

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5412430号
(P5412430)

(45) 発行日 平成26年2月12日(2014.2.12)

(24) 登録日 平成25年11月15日(2013.11.15)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 211/70 (2006.01)	C O 7 D 211/70 C S P
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04
C O 7 D 401/06 (2006.01)	C O 7 D 401/06
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14

請求項の数 15 (全 149 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-518567 (P2010-518567)	(73) 特許権者	507061708
(86) (22) 出願日	平成20年8月1日(2008.8.1)		レコルダーティ アイランド リミテッド
(65) 公表番号	特表2010-535165 (P2010-535165A)		ド
(43) 公表日	平成22年11月18日(2010.11.18)		RECORDATI IRELAND LIMITED
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/006351		アイランド国 コー コーク リンガス
(87) 国際公開番号	W02009/015897		キディー ラヒーンズ イースト
(87) 国際公開日	平成21年2月5日(2009.2.5)	(74) 代理人	100073184
審査請求日	平成23年8月1日(2011.8.1)		弁理士 柳田 征史
(31) 優先権主張番号	60/953,677	(74) 代理人	100090468
(32) 優先日	平成19年8月2日(2007.8.2)		弁理士 佐久間 剛
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	レオナルディ, アメデオ
(31) 優先権主張番号	61/045,175		イタリア国 1-20154 ミラノ ヴ
(32) 優先日	平成20年4月15日(2008.4.15)		イア ポリツィアーノ 16
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

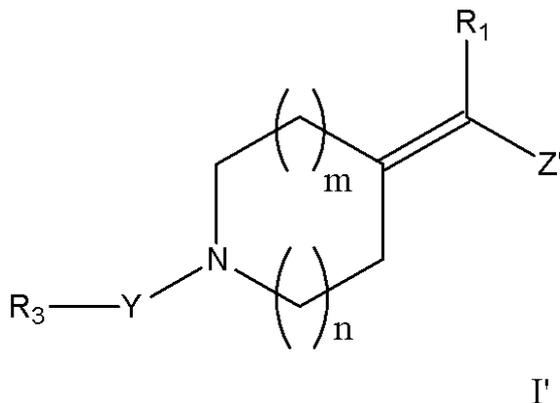
(54) 【発明の名称】 mG l u 5拮抗薬としての新規複素環系化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式 I' を有する化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは薬学的に許容される塩：

【化1】



10

ここで、

Z' は、式：

20

- C - C - R₂または - CH = CH - R₂

の基を表し

R₁は、

- ・水素原子またはハロゲン原子；または
- ・ヒドロキシ、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルカルボニル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルコキシカルボニル、C₁～C₆アルキルカルボニルオキシ、C₁～C₆アルコキシカルボニルオキシ、C₁～C₆アルキルチオ、ジ(C₁～C₆アルキル) - アミノまたはC₃～C₁₄シクロアルキル基；

を表し、

R₂は、

- ・窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、随意的に置換された単環系または二環系のC₁～C₉複素環基、
- ・随意的に置換された単環系、二環系または三環系のC₆～C₁₄アリール基、
- ・随意的に置換されたC₁～C₆アルキル基、
- ・随意的に置換されたC₂～C₆アルケニル基、または
- ・随意的に置換されたC₃～C₆シクロアルキル基

を表すか、

もしくはR₂は官能基 - C(O) - R_{2A}を表し、ここでR_{2A}は上記R₂として定義され；

R₃は、

- ・水素原子、
- ・随意的に置換されたC₁～C₆アルキル基、
- ・窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、随意的に置換された単環系、二環系または三環系のC₁～C₁₄複素環基、
- ・随意的に置換された単環、二環または三環系のC₆～C₁₄アリール基、
- ・随意的に置換されたC₃～C₆シクロアルキル基、または
- ・随意的に置換されたC₃～C₆シクロアルケニル基

を表し、

Yは、式： - C(O) - 、 - C(S) - 、 - NH - C(O) - 、 - N(C₁～C₆アルキル) - C(O) - 、 - O - C(O) - 、 NH - C(S) - 、 - N(C₁～C₆アルキル) - C(S) - 、 - O - C(S) - または - SO₂ - の基を表すか、もしくは存在せず、

mは0、1または2であり、

nは0、1または2であり、

随意的に置換された基それぞれについての置換基は、

- ・ハロゲン原子、またはオキソ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルバモイル、C₁～C₆アルキルスルホニル、C₁～C₆アルキルチオ、C₁～C₆アルキルカルボニル、またはC₁～C₆アルキルカルボニル - (C₁～C₆)アルキル基、もしくは式 - NR^{*}R^{*}の基（各R^{*}は独立して、水素原子またはC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルカルボニル、フェニルまたはベンジル基を表す）、

・C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、またはC₁～C₆アルコキシ基（その各々が、独立して選択される、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシまたはフェニル置換基を1～8個、随意的に有していてもよい）、

・独立して選択される、C₁～C₆アルキル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、またはフェニル置換基を1～3個、随意的に有する、C₃～C₉の単環系または二環系のアルキル基、または

・式 - A、 - O - A、 - C(O) - A、 - (CH₂)_q - A、 - NR^{**} - A、 - C(O)NR^{**} - A、 - NR^{**}C(O) - A、または - OC(O) - Aの基

(Aは、フェニル基または、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含むC₁～C₈の複素環基を表し、ここで各々のA基は、独立して選択される、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、およびC₁～C₆アルキル置換基を1～3個、随意的に有していてもよく、

10

20

30

40

50

各 R^{**} は、独立して、水素原子または $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表し、
 q は 0 または 1 ~ 6 の整数である)、

であり、

Z' が $-C=CH-R_2$ を表す場合には、 R_1 は水素原子を表し、随意的な置換基からオキソおよびヒドロキシが除外されることを条件とする。

【請求項 2】

Z' が式 $-C-C-R_2$ 基を表し、 R_2 が請求項 1 で定義される通りであることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 が、水素またはフッ素原子、またはメチル基を表すことを特徴とする請求項 2 記載の化合物。 10

【請求項 4】

m が 1 であり、 n が 1 であることを特徴とする請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

Y が、式 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、または $-SO_2-$ の基を表すか、もしくは存在しないことを特徴とする請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R_2 が、

- ・窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、随意的に置換された単環系または二環系の $C_1 \sim C_9$ 複素環基、
- ・随意的に置換されたフェニル基、
- ・随意的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基、
- ・随意的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、
- ・随意的に置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、

を表すか、

あるいは、 R_2 は、 $-C(O)-R_{2A}$ 基を表し、ここで R_{2A} は、本請求項における R_2 として定義される通りである、

ことを特徴とする請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項記載の化合物。 30

【請求項 7】

R_2 が、随意的に置換されたピロリジニル、チアゾリル、ピリジル、キノリル、キノキサリニル、またはフェニル基を表し、

随意的に置換された基それぞれの置換基が、フッ素、塩素または臭素原子、もしくは、オキソ、ニトロ、シアノ、シアノメチル、アセチル、メチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アセトアミノ、2, 2 - ジメチルプロパノイルアミノ、3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - アゼチジニル、1 - ピロリジニルメチル、1H - ピラゾル - 1 - イル、3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾル - 5 - イル、またはモルホリノ基であることを特徴とする請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R_2 が、さらなる置換基が随意的に存在する、フッ素原子および / またはメチル基で置換されたピリジル基またはフェニル基を表すことを特徴とする請求項 7 記載の化合物。 40

【請求項 9】

R_2 が、6 - メチル - 2 - ピリジル、5 - シアノ - 2 - ピリジル、3 - フルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル基、または 3, 5 - ジフルオロフェニル基を表すことを特徴とする請求項 7 記載の化合物。

【請求項 10】

R_3 が、

- ・随意的に置換された A 基で置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、
- ・窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、随意的に置換 50

された単環系または二環系の $C_1 \sim C_9$ 複素環基、

- ・ 随意的に置換されたフェニル基、
- ・ 随意的に置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、または
- ・ 随意的に置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル基

を表すことを特徴とする請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 1】

R_3 が、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子および少なくとも 2 つの隣接する炭素原子を含む、単環系または二環系の $C_1 \sim C_9$ 複素環基を表し、炭素原子の 1 つが、図示する窒素を含有する環の窒素原子に結合し (Y は存在しない)

10

、
炭素原子のもう一方が、シアノまたはニトロ置換基を有し、
さらなる置換基が随意的に存在する、
ことを特徴とする請求項 1 0 記載の化合物。

【請求項 1 2】

R_3 が、随意的に置換された、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、イソオキサゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピペリジル、ピラジニル、ピリミジニル、モルホリニル、イミダゾ [2, 1 - b] チアゾリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジル、1, 2, 3 - ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、ピリド [2, 3 - b] ピラジニル、1, 4 - ベンゾオキサジニルまたはフェニル基を表し、

20

随意的に置換された基それぞれの置換基が、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、または、メチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アセチル、アセトアミノ、フェニル、ベンジルオキシ、フェニルカルバモイル、4 - フルオロフェニル、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、2 - フリル、2 - チエニル、4 - ピリジル、ピペリジノ、2 - ピリミジニル、2 - ピリミジニルオキシ、1, 3 - チアゾル - 2 - イル、2 - メチル - 1, 3 - チアゾル - 4 - イル、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル、5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾル - 3 - イル、2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル基である

ことを特徴とする請求項 1 0 記載の化合物。

【請求項 1 3】

30

R_3 が、6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル、6 - メチル - 3 - シアノ - 2 - ピリジル、4 - メトキシ - 3 - シアノ - 2 - ピリジル、3 - シアノ - 2 - チエニル、または 3 - シアノ - 2 - ピラジニル基を表すことを特徴とする請求項 1 0 記載の化合物。

【請求項 1 4】

下記のいずれか 1 つである請求項 1 記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは薬学的に許容される塩：

・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

・ 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

40

・ 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

、
・ 1 - (2 - ニトロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

・ 1 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

・ 1 - (5 - メチル - 2 - ニトロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

50

- ・ 1 - (5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - フェニル - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - フェニルカルバモイル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - モルホリノカルボニル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - ベンゾイル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - ブチルアミノチオカルボニル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - エチルアミノチオカルボニル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (t - ブチルカルバモイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロフェニルカルバモイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - エトキシカルボニル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - シクロヘキシルアミノチオカルボニル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - フェニルアミノチオカルボニル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (1 - フェニルエチル - カルバモイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - ブチリル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - ブチルカルバモイル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - エチルカルバモイル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - ベンジル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - ブチル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (4 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - キノリル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - モルホリノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

10

20

30

40

50

- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - アセチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - イソプロポキシ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - メトキシ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - フェニル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - シアノフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (5 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾル - 4 - イル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 4 - [3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾル - 4 - イル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾル - 4 - イル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - シアノ - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - ブロモ - 2 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - シアノ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [2 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 5 - ピリミジニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (6 - キノキサリニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (6 - シアノ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - ヒドロキシメチル - 2 - ニトロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (6 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

10

20

30

40

50

- ・ 1 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - シアノ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [1 - フルオロ - 3 - フェニル - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [1 - フルオロ - 3 - フェニル - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - メトキシエトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - シアノエトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - チエニル - メトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - ピリジルオキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニルオキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [2 - (1 H - インドル - 3 イル) - エトキシカルボニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - トリフルオロメチル - エトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (シクロヘキシルオキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (シクロブチルメトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジルオキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - フェノキシプロポキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 , 6 - ジメチル - プリミジニルオキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (N - メチル - N - フェニルカルバモイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (N , N - ジエチルカルバモイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (N , N - ジメチルカルバモイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (N - メチル - N - 3 - ニトロフェニルカルバモイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (N - メチル - N - ブチルカルバモイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [N - メチル - N - (t - ブチル) - カルバモイル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

10

20

30

40

50

- ・ 1 - (N - メチル - N - エチルカルバモイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [N - メチル - N - (1 - フェニルエチル) - カルバモイル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (N - エチル - N - イソプロピルカルバモイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (p - トリルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - ニトロフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - フェニルスルホニル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [5 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) - 2 - メチル - フェニルスルホニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - プロモ - 2 , 5 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - ベンジルスルホニル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - エチルスルホニル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - クロロ - 4 - シアノフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - フルオロベンジルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - シクロヘキシルメチルスルホニル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - メチル - 3 - ニトロフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - イソプロピルフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - シアノフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - メチルフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (7 , 7 - ジメチル - 2 - オキソ - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプト - 1 - イルメチルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [3 - (4 - メトキシフェノキシ) - プロピルスルホニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - プロモフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - プロモ - 2 - フルオロフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (6 - クロロ - イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾル - 5 - イルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イルスルホニル) - 4 - [3 - (

10

20

30

40

50

- 6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [4 - (1 , 2 , 3 - チアジアゾル - 4 - イル) - フェニルスルホニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - [5 - (t - ブチル) - 2 - メトキシフェニルスルホニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (2 - ニトロベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (2 - ピラジニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - プロモベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (4 - フェニル - 4 - オキソブチリル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - メチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - ヘプタノイル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (2 - チエニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブチリル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - [3 - (2 - ピリミジニルオキシ) - ベンゾイル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (5 - プロモ - 3 - ピリジルアセチル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (5 - キノリルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - [5 - アミノ - 5 - オキソ - 3 - (4 - クロロフェニル) - ペンタノイル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - フタルイミドプロピオニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジメトキシベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - [5 - メチル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イルカルボニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - プロモフェノキシアセチル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - [3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル) - ベンゾイル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - フタルイミドアセチル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (5 - フルオロ - 1 H - インドル - 3 - イルアセチル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

- ・ 1 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾル - 5 - イルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - ニトロフェノキシアセチル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 , 5 - ジメチル - 3 - フリルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - クロロ - 2 - チェニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ヨードベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニルアセチル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 , 6 - ジメトキシ - 3 - ピリジルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - メトキシ - 1 H - インドル - 3 - イルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 , 3 - ジメチルブチリル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - メトキシアセチル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - メトキシベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [1 - (4 - ピリジル) - 4 - ピペリジニルカルボニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [3 (4 H) - オキソ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イルカルボニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [3 - (3 - フルオロフェノキシ) - プロピオニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - ピペリジノ - 5 - ピリミジニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 4 - イルカルボニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - アセトアミド - 2 - メチルベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - クロロベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - フェニルベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

- ・ 1 - (2 - フロイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - フェニルアセチル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - フェニルブチリル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - フルオロベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - メチルベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - シアノベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - トリフルオロメトキシベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - ブロモ - 2 - フロイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - ニトロ - 2 - フロイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - フェニル - 2 - フロイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - クロロ - 2 - チェニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - メチル - 2 - チェニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - メチル - 2 - チェニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 , 5 - ジクロロ - 3 - チェニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - フロイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - フェニル - 3 - イソオキサゾリルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [5 - (2 - チェニル) - 1 H - ピラゾル - 3 - イル - カルボニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [5 - (2 - フリル) - 1 H - ピラゾル - 3 - イル - カルボニル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - ニトロ - 2 - チェニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - ベンジルオキシベンゾイル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - メチル - 2 - フロイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - エトキシ - 2 - チェニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - アセチル - 2 - チェニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - フェニル - 2 - チェニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

10

20

30

40

50

- ・ 1 - [3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾル - 4 - イル) - ベンゾイル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - 3 - チエニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - メチルチオ - 2 - チエニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - クロロ - 4 - メチル - 2 - チエニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [3 - (1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - ベンゾイル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - [3 - (2 - ピリミジニル) - ベンゾイル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (4 - オキソ - ペンチ - 2 - イニリデン) - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - ブチ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (5 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - ヘキシ - 2 - イニリデン) - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [4 - (2 - チエニル) - 4 - オキソ - ブチ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (4 - シクロヘキシル - 4 - オキソ - ブチ - 2 - イニリデン) - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (5 - メチル - 4 - オキソ - ヘキサ - 5 - エン - 2 - イニリデン) - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (4 - シアノフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - { 3 - [4 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - アゼチジニル) - フェニル] - プロブ - 2 - イニリデン } - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - { 3 - [4 - (1 - ピロリジニルメチル) - フェニル] - プロブ - 2 - イニリデン } - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - プロモフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - メチルフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - メトキシフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - キノキサリニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、

10

20

30

40

50

- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - シアノメチルフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - ニトロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - シアノフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - クロロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - (ヘプチ - 2 - イニリデン) - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、 10
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、 20
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - フルオロ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - イソプロボキシ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、 30
- ・ 1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリミジニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - シアノ - 3 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (6 - シアノ - 3 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、 40
- ・ 1 - (4 - イソキノリル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (4 - メチル - 5 - オキソ - シクロペンテニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - チェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - ニトロ - 2 - フリル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (5 - フェニルカルバモイル - 2 - フリル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、 50

- リジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
- ・ 1 - (2 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - 5 - イミダゾリル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (t - プトキシカルボニル) - (3 E) - 3 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピロリジン、
 - ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (4 - フェニル - ブチ - 3 - イン - 2 - イリデン) - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [(2 E) - 3 - フェニル - プロブ - 2 - エニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - ニトロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (5 - トリフルオロメチル - 3 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - シアノ - 5 - フェニル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - シアノ - 2 - チェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - { 3 - [3 - (1 H - ピラゾル - 1 - イルメチル) - フェニル] - プロブ - 2 - イニリデン } - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - { 3 - [2 - (2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - 3 - ピリジル] - プロブ - 2 - イニリデン } - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - { 3 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - プロブ - 2 - イニリデン } - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - アセチルフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - フルオロ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 -

- イン - 2 - イリデン) - ピペリジン、
- ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - プロモ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - エトキシフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - アセチルフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - アセトアミドフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - アセトニルフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 3 - (3 Z) - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 3 - (3 E) - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (4 - フェニル - ブチ - 3 - イン - 2 - イリデン) - ピペリジン、
 - ・ 1 - (1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) - 4 - (4 - フェニル - ブチ - 3 - イン - 2 - イリデン) - ピペリジン、
 - ・ 1 - (1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (4 - ニトロ - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (3 - シアノ - 2 - チェニル) - 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン、
 - ・ 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - { 3 - [3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル) - フェニル] - プロブ - 2 - イニリデン - ピペリジン、または
 - ・ 1 - (2 - シアノ - 3 - ピラジニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 いずれか 1 項記載の化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは薬学的に許容される塩を、薬学的に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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、代謝調節型受容体の m G l u 5 亜型に選択的親和性を有する新規の複素環系化合物、およびそのような化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

下部尿路機能障害には、正常な排尿に影響を及ぼす各種の症状が含まれる。下部尿路機能障害は、泌尿生殖器系の病理学のおよび/または加齢に関連した変化、または他の病因、例えば神経疾患の併発を通じて発展する。下部尿路機能障害を患う人々は、困惑、自己認識の乏しさ、ならびに、情緒面の健康、社会的機能および総体的な健康の一般的な低下を含めた生活の質の悪化に悩まされる。さらには、下部尿路機能障害は、蜂巣炎、床擦れ、尿路感染、骨折を伴う落下、睡眠不足、引きこもり、うつ病、および性機能障害を含む、他の身体の不調に関係する場合がある。下部尿路機能障害を患う高齢者は、家族および

専門職の両方の介護者による、より一層の介護を必要とし、彼らを施設に入居させる意思決定の一因でありうる。

【 0 0 0 3 】

米国国立衛生研究所 (N I H) によれば、 3 5 0 0 万人に至る米国民が下部尿路機能障害を患っていると推定される。下部尿路機能障害は、 8 0 歳までは男性よりも女性に起こることが多く (2 : 1)、 8 0 歳以降では男女同等に発症する。下部尿路機能障害の有病率は経年的に増加する。 6 5 歳には、下部尿路機能障害は、すべての人々の 1 5 % ~ 3 0 % で発症し、約 5 0 % の人々は長期介護の状態にある。

【 0 0 0 4 】

下部尿路機能障害の治療には、さまざまな形式の作用を有する薬剤が使用されている。これらには、例えば抗ムスカリン作用薬および 1 拮抗薬などの下部尿路に直接作用する薬剤、および、例えばセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬などの中枢神経系を通じて作用する薬剤が含まれる。しかしながら、 N I H によれば、下部尿路機能障害の診断、管理、および治療はいくらか進歩はしたが、これらの機能障害は依然として難治性であることが多い。したがって、下部尿路機能障害を治療する薬剤、製剤、および治療法の改善が、引き続き必要とされている。

10

【 0 0 0 5 】

興奮性アミノ酸であるグルタミン酸は、中枢神経系に張り巡らされたシナプスに存在し、少なくとも 2 種類の受容体：イオンチャネル型および代謝型のグルタミン酸受容体に作用することが知られている。

20

【 0 0 0 6 】

イオンチャネル型のグルタミン酸受容体の本質的機能は、その活性化がリガンド依存性のイオンチャネルを形成し、それによって神経細胞の電気信号に直接的に関与し、シナプス後膜に迅速かつ比較的大きいコンダクタンス変化を生成することである。代謝型グルタミン酸受容体 (m G l u R) は、 G タンパク質を介して細胞内の代謝過程に影響を及ぼすことにより、間接的に電気信号を制御する。したがって m G l u R を介して仲介されるシナプス後細胞における変化は、ニューロンの膜コンダクタンスにおける迅速かつ大きい変化には関係していない。

【 0 0 0 7 】

イオンチャネル型のグルタミン酸受容体には 3 種類の亜型、すなわち、 N M D A、 A M P A およびカイニン酸の亜型があるといわれている。

30

【 0 0 0 8 】

代謝型グルタミン酸受容体の 8 つの亜型がクローン化されている。亜型は、配列の類似性、ならびに薬理学的および生化学的性質に基づいて、 3 つの群： I 群の m G l u 受容体 (m G l u 1 および m G l u 5)、 I I 群の m G l u 受容体 (m G l u 2 および m G l u 3) および I I I 群の m G l u 受容体 (m G l u 4、 m G l u 6、 m G l u 7 および m G l u 8) に分類される (非特許文献 1)。

【 0 0 0 9 】

I 群の受容体である m G l u 5 (ヒトまたはラットのいずれか) には、少なくとも 2 つの亜型「 a 」および「 b 」が含まれることが知られている。亜型「 b 」は、領域の開始から 5 0 残基下流の、 C 末端 (細胞内) 領域における 3 2 - アミノ酸残基の選択的スプライシングに起因して、亜型「 a 」よりも長い。ヒト m G l u 5 b は 1 2 1 2 のアミノ酸長であるが、一方、「 a 」型は 8 7 7 ~ 9 0 8 (細胞内領域の最初の 8 2 8 番) のアミノ酸を欠いている。ラットの m G l u 5 b は 1 2 0 3 のアミノ酸長であるが、「 a 」型は 8 7 6 ~ 9 0 7 (細胞内領域の最初の 8 2 7 番) を欠いている (非特許文献 2)。

40

【 0 0 1 0 】

第 3 群の G P C R に属する m G l u 受容体は、 2 つの異なる位相領域：作動薬の結合に関与するハエトリ草の要素 (Venus fly-trap module) を含む、細胞外の広い N 末端領域、および、受容体の活性化および G タンパク質の結合に関与する、第 7 膜貫通領域と細胞内の C 末端領域、によって特徴付けられる。

50

【0011】

mGlu1の受容体の第7膜貫通領域は、正および負のアロステリック調節因子のための結合ポケットを形成することが分かっている；負のアロステリック調節因子は、ハイスルーブット・スクリーニング技術の恩恵により確認されており、作動薬の結合には影響を与えない非競合的な拮抗薬として作用する。これらの分子の最も興味深い特性は、その高力価に加えて、顕著な亜型選択性である。

【0012】

第7膜貫通結合領域は、内側が膜貫通 - III、膜貫通 - V、膜貫通 - VIおよび膜貫通 - VIIによって覆われたポケット内に位置し、この部位は、ロドプシン内のレチナールの結合ポケットに相当する。

10

【0013】

mGlu5のアロステリック調節因子は、特定のmGluRの亜型の活性を制御する、新規の研究用ツールおよび治療薬の開発の可能性の実証において面白い利点を示す。

【0014】

本発明の化合物は、以前からmGlu5拮抗薬として報告されているが、実際には、第7膜貫通結合領域で作用する負のアロステリック調節因子である。

【0015】

特許文献1には、尿失禁を含むさまざまな疾患の治療のための三環系のカルバミン酸誘導体が開示されている。その誘導体は、I群のmGlu受容体、特にmGlu1受容体の作動薬または拮抗薬として開示されている。

20

【0016】

特許文献2には、尿失禁を含むさまざまな疾患の治療に有用なピリミジン誘導体が開示されている。その誘導体は、mGlu5受容体よりもmGlu1受容体に対して少なくとも10倍は選択的である、mGlu1受容体の選択的拮抗薬として開示されている。

【0017】

特許文献3には、いくつかある病状の中でも特に、尿失禁の治療に有用な新しいビスアリアルアセトアミドが開示されている。その分子は、mGlu1受容体に選択的な作動薬または拮抗薬として開示されている。

【0018】

特許文献4には、いくつかある病状の中でも特に、尿失禁の治療に有用なヘテロシクロアゼピニルピリミジン誘導体が開示されている。

30

【0019】

したがって、前述の特許出願および特許には、尿失禁の治療に有用なmGlu1受容体の拮抗薬が開示されている。しかしながら、参照文献のいずれも、下部尿路疾患のヒト患者または動物モデルについて、尿失禁の治療のための実験的な確証を提供していない。

【0020】

我々は、下部尿路における活性の検出に有用なラットモデルにおいて、選択的mGlu1および選択的mGlu5拮抗薬の活性について試験した。驚くべきことに、Glu1受容体に選択的な2種類の市販の拮抗薬は効果を示さなかったのに対し、mGlu5受容体に選択的な拮抗薬として良好な活性が見出された。II群のmMGLuR受容体に選択的な拮抗薬もまた、ラットモデルでは効果を示さなかった。これらの結果に鑑みて、選択的mGlu5拮抗薬は下部尿路機能障害の治療に効果的な手段でありうる。

40

【0021】

したがって、本発明者らは、意外にも、本明細書ではmGlu5拮抗薬といわれる、グルタミン酸のmGlu5受容体の負のアロステリック調節因子の投与が、排尿反射の強力な阻害作用をもたらすことを見出した。よって、これらの調節因子は下部尿路機能障害およびその症状の治療に有用である。特許文献5 (Recordati社)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0022】

50

【特許文献 1】国際公開第 00 / 63166 号パンフレット
 【特許文献 2】国際公開第 01 / 32632 号パンフレット
 【特許文献 3】国際公開第 01 / 27070 号パンフレット
 【特許文献 4】米国特許第 6,369,222 号明細書
 【特許文献 5】国際公開第 04 / 067002 号パンフレット
 【非特許文献】

【0023】

【非特許文献 1】Spooren et al., Trends Pharmacol. Sci. 22:331-337, 2001
 【非特許文献 2】Hermans and Challis, Biochem. J. 359:465-484, 2001

【発明の概要】

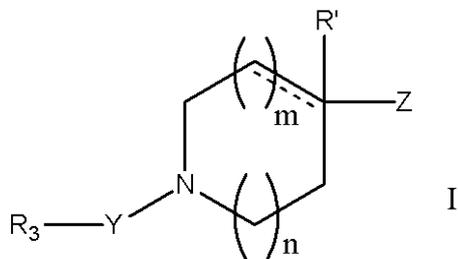
10

【課題を解決するための手段】

【0024】

本発明は、一般式 I を有する化合物：

【化 1】



20

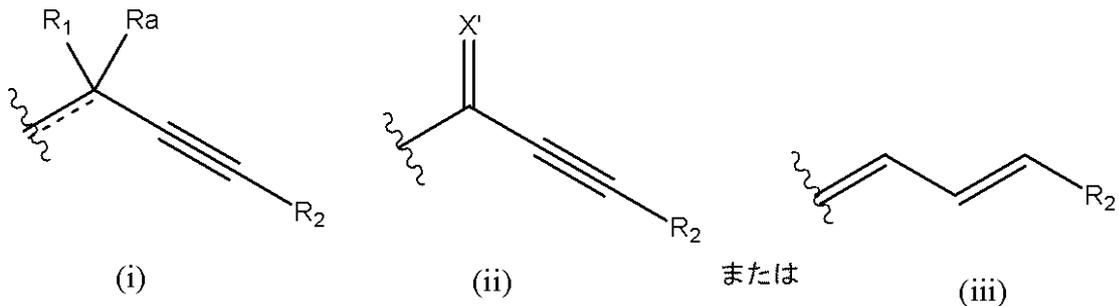
【0025】

を提供し、ここで、

R' は水素原子またはヒドロキシ基を表すか、もしくは存在せず；

Z は式：

【化 2】



30

【0026】

の基を表し、

X' は酸素原子またはメチレン基を表し；

40

R₁ は、

・水素原子またはハロゲン原子、

・ヒドロキシ、シアノ、フェニル、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルキルカルボニル、

C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆アルコキシカルボニル、C₁~C₆アルキルカルボニルオキシ、C₁~C₆アルコキシカルボニルオキシ、C₁~C₆アルキルチオ、ジ(C₁~C₆アルキル)-アミノまたはC₃~C₁₄シクロアルキル基、または

・窒素、酸素、および硫黄から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む、随意的に置換された C₁~C₉複素環基

を表し；

R_a は、水素原子または C₁~C₆アルキル基を表すか、もしくは存在せず；

50

R_2 は、

- ・窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、随意的に置換された単環系または二環系の $C_1 \sim C_9$ 複素環基、
- ・随意的に置換された単環系、二環系、または三環系の $C_6 \sim C_{14}$ アリール基、
- ・随意的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基、
- ・随意的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、または
- ・随意的に置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基

を表すか、

または、 R_2 は $-C(O)-R_{2A}$ の基を表し、ここで R_{2A} は上記 R_2 として定義される；

R_3 は、

- ・水素原子、
- ・随意的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基、
- ・窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、随意的に置換された単環系、二環系、または三環系の $C_1 \sim C_{14}$ 複素環基、
- ・随意的に置換された単環、二環、または三環系の $C_6 \sim C_{14}$ アリール基、
- ・随意的に置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、または
- ・随意的に置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル基

であり、

Yは、式 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-C(S)-$ 、 $-O-C(S)-$ または $-SO_2-$ の基を表すか、もしくは存在せず、

mは0、1または2であり；

nは0、1または2であり；

----は、随意的に二重結合を表し；

【化3】



【0027】

は、図示する窒素を含有する環に結合する点を表す。

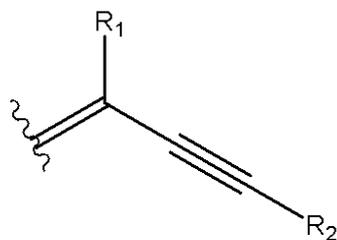
【0028】

化合物Iの鏡像異性体、ジアステレオマー、N-オキシド、および薬学的に許容される塩は、本発明の範囲内に含まれる。

【0029】

本発明に従った好ましい化合物は、Zが式(i-a)の基を表すものである：

【化4】



(i-a)

【0030】

mが1であり、nが1であり、図示する窒素を含有する環は完全に飽和している化合物が好ましい。これらの選好を好ましいZ基と組み合わせる場合、次の化合物IIを有することが最も好ましい：

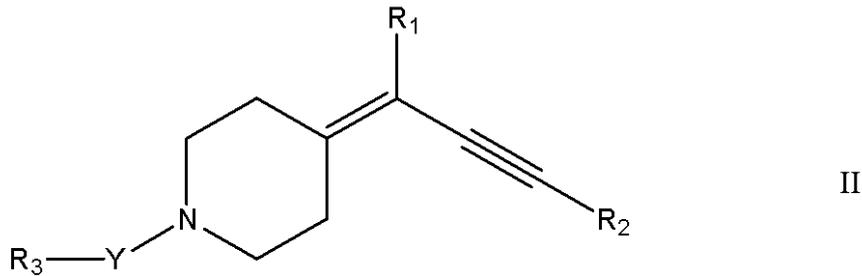
10

20

30

40

【化5】



10

【0031】

化合物Iにおいて、随意的に置換された基各々の置換基は、

- ・ハロゲン原子、またはオキソ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル-($C_1 \sim C_6$)アルキル基、もしくは式 $-NR^*R^*$ 基(ここで各 R^* は、独立して、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、フェニルまたはベンジル基を表す)、

- ・ $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基(その各々は、独立して選択される、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシまたはフェニル置換基を1~8個、随意的に有してもよい)、

20

- ・独立して選択される、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、またはフェニル置換基を1~3個、随意的に有する、 $C_3 \sim C_9$ の単環系または二環系のアルキル基、または、

- ・式 $-A$ 、 $-O-A$ 、 $-C(O)-A$ 、 $-(CH_2)_q-A$ 、 $-NR^{**}-A$ 、 $-C(O)NR^{**}-A$ 、 $-NR^{**}C(O)-A$ または $-OC(O)-A$ の基

(Aは、フェニル基、または窒素、酸素、および硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を含む $C_1 \sim C_8$ の複素環基を表し、ここで各々のA基は、独立して選択される、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、および $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基を1~3個、随意的に有して差し支えなく、

各 R^{**} は、独立して、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、

30

qは0または1~6の整数である)

である。

【0032】

本発明の化合物は、哺乳動物における下部尿路の神経筋機能障害、偏頭痛、および胃食道逆流症(GERD)の治療に有用なmGlu5拮抗薬である。ヒトおよび動物の治療方法が特許として認められる地域では、本発明は、哺乳動物における下部尿路の神経筋機能障害の治療、偏頭痛の治療、および胃食道逆流症(GERD)の治療にも及ぶ。

【0033】

Yは、好ましくは、式： $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NH-C(S)-$ または $-SO_2-$ の基を表すか、もしくは存在しない。

40

【0034】

R_1 は、好ましくは、水素またはフッ素原子またはメチル、フェニル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニルオキシ、ジメチルアミノまたはピペリジノ基を表す。Zが式(i-a)の基を表すとき、 R_1 は、好ましくは、水素またはフッ素原子、またはメチルまたはフェニル基を表す。

【0035】

R_2 は、好ましくは、

- ・窒素、酸素、および硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を含む、随意的に置換された単環系または二環系の $C_1 \sim C_9$ 複素環基、

50

- ・ 随意的に置換されたフェニル基、
- ・ 随意的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基、
- ・ 随意的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、
- ・ 随意的に置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、

を表すか、

または官能基 - C(O) - R_{2A} であって、ここで R_{2A} は上記 R_2 として定義される。

【 0 0 3 6 】

さらに好ましくは、 R_2 は、随意的に置換されたピロリジニル、チアゾリル、ピリジル、キノリル、キノキサリニルまたはフェニル基を表し、

随意的に置換された基それぞれの置換基は、フッ素、塩素または臭素原子、または、オキソ、ニトロ、シアノ、シアノメチル、アセチル、メチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アセトアミノ、2, 2 - ジメチルプロパノイルアミノ、3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - アゼチジニル、1 - ピロリジニルメチル、1 H - ピラゾル - 1 - イル、3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾル - 5 - イルまたはホルホルノ基である。これらの基の中で特に好ましいのは、 R_2 が、さらなる置換基が随意的に存在する、フッ素原子および/またはメチル基で置換された、ピリジルまたはフェニル基を表す化合物である。

10

【 0 0 3 7 】

R_2 は、6 - メチル - 2 - ピリジル、5 - シアノ - 2 - ピリジル、3 - フルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル基または 3, 5 - ジフルオロフェニル基を表すことが最も好ましい。

20

【 0 0 3 8 】

R_3 は、

- ・ 随意的に置換された A 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基、
- ・ 窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、随意的に置換された単環系または二環系の $C_1 \sim C_9$ 複素環基、
- ・ 随意的に置換されたフェニル基、
- ・ 随意的に置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、または
- ・ 随意的に置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル基

を表すことが好ましい。

30

【 0 0 3 9 】

R_3 は、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子および少なくとも 2 つの隣接する炭素原子を含む、単環系または二環系の $C_1 \sim C_9$ 複素環基を表すことがさらに好ましく、ここで、炭素原子の 1 つが、図示する窒素を含有する環の窒素原子に結合し (Y は存在しない)、炭素原子のもう一方が、シアノまたはニトロ置換基を有し、さらなる置換基が随意的に存在する。

【 0 0 4 0 】

あるいは R_3 は、随意的に置換されたピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、イソオキサゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピペリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ホルホルニル、イミダゾ [2, 1 - b] チアゾリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジル、1, 2, 3 - ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、ピリド [2, 3 - b] ピラジニル、1, 4 - ベンゾオキサジニルまたはフェニル基を表していて差し支えなく、

40

随意的に置換された基それぞれの置換基は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、またはメチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アセチル、アセトアミノ、フェニル、ベンジルオキシ、フェニルカルバモイル、4 - フルオロフェニル、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、2 - フリル、2 - チエニル、4 - ピリジル、ピペリジノ、2 - ピリミジニル、2 - ピリミジニルオキシ、1, 3 - チアゾル - 2 - イル、2 - メチル - 1, 3 - チアゾル - 4 - イル、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル、5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾル -

50

3 - イル、2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル基である。

【0041】

、R₃は、6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル、6 - メチル - 3 - シアノ - 2 - ピリジル、4 - メトキシ - 3 - シアノ - 2 - ピリジル、3 - シアノ - 2 - チエニル、または 3 - シアノ - 2 - ピラジニル基を表すことが最も好ましい。

【0042】

本発明に従った最も好ましい化合物は、下記に示す実施例において調製されるものである。

【0043】

本発明の化合物の選択性は、

(a) mGlu5 受容体、mGlu1 受容体および I I 群の mGlu 受容体についての試験化合物の結合親和力を個別に測定する；

(b) 試験化合物について、

(1) 少なくとも 10 ~ 6 M の親和性を有する mGlu5 受容体に結合する試験化合物、および

(2) mGlu1 受容体および I I 群の mGlu 受容体の親和性よりも少なくとも 10 倍強い親和性を有する mGlu5 受容体に結合する試験化合物を特定する；

(c) 工程 (b) で特定されたそれぞれの化合物の、mGlu5 受容体における拮抗薬または逆作動薬として作用する能力を個別に測定する、

ことによって測定して差し支えない。

【0044】

上記工程 (a)、(b)、および (c) で特定された化合物の活性は、ヒトまたは動物モデル系についての下部尿路疾患の治療における化合物の活性を評価することによって確認されることが好ましい。特定された化合物は、意識下ラットにおける膀胱容量の増大における活性を示すことがさらに好ましい。

【0045】

「塩」という用語は、酸付加塩または遊離塩基の付加塩を含みうる。塩は、薬学的に許容されるものであることが好ましい。薬学的に許容される酸付加塩の形成に用いられうる酸の例としては、限定はしないが、硝酸、リン酸 (phosphoric)、硫酸、または臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、リン酸 (phosphorus) などの非毒性の無機酸から誘導される塩、ならびに、脂肪族モノ - およびジカルボン酸、フェニル基で置換されたアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸、および酢酸、マレイン酸、コハク酸、またはクエン酸などの非毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。これらの塩の非限定的な例としては、ナパジシル酸、ベシル酸、硫酸、ピロ硫酸、重硫酸、亜硫酸、重亜硫酸、硝酸、リン酸、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸、ピロリン酸、塩化物、臭化物、ヨウ化物、錯酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸、安息香酸メチル、安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。アルギン酸などのアミノ酸、およびグルコン酸塩、ガラクトロン酸塩もまた意図されている (例えば、Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977; 66:1を参照のこと)。

【0046】

典型的には、化合物 I の薬学的に許容される塩は、必要に応じて、所望の酸または塩基を使用することにより容易に調製して構わない。塩は、溶液から沈殿させるか、ろ過によって回収して差し支えなく、または溶媒の蒸発によって回収してもよい。例えば、塩酸などの酸の水溶液を化合物 I の水性懸濁液に加え、得られた混合物を蒸発乾固させて (lyophilized)、酸付加塩を固形物として得てもよい。あるいは、化合物 I を適切な溶媒、例

10

20

30

40

50

えばイソプロパノールなどのアルコールに溶解してもよく、酸を同一の溶媒または他の適切な溶媒に加えてもよい。次に、得られる酸付加塩を直接、またはジイソプロピルエーテルまたはヘキサンなどの極性の小さい溶媒を加えることによって沈殿させ、ろ過によって単離してもよい。

【0047】

化合物Iの酸付加塩は、従来の方法で、遊離塩基の形態を十分な量の所望の酸と接触させて塩を生成することによって調製されうる。遊離塩基の形態は、塩の形態を塩基と接触させ、従来の方法で遊離塩基を単離することによって再生させて差し支えない。遊離塩基の形態は、極性溶媒への溶解性などの特定の物理的性質において、それぞれの塩の形態とは幾分異なっているが、それ以外は、塩は、本発明の目的では、それぞれの遊離塩基と同等である。

10

【0048】

薬学的に許容される塩基付加塩は、アルカリ金属およびアルカリ土類金属、または有機アミンなど、金属またはアミンを用いて形成される。陽イオンとして使用される金属の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどである。適切なアミンの例は、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、およびプロカインである。

【0049】

前記酸性化合物の塩基付加塩は、遊離酸の形態を十分な量の所望の塩基と接触させて、従来の方法で塩を生成することによって調製される。遊離酸の形態は、塩の形態を酸と接触させ、遊離酸を単離することによって再生されうる。

20

【0050】

本発明の化合物は、塩基点および酸性点の両方を有する、両性イオンの形態であって差し支えない。

【0051】

有機化学分野の当業者は、多くの有機化合物が、溶媒中で反応するか、あるいは溶媒から沈殿または結晶化することにより複合体を形成することができることを十分に理解するであろう。これらの複合体は「溶媒和物」として知られている。例えば、水との複合体は「水和物」として知られる。本発明の化合物の溶媒和物は、本発明の範囲内にある。化合物Iの塩は溶媒和物（例えば水和物）を形成してもよく、本発明はそのような溶媒和物のすべてをも含む。「溶媒和物」という用語の意味は、溶媒と溶質の相互作用（すなわち、溶媒和）によって形成される化合物として当業者によく知られている。溶媒和物の調製のための技法は、当技術分野で確立されている（例えば、Brittain, *Polymorphism in Pharmaceutical solids*, Marcel Decker, New York, 1999を参照）。

30

【0052】

化合物Iは、ラセミ混合物または任意の他の組合せで存在する。ラセミ混合物を、鏡像異性体の富化方法に供して、特定の鏡像異性体が豊富な組成物を得るか、または単一の鏡像異性体を含む組成物に分割することができる。

【0053】

40

複合体のジアステレオマー混合物を鏡像異性体に精製するには、典型的には2つのステップが必要とされる。第1のステップでは、ジアステレオマーの混合物を鏡像異性体対に分割する。第2のステップでは、鏡像異性体対を鏡像異性体のいずれか一方が豊富な組成物へとさらに精製するか、あるいは、さらに好ましくは、純粋な鏡像異性体を含む組成物に分割する。鏡像異性体の分割は、典型的には、例えば、溶媒またはカラム充填材など、キラル試薬との反応または分子間相互作用を必要とする。分割は、例えば、第2の試薬、すなわち分割剤の純粋な鏡像異性体と反応させることによって、例えばラセミ混合物などの鏡像異性体の混合物をジアステレオマーの混合物に転換することによって達成されうる。次いで、得られた2種類のジアステレオマー生成物を分離することができる。その後、分離したジアステレオマーを、最初の化学変換を逆行させることによって純粋な鏡像異性

50

体に再転換させる。

【0054】

鏡像異性体の分割は、例えば、ホモキラル吸着剤上でのクロマトグラフィーにより、キラル物質に対するそれらの非共有結合の差異によっても達成することができる。鏡像異性体とクロマトグラフィーの吸着剤との非共有結合は、ジアステレオマー複合体を固定し、クロマトグラフィー系において、移動および結合状態における異なる分割をもたらす。したがって、2つの鏡像異性体は、例えばカラムなどのクロマトグラフィー系を通じて異なる速度で移動し、それらの分離を可能にする。

【0055】

光学分割カラムは、当技術分野で周知であり、市販されている（例えば、ANSYS Technologies, Inc.社の系列会社であるMetaChem Technologies, Inc.社（米国カリフォルニア州レイクフォレスト所在））。鏡像異性体は、例えば、HPLC用のキラル固定相（CSP）を用いて分析および生成することができる。鏡像異性体分離用HPLCカラムは、典型的には、シリカ充填材の表面に固定化した鏡像異性体化合物の1つの形態を含む。

【0056】

D-フェニルグリシンおよびL-ロイシンはI型のCSPの例であり、 π -相互作用、水素結合、双極子-双極子相互作用、および立体相互作用の組合せを用いて不斉認識を達成する。I型のカラム上で分割するため、被検体である鏡像異性体は、被検体がCSPとの本質的な相互作用を受けるように、CSPの官能性に相補的な官能性を含んでいなければならない。サンプルは、好ましくは、次の官能基の1つを含むべきである： π -酸または π -塩基、水素結合供与体および/または受容体、またはアミド双極子。相互作用部位を欠く化合物にそれらを加えるために、誘導体化が用いられることがある。最も一般的な誘導体は、アミンとカルボン酸からアミドを形成することにより生じる。

【0057】

MetaChiral ODM（商標）は、II型のCSPの例である。溶質-CSP複合体の形成の主な機構は引力相互作用を介しているが、包接複合体も重要な役割を果たす。水素結合、 π -相互作用、および双極子のスタッキングは、MetaChiral（商標）ODMによるキラル分割にとって重要である。誘導体化は、溶質分子が溶質-カラム相互作用に必要なとされる基を含まない場合に、しばしば必要とされよう。誘導体化（通常はベンジルアミドへの）は、そうしなければ、非立体特異的-立体相互作用を通じて固定相と強力に相互作用するであろう、アミンおよびカルボン酸などの一部の強力な極性分子にとって必要とされよう。

【0058】

式Iの化合物は、例えば、カラム・クロマトグラフィまたはシリカ上におけるTLCによる分離によって、ジアステレオマー対に分離されうる。これらのジアステレオマー対は、本明細書では、TLCの上方のRf値を有するジアステレオマー；およびTLCの下方のRf値を有するジアステレオマーと称される。ジアステレオマーは、特定の鏡像異性体について豊富であるか、または本明細書中に記載されるような当技術分野で周知の方法を使用して、単一の鏡像異性体に分割され得る。

【0059】

ジアステレオマー対の相対配置は、理論モデルまたは規則（例えば、クラム則、フェルキン-アーンのモデルなど）、もしくは計算化学プログラムによって創出するさらに確実な三次元モデルを適用することによって推定することができる。多くの場合、これらの方法で、どのジアステレオマーがエネルギー的に有利な化学変換の生成物であるかを予測することができる。別の方法として、ジアステレオマー対の相対配置は、ジアステレオマー対の一方（または両方）における単一の鏡像異性体の絶対配置を見い出すことによって間接的に決定することができる。

【0060】

立体中心の絶対配置は、当業者に非常によく知られた方法（例えば、X線回折、円偏光

10

20

30

40

50

二色法)によって決定することができる。絶対配置の決定は、理論モデルの予測可能性を確認するのに有用であり、また、類似する機構(例えば、ケトンの還元および水素化物によるケトンの還元的アミノ化)で反応させることにより調製された同様の分子にまでこれらのモデルの使用を拡大するのに役立つことができる。

【0061】

本発明は、破線----が二重結合であり、 R_2 がアルキル基であり、および/またはmが1ではない場合に生じる、シン-アンチ型の立体異性体、およびそれらの混合物も含む。オキシムの末端で二重結合した原子の一方に付加した、カーン・インゴールド・プレローグ順位則が最も高い基を、オキシムのヒドロキシル基と比較する。立体異性体は、オキシムのヒドロキシル基が、最優先される基としてC=Nの二重結合を通る基準面の同一の側に位置する場合、Z(zusammen=一緒)またはシンと表され、他方の立体異性体はE(entgegen=反対)またはアンチと表される。

10

【0062】

本発明はまた、化合物Iのプロドラッグ、すなわち、哺乳動物の被験体に投与する際に、インビボにおいて、式Iに従った活性な親薬物を放出する化合物も含む。プロドラッグは、薬理活性のある不活性化化合物、さらに典型的には、代謝的変換によって薬理活性物質に転換される不活性化化合物である。化合物Iのプロドラッグは、修飾がインビボで開裂されて親化合物を放出しうるような方法で、化合物Iに存在する官能基を修飾することにより調製される。インビボでは、プロドラッグは、生理条件下で[例えば、天然の酵素によって活性化されて]容易に化学変化を受け、薬理活性物質を放出する。プロドラッグは化合物Iを含み、ここで、ヒドロキシ、アミノ、またはカルボキシル基は、インビボで開裂されて、遊離のヒドロキシ、アミノ、またはカルボキシル基をそれぞれ再生するであろう任意の基に結合している。プロドラッグの例としては、限定はしないが、化合物Iのエステル(例えば、酢酸、ギ酸、および安息香酸の誘導体)あるいは、生理学的pHがもたらされる際に、または酵素作用を通じて活性な親薬物へと転換される任意の他の誘導体が挙げられる。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための従来の手順は、当技術分野で開示されている(例えば、Bundgaard, Design of Pro-Drugs, Elsevier, 1985を参照のこと)。

20

【0063】

プロドラッグは、それらが転換する活性成分と同様の方法で投与されて差し支えなく、あるいは、例えば、経皮的パッチまたは、プロドラッグが長時間かけてゆっくりと活性成分に転換(酵素または他の適切な試薬の提供により)され、患者に活性成分が送達されるように構成された他の容器など、容器の形態で送達されてもよい。

30

【0064】

本発明は代謝産物も包含する。本明細書中に開示される化合物の「代謝産物」は、化合物が代謝される際に形成される化合物の誘導体である。「活性な代謝産物」という用語は、化合物が代謝される際に形成される化合物の生物活性のある誘導体のことをいう。「代謝された」という用語は、特定の物質が生体中で変化する過程の合計をいう。要するに、体内に存在する全ての化合物は、体内からエネルギーを導くため、および/またはそれらを取り除くために、体内の酵素によって操られている。特定の酵素は、化合物に特異的な構造的な変化を生じさせる。例えば、シトクロームP450が種々の酸化還元反応を触媒する一方で、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、活性化されたグルクロン酸分子の、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミンおよび遊離のスルフヒドリル基への転移を触媒する。代謝に関するさらなる情報は、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill(1996), pages 11-17から得られるであろう。

40

【0065】

本明細書に開示される化合物の代謝産物は、宿主への化合物の投与および宿主由来の組織サンプルの分析によって、またはインビトロにおける肝細胞の培養、および得られた化合物の分析によって、同定することができる。両方法は当技術分野で周知である。

50

【図面の簡単な説明】

【0066】

【図1】溶媒で処理した対照に対する、1および3mg/kgを経口投与した実施例1の化合物のラットの膀胱容量における効果の経時変化を示すプロット。

【図2】溶媒で処理した対照に対する、0.3および1mg/kgを経口投与した実施例10の化合物のラットの膀胱容量における効果の経時変化を示すプロット。

【図3】溶媒で処理した対照に対する、1および3mg/kgを経口投与した対照化合物MTEPのラットの膀胱容量における効果の経時変化を示すプロット。

【発明を実施するための形態】

【0067】

10

下部尿路機能障害

本明細書使用される下部尿路症状および病状についての用語は、Abrams et al., Neuro I. and Urodyn. 21:167-178 (2002)、およびAndersson et al., Pharmacol. Rev. 56:581-631 (2004)に記載されている。

【0068】

排尿の機能障害は、おおよそ、蓄尿または排尿の障害に分類することができる。蓄尿状態は、膀胱の蓄尿期に経験するものであり、昼間頻尿、夜間多尿（排尿するため、夜間に1回以上起きなければならない）、尿意切迫感（急に起こる、抑えられないような強い尿意で、我慢することが困難）、および尿失禁（不随意に尿が漏れる）が挙げられる。尿失禁は、症状によってさらに特徴づけられる。腹圧性尿失禁は、労作または運動時、あるいは、くしゃみまたは咳をしたときの不随意の尿漏れである。切迫性尿失禁は、尿意切迫感と同時または尿意切迫感の直前の不随意の尿漏れである。混合性尿失禁は、切迫感および運動、労作、くしゃみまたは咳に付随する尿漏れである。溢流性尿失禁は、例えば排尿できないことなどによって、膀胱容量を上回ってしまった後に生じる不随意の尿失禁である。遺尿症もまた、不随意の尿失禁のことをいう。夜尿は、寝ている間に生じる尿失禁である。

20

【0069】

排尿症状には、尿勢低下、尿線の分裂または散乱、尿線途絶（断続、すなわち排尿中の尿線の停止および再開）、排尿躊躇（個人が排尿できる状態になった後、排尿の開始が困難なことにより排尿の開始が遅れること）、腹圧排尿、および終末滴下（滴る/しづくになるほどまで尿流が遅くなる場合に、最終局面で排尿が長引くこと）が挙げられる。

30

【0070】

下部尿路機能障害は、さらに、さまざまな症状（すなわち症候群）または病因によって分類される。過活動膀胱（OAB）症候群を患う個人は、例えば、典型的には、尿意切迫感、切迫性尿失禁、昼間頻尿、または夜間多尿の症状を患う。OABは、排尿筋不安定と称される、排尿筋の過活動の結果として生じる。排尿筋不安定は、膀胱結石、筋肉疾患、尿路感染、または薬の副作用などの非神経系の異常に起因するか、あるいは突発性であり得る。

【0071】

神経因性の過活動膀胱（または過敏膀胱）は、既知の神経疾患に続発する排尿筋過反射と称される排尿筋の過活動の結果として生じる過活動膀胱の一種である。脳梗塞、パーキンソン病、糖尿病、多発性硬化症、末梢神経障害、または脊髄損傷などの神経疾患を有する患者は、神経因性の過活動膀胱を患う場合が多い。

40

【0072】

膀胱炎（間質性膀胱炎を含む）は、主に若年および中年の女性が罹患する病因未知の下部尿路機能障害であるが、男性および子どもも罹患する。間質性膀胱炎の症状としては、排尿症状、昼間頻尿、切迫性尿失禁、夜間多尿、あるいは、排尿に関連し、排尿によって緩和される恥骨上部または骨盤の痛みが挙げられる。間質性膀胱炎の患者の多くは、胃腸および皮膚障害とともに、頭痛にも悩まされる。一部の事例では、間質性膀胱炎は、膀胱の潰瘍または傷にも関連する場合がある。

50

【0073】

前立腺炎およびプロスタディニアは、成人男性の人口のおよそ2～9%で罹患することが示唆される、他の下部尿路機能障害である。前立腺炎は、前立腺の炎症であり、細菌性前立腺炎（急性および慢性）および非細菌性前立腺炎がある。急性および慢性の細菌性前立腺炎は、通常、痛み、昼間頻尿、および/または切迫性尿失禁に関連する、前立腺の炎症および前立腺の細菌感染を特徴とする。慢性の細菌性前立腺炎は、疾患の再発性に基づいて、急性の細菌性前立腺炎と区別される。慢性の細菌性前立腺炎は、前立腺の細菌感染に現在は関連しておらず、通常、痛み、昼間頻尿、および/または切迫性尿失禁に関連する、前立腺分泌物における炎症細胞の過剰量の存在に付随する病因未知の前立腺の炎症によって特徴付けられる。プロスタディニアは、前立腺の炎症、前立腺の細菌感染、および前立腺分泌物における炎症細胞レベルの上昇のない、前立腺炎の症状に似た症状を呈する疾患である。プロスタディニアは、痛み、昼間頻尿、および/または切迫性尿失禁の症状に関連する場合がある。

10

【0074】

良性前立腺過形成（BPH）は、40歳を過ぎた男性にはごく一般的な非悪性の前立腺肥大である。BPHは、前立腺における腺および基質成分の両方の過剰な細胞増殖に起因すると考えられている。BPHの症状としては、頻尿、尿意切迫、急迫性尿失禁、夜間多尿、および、尿勢低下、尿線の分裂または散乱、尿線途絶、排尿躊躇、腹圧排尿、および終末滴下を含む排尿症状が挙げられる。

20

【0075】

下部尿路機能障害の治療のため、化合物Iを、有効量で、そのような治療を必要とする患者に使用して差し支えない。下部尿路機能障害の治療には、蓄尿または排尿症状の治療が含まれる。下部尿路機能障害の治療には、頻尿、夜間多尿；尿意切迫；急迫性尿失禁、緊張性尿失禁、混合性尿失禁、および溢流性尿失禁を含む尿失禁；夜尿を含む遺尿；尿勢低下；尿線の分裂または散乱；尿線途絶；排尿躊躇；腹圧排尿；および終末滴下の治療も挙げられる。

【0076】

下部尿路機能障害の治療には、尿意切迫、急迫性尿失禁、昼間頻尿または夜間多尿のうち1つ以上の症状を含む、OAB症候群の治療も含まれる。

【0077】

下部尿路機能障害の治療には、さらに、間質性膀胱炎、前立腺炎、BPH、神経疾患、泌尿器のコンプライアンスの低下（すなわち、膀胱貯尿量の減少）を含む、膀胱炎に起因または関連する、前述の病状、症状、および/または症候群のいずれかの治療が含まれる。

30

【0078】

化合物Iは、例えば急迫性尿失禁、緊張性尿失禁、混合性尿失禁、または溢流性尿失禁などの不随意的尿の通過、すなわち尿失禁の治療に使用されうる。このような尿失禁は、OABまたはBPHによって生じるか、および/または関連がありうる。

【0079】

医薬組成物

化合物Iはバルク物質として投与することが可能であるが、例えば、薬剤が、意図する投与経路および標準的な薬務について選択された薬学的に許容される担体と混合されているなど、医薬品製剤に活性成分を提供することが好ましい。

40

【0080】

したがって、1つの態様では、本発明は、化合物I、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、N-オキシドまたはそれらの薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と混合して含む、医薬組成物も提供する。化合物Iは、他の治療および/または活性薬とともに使用されうる。したがって、本発明は、さらなる態様において、少なくとも1種類の、化合物Iまたはそれらの薬学的に許容される誘導体、第2の活性薬、および、随意的に薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

50

【0081】

同一の製剤内に併存する場合は、2種類の化合物が安定であり、互いにおよび製剤他の成分と相溶性でなければならないことが理解されよう。別々に製剤化される場合には、それらは、便利に、当技術分野におけるそのような化合物について知られている方法で、任意の都合のよい剤形で提供されうる。

【0082】

「担体」という用語は、活性化合物と共に投与される、希釈剤、賦形剤、および/または溶媒のことをいう。本発明の医薬組成物は、1種類以上の担体の組合せを含みうる。そのような製剤用の担体は、水、食塩水、D型グルコース水溶液、グリセロール水溶液、および、ピーナツ油、大豆油、鉱物油、ゴマ油など、石油、動物、植物、または合成起源のものを含む油などの滅菌液でありうる。水または水溶液、食塩水、ならびにD型グルコースおよびグリセロールの水溶液は、担体、特に注入溶液としての使用に好ましい。適切な製剤用の担体は、“Remington’s Pharmaceutical Sciences” by E.W. Martin, 18th Editionに記載されている。

10

【0083】

本発明の化合物は、ヒトまたは獣医用の医薬用途に便利な方法で投与するために製剤化され、したがって、本発明は、その範囲内に、ヒトまたは獣医用の医薬用途に適した本発明の化合物を含有した医薬組成物を含む。このような組成物は、従来の方法で使用するため、1種類以上の適切な担体を用いて提供されうる。治療用途に許容される担体は、製薬分野で周知であり、例えば、Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)に記載されている。製剤用担体の選択は、意図する投与経路および標準的な薬務に関して選択されうる。医薬組成物は、担体として、または担体に加えて、任意の適切な結合剤、滑剤、懸濁化剤、コーティング剤、および/または可溶化剤を含みうる。

20

【0084】

医薬組成物に、保存料、安定剤、染料、および香味剤が提供されてもよい。保存料の例としては、安息香酸ナトリウム、アスコルビン酸、およびp-ヒドロキシ安息香酸エステルが挙げられる。酸化防止剤および懸濁化剤も使用して構わない。

【0085】

本発明の化合物は、錠剤の剤形および他の剤形の種類に適した粒径をもたらすように、湿式粉碎などの既知の粉碎方法を用いて粉碎して差し支えない。本発明の化合物の微粉化した(ナノ粒子)調製物は、当技術分野で既知の方法によって調製されて差し支えなく、例えば国際公開第02/00196号パンフレット(SmithKline Beecham社)を参照されたい。

30

【0086】

投与経路および単位投薬形態

投与(送達)経路としては、限定はしないが、経口(例えば、錠剤、カプセル、または摂取可能な溶液として)、局所、粘膜(例えば、スプレー式点鼻薬または吸入用のエアロゾルなど)、経鼻、非経口(例えば注射剤型)、胃腸、髄腔内、腹腔内、筋肉内、静脈、子宮内、眼内、皮内、頭蓋内、気管内、腔内、脳室内、大脳内、皮下、眼(硝子体内または前房内を含む)、経皮、直腸、口腔内、硬膜外および舌下のうち1種類以上が挙げられる。

40

【0087】

したがって、本発明の組成物は、例えば、非経口、経口、口腔内、直腸、局所、移植、眼、経鼻または性尿器の用途のために特に製剤化した剤形のものを含む。好ましい実施の形態では、本発明の医薬組成物は、経口での送達に適した剤形に製剤される。

【0088】

さまざまな送達システムに応じて、さまざまな組成物/剤形の必要性が存在するであろう。本化合物のすべてが同一の経路によって投薬される必要はないものと理解されるべきである。同じように、組成物が2種類以上の活性成分を含む場合、それらの成分は異なる

50

経路で投与されうる。例証として、本発明の医薬組成物は、例えばスプレー式点鼻薬または吸入用のエアロゾルなど、ミニポンプを使用して、または、粘膜経路によって、もしくは摂取可能な溶液によって、送達されるように製剤されて差し支えなく、あるいは、非経口的に送達されるように製剤され、ここで組成物は、例えば、静脈、筋肉内または皮下経路で送達されるための注射剤型に製剤される。あるいは、剤形は、複数の経路で送達されるように設計されうる。

【0089】

薬物が胃腸の粘膜を通じて粘膜的に送達される場合には、薬物は胃腸管を通過する間、安定した状態を保つことが可能であるべきである；例えば、タンパク質分解に耐え、酸性pHで安定であり、胆汁の分解作用に対して耐性なものでなければならない。例えば、化合物Iは、腸溶コーティング層でコーティングされうる。腸溶コーティング層材料は、水または適切な有機溶媒中に分散または溶解しうる。腸溶コーティング層のポリマーとして、次のものを1種類以上、別々に、または組み合わせて使用することができる；例えば、メタクリル酸共重合体、酢酸フタル酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸・コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、トリメリット酸酢酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、セラックまたは他の適切な腸溶コーティング層ポリマーの溶液または分散液。環境的な理由から、水性のコーティング処理が好ましいであろう。このような水性加工においては、メタクリル酸共重合体が最も好ましい。

【0090】

適切な場合には、医薬組成物は、吸入により、坐薬もしくはベッサリーの形態で、ローション、溶液、クリーム、軟膏もしくは粉剤の形態で局所的に、皮膚用パッチを使用して、デンプンまたは乳糖などの賦形剤を含有する錠剤の形態で経口的に、またはカプセルもしくは胚珠(ovules)として単独で、もしくは賦形剤との混合物として、もしくは香味剤または着色剤を含有するエリキシル剤、溶液または懸濁液の形態で投与することができ、あるいはそれらを非経口的に、例えば、静脈内、筋肉内、または皮下に注射することができる。口腔内または舌下投与では、前記組成物を、従来の方法で製剤化可能な錠剤またはトローチ剤の形態で投与して差し支えない。

【0091】

本発明の医薬組成物は、例えば注入または注射など、非経口的に投与することができる。本発明の組成物が非経口的に投与される場合、そのような投与としては、次のうちの1つ以上が挙げられる：静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、子宮内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、または皮下への薬物の投与；および/または注入技術の利用。注射または注入に適した医薬組成物は、注入または注射に適した滅菌溶液または分散液などの調製のために必要に応じて調整された、活性成分を含む、滅菌水溶液、分散液または滅菌粉末の形態でありうる。この調製物は、随意的に、リポソーム内に封入されてもよい。あらゆる場合において、最終的な調製物は、無菌の液体であって、生産および貯蔵条件下で安定でなくてはならない。保存安定性を改善するため、これらの調製物に保存料を含めて微生物の増殖を防いでもよい。微生物の活性の防止は、例えば、パラベン、クロロブタノール、またはアスコルビン酸など、さまざまな抗菌および抗真菌薬の添加によって達成することができる。多くの場合、体液、特に血液と似た浸透圧を確保するため、例えば、糖、緩衝剤、および塩化ナトリウムなどの等張物質が推奨される。このような注入可能な混合物の長期にわたる吸収は、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンなどの吸収遅延薬の導入によって達成することができる。

【0092】

分散液は、グリセリン、液体ポリエチレン・グリコール、トリアセチン油、およびそれらの混合物など、液体担体または媒介物で調製することができる。液体の担体または媒介物は、溶媒または液体の分散性媒質であって差し支えなく、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールなど)、植物油、非毒性のグリセリンエステル、およびそれらの適切な混合物などが挙げられる。適切な流動性は、リポ

10

20

30

40

50

ソームの生成、分散液の場合における適切な粒径の投与、または界面活性剤の添加によって維持されうる。

【0093】

非経口的投与では、化合物は、他の物質、例えば、血液と等張の溶液を作製するのに十分な塩またはグルコースを含みうる、滅菌水溶液の形態で使用されるのが最良である。水溶液は、必要に応じて、適切に緩衝されるべきである（pH 3 ~ 9 が好ましい）。滅菌条件下での適切な非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な製剤化技術によって容易に達成される。

【0094】

滅菌の注入可能な溶液は、式 I、II、または III の化合物を、適切な溶媒および 1 種類以上の前述の担体と混合した後、滅菌ろ過することにより調製することができる。滅菌の注入可能な溶液の調製に使用するのに適切な滅菌粉末の場合には、好ましい調製方法としては、アルドステロン受容体拮抗薬およびその後の滅菌溶液の調製のための所望の賦形剤の粉末混合物をもたらす、真空乾燥および凍結乾燥がある。

【0095】

本発明に従った化合物は、注入（例えば、静脈内ボラス注入または導入、もしくは筋肉内、皮下または髄腔内経路を介する）による、ヒトまたは獣医のための医薬に使用するために製剤化されて差し支えなく、必要に応じて保存料を加えた、単位投薬形態で、アンブルで、あるいは他の単位用量容器または複数回容量容器で、存在して差し支えない。注入のための組成物は、懸濁液、溶液、またはエマルションの形態で、油性または水性溶媒中に存在していてもよく、懸濁化剤、安定剤、可溶化剤、及び/または分散剤などの製剤化剤（formulatory agents）を含めてもよい。あるいは、活性成分は、例えば、使用前に、滅菌された発熱物質を含まない水などの適切な溶媒で再構成するための滅菌粉末の形態であってもよい。

【0096】

本発明の化合物は、錠剤、カプセル剤、胚珠（ovules）、エリキシル剤、溶液または懸濁液の形態で投与することができ（例えば、経口または局所的に）、これらには即時放出、遅延放出、改質放出、持続放出、パルス放出、または制御放出の用途のための香味剤または着色剤が含まれうる。

【0097】

本発明の化合物は、経口または口腔内投与に適した形態、例えば溶液、ゲル、シロップ、洗口剤、または懸濁液、あるいは、随意的に香味剤および着色剤を含む、使用前に水または他の適切な溶媒で構成するための乾燥粉末の形態で、ヒトまたは獣医の用途に提供されて差し支えない。錠剤、カプセル、薬用キャンデー、トローチ、丸薬、ボラス、粉末、ペースト、顆粒、プレット（bullets）または予混合調製物などの固形組成物も使用して構わない。経口用途のための固形および液体の組成物は、当技術分野で周知の方法にしたがって調製されうる。このような組成物に、固形または液体の形態でありうる、1 種類以上の薬学的に許容される担体および賦形剤を含めてもよい。

【0098】

錠剤は、微晶性セルロース、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウムおよびグリシンなどの賦形剤、デンプン（トウモロコシ、ジャガイモ、またはタピオカデンプンが好ましい）、グリコール酸デンプンナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、および特定のケイ酸塩複合体などの錠剤分解物質、およびポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ショ糖、ゼラチン、およびアカシアなどの造粒結合剤（granulation binder）を含みうる。

【0099】

さらには、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、およびタルクなどの潤滑剤も含まれうる。

【0100】

組成物は、即時放出または制御放出のための錠剤、微粒子、ミニ錠剤、カプセル剤、サシェ (sachet) および経口溶液または懸濁液、またはそれらを調製するための粉末の形態で、経口的に投与されうる。活性物質としての本発明のアントプラゾールの新規の固形状の形態に加えて、経口調製物は、随意的に、結合剤、充填剤、緩衝剤、滑剤、流動促進剤、染料、錠剤分解物質、着臭剤、甘味剤、界面活性剤、離型剤、付着防止剤、およびコーティングなど、さまざまな標準的な製剤用担体および賦形剤を含みうる。一部の賦形剤は、例えば、結合剤と錠剤分解剤の両方の作用をするなど、組成物において複数の役割を有していてもよい。

【0101】

本発明に有用な経口組成物のための薬学的に許容される錠剤分解物質の例としては、限定はしないが、デンプン、予めゼラチン状にしたデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、微晶性セルロース、アルギン酸塩、樹脂、界面活性剤、発泡性の組成物、ケイ酸アルミニウム水溶液、および架橋ポリビニルピロリドンが挙げられる。

10

【0102】

本明細書において有用な経口組成物のための薬学的に許容される結合剤の例としては、限定はしないが、アカシア；メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース誘導體；ゼラチン、グルコース、D型グルコース、キシリトール、ポリメタクリレート、ポリビニルピロリドン、ソルビトール、デンプン、予めゼラチン状にしたデンプン、トラガカント、キサントラン樹脂、アルギン酸塩、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリエチレン・グリコールまたはベントナイトが挙げられる。

20

【0103】

経口組成物のための薬学的に許容される充填剤の例としては、限定はしないが、乳糖、無水乳糖、乳糖一水和物、ショ糖、D型グルコース、マンニトール、ソルビトール、デンプン、セルロース（特に微晶性セルロース）、ジヒドロ - または無水 - のリン酸カルシウム、炭酸カルシウムおよび硫酸カルシウムが挙げられる。

【0104】

本発明の組成物に有用な薬学的に許容される滑剤の例としては、限定はしないが、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレン・グリコール、エチレンオキシドのポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、およびコロイド状の二酸化ケイ素が挙げられる。

30

【0105】

経口組成物のための適切な薬学的に許容される着臭剤の例としては、限定はしないが、合成香料および、花、果実（例えば、バナナ、リンゴ、酸果桜桃、モモなど）の抽出物およびそれらの組合せなどの天然の芳香油、ならびに同様の芳香が挙げられる。それらの用途は、多くの要素によって決まるが、医薬組成物を服用するであろう人々にとって最も重要なのは、官能的受容性である。

【0106】

経口組成物のための適切な薬学的に許容される染料の例としては、限定はしないが、二酸化チタン、β-カロチン、およびグレープフルーツの果皮の抽出物など、合成および天然の染料が挙げられる。

40

【0107】

典型的には飲み込みやすくし、放出特性を改質し、外観を改善し、および/または組成物の味をマスキングするために用いられる、経口組成物に有用な薬学的に許容されるコーティングの例としては、限定はしないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびアクリル酸 - メタクリル酸共重合体が挙げられる。

【0108】

経口組成物のための薬学的に許容される甘味料の適切な例としては、限定はしないが、アスパルテーム、サッカリン、サッカリン・ナトリウム、サイクラミン酸ナトリウム、キ

50

シリトール、マンニトール、ルビトール、乳糖およびショ糖が挙げられる。

【0109】

薬学的に許容される緩衝剤の適切な例としては、限定はしないが、クエン酸、クエン酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、酸化マグネシウム、炭酸カルシウムおよび水酸化マグネシウムが挙げられる。

【0110】

薬学的に許容される界面活性剤の適切な例としては、限定はしないが、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベートが挙げられる。

【0111】

同様のタイプの固形組成物も、ゼラチンカプセル剤の充填剤として用いられうる。これに関して好ましい賦形剤には、乳糖 (lactose)、デンプン、セルロース、乳糖 (milk sugar) または高分子量ポリエチレン・グリコールが挙げられる。水性懸濁液および/またはエリキシル剤では、薬剤は、乳化剤および/または懸濁化剤と共に、および水、エタノール、プロピレングリコールおよびグリセリンなどの希釈剤、およびそれらの組合せと共に、さまざまな甘味料または香味剤、着色剤または染料、と組み合わせてもよい。

10

【0112】

本発明の化合物はまた、例えば、ヒトまたは獣医用の医薬用途のための、例えば従来の坐剤基剤を含む坐剤として、または従来のペッサリー基剤を含むペッサリーとして、製剤化されうる。

【0113】

本発明にしたがった化合物は、ヒトおよび獣医の医薬品用途として、軟膏、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、シャンプー、粉末 (スプレーまたは粉剤を含む)、ペッサリー、タンポン、スプレー、ディップ、エアロゾル、点下剤 (drops) (例えば、点眼剤、点耳剤または点鼻剤) または滴下剤 (pour-ons) の形態で、局所的投与用に製剤されて差し支えない。

20

【0114】

皮膚に局所的に施用するためには、本発明の薬剤は、例えば、次のうち1種類以上を含む混合物中に活性化化合物を懸濁または溶解させた適切な軟膏として製剤することができる：鉱物油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、ソルビタンモノステアレート、ポリエチレン・グリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水。これらの組成物は、ポリマー、油、液体担体、界面活性剤、緩衝剤、保存料、安定剤、酸化防止剤、保湿剤、皮膚軟化剤、着色剤、および着臭剤など、他の薬学的に許容される賦形剤も含みうる。

30

【0115】

局所用組成物に適した薬学的に許容されるポリマーの例としては、限定はしないが、アクリルポリマー；カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース誘導体；アルギン酸塩、トラガカント、ペクチン、キサンタンおよびキトサンなどの天然ポリマーが挙げられる。

40

【0116】

非常に有用な、適切な薬学的に許容される油の例としては、限定はしないが、鉱物油、シリコン油、脂肪酸、アルコール、およびグリコールが挙げられる。

【0117】

適切な薬学的に許容される液体担体の例としては、限定はしないが、水、エタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ヘキシレングリコール、グリセロールおよびポリエチレン・グリコールなどのアルコールまたはグリコール、またはそれらの混合物が挙げられ、ここで擬似多型は、随意的に非毒性の陰イオン性、陽イオン性、または非イオン性の界面活性剤、および無機または有機の緩衝剤の添加を伴って、溶解または分散する。

50

【0118】

薬学的に許容される保存料の適切な例としては、限定はしないが、さまざまな抗菌および抗真菌薬、例えばエタノール、プロピレングリコール、ンジルアルコール、クロロブタノール、第四アンモニウム塩、およびパラベン（メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベンなど）などの溶剤が挙げられる。

【0119】

薬学的に許容される安定剤および酸化防止剤の適切な例としては、限定はしないが、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、チオ尿素、トコフェロールおよびブチルヒドロキシアニソールが挙げられる。

【0120】

薬学的に許容される保湿剤の適切な例としては、限定はしないが、グリセリン、ソルビトール、尿素およびポリエチレン・グリコールが挙げられる。

【0121】

薬学的に許容される皮膚軟化剤の適切な例としては、限定はしないが、鉱物油、ミリスチン酸イソプロピル、およびパルミチン酸イソプロピルが挙げられる。

【0122】

化合物はまた、皮膚または経皮的に投与されて差し支えなく、例えば皮膚用パッチ剤の使用が挙げられる。

【0123】

眼科用途としては、化合物は、等張の、pH調整された滅菌生理食塩水中のマイクロメートル単位の懸濁液として製剤化することができ、あるいは、等張の、pH調整された滅菌生理食塩水中の溶液として、随意的に塩化ベンジルアルコニウムなどの保存料と組み合わせて製剤化されることが好ましい。

【0124】

示唆されるように、本発明の化合物は鼻内投与または吸入によって投与することができ、乾燥粉末吸入器の形態で、または、加圧容器、ポンプ、スプレー容器、または、適切な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロメタン、1,1,1,2-テトラフルオロメタン（HFA 134A）または1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227E）などのヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素または他の適切な気体を使用して噴霧器から提供されるエアロゾルスプレーの形態で便利に送達される。加圧型のエアロゾルの場合には、投与単位は、一定量を送達するためのバルブを提供することによって決定されて差し支えない。加圧容器、ポンプ、スプレー容器または噴霧器は、例えば、エタノールおよび溶媒としての推進剤の混合物を用いて、活性化合物の溶液または懸濁液を含んでいて差し支えなく、例えばソルピタントリオレートなどの滑剤を随意的に含めてもよい。

【0125】

吸入器（inhalerまたはinsufflator）の用途のためのカプセル剤およびカートリッジ（例えばゼラチン製）は、化合物および乳糖またはデンプンなどの適切な粉末基剤の混合粉末を含むように調製されうる。

【0126】

吸入による局所的投与では、本発明に従った化合物は、ヒトまたは獣医用の医薬用途のため、噴霧器を通じて送達されうる。

【0127】

本発明の医薬組成物は、活性物質の体積あたり、0.01～99重量%の量で含まれ得る。局所的投与では、例えば、組成物は、一般に、0.01～10%、さらに好ましくは、0.01～1%の活性物質を含むであろう。

【0128】

活性薬は、小さい単層膜ベシクル、大きい単層膜ベシクル、および多層膜ベシクルなど、リポソームの送達システムの形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンなど、さまざまなリン脂質から形

10

20

30

40

50

成することができる。

【0129】

本発明の有効量を含む医薬組成物または単位投薬形態は、E. J. McGuire in "Campbell's UROLOGY", 5th Ed., 616-638, 1986, W.B. Saunders Companyに記載される、下部尿路の神経筋機能障害の治療を必要とする動物、好ましくはヒトに投与されうる。

【0130】

本明細書では「有効量」という用語は、少なくとも1種類の症状または特定の疾患のパラメータの測定可能な改善をもたらすような量のことをいう。好ましい実施の形態では、化合物は、尿意切迫、過活動膀胱、頻尿、泌尿器のコンプライアンスの低下（膀胱容量の低下）、膀胱炎（間質性膀胱炎を含む）、失禁、尿漏出、遺尿、排尿困難、排尿躊躇および膀胱排出困難などの尿路の障害を治療する。別の好ましい実施の形態では、化合物は、偏頭痛を治療する。別の好ましい実施の形態では、化合物はGERDの治療に用いられる。

10

【0131】

本発明の医薬組成物または単位投薬形態は、特定の患者にとっての毒性または副作用を最小限に抑えつつ、最適な活性をもたらすため、上述の指針に照らして、定期的試験によって規定される容量および投薬計画に従って投与されうる。しかしながら、このような治療計画の微調整は、本明細書に示される指針に照らせば所定の作業である。

【0132】

本発明の活性薬の用量は、基礎疾患の状態、個人の病状、体重、性別および年齢、および投薬方法など、さまざまな因子によって変化するのであろう。疾患の治療のための有効量は、例えば、投与マトリクスおよび投与頻度を確立し、実験単位または被験体のあるグループをマトリクスにおける各時点で比較するなど、当業者に既知の経験的方法によって容易に決定することができる。患者に投与すべき正確な量は、疾患の状態および重症度、および患者の生理的状态に応じて変わるであろう。任意の症状またはパラメータの測定可能な改善は、当業者によって、または患者から内科医への報告によって決定することができる。尿路障害の症状またはパラメータの臨床的または統計的に有意な減衰または改善は、本発明の範囲内にあるものと理解されるべきである。臨床的に有意な減衰または改善は、患者および/または内科医の知覚を意味する。

20

【0133】

例えば、一人の患者が、例えば、尿意切迫および過剰な頻度の排尿またはその両方など、同時にいくつかの排尿困難についての症状を患う場合があり、これらは本発明の方法を使用することにより低減されうる。失禁の場合には、不随意の尿漏れの頻度または量の低減は、本治療方法の有益な効果とみなされる。

30

【0134】

投与される薬剤の量は、約0.01~約25mg/kg/日の範囲であってよく、約0.1~約10mg/kg/日が好ましく、0.2~約5mg/kg/日が最も好ましい。本発明の医薬品製剤は、疾患の治療に有効な薬剤量のすべてを含む必要はなく、したがって、有効量はこれら医薬品製剤の複数回用量の投与により達成されて差し支えないものと理解されよう。

40

【0135】

本発明の好ましい実施の形態では、化合物Iは、カプセル剤、または錠剤に製剤され、本発明の化合物を10~200mg含むことが好ましく、尿失禁および他の機能障害の軽減には、1日当たりの総量が10~300mg、好ましくは20~150mg、最も好ましくは約50mgで患者に投与されることが好ましい。

【0136】

非経口的投与のための医薬組成物は、医薬組成物の総量100重量%に基づいて、本発明の活性薬を約0.01重量%~約100重量%含む。

【0137】

一般に、経皮的な投薬形態は、投薬形態の総重量100%に対して、約0.01重量%

50

～約100重量%の活性薬を含む。

【0138】

下部尿路機能障害の治療では、化合物Iは、別の分類に属する治療薬である化合物の少なくとも1種類と組み合わせて投与してもよい。このような別の分類は、限定はしないが、オキシブチニン、トルテロジン、ダリフェナシン、ソリフェナシン、トロスピウム、フェソテロジンおよびテミペリンなどの抗ムスカリン薬でありうる。

【0139】

少なくとも1種類の化合物Iを用いた併用療法は、さらに、選択的または非選択的COX阻害剤を用いた治療を含みうる。COX阻害剤の例としては、限定はしないが、イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン (fluprofen)、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラック、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、イブフェナック、アセチルサリチル酸、ピロキシカム、テノキシカム、ナブメトン、ケトロラク、アザプロパゾン、メフェナム酸、トルフェナム酸、ジフルニサル、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、フルフェニサル、スドキシカム (sudoxicam)、エトドラク、サリチル酸、ベノリレート (benorylate)、イソキシカム、2-フルオロ-2-メチル[1,1'-ピフェニル]-4-酢酸4-(ニトロオキシ)ブチルエステル (Wenk et al. Europ. J. Pharmacol. 453, 319-324 (2002)を参照のこと)、メロキシカム、パレコキシブ、ニメスリドが挙げられる。

【0140】

少なくとも1種類の化合物Iを用いた併用療法は、さらに、1-アドレナリン拮抗薬の治療を含みうる。mGlu5拮抗薬と組み合わせて投与するのに適した好ましい1-アドレナリン拮抗薬は、例えば、限定はしないが、プラゾシン、ドキサゾシン、テラゾシン、アルフゾシン、シロドシン、およびタムスロシンである。mGlu5拮抗薬と併用して投与するのに適したさらなる1-アドレナリン拮抗薬は、米国特許第5,990,114号、同第6,306,861号、同第6,365,591号、同第6,387,909号、および同第6,403,594号の各明細書に記載されている。

【0141】

少なくとも1種類の化合物Iを用いた併用療法は、さらに、セロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み阻害剤を用いた治療を含みうる。セロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み阻害剤の例としては、限定はしないが、デュロキセチン、ミルナシبران、アモキサピン、ベンラファクシン、デスベンラファクシン、シブトラミン、テソフェンシンおよびデスメチルシブトラミンが挙げられる。

【0142】

特定の実施の形態では、mGlu5拮抗薬と組み合わせて投与するのに適したセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み阻害剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(すなわちSSRI)である。特定の実施の形態では、mGlu5拮抗薬と組み合わせて投与するのに適したセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み阻害剤は、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(すなわちNARI)である。

【0143】

医薬組成物または単位投薬形態は、1日1回の投与で投与されて差し支えなく、または1日の全用量を分割して投与してもよい。加えて、疾患の治療のための別の化合物の同時投与または逐次投与が望ましいであろう。この目的では、合わせた活性成分が単一の投与単位に製剤される。

【0144】

化合物が別々の投与剤形である併用療法では、化合物は同時に投与することができ、またはそれぞれ一定間隔で投与することもできる。例えば、本発明の化合物を朝に投与し、および抗ムスカリン化合物を夕方に投与して差し支えなく、あるいはその逆でもよい。追

10

20

30

40

50

加の化合物を特定の間隔で投与してもよい。投薬の順番は、患者の年齢、性別および病状；治療する疾患の重症度および原因、投与経路、患者の腎臓および肝臓の機能、患者の治療歴、および患者の反応性を含む、さまざまな因子に応じて決まるであろう。投薬純の決定は微調整されうるが、このような微調整は本明細書に記載される指針を踏まえれば、所定の作業である。

【0145】

本発明の化合物の合成

化合物 I の調製に用いられる中間体の保護化誘導体を使用することが望ましいであろうことは、当業者に認識されよう。官能基の保護および脱保護は、当技術分野で既知の方法によって行なって差し支えない（例えば、Green and WutsのProtective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons, New York, 1999を参照）。ヒドロキシル基またはアミノ基は、任意のヒドロキシルまたはアミノ保護基で保護化されうる。アミノ保護基は、従来技術によって除去されて構わない。例えば、アルカノイル、アルコキシカルボニルおよびアロイル基などのアシル基は、加溶媒分解、例えば、酸性または塩基性条件下における加水分解によって除去されて差し支えない。アリアルメトキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル）は、木炭担持パラジウム触媒などの触媒の存在下で水素添加分解によって開裂されてもよい。

10

【0146】

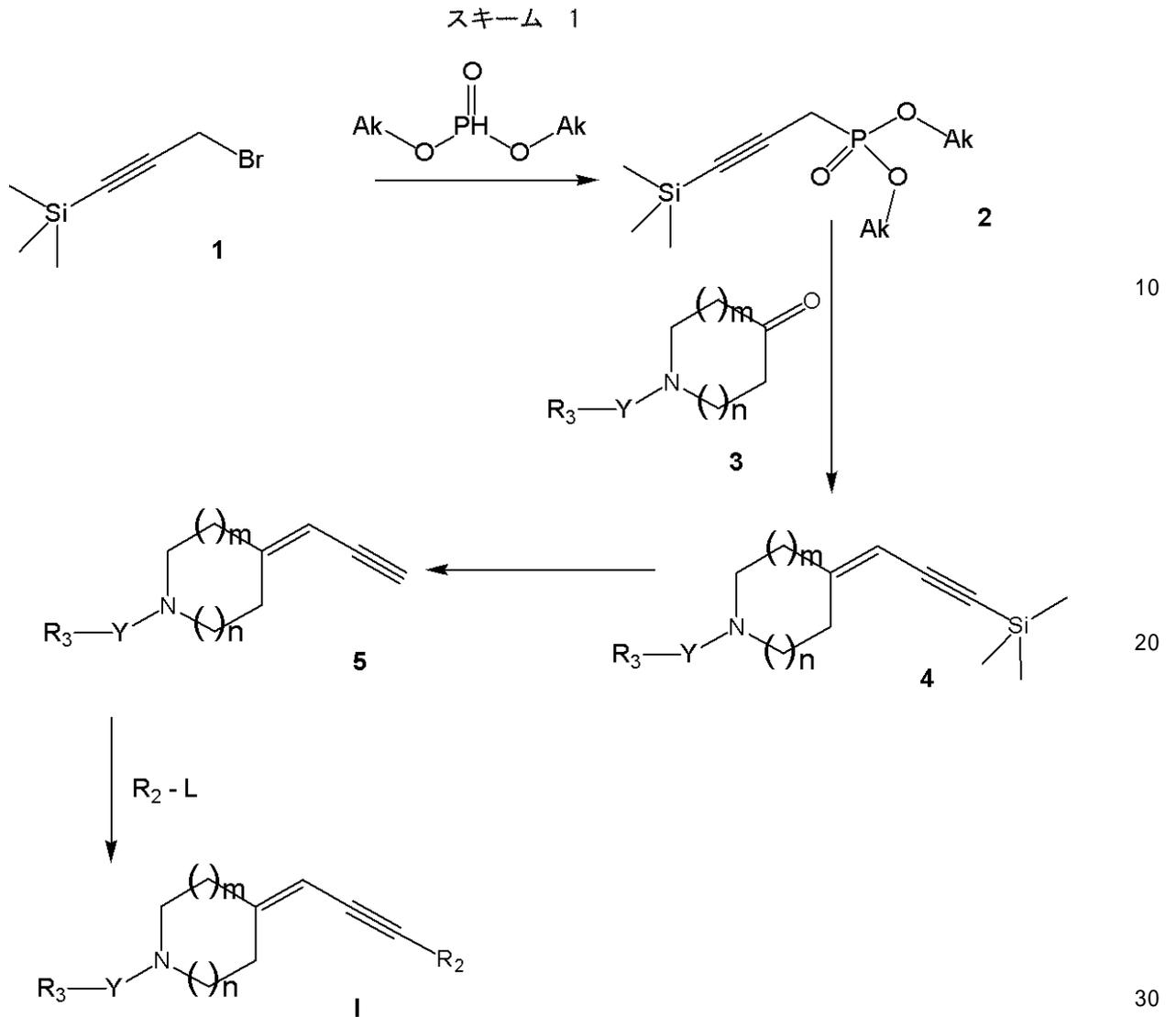
標的化合物 I の合成は、当業者に周知の標準的な技術を使用する、最後から 2 番目の中間体に存在するであろう任意の保護基の除去によって完成する。次いで、必要に応じて、シリカゲルクロマトグラフィー、シリカゲルなどによる HPLC、または再結晶などの標準的な技術を使用して、脱保護化された最終生成物を生成する。

20

【0147】

R_1 が H である場合の本発明の化合物は、一般に、次のスキームに従って調製される：

【化 6】



【 0 1 4 8 】

スキーム 1 では、Ak はアルキル基を表し、L は脱離基を表し、残りの変数は一般式 I で定義される通りである。

【 0 1 4 9 】

3 - プロモ - 1 - トリメチルシリル - 1 - プロピン (1) を、 $-10 \sim 25$ の温度で、適切なジアルキルホスファイト (例えば垂リン酸ジエチル) からインサイチュで生成された、予め形成されたホスホアニオン (phosphanion) の溶液に加え、非プロトン性溶媒、好ましくは THF または DME 中、塩基、好ましくはナトリウムまたはリチウムのビス - トリメチルシリルアミドで、好ましくは $-50 \sim 0$ の温度で処理する。この方法により化合物 2 を得る (Gibson, A. W.; Humphrey, G. R.; Kennedy, D. J.; Wright, S. H. B.; Synthesis 1991 (5), 414 も参照のこと)。

【 0 1 5 0 】

次に、化合物 2 を、非プロトン性溶媒、好ましくは THF または DME 中の、塩基、好ましくはナトリウムまたはリチウムのビス - トリメチルシリルアミド (LiHMDS) と、 $-78 \sim 0$ の温度で反応させることにより、対応する安定化したイリドに転換する。次に、このイリドを、同じ反応容器内で、 $-60 \sim 0$ でピペリドン 3 と反応させて、化合物 4 を得る (Gibson, A. W.; Humphrey, G. R.; Kennedy, D. J.; Wright, S. H. B.; Synthesis 1991 (5), 414 または Boehmer, J.; Schobert, R.; J Chem Res, Synop, 1998, (7), 372-373)。

【0151】

あるいは、アセチレン化合物4は、ピペリドン3を、(3-トリメチルシリル-2-プロピニル)-トリフェニルホスホニウムブロミドから得られるイリド、および、例えばTHF中のB u L iと反応させ(Hann, M. M.; Sammes, P. G.; Kennewell, P. D.; Taylor, J. B.; J Chem Soc, Perkin Trans 1, 1982, 307またはNicolaou, K. C.; Webber, S. E.; J Am Chem Soc 1984, 106, 5734)、それを上述と同様の方法で反応させて、得ることができよう。他の適切な方法は、(3-2-プロピニル)トリフェニルアルソニウムブロミド(triphenylarsonium bromide)を用い(Shen, Yanchang; Liao, Quimu; J. Organomet. Chem.; 346; 1988; 181-184)、B u L iまたは他の適切な塩基を使用してヒ素イリドを生成し、それをピペリドン3と反応させることである。

10

【0152】

次に、4のシリル保護基を、周囲温度~還流の範囲の温度で、THF中、テトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することにより、または塩基(MeOH中、K₂CO₃またはKOH)で加水分解することにより、またはGreene-Wuts(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene 1999, Wiley Interscience page 654-659)に報告されるものから選択する他の適切な方法および当業者に周知の方法により、除去する。このようにして得られたアセチレン化合物5を、次に、TEA、DEA、DIPEA、TMA、チルアミン、ピペリジンなどの塩基の存在下、(Ph₃P)₂PdCl₂、(Ph₃P)₂Pd(OAc)₂、(Ph₃P)₄Pd(これらは例えばトリフェニルホスフィンおよびPd(OAc)₂からインサイチュで生成することができ)および文献に引用される他のすべてのパラジウム複合体から選択されるヨウ化第一銅およびパラジウム複合体を用いる、周知の菌頭の方法(Science of Synthesis, H. Heaney and S. Christie, October 2003, Vol. 3, Page 402-)に従って、それらをR₂-Lと反応させることにより、化合物Iへと変換する。溶媒は、THF、DME、DMF、DMA、EtOAc、DMSO、トルエンおよび反応の目的にとって適切なその他のものの中から選択されるか、または過剰の同一の塩基を、反応溶媒として使用することもできる。DMFまたはDME中で反応を行なう場合、化合物5の単離は、テトラブチルアンモニウムフルオリドまたはテトラブチル塩化アンモニウムを、カップリングの前に、4を含む反応溶媒に直接加えることにより、回避することができる(Sorensen, U.S., Pomb o-Villar, E. Tetrahedron 2005, 61, 2697-2703)。R₂置換基は、アリールまたはヘテロアリールのハロゲン化物(ヨウ化物、臭化物、塩化物の降順が好ましい)、アリールまたはヘテロアリール・トリフラート、アルキルハロゲン化物または塩化アシル、塩化アロイル、塩化ヘテロアロ

20

30

イルを用いて導入される。トリフラートは、当業者に非常によく知られた方法、例えば、フェノールまたはヒドロキシアリール(ヘテロアリール)から、塩素系溶剤中トリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いて、または、塩基(例えばTEA)の存在下または不存在下でトルエンまたは塩素系溶剤中のN-フェニルトリフルイミドを用いて合成される。両方法は、電子レンジ内で反応を行なう、マイクロ波を利用して加速することができる。R₂-Lの他の適切な脱離基Lは、ノナフラート、トシレート、およびトリフルオロホウ酸カリウムである。

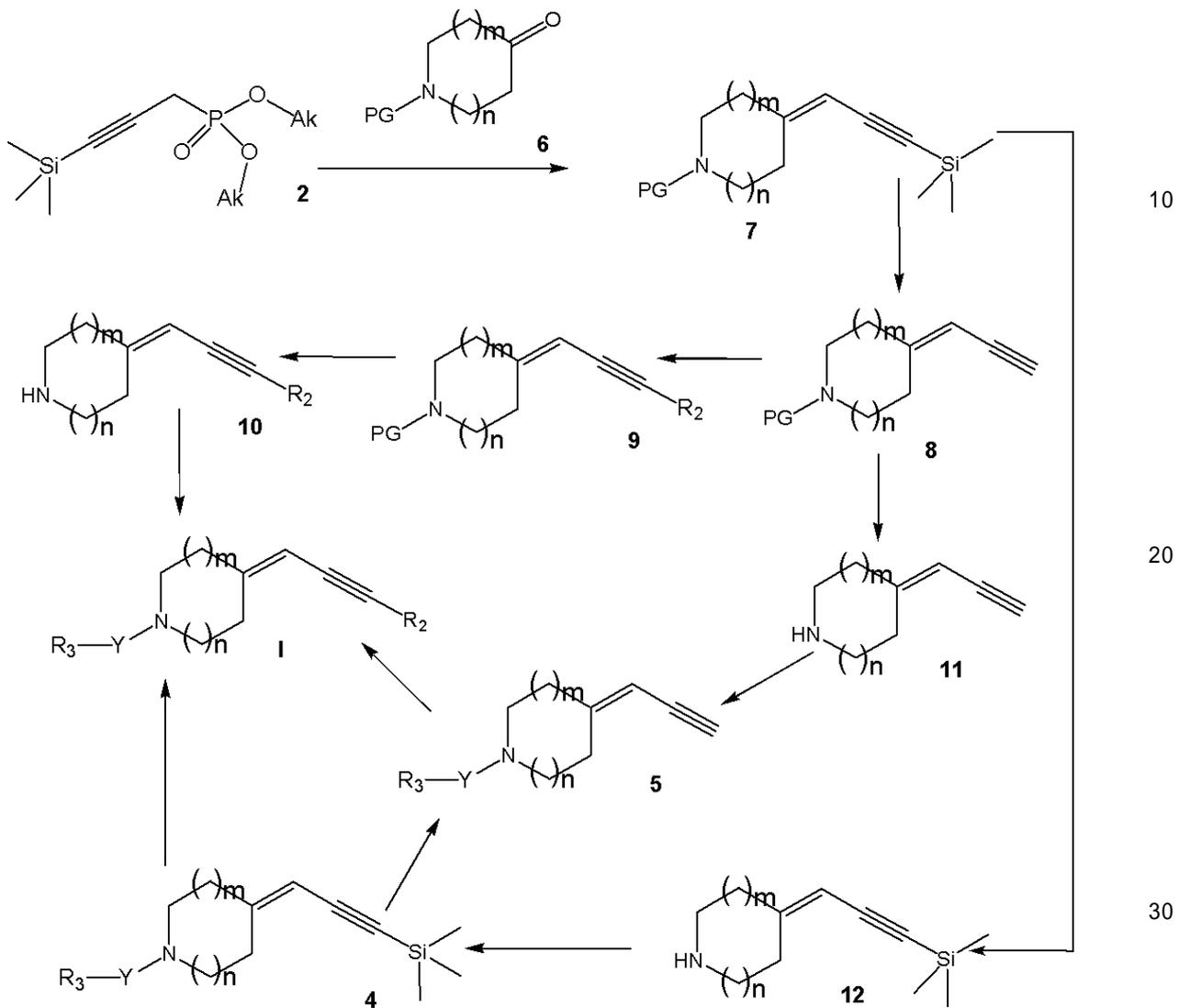
40

【0153】

ピペリドン3は市販されているか、または、遊離のまたはケタールとして保護したケト基を用いて、当業者に非常に良く知られ、文献に十分に記載されている、塩基性窒素におけるアシル化、(チオ)カルバモイル化、還元的アミノ化、アルキル化、アリール化の簡単な方法に従って、ピペリドンから容易に調製することができる。

【化7】

スキーム 2



【0154】

スキーム 2 は、 $R_1 = H$ である化合物 I を得るためのスキーム 1 の適切かつ実行可能な代替方法を表している。スキーム 2 では、Ak はアルキル基を表し、PG は保護基を表し、残りの変数は一般式 I で定義される通りである。

【0155】

この合成経路は、N-保護化ピペリドン（市販されているか、または標準的な方法によって容易に調製されるの）を利用するものであり、ここで PG は、*t*-ブトキシカルボニル (Boc)、フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc)、ベンジル (Bn)、ベンジロキシカルボニル (Z)、トリチル (Tr)、アリールスルホニルまたは他のものなど、適切に選択される保護基である。保護化ピペリドン 6 を、化合物 3 に記載されるものと同じ方法によって反応させて、オルトゴナル保護を提供する、適切に設計された誘導体である化合物 7 を得る。よって、化合物 7 は、上述のスキーム 1 に記載されるように、化合物 8 および 9 へと順次転換し、Greene-Wuts (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene 1999, Wiley Interscience page 654-659) に報告されているものから選択する標準的な脱保護方法に従って 10 へと脱保護化することができる。10 は、先に決定および固定された R₂ 置換基を有

10

20

30

40

50

する、単純な反応方法によって化合物 I を合成するために有用な、合成素子である。

【0156】

あるいは、化合物 8 は、さらに既知の方法によって N - 脱保護化されて化合物 11 を与え、これが順次、N - 誘導体化され、上述のスキーム 1 の 5 に記載されるように、アセチレン性の C H 誘導体化に供される。

【0157】

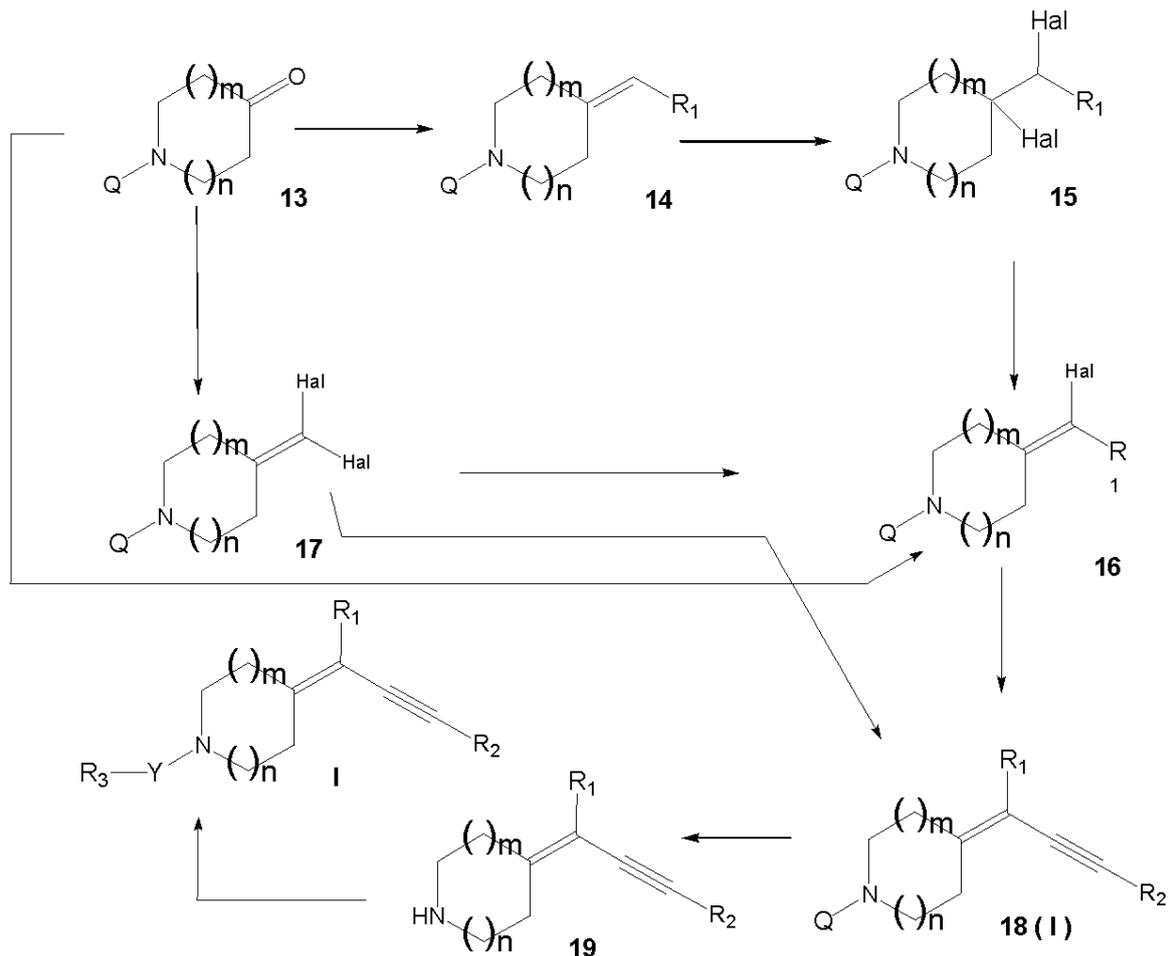
あるいは、7 の N - P G 基の選択的脱保護により化合物 12 を生じ、これを上述のように反応させて化合物 4 を得、スキーム 1 に従ってさらに誘導体化して化合物 I を得ることができる。

【0158】

R₁ が一般式 I に記載される通り (H も含む) である、本発明の化合物 I は、一般に、次のスキーム 3 に従って調製することができる：

【化 8】

スキーム 3



【0159】

スキーム 3 では、Q は保護基または R₃ - Y - 基を表し、Hal はハロゲン原子を表し、残りの変数は一般式 I で定義される通りである。

【0160】

化合物 14 は、ウィッティヒ、ホルナー - エモンズ (Horner-Hemmons)、ピーターセンまたはヒ素系の方法など、標準的なオレフィン化条件を用いて、13 から得ることができる。これらの方法および用法のいくつかの一般的な検討は、次の参考文献に含まれている：'The Wittig reaction and related 方法', N. J. Lawrence in Preparation of Alkenes, J. M. J. Williams, Ed., Oxford University Press, Oxford (1996); pp 19-58; Phosphorus Ylides, O. I. Kolodiaznyy, Wiley, N.Y. (1999); A. W. Johnson, Ylides

10

20

30

40

50

and Imines of Phosphorus, Wiley, N.Y. (1993); Ager, D. J. Org. React. 1990, 38, 1-223.

【0161】

トリフェニルホスホニウム塩を用いて反応を行なう場合は、ブチルリチウムまたは LDA (リチウムジイソプロピルアミド)、または LHMD S (リチウムヘキサメチルジシリアルアミド) は、THF または他の非プロトン性溶媒 (例えば DME) 中でホスホラスイリドを生成することができ、イリドを適切なピペリドンと反応させることにより、所望の生成物を得る。ホスフィン酸塩、ホスフィン・オキシドまたはホスホネート系の試薬は、同様の塩基と共に、またはアルコール性溶媒中のナトリウムまたはカリウムのメトキシドまたはエトキシドと共に、または非プロトン性溶媒中の水素化ナトリウムと共に、用いることができよう。

10

【0162】

次に、化合物 14 は、最初にオレフィン結合のジハロゲン化 (例えば AcOH または塩素系溶剤などの適切な溶媒中の Br₂、NC S、NB S または他の試薬) を行い、次いで塩基 (K₂CO₃、DBU、DMA P など) を用いて化合物 15 を脱ハロゲン化水素することにより、通常は、中間体であるジハロ誘導体 15 の単離を行わずに、化合物 16 へと容易に転換される。

【0163】

ZnBr₂ またはジエチル亜鉛などの触媒の存在下または不存在下で、CHBr₃ または CBr₄ または CHFBr₂ または CFBr₃ およびトリフェニルホスフィン (または、ポリマー樹脂に結合しているか、または結合していない、他のトリアリールホスフィン) を用いて、上述と同じオレフィン化反応を 13 について行なえば、化合物 17 が容易に得られる。CBr₄ の使用により 1, 1 - ジブロモビニル誘導体 17 を得ることができ、これを、順に、例えばメチルマグネシウムプロミドなどの有機金属種と反応させて誘導体 16 (R₁ = アルキル、フェニル) を得るか、または強い有機塩基 (例えば BuLi または NaHMD S など) と反応させてカルバニオンを生成し、これを順に求電子剤 (例えば CH₃I) と反応させて、16 (R₁ = アルキル、フェニル) を得る。

20

【0164】

ハロメチルリン試薬 (例えば、クロロメチルトリフェニルホスホニウムクロリドまたはホスホン酸ジフェニルクロロメチルフェニル (diphenylchloromethylphenylphosphonate)) の使用は、ホーナー反応の上記方法と同一の方法を用いて、化合物 13 から開始して直接化合物 16 に導く。

30

【0165】

13 から 17 への転換を達成するための有用な別の方法は、TiCl₄ およびマグネシウムの存在下、またはチタン錯体の存在下で、または CrCl₂ と共に、CH₂Br₂ または CH₂I₂ または CH₂Cl₂ または CHI₃ を使用することに関する。

【0166】

化合物 16 (または、Hal, Hal がフッ素 + ヨウ化物またはフッ素 + 臭化物である化合物 17) を、次に、菌頭の方法 (上記参照) で反応させて、R₁ = F である化合物 18 (I) を得る。

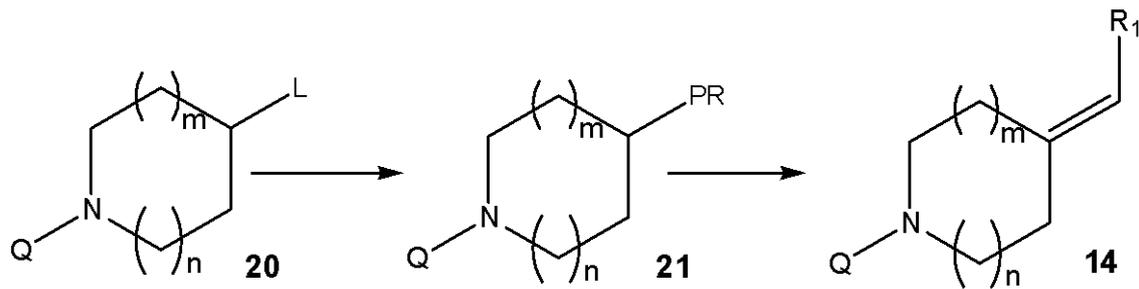
40

【0167】

Q が PG (保護基) に等しい場合、上述のスキーム 2 に記載されるように、化合物 19 を生じるには、化合物 18 をさらに脱保護の工程に供する必要がある。化合物 19 は、上述の標準的な手順を用いて、化合物 I へと適切に転換することができる。

【化9】

スキーム 4



10

【0168】

スキーム4では、Lは適切な脱離基（ハロゲン、メシレート、トシレートまたはその他のもの）を表し、PRはリン含有残基（例えば、ジアルコキシホスホリルまたはジフェノキシホスホリルまたはトリフェニルホスフィニルまたはトリフェニルアルシニル）を表し、Qは保護基または R_3 -Y-基を表し、 R_1 はアルキルまたはフェニル基を表し、残りの変数は一般式Iで定義される通りである。

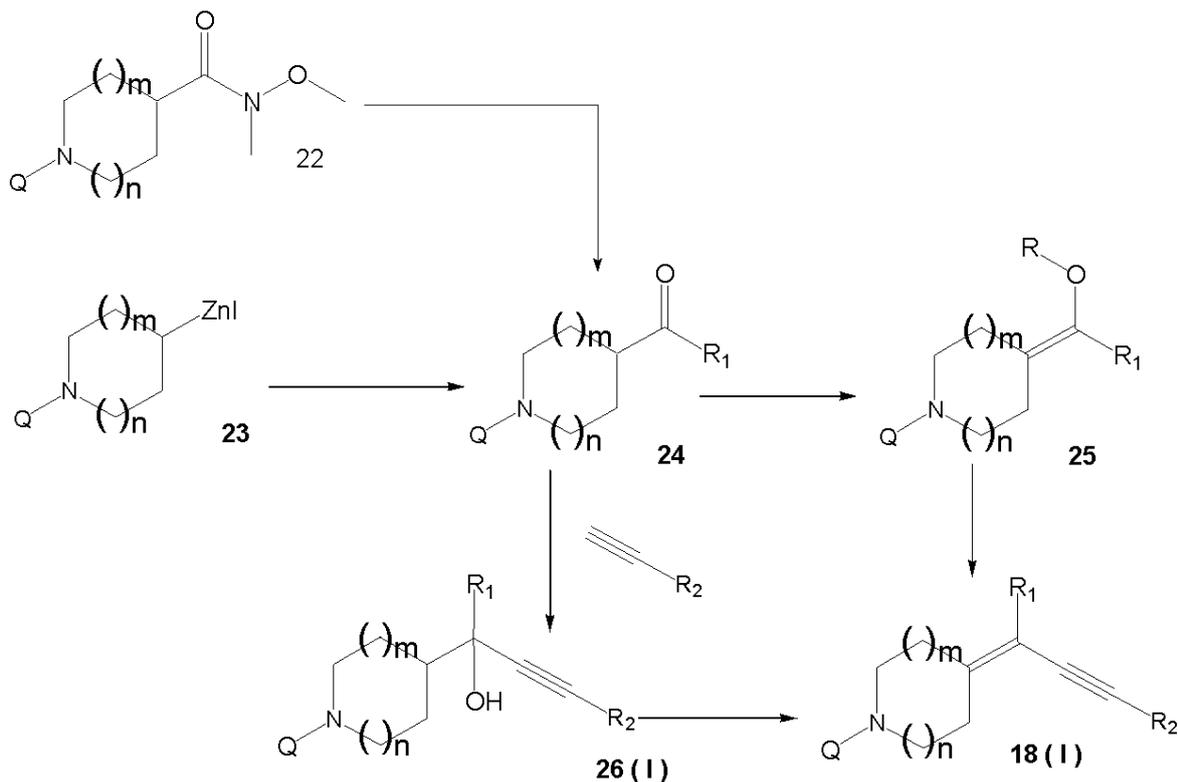
【0169】

スキーム4は、 R_1 = アルキルまたはフェニルである化合物14の調製のための別の方法を表している。この方法では、化合物20（市販されているか、または当業者に周知の標準的な方法で容易に調製される）は、アルブゾフの方法または他の適切な方法を受けて反応し、ホスホニウム塩またはホスホン酸塩または他のリン中間体を生成し、これを、順に、ウィッティヒ・ホーナーの方法によってアルキルアルデヒドまたはベンズアルデヒドとカップリングさせて化合物14（ R_1 = アルキルまたはフェニル）を得る。

20

【化10】

スキーム5



30

40

【0170】

50

スキーム 5 (PG は保護基を表し、Q は保護基または $R_3 - Y -$ 基を表し、残りの変数は一般式 I で定義される通りである) は、化合物 18 (I) を得るための別の合成手法を示している。容易に調製されるワインレブの (Weinreb's) アミド 22 (L. De Luca, G. Giacomelli, M. Taddei, J. Org. Chem., 2001, 66, 2535-2537) を、周知の方法に従って、グリニャール試薬またはリチウム試薬と反応させて、ケトン 24 を得ることができる。 $R_1 = H$ の場合には、化合物 24 は市販されており、または市販されている出発物質から非常に容易に合成される。エノールトリフラートまたはエノールスルホネート 25 ($R = CF_3SO_2$ 、 $p - MePhSO_2$) への容易な転換は、上述の菌頭カップリングによる、次の化合物 18 (I) への転換にとっての良好な出発物質であることを確保するものである。

10

【0171】

あるいは、化合物 23 (Corley, E. G. et al., J Org Chem, 69, (15), 2004, 5120-5123) を、パラジウムが触媒する塩化アシルとのカップリング反応させることにより化合物 24 を得ることができる。

【0172】

化合物 24 は、ルイス酸の方法または塩基の使用によるアルドール型の反応を用いて、アセチレン化合物 $R_2C \equiv CH$ と縮合し、化合物 26 (I) を得ることができ、これを脱水して化合物 18 (I) を得ることができる。

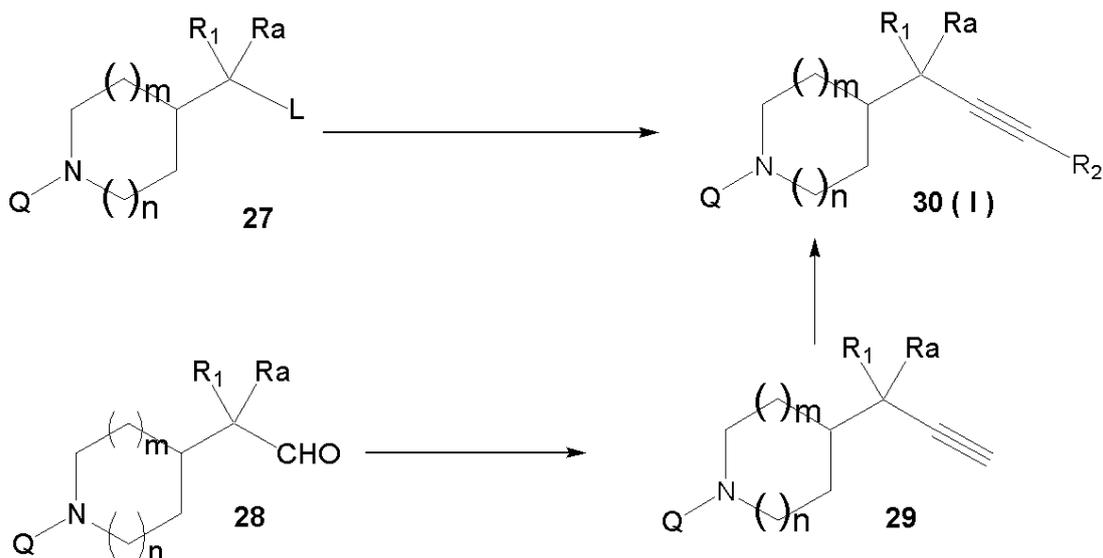
【0173】

Q が PG (保護基) に等しい場合の化合物 18 および 26 は、さらなる脱保護の工程に供され、上記スキーム 2 に記載されるように N - 脱保護化合物を生じさせる必要がある。このようにして得られた化合物は、上述の標準的な方法を用いて、化合物 I へと適切に N - 誘導体化することができる。

20

【化11】

スキーム 6



30

40

【0174】

スキーム 6 (ここで L は適切な脱離基 (ハロゲン、メシレート、トシレートまたはその他) を表し、Q は保護基または $R_3 - Y -$ 基を表し、残りの残りの変数は一般式 I で定義される通りである) は、化合物 30 の調製に有用な合成経路を説明しており、ここで単結合が Z [式 (i)] を、図示する窒素を含有する環に結合させる。化合物 27 は市販されており、または当業者に周知の標準的な方法によって容易に調製される。それらは、強塩基 (例えばブチルリチウム) を使用してアセチレン性の CH を脱プロトン化した後のアセチレン化合物と、非プロトン性溶媒中で反応させることができる。別の方法は、市販されており、または当業者に周知の標準的な方法によって容易に調製されるアルデヒド 28 を

50

、アセチレン 29 に転換することである (T. Gibtner et al., Chem. Eur. J., 2002, 68, 408-432)。この変換は、例えばコーリー・フックスの手法またはその文献に引用される他の同様の方法を使用して行うことができる。

【0175】

特に R₂ がアルキルの場合に便利な方法は、アルデヒド 28 を、リチオ化されたジクロロメタン (例えば LDA によって) と反応させてジクロロメチルアルコールを生じさせ、次いでインサイチュでトシレート化し、BuLi によって脱離してアルキニルリチウム種を生じさせ、求電子剤によってクエンチする方法である (Organic Syntheses, Vol. 81, p.157 (2005))。

【0176】

Q が PG (保護基) に等しい場合、化合物 30 または 29 をさらなる脱保護の工程に供し、上記スキーム 2 に記載されるように N - 脱保護化合物を生じさせる必要がある。このようにして得られた化合物は、上述の標準的な方法を用いて、化合物 I へと適切に N - 誘導体化することができる。

【0177】

本発明の化合物の合成の概要には記載されていないが、実施例に含まれるその他の本発明の化合物の合成は、本発明の実験の部分に十分に記載されている。

【0178】

式 I の遊離塩基、それらのジアステレオマーまたは鏡像異性体は、当技術分野で周知の標準的な条件下で、対応する薬学的に許容される塩に転換することができる。例えば、遊離塩基をメタノールなどの適切な有機溶媒に溶解し、例えば 1 当量のマレイン酸またはシュウ酸、1 または 2 当量の塩酸またはメタンスルホン酸で処理し、その後、減圧下で濃縮し、対応する薬学的に許容される塩を得る。次いで、残渣をメタノール/ジエチルエーテルなどの適切な有機溶媒または有機溶媒の混合物から再結晶することにより、精製することができる。

【0179】

式 I の化合物の N - オキシドは、当業者に周知の単純な酸化方法によって合成することができる。

【実施例】

【0180】

以下の実施例は本発明を例証するものである。

【0181】

実施例 1

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

(3 - トリメチルシリルプロブ - 2 - イニル) ホスホン酸ジエチル (化合物 1 a)

無水 THF (162 ml) 中の LiHMDS (THF 中 1 M, 63.8 ml, 63.8 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、-10 で亜リン酸ジエチル (7.4 ml, 63.8 mmol) を滴下して加えた。得られた溶液を同一温度で 20 分間攪拌した。その後、3 - プロモ - 1 - トリメチルシリル - 1 - プロピン (10 ml, 63.8 mmol) を入れて、反応混合物を -10 で 2 時間攪拌し、次いで水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて 14.86 g の表題の生成物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃,) : Feringa, Ben L. et al., Org. Biomol. Chem., Volume 3 (14), 2005, 2524-2533 に準拠。

MS : [M+NH₄]⁺ = 266.15

【0182】

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (3 - トリメチルシリル - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (化合物 1 b)

N₂ 気流下、-60 で攪拌した、無水 THF (15 ml) 中の化合物 1 a (0.68

10

20

30

40

50

g、2.74 mmol)の溶液に、LiHMDS (THF中1 M、2.74 ml、2.74 mmol)の溶液を入れ、混合物を-60 で15分間攪拌した。得られた溶液に無水THF (12 ml)中の1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-オキソ-ピペリジン(0.55 g、2.49 mmol)の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-60 で15分間攪拌し、次いで2時間かけて徐々に周囲温度まで温めた。その後、それを水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて0.79 gの表題の生成物を得た。粗生成物は、さらなる精製なしに次の工程に使用するのに十分な純度であった。

MS: [M+H]⁺ = 316.16

【0183】

1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(プロブ-2-イニリデン)-ピペリジン(化合物1c)

38 mlのTHF中の化合物1b(0.57 g、1.81 mmol)およびテトラ-N-ブチルアンモニウムフルオリド水和物(0.57 g、2.03 mmol)の溶液を周囲温度で2時間、攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し(EtOAc-石油エーテル 1:9)表題の生成物(0.21 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ = 244.13

【0184】

1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロブ-2-イニリデン]-ピペリジン

脱気した無水トリエチルアミン(10 ml)中の化合物1c(0.21 g、0.86 mmol)、2-ブromo-6-メチルピリジン(0.11 ml、0.95 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)、パラジウム(0)(70 mg、0.06 mmol)、CuI(16 mg、0.09 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下、80 で2時間、封止した容器内で加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し(EtOAc-石油エーテル 3:5:6.5)、表題の生成物を得た(0.20 g)。

¹H-NMR (CDCl₃): 2.48-2.55 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.80-2.85 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 6.75-6.80 (m, 1H), 7.09 (d, 1H, J=7.46 Hz), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.55 (t, 1H, J=7.46 Hz), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.35-8.38 (m, 1H)

MS: [M+H]⁺ = 335.12

【0185】

実施例 2

1-(t-ブトキシカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロブ-2-イニリデン]-ピペリジン

1-(t-ブトキシカルボニル)-4-(3-トリメチルシリル-プロブ-2-イニリデン)-ピペリジン(化合物2a)

1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-オキソ-ピペリジンの代わりに1-(t-ブトキシカルボニル)-4-オキソ-ピペリジンを用いて、化合物1bについて記載した手順に従い、表題の化合物を得た。通常の作業手順の後、EtOAc抽出液を合わせて蒸発させ、粗生成物を得た。粗生成物は、さらなる精製をせずに次の工程に用いるのに十分な純度であった。

¹H-NMR (CDCl₃): 0.21 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 4H), 5.40 (s, 1H)

MS: [M+H]⁺ = 294.29

【0186】

1-(t-ブトキシカルボニル)-4-(プロブ-2-イニリデン)-ピペリジン(化合物

10

20

30

40

50

物 2 b)

化合物 1 b の代わりに化合物 2 a を用いて、化合物 1 c について記載した手順に従い、表題の化合物を得た。通常の作業手順の後、E t O A c 抽出液を合わせて蒸発させ、粗生成物を得た。粗生成物は、さらなる精製をせずに次の工程に用いるのに十分な純度であった。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (s, 9H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 3.40-3.51 (m, 4H), 5.48 (s, 1H)

MS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 222.23$

【0187】

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

10

化合物 1 c の代わりに化合物 2 b から始める、実施例 1 の化合物について記載した手順に従い、表題の化合物を得た。通常の作業手順の後、E t O A c 抽出液を合わせて蒸発し、粗生成物を得て、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (E t O A c - 石油エーテル 3 : 5 : 6 : 5) 表題の生成物を得た。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (s, 9H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 4H), 5.60 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, $J = 7.51$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 7.51$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J = 7.51$ Hz)

MS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 313.27$

【0188】

20

実施例 3

4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

CHCl_3 (840 ml) 中、実施例 2 の化合物 (17 g、54.4 mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸 (60 ml、779 mmol) を加え、試薬の完全な転換が LC - MS で観察されるまで、反応混合物を 70 で 15 分間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、水を加え、次いで NaOH 水溶液 (2 N) を加えて pH をアルカリ性にした。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥して表題の化合物を得た (11.6 g)。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) : 2.29-2.35 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 4H), 5.52 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, $J = 7.54$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J = 7.54$ Hz), 7.53 (t, 1H, $J = 7.54$ Hz)

MS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 213.25$

【0189】

30

実施例 4

1 - (2 - ニトロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 3 の化合物 (20 mg、0.09 mmol) および 1 - ブロモ - 2 - ニトロベンゼン (22.8 mg、0.11 mmol) のよく均質化した混合物を 90 で 0.5 時間、次いで 110 で 1 時間攪拌した。反応粗生成物をフラッシュ・クロマトグラフィー (E t O A c - 石油エーテル 3 : 7 ~ 4 : 6) によって精製し、表題の生成物を得た (8.3 mg)。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) : 2.50-2.55 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.82-2.87 (m, 2H), 3.11-3.16 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 7.03-7.16 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, $J = 7.51$ Hz), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.48 (t, 1H, $J = 7.51$ Hz), 7.52-7.64 (m, 1H), 7.81 (d, 1H)

MS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 334.30$

【0190】

40

実施例 5

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

50

実施例 3 の化合物 (23 mg、0.11 mmol) および 2 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ニトロピリジン (26.2 mg、0.15 mmol) のよく均質化した混合物を 120 で 0.5 時間、攪拌した。反応粗生成物をフラッシュ・クロマトグラフィー (EtOAc - 石油エーテル 勾配 3 : 7 ~ 4 : 6) によって精製し、表題の生成物を得た (21 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.48 (s, 3H), 2.49-2.53 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.81-2.86 (m, 2H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$)

MS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 349.41$

【 0191 】

実施例 6

1 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 3 の化合物 (23 mg、0.11 mmol) および 2 - クロロ - 5 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン (24.4 mg、0.13 mmol) のよく均質化した混合物を 120 で 0.5 時間、攪拌した。反応粗生成物をフラッシュ・クロマトグラフィー (EtOAc - 石油エーテル 勾配 2 : 8 ~ 3 : 7) によって精製し、表題の生成物を得た (24 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.50-2.55 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.85-2.90 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.68 (s, 1H), 6.17 (d, 1H, $J=8.76\text{Hz}$), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.25 (d, 1H, $J=8.76\text{Hz}$)

MS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 365.36$

【 0192 】

実施例 7

1 - (5 - メチル - 2 - ニトロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 3 の化合物 (19 mg、0.89 mmol) および 3 - フルオロ - 4 - ニトロトルエン (20.2 mg、0.13 mmol) のよく均質化した混合物を 120 で 0.5 時間、攪拌した。反応粗生成物をラッシュ・クロマトグラフィー (EtOAc - 石油エーテル 勾配 2 : 8 ~ 3 : 7) によって精製し、表題の生成物を得た (18 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.40 (s, 3H), 2.52-2.57 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.85-2.92 (m, 2H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.17-3.22 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, $J=8.19\text{Hz}$), 6.93 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.60-7.72 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, $J=8.19\text{Hz}$)

MS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 348.36$

【 0193 】

実施例 8

1 - (5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 3 の化合物 (20 mg、0.93 mmol) および 2 - フルオロ - 4 - メトキシニトロベンゼン (21.3 mg、0.12 mmol) のよく均質化した混合物を 120 で 0.5 時間、攪拌した。反応粗生成物をフラッシュ・クロマトグラフィー (EtOAc - 石油エーテル 1 : 1) によって精製し、表題の生成物を得た (21 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.55-2.62 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.66 (s, 1H), 6.51-6.59 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 1H), 7.73-7.87 (m, 1H), 8.05 (d, 1H)

MS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 364.31$

【 0194 】

10

20

30

40

50

実施例 91 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 1 c を、2 - ブロモ - 6 - メチルピリジンの代わりに 2 - ヨードピリジンと反応させて、実施例 1 の化合物について記載されるように、表題の化合物を得た。粗生成物をフラッシュ・クロマトグラフィー (E t O A c - 石油エーテル 1 : 1) によって精製し、表題の化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.50-2.55 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H, $J=4.6$ および 7.8Hz), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.48 (d, 1H, $J=7.84\text{Hz}$), 7.81 (t, 1H, $J=4.2\text{Hz}$), 8.16 (dd, 1H, $J=7.8\text{Hz}$ および 1.7Hz), 8.36 (dd, 1H, $J=1.7\text{Hz}$ および 4.2Hz), 8.60-8.65 (m, 1H)

M S : [M + H] $^+$ = 3 2 1 . 1 0

【 0 1 9 5 】

実施例 1 01 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - フェニル - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 1 c を、2 - ブロモ - 6 - メチルピリジンの代わりにヨードベンゼンと反応させて、実施例 1 の化合物について記載されるように、表題の化合物を得た。石油エーテル - E t O A c 6 5 : 3 5 を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーによる精製により、表題の生成物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.50-2.55 (m, 2H), 2.76-2.81 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H, $J=4.6$ および 7.8Hz), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H), 8.19 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 8.38 (d, 1H, $J=4.2\text{Hz}$)

M S : [M + H] $^+$ = 3 2 0 . 2 4

【 0 1 9 6 】

実施例 1 11 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 1 c を、2 - ブロモ - 6 - メチルピリジンの代わりに 3 - ヨードピリジンと反応させて、実施例 1 の化合物について記載されるように、表題の化合物を得た。石油エーテル - E t O A c 6 : 4 を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーによる精製により、実施例 1 1 の生成物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.52-2.57 (m, 2H), 2.74 - 2.79 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H, $J=4.4$ および 7.8Hz), 7.66-7.74 (m, 1H), 8.13-8.21 (m, 2H), 8.38 (dd, 1H), 8.58-8.63 (m, 1H), 8.72-8.77 (m, 1H)

M S : [M + H] $^+$ = 3 2 1 . 3 0

【 0 1 9 7 】

実施例 1 21 - フェニルカルバモイル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

CH_2Cl_2 (1 0 m l) 中、実施例 3 の化合物 (0 . 1 1 g 、 0 . 5 2 m m o l) の溶液に、フェニルイソシアネート (0 . 0 6 m l 、 0 . 5 4 m m o l) を加え、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。石油エーテル - E t O A c 勾配 8 7 : 1 3 ~ 0 : 1 0 0 で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (H o r i z o n (商標) (B i o t a g e 社製)) を用いた粗生成物の蒸発および精製により、表題の生成物を得た (1 5 4 m g) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.41-2.46 (m, 2H), 2.64 (m, 3H), 2.74-2.79 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.05 (t, 1H, $J=7.52\text{Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J=7.88\text{Hz}$), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.63 (t, 1H, $J=7.88\text{Hz}$)

M S : [M + H] $^+$ = 3 3 2 . 4

【 0 1 9 8 】

実施例 1 3 ~ 2 6 (表 I)

これらの化合物を、フェニルイソシアネートの代わりに試薬 B を用いて (下記表 I 参照)、実施例 1 2 に記載される手順に従って合成した。1 0 0 : 0 ~ 2 0 : 8 0 の石油エーテル - E t O A c の勾配で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 H o r i z o n 」 (B i o t a g e 社製)) を用いた精製を行った。実施例 1 7 および 1 8 の化合物を、M S - C 1 8 X T e r r a カラム 3 0 x 5 0 m m を使用し、重炭酸アンモニウム 2 0 m M、p H 8 の緩衝液 - アセトニトリルの勾配で溶出させる、分取用の逆相 L C - M S クロマトグラフィーを用いてさらに精製した。

【表 1 - 1】

表I

実施例	構造	試薬B	LC-MS [M+H] ⁺	¹ H NMR
13			326.4	2.34-2.40 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.65-2.72 (m, 2H), 3.27-3.40 (m, 8H), 3.68-3.75 (m, 4H), 5.62 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.59 (t, 1H)
14			317.3	2.25-2.51 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.65-2.82 (m, 2H), 3.38-3.86 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 5H), 7.57-7.66 (m, 1H)
15			328.29	0.96 (t, 3H), 1.40 (sextet, 2H), 1.63 (quintet, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.71-2.77 (m, 2H), 3.66-3.72 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.74 (br, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.57 (t, 1H)
16			300.31	1.26 (t, 3H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.74-2.79 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.86-3.90 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.70 (br, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.60 (t, 1H, 7.6 Hz)
17			312.27	1.38 (s, 9H), 2.34-2.38 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.66-2.72 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 4H), 4.38 (br, 1H), 5.61 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.56-7.67 (m, 1H)

10

20

30

40

【表 1 - 2】

実施例	構造	試薬B	LC-MS [M+H] ⁺	¹ H-NMR
18			377.3	2.41 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.26 (s, 1H)
19			362.3	2.27-2.89 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.40-3.58 (m, 2H), 3.76-3.97 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.30-8.36 (m, 2H)
20			285.27	1.29 (t, 3H), 2.29-2.37 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.60-2.66 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 4H), 4.18 (q, 2H) 5.61 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.57 (t, 1H, 7.6 Hz)
21			354.3	1.12-1.26 (m, 3H), 1.37-1.52 (m, 2H), 1.59-1.77 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.75-2.81 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 4.32-4.43 (m, 1H), 5.42 (brd, 1H), 5.65 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.26 (d, 7.6 Hz)
22			348.3	2.45-2.52 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.75-2.81 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.26 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.54 (t, 1H, 7.6 Hz)

10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例	構造	試薬B	LC-MS [M+H] ⁺	¹ H-NMR
23			360.3	1.52 (d, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 4.76 (d, 1H), 5.05 (quintet, 1H), 5.60 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.56 (t, 1H)
24			283.2	1.00 (t, 3H), 1.70 (sextet, 2H), 2.31-2.39 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.59-2.68 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.64-3.71 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), J = 7.6 Hz), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.54 (t, 1H, 7.6 Hz)
25			312.3	0.95 (t, 3H), 1.35 (sextet, 2H), 1.53 (quintet, 2H), 2.35-2.39 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.42-3.52 (m, 4H), 4.52 (br, 1H), 5.61 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.65 (br, 1H)
26			284.4	1.18 (t, 3H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.65-2.73 (m, 2H), 3.32 (q, 2H), 3.42-3.52 (m, 4H), 4.48 (br, 1H), 5.61 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.55-7.70 (m, 1H)

実施例 271 - ベンジル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 3 の化合物 (0.22 g、1.04 mmol)、ベンズアルデヒド (0.13 ml、1.25 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.33 g、1.56 mmol) および 15 ml の CH_2Cl_2 の混合物を周囲温度で一晩攪拌した。その後、それを水で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し ($2 \times 15 \text{ ml}$)、乾燥 (Na_2SO_4) および真空下で蒸発乾固させ、粗生成物を得、これを、85 : 15 ~ 0 : 100 の石油エーテル - EtOAc の勾配で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」 (Biotage 社製)) を用いて精製し、表題の化合物を得、これをさらに、MS - C18 X Terra カラム 30 x 50 mm を使用し、重炭酸アンモニウム 20 mM、pH 8 の緩衝液 - アセトニトリルの勾配 (0.12 g) で溶出させる、分取用の逆相 LC - MS クロマトグラフィーを用いてさらに精製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.34-2.80 (m, 11H), 3.57-3.74 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, $J=7.65\text{Hz}$), 7.23 (d, 1H, $J=7.65\text{Hz}$), 7.29-7.43 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, $J=7.65\text{Hz}$)

MS : [M + H]⁺ = 303.3

【 0200 】

実施例 281 - ブチル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

表題の化合物を、ベンズアルデヒドの代わりにブチルアルデヒドを用いて、実施例 2 の化合物 7 に記載される手順に従って調製した。通常の作業手順の後、粗生成物を、90 : 10 ~ 30 : 70 の石油エーテル - (EtOAc + 1.4 N のメタノール性アンモニア 1 : 0.1) の勾配で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」 (Biotage 社製)) を用いて精製し、表題の化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (t, 3H), 1.35 (sextet, 2H), 1.62 (br, 2H), 2.4-2.9 (m, 13H), 5.56 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, $J=7.65\text{Hz}$), 7.25 (d, 1H, $J=7.65\text{Hz}$), 7.54 (t, 1H, $J=7.65\text{Hz}$)

MS : [M + H]⁺ = 269.3

【 0201 】

実施例 291 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 1 - フェニル - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

脱気された DMF (2 ml) 中の、米国特許出願公開第 2004 / 0063744 号明細書に記載されるとおりに調製した 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - (1 - フェニル - 3 - トリメチルシリルプロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (0.08 g、0.216 mmol) の溶液に、DMF (1 ml) 中の TBAF (0.056 g、0.21 mmol) の溶液を滴下した。周囲温度で 15 分間攪拌後、TEA (0.06 ml、0.43 mmol)、CuI (0.002 g、0.01 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン)) パラジウム (0) (0.012 g、0.01 mmol) および 2 - プロモ - 6 - メチルピリジン (0.026 ml、0.23 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で 2 時間加熱し、それを冷却して水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (EtOAc - 石油エーテル 2 : 8)、表題の生成物を得た (0.03 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (s, 9H), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.81-2.89 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 2H), 7.07 (d, 1H, $J=7.65\text{Hz}$), 7.23 (d, 1H, $J=7.65\text{Hz}$), 7.29-7.43 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, $J=7.65\text{Hz}$)

MS : [M + H]⁺ = 389.45

10

20

30

40

50

【 0 2 0 2 】

実施例 3 0

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

1 - t - (ブトキシカルボニル) - 4 - (プロブ - 2 - イニル) - ピペリジン (化合物 3 0 a)

方法 A :

表題の化合物を、米国特許第 6 , 2 6 5 , 4 3 4 号明細書 (Caldwell et al. , July 2 4 , 2001) に記載される手順に従って合成した。

【 0 2 0 3 】

方法 B :

表題の化合物を、化合物 1 b の代わりに 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - (3 - トリメチルシリルプロブ - 2 - イニル) - ピペリジン (Tatsunori S. et al. Heterocycles 54(2) , 747-755 , 2001) を用いて、化合物 1 c に記載される手順に従って合成した。伝統的な作業手順の後、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (EtOAc - 石油エーテル 0 . 5 : 9 . 5) により、無色の油状物質として表題の生成物を得た。

【 0 2 0 4 】

方法 C :

- 7 8 に冷却した THF (5 m l) 中のトリメチルシリルジアゾメタン (1 . 6 5 m l , 3 . 3 m m o l) の溶液に、BuLi (n - ヘキサン中 2 . 5 N , 1 . 1 4 m l , 2 . 8 6 m m o l) を滴下した。反応混合物を同一温度で 3 0 分間保持した後、THF (2 5 m l) 中に溶解した 1 - Boc - 4 - オキソエチルピペリジン (0 . 5 g , 2 . 2 m m o l) を滴下し、同一温度で 1 時間、攪拌を継続した。反応を自発的に周囲温度にさせた後、塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (EtOAc - 石油エーテル 1 . 5 : 8 . 5) 、表題の生成物を得た (0 . 1 9 g) 。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.17-1.33 (m , 2H) , 1.47 (s , 9H) , 1.60-1.71 (m , 1H) , 1.73-1.82 (m , 2H) , 2.12-2.14 (dd , 1H) , 2.18-2.21 (dd , 2H) , 2.69-2.74 (m , 2H) , 4.12-4.20 (m 2H)

MS : [M + H] ⁺ = 2 2 4 . 4

【 0 2 0 5 】

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

最後の工程で化合物 1 c の代わりに化合物 3 0 a を使用して、実施例 1 の化合物に記載されるように、表題の化合物を得た。石油エーテル - EtOAc 7 : 3 を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーによる精製により、最終生成物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.45-1.88 (m , 11H) , 1.94-2.04 (m , 3H) , 2.44-2.50 (m , 2H) , 2.63 (s , 3H) , 3.07 (m , 2H) , 3.88 (m , 2H) , 7.14-7.19 (m , 1H) , 7.25-7.32 (m , 1H) , 7.61-7.67 (m , 1H)

MS : [M + H] ⁺ = 3 1 5 . 6

【 0 2 0 6 】

実施例 3 1

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン (化合物 3 1 a)

実施例 2 の化合物の代わりに実施例 3 0 の化合物を出発物質として使用し、実施例 3 の化合物に記載される方法に従って表題の化合物を調製した。粗生成物は、さらに精製することなく、次の工程に使用した。

10

20

30

40

50

MS : [M + H]⁺ = 215 . 4

【 0 2 0 7 】

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

化合物 3 1 a (2 4 m g、0 . 1 1 m m o l) および 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (1 9 . 5 m g、0 . 1 2 m m o l) のよく均質化した混合物を、1 2 0 で 4 0 分間、攪拌した。反応粗生成物をフラッシュ・クロマトグラフィー (E t O A c - 石油エーテル 3 : 7) で精製し、表題の生成物を得た (2 0 m g) 。

¹H - N M R (C D C l ₃) : 2.45-2.58 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 3H), 2.48-2.54 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.07 (t, 2H, J = 13.3 Hz), 3.88 (d, 2H, J = 13.3 Hz), 6.70-6.75 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H), 8.31-8.35 (m, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 337 . 39

【 0 2 0 8 】

実施例 3 2

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (4 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 1 c を、2 - ブロモ - 6 - メチルピリジンの代わりに 4 - ヨードピリジンと反応させて、実施例 1 の化合物に記載される通りに表題の化合物を得た。石油エーテル - E t O A c 6 . 5 : 3 . 5 を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーによる精製により、実施例 3 2 の化合物を得た。

¹H - N M R (C D C l ₃) : 2.52-2.57 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 6.79-6.84 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.36-8.39 (m, 1H), 8.48-8.82 (m, 2H)

MS : [M + H]⁺ = 321 . 29

【 0 2 0 9 】

実施例 3 3

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - キノリル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 1 c (5 0 m g、0 . 2 1 m m o l)、3 - ブロモキノリン (0 . 0 3 9 m l、0 . 2 1 m m o l)、ビス - (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリド (5 m g、0 . 0 0 7 m m o l) およびテトラ - ブチルアンモニウムフルオリド (2 1 5 m g、0 . 8 2 m m o l) のよく均質化した混合物を、8 0 で 1 時間、封止した容器内で攪拌した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、E t O A c で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (E t O A c - 石油エーテルの勾配 2 : 8 ~ 4 : 6)、表題の生成物を得た (0 . 5 1 g) 。

¹H - N M R (C D C l ₃) : 2.52-2.58 (m, 2H), 2.79-2.80 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 4H), 5.71 (s, 1H), 6.78-6.84 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.82-7.92 (m, 2H), 8.16-8.21 (m, 1H), 8.36-8.49 (m, 3H), 8.98 (s, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 371 . 38

【 0 2 1 0 】

実施例 3 4

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - モルホリノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 1 c を、3 - ブロモキノリンの代わりに 5 - ヨード - 2 - モルホリノ - ピリジンと反応させて、実施例 3 3 の化合物に記載されるように表題の化合物を得た。石油エーテル - E t O A c 6 : 4 を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーによる精製により、実施例 3 4 の化合物を得た。

¹H - N M R (C D C l ₃) : 2.48-2.52 (m, 2H), 2.71-2.76 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 4H)

, 3.66-3.78 (m, 4H), 3.81-3.92 (m, 4H), 5.62 (s, 1H), 6.68-6.70 (m, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.31-8.38 (m, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 406 . 28

【 0 2 1 1 】

実施例 3 5

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) - プロ
プ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 1 c とのカップリングに、3 - プロモキノリンの代わりに 5 - プロモ - 2 - フルオロピリジンを用いて、実施例 3 3 の化合物に記載されるように表題の化合物を得た。石油エーテル - EtOAc 6 : 4 を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーによる精製により、実施例 3 5 の化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.50-2.54 (m, 2H), 2.74-2.78 (m, 2H), 3.52-3.59 (m, 4H), 5.64 (s, 1H), 6.80-6.84 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.39-8.41 (m, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 339 . 14

【 0 2 1 2 】

実施例 3 6

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - アセチル - 2 - ピリジル) - プロ
プ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 1 c とのカップリングにおいて、3 - プロモキノリンの代わりに 2 - アセチル - 6 - プロモピリジンを用いて、実施例 3 3 の化合物に記載されるとおりに表題の化合物を得た。石油エーテル - EtOAc 6 : 4 を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーによる精製により、表題の化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.53-2.58 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.81-2.86 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 4H), 5.70 (s, 1H), 6.80-6.84 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.18-8.22 (m, 1H), 8.38-8.41 (m, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 363 . 28

【 0 2 1 3 】

実施例 3 7

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - イソプロポキシ - 3 - ピリジル)
- プロプ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 1 c とのカップリングにおいて、3 - プロモキノリンの代わりに 5 - ヨード - 2 - イソプロポキシピリジンを使用して、実施例 3 3 の化合物に記載される通りに表題の化合物を得た。石油エーテル - EtOAc 3 . 5 : 6 . 5 を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーによる精製により、表題の化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.40 (s, 6H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.72-2.77 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 4H), 5.32-5.42 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.37-8.41 (m, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 379 . 30

【 0 2 1 4 】

実施例 3 8

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - メトキシ - 2 - ピリジル) - プロ
プ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

3 - プロモキノリンの代わりに 2 - ヨード - 3 - メトキシピリジンを使用して、実施例 3 3 の化合物に記載される通りに表題の化合物を得た。石油エーテル - EtOAc 1 : 1 を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーによる精製により、実施例 3 8 の化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.50-2.56 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.75 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 8.16-8.19

10

20

30

40

50

(m, 1H), 8.23-8.31 (m, 1H), 8.35-8.41 (m, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 351.24

【0215】

実施例 39

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロプ - 2 - イニル] - ピペリジン

無水トルエン (5 ml) 中のトリフルオロメタンスルホン酸亜鉛 (0.07 g、0.19 mmol) およびトリエチルアミン (0.065 ml、0.47 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、室温で攪拌した。1時間後、国際公開第2005/44267号パンフレットに記載される通りに調製した2 - エチニル - 6 - メチル - ピリジン (0.13 g、1.13 mmol) を加え、15分後、トルエン (1 ml) 中の1 - Boc - 4 - ピペリジンカルボキシアリデヒド (0.2 g、0.938 mmol) の溶液を滴下した。得られた混合物を100 で6時間加熱した。その後、周囲温度まで冷却し、水で希釈して、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて粗生成物を得て、これを、CHCl₃ - MeOH 98 : 2で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (Biotage社製)) で2回精製し、茶色の油状物質として表題の生成物を得た (0.13 g)

10

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.27-1.5 (m, 12H), 1.85-2.01 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.65-2.82 (m, 2H) 4.15-4.31 (m, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H)

20

MS : [M + H]⁺ = 331.6

【0216】

実施例 40

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [1 - ジメチルアミノ - 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロプ - 2 - イニル] - ピペリジン

水 (3 ml) 中、2 - エチニル - 6 - メチル - ピリジン (0.08 g、0.7 mmol)、1 - Boc - 4 - ピペリジンカルボキシアリデヒド (0.1 g、0.47 mmol)、CuI (0.001 g、0.11 mmol) および33 %w/wのジメチルアミン水溶液 (0.077 ml、0.56 mmol) の混合物を、実験用の超音波浴で2時間、超音波処理した。その後、それをEtOAcで抽出し、有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて粗製生物を得、これを、EtOAc - 石油エーテル 1 : 1で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (Biotage社製)) を用いて精製し、表題の生成物を得た (0.11 g)。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.25-1.48 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.65-1.73 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 2H), 2.23-2.40 (br, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.21-3.39 (m, 1H), 4.09-4.21 (m, 2H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 358.6

40

【0217】

実施例 41

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 1 - ピペリジノ - プロプ - 2 - イニル] - ピペリジン

ジメチルアミンの代わりにピペリジンをを用いて、実施例40の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。通常の作業手順の後、粗生成物を、石油エーテル - EtOAc 70 : 30で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (Biotage社製)) を用いて精製し、表題の化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.05-2.11 (m, 20H), 2.35-2.86 (m, 9H), 3.15-3.35 (br, 1

50

H), 4.05-4.21 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 398 . 7

【 0 2 1 8 】

実施例 4 2

1 - フェニル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] -
ピペリジン

脱気した無水トルエン (10 ml) 中、実施例 3 の化合物 (0 . 22 g、1 . 04 mmol)、プロモベンゼン (0 . 17 g、1 . 04 mmol)、炭酸セシウム (0 . 68 g、2 . 1 mmol)、BINAP (0 . 031 g、0 . 05 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0 . 01 mg、0 . 05 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、110 で 12 時間、封止した容器内で加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (EtOAc - 石油エーテル 2 : 8)、表題の生成物を得た (0 . 30 g)。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.40-2.65 (m, 5H), 2.86 (brd, 2H), 3.38 (brd, 4H), 5.63 (s, 1H), 6.8-7.20 (m, 6H), 7.32 (d, 1H, J = 7.65Hz), 7.58 (t, 1H, J = 7.65Hz)

MS : [M + H]⁺ = 289 . 3

【 0 2 1 9 】

実施例 4 3

1 - (2 - シアノフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 -
イニリデン] - ピペリジン

プロモベンゼンの代わりに 2 - プロモベンゾニトリルを使用して、実施例 4 2 の化合物に記載される手順に従って表題の化合物を調製した。フラッシュ・クロマトグラフィー (EtOAc - 石油エーテル 3 : 7) によって精製し、表題の化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.55-2.65 (m, 5H), 2.91 (brd, 2H), 3.25-3.35 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 6.80-7.08 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J = 7.65Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.65Hz), 7.48 (t, 1H, J = 7.65Hz), 7.55-7.65 (m, 2H)

MS : [M + H]⁺ = 314 . 3

【 0 2 2 0 】

実施例 4 4

1 - (4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル)
- プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

プロモベンゼンの代わりに 4 - プロモ - 3 - ニトロアニソールを用いて、実施例 4 2 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し (EtOAc - 石油エーテル 3 : 7) によって精製し、表題の化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.45-2.55 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 5.60 (s, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.24-7.35 (m, 2H) 7.59 (t, 1H, J = 7.65Hz)

MS : [M + H]⁺ = 364 . 3

【 0 2 2 1 】

実施例 4 5

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (5 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ -
2 - イニリデン] - ピペリジン

脱気した無水トリエチルアミン (12 . 6 ml) 中、化合物 2 b (0 . 5 g、2 . 26 mmol)、5 - プロモニコチノニトリル (0 . 511 g、2 . 26 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (80 mg、0 . 05 mmol)、CuI (43 . 1 mg、0 . 1 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、80 で 2 時間、封止した容器内で加熱した。反応混合物を冷却し、セライト上で濾過し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し

10

20

30

40

50

、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィー（EtOAc - 石油エーテル 4 : 96 ~ 30 : 70）で精製し、表題の生成物を得た（0.731g）。

MS : [M + H]⁺ = 324 . 2

【 0 2 2 2 】

実施例 4 6

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

5 - プロモニコチノニトリルの代わりに 5 - プロモ - 2 - シアノピリジンを用いて、実施例 4 5 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。フラッシュ・クロマトグラフィー（EtOAc - 石油エーテル 5 : 95 ~ 40 : 60）によって精製し、表題の生成物を得た。

MS : [M + H]⁺ = 324 . 2

【 0 2 2 3 】

実施例 4 7 および 4 8

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

4 - [3 - (5 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン (化合物 4 7 a)

4 - [3 - (6 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン (化合物 4 8 a)

実施例 2 の化合物の代わりにそれぞれ実施例 4 5 および 4 6 の化合物から開始し、実施例 3 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に使用した。

MS : [M + H]⁺ = 224 . 3

MS : [M + H]⁺ = 224 . 3

【 0 2 2 4 】

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン (化合物 4 7)

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン (化合物 4 8)

1 - プロモ - 2 - ニトロベンゼンの代わりに 2 - プロモ - 3 - ニトロピリジンを使用し、実施例 4 に記載される反応を行なったが、1モル当量の TEA の存在下、N, N - ジメチルアセトアミド中、周囲温度で一晩攪拌した。表題の生成物が容易に合成された。

MS : [M + H]⁺ = 346 . 2

MS : [M + H]⁺ = 346 . 2

【 0 2 2 5 】

実施例 4 9

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾル - 4 - イル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - プロモメチレン - ピペリジン (化合物 4 9 a)

リチウム・ビス - トリメチルシリルアミド（THF 中 1 M、7.38 ml、7.38 mmol）を、プロモメチルトリフェニルホスホニウムブロミド（3.22 g、7.38 mmol）の懸濁液に、窒素雰囲気下、-15 で滴下した。同一温度で攪拌下、15 分後、THF（10 ml）に溶解した N - Boc ピペリドン（1.4 g、7.03 mmol）を加えた。攪拌を維持し、周囲温度で 2 時間後、反応混合物を水および EtOAc でクエンチした。抽出物を合わせて洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、蒸発乾固させた。粗残渣を、フラッシュ・クロマトグラフィー（EtOAc - 石油エーテル 98 : 2）によって

10

20

30

40

50

精製し、表題の生成物を得た (1 . 2 7 g) 。

MS : [M + H] ⁺ = 2 7 6 . 2

【 0 2 2 6 】

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾル - 4 - イル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

DMF (8 m l) 中、テトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (8 1 8 m g 、 2 . 9 3 m m o l) の溶液を、DMF (7 m l) 中の 2 - メチル - 4 - トリメチルシラニルエチニルチアゾール (trimethylsilyl ethynylthiazole) (Yasuyoshi et al., J. Med. Chem., 49, 3, 2006, 1080-1100, 0 . 5 2 g 、 2 . 6 6 m m o l) の溶液に滴下した。攪拌下で 2 時間後、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド (9 3 m g 、 0 . 1 3 m m o l) 、 Cu I (5 1 m g 、 0 . 2 7 m m o l) および脱気した無水トリエチルアミン (1 m l) を、窒素雰囲気下、80 で 2 時間、封止した容器内で加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィー (EtOAc - 石油エーテル 勾配 4 : 9 6 ~ 3 0 : 7 0) で精製し、表題の生成物を得た (0 . 8 4 7 g) 。

MS : [M + H] ⁺ = 3 1 9 . 2

【 0 2 2 7 】

実施例 5 0

4 - [3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾル - 4 - イル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 2 の化合物の代わりに実施例 4 9 の化合物から開始し、実施例 3 に従って表題の生成物を合成した。

MS : [M + H] ⁺ = 2 1 9 . 2

【 0 2 2 8 】

実施例 5 1

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾル - 4 - イル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 4 7 a の代わりに実施例 5 0 の化合物から開始し、実施例 4 7 に従い表題の生成物を合成した。通常の作業手順の後、粗生成物フラッシュ・クロマトグラフィー (EtOAc - 石油エーテル 勾配 8 : 9 2 ~ 4 0 : 6 0) によって精製し、表題の化合物を得た。

MS : [M + H] ⁺ = 3 4 1 . 1

【 0 2 2 9 】

実施例 5 2 ~ 5 8 (表 I I)

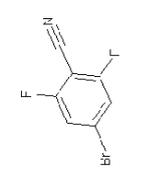
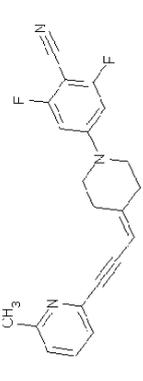
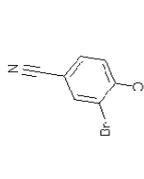
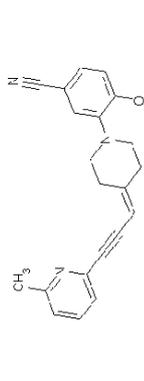
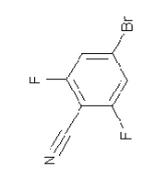
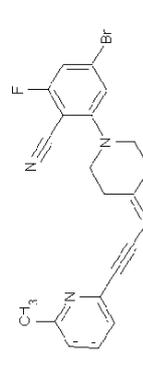
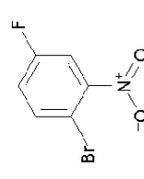
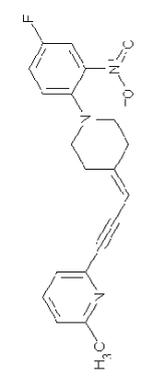
プロモベンゼンの代わりに試薬 B (表 I I) を使用し、実施例 4 2 に記載される手順に従って、これらの化合物を合成した。石油エーテル - EtOAc 勾配 9 5 : 5 ~ 3 0 : 7 0 を用いて溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 H o r i z o n 」 (B i o t a g e 社製)) によって精製を行った。

10

20

30

【表 2 - 1】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
52			1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロフェニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	350.21
53			1-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	344.25
54			1-(5-ブromo-2-シアノ-3-フルオロフェニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	410.01
55			1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	352.25

表II

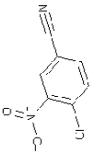
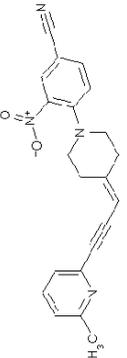
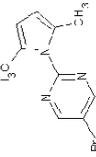
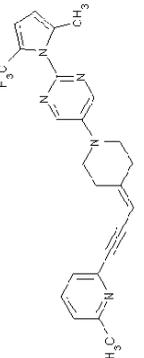
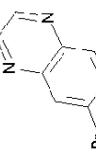
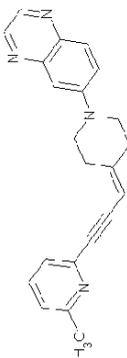
10

20

30

40

【 表 2 - 2 】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
56			1-(4-シアノ-2-ニエチルピロアエニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロブ-2-イニリデン]-ピペリジン	359.16
57			1-[2-(2,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ピリミジニル]-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロブ-2-イニリデン]-ピペリジン	384.2
58			1-(6-キノキサリニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロブ-2-イニリデン]-ピペリジン	341.3

実施例 591 - (2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロパ - 2 - イニリ
デン] - ピペリジン

N - メチルピロリドン中、実施例 3 の化合物 (100 mg、0.47 mmol)、2 - フルオロピリジン (45.5 μ ml、0.52 mmol)、TEA (102 μ l) の溶液を、160 で 20 分間、電子レンジで加熱した。その後、反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィー (EtOAc - 石油エーテル 勾配 7 : 93 ~ 40 : 60) で精製し、表題の生成物を得た (0.02 g)。

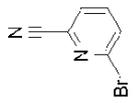
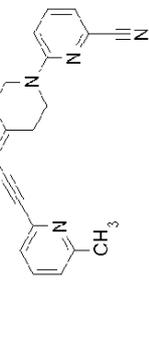
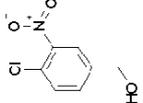
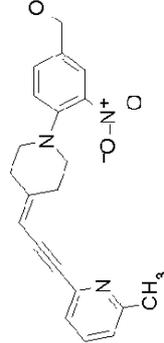
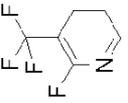
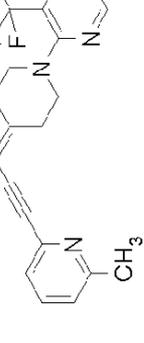
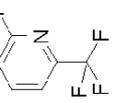
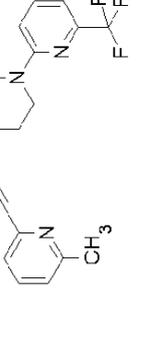
MS : [M + H]⁺ = 290.34

【 0231 】

実施例 60 ~ 65 (表 I I I)

2 - フルオロピリジンの代わりに試薬 B を使用して、実施例 59 に記載される手順に従って、これらの化合物を合成した。石油エーテル - EtOAc 勾配 95 : 5 ~ 30 : 70 を用いて溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 H o r i z o n 」 (B i o t a g e 社製)) によって精製を行った。

【表 3 - 1】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
60			1-(6-シアノ-2-ピリジル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	315.4
61			1-(4-ヒドロキシメチル-2-ニトロフェニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	364.3
62			1-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	358.2
63			1-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	358.2

表III

10

20

30

40

実施例 6 6

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [1 - フルオロ - 3 - フェニル - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [プロモ (フルオロ) メチレン] - ピペリジン (化合物 6 6 a)

50 ml の無水 THF 中、1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - オキソ - ピペリジン (500 mg、2.52 mmol)、トリフェニルホスフィン (808 mg、3.02 mmol) およびトリプロモフルオロメタン (818 mg、3.02 mmol) の溶液に、周囲温度で攪拌下、ジエチル亜鉛 (ヘキサン中 1 M、3.02 ml、3.02 mmol) の溶液を滴下して加えた。2.5 時間後、反応混合物を MeOH (10 ml) でクエンチし、30 分間攪拌し、真空下で蒸発乾固させた。95 : 5 : 0 ~ 90 : 10 の石油エーテル - EtOAc 勾配で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (BiotaGe 社製)) によって精製を行い、表題の化合物を得た (326 mg)。

MS : [M + H]⁺ = 295.16

【 0 2 3 3 】

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [1 - フルオロ - 3 - フェニル - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 2 b の代わりにフェニルアセチレン、および 5 - プロモニコチノニトリルの代わりに化合物 6 6 a を用いて、実施例 4 5 の化合物で報告された方法に従って、表題の生成物を調製した。通常の作業手順から得られる残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーによって精製した (EtOAc - 石油エーテル 勾配 5 : 95 ~ 10 : 90)。

MS : [M + H]⁺ = 316.22

【 0 2 3 4 】

実施例 6 7

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [1 - フルオロ - 3 - フェニル - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

4 - (1 - フルオロ - 3 - フェニル - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (化合物 6 7 a)

実施例 2 の化合物の代わりに実施例 6 6 の化合物から開始して、実施例 3 で報告された方法に従って、表題の生成物を調製した。

MS : [M + H]⁺ = 216.22

【 0 2 3 5 】

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [1 - フルオロ - 3 - フェニル - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 4 7 a を化合物 6 7 a で置き換え、実施例 4 7 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。粗生成物を、フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製した (EtOAc - 石油エーテル 1 : 9)。

MS : [M + H]⁺ = 338.22

【 0 2 3 6 】

実施例 6 8

1 - (2 - メトキシエトキシカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

周囲温度で攪拌した CH₂Cl₂ (1.5 ml) 中の 2 - メトキシエタノール (26.9 μl、0.34 mmol) および炭酸ビス(トリクロロメチル) (37.2 mg、0.125 mmol) の溶液に、1.5 ml の CH₂Cl₂ 中の DEA (139 μl、0.814 mmol) の溶液を、30 分以上かけて滴下した。40 分後、実施例 3 の化合物 (72 mg、0.339 mmol) および 0.8 ml の CH₂Cl₂ 中 70 μl の DEA の溶液を加えた。24 時間後、反応混合物を真空下で蒸発乾固させ、残渣を、7 : 3 ~ 3 : 7 の石油エーテル - EtOAc 勾配で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分

10

20

30

40

50

析(「Horizon」(Biotage社製))を用いて精製し表題の化合物を得た(57mg)。

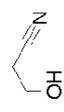
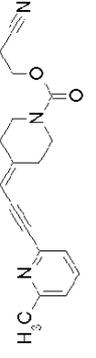
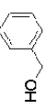
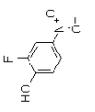
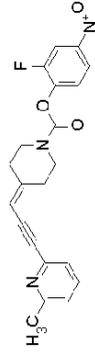
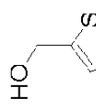
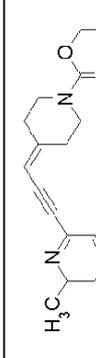
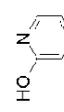
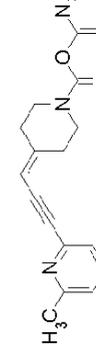
MS: [M+H]⁺ = 315.17

【0237】

実施例69~82(表IV)

2-メトキシエタノールの代わりに試薬B(下記表IV参照;市販されている)を用いて、実施例68に記載される手順に従って、これらの化合物を合成した。100:0~20:80の石油エーテル-EtOAc勾配、または100:0~20:80のCH₂Cl₂-EtOAc勾配で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))によって精製を行った。実施例82の化合物を、さらに、MS-C18 XTerraカラム30x50mmを使用し、重炭酸アンモニウム20mM、pH8の緩衝液-アセトニトリルの勾配で溶出させる、予備的逆相LC-MSクロマトグラフィーで生成した。

【表 4 - 1】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
69			1-(2-シアノエトキシカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロ プ-2-イニリデン]-ピペリジン	310.20
70			1-ベンジロキシカルボニル-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロ プ-2-イニリデン]-ピペリジン	346.09
71			1 (2 フルオロ 4 ニトロ フェノキシカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2 -ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	396.09
72			1-(2-チエニル-メトキシカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)- プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	353.20
73			1-(2-ピリジロキシカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロ プ-2-イニリデン]-ピペリジン	334.12

表IV

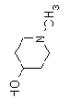
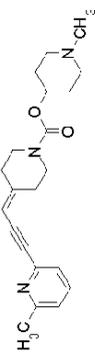
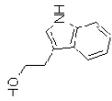
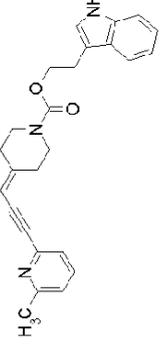
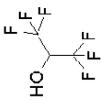
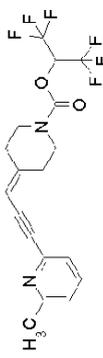
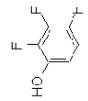
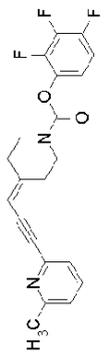
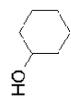
10

20

30

40

【表 4 - 2】

実施例	試薬	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
74			1-(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピ リジル)-プロパン-2-イル]ニリデン]-ピペリジン	354.19
75			1-[2-(1H-インドル-3イル)-エトキシカルボニル]-4-[3-(6-メチル-2 -ピリジル)-プロパン-2-イル]ニリデン]-ピペリジン	400.15
76			1-(2, 2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチル-エトキシカルボニル)-4-[3- (6-メチル-2-ピリジル)-プロパン-2-イル]ニリデン]-ピペリジン	407.08
77			1-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)オキシカルボニル)-4-[3 (6 メチル 2 ピリジ ル)-プロパン-2-イル]ニリデン]-ピペリジン	387.07
78			1-(シクロヘキシルオキシカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロ パン-2-イル]ニリデン]-ピペリジン	339.23

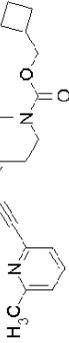
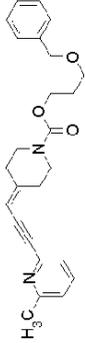
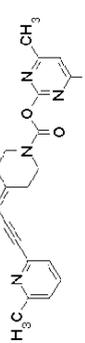
10

20

30

40

【表 4 - 3】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
79			1-(4-メチルフェニル)プロパンアミド-2-ピリジン-2-イル-3-(4-メチルフェニル)ブチン-1-イル	325.17
80			1-(5-プロモ-2-ピリジノキシカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジノキシカルボニル)-2-イニリデン]ピペリジン	414.00
81			1-(3-フェノキシプロポキシカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジノキシカルボニル)-2-イニリデン]ピペリジン	405.19
82			1-(4,6-ジメチル-2-ピリジノキシカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジノキシカルボニル)-2-イニリデン]ピペリジン	363.15

実施例 8 31 - (N - メチル - N - フェニルカルバモイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジ
ル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

周囲温度で攪拌した CH_2Cl_2 (1 ml) 中の炭酸ビス(トリクロロメチル) (43 . 6 mg、0 . 147 mmol) の溶液に、1 . 5 ml の CH_2Cl_2 中、N - メチルアニリン (48 . 2 μl 、0 . 445 mmol) および DEA (168 μl 、0 . 98 mmol) の溶液を、30 分以上かけて滴下して加えた。40 分後、2 ml の CH_2Cl_2 中、実施例 3 の化合物 (94 . 4 mg、0 . 445 mmol) および 168 μl の DEA の溶液を加えた。24 時間後、反応混合物を真空下で蒸発乾固させ、水を加えて、EtOAc で抽出した。抽出液から得られた残渣を、4 : 6 ~ 2 : 8 の石油エーテル - EtOAc 勾配で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」 (B i o t a g e 社製)) を用いて精製し、表題の化合物を得た (123 mg) 。

10

MS : [M + H] ⁺ = 346 . 22

【 0 2 3 9 】

実施例 8 4 ~ 9 1 (表 V)

N - メチルアニリンの代わりに試薬 B (下記表 V 参照 ; 市販されている) を用いて、実施例 8 3 に記載される手順に従って、これらの化合物を合成した。100 : 0 ~ 20 : 80 の石油エーテル - EtOAc 勾配または 100 : 0 ~ 20 : 80 の CH_2Cl_2 - EtOAc 勾配で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」 (B i o t a g e 社製)) によって精製を行った。

20

【表 5 - 1】

実施例	試薬B	構造	化合物名	I.C-MIS (M/Z)
84			1-(N,N-ジエチルカルバモイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)]-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	312.23
85			1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)]-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	284.25
86			1-(N-メチル-N-3-ニトロフェニルカルバモイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)]-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	391.2
87			1-(N-メチル-N-3-アミノプロピルカルバモイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)]-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	326.22

表V

10

20

30

40

【表 5 - 2】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC MS (M/Z)
88			1-[N-メチル-N-(t-ブチル)カルバモイル]-4-[3-(6-メチル-2-ピリジリル)]-プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	326.22
89			1-(N-メチル-N-エチルカルバモイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジリル)]-プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	298.17
90			1-[N-メチル-N-(1-フェニルエチル)-カルバモイル]-4-[3-(6-メチル-2-ピリジリル)]-プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	374.2
91			1-(N-エチル-N-イソプロピルカルバモイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジリル)]-プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	326.29

実施例 9 21 - (p - トリルスルホニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

5 ml の CHCl_3 中、実施例 3 の化合物 (60 mg、0.283 mmol)、p - トルエンスルホニルクロリド (80.9 mg、0.425 mmol) および TEA (0.425 mmol) の溶液を、周囲温度で 1 時間攪拌した。クロホルム溶液を 0.1 N の NaOH、水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させた。フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し (EtOAc - 石油エーテル 1 : 1)、7 mg の表題の生成物を得た。

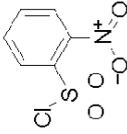
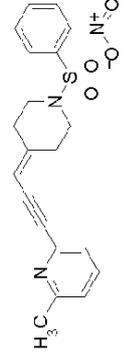
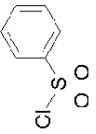
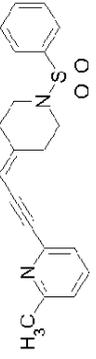
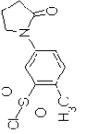
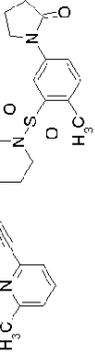
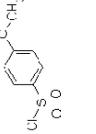
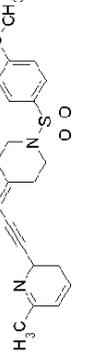
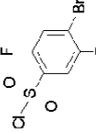
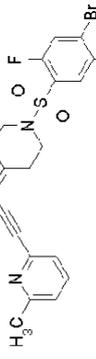
MS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 367.13$

【 0 2 4 1 】

実施例 9 3 ~ 1 1 5 (表 V I)

p - トルエンスルホニルクロリドの代わりに試薬 B (下記表 V I 参照 ; 市販されている) を用いて、実施例 9 2 に記載される手順に従って、これらの化合物を合成した。石油エーテル - EtOAc で溶出する、フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製を行った。

【表 6 - 1】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
93			1-(2-ニトロフェニルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロ プ-2-イニリデン]-ピペリジン	398.10
94			1-フェニルスルホニル-4-[3-(6-メチル-2-ピリジン)-プロプ-2-イニ リデン]-ピペリジン	353.20
95			1-[5-(2-オキソ-1-ピロリジン)-2-メチル-フェニルスルホニル]-4 -[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	450.17
96			1-(4-メトキシフェニルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロ プ-2-イニリデン]-ピペリジン	383.15
97			1-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニルスルホニル)-4-[3-(6-メチル- 2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	468.99

表VI

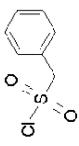
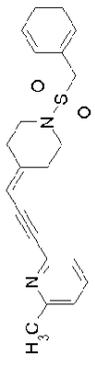
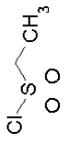
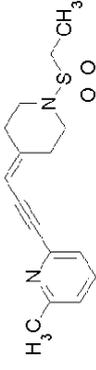
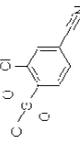
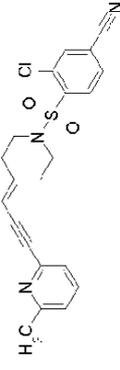
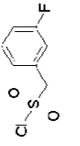
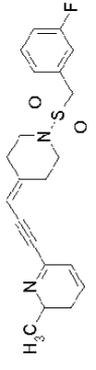
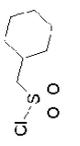
10

20

30

40

【表 6 - 2】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC MS (M/Z)
98			1-ベンジルスルホニル-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	353.20
99			1-エチルスルホニル-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	305.22
100			1-(2-クロロ-4-シアノフェニルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	412.04
101			1-(3-フルオロベンジルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	385.18
102			1-シクロヘキシルメチルスルホニル-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	373.28

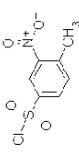
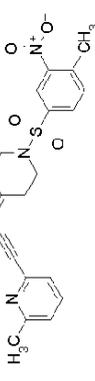
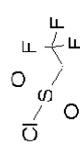
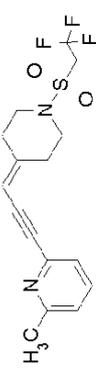
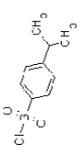
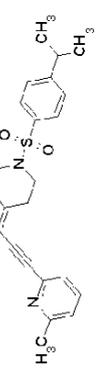
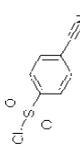
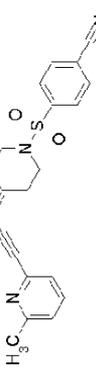
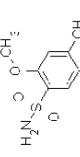
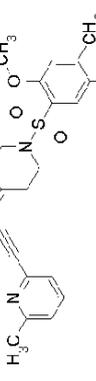
10

20

30

40

【表 6 - 3】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC MS (M/Z)
103			1-(4-メチル-3-ニトロフェニルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	412.11
104			1-(2,2,2-トリフルオロエチルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロパ-2-イニリデン]ピペリジン	359.23
105			1-(4-イソプロピルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	395.18
106			1-(4-シアノフェニルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	378.18
107			1-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	431.07

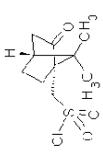
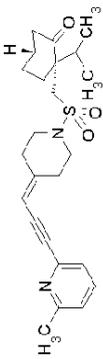
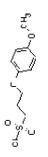
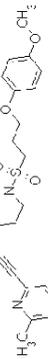
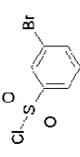
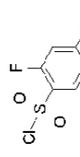
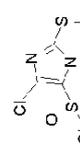
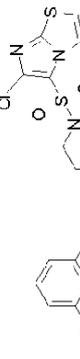
10

20

30

40

【表 6 - 4】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
108			1-(7,7-ジメチル-2-オキソ-ビシクロ[2,2,1]ヘプチ-1-イルメチルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	427.15
109			1-[3-(4-メトキシフェニル)-プロピルスルホニル]-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	441.14
110			1-(3-ブロモフェニルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	433.03
111			1-(4-ブromo-2-フルオロフェニルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	451.99
112			1 (6 クロロ イミダゾ[2,1 b]チアゾル 5 イルスルホニル) 4 [3 (6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	433.03

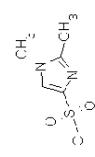
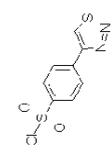
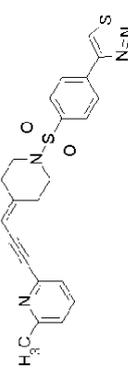
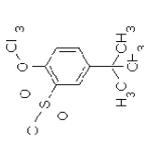
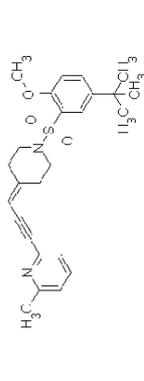
10

20

30

40

【 表 6 - 5 】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
113			1-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾル-4-イルスルホニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジン)-プロポ-2-イニリデン]-ビベリジン	371.19
114			1-[4-(1,2,3-チアジアゾル-4-イル)-フェニルスルホニル]-4-[3-(6-メチル-2-ピリジン)-プロポ-2-イニリデン]-ビベリジン	437.09
115			1 [5 (t ブチル) 2 tert-ブチルフェニルスルホニル] 4 [3 (6 メチル 2-ピリジン)-プロポ-2-イニリデン]-ビベリジン	439.12

実施例 1 1 61 - (2 - ニトロベンゾイル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロパ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

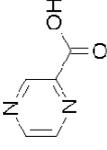
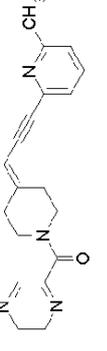
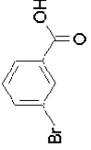
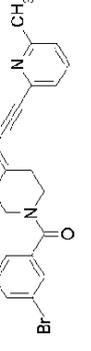
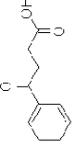
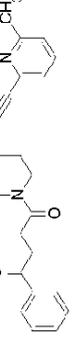
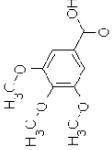
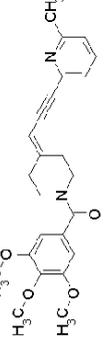
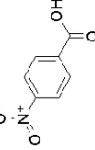
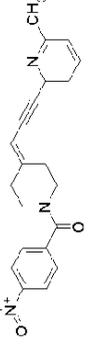
0 ~ 5 で攪拌した、 CH_2Cl_2 (2 ml) および DMF (0 . 5 ml) 中、2 - ニトロ安息香酸 (42 . 6 mg、0 . 25 mmol) の溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (50 mg、0 . 322 mmol) を加え、30 分後、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド (62 mg、0 . 323 mmol) を加えた。その後、実施例 3 の化合物 (53 mg、0 . 25 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、同一温度で一晩保持した。水および 1 N の NaOH で希釈した後、有機層を分離し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させた。フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し (CHCl_3 - 1 . 4 N の MeOH / NH_3 100 : 0 . 1)、表題の化合物を得た (82 mg)。

【 0 2 4 3 】

実施例 1 1 7 ~ 1 6 2 (表 V I I)

2 - ニトロ安息香酸の代わりに、試薬 B (下記表 V I I 参照 ; 市販されている) を用いて、実施例 1 1 6 に記載される手順に従って、これらの化合物を合成した。100 : 0 ~ 20 : 80 の石油エーテル - EtOAc 勾配または 100 : 0 ~ 20 : 80 の CH_2Cl_2 - EtOAc で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」 (B i o t a g e 社製)) によって精製を行った。

【表 7 - 1】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
117			1-(2-ピロジニルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	319.15
118			1-(3-プロモベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	395.04
119			1-(4-フェニル-4-オキソプロピル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	373.22
120			1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	407.15
121			1-(4-ニトロベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	362.24

表VII

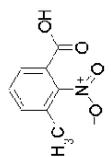
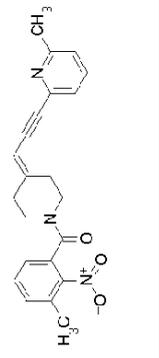
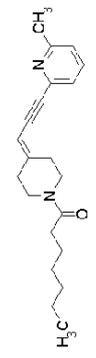
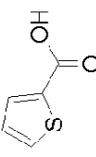
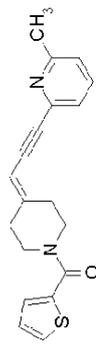
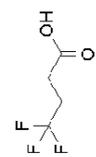
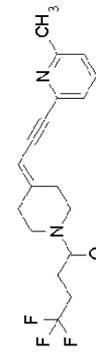
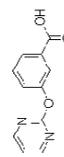
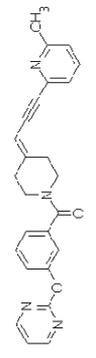
10

20

30

40

【表 7 - 2】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
122			1-(3-メチル-2-ニトロベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)]- プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	376.23
123			1-ヘプタノイル-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)]-プロプ-2-イニリデン]- ピペリジン	325.38
124			1-(2-チエニルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)]-プロプ-2- イニリデン]-ピペリジン	323.14
125			1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)]-プロ プ-2-イニリデン]-ピペリジン	337.27
126			1-[3-(2-ピリジニルオキシ)-ベンゾイル]-4-[3-(6-メチル-2-ピリ ジル)]-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	411.13

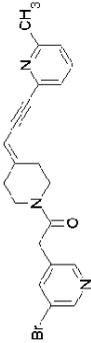
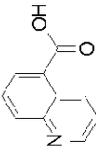
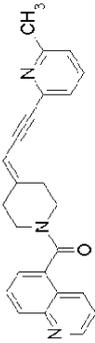
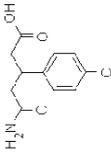
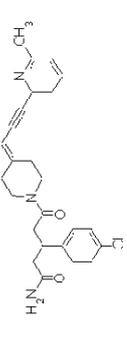
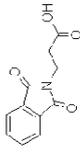
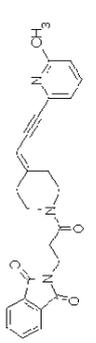
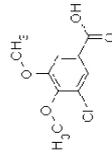
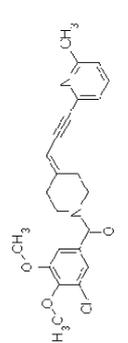
10

20

30

40

【表 7 - 3】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
127			1-(5-プロポニ-3-ピリジルアセチル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	412.04
128			1-(5-キノリルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	368.18
129			1 [5 アミノ 5 オキソ 3 (4 クロロフェニル) ペンタノイル] 4 [3 (6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	436.04
130			1-(3-フタルイルイミドプロピオニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジン)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	414.41
131			1-(3-クロロ-4,5-ジメチルベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジン)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	411.2

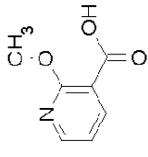
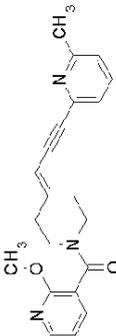
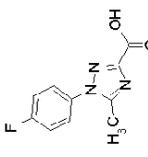
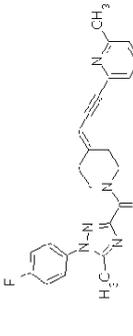
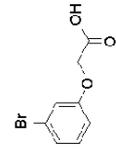
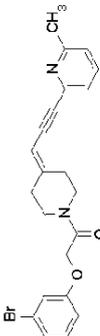
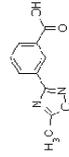
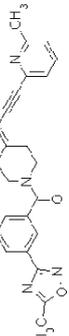
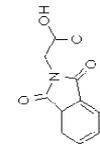
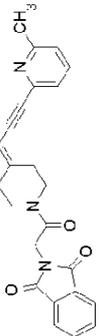
10

20

30

40

【表 7 - 4】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
132			1-(2-メトキシ-3-ピリジルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロパ-2-イニリデン]ピペリジン	348.18
133			1-[5-メチル-1-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イルカルボニル]-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロパ-2-イニリデン]ピペリジン	416.24
134			1-(3-ブロモフェノキシメチル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロパ-2-イニリデン]ピペリジン	424.98
135			1-[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロパ-2-イニリデン]ピペリジン]	399.17
136			1-4-メチル-2-ピリジル)プロパ-2-イニリデン]ピペリジン]	400.08

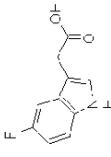
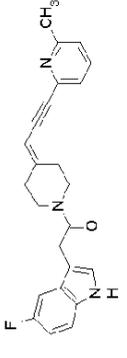
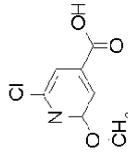
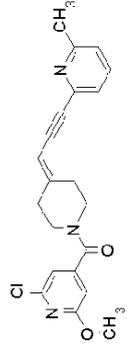
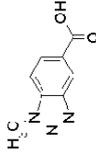
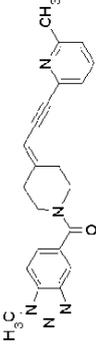
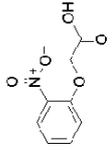
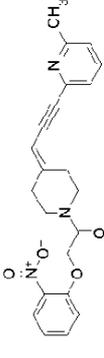
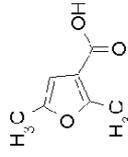
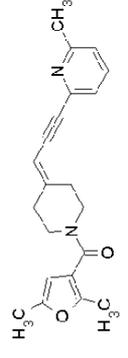
10

20

30

40

【 表 7 - 5 】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
137			1-(5-フルオロ-1H-イミダゾール3-イルアセチル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパン-2-イルエニル]ピペリジン	388.05
138			1-(2-クロロ-6-メトキシ-4-ピリジルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパン-2-イルエニル]ピペリジン	382.24
139			1-(1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾル-5-イルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパン-2-イルエニル]ピペリジン	372.17
140			1-(2-エトキシフェニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパン-2-イルエニル]ピペリジン	392.25
141			1-(2,5-ジメチル-3-フリルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパン-2-イルエニル]ピペリジン	335.17

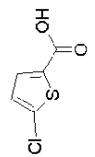
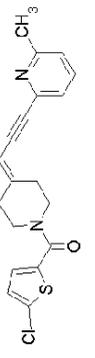
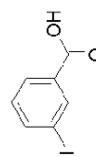
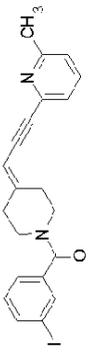
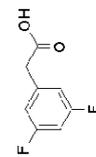
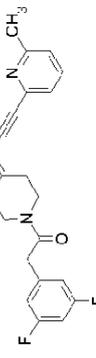
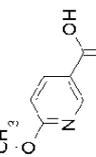
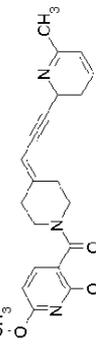
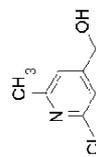
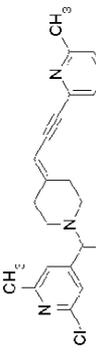
10

20

30

40

【表 7 - 6】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
142			1-(5-クロロ-2-チエニルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパン-2-イル]ピリジン	357.06
143			1-(3-ヨードベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパン-2-イル]ピリジン	443.12
144			1-(3,5-ジフルオロプロフェニルアセチル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパン-2-イル]ピリジン	367.23
145			1-(2,6-ジメキシ-3-ピリジルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパン-2-イル]ピリジン	378.07
146			1-(2-クロロ-6-メチル-4-ピリジルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパン-2-イル]ピリジン	366.35

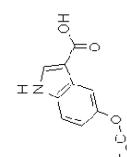
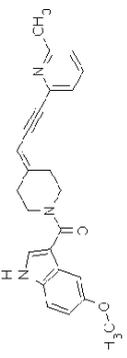
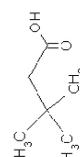
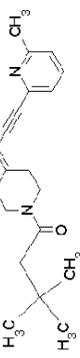
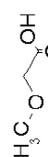
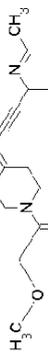
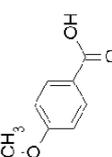
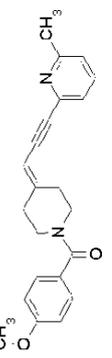
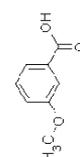
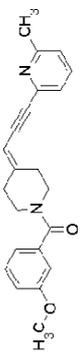
10

20

30

40

【表 7 - 7】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
147			1-(5-メトキシ-1H-インドル-3-イルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	386.2
148			1-(3,3-ジメチルプロピル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]ピペリジン	311.2
149			1-メトキシアセチル-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	285.2
150			1-(4-メトキシベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	347.1
151			1-(3-メトキシベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	347.18

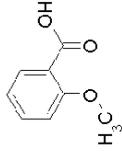
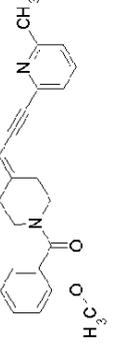
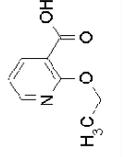
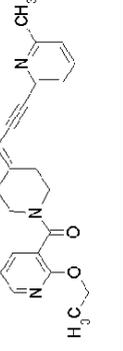
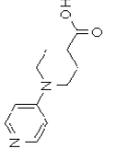
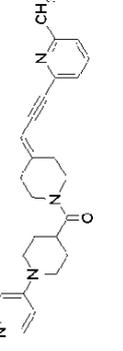
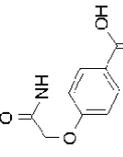
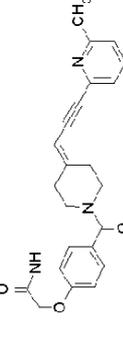
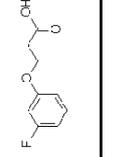
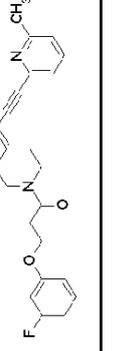
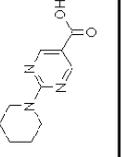
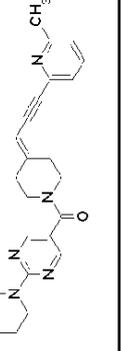
10

20

30

40

【 表 7 - 8 】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
152			1-(2-メトキシベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	347
153			1-(2-メトキシ-3-ピリジルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	362
154			1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニルカルボニル]-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	401
155			1-[3(4H)-オキソ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルカルボニル]-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	388
156			1-[3-(3-フルオロフェキシ)-プロピオニル]-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	379.45
157			1-(2-ピペリジノ-5-ピリジニルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	402.09

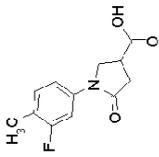
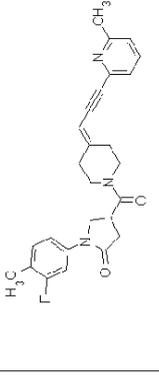
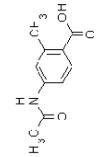
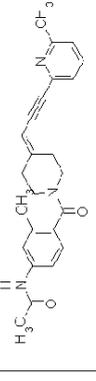
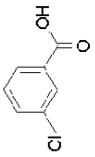
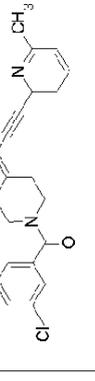
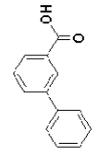
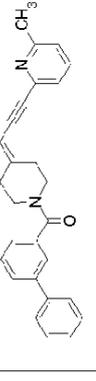
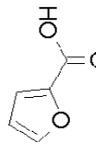
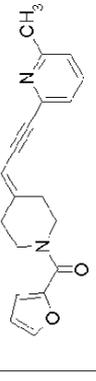
10

20

30

40

【表 7 - 9】

実施例	試薬D	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
158			1-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-オキソ-ピロリジン-4-イル]エチルチオール	432.2
159			1-(4-アセトアミド-2-メチルベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イル]ピペリジン	388.17
160			1-(3-クロロベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イル]ピペリジン	351.22
161			1-(3-フェニルベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イル]ピペリジン	393.15
162			1-(2-フロロイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イル]ピペリジン	307.33

実施例 1631 - フェニルアセチル - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロパ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

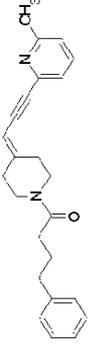
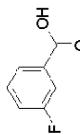
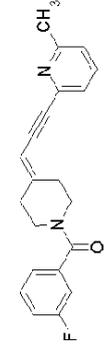
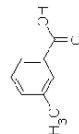
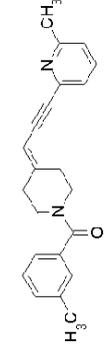
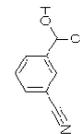
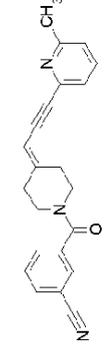
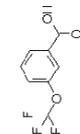
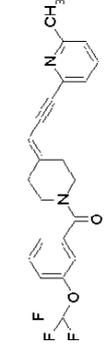
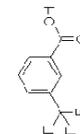
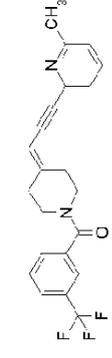
周囲温度で穏やかに攪拌した、10 ml の CH_2Cl_2 中、フェニル酢酸 (61.5 mg、0.452 mmol) の溶液に、PS - カルボジイミド 1.25 mmol / g (480 mg、0.6 mmol) を加えた。20 分後、実施例 3 の化合物 (64 mg、0.301 mmol) を加えた。非常にゆっくりとした攪拌を一晩維持した。ろ過後、 CH_2Cl_2 で樹脂を洗浄し、蒸発させて粗生成物を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (CHCl_3 - 1.4 N の $\text{MeOH} / \text{NH}_3$ 100 : 0.2)、表題の生成物を得た (80 mg)。

【 0245 】

実施例 164 ~ 189 (表 VII I)

フェニル酢酸の代わりに試薬 B (下記表 VII I 参照 ; 市販されている) を用いて、実施例 163 に記載される手順に従って、これらの化合物を合成した。100 : 0 ~ 20 : 80 の石油エーテル - EtOAc 勾配または 100 : 0 ~ 20 : 80 の CH_2Cl_2 - EtOAc で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (Biotage 社製)) によって精製を行った。

【表 8 - 1】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
164			1-(4-フェニルプロパリン)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	359.27
165			1-(3-フルオロベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	335.31
166			1-(3-メチルベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	331.42
167			1 (3 シアノベンゾイル) 4 [3 (6 メチル-2-ピリジン)-プロポ-2-イニリデン] ピペリジン	342.28
168			1-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	401.41
169			1-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	385.05

表VIII

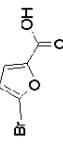
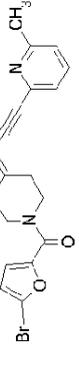
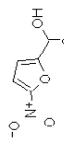
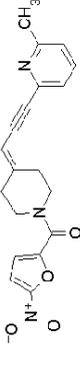
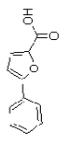
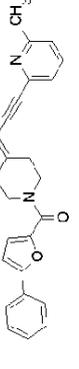
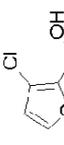
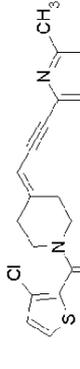
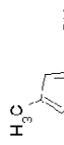
10

20

30

40

【表 8 - 2】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
170			1-(5-ブロモ-2-フロイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)]-2-ピロゾル-2-イ ニリデン]-ピペリジン	386.14
171			1-(5-ニトロ-2-フロイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)]-2-ピロゾル-2-イ ニリデン]-ピペリジン	352.19
172			1-(5-フェニル-2-フロイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)]-2-ピロゾル-2- イニリデン]-ピペリジン	383.24
173			1-(3-クロロ-2-チエニルカルボニル)-4 [3 (6 メチル 2 ピリジル) プ ロゾル-2-イニリデン]-ピペリジン	357.09
174			1-(4-メチル-2-チエニルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)]-2-ピ ロゾル-2-イニリデン]-ピペリジン	337.16

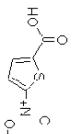
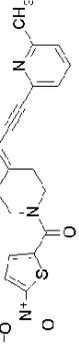
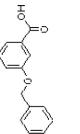
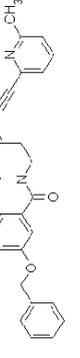
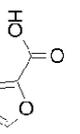
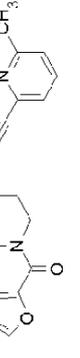
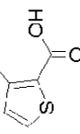
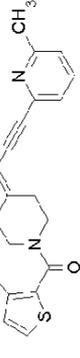
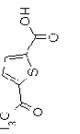
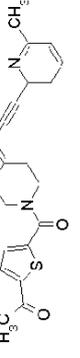
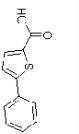
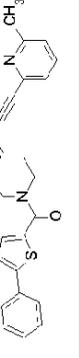
10

20

30

40

【表 8 - 4】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
181			1-(5-ヒドロキシ-2-チエニルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	368.25
182			1-ベンジルオキシペンゾイル-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	422.04
183			1-(3-メチル-2-フロイル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	321.06
184			1-(3-エトキシ-2-チエニルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	367.18
185			1-(5-アセチル-2-チエニルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	365.22
186			1-(5-フェニル-2-チエニルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	399.31

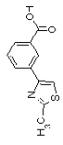
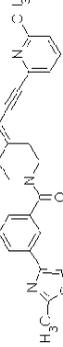
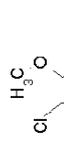
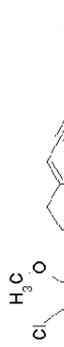
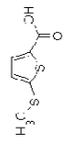
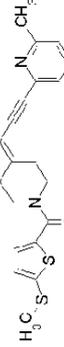
10

20

30

40

【 表 8 - 5 】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
187			1-[3-(2-メチル-1,3-チアゾル-4-イル)-4-イル]-ベンゾイル]-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	414.21
188			1-(5-クロム-4-メトキシ-3-チエニルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	387.4
189			1-(5-メチルチオ-2-チエニルカルボニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	369.25

10

20

30

40

実施例 1901 - (3 - クロロ - 4 - メチル - 2 - チエニルカルボニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

周囲温度で攪拌した、 CH_2Cl_2 (8 ml) 中の実施例 3 の化合物 (64 mg、0.301 mmol) および TEA (70 μl) の溶液に、2 ml の CH_2Cl_2 中、3 - クロロ - 4 - メチルチエニルクロリド (66.6 mg、0.331 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で 6 時間攪拌した。水および 1 N の NaOH で希釈した後、有機層を分離し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させた。フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し (CHCl_3)、表題の化合物を得た (112 mg)。

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 371.86$

【0247】

同一の方法により、適切な市販の酸塩化物を使用して、以下の化合物を得た：

実施例 1911 - [3 - (1,3 - チアゾル - 2 - イル) - ベンゾイル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 400.70$

【0248】

実施例 1921 - [3 - (2 - ピリミジニル) - ベンゾイル] - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 395.51$

【0249】

実施例 1931 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (4 - オキソ - ペンチ - 2 - イニリデン) - ピペリジン

無水 THF (5 ml) 中、化合物 1c (52 mg、0.213 mmol)、塩化アセチル (46 μl 、0.647 mmol)、ビス(トリフェニル)パラジウム (II) ジクロリド (4.49 mg、0.0064 mmol) およびヨウ化銅 (I) (1.62 mg、0.085 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (85 μl 、0.61 mmol) を加え、60 で 5 時間、密閉容器内で反応混合物を攪拌し、周囲温度まで冷却し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。抽出液を合わせて、0.1 N の NaOH、水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させた。フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し (EtOAc - 石油エーテル 25 : 75)、17.5 mg の表題の生成物を得た。

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 286.10$

【0250】

実施例 194 ~ 198 (表 IX)

塩化アセチルの代わりに試薬 B (下記表 IX 参照；市販されている) を用いて、実施例 193 に記載される手順に従って、これらの化合物を合成した。100 : 0 ~ 20 : 80 の石油エーテル - EtOAc 勾配または 100 : 0 ~ 20 : 80 の CH_2Cl_2 - EtOAc で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biotage 社製)) によって精製を行った。

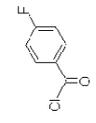
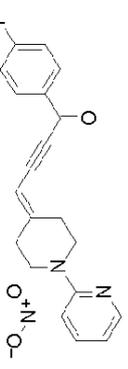
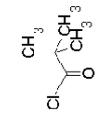
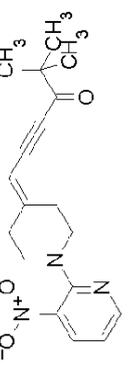
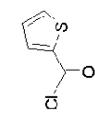
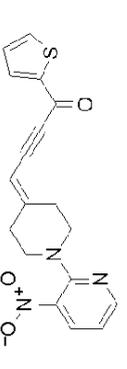
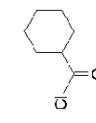
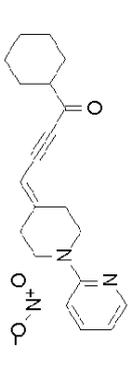
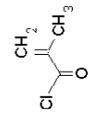
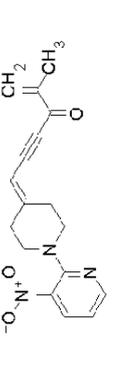
10

20

30

40

【表9】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
194			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキシ-ブチ-2-イニリデン]-ピペリジン	366.15
195			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(5,5-ジメチル-4-オキシ-ヘキシ-2-イニリデン)-ピペリジン	328.24
196			1-(3-ニトロ-2-ピリジン)-4-[4-(2-チエニル)-4-オキシ-ブチ-2-イニリデン]-ピペリジン	354.19
197			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(4-シクロヘキシル-4-オキシ-ブチ-2-イニリデン)-ピペリジン	354.26
198			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(5-メチル-4-オキシ-ヘキサ-5-エン-2-イニリデン)-ピペリジン	312.23

表IX

10

20

30

40

実施例 1991 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - プロパ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

脱気した無水トリエチルアミン (3 ml) 中、化合物 1 c (50 mg、0.206 mmol)、4 - プロモ - 2, 6 - ジフルオロアニソール (45.9 ml、0.206 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (7.23 mg、0.012 mmol)、CuI (3.92 mg、0.206 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、80 °C で 2 時間、封止した容器内で加熱した。反応混合物を冷却し、セライト上で濾過し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (EtOAc - 石油エーテル 10 : 90)、表題の生成物を得た (22 mg)。

MS : [M + H]⁺ = 386.52

【0252】

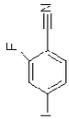
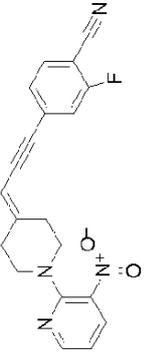
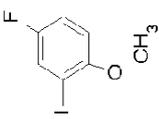
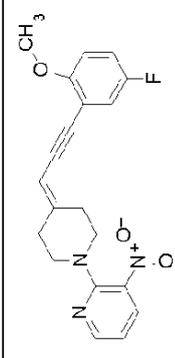
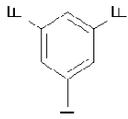
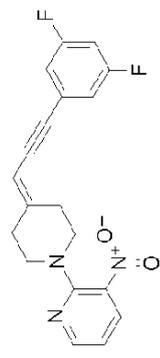
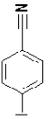
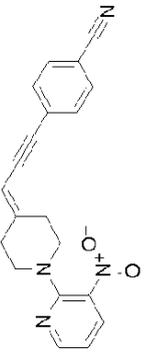
実施例 200 ~ 215 (表 X)

4 - プロモ - 2, 6 - ジフルオロアニソールの代わりに試薬 B (下記表 X 参照 ; 市販されている) を用いて、実施例 199 に記載される手順に従って、これらの化合物を合成した。100 : 0 ~ 20 : 80 の石油エーテル - EtOAc 勾配で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biotage 社製)) によって精製を行った。

10

20

【表 10 - 1】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
200			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	363.3
201			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(5-フルオロ-2-メキシアニル)-プロポ 2 イニリデン]-ピペリジン	368.4
202			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	356.3
203			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(4-シアノフェニル)-プロポ-2-イニリデン]-ピペリジン	345.4

表X

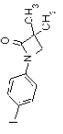
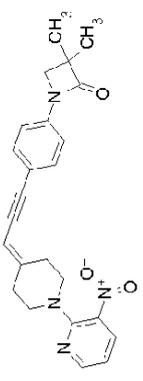
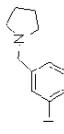
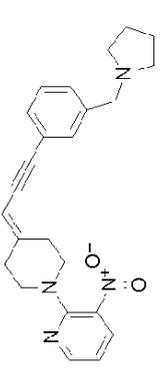
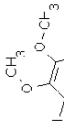
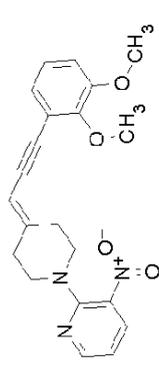
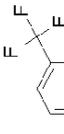
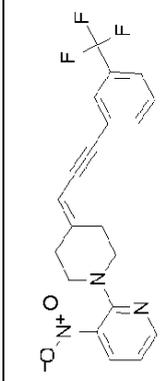
10

20

30

40

【表 10 - 2】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
204			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-[4-(3,3-ジメチル-2-オキソ-1-アゼチジン)-フェニル]-プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	417.5
205			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-[4-(1-ピロリジニルメチル)-フェニル]-プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	403.5
206			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(2,3-ジメチキソフェニル)-プロパ-2-イニリデン]-ピペリジン	380.4
207			1 (3 ニトロ 2 ピリジル) 4 [3 (3 トリフルオロメチルフェニル) プロ プ 2 イニリデン]-ピペリジン	388.3

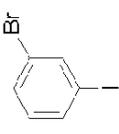
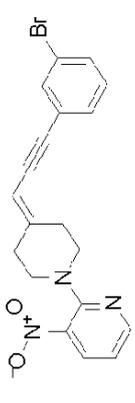
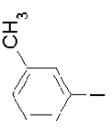
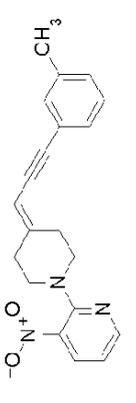
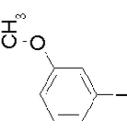
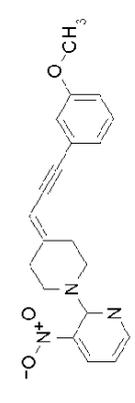
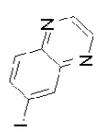
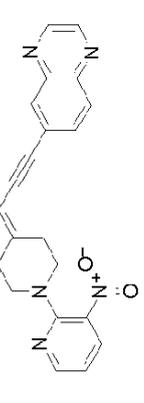
10

20

30

40

【表 10 - 3】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
208			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(3-ブロモフェニル)-プロプ-2-イニ リデン]-ピペリジン	399.3
209			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(3-メチルフェニル)-プロプ-2-イニ リデン]-ピペリジン	334.4
210			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(3-メトキシフェニル)-プロプ-2-イ ニリデン]-ピペリジン	350.4
211			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリ リデン)-プロプ-2-イニ リデン]-ピペリジン	372.4

10

20

30

40

【表 10 - 4】

実施例	試薬D	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)
212			1-(3-ニトロ-2-ピリジリル)-4-[3-(3-シアノメチルフェニル)-プロポ-2-イニ イリデン] ピペリジン	359.4
213			1-(3-ニトロ-2-ピリジリル)-4-[3-(3-ニトロフェニル)-プロポ-2-イニ リデン]-ピペリジン	365.4
214			1-(3-ニトロ-2-ピリジリル)-4-[3-(3-シアノフェニル)-プロポ-2-イニ リデン]-ピペリジン	345.4
215			1-(3-ニトロ-2-ピリジリル)-4-[3-(3-クロロフェニル)-プロポ-2-イニ リデン]-ピペリジン	354.8

10

20

30

40

実施例 2 1 61 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - フェニル - プロプ - 2 - イニル] - ピペリジン

工程の最後に、化合物 1 c の代わりに化合物 3 0 a、および 2 - ブロモ - 6 - メチルピペリジンの代わりにヨードベンゼンを使用して、実施例 1 の化合物に記載されるように表題の化合物を得た。粗生成物を、石油エーテル - E t O A c 6 : 4 で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 H o r i z o n 」 (B i o t a g e 社製)) を用いて精製し、茶色がかった油状物質として表題の生成物を得た。

M S : [M + H] ⁺ = 3 0 0 . 3 2

【 0 2 5 4 】

10

実施例 2 1 71 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - (ヘプチ - 2 - イニリデン) - ピペリジン

パラジウム テトラキス (トリフェニルホスフィン) (2 1 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l)、ブチルアミン (2 . 5 m l) および化合物 4 9 a (2 0 0 m g 、 0 . 7 2 4 m m o l) の混合物を、室温で 4 5 分間攪拌した。次いでヨウ化銅 (1 0 . 3 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を加え、続いてヘキシ - 1 - イン (4 1 . 6 μ l 、 0 . 3 6 2 m m o l) を加えた。溶液を、色が深い青色に変化するまで、7 0 ° で 3 ~ 5 時間、加熱した。塩化アンモニウムで反応をクエンチし、ジエチルエーテルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、乾燥するまで濃縮し、分取用の H P L C - M S によって精製し、表題の生成物を得た (7 8 m g)。

M S : [M + H] ⁺ = 2 7 8 . 4

【 0 2 5 5 】

20

実施例 2 1 8 ~ 2 2 6

市販の出発物質を用いて、下記 (方法 A または方法 B、表 X I) に記載される手順に従って、これらの化合物を合成した。石油エーテル - E t O A c 勾配 1 0 0 : 0 ~ 2 0 : 8 0 で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 H o r i z o n 」 (B i o t a g e 社製)) によって、または古典的なフラッシュ・クロマトグラフィー (石油エーテル - E t O A c 混合液) によって、精製を行った。

【 0 2 5 6 】

方法 A :

化合物 1 c (3 6 m g 、 0 . 1 4 8 m m o l)、試薬 B (0 . 2 9 6 m m o l)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド (3 . 6 0 m g 、 0 . 0 0 5 1 m m o l) およびテトラブチルアンモニウムフルオリド (1 5 5 m g 、 0 . 5 9 3 m m o l) の混合物を、封止した容器内で、8 0 ° に加熱し、熔融混合物を 8 0 ° で 1 . 5 時間攪拌し、周囲温度まで冷却し、E t O A c ですすいだ。E t O A c 溶液を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させた。フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し (E t O A c - E T P 1 5 : 8 5)、表題の生成物を得た。

【 0 2 5 7 】

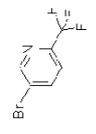
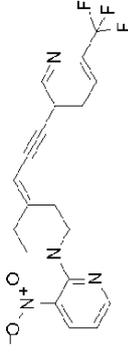
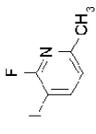
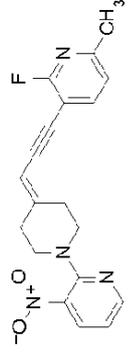
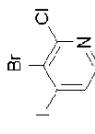
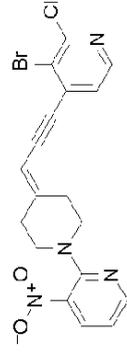
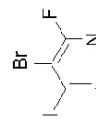
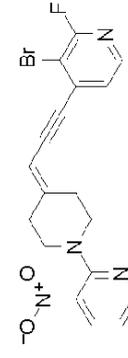
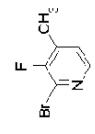
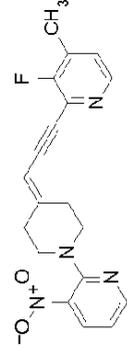
方法 B :

トリエチルアミン (4 m l) 中、化合物 1 c (2 3 m g 、 0 . 9 4 6 m m o l)、試薬 B (0 . 2 5 3 m m o l)、テトラキス (トリフェニルホスフィン)) パラジウム (0) (8 m g 、 0 . 0 0 6 9 m m o l) およびヨウ化銅 (I) (2 m g 、 0 . 0 1 0 5 m m o l) の溶液を、封止した容器内で、9 0 ° で 2 時間攪拌し、周囲温度まで冷却し、水に注ぎ、E t O A c で抽出した。E t O A c 溶液を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させた。フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し (E t O A c - E T P 2 : 8)、表題の生成物を得た。

40

【表 1 1 - 1】

表XI

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)	方法
218			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(6-トリフルオロメチル-3-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	389.10	A
219			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(2-フルオロ-6-メチル-3-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	353.14	B
220			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(3-ブromo-2-クロロ-4-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン	434.99	B
221			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(3-(3-ブromo-2-フルオロ-4-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン)-ピペリジン	418.97	B
222			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン)-ピペリジン	353.14	A

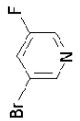
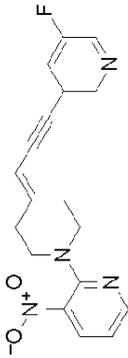
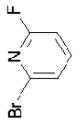
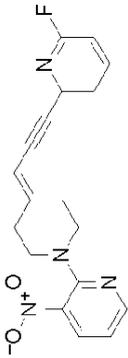
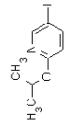
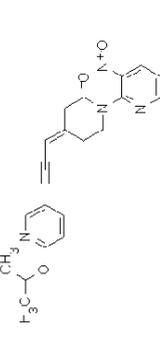
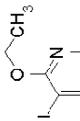
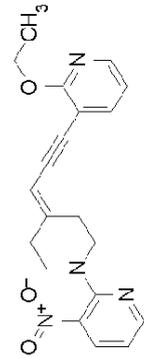
10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

実施例	試薬B	構造	化合物名	LC-MS (M/Z)	方法
223			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(5-ピリロロ-3-ピリジル)-プロプ-2-イルピリジン]-ピペリジン	339.16	A
224			1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(6-ピリロロ-2-ピリジル)-プロプ-2-イルピリジン]-ピペリジン	339.16	A
225			1 (3 ニトロ 2 ピリジル) 4 [3-(6-イソプロピル-3-ピリジル)-プロプ-2-イルピリジン]-ピペリジン	379.23	B
226			1-(3-ニトロ-2-ピリジン)-4-[3-(2-エトキシ-3-ピリジル)-プロプ-2-イルピリジン]-ピペリジン	365.11	B

10

20

30

40

実施例 2 2 71 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

NMPをN, N - ジメチルアセトアミドに置き換え、2 - フルオロピリジンを2 - ブロモ - 5 - ニトロピリジンに置き換えて、実施例 5 9 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。CHCl₃ - 1 . 4 N MeOH NH₃ 100 : 0 . 5 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))によって、精製を行った。

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.42-2.54 (m, 2H), 2.67 (s, 3H); 2.75-2.90 (m, 2H), 3 . 83-3.95 (m, 4H), 5.70 (s, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H); 7.28-7.38 (m, 1H); 7.60-7.70 (m, 1H); 8.20-8.30 (m, 1H); 9.08 (d, J=4 Hz, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 335 . 17

【 0 2 5 9 】

実施例 2 2 81 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン (化合物 2 2 8 a)

化合物 4 9 a (0 . 110 g、0 . 40 mmol)、パラジウム テトラキス(トリフェニルホスフィン) (0 . 023 g、0 . 02 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0 . 0078 g、0 . 04 mmol) および 1 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロベンゼン (49 μl、0 . 4 mmol) の混合物および TEA (2 . 5 ml) を 80 で 3 時間加熱した。その後、反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得て (0 . 062 g) これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。

¹H - NMR (CDCl₃,) : 1.50 (s, 9H), 2.27-2.37 (m, 2H), 2.52 - 2.60 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 4H), 5.56 (s, 1H), 6.74-6.82 (m, 1H), 6.91 - 6.98 (m, 2H)

MS : [M + H]⁺ = 334 . 15

【 0 2 6 0 】

4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン (化合物 2 2 8 b)

CHCl₃ (1 ml) 中の化合物 2 2 8 a (0 . 090 g、0 . 27 mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸 (0 . 42 ml、5 . 4 mmol) を加え、次いで、試薬の完全な転換が LC - MS で観察されるまで、反応混合物を 70 で 15 分間攪拌した。周囲温度まで冷却後、水を加え、2 N の NaOH を加えることにより、溶液をアルカリ性にした。溶液を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、表題の化合物を得た (0 . 051 g)。

¹H - NMR (CDCl₃,) : 1.85 (s, 1H, broad), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.52 - 2.62 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 6.72 - 6.81 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H)

MS : [M + H]⁺ = 234 . 26

【 0 2 6 1 】

1 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

N, N - ジメチルアセトアミド中、化合物 2 2 8 b (0 . 046 mg、0 . 197 mmol)、2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン (34 . 6 mg、0 . 18 mmol)、炭酸カリウム (50 . 3 mg、0 . 36 mmol) の溶液を、電子レンジで 165 で 3 分間加熱し、その後、反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (EtOAc - 石油エーテル 5 : 95)、表題の生成物を得た (0 . 058 g)。

MS : [M + H] ⁺ = 386 . 16

【 0262 】

実施例 229

1 - (5 - プロモ - 2 - ピリミジニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

NMPをN, N - ジメチルアセトアミドで置き換え、2 - フルオロピリジンと5 - プロモ - 2 - ヨードピリミジンで置き換え、実施例 59 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製し、混合物を周囲温度で反応させた。CHCl₃ - 1 . 4 N MeOH NH₃ 100 : 0 . 5 で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (Biotage 社製)) によって精製を行った。白色の固形物質を得た。収率 : 64 . 1 %。

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.35-2.45 (m, 2H), 2.59 (s, 3H); 2.63-2.75 (m, 2H), 3 . 83-3.95 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 7.04-7.14 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H); 7.50-7.60 (m, 1H); 8.32 (s, 2H)

MS : [M + H] ⁺ = 370 . 10

【 0263 】

実施例 230

1 - (3 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

NMPの代わりにN, N - ジメチルアセトアミドを用い、2 - フルオロピリジンの代わりに2 - プロモ - 3 - メチル - 5 - ニトロピリジンを用いて、実施例 59 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。CHCl₃ - 1 . 4 N MeOH NH₃ 100 : 0 . 25 で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (Biotage 社製)) によって精製を行った。黄色の固形物質。収率 : 97 . 3 %。

【 0264 】

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.39 (s, 3H), 2.46-2.56 (m, 2H), 2.59 (s, 3H); 2.74-2 . 85 (m, 2H), 3.51-3.61 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 8.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)

MS : [M + H] ⁺ = 349 . 23

【 0265 】

実施例 231

1 - (5 - シアノ - 3 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

NMPの代わりにN, N - ジメチルアセトアミドを用い、2 - フルオロピリジンの代わりに5 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メチルピリジンを用いて、実施例 59 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。EtOAc - 石油エーテル 2 : 8 で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (Biotage 社製)) によって精製を行った。黄色っぽい固形物質。収率 : 81 . 3 %。

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.33 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 2H), 2.66 (s, 3H); 2.77-2 . 88 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.58-7.75 (m, 1H), 8.40 (s, 1H)

MS : [M + H] ⁺ = 329 . 22

【 0266 】

実施例 232

1 - (6 - シアノ - 3 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

脱気した無水THF (3 ml) 中、実施例 3 の化合物 (0 . 102 g, 0 . 48 mmol)、5 - プロモ - 2 - シアノピリジン (0 . 073 g, 0 . 40 mmol)、炭酸セシ

10

20

30

40

50

ウム (0.658 g, 2 mmol)、1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリウムクロリド (8.8 mg, 0.05 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.0046 mg, 0.05 mmol)の混合物を、封止した容器内で、110 で15分間、電子レンジで加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し(EtOAc-石油エーテル 1:1)、表題の生成物を得た(0.013 g)。

¹H-NMR (CDCl₃,) : 2.45-2.54 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.72-2.90 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 1H); 7.50-7.70 (m, 2H); 8.35 (s, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 315.17

【0267】

実施例 233

1-(4-メチル-3-ピリジル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン

脱気した無水トルエン(3 ml)中の実施例3の化合物(0.102 g, 0.48 mmol)、3-ブロモ-4-メチルピリジン(0.046 g, 0.40 mmol)、炭酸セシウム(0.658 g, 2 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル(8.8 mg, 0.024 mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.0027 mg, 0.012 mmol)の混合物を、封止した容器内で、150 で15分間、電子レンジで加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し(CHCl₃-1.4N MeOH NH₃ 100:0.25)、表題の生成物を得た(0.008 g)。

¹H-NMR (CDCl₃,) : 2.38 (s, 3H), 2.47-2.54 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.04-3.12 (m, 4H), 5.63 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H); 7.50-7.60 (m, 1H); 8.20-8.30 (m, 2H)

MS : [M + H]⁺ = 304.19

【0268】

実施例 234

1-(4-イソキノリル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン

脱気した無水トルエン(3 ml)中、実施例3の化合物(0.076 g, 0.36 mmol)、4-ブロモイソキノリン(0.064 g, 0.30 mmol)、炭酸セシウム(0.494 g, 1.5 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフタレン(0.011 g, 0.024 mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.0027 mg, 0.012 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下で18時間、還流加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し(CHCl₃-1.4N MeOH NH₃ 100:0.25)、表題の生成物を得た(0.061 g)。

¹H-NMR (CDCl₃,) : 2.59 (s, 3H), 2.62-2.73 (m, 2H), 2.91-3.02 (m, 2H), 3.23-3.36 (m, 4H), 5.70 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7.75 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7.89 (t, J=8.0 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.0 Hz, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0 Hz, 1H); 9.04 (s, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 340.21

【0269】

実施例 235

1-(4-メチル-5-オキソ-シクロペンテニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン

10

20

30

40

50

エタノール(10 ml)中、実施例3の化合物(500 mg、2.36 mmol)、3-メチル-1,2-シクロペンタンジオン(350 mg、3.11 mmol)、酢酸(0.18 ml、3.11 mmol)の混合物を、8時間、還流した。反応混合物を濃縮し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これを石油エーテル-EtOAc 85:15で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))を用いて精製し、茶色い固形物質として表題の生成物を得た。

MS: [M+H]⁺ = 307.61

【0270】

10

実施例236

1-(t-ブトキシカルボニル)-4-[1-メトキシカルボニルオキシ-3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニル]-ピペリジン

0~5 に冷却した、3 mlのCH₂Cl₂中、実施例39の化合物(50 mg、0.15 mmol)、トリエチルアミン(65 μl、0.45 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(10 mg、0.07 mmol)の溶液に、クロロギ酸メチル(23 μl、0.30 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。その後、それを蒸発乾固させ、石油エーテル-EtOAc 8:2で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))によって精製し、茶色の油状物質として、表題の生成物を得た(0.28 g)。

20

MS: [M+H]⁺ = 389.51

【0271】

実施例237

1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[1-ヒドロキシ-3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニル]-ピペリジン

4-[1-ヒドロキシ-3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニル]-ピペリジン(化合物237a)

実施例2の化合物の代わりに実施例39の化合物を用いて、実施例3の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。通常の作業手順の後、粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に使用した。

30

MS: [M+H]⁺ = 231.23

【0272】

1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[1-ヒドロキシ-3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニル]-ピペリジン

N,N-ジメチルアセトアミド(15 ml)中、化合物237a(200 mg、0.86 mmol)、2-ブロモ-3-ニトロピリジン(194 mg、0.95 mmol)およびトリエチルアミン(249 μl、1.74 mmol)のよく均質化した混合物を、周囲温度で4時間攪拌視した。その後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これを、石油エーテル-EtOAc 7:3で溶出する、フラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、黄色の油状物質として表題の生成物を得た(225 mg)。

40

MS: [M+H]⁺ = 353.40

【0273】

実施例238

1-(3-ニトロ-2-チエニル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン

化合物237aの代わりに実施例3の化合物、および2-ブロモ-3-ニトロピリジンの代わりに2-クロロ-3-ニトロチオフェンを用いて、実施例237の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。粗生成物を、石油エーテル-EtOAc 1:1で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizo

50

n」(Biotage社製))を用いて精製し、黄色い固形物質として表題の生成物を得た。

MS: [M+H]⁺ = 340.45

【0274】

実施例239

1-(5-ニトロ-2-フリル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン

DMF(2ml)中、実施例3の化合物(100mg、0.47mmol)、2-プロモ-5-ニトロフラン(98mg、0.51mmol)および炭酸カリウム(72mg、0.52mmol)の懸濁液を、周囲温度で4時間攪拌した。その後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これを、石油エーテル-EtOAc 6:4で溶出する、フラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、黄色い固形物質として、表題の生成物を得た(94mg)。

MS: [M+H]⁺ = 324.33

【0275】

実施例240

1-(5-フェニルカルバモイル-2-フリル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン

実施例3の化合物(100mg、0.47mmol)およびN-フェニル-5-プロモフラン-2-カルボキサミド(125mg、0.47mmol)のよく均質化した混合物を、120℃で8時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これを、石油エーテル-EtOAc 7:3で溶出する、フラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、茶色い固形物質として表題の生成物を得た(36mg)。

MS: [M+H]⁺ = 398.51

【0276】

実施例241

1-(2-メチル-4-ニトロ-1H-5-イミダゾリル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン

実施例3の化合物(100mg、0.47mmol)、5-プロモ-2-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール(97mg、0.47mmol)および重炭酸カリウムのよく均質化した混合物を、120℃で8時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これを、石油エーテル-EtOAc 7:3で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))を用いて精製し、茶色い固形物質として表題の生成物を得た。

MS: [M+H]⁺ = 338.40

【0277】

実施例242

1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[1-メトキシ-3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニル]-ピペリジン

無水THF中、実施例237の化合物(70mg、0.19mmol)の溶液に、鉍物油中、60%の水素化ナトリウム(12mg、0.3mmol)を加え、得られた懸濁液を周囲温度で攪拌した；30分後、ヨードメタンを滴下し(25μl、0.4mmol)、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。その後、それを塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これを、石油エーテル-EtOAc 65:35で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))を用いて精製し、黄色の油状物質として表題の生成物

10

20

30

40

50

を得た (48 mg)。

MS : [M + H]⁺ = 367.51

【0278】

実施例 243

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [1 - メトキシカルボニルオキシ - 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

実施例 39 の化合物の代わりに実施例 237 の化合物を用いて、実施例 236 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。粗生成物を、石油エーテル - EtOAc 8 : 2 で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota社製)) を用いて精製し、油状物質として表題の生成物を得た。

10

MS : [M + H]⁺ = 395.44

【0279】

実施例 244

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - フェニル - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

4 - (3 - フェニル - プロブ - 2 - イニル) - ピペリジン (化合物 244a)

実施例 2 の化合物の代わりに実施例 216 の化合物を用いて、実施例 3 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。通常の作業手順の後、粗生成物を、精製することなく次の工程に使用した。

20

【0280】

MS : [M + H]⁺ = 200.31

【0281】

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - フェニル - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

化合物 237a の代わりに化合物 244a を用いて、実施例 237 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。粗生成物を、石油エーテル / EtOAc 9 : 1 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota社製)) を用いて精製し、黄色の油状物質として表題の生成物を得た。

30

MS : [M + H]⁺ = 322.45

【0282】

実施例 245

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - フェニル - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

2 - プロモ - 3 - ニトロピリジンの代わりに 2 - クロロ - 3 - ニトロ - 6 - ピコリンを用いて、実施例 244 の化合物に記載されるように表題の化合物を得た。粗生成物を、石油エーテル - EtOAc 6 : 4 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota社製)) を用いて精製し、茶色がかった油状物質として表題の生成物を得た。

40

MS : [M + H]⁺ = 300.32

【0283】

実施例 246

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

2 - プロモ - 3 - ニトロピリジンの代わりに 2 - クロロ - 3 - ニトロ - 6 - ピコリンを用いて、実施例 31 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。粗生成物を、石油エーテル / EtOAc 7 : 3 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota社製)) を用いて精製し、黄色の油状物質として表題の生成物を得た。

50

MS : [M + H] ⁺ = 351 . 51

【 0284 】

実施例 247

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

化合物 1 c の代わりに化合物 30 a、および 2 - ブロモ - 6 - メチルピリジンの代わりに 3 , 5 - ジフルオロ - ヨードベンゼンを用いて、実施例 1 の化合物に記載されるように表題の化合物を得た。粗生成物を、石油エーテル - EtOAc 85 : 15 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (Biotage 社製)) を用いて精製し、無色の油状物質として表題の生成物を得た。

10

MS : [M + H] ⁺ = 336 . 98

【 0285 】

実施例 248

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル -) プロブ - 2 - イニル -] ピペリジン (化合物 248 a)

実施例 2 の化合物の代わりに実施例 247 の化合物を用いて、実施例 3 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。通常の作業手順の後、粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に用いた。

20

MS : [M + H] ⁺ = 236 . 32

【 0286 】

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

化合物 237 a の代わりに化合物 248 a を用い、2 - ブロモ - 3 - ニトロピリジンの代わりに 2 - クロロ - 3 - ニトロ - 6 - ピコリンを用いて、実施例 237 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。粗生成物を、石油エーテル - EtOAc 9 : 1 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (Biotage 社製)) を用いて精製し、黄色の油状物質として表題の生成物を得た。

30

MS : [M + H] ⁺ = 372 . 45

【 0287 】

実施例 249

1 - (2 - シアノフェニル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

実施例 3 の化合物の代わりに化合物 248 a を用い、プロモベンゼンの代わりに 2 - ブロモベンゾニトリルを用いて、実施例 42 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。粗生成物を、MS - C18 X Terra カラム 30 x 50 mm を使用し、重炭酸アンモニウム 20 mM、pH 8 の緩衝液 - アセトニトリルの勾配で溶出する、分取用の逆相 LC - MS クロマトグラフィーによって精製し、茶色の油状物質として、表題の生成物を得た。

40

MS : [M + H] ⁺ = 337 . 45

【 0288 】

実施例 250

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [1 - フルオロ - 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

- 78 に冷却した、無水 CH₂Cl₂ (10 ml) 中、実施例 39 の化合物 (300 mg、0.91 mmol) の溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (144 μl、1.01 mmol) を滴下した。反応混合物を同一温度で 2 時間保持し、その後、周囲温度まで温め、水でクエンチし、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na

50

2SO_4 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これを、石油エーテル - EtOAc 7 : 3 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota社製)) を用いて精製し、油状物質として表題の生成物を得た (140mg)。

MS : [M + H]⁺ = 333 . 44

【0289】

実施例 251

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [1 - フルオロ - 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン
4 - [1 - フルオロ - 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン (化合物 251a)

10

実施例 2 の化合物の代わりに化合物 250 を用いて、実施例 3 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。通常の作業手順の後、粗生成物を、さらに精製することなく、次の工程に使用した。

MS : [M + H]⁺ = 233 . 24

【0290】

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [1 - フルオロ - 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニル] - ピペリジン

化合物 237a の代わりに化合物 251a を用い、2 - ブロモ - 3 - ニトロピリジンの代わりに 2 - クロロ - 3 - ニトロ - 6 - ピコリンを用いて、実施例 237 の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。粗生成物を、石油エーテル - EtOAc 9 : 1 で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota社製)) を用いて精製し、黄色の油状物質として表題の生成物を得た。

20

MS : [M + H]⁺ = 369 . 44

【0291】

実施例 252

1 - (t - ブトキシカルボニル) - (3E) - 3 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピロリジン

1 - (t - ブトキシカルボニル) - (3E) - 3 - (3 - トリメチルシリル - プロブ - 2 - イニリデン) - ピロリジン (化合物 252a)

30

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - オキソ - ピペリジンの代わりに N - boc - 3 - ピロリジノンを用いて、化合物 1b に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。粗生成物を、石油エーテル - EtOAc 85 : 15 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota社製)) を用いて精製し、無色の油状物質として表題の生成物を得た。

MS : [M + H]⁺ = 280 . 52

【0292】

1 - (t - ブトキシカルボニル) - (3E) - 3 - (-プロブ - 2 - イニリデン) - ピロリジン (化合物 252b)

40

化合物 1b の代わりに化合物 252a を用いて、化合物 1c に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。粗生成物を、石油エーテル - EtOAc 95 : 5 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota社製)) を用いて精製し、無色の油状物質として表題の生成物を得た。

MS : [M + H]⁺ = 208 . 74

【0293】

1 - (t - ブトキシカルボニル) - (3E) - 3 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピロリジン

最終工程において、化合物 1c の代わりに化合物 252b を用いて、実施例 1 の化合物に記載されるように表題の化合物を得た。粗生成物を、石油エーテル - EtOAc 7 :

50

3で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))を用いて精製し、茶色がかった油状物質として表題の生成物を得た。

MS: [M+H]⁺ = 299.40

【0294】

実施例253および254

1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(4-フェニル-ブチ-3-イン-2-イリデン)-ピペリジン

1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(4-フェニル-ブト-3-イン-1-エン-2-イル)-ピペリジン

1-(t-ブトキシカルボニル)-4-(2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチ-3-イン-2-イル)-ピペリジン(化合物253a)

10
-10で冷却した、THF(20ml)中の、国際公開第2004/041777号パンフレットに記載されるとおりに調製した1-(t-ブトキシカルボニル)-4-アセチルピペリジン(0.67g、2.95mmol)の溶液に、THF(4.5ml、4.5mmol)中のフェニルエチニルマグネシウムブロミドの1M溶液を滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これを、石油エーテル-EtOAc 7:3で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))を用いて精製し、薄い黄色の油状物質として表題の生成物を得た。

MS: [M+H]⁺ = 330.54

【0295】

1-(t-ブトキシカルボニル)-4-(4-フェニル-ブチ-3-イン-2-イリデン)-ピペリジン(化合物253b)

1-(t-ブトキシカルボニル)-4-(4-フェニル-ブト-3-イン-1-エン-2-イル)-ピペリジン(化合物253c)

30
化合物253a(0.3g、0.911mmol)およびパージェス試薬(カルバミン酸メチル-N-(トリエチルアンモニウムスルホニル))(0.35g、1.49mmol)のよく均質化した混合物を60で2時間加熱した。その後、反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これを、石油エーテル-EtOAc 95:5で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))を用いて精製し、油状混合物として表題の化合物を得た。

MS: [M+H]⁺ = 312.54

【0296】

4-(4-フェニル-ブチ-3-イン-2-イリデン)-ピペリジン(化合物253d)

4-(4-フェニル-ブト-3-イン-1-エン-2-イル)-ピペリジン(化合物253e)

40
実施例2の化合物の代わりに化合物253bおよび253cの混合物を用いて、実施例3の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。通常の作業手順の後、粗生成物を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

MS: [M+H]⁺ = 212.32

【0297】

1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(4-フェニル-ブチ-3-イン-2-イリデン)-ピペリジン

1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(4-フェニル-ブト-3-イン-1-エン-2-イル)-ピペリジン

50
化合物237aの代わりに化合物253dおよび253eの混合物、および2-プロモ-3-ニトロピリジンの代わりに2-クロロ-3-ニトロピリジンを使用して、実施例2

37の化合物に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。粗生成物を、MS-C18 X Terraカラム30×50mmを使用し、重炭酸アンモニウム20mM、pH8の緩衝液-アセトニトリルの勾配で溶出する、分取用の逆相LC-MSクロマトグラフィーで精製し、2種類の表題の生成物を得た。

MS (実施例253および254) [M+H]⁺ = 333.35

¹H-NMR (実施例253) (CDCl₃) : 1.97 (s, 3H), 2.57-2.60 (m, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 3.50-3.56 (m, 4H), 6.73-6.76 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.36-8.37 (m, 1H)

¹H-NMR (実施例254) (CDCl₃) : 1.80-1.98 (m, 4H), 2.37-48 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 2H), 3.93-3.97 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.36-8.37 (m, 1H)

【0298】

実施例255

1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[(2E)-3-フェニル-プロプ-2-エニリデン]-ピペリジン

1-(t-ブトキシカルボニル)-4-[(2E)-3-フェニル-プロプ-2-エニリデン]-ピペリジン(化合物255a)

リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1M溶液、2.63ml、2.63mmol)を、窒素雰囲気下、-60℃で、シンナミルホスホン酸ジエチル(diethyl cinnamylphosphonate)(0.629ml、2.64mmol)の溶液に加えた。同一温度における攪拌下で15分後、THF(5ml)に溶解させたN-Boc-4-ピペリドン(500mg、2.51mmol)を加えた。攪拌および冷却を30分間維持し、2時間後、反応混合物を水およびEtOAcでクエンチした。抽出物を合わせて洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、蒸発乾固させて、表題の生成物を得た(752mg)。これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。

MS : [M+H]⁺ = 300.25

【0299】

4-[(2E)-3-フェニル-プロプ-2-エニリデン]-ピペリジン(化合物255b)

CHCl₃(15ml)中の化合物255a(752mg、2.51mmol)の溶液にトリフルオロ酢酸(0.967ml、12.6mmol)を加え、試薬の完全な転換がLC-MSで観察されるまで、反応混合物を25℃で24時間攪拌した。水、次いでNaOH水溶液(2N)を加え、pHをアルカリ性にした。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出し、有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、表題の化合物を得た。粗生成物フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し(CHCl₃-1.6Mのメタノール性アンモニア100:5)、表題の生成物を得た(359mg)。

MS : [M+H]⁺ = 200.22

【0300】

1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[(2E)-3-フェニル-プロプ-2-エニリデン]-ピペリジン

化合物255b(175mg、0.878mmol)、2-クロロ-3-ニトロピリジン(153mg、0.966mmol)およびトリエチルアミン(0.139ml、0.97mmol)のよく均質化した混合物を、25℃で24時間攪拌した。反応粗生成物を、フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し(EtOAc-石油エーテル8:2)、表題の生成物を得た(270mg)。

MS : [M+H]⁺ = 322.20

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.45-2.50 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 6.14 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.70-6.80 (m, 1H), 6.95-7.15 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 8.16 (d, 1H), 8.37 (d, 1H)

【0301】

10

20

30

40

50

実施例 2 5 6

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (3 - フェニル - プロブ - 2 - イニル) - ピペリジン

1 - オキサ - 6 (t - ブトキシカルボニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン (化合物 2 5 6 a)

トリメチルスルホキソニウム・ヨージド (5 8 0 m g 、 2 . 6 4 m m o l) を、0 、窒素雰囲気下で、NaH (1 0 6 m g 、 2 . 6 4 m m o l) の懸濁液に加えた。同一温度で攪拌下 1 5 分後、DMF (5 m l) に溶解した N - B o c - 4 - ピペリジノン (5 0 0 m g 、 2 . 5 1 m m o l) を加えた。攪拌を続け、周囲温度で 2 時間後、反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。抽出物を合わせて洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、蒸発乾固させた。粗残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し (EtOAc - 石油エーテル 9 : 1) 、表題の生成物を得た (3 8 0 m g) 。

MS : [M + H] ⁺ = 2 1 4 . 1 9

【 0 3 0 2 】

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (3 - フェニル - プロブ - 2 - イニル) - ピペリジン (化合物 2 5 6 b)

トリフルオロボラン / ジメチルエーテル (1 : 1) (0 . 1 3 1 m l 、 1 . 0 3 m m o l) 、次いでリチウム フェニルアセチリド (1 M in THF , 1 . 0 3 m l 、 1 . 0 3 m m o l) を、窒素雰囲気下、- 7 5 °C で攪拌した THF (5 m l) 中の化合物 2 5 6 a (2 0 0 m g 、 0 . 9 3 8 m m o l) の溶液に滴下した。攪拌および冷却を 2 時間保持し、周囲温度で一晩攪拌した後、反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。抽出物を合わせて洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し (EtOAc - 石油エーテル 8 5 : 1 5) 、表題の生成物を得た (2 7 2 m g) 。

MS : [M + H] ⁺ = 3 1 6 . 2 6

【 0 3 0 3 】

4 - ヒドロキシ - 4 - (3 - フェニル - プロブ - 2 - イニル) - ピペリジン (化合物 2 5 6 c)

CHCl₃ (3 m l) 中の化合物 2 5 6 b (1 7 9 m g 、 0 . 5 7 m m o l) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0 . 2 1 9 m l 、 2 . 8 4 m m o l) を加え、試薬の完全な転換が LC - MS で観察されるまで、反応混合物を 2 5 °C で 2 4 時間攪拌した。その後、反応混合物に水、次いで 2 N の NaOH 水溶液を加え、pH をアルカリ性にした。有機層を分離し、水層を CH₂Cl₂ で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、表題の化合物を得た (1 2 2 m g) 。

MS : [M + H] ⁺ = 2 1 6 . 1 5

【 0 3 0 4 】

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (3 - フェニル - プロブ - 2 - イニル) - ピペリジン

化合物 2 5 6 c (1 1 5 m g 、 0 . 5 3 m m o l) 、2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (9 3 . 1 m g 、 0 . 5 8 7 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 0 9 2 m l 、 0 . 6 4 1 m m o l) のよく均質化した混合物を、2 5 °C で 2 4 時間攪拌した。反応粗生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し (EtOAc - 石油エーテル 8 : 2) 、表題の生成物を得た (1 7 8 m g) 。

MS : [M + H] ⁺ = 3 3 8 . 1 5

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.80-2.0 (m , 4H) , 2.68 (s , 2H) , 3.40-3.55 (m , 2H) , 3.60 - 3.75 (m , 2H) , 6.70-6.80 (m , 1H) , 7.25-7.50 (m , 5H) 8.10-8.15 (m , 1H) , 8.30-8.40 (m , 1H)

【 0 3 0 5 】

実施例 2 5 7

1 - (3 - ニトロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - 4 - [3 - (6 - メ

10

20

30

40

50

チル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 3 の化合物 (1 5 0 m g 、 0 . 7 1 m m o l) 、 2 - クロロ - 3 - ニトロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (1 5 4 m g 、 0 . 7 7 8 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 5 2 m l 、 1 . 0 6 m m o l) のよく均質化した混合物を 2 5 で 2 4 時間攪拌した。反応粗生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し (E t O A c - 石油エーテル 1 : 1) 、表題の生成物を得た (1 4 6 m g) 。

M S : [M + H] ⁺ = 3 7 4 . 2 2

¹H - N M R (C D C l ₃) : 2.50-2.70 (m , 5H) , 2.85-2.90 (m , 2H) , 2.78-2.87 (m , 1H) , 3.75-3.85 (m , 4H) , 5.68 (s , 1H) , 7.25-7.30 (m , 1H) , 7.45-7.65 (m , 3H) , 9.50 (d , 2H)

【 0 3 0 6 】

実施例 2 5 81 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (1 - オキソ - 3 - フェニル - プロブ - 2 - イニル) - ピペリジン1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - エトキシカルボニル - ピペリジン (化合物 2 5 8 a)

n - ブタノール (2 5 m l) 中の 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (1 g 、 6 . 3 1 m m o l) 、 4 - ピリジンカルボン酸エチル (1 . 1 9 g 、 7 . 5 7 m m o l) および炭酸カリウム (1 . 3 1 g 、 9 . 4 7 m m o l) の混合物を還流下で 2 時間攪拌し、周囲温度まで冷却し、水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (E t O A c - 石油エーテル 2 : 8) 、表題の生成物を得た (1 . 3 8 g) 。

M S : [M + H] ⁺ = 2 8 0 . 0 9

【 0 3 0 7 】

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - カルボキシ - ピペリジン (化合物 2 5 8 b)

メタノール (3 0 m l) および水 (3 0 m l) 中の K O H (0 . 4 6 g 、 8 . 1 6 m m o l) の溶液に化合物 2 5 8 a (1 . 1 4 g 、 4 . 0 8 m m o l) を加えた。溶液を周囲温度で 1 . 5 時間攪拌し、水に注ぎ、2 M の H C l で酸性にし、E t O A c で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させ、表題の生成物を得た (1 . 3 8 g) 。

M S : [M + H] ⁺ = 2 5 2 . 1 2

¹H - N M R (C D C l ₃) : 1.82-2.00 (m , 2H) , 2.02-2.12 (m , 2H) , 2.61-2.73 (m , 1H) , 3.10-3.22 (m , 2H) , 3.75-3.90 (m , 2H) , 6.75-6.82 (m , 1H) , 8.15 (dd , 1H , J = 4 H z , J = 8 H z) , 8.38 (dd , 1H , J = 1.5 H z , J = 4 H z)

【 0 3 0 8 】

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (1 - オキソ - 3 - フェニル - プロブ - 2 - イニル) - ピペリジン

無水トルエン (1 0 m l) 中の化合物 2 5 8 b の溶液に、塩化チオニル (0 . 2 9 m l 、 3 . 9 8 m m o l) を加え、得られた混合物を還流下で 1 時間攪拌し、室温まで冷却し、真空下で蒸発乾固させた。残渣を無水トルエン (5 m l) に溶解し、この溶液に、フェニルアセチレン (0 . 0 9 m l 、 0 . 8 0 m m o l) 、酢酸パラジウム (I I) (1 8 m g 、 0 . 0 8 m m o l) 、トリエチルアミン (0 . 3 4 m l 、 2 . 4 m m o l) を加えた。混合物を、1 1 0 で 1 時間、電子レンジ内で攪拌し、周囲温度まで冷却し、水に注ぎ、E t O A c で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (E t O A c - 石油エーテル 2 5 : 7 5) 、表題の生成物を得た (7 7 m g) 。

M S : [M + H] ⁺ = 3 3 6 . 1 8

¹H - N M R (C D C l ₃) : 1.90-2.04 (m , 2H) , 2.15-2.22 (m , 2H) , 2.78-2.87 (m , 1H) , 3.18-3.28 (m , 2H) , 3.88-3.95 (m , 2H) , 6.75-6.82 (m , 1H) , 7.40-7.46 (m , 2H) ,

10

20

30

40

50

7.48-7.52 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 8.15 (dd, 1H, J = 4 Hz, J = 8 Hz), 8.38 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 4 Hz)

【0309】

実施例 259

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

脱気した無水トリエチルアミン (3 ml) 中の化合物 1c (60 mg, 0.25 mmol)、3 - トリフルオロメトキシ - ヨードベンゼン (41.6 μ l, 0.26 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (8.65 mg, 0.01 mmol)、CuI (4.69 mg, 0.1 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、80 で2時間、封止した容器内で加熱した。反応混合物を冷却し、セライト上で濾過し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (EtOAc - 石油エーテル 5 : 95)、表題の生成物を得た (57 mg)。

10

MS : [M + H]⁺ = 404.35

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.50-2.53 (m, 2H), 2.75-2.78 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 4H), 5.64 (s, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H) 7.34-7.37 (m, 2H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H)

【0310】

実施例 260

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (1 - オキソ - 3 - フェニル - プロブ - 2 - イニル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - カルボキシ - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン (化合物 260a)

イソグバシン塩酸塩 (497 mg, 3.04 mmol)、2 - クロロ - 3 - ニトロ - ピリジン (482 mg, 3.04 mmol)、および炭酸カリウム (882 mg, 6.38 mmol) のよく均質化した混合物を、60 で1.5時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水およびギ酸 (pH = 3) の溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (EtOAc - 石油エーテル - 酢酸 20 : 80 : 0.05)、表題の生成物を得た (332 mg)。

30

MS : [M + H]⁺ = 250.2

【0311】

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (N - メトキシ - N - メチル - カルバモイル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン (化合物 260b)

周囲温度で攪拌した、メタノール (10 ml) 中の化合物 260a (100 mg, 0.40 mmol) の溶液に、DMT - MM 4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド (142 mg, 0.52 mmol)、N - メチルモルホリン (88.4 μ l, 0.81 mmol) および N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (60 mg, 0.615 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発乾固させた。残渣を1NのNaOH水溶液およびジクロロメタンで希釈した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (EtOAc - 石油エーテル 60 : 40)、表題の生成物を得た (90 mg)。

40

MS : [M + H]⁺ = 293.3

【0312】

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (1 - オキソ - 3 - フェニル - プロブ - 2 - イニル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン

50

- 78、N₂流下で攪拌した、無水THF (15 ml) 中のフェニルアセチレン (69.3 μl, 0.631 mmol) の溶液に、ブチルリチウム (THF中2.5 M、253 μl, 0.63 mmol) の溶液を滴下し、混合物を - 78 で20分間攪拌した。得られた溶液に、無水THF (5 ml) 中の化合物260b (84 mg, 0.29 mmol) の溶液を滴下して加えた。反応混合物を - 50 で1.5時間攪拌し、- 10 まで温めた。その後、塩化アンモニウムおよびEtOAcで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させて残渣を得、これをフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し (EtOAc - 石油エーテル 20 : 80)、表題の生成物を得た (69 mg)。

MS : [M + H]⁺ = 334.3

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.68 (m, 2H), 3.72-3.75 (m, 2H), 4.16-4.17 (m, 2H), 6.81-6.84 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H)

【0313】

実施例261

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (3 - プロモ - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (化合物261a)

化合物1c (200 mg, 0.82 mmol)、CBr₄ (0.54 mg, 1.65 mmol)、水酸化カリウム (0.138 mg, 2.46 mmol)、18 - C - 6クラウン・エーテル (21.8 mg, 0.823 mmol) およびベンゼン10 mlの混合物を65 で11時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させた。粗残渣を、98 : 2 ~ 80 : 20のPE - EtOAc勾配で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析を用いて精製し (「Horizon」(Biotage社製))、出発物質を含む混合物として (化合物261a : 化合物1c 77 : 23)、表題の生成物を得 (111 mg)、次の反応工程にそのまま用いた。

【0314】

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物261a (111 mg, 0.345 mmol)、硫酸銅 (11 mg, 0.69 mmol)、1,10 - フェナントリン (24.9 mg, 0.138 mmol)、K₂CO₃ (95.4 mg, 0.69 mmol)、2 - ピロリドン (39.7 μl, 0.518 mmol) および5 mlのトルエンの混合物を80 で12時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させた。粗残渣を、98 : 2 ~ 0 : 10のPE - EtOAc勾配で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析を用いて精製し (「Horizon」(Biotage社製))、表題の生成物を得た (2 mg)。

MS : [M + H]⁺ = 327.15

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.10-2.20 (m, 2H), 2.41-2.53 (m, 4H), 2.65-2.70 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 4H), 3.72-3.76 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 6.75-6.78 (m, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.35 (s, 1H)

【0315】

実施例262

1 - (5 - トリフルオロメチル - 3 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

バイアルを、実施例3の化合物 (84.9 mg, 0.4 mmol)、3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - ピリジン (93 mg, 0.4 mmol)、DIPEA (140 μl, 0.8 mmol)、1 mlの無水N - メチルピロリドンの混合物で満たし、封止し

10

20

30

40

50

た。バイアルを、160 で(200W)2時間、電子レンジで加熱した。次に反応混合物を周囲温度まで冷却し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させた。黒色油状の粗残渣を、MS-C18 X Terraカラム30×50mmを使用し、重炭酸アンモニウム20mM、pH8の緩衝液-アセトニトリルの勾配で溶出する、分取用の逆相のLC-MSクロマトグラフィーによって精製し、1.8mgの表題の化合物を得た。

MS: [M+H]⁺ = 358.4

¹H-NMR (CDCl₃,) : 2.42-2.53 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.79-2.82 (m, 2H), 3.43-3.47 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, J=8.0), 7.27 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.56 (t, 1H, J=8.0 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

【0316】

実施例263

1-(3-シアノ-5-フェニル-2-ピリジル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン

5-(トリフルオロメチル)-ピリジンを2-クロロ-5-フェニルニコチノニトリルに置き換えて、実施例262の化合物について先に報告した手順に従い、表題の生成物を合成した。反応達成後、残渣を、9:1~4:6のPE-EtOAc勾配で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))を用いて精製し、表題の生成物を得た(10%)。

MS: [M+H]⁺ = 391.35

¹H-NMR (CDCl₃,) : 2.52-2.57 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.25-7.70 (m, 7H), 8.00 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)

【0317】

実施例264

1-(2-プロポキシ-3-ピリジル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン

窒素を流した、フレイムドライ(flamed)したフラスコ内の、1mlのn-ブタノール中、CuI(19.4mg、0.1mmol)、K₃PO₄(425mg、2mmol)、エチレン・グリコール(112μl)、3-ヨード-2-プロポキシピリジン(263mg、1mmol)の混合物に、1mlのn-ブタノールに溶解させた、255mgの実施例3の化合物を加えた。懸濁液を100 で5時間加熱した。次に、反応混合物を周囲温度まで冷却し、EtOAcで希釈し、NaHCO₃水溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で蒸発乾固させた。作業完了後、残渣を、PE-EtOAc 8:2で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))で精製し、表題の生成物を得た(32mg、10%)。

MS: [M+H]⁺ = 348.43

¹H-NMR (CDCl₃,) : 1.10 (t, J=8.0 Hz, 3H); 1.85-1.92 (m, 2H); 2.53-2.56 (m, 2H); 2.58 (s, 3H); 2.83-2.85 (m, 2H); 3.14-3.19 (m, 4H); 4.35 (t, J=8.0 Hz, 2H); 5.60 (s, 1H); 6.82-6.85 (m, 1H); 7.08-7.10 (m, 2H); 7.26-7.28 (m, 1H); 7.55 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1H)

【0318】

実施例265

1-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-4-[3-(6-メチル-2-ピリジル)-プロプ-2-イニリデン]-ピペリジン

実施例234の化合物について報告した手順に従い、4-プロモイソキノリンの代わりに7-プロモピリド[2,3-b]ピラジンをを用いて、表題の化合物を調製した。CHCl₃-MeOH中1.4NのNH₃溶液100:0.25で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))で精製を行った。収率:16%。

10

20

30

40

50

MS : [M + H]⁺ = 342 . 41

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.50-2.70 (m, 5H) ; 2.85-2.88 (m, 2H) ; 3.60-3.64 (m, 4H) ; 5.70 (s, 1H) ; 7.11 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.54-7.58 (m, 2H) ; 8.80 (m, 2H) ; 9.95 (d, J=4.0 Hz, 1H)

【 0 3 1 9 】

実施例 2 6 6

1 - (3 - シアノ - 2 - チエニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロ
ブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 2 3 4 の化合物について報告した手順に従い、4 - プロモイソキノリンの代わりに 2 - プロモ - 3 - シアノチオフェンを用いて、表題の化合物を調製した。MS - C 1 8
X T e r r a カラム 3 0 × 5 0 mm を使用し、重炭酸アンモニウム 2 0 mM、pH 8 の
緩衝液 - アセトニトリルの勾配で溶出する逆相の LC - MS クロマトグラフィーを用いて
精製し、表題の化合物を得た。収率 : 2 2 %。

MS : [M + H]⁺ = 320 . 36

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.53-2.58 (m, 5H) ; 2.83-2.85 (m, 2H) ; 3.58-3.60 (m, 4H) ; 5.66 (s, 1H) ; 6.51 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H)

【 0 3 2 0 】

実施例 2 6 7

1 - (6 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロ
ブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 2 3 4 の化合物について報告した手順に従い、4 - プロモイソキノリンの代わりに 5 - プロモ - 2 - エトキシピリジン、および B I N A P の代わりに t o l - B I N A P (2 , 2 ' - ビス (ジ - p - トリルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル) を用いて、表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、P E - E t O A c 8 : 2 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 H o r i z o n 」 (B i o t a g e 社製)) を用いて精製した。黄色の油状物質として表題の生成物を得た。収率 : 1 0 %。

MS : [M + H]⁺ = 334 . 19

¹H - NMR (CDCl₃,) : 1.40 (t, J=8.0 Hz, 3H) ; 2.45-2.56 (m, 2H) ; 2.59 (s, 3H) ; 2.75-2.87 (m, 2H) ; 3.10-3.30 (m, 4H) ; 4.32 (q, J=8.0 Hz, 2H) ; 5.61 (s, 1H) ; 6.69 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.30-7.40 (m, 1H) ; 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.83 (s, 1H)

【 0 3 2 1 】

実施例 2 6 8

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - プロ
ブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 2 3 7 a の代わりに化合物 2 4 8 a から開始し、トリエチルアミンの代わりにジイソプロピルエチルアミン (D I P E A)、および 2 - プロモ - 3 - ニトロピリジンの代わりに 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジンを用いて、実施例 2 3 7 の化合物について記載したとおりに表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、P E - E t O A c 勾配 9 : 1 ~ 7 : 3 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 H o r i z o n 」 (B i o t a g e 社製)) を用いて精製し、表題の生成物を得た。黄色の油状物質。収率 : 5 5 %。

MS : [M + H]⁺ = 356 . 34

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.5-2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 4H), 5.7 (m, 1H), 6.75-6.85 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.2 - 7.3 (m, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H)

【 0 3 2 2 】

実施例 2 6 9 ~ 2 7 2 (表 X I I)

試薬 B を 4 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロアニソールに置き換えて、これらの化合物 (

10

20

30

40

50

表X I I 参照) を実施例 1 9 9 に記載した手順に従って調製した。石油エーテル - E t O A c 勾配 1 0 0 : 0 ~ 2 0 : 8 0 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「H o r i z o n」(B i o t a g e 社製))によって精製を行った。

【表 1 2】

実施例	試薬B (注記)	化学名	LC MS (M/Z)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
269	1-(3-ヨードベンジル)-1-H-ピペラジン	1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(3-[3-(1H-ピラゾル-1-イルメチル)-フェニル]-プロプ-2-イルピリジン)-ピペラジン	400.45	2.45-2.55 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 4H), 5.3 (m, 2H), 5.6 (m, 1H), 6.25-6.35 (m, 1H), 6.75-6.85 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H)
270	N-(3-ヨードベンジル)-ピペラジン; THF (共溶媒として); 周囲温度	1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(3-[2-(2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-3-ピリジル]-プロプ-2-イルピリジン)-ピペラジン	420.48	1.4 (s, 9H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 4H), 5.7 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.5 (m, 1H), 9.2 (s, 1H)
271	1-(3-ヨードベンジル)-4-メチル-ピペラジン	1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(3-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-プロプ-2-イルピリジン)-ピペラジン	432.54	
272	3-アセチル-ヨードベンゼン	1-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(3-[3-(アセチルフェニル)-プロプ-2-イルピリジン]-ピペラジン)	362.40	2.45-2.55 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 4H), 5.65 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.6-7.7 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (m, 1H)

表XII

実施例 273

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン (化合物 273 a)

化合物 1 c の代わりに化合物 2 b、および 4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロアニソールの代わりに 2 - クロロ - 4 - フルオロピリジンを用いて、実施例 1 の化合物 99 に記載される手順に従い、表題の化合物を調製した。通常の作業手順の後、PE - EtOAc 勾配 95 : 5 ~ 60 : 40 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biotage 社製)) を用いて精製を行った。収率 : 38.5 %。

MS : [M + H]⁺ = 317.2

【0324】

4 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン (化合物 273 b)

化合物 228 b について記載した方法を用いることにより、化合物 273 a を表題の化合物に転換した。化合物 273 b は、さらに精製することなく次の工程に使用した。収率 : 76 %。

MS : [M + H]⁺ = 217.2

【0325】

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 237 の化合物について先に記載した方法に従い、2 - ブロモ - 3 - ニトロピリジンを 2 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ニトロピリジンで置き換え、N, N - ジメチルアセトアミドの代わりに N - メチルピロリドンを使用して、表題の生成物を調製した。PE - EtOAc 勾配 95 : 5 ~ 60 : 40 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biotage 社製)) を用いて精製し、黄色の固形物質として表題の化合物を得た。収率 : 36 %。

MS : [M + H]⁺ = 353.2

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.49 (s, 3H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 6.63 (d, J=8Hz, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.17 (d, J=8Hz, 1H), 8.10 (d, J=8Hz, 1H), 8.52-8.60 (m, 1H)

【0326】

実施例 274

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

4 - (3 - トリメチルシリル - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (化合物 274 a)

実施例 3 の化合物について記載した手順に従い、実施例 2 の化合物の代わりに化合物 2 a から開始して、表題の化合物を合成した。反応を行なうために利用可能な別の手順は、周囲温度で (70 の代わりに) 4 時間攪拌し、一晩放置する工程を含む。反応混合物を水および K₂CO₃ 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾固し、さらに精製することなく次の工程に使用した。

MS : [M + H]⁺ = 194.24

【0327】

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (3 - トリメチルシリル - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (化合物 274 b)

方法 A :

実施例 273 の化合物について記載した手順に従い、化合物 273 a および 2 - ブロモ - 3 - ニトロピリジンを、それぞれ化合物 274 a および 2 - クロロ - 6 - メチル - 3 -

10

20

30

40

50

ニトロピリジンに置き換えて、表題の化合物を合成した。標準的な作業手順から得られた粗残渣を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0328】

方法 B :

1 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - ピペリドンの代わりに 1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - ピペリドンから開始し、化合物 1 b について記載した手順に従い、表題の化合物を調製した。粗残渣は、さらに精製することなく中間体として用いた。

MS : [M + H] ⁺ = 330 . 27

【0329】

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (化合物 274c)

化合物 1 c について記載した手順に従い、化合物 1 b の代わりに化合物 274 b を使用して、表題の化合物を合成した。PE - アセトン勾配 97 : 3 ~ 9 : 1 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (Biotage 社製)) を用いて精製し、表題の化合物を得た。収率 : 29 %。

MS : [M + H] ⁺ = 258 . 08

【0330】

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

窒素を流した、2.05 ml の DMF 中の化合物 274 c (70 mg 、 0.27 mmol) 、酢酸ナトリウム三水和物 (74.2 mg 、 0.55 mmol) および 1 - ブロモ - 3 , 5 - ジフルオロベンゼン (33.5 μl 、 0.27 mmol) の懸濁液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン)) パラジウム (0) (15.8 mg 、 0.014 mmol) を加え、反応混合物を 120 ° で 10 分間、電子レンジ (Biotage 社製) に入れた。EtOAc で希釈し、H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した後、蒸発させて、残渣をフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (Biotage 社製)) (PE - CH₂Cl₂ 6 : 4) で精製し、74 mg (73.7 %) の表題の化合物を得た。

MS : [M + H] ⁺ = 370 . 27

¹H - NMR (CDCl₃ ,) : 2.49-2.53 (s および m , 5H) , 2.72-2.78 (m , 2H) , 3.51-3.59 (m , 4H) , 5.61 (s , 1H) , 6.64 (d , 1H , J = 8Hz) , 6.75-6.82 (m , 1H) , 6.94-6.98 (m , 2H) , 8.11 (d , 1H , J = 8Hz)

【0331】

実施例 274 の化合物と同一の方法で、1 - ブロモ - 3 , 5 - ジフルオロベンゼンを、それぞれ示した八口誘導体に置き換えて、次の化合物を調製した :

実施例 275

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

1 - ブロモ - 3 - フルオロベンゼンから始めた。PE - EtOAc 勾配 97 . 5 : 2 . 5 ~ 9 : 1 のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析 (「 Horizon 」 (Biotage 社製)) によって精製した。橙色の固形物質。収率 : 82 %。

MS : [M + H] ⁺ = 352 . 49

¹H - NMR (CDCl₃ ,) : 2.48-2.51 (m , 5H) , 2.74-2.77 (m , 2H) , 3.51-3.58 (m , 4H) , 5.62 (s , 1H) , 6.62 (d , 1H , J = 8Hz) , 6.98-7.07 (m , 1H) , 7.14 (d , 1H , J = 8Hz) , 7.22 (m , 1H) , 7.27-7.33 (m , 1H) , 8.11 (d , 1H , J = 8Hz)

【0332】

実施例 276

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

10

20

30

40

50

2 - プロモピリジンから始めた。PE - EtOAc 勾配 9 : 1 ~ 7 : 3 のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota g e 社製)) によって精製した。黄色の固形物質。収率 : 42 %。

MS : [M + H]⁺ = 335 . 34

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.48-2.53 (s および m, 5H), 2.78-2.83 (m, 2H), 3.49-3.59 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, J = 8Hz), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.43-7.47 (dd, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 8Hz), 8.59-8.63 (dd, 1H)

【 0 3 3 3 】

実施例 277

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - フルオロ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

10

2 - プロモ - 6 - フルオロピリジンから始めた。PE - EtOAc 勾配 95 : 5 ~ 9 : 1 のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota g e 社製)) によって精製した。黄色の油状物質。収率 : 68 %。

MS : [M + H]⁺ = 353 . 33

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.49-2.54 (s および m, 5H), 2.77-2.82 (m, 2H), 3.51-3.59 (m, 4H), 5.64 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, J = 8Hz), 6.86-6.91 (dd, 1H), 7.27-7.34 (dd, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 8Hz)

【 0 3 3 4 】

実施例 278

20

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

5 - プロモ - 2 - フルオロピリジンから始めた。PE - EtOAc 勾配 95 : 5 ~ 8 : 2 のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota g e 社製)) によって精製した。黄色の固形物質。収率 : 54 %。

MS : [M + H]⁺ = 353 . 33

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.49-2.53 (s および m, 5H), 2.73-2.78 (m, 2H), 3.51-3.59 (m, 4H), 5.62 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, J = 8Hz), 6.90-6.95 (dd, 1H), 7.79-7.85 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 8Hz), 8.31 (s, 1H)

【 0 3 3 5 】

30

実施例 279

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

4 - ヨード - 2 - フルオロピリジンから始めた。PE - EtOAc 勾配 9 : 1 ~ 8 : 2 のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota g e 社製)) によって精製した。黄色の固形物質。収率 : 60 %。

MS : [M + H]⁺ = 353 . 33

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.51-2.55 (s および m, 5H), 2.74-2.79 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 4H), 5.64 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J = 8Hz), 6.94 (s, 1H), 7.16-7.19 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 8Hz), 8.185 (d, 1H, J = 4Hz)

40

【 0 3 3 6 】

実施例 280

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

3 - プロモ - 5 - フルオロピリジンから始めた。PE - EtOAc 勾配 93 : 7 ~ 7 : 3 のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota g e 社製)) によって精製した。黄色の固形物質。収率 : 56 %。

MS : [M + H]⁺ = 353 . 33

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.49-2.54 (s および m, 5H), 2.73-2.78 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 4H), 5.64 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, J = 8Hz), 6.45-6.49 (m, 1H), 8.11 (d, 1H, J

50

=8Hz), 8.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

【0337】

実施例 281

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

5 - プロモニコチノニトリルから始めた。PE - EtOAc 勾配 9 : 1 ~ 7 : 3 のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))によって精製した。黄色の固形物質。収率 : 73 %。

MS : [M + H]⁺ = 360.33

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.51-2.55 (sおよびm, 5H), 2.74-2.79 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J = 8Hz), 7.97 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 8Hz), 8.77 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)

【0338】

実施例 282

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

2, 5 - ジフルオロ - ヨードベンゼンから始めた。PE - EtOAc 97.5 : 2.5 のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))によって精製した。黄色の固形物質。収率 : 63 %。

MS : [M + H]⁺ = 370.34

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.49-2.53 (sおよびm, 5H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.51-3.59 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 6.63 (d, 1H, J = 8Hz), 6.96-7.08 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 8Hz)

【0339】

実施例 283

1 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 59 の化合物について報告した手順に従い、実施例 3 の化合物、2 - フルオロピリジン、およびTEAをそれぞれ、化合物 228b、2 - クロロ - 6 - メチルニコチノニトリル、および炭酸カリウムと置き換えて、表題の化合物を合成した。PE - EtOAc 95 : 5 で溶出するフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))によって精製した。黄色の固形物質。収率 : 61 %。

MS : [M + H]⁺ = 350.11

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.40-2.55 (m, 5H); 2.70-2.80 (m, 2H); 3.75-3.88 (m, 4H); 5.60 (s, 1H); 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.70-6.88 (m, 1H); 6.90-7.00 (m, 2H); 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

【0340】

実施例 284

1 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

1 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - (3 - トリメチルシリル - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (化合物 284a)

MeCN中のDIPEAおよび化合物 274aの溶液を、2 - クロロ - 6 - メチルニコチノニトリルと共に20時間還流させることにより、表題の化合物を調製した。通常の作業手順の後、粗残渣を、PE - EtOAc 98 : 2で溶出するフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))によって精製した。収率 : 51 %。精製した生成物は、所定量の対応する脱シリル化アルキンを含んでいたが、さらに精製することなく中間体として用いた。

【0341】

1 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - フルオロフェニル)

10

20

30

40

50

- プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 274 の化合物と同一の方法で、1 - ブロモ - 3 , 5 - ジフルオロベンゼンを 1 - フルオロ - 3 - ヨードベンゼンで置き換え、化合物 274 c を化合物 284 a で置き換えて、表題の化合物を調製した。

【 0 3 4 2 】

作業手順によって得られた残渣を、MS - C 1 8 X T e r r a カラム 3 0 × 5 0 mm を使用し、重炭酸アンモニウム 2 0 m M、p H 8 の緩衝液 - アセトニトリルの勾配で溶出する、分取用の逆相 LC - MS クロマトグラフィーを用いて精製し、無色の油状物質として表題の化合物を得た。収率：2 0 . 4 %。

MS : [M + H] ⁺ = 3 3 2 . 4 0

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.45-2.55 (m, 5H) ; 2.72-2.82 (m, 2H) ; 3.78-3.90 (m, 4H) ; 5.62 (s, 1H) ; 6.63 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 6.98-7.06 (m, 1H) ; 7.12-7.18 (m, 1H) ; 7.21-7.26 (m, 1H) ; 7.26-7.34 (m, 1H) ; 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H)

【 0 3 4 3 】

実施例 284 の化合物と同一の方法で、1 - フルオロ - 3 - ヨードベンゼンの代わりに、それぞれ示された八口誘導体を用いて、次の化合物を調製した：

実施例 2851 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (4 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

4 - ヨードピリジンから始めた。PE - EtOAc 7 : 3 のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(BiotaGe社製)) によって精製した。ベージュ色の固形物質。収率：8 4 . 7 %。

MS : [M + H] ⁺ = 3 1 5 . 2 5

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.47 (s, 3H) ; 2.51-2.55 (m, 2H) ; 2.72-2.83 (m, 2H) ; 3.78-3.90 (m, 4H) ; 5.65 (s, 1H) ; 6.64 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.36 (d, J=8.0 Hz, 2H) ; 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 8.59 (d, J=8.0 Hz, 2H)

【 0 3 4 4 】

実施例 2861 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - フルオロ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

2 - ブロモ - 6 - フルオロピリジンから始めた。PE - EtOAc 9 : 1 のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(BiotaGe社製)) によって精製した。薄い黄色の油状物質。収率：8 1 . 7 %。

MS : [M + H] ⁺ = 3 3 3 . 3 8

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.47 (s, 3H) ; 2.48-2.55 (m, 2H) ; 2.75-2.85 (m, 2H) ; 3.77-3.90 (m, 4H) ; 5.63 (s, 1H) ; 6.63 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 6.85-6.93 (m, 1H) ; 7.30-7.35 (m, 1H) ; 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.70-7.80 (m, 1H)

【 0 3 4 5 】

実施例 2871 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

5 - ブロモニコチノニトリルから始めた。PE - EtOAc 9 : 1 のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(BiotaGe社製)) によって精製した。白色の固形物質。収率：6 5 . 1 %。

MS : [M + H] ⁺ = 3 4 0 . 3 8

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.50 (s, 3H) ; 2.50-2.60 (m, 2H) ; 2.72-2.83 (m, 2H) ; 3.79-3.92 (m, 4H) ; 5.64 (s, 1H) ; 6.66 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.98 (s, 1H) ; 8.78 (s, 1H) ; 8.84 (s, 1H)

【 0 3 4 6 】

実施例 288

10

20

30

40

50

1 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

2 - フルオロ - 4 - ヨードピリジンから始めた。PE - EtOAc 95 : 5のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))によって精製した。白色の固形物質。収率 : 62.2%。

MS : [M + H]⁺ = 332.45

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.50 (s, 3H) ; 2.50-2.60 (m, 2H) ; 2.73-2.83 (m, 2H) ; 3.79-3.92 (m, 4H) ; 5.64 (s, 1H) ; 6.66 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 6.95 (s, 1H) ; 7.19 (d, J=4.0 Hz, 1H) ; 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 8.19 (d, J=4.0 Hz, 1H)

【0347】

実施例 289

1 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

2 - ヨードピリジンから始めた。PE - EtOAc 72 : 28のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))によって精製した。橙色の油状物質。収率 : 76.2%。

MS : [M + H]⁺ = 315.46

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.46 (s, 3H) ; 2.47-2.57 (m, 2H) ; 2.77-2.88 (m, 2H) ; 3.77-3.92 (m, 4H) ; 5.65 (s, 1H) ; 6.62 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.22-7.30 (m, 1H) ; 7.42-7.53 (m, 1H) ; 7.61- 7.77 (m, 1H) ; 8.60-7.65 (m, 1H)

【0348】

実施例 290

1 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

2, 5 - ジフルオロ - ヨードベンゼンから始めた。PE - Et₂O 85 : 15のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))によって精製した。橙色の固形物質。収率 : 96.2%。

MS : [M + H]⁺ = 350.46

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.50 (s, 3H) ; 2.51-2.57 (m, 2H) ; 2.74-2.85 (m, 2H) ; 3.79-3.92 (m, 4H) ; 5.65 (s, 1H) ; 6.64 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 6.95-7.08 (m, 2H) ; 7.09-7.16 (m, 1H) ; 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H)

【0349】

実施例 291

1 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

2 - クロロ - 5 - シアノピリジンから始めた。PE - Et₂O 6 : 4のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))によって精製した。黄色の固形物質。収率 : 45.2%。

MS : [M + H]⁺ = 340.38

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.52 (s, 3H) ; 2.53-2.60 (m, 2H) ; 2.78-2.89 (m, 2H) ; 3.81-3.93 (m, 4H) ; 5.68 (s, 1H) ; 6.66 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.52 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 8.85 (s, 1H)

【0350】

実施例 292

1 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

5 - プロモ - 2 - フルオロピリジンから始めた。PE - EtOAc 95 : 5のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))によって精製した。茶色がかった油状物質。収率 : 54.8%。

MS : [M + H]⁺ = 333.31

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,) : 2.50 (s, 3H); 2.50-2.57 (m, 2H); 2.72-2.82 (m, 2H); 3.79-3.92 (m, 4H); 5.62 (s, 1H); 6.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 6.88-6.98 (m, 1H); 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.77-7.89 (m, 1H); 8.31 (s, 1H)

【0351】

実施例 293

1 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

3 - ブロモ - 5 - フルオロピリジンから始めた。PE - EtOAc 85 : 15のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))によって精製した。黄色っぽい固形物質。収率: 42.8%。

MS: $[M+H]^+ = 333.38$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,) : 2.48 (s, 3H); 2.49-2.58 (m, 2H); 2.72-2.83 (m, 2H); 3.79-3.92 (m, 4H); 5.63 (s, 1H); 6.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.42-7.50 (m, 1H); 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 8.41 (s broad, 1H); 8.50 (s broad, 1H)

【0352】

実施例 294

1 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

1 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - (3 - トリメチルシリル - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (化合物 294a)

実施例 262の化合物について記載した手順に従い、3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - ピリジンを2 - クロロ - 4 - メトキシニコチノニトリルで置き換え、実施例3の化合物を化合物 274aで置き換え、135 で攪拌して、表題の化合物を合成した。PE - EtOAc 100 : 30のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))によって精製し、象牙色の固形物質を得た。収率: 35%。

MS: $[M+H]^+ = 326.31$

【0353】

1 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 274の化合物と同一の方法で、化合物 274cを化合物 294aに置き換え、1 - ブロモ - 3, 5 - ジフルオロベンゼンを1 - フルオロ - 3 - ヨードベンゼンに置き換え、1モル当量のフッ化テトラブチルアンモニウムの一水和物を出発反応混合物に加えて、表題の化合物を調製した。PE - EtOAc 100 : 30、次いで CHCl_3 で溶出するフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))によって精製し、その後、MS - C18 XTerraカラム 30×50 mmを使用し、重炭酸アンモニウム 20 mM、pH 8の緩衝液 - アセトニトリルの勾配を用いて分取用の逆相LC - MSクロマトグラフィーによって最終的な精製を行い、無色の油状物質を得た。収率: 20.4%。LC PREP。無色の油状物質。収率: 20.4%。

MS: $[M+H]^+ = 348.43$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,) : 2.51-2.54 (m, 2H), 2.77-2.79 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 6.39 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 8.23 (d, 1H, $J=4$ Hz)

【0354】

実施例 294の化合物と同一の方法で、1 - フルオロ - 3 - ヨードベンゼンをそれぞれ示された八口誘導体に置き換えて、次の化合物を調製した:

実施例 295

1 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

3, 5 - ジフルオロ - ブロモベンゼンから始めた。 CHCl_3 - MeOH / NH_3 100

10

20

30

40

50

: 0.1のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))によって精製した。黄土色の固形物質。収率: 65%。

MS: [M+H]⁺ = 366.35

¹H-NMR (CDCl₃,) : 2.50-2.53 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.60 (s, 1H), 6.37 (d, 1H, J 4Hz), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.95-6.97 (m, 2H), 8.22 (d, 1H, J 8Hz)

【0355】

実施例296

1 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

10

2, 5 - ジフルオロ - ヨードベンゼンから始めた。CHCl₃ - MeOH / NH₃ 100 : 0.07のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))によって精製した。象牙色の固形物質。収率: 84%。

MS: [M+H]⁺ = 366.35

¹H-NMR (CDCl₃,) : 2.51-2.53 (m, 2H), 2.77-2.80 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.64 (s, 1H), 6.37 (d, 1H, J 4Hz), 6.97-7.07 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, J 8Hz)

【0356】

実施例297

1 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

20

2 - プロモピリジンから始めた。CHCl₃ - MeOH / NH₃ 100 : 0.05のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))によって精製した。薄い黄色の油状物質。収率: 25%。

MS: [M+H]⁺ = 331.35

¹H-NMR (CDCl₃,) : 2.51-2.54 (m, 2H), 2.81-2.84 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.66 (s, 1H), 6.37 (d, 1H, J 4Hz), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, J 4Hz), 8.61-8.62 (m, 1H)

実施例298

1 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - フルオロ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

30

2 - プロモ - 6 - フルオロピリジンから始めた。CHCl₃ - MeOH / NH₃ 100 : 0.05のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))によって精製した。ガラス質の黄色の固形物質。収率: 47%。

MS: [M+H]⁺ = 349.41

¹H-NMR (CDCl₃,) : 2.51-2.53 (m, 2H), 2.78-2.81 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.63 (s, 1H), 6.37 (d, 1H, J 4Hz), 6.87-6.89 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, J 4Hz)

【0357】

実施例299

1 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

40

5 - プロモ - 2 - フルオロピリジンから始めた。CHCl₃ - MeOH / NH₃ 100 : 0.05のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))によって精製した。象牙色の固形物質。収率: 40%。

¹H-NMR (CDCl₃,) : 2.51-2.53 (m, 2H), 2.75-2.78 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, J 4Hz), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, J 4Hz), 8.31 (s, 1H)

MS: [M+H]⁺ = 349.41

【0358】

50

実施例 3001 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

2 - フルオロ - 4 - ヨードピリジンから始めた。PE - EtOAc 10 : 3のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))によって精製した。薄茶色の固形物質。収率 : 97%。

MS : [M + H]⁺ = 349 . 41

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.52-2.55 (m, 2H), 2.75-2.78 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.63 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, J 4Hz), 6.95 (s, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, J 4Hz), 8.22 (d, 1H, J 4Hz)

【0359】

実施例 3011 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

3 - ブロモ - 5 - フルオロピリジン (fluoroyridine) から始めた。PE - EtOAc 10 : 3のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))によって精製した。象牙色の固形物質。収率 : 76%。

MS : [M + H]⁺ = 349 . 41

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.51-2.54 (m, 2H), 2.75-2.78 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.63 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, J 8Hz), 7.43-7.46 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, J 4Hz), 8.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

【0360】

実施例 3021 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - シアノ - 3 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

3 - ブロモ - 5 - シアノピリジンから始めた。PE - EtOAc 10 : 3のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))によって精製した。ガラス質のバラ色の固形物質。収率 : 71%。

MS : [M + H]⁺ = 356 . 41

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.52-2.55 (m, 2H), 2.76-2.78 (m, 2H), 3.81-3.85 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 5.64 (s, 1H), 6.39 (d, 1H, J 4Hz), 7.98 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J 4Hz), 8.77 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)

【0361】

実施例 3031 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

2 - クロロ - 5 - シアノピリジン (cyanoyridine) から始めた。PE - EtOAc 10 : 3のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))によって精製した。ガラス質の黄色の固形物質。収率 : 7%。

MS : [M + H]⁺ = 356 . 48

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.52-2.55 (m, 2H), 2.80-2.82 (m, 2H), 3.81-3.85 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.67 (s, 1H), 6.39 (d, 1H, J 4Hz), 7.52 (d, 1H, J 4Hz), 7.92 (d, 1H, J 4Hz), 8.22 (d, 1H, J 4Hz), 8.85 (s, 1H)

【0362】

実施例 3041 - (3 - シアノ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - (4 - フェニル - ブチ - 3 - イン - 2 - イリデン) - ピペリジン

実施例 262の化合物について記載した手順に従い、3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - ピリジンを2 - クロロ - 6 - メチルニコチノニトリルに置き換え、実施例 3の化合物を化合物 253dに置き換えて、表題の化合物を合成した。PE - EtOAc 9

10

20

30

40

50

: 1のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota age社製))によって精製した。無色の油状物質を得た。収率: 35%。

MS: [M+H]⁺ = 328.51

¹H-NMR (CDCl₃,) : 1.98 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.57-2.60 (m, 2H), 2.84-2.87 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 4H), 4.18 (s, 3H), 6.59-6.61 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 3H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.68-7.70 (m, 1H)

【0363】

実施例305

1-(6-メチル-3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(6-ブロモ-2-ピリジル)-プロブ-2-イニリデン]-ピペリジン

10

方法A:

実施例274の化合物と同一の方法で、1-ブロモ-3,5-ジフルオロベンゼンを2,6-ジブロモピリジンに置き換えて、表題の化合物を調製した。PE-EtOAc 勾配 1:0~8:2のフラッシュ・クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota age社製))によって精製した。黄色の固形物質。収率: 30%。

MS: [M+H]⁺ = 413.2

¹H-NMR (CDCl₃,) : 2.45-2.60 (m, 5H), 2.72-2.85 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 6.63 (d, J=8Hz, 1H) 7.25-7.58 (m, 3H), 8.11 (d, J=8Hz, 1H)

【0364】

方法B:

20

1-(t-ブトキシカルボニル)-4-[3-(6-ブロモ-2-ピリジル)-プロブ-2-イニリデン]-ピペリジン(化合物305a)

実施例274の化合物について記載した手順に従い、1-ブロモ-3,5-ジフルオロベンゼンの代わりに2,6-ジブロモピリジンを、1モル当量のフッ化テトラブチルアンモニウムの一水和物を開始反応混合物に加えて、化合物2a(化合物274cの代わりに)から表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE-EtOAc 勾配 10:0~8:2で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota age社製))を用いて精製し、表題の生成物を得た。白色の固形物質。収率: 68%。

【0365】

30

4-[3-(6-ブロモ-2-ピリジル)-プロブ-2-イニリデン]-ピペリジン(化合物305b)

実施例3の化合物について記載される方法に従い、実施例2の化合物の代わりに化合物305aを出発物質として用い、周囲温度で3日間攪拌して、表題の生成物を調製した。反応混合物を真空下で蒸発乾固させ、クロロホルムを用いて残渣を数回、回収し、過剰のトリフルオロ酢酸を除去した。

【0366】

1-(6-メチル-3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(6-ブロモ-2-ピリジル)-プロブ-2-イニリデン]-ピペリジン

40

化合物237aの代わりに化合物305b、および2-ブロモ-3-ニトロピリジンの代わりに2-クロロ-6-メチル-3-ニトロピリジンを、実施例237の化合物について記載したとおりに表題の化合物を調製した。追加当量のTEAを使用した。検査後、残渣を、PE:EtAc 95:5~6:4のPE-EtOAc 勾配で溶出する、フラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota age社製))を用いて精製し、表題の生成物を得た。黄色の油状物質。収率: 95%。

【0367】

実施例306

1-(6-メチル-3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[3-(3-エトキシフェニル)-プロブ-2-イニリデン]-ピペリジン

実施例274の化合物について記載した手順に従い、1-ブロモ-3,5-ジフルオロ

50

ベンゼンの代わりに 3 - エトキシプロモベンゼンを使用し、1 モル当量のフッ化テトラブチルアンモニウムの一水和物を出発反応混合物に加えて、化合物 274c から表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE : EtAc 1 : 0 ~ 8 : 2 の PE - EtOAc 勾配で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (SP1 (商標) (BiotaGe社製)) を用いて精製し、表題の生成物を得た。黄色の固形物質。収率 : 46 %。

MS : [M + H]⁺ = 378 . 44

¹H - NMR (CDCl₃,) : 1.4-1.5 (m, 3H), 2.5-2.6 (m, 5H), 2.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 4H), 4.0-4.1 (m, 2H), 5.6 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.85-6.9 (d, 1H), 6.95-7.0 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 8.10-8.15 (d, 1H)

【0368】

実施例 307

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - アセチルフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 199 の化合物と同一の方法で、化合物 1c の代わりに化合物 274c、および 4 - プロモ - 2, 6 - ジフルオロアニソールの代わりに 3 - アセチル - ヨードベンゼンを用いて、表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE - EtOAc 勾配 9 : 1 ~ 8 : 2 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「SP1」(BiotaGe社製)) を用いて精製し、表題の生成物を得た。黄色の油状物質。収率 : 84.3 %。

MS : [M + H]⁺ = 376 . 43

【0369】

実施例 308

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - アセトアミドフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 274 の化合物について記載した手順に従い、1 - プロモ - 3, 5 - ジフルオロベンゼンの代わりに 3 - プロモアセトアニリドを使用し、1 モル当量のフッ化テトラブチルアンモニウムの一水和物を出発反応混合物に加えて、化合物 274c から表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE - EtOAc 勾配 7 : 3 ~ 4 : 6 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「SP1」(BiotaGe社製)) を用いて精製し、表題の生成物を得た。橙色の油状物質。収率 : 54 %。

MS : [M + H]⁺ = 391 . 44

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.2 (s, 3H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 4H), 5.6 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.05-7.15 (s, 1H), 7.18-7.22 (d, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.45-7.55 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.10-8.15 (d, 1H)

【0370】

実施例 309

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - [3 - (3 - アセトニルフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 274 の化合物について記載した手順に従い、1 - プロモ - 3, 5 - ジフルオロベンゼンの代わりに 3 - プロモフェニルアセトンを用い、1 モル当量のフッ化テトラブチルアンモニウムの一水和物を出発反応混合物に加えて、化合物 274c から表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE - EtOAc 勾配 9 : 1 ~ 7 : 3 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「SP1」(BiotaGe社製)) を用いて精製し、表題の生成物を得た。橙色の油状物質。収率 : 41 %。

MS : [M + H]⁺ = 390 . 45

¹H - NMR (CDCl₃,) : 2.2 (s, 3H), 2.5-2.6 (s, 5H), 2.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 5.6 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.10-8.15 (d, 1H)

【0371】

10

20

30

40

50

実施例 3 1 0 および 3 1 1

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 3 - (3 Z) - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 3 - (3 E) - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 3 - (3 Z) - [3 - (3 - トリメチルシリル - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (化合物 3 1 0 a)

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 3 - (3 E) - [3 - (3 - トリメチルシリル - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (化合物 3 1 1 a)

化合物 1 b について記載した手順に従い、1 - (3 - ニトロ 2 - ピリジル) - ピペリジン - 4 - オンの代わりに 1 - (t - ブトキシカルボニル) - ピペリジン - 3 - オンを用いて、表題の化合物を合成した。検査後、残渣を、PE - EtOAc 95 : 5 ~ 8 : 2 の PE - EtOAc 勾配で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「SP1」 (Bio tag e 社製)) を用いて精製し、表題の生成物を得た。低極性の回収画分は、化合物 3 1 0 a に対応していた (9 . 5 %) 。最後に溶出させた回収画分は化合物 3 1 1 a によるものであった (1 0 . 3 %) 。

化合物 3 1 0 a MS : [M + H] ⁺ = 2 9 4 . 2 4

化合物 3 1 1 a MS : [M + H] ⁺ = 2 9 4 . 2

【 0 3 7 2 】

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 3 - (3 Z) - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン (化合物 3 1 0 b)

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 3 - (3 E) - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン (化合物 3 1 1 b)

実施例 2 7 4 の化合物について報告した手順に従い、1 - ブロモ - 3 , 5 - ジフルオロベンゼンを 2 - ブロモ - 6 - メチルピリジンに置き替えて、それぞれ化合物 3 1 0 a および 3 1 1 a から始めて、表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE - EtOAc 勾配 PE - EtOAc 85 : 15 ~ 5 : 5 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「SP1」 (Bio tag e 社製)) を用いて精製し、表題の化合物を得た。化合物 3 1 0 b : 6 1 % 。化合物 3 1 1 b : 4 7 % 。

化合物 3 1 0 b MS : [M + H] ⁺ = 3 1 3 . 3 5

化合物 3 1 1 b MS : [M + H] ⁺ = 3 1 3 . 3 3

【 0 3 7 3 】

3 - (3 Z) - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン (化合物 3 1 0 c)

3 - (3 E) - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン (化合物 3 1 1 c)

実施例 3 の化合物について記載した手順に従い、実施例 2 の化合物をそれぞれ化合物 3 1 0 b または 3 1 1 b で置き換えて表題の化合物を得、さらに精製することなく次の工程に使用した。

化合物 3 1 0 c MS : [M + H] ⁺ = 2 1 3 . 3 3

化合物 3 1 1 c MS : [M + H] ⁺ = 2 1 3 . 4 1

【 0 3 7 4 】

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 3 - (3 Z) - (3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 3 - (3 E) - (3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン

化合物 2 3 7 a の代わりに化合物 3 1 0 c または 3 1 1 c から開始し、および 2 - ブロモ - 3 - ニトロピリジンの代わりに 2 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ニトロピリジンを用いて、実施例 2 3 7 の化合物に記載されるとおりに、表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE - EtOAc 7 : 3 ~ 6 : 4 の PE - EtOAc 勾配で溶出するラッシュ

10

20

30

40

50

・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「SP1」(Biota社製))を用いて精製し、表題の化合物を得た。実施例310:18%、実施例310:11%。

化合物310 MS: [M+H]⁺ = 349.41

¹H-NMR (CDCl₃,) : 1.87 (s, 2H), 2.46-2.53 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 6.57-6.59 (d, 1H,)、7.11-7.13 (m, 1H), 7.35-7.37 (s, 1H), 7.61 (bs, 1H), 8.06-8.08 (d, 1H)

化合物311 MS: [M+H]⁺ = 349.34

¹H-NMR (CDCl₃,) : 1.86-1.92 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.62 (s, 3H) 2.75-2.78 (m, 2H), 3.46-3.49 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.59-6.61 (d, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.56-7.69 (s, 1H), 8.08-8.10 (d, 1H)

【0375】

実施例312

1-(6-メチル-3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[2-ヒドロキシ-4-(6-メチル-2-ピリジル)-ブチ-3-イン-2-イル]-ピペリジン

1-(t-ブトキシカルボニル)-4-(2-ヒドロキシ-ブチ-3-イン-2-イル)-ピペリジン(化合物312a)

化合物253aについて報告した手順に従い、フェニルエチニルマグネシウムブロミドの代わりにエチニルマグネシウムブロミドを用いて、表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE-EtOAc 7:3で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))を用いて精製した。白色の固形物質。収率:73%。

MS: [M+H]⁺ = 254.63

【0376】

4-(2-ヒドロキシ-ブチ-3-イン-2-イル)-ピペリジン(化合物312b)

実施例3の化合物について記載した手順に従い、実施例2の化合物を化合物312aに置き換え、6時間還流させて、表題の化合物を得た。粗生成物は、さらに精製することなく次の工程に用いた。

MS: [M+H]⁺ = 154.35

【0377】

1-(6-メチル-3-ニトロ-2-ピリジル)-4-(2-ヒドロキシ-ブチ-3-イン-2-イル)-ピペリジン(化合物312c)

化合物237aの代わりに化合物312b、および2-ブromo-3-ニトロピリジンの代わりに2-クロロ-6-メチル-3-ニトロピリジンを用いて、実施例237の化合物について記載したとおりに表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE:EtOAc 9:1のPE-EtOAcで溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))を用いて精製し、黄色の油状物質として表題の化合物を得た。収率:93%。

MS: [M+H]⁺ = 290.35

【0378】

1-(6-メチル-3-ニトロ-2-ピリジル)-4-[2-ヒドロキシ-4-(6-メチル-2-ピリジル)-ブチ-3-イン-2-イル]-ピペリジン

化合物312cから始め、2-ブromo-6-メチルピリジンを用いて、実施例218~226について詳述した方法Bに従い、表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE-EtOAc 1:1で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biota社製))を用いて精製し、黄色の油状物質として表題の生成物を得た。収率:41%。

MS: [M+H]⁺ = 381.46

¹H-NMR (CDCl₃,) : 1.71 (s, 3H), 1.85-1.94 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.67, (s, 3H), 3.00-3.06 (m, 2H), 3.91-4.02 (m, 2H), 6.54-6.56 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H), 8.05-8.07 (m, 1H)

10

20

30

40

50

【0379】

実施例313

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - (4 - フェニル - ブチ - 3 - イン - 2 - イリデン) - ピペリジン

化合物237aの代わりに化合物253d、および2-プロモ-3-ニトロピリジンの代わりに2-クロロ-6-メチル-3-ニトロピリジンから始めて、実施例237の化合物について記載したように、表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE-EtOAc 9:1で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))を用いて精製し、黄色の油状物質として表題の化合物を得た。収率:87%。

MS: [M+H]⁺ = 348.52

¹H-NMR (CDCl₃,) : 1.97 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.56-2.59 (m, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 4H), 6.59-6.61 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H)

【0380】

実施例314

1 - (1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) - 4 - (4 - フェニル - ブチ - 3 - イン - 2 - イリデン) - ピペリジン

化合物237aの代わりに化合物253dから開始し、2-プロモ-3-ニトロピリジンの代わりに5-クロロ-1-メチル-4-ニトロイミダゾールを用いて、実施例237の化合物について記載したように、表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、CH₂Cl₂-MeOH 98:2で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))を用いて精製し、薄い黄色の油状物質として表題の生成物を得た。収率:36.6%。

MS: [M+H]⁺ = 337.41

¹H-NMR (CDCl₃,) : 2.00 (s, 3H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.83-2.84 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 6.59-6.61 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 4H), 7.45-7.47 (m, 2H)

【0381】

実施例315

1 - (1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

1 - (1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) - 4 - (3 - トリメチルシリル - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (化合物 3 1 5 a)

20mlのDMF中、化合物274a(600mg、3.01mmol)、5-クロロ-1-メチル-4-ニトロイミダゾール(752mg、4.68mmol)およびDIEA(1.1ml、6.2mmol)の混合物を135で5時間攪拌した。通常の作業手順の後、残渣を、EtOAc-MeOH勾配98:2~90:10で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))を用いて精製し、対応する脱シリル化生成物を含む混合物として、250mgの表題の化合物を得た。

MS: [M+H]⁺ = 319.38

【0382】

1 - (1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) - 4 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例274の化合物について記載される最後の2つの工程に従い、化合物274bの代わりに化合物315aを用いて、表題の化合物を調製した。通常の作業手順の後、残渣を、EtOAc-MeOH勾配1:0~92:8で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析(「Horizon」(Biotage社製))を用いて精製し、表題の化合物を得た。収率:53%。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,) : 2.51-2.54 (m, 2H) ; 2.75-2.77 (m, 2H) ; 3.24-3.29 (m, 4H) ; 3.63 (s, 3H) ; 5.63 (s, 1H) ; 6.67-6.81 (m, 1H) ; 6.95-6.97 (m, 2H) ; 7.28 (s, 1H)

MS : [M + H]⁺ = 359 . 35

【 0383 】

実施例 316

1 - (1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 274 の化合物について記載される最後の 2 つの工程に従い、化合物 274b の代わりに化合物 315a、および 1 - ブロモ - 3, 5 - ジフルオロベンゼンの代わりに 2 - ブロモ - 6 - メチルピリジンを使用して、表題の化合物を調製した。通常の作業手順の後、残渣を、EtOAc - MeOH 勾配 1 : 0 ~ 92 : 8 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota社製)) を用いて精製し、表題の化合物を得た。収率 : 50 %。

MS : [M + H]⁺ = 338 . 42

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,) : 2.51-2.54 (m, 2H) ; 2.62 (s, 3H) 2.84 (bs, 2H) ; 3.24-3.29 (m, 4H) ; 3.63 (s, 3H) ; 5.68 (s, 1H) ; 7.12-7.14 (m, 1H) ; 7.28 (s, 1H) ; 7.32 (s, 1H) ; 7.60 (bs, 1H)

【 0384 】

実施例 317

1 - (4 - ニトロ - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

4 ml の水および 0.16 ml のアセトン中の 1, 4 - ジニトロイミダゾール (207 mg、1.31 mmol) および炭酸水素ナトリウム (242 mg、2.88 mmol) の溶液に、アセトン中の実施例 3 の化合物 (278 mg、1.31 mmol) の溶液を滴下して加えた。反応混合物を 2 時間還流し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。粗残渣を、EtOAc - MeOH 勾配 1 : 0 ~ 92 : 8 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「Horizon」(Biota社製)) を用いて精製し、十分な純度ではない表題の化合物を得た。よって、それを再度、MS - C18 X Terra カラム 30 x 50 mm を使用し、重炭酸アンモニウム 20 mM、pH 8 の緩衝液 - アセトニトリルの勾配で溶出する、分取用の逆相 LC - MS クロマトグラフィーによって精製し、4 mg の表題の化合物を得た。

MS : [M + H]⁺ = 324 . 42

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,) : 2.52 (bs, 2H) ; 2.60 (s, 3H) ; 2.75 (bs, 2H) ; 3.73 (bs, 4H) ; 5.63 (s, 1H) ; 7.12-7.14 (d, 1H) ; 7.43-7.47 (s ; 1H) ; 7.55 (s, 1H) ; 7.58-7.62 (s, 1H) ; 7.0-7.50 (bs, 1H)

【 0385 】

実施例 318

1 - (3 - シアノ - 2 - チエニル) - 4 - [3 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - プロブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

1 - (3 - シアノ - 2 - チエニル) - 4 - (3 - トリメチルシリル - プロブ - 2 - イニリデン) - ピペリジン (化合物 318a)

実施例 42 の化合物について報告した手順に従い、2 - ブロモベンゼンを 2 - プロモチオフェン - 3 - カルボニトリルに置き換え、酢酸パラジウム (II) をトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) に置き換え、実施例 3 の化合物を化合物 274a に置き換えて、表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE - ジエチルエーテル 95 : 5 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「SP1」(Biota社製)) を用いて精製し、表題の生成物を得た。黄色がかった油状物質。収率 : 89 %。

MS : [M + H]⁺ = 301 . 37

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,) : 0.23 (s, 9H) ; 2.43-2.51 (m, 2H) ; 2.69-2.78 (m, 2H) ; 3.49-3.62 (m, 4H) ; 5.45 (s, 1H) ; 6.47-6.53 (m, 1H) ; 6.86-6.92 (m, 1H)

【 0 3 8 6 】

1 - (3 - シアノ - 2 - チエニル) - 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - プロ
ブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

実施例 274 の化合物について記載した手順に従い、1 - プロモ - 3 , 5 - ジフルオロベンゼンの代わりに 2 , 5 - ジフルオロ-ヨードベンゼンを用い、1 モル当量のフッ化テトラブチルアンモニウムの一水和物を出発反応混合物に加えて、化合物 318 a から表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE - EtOAc 98 : 2 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 S P 1 」 (B i o t a g e 社製)) を用いて精製し、表題の生成物を得た。黄色の固形物質。収率 : 66 %。

MS : [M + H] ⁺ = 341 . 43

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,) : 2.51-2.62 (m, 2H) ; 2.77-2.88 (m, 2H) ; 3.55-3.78 (m, 4H) ; 5.67 (s, 1H) ; 6.47-6.57 (m, 1H) ; 6.92-6.95 (m, 1H) ; 6.96-7.18 (m, 3H)

【 0 3 8 7 】

実施例 319

1 - (6 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 4 - { 3 - [3 - (3 - メチル - 1 ,
2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル) - フェニル] - プロブ - 2 - イニリデン - ピペリジ
ン

実施例 274 の化合物について記載した手順に従い、1 - プロモ - 3 , 5 - ジフルオロベンゼンの代わりに 5 - (3 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールを用い、1 モル当量のフッ化テトラブチルアンモニウムの一水和物を出発反応混合物に加えて、化合物 274 c から表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE - EtOAc 勾配 9 : 1 ~ 7 : 3 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 S P 1 」 (B i o t a g e 社製)) を用いて精製し、表題の生成物を得た。黄色の油状物質。収率 : 61 %。

MS : [M + H] ⁺ = 416 . 45

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,) : 2.45-2.55 (m, 8H) ; 2.75-2.85 (m, 2H) ; 3.45-3.55 (m, 2H) ; 3.55-3.65 (m, 2H) ; 5.63 (s, 1H) ; 6.6 (d, 1H) ; 7.45-7.55 (m, 1H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.00-8.05 (d, 1H) ; 8.10 (d, 1H) ; 8.2 (s, 1H)

【 0 3 8 8 】

実施例 320

1 - (2 - シアノ - 3 - ピラジニル) - 4 - [3 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - プロ
ブ - 2 - イニリデン] - ピペリジン

化合物 237 a の代わりに実施例 3 の化合物から開始し、2 - プロモ - 3 - ニトロピリジンの代わりに 2 - クロロ - 3 - シアノピラジンをを用いて、実施例 237 の化合物について報告したとおり、表題の化合物を調製した。検査後、残渣を、PE - EtOAc 勾配 7 : 3 で溶出するフラッシュ・液体クロマトグラフィーによる自動分析 (「 S P 1 」 (B i o t a g e 社製)) を用いて精製し、表題の生成物を得た。黄色っぽい固形物質。収率 : 81 %。

MS : [M + H] ⁺ = 316 . 51

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,) : 2.52-2.55 (m, 2H) ; 2.60 (s, 3H) ; 2.81-2.84 (m, 2H) ; 3.87-3.93 (m, 4H) ; 5.69 (s, 1H) ; 7.11 (d, 1H, J 8Hz) ; 7.27-7.29 (bs, 1H) ; 7.56-7.59 (m, 1H) ; 8.04 (s, 1H) ; 8.28 (s, 1H)

【 0 3 8 9 】

実施例 321

mGlu5 受容体亜型に対する選択的拮抗薬の親和性

ラット脳における代謝型グルタミン酸受容体 5 の放射性リガンド結合アッセイ方法

a) 膜調製 :

10

20

30

40

50

オスのスプラーグドローラーラット(200~300g、Charles River社製(イタリア国所在))を頸椎脱臼によって殺処分し、前脳(大脳皮質、線条体、および海馬)を、ポリトロン(Politron)ホモジナイザー(Kinematica社製)を用いて、50体積の冷50mMトリス緩衝液(pH7.4)中で、均質化した(2×20秒)。ホモジネートを48000×gで15分間、遠心分離にかけ、50体積の同一の緩衝剤に再懸濁し、37℃で15分間インキュベートし、さらに2回以上、遠心分離および再懸濁を行った。最終的な沈殿物を冷凍し、使用するまで-80℃で保管した。

【0390】

b) 結合アッセイ:

ラットの脳から得た沈殿物を、100体積の20mM HEPES、2mM MgCl₂、2mM CaCl₂、pH7.4に再懸濁した。膜を、競合する薬物の非存在下または存在下で、4nMの[³H]MPEPとともに、25℃で60分間、1mlの最終体積でインキュベートした。非特異的結合は、10μMのMPEPの存在下で決定した(Spooren W. et al., Trends Pharmacol Sci. 22, 331-337, 2001)。冷トリス緩衝液(pH7.4)を加えることによりインキュベーションを停止し、0.5%のポリエチレンイミンで予め処理したFiltermat 1204-401(Wallac社製)のフィルタを通じて急速ろ過を行った。次に、フィルタを冷緩衝剤で洗浄し、液体シンチレーション分光法によってフィルタ上に残る放射活性をカウントした。

【0391】

c) データ解析:

試験化合物による放射性リガンドの特異的結合の阻害を分析し、非線形の曲線の当てはめのためのソフトウェアであるPrism4.0(Graphpad社製(米国カリフォルニア州サンディエゴ所在))を使用することにより、50%抑制濃度(IC₅₀)値を推定した。IC₅₀値をCheng & Prusoffの式によって親和定数(K_i)に変換した(Cheng, Y.C. & Prusoff, W.H. Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973)。

【0392】

結果

mGlu5受容体に対する本発明の化合物の親和性(K_i)は、0.1~1000nMであった。例えば、実施例1の化合物は0.37nMのK_iを有する。

【0393】

実施例322

mGlu1受容体亜型に対する選択的拮抗薬の親和性

ラット脳における代謝型グルタミン酸受容体1の放射性リガンド結合アッセイ方法

a) 膜調製:

オスのスプラーグドローラーラット(200~300g、Charles River社製(イタリア国所在))を頸椎脱臼によって殺処分し、小脳を、ポリトロン(Politron)ホモジナイザー(Kinematica社製)を用いて、50体積の冷50mMトリス緩衝液(pH7.4)中で、均質化した(2×20秒)。ホモジネートを48000×gで15分間、遠心分離にかけ、50体積の同一の緩衝剤に再懸濁し、37℃で15分間インキュベートし、さらに2回以上、遠心分離および再懸濁を行った。最終的な沈殿物を冷凍し、使用するまで-80℃で保管した。

【0394】

b) 結合アッセイ:

ラットの脳から得た沈殿物を、50mMトリス、1.2mM MgCl₂、2mM CaCl₂、pH7.4に再懸濁した。膜を、競合する薬物の非存在下または存在下で、1.5nMの[³H]R214127とともに、0℃で30分間、1mlの最終体積でインキュベートした。非特異的結合は、1μMのR214127の存在下で決定された(Lavrysen H et al Mol. Pharmacol. 63:1082-1093, 2003)。冷トリス緩衝液(pH7.4)を加えることによりインキュベーションを停止し、0.5%のポリエチレンイミンで予め処理

10

20

30

40

50

した Filtermat 1204-401 (Wallac 社製) のフィルタを通じて急速ろ過を行った。次に、フィルタを冷緩衝剤で洗浄し、液体シンチレーション分光法によってフィルタ上に残る放射活性をカウントした。

【0395】

c) データ解析:

試験化合物による放射性リガンドの特異的結合の阻害を分析し、非線形の曲線の当てはめのためのソフトウェアである Prism 4.0 (Graphpad 社製 (米国カリフォルニア州サンディエゴ所在)) を使用することにより、50%抑制濃度 (IC₅₀) 値を推定した。IC₅₀ 値を Cheng & Prusoff の式によって親和定数 (K_i) に変換した (Cheng, Y.C. & Prusoff, W.H. Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973)。

10

【0396】

結果

mGlu1 受容体に対する本発明の化合物の親和性は、mGlu5 受容体の親和性の少なくとも10倍低かった。

【0397】

実施例 323

II 群の (mGlu2 + mGlu3) 受容体亜型に対する選択的拮抗薬の親和性
ラット脳における II 群の代謝型グルタミン酸受容体の放射性リガンド結合アッセイ
方法

a) 膜調製:

20

オスのスプライングドリーラット (200 ~ 300 g、Charles River 社製 (イタリア国所在)) を頸椎脱臼によって殺処分し、前脳 (大脳皮質、線条体および海馬) を、ポリトロン (Politron) ホモジナイザー (Kinematica 社製) を用いて、50 体積の冷 50 mM トリス緩衝液 (pH 7.4) 中で、均質化した (2 × 20 秒)。ホモジネートを 48000 × g で 15 分間、遠心分離にかけ、50 体積の同一の緩衝剤に再懸濁し、37 °C で 15 分間インキュベートし、さらに 2 回以上、遠心分離および再懸濁を行った。最終的な沈殿物を冷凍し、使用するまで -80 °C で保管した。

【0398】

b) 結合アッセイ:

30

ラットの前脳から得た沈殿物を、氷冷したアッセイ緩衝剤 (10 mM のリン酸カリウム + 100 nM の臭化カリウム、pH 7.6) で 3 回洗浄した。最終的な沈殿物を 200 体積のアッセイ緩衝剤に再懸濁し、膜を、競合する薬物の非存在下または存在下で、1 nM の [³H] LY341495 とともに、0 °C で 30 分間、1 ml の最終体積でインキュベートした。非特異的結合は、1 mM の L-グルタミン酸の存在下で決定した (Wright R.A. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 298:453-460, 2001; Mutel V et al. J. Neurochem. 75, 2590-2601, 2000)。冷トリス緩衝液 (pH 7.4) を加えることによりインキュベートを停止し、0.5% のポリエチレンイミンで予め処理した Filtermat 1204-401 (Wallac 社製) のフィルタを通じて急速ろ過を行った。次に、フィルタを冷緩衝剤で洗浄し、液体シンチレーション分光法によってフィルタ上に残る放射活性をカウントした。

40

【0399】

c) データ解析:

試験化合物による放射性リガンドの特異的結合の阻害を分析し、非線形の曲線の当てはめのためのソフトウェアである Prism 4.0 (Graphpad 社製 (米国カリフォルニア州サンディエゴ所在)) を使用することにより、50%抑制濃度 (IC₅₀) 値を推定した。IC₅₀ 値を Cheng & Prusoff の式によって親和定数 (K_i) に変換した (Cheng, Y.C. & Prusoff, W.H. Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973)。

【0400】

結果

本発明の化合物は、1000 nM までの II 群の (mGlu2 + mGlu3) 代謝型グ

50

ルタミン酸受容体に結合する [^3H] LY 3 4 1 4 9 5 に対して影響を及ぼさなかった。

【 0 4 0 1 】

実施例 3 2 4

イノシトールリン酸の蓄積としての m G l u 5 受容体における機能活性の決定

m G l u 5 受容体における試験化合物の作用機序（作動薬、拮抗薬または逆作動薬）を決定するため、m G l u 5 受容体を発現する細胞において測定される、試験化合物自体の異なる濃度の存在下および非存在下で、作動薬（グルタミン酸またはキスカル酸）に反応するイノシトールリン酸の産生の刺激の濃度依存性を比較した。

【 0 4 0 2 】

細胞から放出されるグルタミン酸の作用の可能性を避けるため、グルタミン酸分解酵素（1 U / m l のグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）および 2 m M のピルビン酸とともに細胞をプレインキュベートした。その後、1 0 m M の L i C l および、作動薬の活性を試験するための異なる濃度の作動薬（グルタミン酸またはキスカル酸）または化合物を含む溶媒を刺激した。

【 0 4 0 3 】

拮抗薬の活性を試験する際、作動薬の添加の 2 0 分前に試験化合物を細胞培養液に加え、作動薬の存在下でさらにインキュベートした。

【 0 4 0 4 】

氷冷した過塩素酸を加えることによりインキュベーションを停止し、サンプルを中和し、遠心分離にかけ、イノシトールリン酸（I P）の蓄積の判定に利用可能な上清に、A m e r s h a m B i o s c i e n c e s 社の B i o t r a k D - m y o - イノシトール 1 , 4 , 5 - 三リン酸のアッセイ系を用いた。D - m y o - イノシトール 1 , 4 , 5 - 三リン酸（I P₃）は、試験管あたり 0 . 1 9 ~ 2 5 p m o l （ 0 . 0 8 ~ 1 0 . 5 n g ）の範囲で測定される。アッセイでは、標識化されていない I P₃ が、限られた数のウシ副腎 I P₃ 結合タンパク質について、一定量の [^3H] - 標識化 I P₃ と競合する。その後、結合タンパク質を試験管の底にもたらず遠心分離によって、結合した I P₃ を遊離の I P₃ から分離する。次に、単純にデカンテーションすることにより、上清中の遊離の I P₃ を除去し、試験管に付着する結合画分を分離することができる。

【 0 4 0 5 】

試験管における放射活性の測定は、標準曲線から補間することによって、サンプル中の非標識化 I P₃ の量の決定を可能にする。

【 0 4 0 6 】

ソフトウェア P r i s m 4 . 0 （ G r a p h p a d 社製（米国カリフォルニア州サンディエゴ所在））を用いる非線形回帰分析によって、E C₅₀ / I C₅₀ を決定した。

【 0 4 0 7 】

結果

本発明の化合物は拮抗薬活性を示した。

【 0 4 0 8 】

実施例 3 2 5

意識下ラットにおける膀胱内圧測定についての影響

方法：

C h a r l e s R i v e r 社（イタリア国所在）から供給される、体重 3 0 0 ~ 4 0 0 g のオスのスプラーグドローラット [C r l : C D （登録商標）（S D） I G S B R] を用いた。動物に食餌および水を自由摂取させて収容し、実験時以外は 2 2 ~ 2 4 の温度で強制的に 1 2 時間点灯 / 1 2 時間消灯の明暗サイクルに維持した。

【 0 4 0 9 】

意識下ラットにおける排水力学的パラメータを定量化するため、以前に報告された手順に従い、膀胱内圧測定研究を行った（Guarneri et al., Pharmacol. Res. 24 : 175, 19 91）。

【 0 4 1 0 】

10

20

30

40

50

簡潔に言えば、3 ml / kg の Equithensin 溶液 (ペントバルビタール 30 mg / kg および抱水クロラル 125 mg / kg) の腹腔内投与により麻酔し、仰向けに置いた。剃毛し、清潔にした腹壁に、約 10 mm 長の正中切開を行った。膀胱を付着組織から穏やかに離し、空にし、次いで、ポリエチレンカニューレ (内径 0.58 mm、外径 0.96 mm) を使用して、膀胱体の切開を通じてカニューレを挿入し、これを絹糸で永久的に縫合した。後肩甲領域 (retroscapular area) の皮下トンネル (subcutaneous tunnel) を通じてカニューレを体外に出し、動物によって取り外される危険性を回避するため、それをプラスチックアダプタに接続した。移植後第 1 日目のラットを薬物試験に使用した。

【0411】

実験当日、ラットを、改造 Bollman ケージ、すなわち、ラットが通常の身をかがめた姿勢をとるには十分に大きい、振り向くことを抑止するには十分に狭い、制限ケージに入れた。約 20 分の安定化期間後、0.1 ml / 分の一定速度で膀胱に温かい (37) 生理食塩水を持続注入するため、膀胱カニューレの自由端を、T 型チューブを介して圧力変換器 (Statham P23XL) 及び蠕動ポンプ (Gilson minipuls 2) に接続した。膀胱内に生理食塩水を注入する間の管腔内圧の信号 (膀胱内圧測定図) を、ポリグラフ (Biomedica Mangoni 社製の BM614/2 増幅器を備えた Rectigraph-8K San-ei) で連続的に記録するか、またはデータ収集システム (PowerLab, チャート 4 ソフトウェア (AD Instruments 社製)) によって PC に保存した。

【0412】

膀胱内圧測定図から、膀胱容量 (BVC) を評価した。BVC (ml) は、排尿をもたらす排尿筋収縮を誘発するために必要な、膀胱内に注入される生理食塩水容量として定義される。基底の BVC 値を、最初の 30 ~ 60 分間に記録した膀胱内圧測定図に観測された値の平均として評価した。アッセイのこの時点で注入を中断し、胃管により経口的に試験化合物を投与した。処置後 1、2、および 3 時間の間に観察した膀胱内圧測定図で得られた平均値から、再開される膀胱注入および BVC の変化を評価した。化合物を 2 ml / kg の量で投与した。対照動物群には、同一量の、0.5% メトセル (methocel) 水溶液に対応する溶媒を与えた。

【0413】

所定の試験条件下では、BVC の測定は排尿の間隔時間の測定と等価である。

【0414】

統計分析

各実験群は 4 ~ 11 匹で構成された。全てのデータを、平均 ± 標準誤差として表わした。基底値に対する BVC の % 変化、および、BVC の値 (ml における差異) (時間「x」における BVC から基底値を差し引いた値) も、各ラット / 時間について評価した。図中、データは、基底値に対する % 変化として報告されている。

【0415】

値と同様、BVC 値の統計分析を、S.A.S. / STAT ソフトウェア、バージョン 6.12 により行った。

【0416】

溶媒と活性治療効果の差異は BVC の値について評価したが、種々の時間における値と基底値との差異は、オリジナルの BVC データについて評価した。

【0417】

結果

実施例 1 の経口投薬量の効果の経時変化を図 1 に示す。1 および 3 mg / kg の経口投与された化合物は、膀胱容量の増大に有効であることが実証された (図 1) 。

【0418】

実施例 10 の経口投薬量の効果の経時変化を図 2 に示す。0.3 mg / kg の投与では、膀胱容量がわずかに増大した (統計的に有意ではない) ; 1 mg / kg の用量は、膀胱

10

20

30

40

50

容量の増大に有効であることが実証された（処置の2時間後および3時間後に統計的に有意な効果）。

【0419】

実施例5および6についても同一の結果が得られた。

【0420】

1および3 mg / kg を経口投与された、対照化合物であるMTEPの効果の経時変化を図3に示す。1 mg / kg の用量は、膀胱容量のわずかな増大を示すのみであったが、3 mg / kg 用量では、このパラメータの持続的な増大を誘発し、処置後3時間の溶媒群で統計的に有意を示す結果となった。

【0421】

本発明の化合物の活性、およびMED（すなわち、膀胱容量の統計的に有意な増加を誘発する最小有効量）として表される参考基準を、表XIIIに示す。

【表13】

表XIII

実施例	“インビボ”における膀胱内圧測定 MED (mg/kg os)
実施例1	3
実施例5	0.1
実施例6	1
実施例9	1
実施例10	1
実施例35	3
実施例43	3
実施例55	0.3
実施例56	1
実施例67	1
実施例202	3
実施例208	0.3
MTEP	3

【0422】

実施例326

三叉神経節の電氣的刺激によって誘発されたラット硬膜における血漿の浸出

10

20

30

40

50

三叉神経節の電氣的刺激は、血漿の浸出の原因となる、硬膜における炎症を誘発する。この動物モデルは、偏頭痛に有用な薬物の試験に広く受け入れられている。

【0423】

体重175～190gのオスのウイスター系ラットを、50mg/kgのペントバルビタールの腹腔内投与によって麻酔し、頸静脈に薬物を注入するためのカニユーレを挿管した。動物を定位固定装置(stereotaxic frame)に置いた。ブレグマから横に3.0mm、後方に3.2mmの位置に、ドリルを用いて左右対称の削孔を開け、電極を硬膜から9.5mmの位置に下ろした。右の三叉神経節に電氣的刺激(5分; 2.0mA、5Hz、5ミリ秒の持続時間)を与える前に、試験化合物または対照溶媒の溶液を10分間静脈投与し、血漿タンパクの浸出のマーカーとして、エバンスブルー(30mg/kgの静脈投与)を電氣的刺激の前に5分間与えた。刺激終了の15分後、左心室を通じて動物に50mlの生理食塩水を灌流し、血管内のエバンスブルーを除去した。硬膜を除去し、プロット乾燥(blotted dry)し、体重を計測した。組織のエバンスブルーを、50で24時間、0.3mlのホルムアミドで抽出した。染料濃度を、波長620nmの分光光度計で測定し、標準曲線を補間し、組織重量1mgあたりのエバンスブルー含量として表した。

10

【0424】

浸出は、刺激を受けた側のエバンスブルー含量を、刺激を受けなかった側のエバンスブルー含量で割ることにより計算した商として表した。

実施例327

20

イヌにおけるGERDモデル

ビーグル犬は、長期間、食道瘻が造設された状態にあり、食道および胃に沿って内圧測定用カテーテルおよびpHプローブが通されている。

【0425】

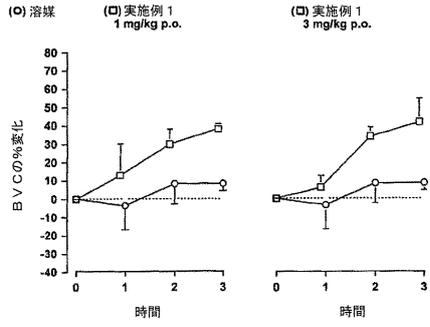
下部食道括約筋および胃の基底圧を記録した後、評価される化合物および対照溶媒を静注経路によって投与する。

【0426】

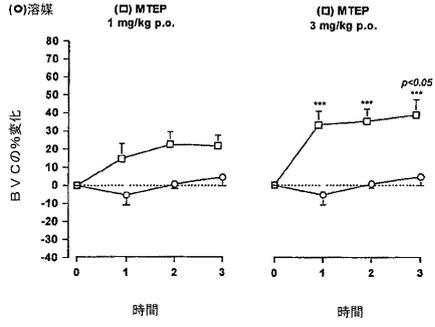
Stakeberg J.およびLehmann A. (Neurogastroenterol. Mot. (1999) 11: 125-132)に従い、一過性下部食道括約筋弛緩(TLESRs)および酸の逆流を酸性食の注入によって誘発した後、40ml/分で空気を注入する蠕動ポンプを用いて胃を膨張させる。活性化合物は、用量依存的に、TLESRの頻度および酸の逆流に関係したTLESRを低減する。活性は、溶媒対照と比較した両方のパラメータの%阻害として決定される。

30

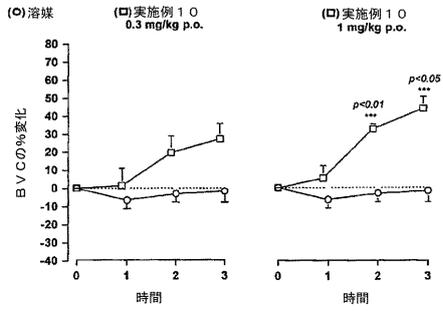
【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 409/06 (2006.01)	C 0 7 D 409/06
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 417/06 (2006.01)	C 0 7 D 417/06
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 5 E
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 2 0
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/10
	A 6 1 P 25/06

- (72)発明者 モッタ, ジャンニ
イタリア国 I - 2 0 0 3 0 バルラッシーナ ヴィア ウンガレットィ 1 0
- (72)発明者 リヴァ, カルロ
イタリア国 I - 2 1 1 0 0 ヴァレーゼ ヴィア ピエルマリーニ 3
- (72)発明者 ボッゲシ, エレナ
イタリア国 I - 2 0 1 4 8 ミラノ ヴィア リッチアレツリ 3 7
- (72)発明者 グラツィアーニ, ダヴィデ
イタリア国 I - 2 0 1 5 5 ミラノ ヴィア タヴァッツァーノ 1 6
- (72)発明者 ロンギー, マッテオ マルコ
イタリア国 I - 2 1 0 5 3 (ヴァレーゼ) カステランツァ ヴィア ソルフェリーノ 4

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特開平05 - 2 1 3 7 5 1 (J P , A)
特表2 0 0 6 - 5 1 6 6 2 2 (J P , A)
国際公開第2 0 0 5 / 0 9 7 1 4 0 (W O , A 1)
米国特許出願公開第2 0 0 4 / 0 1 8 6 2 9 2 (U S , A 1)
国際公開第2 0 0 6 / 0 8 9 7 0 0 (W O , A 1)
国際公開第2 0 0 3 / 0 9 3 2 3 6 (W O , A 1)
国際公開第2 0 0 7 / 0 0 6 5 3 0 (W O , A 1)
国際公開第2 0 0 4 / 0 6 7 0 0 2 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 1 1 / 7 0

C07D 401/04~14
C07D 405/14
C07D 409/06~14
C07D 413/14
C07D 417/06~14
C07D 471/04
A61K 31/445~5377
A61P 13/02~10
A61P 25/06
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)