル-N-(4-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン(3.0g)の溶液にラネー合金(4.2g、50%Al/Ni)を加え、次に水(85ml)中における水酸化ナトリウム(6.0g)の水溶液を滴加した。穏やかな発熱が得られ、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。その後、混合物を濾過し、濾液を水(100ml)で希釈した。この混合物を酢酸エチル(3回)で抽出した。有機層を水(2回)およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して油状物(2.4g)を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィーによりシリカゲルカラムにおいて25%メタノール/ジクロロメタンで溶離して固体(2.2g)を得た。この物質を温エタノールに溶解し、エタノール性マレイン酸でpH1まで酸性にし、エーテルで希釈した。得られた沈澱物を集め、乾燥して表題化合物を固体(4.2g)として得た。融点163(分解)。

20

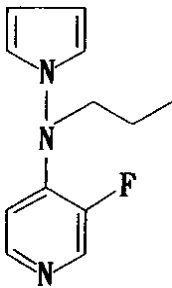
元素分析値(C₁₅H₁₆N₄・2C₄H₄O₄として)：

計算値：C% 57.02 H% 4.99 N% 11.57

実測値：C% 56.87 H% 5.04 N% 11.42

実施例 69

3 - フルオロ - N - プロピル - N - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン塩酸塩



30

5 に冷却したジメチルホルムアミド(20ml)中における水素化ナトリウム(ヘキサンで洗浄した油中における0.8gの60%懸濁液)の懸濁液をジメチルホルムアミド(25ml)中における3-フルオロ-N-(1H-ピロール-1-イル)-4-ピリジンアミン(3.5g)の溶液に加えた。5 で15分間攪拌した後、ジメチルホルムアミド(20ml)中における臭化プロピル(1.8ml)の溶液を加えた。混合物を周囲温度で30分間攪拌した。その後、混合物を氷水(200ml)に注ぎ、5分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて油状物(4.0g)を得た。この油状物をHPLCによりシリカゲルカラムにおいて酢酸エチルで溶離した。生成物を含有するフラクションを蒸発させて油状物(3.6g)を得た。この油状物をエタノール(200ml)に溶解し、エーテル性塩化水素でpH1まで酸性にした。得られた沈澱物を集め、乾燥して固体(2.5g)を得た。融点191~5。

40

元素分析値(C₁₂H₁₄FN₃・HClとして)：

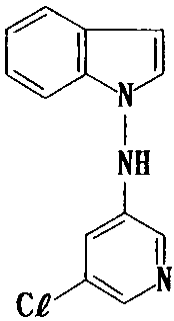
計算値：C% 56.36 H% 5.91 N% 16.43

実測値：C% 56.21 H% 5.87 N% 16.39

50

実施例 70

(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-1-アミン



10

カリウム *t*-ブトキシド (12.7) を 0 で 1-メチル-2-ピロリジノン (150ml) 中における *N*-アミノインドール (6.0 g) の溶液に加えた。30分間攪拌した後、3,5-ジクロロピリジン (7.5 g) を加え、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を水で急冷し、酢酸エチル (500ml) で希釈し、ブライン (3 × 500ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮して油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、0 ~ 2 %メタノール/ジクロロメタン) により油状物を精製して表題化合物 (11.1 g) を得た。融点154 ~ 156 。

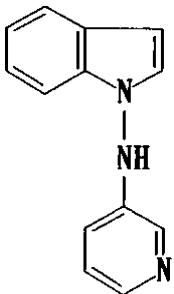
元素分析値 (C₁₃H₁₀ClN₃として) :

計算値 : C% 64.07 H% 4.14 Cl% 14.55 N% 17.24

実測値 : C% 63.77 H% 4.14 Cl% 14.63 N% 17.21

20

実施例 71

N-(3-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン

30

10%パラジウム/炭素 (1.35 g) を 3 : 1 のエタノール/酢酸エチル (20ml) 中における (5-クロロ-3-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン (5.8 g) の溶液に加え、得られた懸濁液を344.74Kpa (50psi、Parr振盪機) において室温で48時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを無水エタノール (100ml) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して油状物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、0 ~ 2.5%メタノール/ジクロロメタン) により精製し、次にエーテル/ヘプタンから再結晶して表題化合物を固体 (2.3 g) として得た。融点127 ~ 128 。

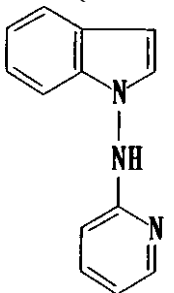
元素分析値 (C₁₃H₁₁N₃として) :

計算値 : C% 74.62 H% 5.30 N% 20.08

実測値 : C% 74.21 H% 5.33 N% 20.11

40

実施例 72

N-(2-ピリジニル)-1H-インドール-1-アミン

50

カリウム *t*-ブトキシド (3.4 g) を 1-メチル-2-ピロリジノン (40ml) 中における *N*-アミノインドール (2.0 g) の室温溶液に加えた。1時間攪拌した後、2-クロロピリジン (1.6ml) を加え、得られた溶液を48時間攪拌した。次に、反応混合物を水で急冷し、酢酸エチル (250ml) で希釈し、ブライン (3 × 250ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮して油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、0 ~ 5% 酢酸エチル/ジクロロメタン) により残留物を精製して表題化合物を固体 (2.0 g) として得た。融点 109 ~ 110 。

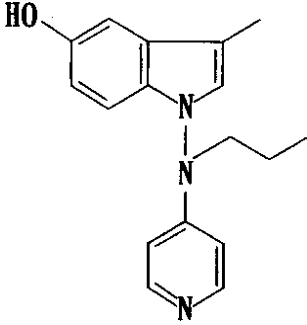
元素分析値 (C₁₃H₁₁N₃として) :

計算値 : C% 74.62 H% 5.30 N% 20.08

実測値 : C% 74.34 H% 5.29 N% 20.05

実施例 73

3-メチル-1-(プロピル-4-ピリジニルアミノ)-1*H*-インドール-5-オール半シュウ酸塩



無水エタノール (275ml) 中の 3-メチル-5-(フェニルメトキシ)-1-(プロピル-4-ピリジニルアミノ)-1*H*-インドール (7.8 g) を 344.74Kpa (Parr 振盪機、50psi)、50 において 10% パラジウム/炭素 (0.8 g) 上で 2 ~ 3 時間水素化した。触媒を濾過により除去し、固体をメタノールで洗浄した。合一した濾液を濃縮し、その生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、2% トリエチルアミン/エーテル) により精製して生成物を油状物として得た。この油状物を無水エタノールに溶解した。その後、無水エタノールに溶解した 1 当量のシュウ酸を加え、表題化合物 (融点 235 ~ 237) を溶液から沈澱させ、濾過により集めた。

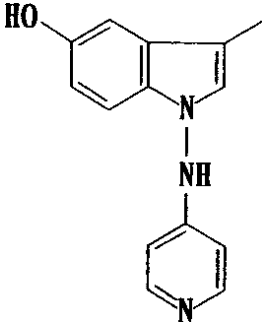
元素分析値 (C₁₇H₁₉N₃O · 0.5C₂H₂O₄として) :

計算値 : C% 66.23 H% 6.19 N% 12.88

実測値 : C% 65.91 H% 6.33 N% 12.58

実施例 74

3-メチル-1-(4-ピリジニルアミノ)-1*H*-インドール-5-オール



無水エタノール (80ml) に溶解した 3-メチル-5-フェニルメトキシ-1-(4-ピリジニルアミノ)-1*H*-インドール (2.2 g) を 344.74Kpa (Parr 振盪機、50psi)、50 において 10% パラジウム/炭素 (0.26 g) 上で 2 時間水素化した。触媒を濾過により除去し、固体をメタノールで洗浄した。濃縮し、メタノールから再結晶して表題化合物を固体 (0.5 g) として得た。融点 239 ~ 241 (分解)。

元素分析値 (C₁₄H₁₃N₃Oとして) :

10

20

30

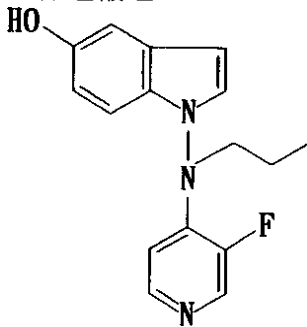
40

50

計算値：C% 70.28 H% 5.48 N% 17.56
 実測値：C% 69.95 H% 5.46 N% 17.41

実施例 75

1 - [プロピル - 4 - (3 - フルオロピリジニル) アミノ] - 1 H - インドール - 5 - オール塩酸塩



10

エタノール (200ml) 中における N - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 5 - フェニルメトキシ - N - プロピル - 1 H - インドール - 1 - アミン (15.0 g) の溶液を 344.74 Kpa (Parr 振盪機、50psi)、50 °C において 10% パラジウム / 炭素 (1.5 g) 上で 3 時間水素化した。冷却して混合物を濾過し、濾液を蒸発させて固体 (11.4 g) を得た。この物質を分取用 HPLC クロマトグラフィー [シリカ、酢酸エチル / ジクロロメタン (1 : 3)] により精製した。生成物を含有するフラクションを蒸発させて固体 (8.5 g) を得た。この物質の一部 (2.0 g) をエタノール (50ml) に溶解した。エーテル性塩化水素を加えて pH を 1 に調整し、エーテル (200ml) で希釈した。得られた沈澱物を集め、乾燥して表題化合物 (2.1 g) を得た。融点 218 °C (分解)。

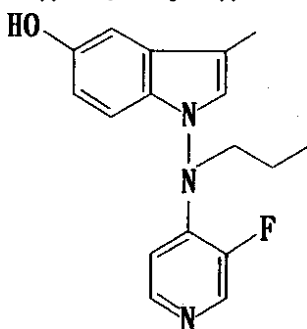
20

元素分析値 (C₁₆H₁₆FN₃O · HCl として) :

計算値：C% 59.72 H% 5.33 N% 13.06
 実測値：C% 59.30 H% 5.36 N% 12.62

実施例 76

1 - [(3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) プロピルアミノ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 5 - オール



30

1 - [(3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) プロピルアミノ] - 3 - メチル - 5 - (フェニルメトキシ) - 1 H - インドール (15.8 g) を無水エタノール (200ml) に溶解し、344.7 Kpa (Parr 振盪機、50psi) において 50 °C で 7.5 時間水素化した。その後、混合物を濾過し、固体を無水エタノールで洗浄した。合一した濾液を濃縮し、残留物を分取用 HPLC (シリカ、3 : 1 のジクロロメタン / 酢酸エチル) により精製して油状物 (5.0 g) を得た。酢酸エチルを加えて生成物を固化し、それを酢酸エチルから再結晶して固体を得た。融点 157 ~ 160 °C。

40

元素分析値 (C₁₇H₁₈FN₃O として) :

計算値：C% 68.21 H% 6.06 N% 14.04
 実測値：C% 67.81 H% 6.09 N% 13.73

実施例 77

N - (2,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N - (n - プロピル) - 4 - ピリ

50

ジニアミンマレイン酸塩

ジメチルホルムアミド (20ml) 中における N - (2,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - ピリジンアミン (2.2 g) の溶液をジメチルホルムアミド (5 ml) 中における水素化ナトリウム (60% 油分散液、ヘキサンで洗浄した 0.6 g) の氷冷懸濁液にゆっくりと加えた。アニオンが生成した後、ジメチルホルムアミド (5 ml) 中における 1 - ブロモプロパン (1.7 g) の溶液を加えた。1 時間後、反応混合物を氷水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて油状物 (2.7 g) を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィ (シリカ、酢酸エチル) により精製して油状物 (2.5 g) を得た。この油状物をメタノール - エーテル中でマレイン酸塩に変換して結晶性の表題化合物 (3.0 g) を得た。融点 133 ~ 135 。

元素分析値 ($C_{14}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ として) :

計算値 : C% 62.59 H% 6.71 N% 12.17

実測値 : C% 62.58 H% 6.71 N% 12.10

フロントページの続き

- (72)発明者 ヒューガー, フランシス・ピー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 4 8 . ミルフオード . リックロード 2 3 8
- (72)発明者 コングサムト, ササバナ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 4 0 . マデイソン . コーセンウエイ 1 4
- (72)発明者 スミス, クレイグ・ピー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 7 6 , ヒルズバーロウ . フルツクサイドレーン 5 3 1
- (72)発明者 タング, レイ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 4 0 . プリンストン . ハーバードサークル 2 0 3

審査官 長部 喜幸

- (56)参考文献 特開平 0 3 - 1 1 8 3 7 8 (J P , A)
特開昭 6 3 - 2 8 0 0 7 9 (J P , A)
特開昭 6 2 - 1 4 5 0 8 0 (J P , A)
特開平 0 2 - 2 4 7 1 7 3 (J P , A)
特開平 0 7 - 0 5 3 3 7 6 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D401/12
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)