

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5079202号
(P5079202)

(45) 発行日 平成24年11月21日(2012.11.21)

(24) 登録日 平成24年9月7日(2012.9.7)

(51) Int.Cl.		F I
C O 7 D 211/18	(2006.01)	C O 7 D 211/18
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/4523	(2006.01)	A 6 1 K 31/4523
A 6 1 K 31/4525	(2006.01)	A 6 1 K 31/4525
A 6 1 K 31/4535	(2006.01)	A 6 1 K 31/4535

請求項の数 15 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-512135 (P2002-512135)
 (86) (22) 出願日 平成13年7月17日 (2001.7.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2001/006195
 (87) 国際公開番号 W02002/006231
 (87) 国際公開日 平成14年1月24日 (2002.1.24)
 審査請求日 平成20年7月10日 (2008.7.10)
 (31) 優先権主張番号 特願2000-216967 (P2000-216967)
 (32) 優先日 平成12年7月18日 (2000.7.18)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002912
 大日本住友製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
 (74) 代理人 100121588
 弁理士 五十部 稜
 (72) 発明者 高堂 透
 兵庫県宝塚市中野町8-1
 (72) 発明者 増本 秀治
 大阪府高槻市玉川一丁目9-1-203
 (72) 発明者 小山 功二
 大阪府豊中市曽根東町二丁目10-3-355
 (72) 発明者 木ノ村 尚也
 兵庫県西宮市丸橋町4-15-323

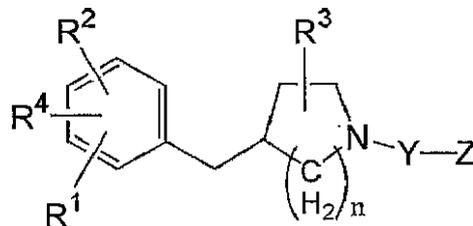
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セロトニン再取り込み阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：



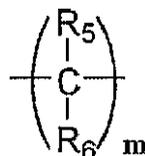
(式中、R¹ はハロゲン原子またはアルキル基を表す。

R² は水素原子、水酸基、アルコキシ基、置換アルコキシ基またはハロゲン原子を表す。但し、R² が水素原子である場合は R¹ は臭素原子を表す。

R⁴ は水素原子、ハロゲン原子またはアルコキシ基を表す。あるいは、R⁴ は R² と一緒になって環を形成してもよい。

R³ は水素原子を表す。

Y は式：



で示される基を表す。

Zはシクロアルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。

nは整数2を表す。

mは整数2または3を表す。

R⁵は、水素原子を表す。

R⁶は、水素原子を表す。))

で表される環状アミンまたはその薬学上許容される塩を有効成分とするセロトニン再取り込み阻害剤。

【請求項2】

R¹がハロゲン原子または低級アルキル基である請求項1記載のセロトニン再取り込み阻害剤。 10

【請求項3】

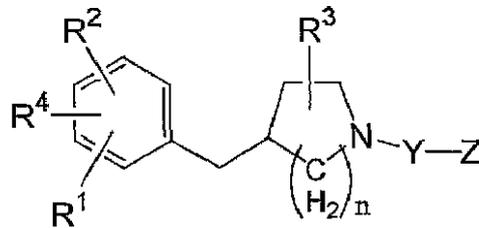
R²が水酸基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子である請求項1または2記載のセロトニン再取り込み阻害剤。

【請求項4】

Zがシクロアルキル基である請求項1～3のいずれか記載のセロトニン再取り込み阻害剤。

【請求項5】

式：



20

(式中、R¹はハロゲン原子または低級アルキル基を表す。

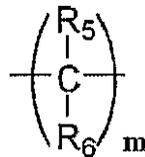
R²は水酸基、低級アルコキシ基、置換低級アルコキシ基またはハロゲン原子を表す。但しR¹とR²が同一であることはない。

R³は水素原子を表す。

R⁴は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を表す。あるいは、R⁴はR²と一緒になって環を形成してもよい。 30

nは整数2を表す。

Yは式：



で示される基を表す。

Zはシクロアルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。

mは整数2または3を表す。

R⁵は、水素原子を表す。

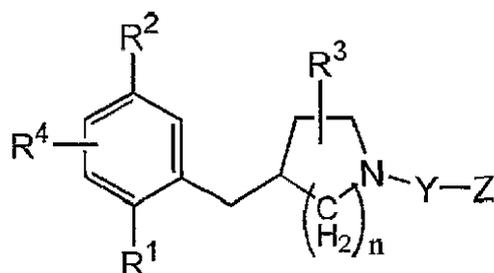
R⁶は、水素原子を表す。))

で表される環状アミンまたはその薬学上許容される塩。

【請求項6】

式：

40



(式中、 R^1 はハロゲン原子または低級アルキル基を表す。

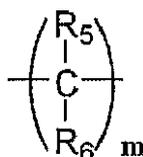
R^2 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、置換低級アルコキシ基またはハロゲン原子を表す。但し、 R^2 が水素原子である場合は R^1 は臭素原子を表す。

R^3 は水素原子を表す。

R^4 は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を表す。あるいは、 R^4 は R^2 と一緒になって環を形成してもよい。

n は整数 2 を表す。

Y は式：



で示される基を表す。

Z はシクロアルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。

m は整数 2 または 3 を表す。

R^5 は、水素原子を表す。

R^6 は、水素原子を表す。)

で表される環状アミンまたはその薬学上許容される塩。

【請求項 7】

Z がフェニル基または置換フェニル基である請求項 5 または 6 記載の環状アミンまたはその薬学上許容される塩。

【請求項 8】

Z が置換フェニル基であり、その置換基がハロゲン原子、低級アルコキシ基（隣り合う炭素原子に置換して環を形成していてもよい）、カルバモイル基、N 置換カルバモイル基、または N, N 二置換カルバモイル基から同一または異なって 1 ~ 3 個選ばれる請求項 5 または 6 記載の環状アミンまたはその薬学上許容される塩。

【請求項 9】

m が 2 である請求項 5 ~ 8 のいずれか記載の環状アミンまたはその薬学上許容される塩。

【請求項 10】

R^1 が臭素原子、塩素原子、メチル基またはエチル基である請求項 5 ~ 9 のいずれか記載の環状アミンまたはその薬学上許容される塩。

【請求項 11】

R^2 が低級アルコキシ基またはハロゲン原子である請求項 5 ~ 10 のいずれか記載の環状アミンまたはその薬学上許容される塩。

【請求項 12】

Z がシクロアルキル基である請求項 5 または 6 記載の環状アミンまたはその薬学上許容される塩。

【請求項 13】

R^1 が臭素原子、塩素原子、メチル基またはエチル基である請求項 12 記載の環状アミンまたはその薬学上許容される塩。

【請求項 14】

R^2 が低級アルコキシ基またはハロゲン原子である請求項 12 または 13 記載の環状ア

10

20

30

40

50

ミンまたはその薬学上許容される塩。

【請求項15】

以下の化合物(1)～(37)からなる群から選択される任意の化合物もしくは薬理的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物：

(1) N - ベンジル - 3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } ベンズアミド

(2) 3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } ベンズアミド

(3) 3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - エトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } ベンズアミド

(4) 3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - イソプロポキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } ベンズアミド

(5) 3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - N , N - ジメチルベンズアミド

(6) 3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - エトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - N , N - ジメチルベンズアミド

(7) 3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - イソプロポキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - N , N - ジメチルベンズアミド

(8) 3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - N , N - ジメチルベンズアミド

(9) 3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - N , N - ジメチルベンズアミド

(10) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] ピペリジン

(11) 4 - (2 - ブロモ - 5 - エトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] ピペリジン

(12) 4 - (2 - ブロモ - 5 - イソプロポキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] ピペリジン

(13) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン

(14) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - エトキシフェニル) エチル] ピペリジン

(15) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン

(16) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (3 - イソプロポキシフェニル) エチル] ピペリジン

(17) 4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン

(18) 4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - [2 - (3 - エトキシフェニル) エチル] ピペリジン

(19) 4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - [2 - (3 - イソプロポキシフェニル) エチル] ピペリジン

(20) 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン

(21) 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - (3 - エトキシフェニル) エチル] ピペリジン

(22) 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - (3 - イソプロポキシフェニル) エチル] ピペリジン

(23) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン

10

20

30

40

50

- (24) 1 - [2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] - 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン
- (25) 1 - [2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] - 4 - (2 - ブロモ - 5 - エトキシベンジル) ピペリジン
- (26) 1 - [2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] - 4 - (2 - ブロモ - 5 - イソプロポキシベンジル) ピペリジン
- (27) 1 - [2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] - 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) ピペリジン
- (28) 1 - [2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] - 4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) ピペリジン
- (29) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] ピペリジン
- (30) 4 - (2 - ブロモ - 5 - エトキシベンジル) - 1 - [2 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] ピペリジン
- (31) 4 - (2 - ブロモ - 5 - イソプロポキシベンジル) - 1 - [2 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] ピペリジン
- (32) 4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - [2 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] ピペリジン
- (33) 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] ピペリジン
- (34) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン
- (35) 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン
- (36) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - ナフチル) エチル] ピペリジン
- (37) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン。

10

20

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明はセロトニン再取り込み阻害剤に関する。本発明のセロトニン再取り込み阻害剤は、セロトニン 1A 受容体に対し親和性を有し、ドーパミン及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用が弱く、セロトニン再取り込み阻害の強い選択的セロトニン再取り込み阻害剤である。更に本発明は、そのような選択的セロトニン再取り込み阻害作用を有する新規な化合物に関する。加えて本発明はこのような化合物を合成するための中間体である新規なベンジルピペリジン誘導体ならびにその製法に関する。

30

背景技術

鬱病は全ゆる年令の人に影響を与える慢性病である。現在、使用されている各種の抗鬱剤のうち最も成功を収めているのは、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下、SSRI と略すこともある）である。SSRI はドーパミン及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用よりも高いセロトニン再取り込み阻害作用を有する。SSRI として市販された最初の薬剤はジメリジン (zimeclidine) であった。その後の上市された或いは開発下にある他の SSRI としては、たとえばフルオキサセチン (fluoxetine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、シタロプラム (citalopram)、セリクラミン (cetriclamine)、フェモキサセチン (femoxetine)、イフォキサセチン (ifoxetine)、シアノドチエピン (cyanodothiepin)、セルトラリン (sertraline)、パロキサセチン (paroxetine) およびリトキサセチン (litoxetine) が挙げられる。

40

現在、抗うつ薬としてもっとも成功を収めている SSRI であるが、まだいくつかの問題点が指摘されている。そのうち代表的なものは、全患者の約 1 / 3 は難治性の患者であり

50

、SSRIが十分な効果を上げられないこと及び十分な臨床的効果が発現するまでに3～8週間を必要とするものの2点である。特にこの抗うつ作用の緩慢な発現は以下の問題を引き起こす。抗うつ作用の発現は緩慢であるが副作用は直ちに起こるため、患者が薬剤の治療的効果を得ることなく、副作用のみを経験する易損性期(vulnerable period)を招く。このためしばしば、この期間中も同じ処置を続けるように患者を説得することが治療医師にとって重い負担になる。さらに、自殺を図るおそれのある患者においては、作用の開始が徐々であることで、患者は十分なうつ症状の改善を経験する前に自発性(initiative)を回復するため、自殺の危険性およびたびたびの入院の必要性などが生じる。従って、作用が素早く発現するような抗うつ薬の開発が望まれている。

10

SSRIが抗うつ作用の発現まで数週間を必要とすることは以下の理由による。

SSRIはセロトニン代謝回転の急性セロトニン再取り込みを阻害する。この作用がセロトニンニューロンの神経終末において起こることにより、セロトニンによる神経伝達が増強される。しかしながらSSRIによる急性セロトニン再取り込み阻害作用は縫線核に存在するセロトニンニューロン細胞体や樹状突起においても起こるので、縫線核では5-HT_{1A}自己受容体を介するセロトニンニューロンの自己発火抑制(negative feedback反応)も強化する。この結果、SSRIの初期投与では、セロトニンニューロンにおける神経伝達は全体として期待されるほど強化されないことになる。一方、数週間SSRIの服用を続けるうちに、縫線核のセロトニンニューロン細胞体および樹状突起上にあるセロトニン1A自己受容体は脱感作され、negative feedback反応が消失する。この際、ようやくセロトニンニューロンの発火抑制が解除され、セロトニンニューロンの活動性の亢進と神経終末でのセロトニン取り込み阻害が協調して奏効し、セロトニン神経伝達が増強され抗うつ作用が発現する。

20

したがって、セロトニン1A受容体アンタゴニストによりセロトニン1A自己受容体を遮断してセロトニンのnegative feedback反応を止めるか、あるいはセロトニン1A受容体アゴニストによりセロトニン1A自己受容体を積極的に刺激し脱感作までの期間を短縮することで、SSRIの作用発現までの期間を短縮したり、抗うつ効果を増強したりすることができる。つまり、セロトニン1A受容体に対し親和性を有し、かつ、選択的セロトニン再取り込み阻害作用を有する化合物はその抗うつ作用が強く、作用発現期間の短縮された精神疾患治療薬となり得る。確かに、セロトニン1A受容体に対して高い親和性を有するピンドロールなどは、うつ病患者におけるセロトニン再取り込み阻害薬の作用を増強すること、また作用発現時間を短縮することが報告されている(Arch

30

, Gen. Psychiatry, (1994), 51, 248-251)。
N-アラルキル基およびベンジル基で置換された含窒素飽和複素環誘導体を含めてベンジル基で置換された含窒素飽和複素環誘導体に関する文献は多数存在する。N-アラルキル基およびベンジル基で置換された含窒素飽和複素環誘導体については、例えばArch. Pharm. (Weinheim, Ger.) (1979), 312, 670-681にドパミン様の向精神作用を有するベンジルピペリジン誘導体を示されている。特許第2573195号公報には、脳血管障害に伴う精神症状に対する治療薬として環状アミン誘導体を示されている。またMed. Chem. Res. (1992), 2, 368-375にはシグマ受容体リガンドとしてN-アラルキル置換-4-ベンジルピペリジンが示されている。またWO93/97216にはNMDA受容体アンタゴニストとしてN-アラルキル置換-4-ベンジルピペリジンが示されている。しかしながらこれらの先行文献のいずれにもセロトニン再取り込み阻害作用作用があるということは報告されていない。また複素環基を置換基に有するアルキル基で置換された4-ベンジルピペリジンとしては特開昭63-183576号公報に記載の化合物があるが、これにもセロトニン再取り込み阻害作用作用があるということは報告されていない。さらにシクロアルキルアルキル基で置換された4-ベンジルピペリジンとしてはDE3614907に記載の化合物があるが、これにもセロトニン再取り込み阻害作用作用があるということは報告されていない。

40

置換ベンジル基で置換された含窒素飽和複素環誘導体、特に4-置換ベンジルピペリジン

50

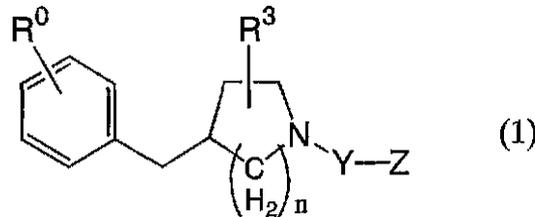
に限ってもこれまで多くの誘導体が知られている。例えば J. Org. Chem. (1999), 64, 3763-3766 や CA 2188485 などに合成方法が開示されている。しかしながらこれら先行文献のいずれにも臭素原子を含むような 2-置換ベンジルピペリジンは報告されていないし、またその方法にしたがって合成することもできない。

発明の開示

本発明は、セロトニン 1A 受容体に対し親和性を有する選択的セロトニン再取り込み阻害剤を提供することを目的とする。本発明は具体的には、ヒトまたは動物におけるうつ病、季節的情動障害および気分変調を含む気分障害；全般性不安障害、強迫性障害およびパニック障害を含む不安障害；広場恐怖症、回避的人格異常；社会的恐怖症；強迫反応障害；心的外傷後ストレス障害；心身症；痴呆、健忘症および加齢に関係した記憶障害を含む記憶障害；神経性食欲不良および神経性飢餓を含む摂食行動の障害；肥満症；睡眠障害；精神分裂病；アルコール、たばこ、ニコチン等の薬物依存症；群発性頭痛；片頭痛；痛み；アルツハイマー病；慢性発作片頭痛；血管障害に関係した頭痛；パーキンソン病の痴呆、抑うつ、不安、神経弛緩薬誘導パーキンソン症候群および晩発性ジスキネジーを含むパーキンソン病；過プロラクチン血症などの内分泌異常；血管痙攣（特に、脳血管系の）；高血圧症；運動性および分泌の変化が関与している胃腸管の障害；早発射精を含む性的機能不全；並びに薬物依存症等の治療剤として有用な、セロトニン 1A 受容体に対し親和性を有する選択的セロトニン取り込み阻害剤の提供を目的とする。更に本発明はそのような作用を有する化合物を含む医薬・農薬の中間体として有用な新規なベンジルピペリジン誘導体ならびにその製法の提供を目的とする。

本発明は下記の [1] ~ [25] の発明に関する。

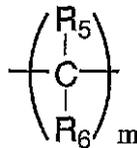
[1] 式 (1) :



(式中、 R^0 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、置換アルキル基、水酸基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アルキルチオ基または置換アルキルチオ基を表す。 R^0 が二以上存在する場合は各々独立して上記基の中から選ばれる。また、二つの R^0 が一緒になって環を形成してもよい。

R^3 は水素原子または置換基を表す。

Y は式 :



で示される基を表す。

Z は水素原子、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、芳香族複素環基もしくは置換芳香族複素環基を表すか、または環内にアミド結合 ($CO-N$) もしくはイミド結合 ($CO-N-CO$) を有する脂肪族複素環基を表す。

n は整数 1、2 または 3 を表す。

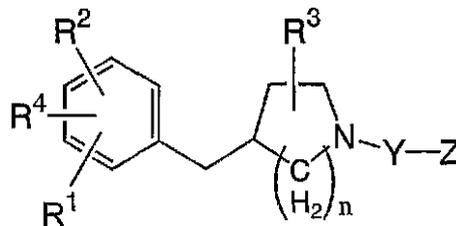
m は整数 2、3、4、5 または 6 を表す。

R^5 は、各々独立して、水素原子または置換基を表す。

R^6 は、各々独立して、水素原子または置換基を表す。)

で表される環状アミン、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を有効成分とするセロトニン再取り込み阻害剤。

[2] 式 :



(式中、 R^1 はハロゲン原子、アルキル基または置換アルキル基を表す。

R^2 は水素原子、水酸基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アルキルチオ基、置換アルキルチオ基またはハロゲン原子を表す。但し、 R^2 が水素原子である場合は R^1 は臭素原子を表す。

R^4 は水素原子、ハロゲン原子またはアルコキシ基を表す。あるいは、 R^4 は R^2 と一緒になって環を形成してもよい。

R^3 、 Y 、 Z および n は上記[1]と同じ意味を表す。)

で表される環状アミン、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩を有効成分とする上記[1]記載のセロトニン再取り込み阻害剤。

[3] R^1 がハロゲン原子または低級アルキル基である上記[2]記載のセロトニン再取り込み阻害剤。

[4] R^2 が水酸基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子である上記[2]または[3]記載のセロトニン再取り込み阻害剤。

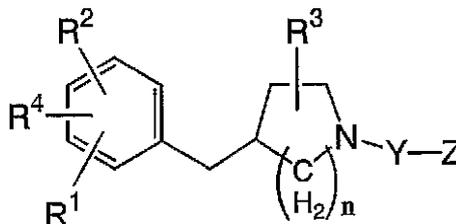
[5] R^3 が水素原子または低級アルキル基である上記[2]~[4]のいずれか記載のセロトニン再取り込み阻害剤。

[6] m が2または3である上記[2]~[5]のいずれか記載のセロトニン再取り込み阻害剤。

[7] n が1または2である上記[2]~[6]のいずれか記載のセロトニン再取り込み阻害剤。

[8] Z がシクロアルキル基である上記[2]~[7]のいずれか記載のセロトニン再取り込み阻害剤。

[9] 式：



(式中、 R^1 はハロゲン原子または低級アルキル基を表す。

R^2 は水酸基、低級アルコキシ基、置換低級アルコキシ基またはハロゲン原子を表す。但し R^1 と R^2 が同一であることはない。

R^3 は水素原子または低級アルキル基を表す。

R^4 は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を表す。あるいは、 R^4 は R^2 と一緒になって環を形成してもよい。

n は整数1または2を表す。

Y および Z は上記[1]と同じ意味を表す。)

で表される環状アミン、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

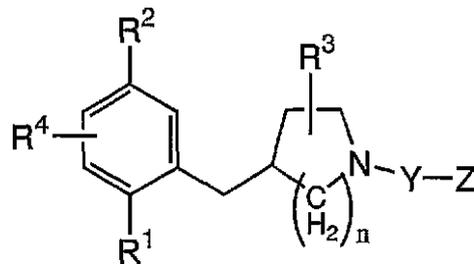
[10] 式：

10

20

30

40



(式中、R¹はハロゲン原子または低級アルキル基を表す。

R²は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、置換低級アルコキシ基またはハロゲン原子を表す。但し、R²が水素原子である場合はR¹は臭素原子を表す。

R³は水素原子または低級アルキル基を表す。

R⁴は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を表す。あるいは、R⁴はR²と一緒になって環を形成してもよい。

nは整数1または2を表す。

YおよびZは上記[1]と同じ意味を表す。

で表される環状アミン、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[11] Zがフェニル基または置換フェニル基である上記[9]または[10]記載の化合物。

[12] Zが置換フェニル基であり、その置換基がハロゲン原子、低級アルコキシ基(隣り合う炭素原子に置換して環を形成していてもよい)、カルバモイル基、N置換カルバモイル基、またはN, N二置換カルバモイル基から同一または異なって1~3個選ばれる上記[9]または[10]記載の化合物。

[13] mが2である上記[9]~[12]いずれか記載の化合物。

[14] R⁵およびR⁶が水素原子である上記[9]~[13]いずれか記載の化合物。

[15] R¹が臭素原子、塩素原子、メチル基またはエチル基である上記[9]~[14]のいずれか記載の化合物。

[16] R²が低級アルコキシ基またはハロゲン原子である上記[9]~[15]のいずれか記載の化合物。

[17] Zがシクロアルキル基である上記[9]または[10]記載の化合物。

[18] R¹が臭素原子、塩素原子、メチル基またはエチル基である上記[17]記載の化合物。

[19] R²が低級アルコキシ基またはハロゲン原子である上記[17]または[18]記載の化合物。

[20] 以下の化合物(1)~(40)からなる群から選択される任意の化合物もしくは薬理学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物:

(1) N-ベンジル-3-{2-[4-(2-プロモ-5-メトキシベンジル)-1-ピペリジニル]エチル}ベンズアミド

(2) 3-{2-[4-(2-プロモ-5-メトキシベンジル)-1-ピペリジニル]エチル}ベンズアミド

(3) 3-{2-[4-(2-プロモ-5-エトキシベンジル)-1-ピペリジニル]エチル}ベンズアミド

(4) 3-{2-[4-(2-プロモ-5-イソプロポキシベンジル)-1-ピペリジニル]エチル}ベンズアミド

(5) 3-{2-[4-(2-プロモ-5-メトキシベンジル)-1-ピペリジニル]エチル}-N, N-ジメチルベンズアミド

(6) 3-{2-[4-(2-プロモ-5-エトキシベンジル)-1-ピペリジニル]エチル}-N, N-ジメチルベンズアミド

(7) 3-{2-[4-(2-プロモ-5-イソプロポキシベンジル)-1-ピペリジニル]エチル}-N, N-ジメチルベンズアミド

(8) 3-{2-[4-(2-プロモ-5-クロロベンジル)-1-ピペリジニル]エチル}

10

20

30

40

50

- ル} - N, N - ジメチルベンズアミド
 (9) 3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - N, N - ジメチルベンズアミド
 (10) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] ピペリジン
 (11) 4 - (2 - ブロモ - 5 - エトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] ピペリジン
 (12) 4 - (2 - ブロモ - 5 - イソプロポキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] ピペリジン
 (13) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン 10
 (14) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - エトキシフェニル) エチル] ピペリジン
 (15) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン
 (16) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (3 - イソプロポキシフェニル) エチル] ピペリジン
 (17) 4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン
 (18) 4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - [2 - (3 - エトキシフェニル) エチル] ピペリジン 20
 (19) 4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - [2 - (3 - イソプロポキシフェニル) エチル] ピペリジン
 (20) 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン
 (21) 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - (3 - エトキシフェニル) エチル] ピペリジン
 (22) 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - (3 - イソプロポキシフェニル) エチル] ピペリジン
 (23) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン 30
 (24) 1 - [2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] - 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン
 (25) 1 - [2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] - 4 - (2 - ブロモ - 5 - エトキシベンジル) ピペリジン
 (26) 1 - [2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] - 4 - (2 - ブロモ - 5 - イソプロポキシベンジル) ピペリジン
 (27) 1 - [2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] - 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) ピペリジン
 (28) 1 - [2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] - 4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) ピペリジン 40
 (29) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] ピペリジン
 (30) 4 - (2 - ブロモ - 5 - エトキシベンジル) - 1 - [2 - (6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] ピペリジン
 (31) 4 - (2 - ブロモ - 5 - イソプロポキシベンジル) - 1 - [2 - (6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] ピペリジン
 (32) 4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - [2 - (6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] ピペリジン
 (33) 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - (6 - クロロ - 1, 3 50

- ベンゾジオキソール - 5 - イル) エチル] ピペリジン

(34) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン

(35) 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン

(36) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - ナフチル) エチル] ピペリジン

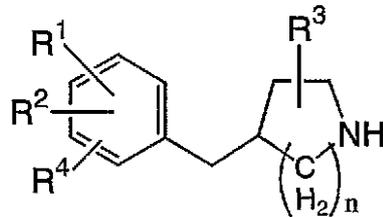
(37) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン

(38) 4 - ベンジル - 2 - {4 - [4 - (5 - メトキシ - 2 - メチルベンジル) - 1 - ピペリジニル] プチル} - 5 - メチル - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

(39) 4 - ベンジル - 2 - {4 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] プチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2H, 4H) - ジオン

(40) 2 - {3 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] プロピル} - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン

[21] 式:



(式中、R¹ は臭素原子、塩素原子または低級アルキル基を表す。

R² は水酸基、低級アルコキシ基、置換低級アルコキシ基またはハロゲン原子を表す。

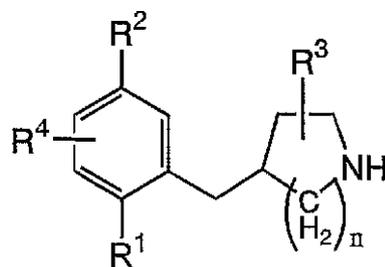
R³ は水素原子または低級アルキル基を表す。

R⁴ は水素原子、ハロゲン原子またはアルコキシ基を表す。あるいは、R⁴ は R² と一緒になって環を形成してもよい。

n は整数 1 または 2 を表す。)

で表される環状アミンまたはその塩。

[22] 式:



(式中、R¹ は臭素原子、塩素原子または低級アルキル基を表す。

R² は水酸基、低級アルコキシ基、置換低級アルコキシ基またはハロゲン原子を表す。但し R¹ と R² が同時に塩素原子である場合を除く。

R³ は水素原子または低級アルキル基を表す。

R⁴ は水素原子、ハロゲン原子またはアルコキシ基を表す。あるいは、R⁴ は R² と一緒になって環を形成してもよい。

n は整数 1 または 2 を表す。)

で表される環状アミンまたはその塩。

[23] 以下の化合物 (1) ~ (16) からなる群から選択される任意の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物:

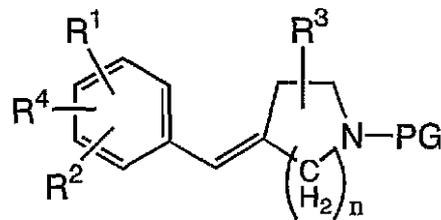
(1) 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン

(2) 4 - (2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン

- (3) 4 - (2 - ブロモ - 5 - エトキシベンジル) ピペリジン
 (4) 4 - (2 - ブロモ - 5 - イソプロポキシベンジル) ピペリジン
 (5) 4 - [2 - ブロモ - 5 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン
 (6) 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) ピペリジン
 (7) 4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) ピペリジン
 (8) 4 - [(6 - ブロモ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) メチル] ピペリジン
 (9) 4 - (2 - クロロ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン
 (10) 4 - (2 - クロロ - 5 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン
 (11) 4 - (2 - クロロ - 5 - エトキシベンジル) ピペリジン
 (12) 4 - (2 - クロロ - 5 - イソプロポキシベンジル) ピペリジン
 (13) 4 - [2 - クロロ - 5 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン
 (14) 4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンジル) ピペリジン
 (15) 4 - (2 - クロロ - 5 - クロロベンジル) ピペリジン
 (16) 4 - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) メチル] ピペリジン

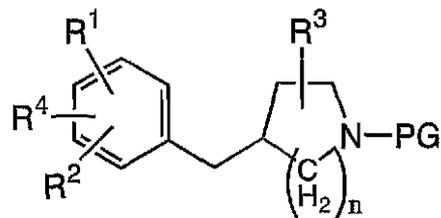
10

[24] 式:



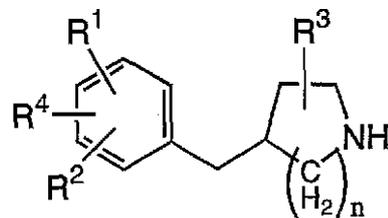
20

で表される化合物を還元することにより式:



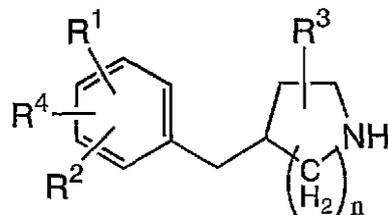
30

で表される化合物とし、次いで保護基を除去することにより式:



で表される化合物を製造する方法(上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および n は上記 [21] 記載のとおりである。PG は窒素の保護基を表す)。

[25] 式:



40

で表される化合物と、

1 式(3): X - Y - Z

で表される化合物とを反応させるか、

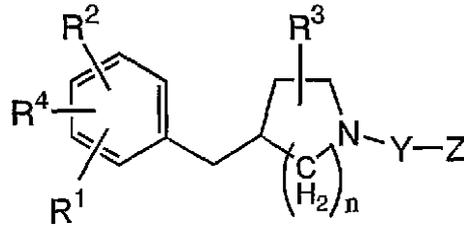
2 式(4): HOOC - Y¹ - Z

50

で表されるカルボン酸化合物とを反応させた後アミド結合を還元するか、または



で表されるアルデヒド化合物とを還元的アミノ化条件で反応させることにより、式：



で表される化合物を製造する方法（上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y 、 Z および n は上記 [9] 記載のとおりである。 X は脱離基を表す。 Y^1 は Y よりも炭素原子数が一つ少ない置換もしくは無置換のアルキレン基を表し、 $-\text{CH}_2 - Y^1 -$ が Y に相当する）。本発明における基を具体的に以下に説明する。

基 R^0 は一つ又は二以上存在してよく、二以上のとき前記基の中から独立して選ばれる。二つの R^0 が一緒になって環を形成する場合としては、二つの R^0 が一緒になって例えばメチレンジオキシなどの炭素原子数 2 以下のアルキレンジオキシ基を形成する場合などが挙げられる。

ハロゲン原子としては、例えば臭素原子、塩素原子、フッ素原子などが挙げられる。

アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの炭素原子数 10 以下のアルキル基が挙げられる。好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルが挙げられる。

低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-エチルプロピル、ヘキシルなどの炭素原子数 6 以下のアルキル基が挙げられる。特に望ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルが挙げられる。

置換アルキル基および置換低級アルキル基における置換基としては、例えばハロゲン原子（同一の炭素原子に 1 ~ 3 個置換していてもよい）、水酸基、アルコキシ基、フェニル基などのアリール基、置換アリール基、フェノキシ基、シクロアルキル基などが挙げられる。

アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシなどの炭素原子数 10 以下のアルコキシ基が挙げられる。好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシが挙げられる。

低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどの炭素原子数 6 以下のアルコキシ基が挙げられる。特に望ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシが挙げられる。

アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオなどの炭素原子数 10 以下のアルキルチオ基が挙げられる。

低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基などの炭素原子数 6 以下のアルキルチオ基が挙げられる。

置換アルコキシ基、置換低級アルコキシ基および置換アルキルチオ基における置換基としては、例えばハロゲン原子（同一の炭素原子に 1 ~ 3 個置換していてもよい）、水酸基、アルコキシ基、フェニル基などのアリール基、置換アリール基、シクロアルキル基などが挙げられる。

10

20

30

40

50

アリール基としては、例えばフェニル、ナフチルなどの炭素原子数 10 以下のアリール基が挙げられる。

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの炭素原子数 8 以下のシクロアルキル基が挙げられる。

- 1) 置換アルキル基における置換基、
- 2) 置換低級アルキル基における置換基、
- 3) 置換アルコキシ基における置換基、
- 4) 置換低級アルコキシ基における置換基、および
- 5) 置換アルキルチオ基の置換基

10

としての「置換アリール基」における置換基

としては、例えば低級アルキル基、置換低級アルキル基（置換基はハロゲン原子（同一の炭素原子に 1 ~ 3 個置換していてもよい）、水酸基、アルコキシ基、フェノキシ基およびシクロアルキル基の中から選ぶことができる）、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基などが挙げられる。

置換基 R³ としては、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子などが挙げられる。

置換基 R⁵ および R⁶ としては、各々、例えば低級アルキル基、水酸基、アシルオキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子などが挙げられる。あるいは、R⁵ と R⁶ が互いに結合して、それらが結合する炭素原子と一緒に三員ないし八員のシクロアルカン環を形成してもよい。

20

アシルオキシ基としては、例えばアルカノイルオキシ基、置換アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、置換アロイルオキシ基などが挙げられる。

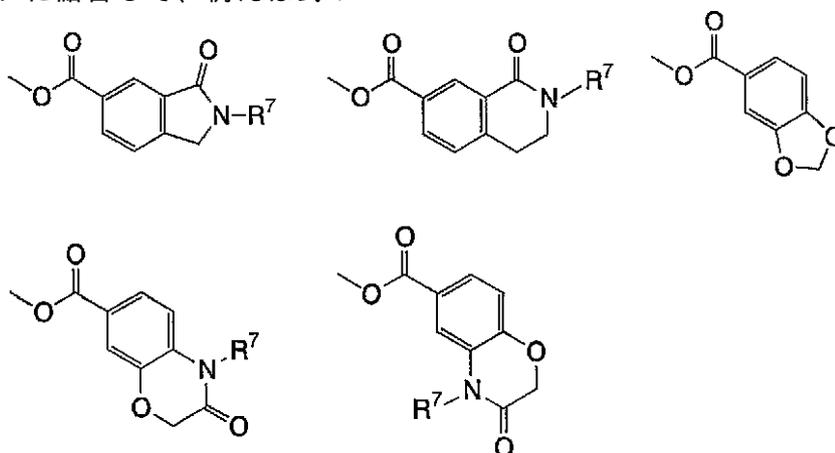
アルカノイルオキシ基としては、例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシなどの炭素原子数 7 以下のアルカノイルオキシ基が挙げられる。

置換アルカノイルオキシ基における置換基としては、例えばハロゲン原子（同一の炭素原子に 1 ~ 3 個置換していてもよい）、水酸基、アルコキシ基などが挙げられる。

アロイルオキシ基としては、例えばベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシなどの炭素原子数 11 以下のアロイルオキシ基が挙げられる。

置換アロイルオキシ基における置換基としては、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、置換カルバモイル基などが挙げられる。これらは基の隣り合う二つが互いに結合して、例えば式：

30



40

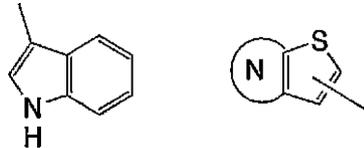
(上式中 R⁷ は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または窒素原子の保護基を表す。)

で表される基のような二環の置換アロイルオキシ基を形成してもよい。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の芳香族複素環基が挙げられ、さらに具体的には、ピリジル（窒素原子がオキシド化されていてもよい）、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、オキサゾ

50

リル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルなどが挙げられる。芳香族複素環基は他の環と縮合環を形成していてもよく、そのような「他の環」としては、炭化水素環および複素環が挙げられる。炭化水素環としては、例えばベンゼン環、脂肪族炭化水素環（例えば五員または六員の飽和または不飽和脂肪族炭化水素環）が挙げられる。複素環としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する五員または六員の複素環であって、飽和もしくは不飽和脂肪族複素環または芳香族複素環が挙げられる。そのような縮合複素環基の具体例としては、例えばキノリル、ベンゾフラニル、キナゾリル、ベンゾチエニル、さらには次式：



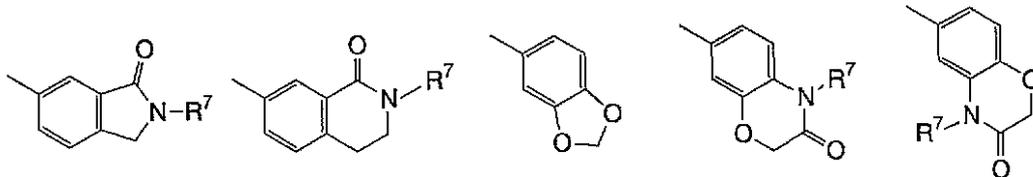
10

(上記式中、環Nは環内に窒素原子を含む5～8員環を表す。)で表される基などを挙げることができる。

- 1) 「Zにおける置換アリール基」における置換基、および
- 2) 置換芳香族複素環基における置換基

としては、例えば低級アルキル基、置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、N-置換カルバモイル基、N,N-二置換カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、ホルミル基、アシル基、シアノ基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルカンスルホニル基、低級アルカンスルホニルアミド基、低級アルキルウレイド基、フェニルウレイド基、ベンジルウレイド基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、水酸基、低級アルカンスルホニルオキシ基、オキシム基、オキシムエーテル基、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基などが挙げられる。また、これら置換基は隣り合う二つのものが繋がって環を形成してもよく、例えば置換アリール基としては次式

20

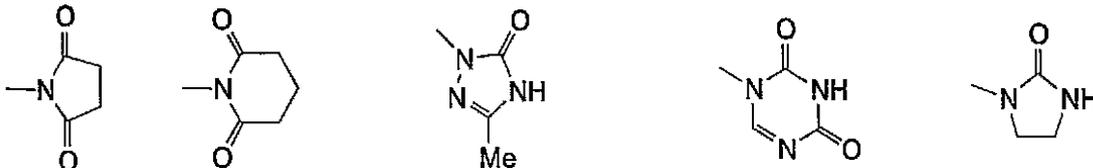


30

(上式中R⁷は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または窒素原子の保護基を表す。)

で表されるような基などが挙げられる。なお、置換基が二以上存在する場合は、各々独立して、前記の基の中から選ぶことができる。

環内にアミド結合もしくはイミド結合を有する脂肪族複素環基としては、例えばこはく酸イミド基、グルタル酸イミド基等の五もしくは六員の環状イミド基または環状アミド基などの五もしくは六員の複素環基が挙げられる。さらに、例えば式：



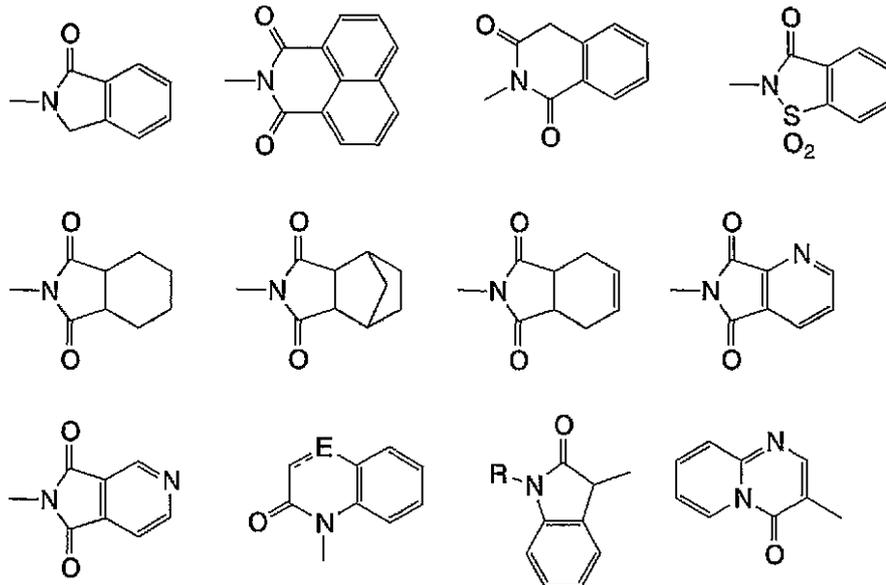
40

で表される基などが挙げられる。

上記脂肪族複素環基は他の環と縮合した縮合環であってもよく、そのような「他の環」としては、炭化水素環および複素環が挙げられる。炭化水素環としては、例えばベンゼン環、脂肪族炭化水素環（例えば五員または六員の飽和または不飽和脂肪族炭化水素環）が挙げられる。複素環としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する五員または六員の複素環であって、飽和もしくは不飽和脂肪族複素環または芳香族複素環が挙げられる。そのような縮合環基としては、例

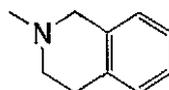
50

例えば式：



(上記式中、実線と点線とで示される結合は単結合または二重結合であることを表し、Eは=CH-、-CH₂-、-O-、-S-、-SO-または-SO₂-を表す。Rは水素原子、低級アルキル基、ベンジル基、窒素原子の保護基または上記で定義した置換低級アルキル基)で表される基などを挙げることができる。

上記の、環内にアミド結合もしくはイミド結合を有する脂肪族複素環基は置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、例えば低級アルキル基、置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、オキソ基、アリール基、ハロゲン原子などが挙げられる。なお、置換基が二以上存在する場合は、各々独立して、上記基の中から選ぶことができる。N-置換カルバモイル基およびN,N-二置換カルバモイル基における置換基としては、例えば低級アルキル基、置換低級アルキル基、アリール基、水酸基、低級アルコキシ基が挙げられる。あるいは、N,N-二置換カルバモイル基においては二つの置換基が互いに結合し、それらが結合する窒素原子と一緒に、例えばピペリジノ基やベンゾピペリジノ基(例えば式：



で表される基)

などのような環状基を形成していてもよい。

アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などの炭素原子数7以下のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

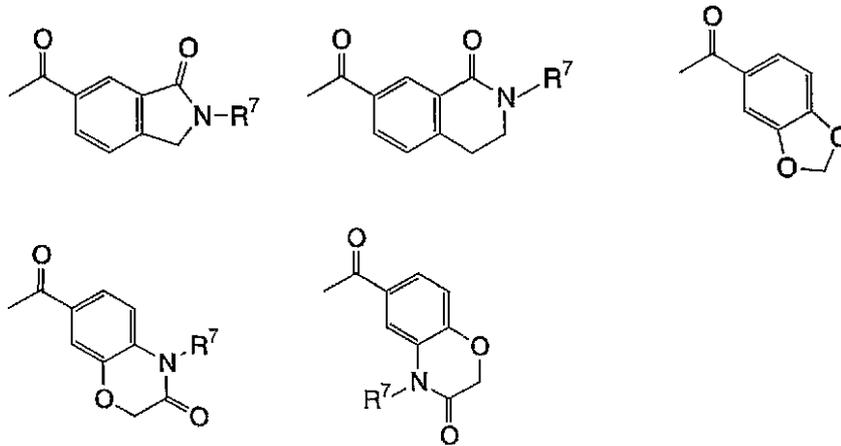
アシル基としては、例えばアルカノイル基、置換アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基などが挙げられる。

アルカノイル基としては、例えばアセチル、プロピオニルなどの炭素原子数7以下のアルカノイル基が挙げられる。

置換アルカノイル基の置換基としては、例えばハロゲン原子(同一の炭素原子に1~3個置換していてもよい)、水酸基、アルコキシ基などが挙げられる。

アロイル基としては、例えばベンゾイル、ナフトイルなどの炭素原子数11以下のアロイル基が挙げられる。

置換アロイル基における置換基としては、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、置換カルバモイル基などが挙げられる。これらは基の隣り合う二つが互いに結合して、例えば式：



(上式中 R^7 は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または窒素原子の保護基を表す。)

で表される基のような二環の置換アロイル基を形成してもよい。

低級アルカンスルホニル基としては、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基などの炭素原子数 6 以下のアルカンスルホニル基が挙げられる。

低級アルカンスルホニルアミド基としては、例えばメタンスルホニルアミド基、エタンスルホニルアミド基などの炭素原子数 6 以下のアルカンスルホニルアミド基が挙げられる。

低級アルキルウレイド基としては、例えばメチルウレイド基、エチルウレイド基などの炭素原子数 6 以下のアルキルウレイド基が挙げられる。

低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基などの炭素原子数 6 以下のモノ - もしくはジ - アルキルアミノ基が挙げられる。

低級アルカノイルアミノ基としては、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基などの炭素原子数 7 以下のアルカノイルアミノ基が挙げられる。

アロイルアミノ基としては、例えばベンゾイルアミノ基、ナフトイルアミノ基などの炭素原子数 11 以下のアロイルアミノ基が挙げられる。

低級アルカンスルホニルオキシ基としては、例えばメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基などの炭素原子数 6 以下のアルカンスルホニルオキシ基が挙げられる。

オキシム基としては、例えば 1 - ヒドロキシイミノエチル基、1 - ヒドロキシイミノプロピル基などの炭素原子数 6 以下のアルカノイル基のオキシムが挙げられる。

オキシムエーテル基としては、例えば 1 - メトキシイミノエチル基、1 - エトキシイミノエチル基、1 - メトキシイミノプロピル基、1 - エトキシイミノプロピル基などの、炭素原子数 6 以下のアルカノイル基の炭素原子数 6 以下のアルキル基のオキシムエーテル基が挙げられる。

1) 1 「Zにおける置換アリール基」における置換基、および

2 置換芳香族複素環基における置換基

としての「置換アリール基」における置換基、並びに

2) 1 「Zにおける置換アリール基」における置換基、および

2 置換芳香族複素環基における置換基

としての「置換芳香族複素環基」における置換基

としては、例えば低級アルキル基、置換低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基などが挙げられる。なお、置換基が二以上存在する場合は、各々独立して、上記基の中から選ぶことができる。

低級アルキルアミノスルホニル基としては、例えばメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基などの炭素原子数 6 以下のアルキルアミノスルホニル基が挙げられる。

本発明においてプロドラッグとは、生体内で酸加水分解により、あるいは酵素的に分解されて前記式(1)の化合物を与える誘導体をいう。例えば、式(1)の化合物が水酸基やアミノ基を有する場合は、これらの基を常法に従って修飾してプロドラッグを製造するこ

10

20

30

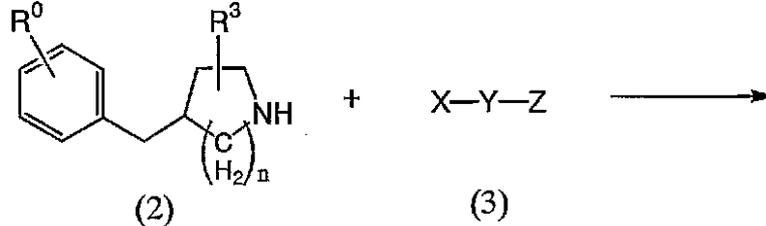
40

50

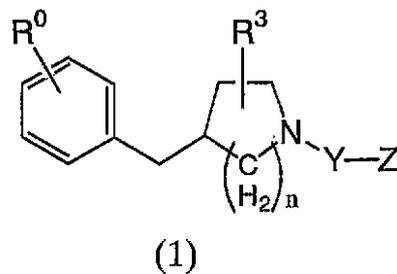
とができる。

下記の出発化合物(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)および(11)については、そのうちあるものは新規であるが、後記の実施例に記載の方法もしくはそれと同様の方法により、または常法により製造することができる。目的化合物(1)またはその塩は、以下の式に示す方法によって製造できる。

製造法1(アミノ基のアルキル化)



10



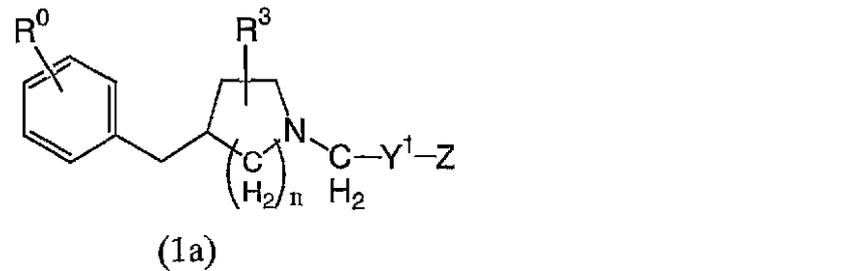
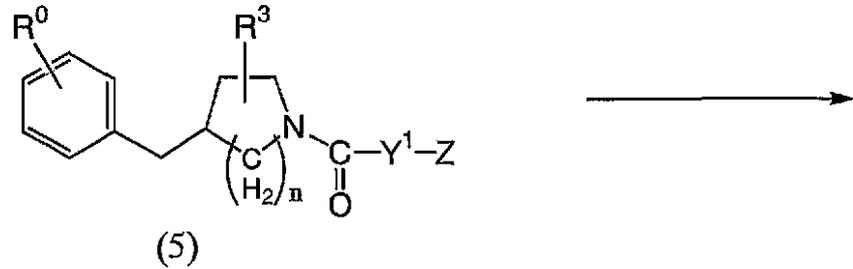
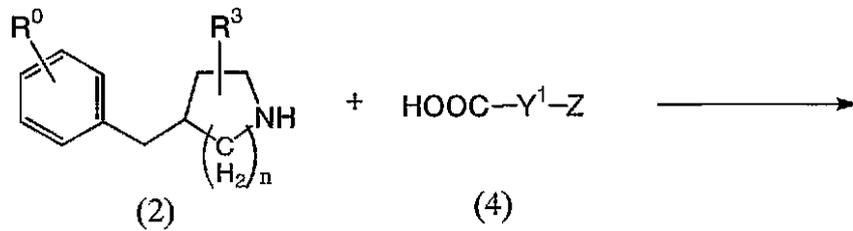
20

(上記式中、 R^0 、 R^3 、 Y 、 Z および n は前記のとおりであり、 X は脱離基を表す。) 脱離基 X としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子や、例えばアセトキシ、トシルオキシ、メシルオキシなどのアシルオキシ基などが挙げられる。目的化合物(1)またはその塩は、化合物(2)またはその塩を化合物(3)またはその塩と反応させることにより得ることができる。反応は、必要により塩基の存在下、また、場合により相間移動触媒の存在下、適当な不活性溶媒中で約 $-20 \sim$ 用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10分間 \sim 48時間反応させることにより行うことができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム $tert$ -ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

30

相間移動触媒としては、例えば硫酸水素テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。不活性溶媒としては、例えばアセトニトリルや、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジメチルホルムアミド、 N -メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒が挙げられる。

製造法2(アミドの還元： Y が $-CH_2-Y^1-$ で表される基である場合)

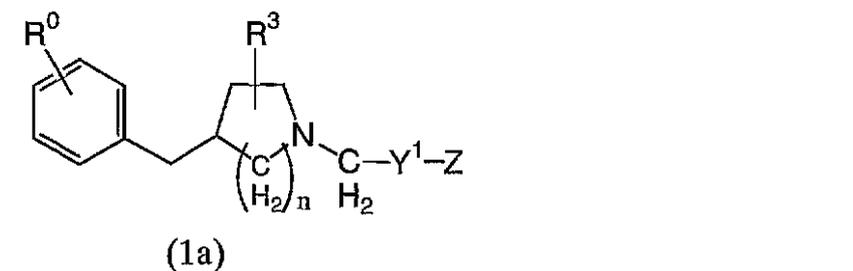
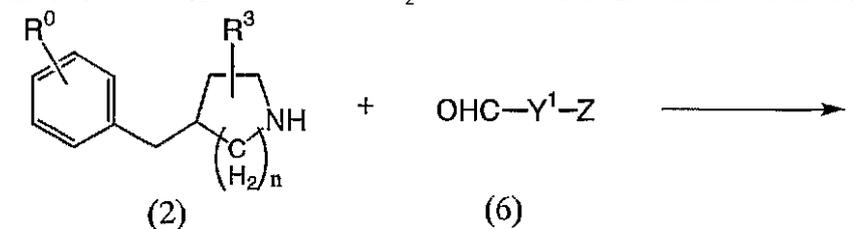


(上記式中、 R^0 、 R^3 、 Z および n は前記のとおりであり、 Y^1 は低級アルキレンまたは置換低級アルキレンを表わし、 $-CH_2-Y^1-$ が前記 Y に相当する。)

化合物(2)またはその塩を化合物(4)またはその塩と反応させてアミド結合を形成させることにより中間体(5)を製造することができる。このアミド結合形成反応は塩化チオニル、オキサリルクロライド等を用いる酸クロライド法、クロロ炭酸エステル等を用いる混合酸無水物法、あるいはジシクロヘキシルカルボジイミドやカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いる方法などの通常の方法を用いて行うことができる。

中間体(5)を適当な還元剤(例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムあるいはジボランなど)を用いて、適当な不活性溶媒(例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒など)中で、 -20 から用いた溶媒の沸点までの間の温度で、10分間~48時間反応させることにより、化合物(1a)を得ることができる。より具体的には、テトラヒドロフラン(THF)中、氷冷下もしくは室温にてジボランを用いて20分間~1時間、還元反応を行うことにより化合物(1a)を得ることができる。

製造法3(還元的アミノ化: Y が $-CH_2-Y^1-$ で表される基である場合)



10

20

30

40

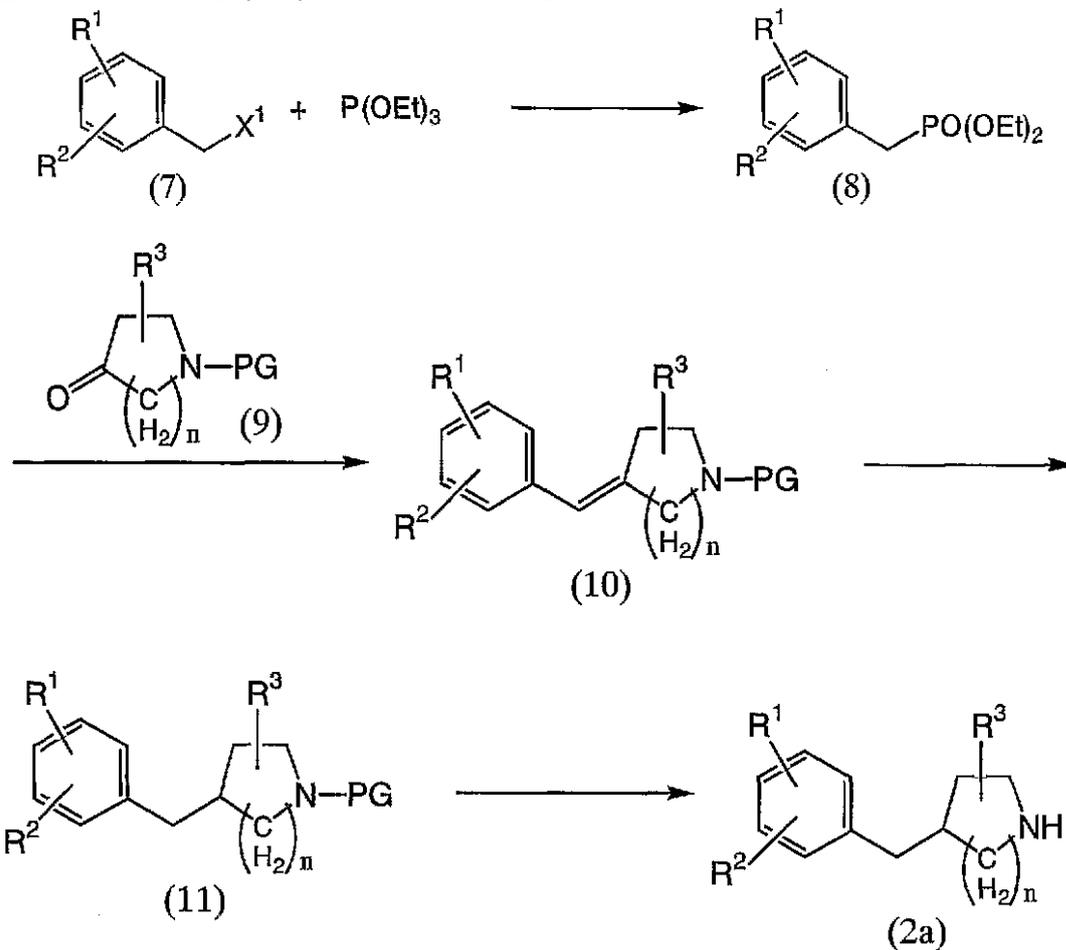
50

(上記式中、 R^0 、 R^3 、 Y^1 、 Z および n は前記のとおりである。)

目的化合物(1a)またはその塩は、化合物(2)またはその塩を化合物(6)またはその塩と、還元的アミノ化条件で反応させることにより得られる。還元剤としては水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムを用いることができ、化合物(2)と化合物(6)はそのまま混合しても、あるいはあらかじめイミンを形成させておいてから反応させてもよい。反応は適当な不活性溶媒、例えばアセトニトリルや、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、 -20 から用いた溶媒の沸点までの間の温度で、10分間~48時間反応させることにより行うことができる。

化合物(2a)の製法

また、中間体として有用な化合物(2a)またはその塩は、以下の式に示す方法によって製造できる。化合物(2)も同様にして製造することができる。



(上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および n は前記のとおりである。PGは窒素原子の保護基を、 X^1 は脱離基を表す。)

窒素原子の保護基としては、例えば*t*-ブチルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニルなどのアルキルオキシカルボニル基などが挙げられる。脱離基 X^1 としては、例えばクロロ、プロモ、ヨードなどのハロゲン原子や、例えばアセトキシ、トシルオキシ、メシルオキシなどのアシルオキシ基などが挙げられる。

化合物(7)をWittig-Horner試薬(8)に変換する。この変換は亜リン酸トリエチルを無溶媒もしくは不活性溶媒中、氷冷から用いた溶媒もしくは亜リン酸トリエチルの沸点までの間の温度で1時間~3日間反応させることにより行うことができる。このWittig-Horner試薬(8)とケトン(9)を塩基の存在下、適当な不活性

10

20

30

40

50

溶媒中で約 - 20 から用いた溶媒の沸点までの温度で、10 分間 ~ 48 時間反応させることにより化合物 (10) に変換することができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

不活性溶媒としては、例えばアセトニトリルや、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒が挙げられる。

より望ましくは塩基として水素化ナトリウム等の無機塩基、不活性溶媒として 1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒を用い 0 から 50 にて 1 ~ 5 時間反応させることにより行うことができる。

化合物 (10) を接触還元することにより化合物 (11) に変換することができる。R¹ もしくは R² が臭素原子の場合には、この還元反応の触媒としてロジウム炭素等のロジウム系の触媒を用い 0 ~ 50 にて反応させることにより行うことができる。化合物 (11) を常法により脱保護することにより目的とする (2 a) を得ることができる。

本明細書を通じて、アミノ酸、ペプチド、保護基、縮合剤などは、この技術分野において慣用されている IUPAC - IUB (生化学命名委員会) による略号で表わすことがある。

出発化合物および目的化合物の好適な塩および医薬として許容しうる塩は、慣用の無毒性塩であり、それらとしては、有機酸塩 (例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、蟻酸塩、トルエンスルホン酸塩など)、無機酸塩 (例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、燐酸塩など) のような酸付加塩、アミノ酸 (例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など) との塩、または、アルカリ金属塩 (例えばナトリウム塩、カリウム塩など) およびアルカリ土類金属塩 (例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など) などの金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩 (例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩など) などの他、当業者が適宜選択することができる。

上記において説明した製造法において、反応点以外の何れかの官能基が説明した反応条件下で変化するかまたは説明した方法を実施するのに不適切な場合は、反応点以外を保護し、反応させた後、脱保護することにより目的化合物を得ることができる。保護基としては、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (*Protective Groups in Organic Synthesis*)、グリーン (*T. W. /*) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (*John Wiley & Sons Inc.*) (1981 年) 等に記載されているような通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミンの保護基としてはエトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等を、また水酸基の保護基としてはトリアルキシルシリル、アセチル、ベンジル等をあげることができる。

保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法 [例えば、上記のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (*Protective Groups in Organic Synthesis*) 参照] あるいはそれらに準じた方法により行うことができる。

また、前記式 (1) 又は (1 a) の化合物において、官能基を適宜変換することによって、式 (1) 又は (1 a) の別の化合物としてもよい。官能基の変換は、通常行われる一般的方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (*Comprehensive Organic Transformations*)、R. C. ラロック (*Larock*) 著 (1989 年) 等参照] によって行うことができる。

10

20

30

40

50

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(1)の中には、互変異性体が存在し得るものがあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。化合物(1)の塩を取得したいとき、化合物(1)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。また、化合物(1)およびその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。化合物(1)およびその他の化合物には、不斉炭素原子にもとづく1個以上の立体異性体が包含されうるが、かかる異性体およびそれらの混合物はすべてこの発明の範囲に包含される。

目的化合物(1)およびその医薬として許容しうる塩は、SRI(セロトニン再取り込み阻害)作用などの薬理作用を有する。それゆえ、セロトニン神経系が介在する疾患、例えば、うつ病、季節的情動障害および気分変調を含む気分障害；強迫性障害およびパニック障害を含む不安障害；広場恐怖症、回避的人格異常；社会的恐怖症；強迫反応障害；心的外傷後ストレス障害；心身症などの治療または予防に有用である。さらに、本発明の目的化合物(1)およびその医薬として許容しうる塩は、痴呆、健忘症および加齢に関係した記憶障害を含む記憶障害；神経性食欲不良および神経性飢餓を含む摂食行動の障害；肥満症；睡眠障害；精神分裂病；アルコール、たばこ、ニコチン等の薬物依存症；群発性頭痛；片頭痛；痛み；アルツハイマー病；慢性発作片頭痛；血管障害に関係した頭痛；パーキンソン病の痴呆、抑うつ、不安、神経弛緩薬誘導パーキンソン症候群および晩発性ジスキネジーを含むパーキンソン病などの治療または予防にも有用である。

本発明の目的化合物(1)およびその医薬として許容しうる塩は、さらに、過プロラクチン血症などの内分泌異常；血管痙攣(特に、脳血管系の)；高血圧症；運動性および分泌の変化が関与している胃腸管の障害；早発射精を含む性的機能不全；並びに薬物依存症などの治療または予防に有用である。

医療目的には、本発明の化合物(1)およびその医薬として許容しうる塩は、局所、経腸、静脈内、筋肉内、吸入、点鼻、関節内、髄腔内、経気管または経眼投与を含めての経口、非経口投与、外用に適した固体状または液状の有機または無機賦形剤などの薬学上許容しうる担体との混合物として医薬製剤の形態で使用できる。該医薬製剤としては、カプセル剤、錠剤、ペレット剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、吸入剤、注射剤、パップ剤、ゲル剤、テープ剤、点眼剤、液剤、シロップ剤、エアゾール剤、懸濁剤、乳剤などの固体、半固体または液体が挙げられる。これらの製剤は通常の方法により製造することができる。所望により、これらの製剤に、助剤、安定剤、湿潤剤ないし乳化剤、緩衝剤、その他慣用の添加剤を加えることができる。

化合物(1)の用量は患者の年齢および状態に応じて増減するが、化合物(1)の平均一回量約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1000mgが、例えばうつ病、季節的情動障害および気分変調を含む気分障害；一般的不安障害およびパニック障害を含む不安といった疾患に対して有効である。一般には、ヒトに投与する場合、1日当り0.1mg/個体ないし約1,000mg/個体、好ましくは1日当り1mg/個体ないし約100mg/個体の量を投与することができる。

実施例

以下に、試験例および実施例により、この発明をさらに詳細に説明する。

試験例1: [³H]citalopram bindingを用いたスクリーニング試験

1-1 大脳皮質膜標品の調製

膜標品はD'Amatoらの方法¹⁾に従って調製した。すなわち、雄性ラットを断頭し、全脳を速やかに摘出し、氷冷下で大脳皮質を分取した。これに湿重量に対して25倍量の緩衝液(50mM Tris-HCl(pH=7.4), 120mM NaCl, 5m

10

20

30

40

50

M KCl)を加え、氷浴中でTeflon-glass homogenizerを用いホモジナイズした。これを4にて45,000×gで10分間遠心分離して得られた沈渣を氷冷緩衝液(50mM Tris-HCl(pH=7.4),120mM NaCl,5mM KCl)にヒスコトロンTMを用いて分散し、4にて45,000×gで10分間遠心分離した。更に再懸濁して洗浄操作を繰り返した。こうして得られた膜標品は、上記の緩衝液に懸濁した後-80で凍結保存した。

1-2 受容体結合実験

[³H]citalopram結合の測定はD'amatoらの方法¹⁾に準じて行った。すなわち、120mM NaClおよび5mM KClを含む50mM Tris-HCl(pH=7.4)緩衝液で希釈した[³H]citalopram(最終濃度0.7nM)50μl、大脳皮質膜標品(蛋白量として72μg/well)146μl、およびジメチルスルホキシドに溶解した被験薬溶液4μlを加え全量を200μlとした。この液を室温で60分間反応させた後、ガラス繊維濾紙を用い速やかに低圧吸引ろ過した。ガラス繊維濾紙を同緩衝液250μlで2回洗浄した後、ACS-II(Amersham)4ml入りのガラスバイアルに移し、濾紙上に残存する放射活性を液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

[³H]citalopramの非特異的結合は100μM 5-HT存在下での結合量とした。

次式により結合阻害率を算出した：

$$\text{結合阻害率(\%)} = 100 - 100 \times \left\{ \frac{[\text{被験物質存在下での } [^3\text{H}] \text{ citalopram 結合量}] - [100 \mu\text{M } 5\text{-HT存在下での } [^3\text{H}] \text{ citalopram 結合量}]}{[\text{被験物質非存在下での } [^3\text{H}] \text{ citalopram 結合量}] - [100 \mu\text{M } 5\text{-HT存在下での } [^3\text{H}] \text{ citalopram 結合量}]} \right\}$$

引用文献

1) D'amato R. J. et al., J. Pharm. Exp. Ther., 242, 364-371 (1987)

試験例2：[³H]8-OH-DPAT binding 試験

2-1 試験方法

Hall M. D.らの方法²⁾に準じて行った。約1週間の予備飼育の後、雄性ラットを断頭し、速やかに脳を摘出した。これから海馬を氷上で分取し、湿重量に対して40倍量の50mM Tris-HCl(pH=7.4)を加え、氷浴中でTeflon-glass homogenizerを用いてホモジナイズ(3min, 1 stroke/min)し、その後40,000×gで10分間遠心分離(4)した。得られた沈渣を氷冷緩衝液(50mM Tris-HCl(pH=7.4))にヒスコトロンTMを用いて分散し、40,000×gで10分間遠心分離(4)した。さらに、再懸濁し、洗浄操作を1回繰り返した。得られた沈渣を氷冷緩衝液(50mM Tris-HCl(pH=7.4))にヒスコトロンTMを用いて分散し、37で1時間インキュベートし、その後40,000×gで10分間遠心分離(4)した。さらに、再懸濁し、洗浄操作を1回繰り返した。得られた膜標品は、上記の緩衝液に懸濁した後-80で凍結保存した。

50mM Tris-HCl(pH=7.4)、4mM CaCl₂を含む緩衝液中に、[³H]8-OH-DPAT(最終濃度2nM)を50μl、被験薬溶液を4μl、海馬膜標品(蛋白質量として80μg/tube)146μlを加え、全量200μlの反応液を用いて測定した。反応液を室温で30分間反応させた後、ガラス繊維濾紙上に速やかに低圧吸引ろ過した。ガラス繊維濾紙は、緩衝液250μlで2回洗浄した後、ACS-II(Amersham社)4ml入りのガラスバイアルに添加し、濾紙上に残存した受容体結合放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合は1μM 8-OH-DPAT存在下での結合量とした。

次式により結合阻害率を算出した：

$$\text{結合阻害率(\%)} = 100 - 100 \times \left\{ \frac{[\text{被験物質存在下での } [^3\text{H}] \text{ 8-OH-DPAT 結合量}] - [\text{非特異的結合}]}{[\text{被験物質非存在下での } [^3\text{H}] \text{ 8-OH-DPAT 結合量}] - [\text{非特異的結合}]} \right\}$$

T結合量] - [1 μM 8-OH-DPAT存在下での[³H]8-OH-DPAT結合量] / { [被験物質非存在下での[³H]8-OH-DPAT結合量] - [1 μM 8-OH-DPAT存在下での[³H]8-OH-DPAT結合量] }

引用文献

2) Hall M. D. et al., J. Neurochem., 44, 1685 - 1696 (1985)

試験例3: 5-HT_{1A}受容体作動試験

3-1 使用細胞および膜標品の調製

実験にはヒト5-HT_{1A}受容体発現CHO細胞(human 5-HT_{1A}/CHO)を用いた。細胞は5%CO₂インキュベーター中で、10%FCS、500 μg/ml Geneticinおよび100 U/ml penicillin-100 μg/ml streptomycinを含むF12(すべてギブコ)にて培養し、膜標品はA. Newmanらの方法³⁾にしたがって調製した。すなわち、緩衝液A(20 mM HEPES、5 mM MgSO₄)にて剥離・採取した細胞を、テフロン製ホモジナイザーでホモジナイズした後、遠心操作(50,000 x g、30 min、4℃)を行なった。沈渣は適量の緩衝液Aに再懸濁し、使用まで-80℃で保存した。膜標品中のタンパク質量は、標準物質にAlbumin Bovine(SIGMA)を用いて、Dye Reagent Concentrate(BIO-RAD)により定量した。

10

3-2 実験方法

ヒト5-HT_{1A}受容体に対する[³⁵S]GTP S結合の測定は、上記の膜標品を用い、A. Newmanらの方法³⁾に準じて行なった。すなわち、10⁻⁵ Mの各被験物質を含む緩衝液B(20 mM HEPES、3 mM MgSO₄、3 μM GDP、1 mM DTT)中に、0.05 nMの[³⁵S]GTP S(デュポンNEN)および一定量(約50 μg/tube)の膜標品を加え、全量1 mlの反応液を22℃で20分間インキュベートした。反応終了後、反応液を氷冷した5 mlの緩衝液Bで希釈し、ガラス繊維ろ紙(Whatman、GF/B)を用いて速やかに吸引ろ過することにより反応を終了させた。同緩衝液で2回洗浄したガラス繊維ろ紙をバイアルに入れ、4 mlのACS-IIを添加した。ろ紙上の[³⁵S]GTP Sの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。10 μMのGTP S(Sigma)存在下で得られた非特異的結合から[³⁵S]GTP Sの特異的結合を求めた。各被験物質の5-HT_{1A}受容体作動活性は、10 μMの5-HTによる[³⁵S]GTP S結合増加を100%としたときの増加率で表わした。

20

30

引用文献:

3) Adrian Newman-Tancredi et al., Eur. J. Pharmacol., 307, 107 - 111 (1996)

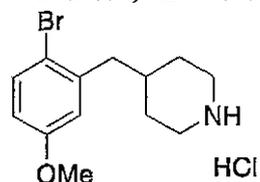
実施例で得られた化合物について、上記の試験例1、試験例2および試験例3の結果は表1に示すとおりであった。

表 1 : 試験結果

化合物 (実施例番号)	[³ H] citalopram 結合阻害率 (%)	[³ H] 8-OH-DPAT 結合阻害率 (%)	5-HT _{1A} 受容体 作動活性 (%)	
1 1	8 2	9 6	3 2	10
1 2	1 0 0	9 8	1 9	
4 9	9 8	4 7	4 8	
5 4	7 3	9 2		
5 8	8 7	9 4	3 0	
8 2	1 0 0	7 2	4 9	20
8 9	1 0 0	9 7	3 5	
1 0 1	8 8	9 7	5 0	
1 0 3	9 1	9 4	5 2	
1 6 9	8 6	7 4	4 8	
2 6 7	8 9	7 9	5 1	
2 7 4	9 7	9 0	5 8	30

実施例 1

4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン塩酸塩



1 - 1)

N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリドン

氷冷した 4 - ピペリドン塩酸塩 1 水和物 (2 9 g , 1 8 9 m m o l) と 1 , 4 - ジオキサ
ン (1 2 0 m L) の混合物にジ - tert - ブチルジカーボネート (4 1 . 3 g , 1 8 9
m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 2 0 m L) 溶液と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2
0 0 m L) を同時に滴下し、3 0 分間攪拌した。1 , 4 - ジオキサンを減圧留去した後、
残渣を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をあわせて、5 % 硫酸水素カリウム水溶液、蒸
留水、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒
を留去することにより、N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリドン (3 4 . 8
g , 9 2 . 5 %) を白色結晶として得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃ , p p m) : 3 . 7 2 (t , J = 6 . 3 H z , 4 H) , 2 .

40

50

4.4 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H).

1-2)

2-ブロモ-5-メトキシベンジルブロマイド

2-ブロモ-5-メトキシトルエン (77.38 g, 384 mmol)、5,5-ジメチル-1,3-ジブロモヒダントイン (57.5 g, 200 mmol) およびクロロベンゼン (1500 mL) の混合物にアゾビスイソブチロニトリル (0.60 g) を加え 70 で 2 時間攪拌した。アゾビスイソブチロニトリル (0.60 g) を再度加えさらに 1 時間攪拌した。反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (500 mL) を加えて飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し 2-ブロモ-5-メトキシベンジルブロマイドの粗生成物を得た。これに氷冷したヘキサン 100 mL を加えて均一なスラリーとしたのち、濾別、氷冷したヘキサン 100 mL で洗浄した後、減圧乾燥して 2-ブロモ-5-メトキシベンジルブロマイドを 65.75 g (235 mmol, 61.1%) 得た。

NMR (CDCl₃) 3.79 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H, J = 3.0, 8.9 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.9 Hz).

1-3)

4-(2-ブロモ-5-メトキシベンジル)ピペリジン塩酸塩

2-ブロモ-5-メトキシベンジルブロマイド (33.2 g) と亜リン酸トリエチル (19.2 g, 116 mmol) の混合物を 90 で 12 時間攪拌した。生成したブロモエタンを留去し、2-ブロモ-5-メトキシベンジルホスホン酸ジエチルの粗生成物 42.4 g を得た。

NMR (CDCl₃) 1.27 (t, 6H, J = 6.9 Hz), 3.37 (d, 2H, J = 22.1 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.98 - 4.16 (m, 4H), 6.63 - 6.72 (m, 1H), 7.02 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.6 Hz).

2-ブロモ-5-メトキシベンジルホスホン酸ジエチルの粗生成物 (147 g)、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン (65.1 g, 0.327 mol) および 1,2-ジメトキシエタン (200 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60% in paraffin, 14.4 g, 0.360 mol) を室温で少しずつ加え、そのまま 1.5 時間攪拌した。反応液に水 (1200 mL) を加え、エーテル (500 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、水 (200 mL)、飽和食塩水 (200 mL) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮乾固し、残渣をヘキサンの洗浄することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ブロモ-5-メトキシベンザル)ピペリジンを 98.2 g (0.257 mol, 79%) 得た。

NMR (CDCl₃) 1.48 (s, 9H), 2.36 - 2.51 (m, 4H), 3.41 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 3.53 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.78 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 6.66 (dd, 1H, J = 3.0, 8.9 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.9 Hz).

N-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ブロモ-5-メトキシベンザル)ピペリジン (87.7 g, 0.229 mol)、5% ロジウム-炭素 (25.6 g)、酢酸エチル (150 mL) およびエチルアルコール (150 mL) の混合物を水素雰囲気下 40 で 16 時間攪拌した。沈殿をろ過、酢酸エチルで洗浄し、ろ液を濃縮乾固した。残渣を酢酸エチル (800 mL) で希釈し、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固することにより N-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ブロモ-5-メトキシベンザル)ピペリジンを 78.7 g (0.205 mol, 89%) 得た。

NMR (CDCl₃) 1.08 - 1.36 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.52 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.88 (m, 1H), 2.55 - 2.75 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.98 - 4.18 (m, 2H), 6.64 (dd

10

20

30

40

50

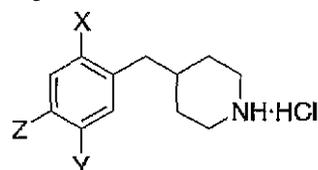
, 1 H, J = 3.1, 8.9 Hz), 6.70 (d, 1 H, J = 3.3 Hz), 7.42 (d, 2 H, J = 8.6 Hz).

N-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ブロモ-5-メトキシベンジル)ピペリジンの粗生成物(18.3 g)の酢酸(50 mL)溶液に、室温下、4 N-塩化水素/ジオキサン(35 mL)を滴下し60 で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え結晶化した。結晶をろ取、酢酸エチルで洗浄後乾燥し、4-(2-ブロモ-5-メトキシベンジル)ピペリジン塩酸塩を12.9 g(40.2 mmol)得た。

保持時間3.89分

実施例1と同様にして、以下の実施例2~9の化合物を製造した。

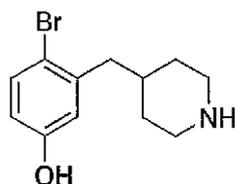
実施例2~9



実施例番号	X	Y	Z	保持時間(分)
2	Br	H	H	3.73
3	Cl	OMe	H	3.47
4	Br	F	H	3.16
5	Br	Cl	H	4.06
6	Br	OMe	F	3.58
7	Br	OEt	H	5.01
8	Br	OiPr	H	6.02
9	Br	OCHF ₂	H	2.39

実施例10

4-(2-ブロモ-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン



4-(2-ブロモ-5-メトキシベンジル)ピペリジン塩酸塩(16.00 g, 50.2 mmol)を1 N水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)に懸濁させ、遊離した有機物をジエチルエーテルで抽出し、有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。こうして得られたアミンのフリー体とジクロロメタン(100 mL)の溶液を0 に冷却しながら、これに1.0 M三臭素化ホウ素のジクロロメタン溶液(100 mL)を5時間かけて滴下し、さらに室温にて3.5時間攪拌した。メタノール(500 mL)を加えて反応を停止させ、10分間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を4 N水酸化ナトリウム水溶液(200 mL)に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後、水層が中性になる

10

20

30

40

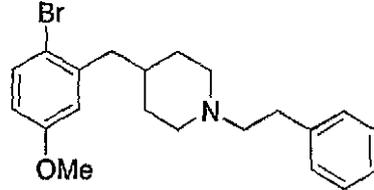
50

まで酢酸を滴下した。生じるガム状物質を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することで4-(2-ブロモ-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン(9.93g, 37.03mmol)を収率74%で得た。

保持時間2.10分

実施例11

N-フェネチル-4-(2-ブロモ-5-メトキシベンジル)ピペリジン



10

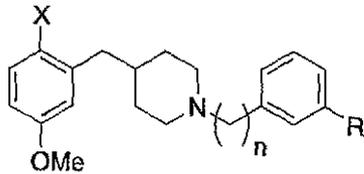
4-(2-ブロモ-5-メトキシベンジル)ピペリジン塩酸塩(192mg, 0.60mmol)を1N-水酸化ナトリウム水溶液で中和し、ジエチルエーテルで抽出することにより対応するフリー体を得た。これと臭化フェネチル(110mg, 0.594mmol)、炭酸カリウム(250mg, 1.81mmol)、沃化カリウム(10.3mg, 0.062mmol)およびアセトニトリル(3.6mL)の混合物を窒素雰囲気下で8時間加熱還流した。無機物を濾別した後、濾液を減圧濃縮し、濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5/15/0~5/15/1)で精製して油状のN-フェネチル-4-(2-ブロモ-5-メトキシベンジル)ピペリジン(134mg, 58%)を得た。

20

保持時間4.52分

実施例11と同様にして、以下の実施例12~35の化合物を製造した。

実施例12~35

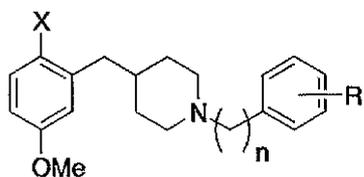


30

実施例番号	X	n	R	保持時間(分)
12	Br	2	CONHBn	6.24
13	Cl	2	CONHBn	5.68

14	F	2	CONHBn	4.38	
15	H	2	CONHBn	3.97	
16	Me	2	CONHBn	4.95	
17	Br	2	CONHCH ₂ CH ₂ Ph	6.88	
18	Br	2	NHCOBn	7.48	
19	Cl	2	NHCOBn	7.36	10
20	Br	2	NHCONHBn	7.21	
21	Me	2	CONHCH ₂ -3-Py	2.88	
22	Br	2	CONHCH ₂ -3-Py	3.62	
23	Cl	2	CONHCH ₂ -3-Py	5.42	
24	Br	2	CONH-2,4-diClBn	6.66	20
25	Br	2	CONHCH ₂ -4-Py	3.44	
26	Br	2	CONHCH ₃ -2-Py	3.54	
27	Br	2	CONH ₂	3.30	
28	Cl	2	CONH ₂	3.08	
29	Br	2	CONHCH ₂ CH ₂ OH	3.35	
30	Cl	2	CONHBu	5.50	30
31	Br	2	CONMeOMe	3.63	
32	Br	2	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	3.37	
33	Br	2	CONHMe(CH ₂ OH) ₂	3.33	
34	Br	2	NHAc		
35	Br	2	CONHCH ₂ CF ₃	4.80	40

実施例 11 と同様にして、以下の実施例 36 ~ 45 の化合物を製造した。
 実施例 36 ~ 45



実施例番号	X	n	R	保持時間 (分)
36	Br	2	p-CONHBn	5.36
37	Cl	2	p-CONHBn	4.90
38	Br	3	o-CONHBn	7.77
39	Cl	3	o-CONHBn	7.53
40	Br	2	p-CONH ₂	3.14
41	Br	2	m-CONHMe	3.75
42	Br	3	m-CONH ₂	3.22
43	Br	2	p-OMe	4.62
44	Br	2	m-CONH(CH ₂ CH=CH ₂)	4.41
45	Br	2	m-CONMe ₂	3.75

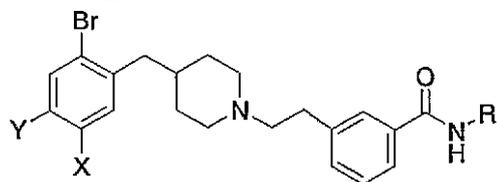
10

20

30

実施例 11 と同様にして、以下の実施例 46 ~ 52 の化合物を製造した。

実施例 46 ~ 52



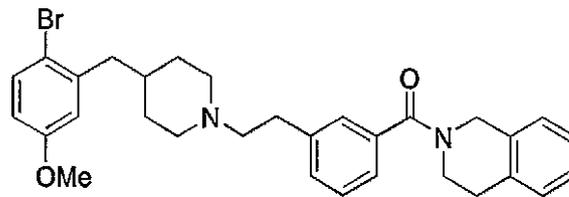
実施例番号	X	Y	R	保持時間
-------	---	---	---	------

40

46	OCH ₃	F	H	3.54
47	Cl	H	H	3.73
48	F	H	H	2.95
49	H	H	H	2.94
50	OEt	H	H	4.49
51	Cl	H	Bn	8.78
52	OEt	H	Bn	9.39

10

実施例 11 と同様にして、以下の実施例 53 の化合物を製造した。
実施例 53

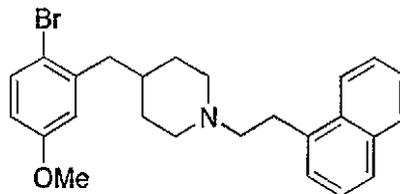


20

保持時間 16.03 分

実施例 54

N-(2-(1-(2-bromo-5-methoxyphenyl)ethyl)piperidin-1-yl)-N-(1-naphthyl)ethanamide



30

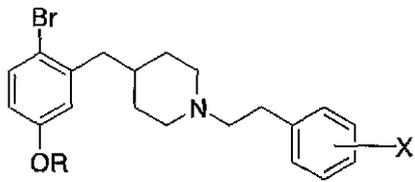
1-ナフチルエタノール (206 mg, 1.20 mmol) とトリエチルアミン (350 μ l, 2.40 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホニル (100 μ l, 1.26 mmol) を滴下し、3 時間攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣を、4-(2-(1-(2-bromo-5-methoxyphenyl)ethyl)piperidin-1-yl)N-(1-naphthyl)ethanamide 塩酸塩 (384 mg, 1.20 mmol) を実施例 11 の方法にしたがってフリー化したもの、ヨウ化カリウム (199 mg, 1.20 mmol) および炭酸カリウム (332 mg, 2.40 mmol) とともにアセトニトリル (3 ml) に溶解させて、3.5 時間加熱還流後、放冷した。沈殿を濾別し、濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 20 : 1) で精製することで表題化合物 (425 mg, 81%) を淡褐色固体として得た。

40

保持時間 6.81 分

実施例 54 と同様にして、以下の実施例 55 ~ 80 の化合物を製造した。

実施例 55 ~ 80



実施例番号	R	X	保持時間 (分)
55	Me	2, 5-diCl	7.24
56	Me	2-Br; 4,5-OCH ₂ O	6.74
57	Me	m-Cl	5.84
58	Me	o-Cl	5.60
59	Me	p-Cl	5.47
60	Me	o-CF ₃	6.84
61	Me	m-CF ₃	6.56
62	Me	p-CN	3.78
63	Me	m-CN	3.98
64	Me	m-OMe	4.61
65	Me	o-OMe	5.35

10

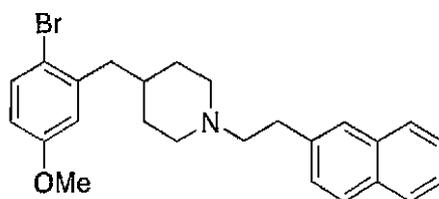
20

30

66	Me	m-Me	5.52	
67	Me	p-Me	5.27	
68	Me	o-Me	5.09	
69	Me	o-F	4.52	
70	Me	m-F	4.53	
71	Me	p-F	4.54	10
72	Me	o-OSO ₂ Me	3.78	
73	Me	m-OSO ₂ Me	3.56	
74	Me	p-OSO ₂ Me	3.47	
75	Me	2,3-diCl	8.60	
76	Me	o-Br	5.88	20
77	Me	m-Br	6.46	
78	Me	p-Br	5.62	
79	Me	2-Cl; 4,5-OCH ₃	6.03	
80	Me	3,5-diCl	10.14	

実施例54と同様にして、以下の実施例81の化合物を製造した。

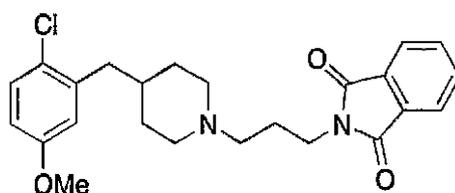
実施例81



保持時間7.19分

実施例82

N-(3-フルタルイミノプロピル)-4-(2-クロロ-5-メトキシベンジル)ピペリジン



4-(2-クロロ-5-メトキシベンジル)ピペリジン塩酸塩(実施例3の化合物)(118.9mg, 0.500mmol)を実施例11の方法にしたがってフリー化したものとアセトニトリル(3ml)との溶液にN-(3-プロモプロピル)フルタルイミド(140.0mg, 0.522mmol)、炭酸カリウム(300.0mg, 2.171mmol)およびヨウ化ナトリウム(50.0mg, 0.334mmol)を加え、加熱還流しながら7.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

10

20

30

40

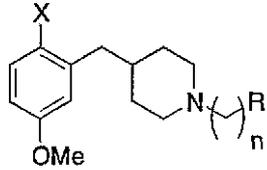
50

(ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1 ~ トリエチルアミン/酢酸エチル = 1 / 19) で精製して、N - (3 - フタルイミノプロピル) - 4 - (2 - クロロ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン (213.5 mg, 0.500 mmol) を定量的に得た。

保持時間 3.79 分

実施例 82 と同様にして、以下の実施例 83 ~ 102 の化合物を製造した。

実施例 83 ~ 102



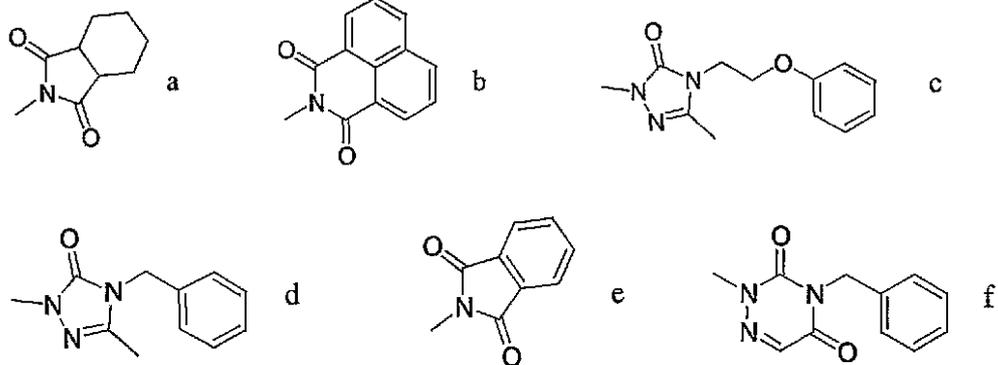
10

実施例番号	X	n	R	保持時間 (分)
83	Me	2	c	4.61
84	Cl	4	d	4.45
85	Br	4	d	4.81

20

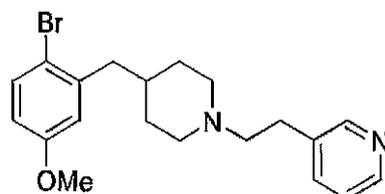
86	Br	4	e	4.66	
87	H	4	f	4.19	
88	Cl	4	f	5.87	
89	Br	4	f	6.51	
90	Br	2	f	6.12	
91	F	3	e	3.14	10
92	Me	3	e	3.41	
93	Br	3	e	4.15	
94	Br	3	a	4.27	
95	Br	2	i	3.29	
96	Br	3	j	4.00	20
97	Br	3	k	3.34	
98	Br	3	l	4.04	
99	Br	3	m	4.19	
100	Br	3	b	6.15	
101	Br	2	g	7.09	
102	Br	5	H	4.26	30

上記表において、記号 a ~ g および i ~ m は次式の基を表す。



実施例 103

N - (2 - (3 - ピリジル) エチル) - 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン



4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン塩酸塩 (321 mg, 1.0 mmol)、3 - ピリジル酢酸塩酸塩 (174 mg, 1.0 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (135 mg, 1.0 mmol) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (192 mg, 1.0 mmol) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に室温でトリエチルアミン (340 μ l, 2.4 mmol) を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル - トルエン (1 : 1, 50 ml) で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、対応するアミド中間体 (410 mg) を淡黄色油状物として得た。これをテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解させて、ボランテトラヒドロフラン錯体 (0.93 M, 3.3 ml, 3.1 mmol) を室温で滴下し、室温で 18 時間攪拌した。メタノール (0.5 ml) を加えて、発泡が収まったら溶媒を留去し、残渣をメタノール (3 ml) に溶解させて 4 時間加熱還流した後、放冷した。溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 50 / 1) で精製することで N - (2 - (3 - ピリジル) エチル) - 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン (178 mg, 46%) を白色固体として得た。

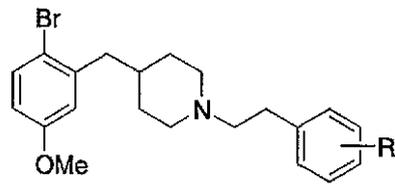
10

20

保持時間 3.21 分

実施例 103 と同様にして、以下の実施例 104 ~ 152 の化合物を製造した。

実施例 104 ~ 152



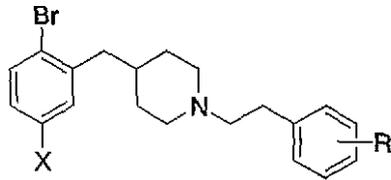
実施例番号	R	保持時間 (分)	
104	2-Cl; 6-F	5.13	10
105	2-Cl; 4-F	6.44	
106	m-OH	3.78	20
107	o-OH	4.08	
108	p-OH	3.51	
109	p-OCF ₃	7.16	
110	5-F; 2-OH	3.77	30
111	2-Br; 5-OH	4.18	
112	2-F; 5-OH	3.62	
113	2-Cl; 5-OH	6.17	
114	3-Me; 4-MeO	4.46	
115	m-SO ₂ Me	3.48	
116	2,4-diCl	8.77	40
117	3,4-diCl	8.26	
118	2,6-diCl	6.04	
119	p-SO ₂ Me	3.11	
120	3,5-diOMe	4.82	
121	2,5-diOMe	5.03	
122	3,4-diOMe	3.80	
123	3,5-diMe	7.60	

124	2,5-diMe	6.76	
125	3,4-OCH ₂ O	4.43	
126	3,4-diF	4.99	
127	2,5-diF	4.69	
128	2,3-diF	4.94	
129	2,6-diF	4.34	10
130	p-SMe	5.60	
131	3,5-diF	5.00	
132	p-CF ₃	6.52	
133	2,4-diF	4.84	
134	3-Cl; 4-OH	3.84	20
135	3-Cl; 4-OMe	5.18	
136	2-Cl; 6-OMe	6.46	
137	2-Cl; 3-OMe	5.10	
138	3-Cl; 6-OMe	6.36	
139	2-Cl; 4-OMe	6.46	
140	2-OMe; 3-Cl	6.60	30
141	2-Cl; 5-OMe	6.67	
142	2-Br; 5-Cl	7.70	
143	2-Br; 5-F	6.06	
144	2-Cl; 5-Br	7.63	
145	2-Cl; 5-F	6.00	
146	3-Cl; 5-OMe	7.25	40
147	2-Cl; 4-Br	9.77	
148	2-Br; 5-OMe	7.15	
149	3-OEt	5.82	

150	3-OBn	11.78
151	3-OiPr	6.89
152	5-Br; 2-OMe	7.18

実施例 103 と同様にして、以下の実施例 153 ~ 159 の化合物を製造した。

実施例 153 ~ 159



10

実施例番号	X	R	保持時間 (分)
-------	---	---	----------

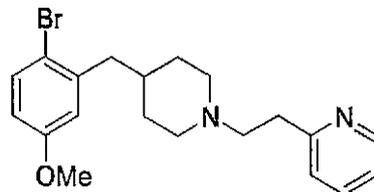
153	Cl	2-Cl, 6-F	7.90
154	Cl	3-OCH ₃	6.34
155	Cl	3,4-OCH ₂ O	5.81
156	Cl	2-Cl; 4,5-OCH ₂ O	8.79
157	F	2-Cl; 3-OCH ₃	5.47
158	O-iPr	3,4-OCH ₂ O	7.91
159	O-iPr	2-Cl; 4,5-OCH ₂ O	12.86

20

30

実施例 103 と同様にして、以下の実施例 160、161 の化合物を製造した。

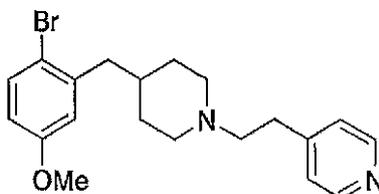
実施例 160



保持時間 3.44 分

40

実施例 161

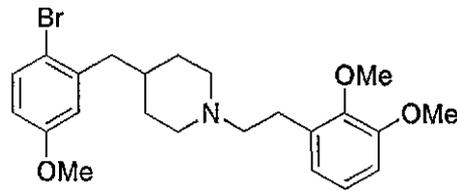


保持時間 3.15 分

実施例 162

4 - (2 - プロモ - 5 - メトキシベンジル) - N - [2 - (2,3 - ジメトキシフェニル) エチル] ピペリジン

50



162-1)

2-(2,3-ジメトキシフェニル)エテニルメチルエーテル

臭化メトキシメチルトリフェニルホスホニウムとナトリウムアミドの混合物(アルドリッチ社製、3.0g, 6.9mmol)に室温でTHF(15mL)を加えて15分間攪拌した。得られた橙色懸濁液に2,3-ジメトキシベンズアルデヒド(997mg, 6.00mmol)のTHF(5mL)溶液を加え、3時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し酢酸エチルで3回抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(シリカゲル50mL, ヘキサン/酢酸エチル = 1/0~15/1)で精製して2-(2,3-ジメトキシフェニル)エテニルメチルエーテル(808mg, 83%)を黄色油状物として得た。

10

162-2)

2-(2,3-ジメトキシフェニル)アセトアルデヒド

2-(2,3-ジメトキシフェニル)エテニルメチルエーテル(808mg, 4.16mmol)のジクロロメタン溶液(10mL)に室温でトリクロロ酢酸(817mg, 5.00mmol)を加え、2時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して2-(2,3-ジメトキシフェニル)アセトアルデヒド(780mg, 100%)を黄色油状物として得た。

20

162-3)

4-(2-プロモ-5-メトキシベンジル)-N-[2-(2,3-ジメトキシフェニル)エチル]ピペリジン

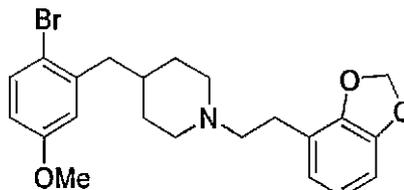
実施例1の化合物(385mg, 1.20mmol)と2-(2,3-ジメトキシフェニル)アセトアルデヒド(180mg, 1.00mmol)の混合物にテトライソプロポキシシチタン(570mg, 2.01mmol)を加え、終夜攪拌した。得られた混合物に水素化ホウ素ナトリウム(76mg, 2.0mmol)とエタノール(5mL)を順次加え、室温で10時間攪拌した。反応混合物を10%炭酸カリウム水溶液(20mL)と酢酸エチル(20mL)で希釈し、セライト(20g)を加え、室温で1時間攪拌した後、濾過した。濾液を分液し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(シリカゲル30mL, ヘキサン/酢酸エチル = 1/1~酢酸エチル/酢酸エチル/トリエチルアミン = 10/1)で精製して表題化合物(183mg, 41%)を黄色油状物として得た。

30

保持時間4.82分

実施例162と同様にして、以下の実施例163~168の化合物を製造した。

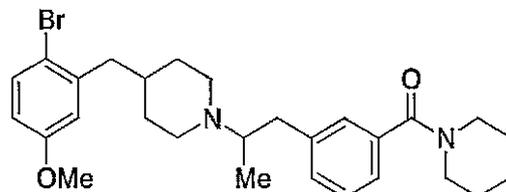
実施例163



40

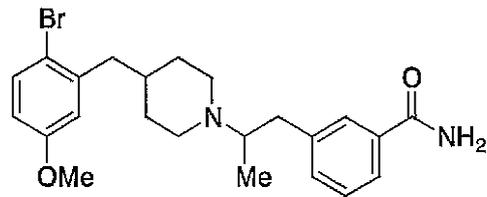
保持時間4.58分

実施例164

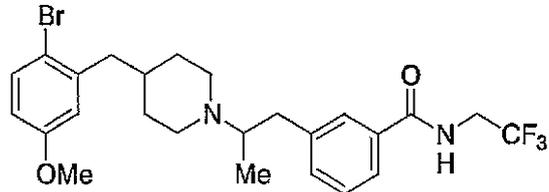


50

保持時間 4.98 分
 実施例 165

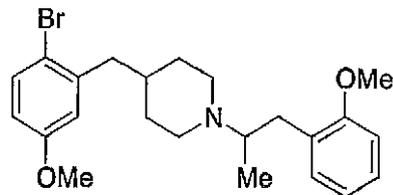


保持時間 3.42 分
 実施例 166



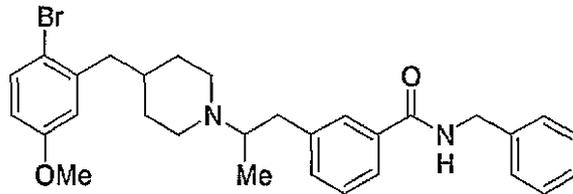
10

保持時間 4.97 分
 実施例 167



20

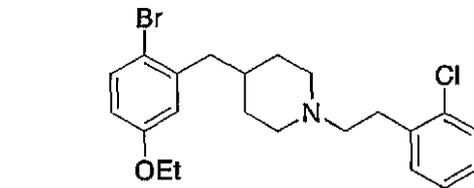
保持時間 5.97 分
 実施例 168



保持時間 6.91 分
 実施例 169

30

N-(2-(2-(2-クロロフェニル)エチル)-4-(2-ブromo-5-エトキシベンジル)ピペリジン



169-1)

4-(2-ブromo-5-ヒドロキシベンジル)-1-[(2-クロロフェニル)アセチル]ピペリジン

40

4-(2-ブromo-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン(実施例10の化合物)(2010.9mg, 7.500mmol)、2-クロロフェニル酢酸(1279.5mg, 7.500mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(1716.3mg, 9.000mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1114.8mg, 7.500mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、室温にて5時間攪拌した。水(100ml)を加え反応を停止した後、トルエン-ジエチルエーテル混合液(1:1)で抽出し、有機層を5%硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することで表題化合物2754.4mg, 6.547mmol)を収率87%で得た。

50

169-2)

4-(2-ブromo-5-エトキシベンジル)-1-[(2-クロロフェニル)アセチル]ピペリジン

4-(2-ブromo-5-ヒドロキシベンジル)-1-[(2-クロロフェニル)アセチル]ピペリジン(400.0mg, 0.952mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(3ml)にヨードエタン(311.9mg, 2.000mmol)および炭酸カリウム(500.0mg, 3.619mmol)を加え、60℃にて3時間攪拌した。水(20ml)を加え反応を停止させた後、ジエチルエーテルで抽出し、抽出層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することで表題化合物(426.7mg, 0.952mmol)を定量的に得た。

10

169-3)

4-(2-ブromo-5-エトキシベンジル)-1-[(2-クロロフェニル)エチル]ピペリジン塩酸塩

4-(2-ブromo-5-エトキシベンジル)-1-[(2-クロロフェニル)アセチル]ピペリジン(426.7mg, 0.952mmol)とテトラヒドロフラン(10ml)との溶液に0.93Mボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液(3ml)を激しく発泡しない程度にゆっくり滴下し、室温にて3.5時間攪拌した。メタノールを激しく発泡しない程度にゆっくり加えて反応を停止させた後、減圧下溶媒を留去し、残渣をメタノール(50ml)と4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(20ml)との混合液に溶解し、加熱還流しながら2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に

トリエチルアミン(5ml)とクロロホルム(10ml)を加え、さらに減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、トリエチルアミン塩酸塩を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1~酢酸エチル~トリエチルアミン/酢酸エチル=1/19~メタノール/酢酸エチル=1/10)で精製した。こうして得られたアミンをトルエン(5ml)に溶解し4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(2ml)を加え、減圧下溶媒を留去すると白色粉末が得られ、これをジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥することで表題化合物(298.0mg, 0.630mmol)を収率66%で得た。

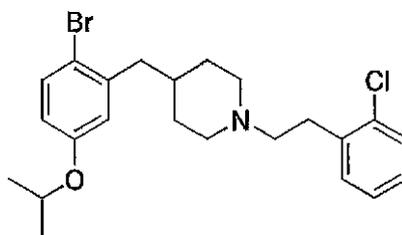
20

保持時間7.24分

実施例169と同様にして、以下の実施例170の化合物を製造した。

30

実施例170

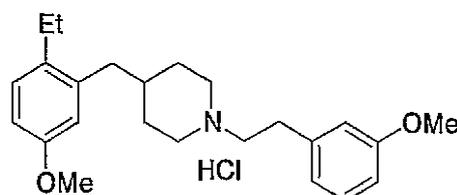


保持時間8.91分

実施例171

N-(2-(3-メトキシフェニル)エチル)-4-(2-エチル-5-メトキシベンジル)ピペリジン塩酸塩

40



171-1)

N-(2-(3-メトキシフェニル)エチル)-4-(2-(1-ヒドロキシエチル)-5-メトキシベンジル)ピペリジン

N-(2-(3-メトキシフェニル)エチル)-4-(2-ブromo-5-メトキシベンジ

50

ル) ピペリジン (実施例 64 の化合物) (500 mg, 1.2 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を -78 に冷却し、n-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 910 μ l, 1.4 mmol) を滴下した。溶液を同温度で 30 分間攪拌後、アセトアルデヒド (135 μ l, 2.4 mmol) を滴下し、反応混合物を更に同温度で 1 時間攪拌した。飽和重曹水を加えてゆっくり室温まで昇温後、酢酸エチルで抽出し、抽出層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1 ~ 10/1) で精製することで表題化合物 (386 mg, 84%) を褐色油状物として得た。
172-2)

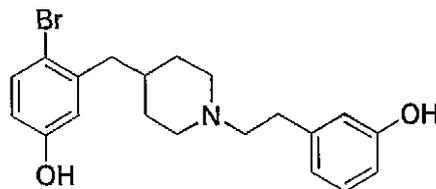
N-(2-(3-メトキシフェニル)エチル)-4-(2-エチル-5-メトキシベンジル)ピペリジン塩酸塩

N-(2-(3-メトキシフェニル)エチル)-4-(2-(1-ヒドロキシエチル)-5-メトキシベンジル)ピペリジン (250 mg, 0.65 mmol) とトリエチルシラン (91 mg, 0.78 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷冷しながらトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を滴下し、反応混合物をそのまま 2 時間攪拌した。酢酸エチルと飽和重曹水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 50:1) で精製することで N-(2-(3-メトキシフェニル)エチル)-4-(2-エチル-5-メトキシベンジル)ピペリジンとトリエチルシラノールの混合物を得た。これをジクロロメタン (5 ml) に溶解して 1N 塩化水素-ジエチルエーテル溶液 (1 ml, 1 mmol) を加え、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテルに懸濁させ、沈殿をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄することで表題化合物 (209 mg, 79%) を白色粉末として得た。

保持時間 4.65 分

実施例 173

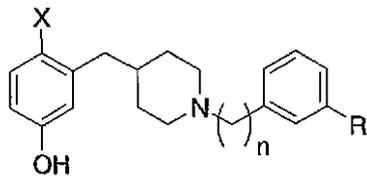
N-(2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル)-4-(2-ブromo-5-メトキシベンジル)ピペリジン



実施例 64 の化合物 (80 mg, 0.176 mmol) を 5 ml のジクロロメタンに溶解し、0 で 1 M 三臭化硼素/ジクロロメタン 2.5 ml を 30 秒間かけて加えた。3 時間同温度で攪拌し、室温に昇温した。再び 0 に冷却してからエタノール (約 5 ml) を注意深く加え、濃縮して得た残渣にトルエンを加え再濃縮した。残渣にエタノール (約 10 ml) を加えて 3 時間煮沸攪拌し、室温に冷却した。濃縮し、残渣に水 (20 ml) を加え、29% アンモニア水を 1 ml 加えた後、酢酸エチル (20 ml x 2) にて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後濃縮して黄色固体を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂ · xH₂O 10 g、クロロホルム~クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物を 68 mg 得た。

保持時間 2.84 分

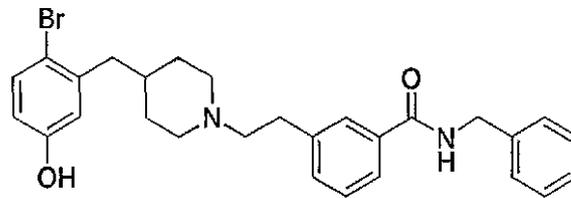
実施例 173 と同様にして、以下の実施例 174 ~ 176 の化合物を製造した。



実施例番号	X	n	R	保持時間 (分)
174	Br	2	o-Cl	3.97
175	Br	2	m-OH	4.16
176	Br	2	m-Cl	4.38

10

実施例 173 と同様にして、以下の実施例 177 の化合物を製造した。

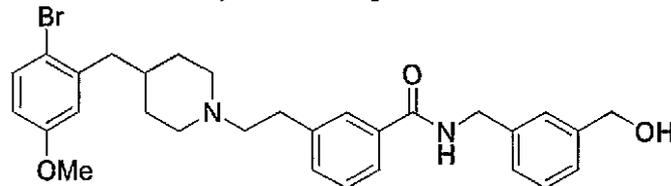


20

保持時間 4.43 分

実施例 178

3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル }
- N - [3 - (ヒドロキシメチル) ベンジル] ベンズアミド



30

178 - 1)

3 - (tert - ブチルジメチルシロキシキシメチル) ベンジルアルコール
水素化ナトリウム (60% オイル懸濁物、3.47 g, 86.8 mmol) の THF (150 mL) 懸濁液に、m - ベンゼンジメタノール (10.00 g, 72.4 mmol) を室温で加え、1 時間攪拌した。得られた白濁液に t - ブチルジメチルクロロシラン (10.91 g, 72.4 mmol) を室温で加え、さらに 4 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、残渣を 10% 硫酸水素カリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 400 mL, ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 2 / 1) で精製して表題化合物 (9.25 g, 51%) を無色油状物として得た。

40

178 - 2)

3 - (tert - ブチルジメチルシロキシキシメチル) ベンジルフタルイミド
3 - (tert - ブチルジメチルシロキシキシメチル) ベンジルアルコール (9.25 g, 36.6 mmol)、フタルイミド (5.39 g, 36.6 mmol) およびトリフェニルホスフィン (9.61 g, 36.6 mmol) の THF (50 mL) 懸濁液にジイソプロピルアゾジカルボキレート (7.41 g, 36.6 mmol) の THF (23 mL) 溶液を室温で滴下し、3 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエー

50

テルで希釈して室温で30分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラム（シリカゲル500 mL、ヘキサン - 酢酸エチル = 10 / 1 - 7 / 1）で精製して表題化合物（11.93 g, 85%）を白色固体として得た。

178 - 3)

3 - (tert - ブチルジメチルシロキシメチル) ベンジルアミン

3 - (tert - ブチルジメチルシロキシメチル) ベンジルフルイミド（11.93 g, 31.3 mmol）のエタノール（200 mL）溶液にメチルアミン（30% エタノール溶液、400 mL）を室温に加え、室温で5分間攪拌した後、90 °Cで3時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルで希釈して30分間室温で攪拌した。反応液を20 °Cで減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテル（300 mL）で希釈し、超音波を1時間当てた。得られた白濁液を濾過し、濾液を20 °Cで減圧濃縮して表題化合物（6.23 g, 79%）を白色固体として得た。

10

178 - 4)

3 - (2 - クロロエチル) - N - [3 - (tert - ブチルジメチルシロキシメチル) ベンジル] ベンズアミド

3 - (tert - ブチルジメチルシロキシメチル) ベンジルアミン（3.01 g, 12.0 mmol）とトリエチルアミン（3.3 mL, 24 mmol）の酢酸エチル（20 mL）溶液に3 - (2 - クロロエチル) ベンゾイルクロライド（2.43 g, 12.0 mmol）の酢酸エチル（10 mL）溶液を0 °Cに加え、同温度で2時間攪拌した後、室温で3時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル200 mL、ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 3 / 1）で精製して表題化合物（3.74 g, 75%）を白色固体として得た。

20

178 - 5)

3 - {2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル} - N - [3 - (tert - ブチルジメチルシロキシメチル) ベンジル] ベンズアミド

実施例1の化合物（321 mg, 1.00 mmol）を10% 炭酸カリウム水溶液に懸濁させ、クロロホルムで2回抽出した。抽出液を無水炭酸カリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をアセトニトリル（5 mL）に溶解させた。この溶液に3 - (2 - クロロエチル) - N - [3 - (tert - ブチルジメチルシロキシメチル) ベンジル] ベンズアミド（418 mg, 1.00 mmol）、無水炭酸カリウム（691 mg, 5.00 mmol）およびヨウ化ナトリウム（150 mg, 1.00 mmol）を順次加え、得られた混合液を70 °Cで12時間攪拌した。反応混合液を濾過、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル200 mL, ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2 ~ 酢酸エチル / トリエチルアミン = 10 / 1）で精製して表題化合物（389 mg, 58%）を黄色油状物として得た。

30

178 - 6)

3 - {2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル} - N - [3 - (ヒドロキシメチル) ベンジル] ベンズアミド

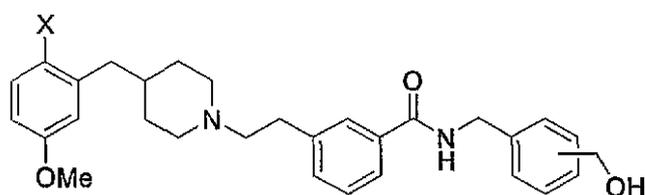
3 - {2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル} - N - [3 - (tert - ブチルジメチルシロキシメチル) ベンジル] ベンズアミド（389 mg, 0.584 mmol）をテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド（1.0 M THF 溶液、5 mL, 5.0 mmol）に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応混合液をシリカゲルカラム（シリカゲル30 mL, 酢酸エチル ~ 酢酸エチル / トリエチルアミン = 10 / 1）で精製して目的化合物（235 mg, 73%）を黄色油状物として得た。

40

保持時間 4.17 分

実施例178と同様にして、以下の実施例179 ~ 192の化合物を製造した。

実施例179 ~ 192



実施例番号 X 置換位置 保持時間 (分)

実施例番号	X	置換位置	保持時間 (分)
179	Br	p-	3.83
180	Cl	p-	3.55
181	F	p-	2.89
182	Me	p-	3.16
183	H	p-	2.77
184	Cl	m-	3.89
185	F	m-	3.10
186	Me	m-	3.43
187	H	m-	2.96
188	Br	o-	4.71
189	Cl	o-	4.32
190	F	o-	3.47
191	Me	o-	3.78
192	H	o-	3.26

10

20

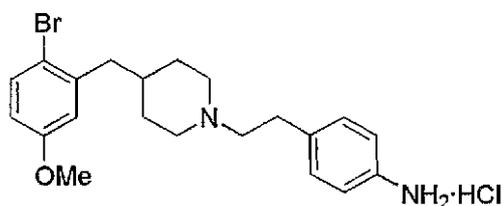
30

(注) 上記表において、置換位置とはヒドロキシメチル基の置換位置である。

実施例 193

N - (4 - アミノフェニル) - 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン
塩酸塩

40



193 - 1)

2 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノフェニル) エタノール

2 - (4 - アミノフェニル) エタノール (2 . 0 0 g , 1 4 . 6 m m o l) 、 1 , 4 - ジ

50

オキサン (20 ml) および 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) からなる溶液にジ - tert - ブチルジカーボネート (9.55 g, 43.8 mmol) を氷冷下で少しずつ加えた後、反応混合物を次第に室温まで昇温させながら 16 時間攪拌した。水 (200 ml) とジエチルエーテル (200 ml) を加えて分液し、水層をジエチルエーテルで抽出した。抽出層を合わせて、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 1 / 1) で精製することで表題化合物 (2.89 g, 84%) を白色固体として得た。

193 - 2)

2 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノフェニル) エチル - 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン

10

2 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノフェニル) エタノール (354 mg, 1.56 mmol) とトリエチルアミン (430 μl, 3.12 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、氷冷下で、塩化メタンスルホニル (120 μl, 1.56 mmol) を滴下し、反応混合物をそのまま 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣を、実施例 1 の化合物 (500 mg, 1.56 mmol) を実施例 1 の方法と同様に処理して得たフリー体、炭酸カリウム (431 mg, 3.12 mmol) およびヨウ化カリウム (259 mg, 1.56 mmol) と共にアセトニトリル (5 ml) に懸濁させて 60 で 1 時間攪拌後、4 時間加熱還流し放冷した。濾過し、濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 50 / 1 ~ 20 / 1) で精製することで表題化合物 (587 mg, 73%) を無色油状物として得た。

20

193 - 3)

N - (4 - アミノフェニル) - 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン塩酸塩

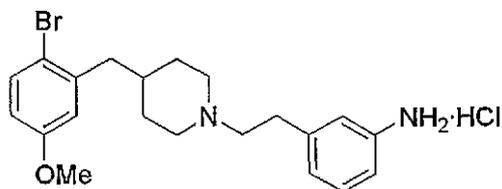
4 N 塩化水素 - 1, 4 - ジオキサン溶液 (5 ml) に室温で 2 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノフェニル) エチル - 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン (580 mg, 1.15 mmol) を少しずつ加え、反応混合物をそのまま 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル - ジエチルエーテルで懸濁させ、沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することで表題化合物 (509 mg, 93%) を淡褐色粉末として得た。

30

保持時間 3.10 分

実施例 193 と同様にして、以下の実施例 194 の化合物を製造した。

実施例 194

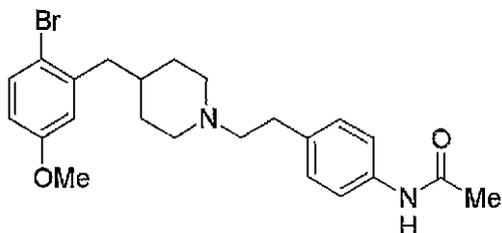


保持時間 3.33 分

実施例 195

40

N - (2 - (4 - アセトアミノフェニル) エチル) - 4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン



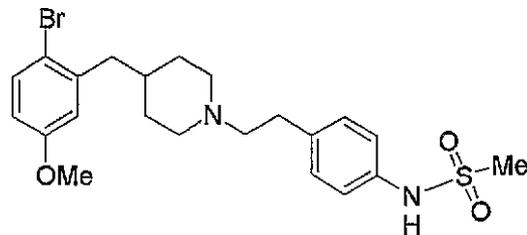
実施例 193 の化合物を、飽和重曹水で中和しクロロホルムで抽出して得たフリー体 (200 mg, 0.479 mmol) と 4 - ジメチルアミノピリジン (70 mg, 0.575 mmol)

50

mol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、氷冷しながら、無水酢酸 (50 μ l, 0.53 mmol) を加え、そのまま 4 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水の順で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1 ~ 10/1) で精製することで表題化合物 (171 mg, 80%) を白色固体として得た。

実施例 195 と同様にして、以下の実施例 196 ~ 199 の化合物を製造した。

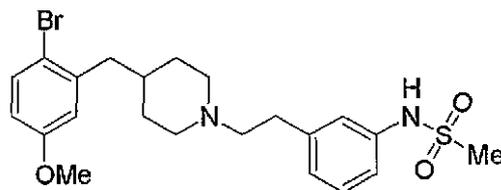
実施例 196



10

保持時間 3.24 分

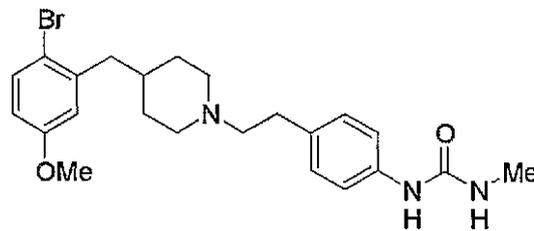
実施例 197



20

保持時間 3.37 分

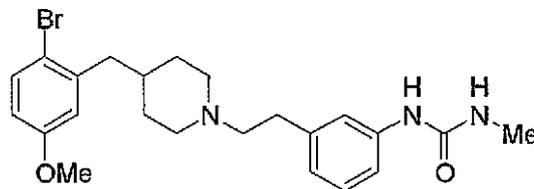
実施例 198



30

保持時間 3.44 分

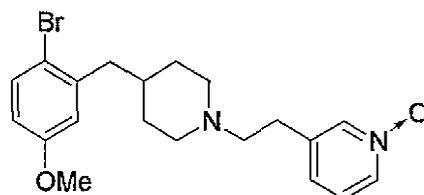
実施例 199



保持時間 3.70 分

実施例 200

3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル }
ピリジンオキシド



40

実施例 103 と同様にして得たアミド中間体 (400 mg, 0.99 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に室温で m - クロロ過安息香酸 (188 mg, 1.09 mmol) を加え、室温で 15.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (プレパックカラム, Varian Mega Bond Elut HF, SI, 20 cc/5 g, クロロホルム~クロロホルム/メタノール = 50

50

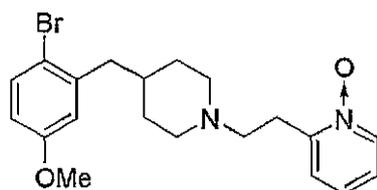
／1)で精製することでピリジンオキシド中間体(356mg, 85%)を淡黄色油状物として得た。

こうして得た中間体(300mg, 0.72mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に-78でボラン-テトラヒドロフラン錯体(0.93M, 1.5ml, 1.4mmol)を滴下し、同温度で2時間、その後氷冷下1時間、そしてゆっくり室温に昇温して14時間攪拌した。メタノール(1ml)を加え、発泡が収まったら溶媒を留去し、残渣をメタノール(5ml)に溶解して3.5時間加熱還流した後、放冷した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム~クロロホルム/メタノール=50/1~10/1)で精製することで表題化合物(45mg, 16%)を淡褐色油状物として得た。

保持時間3.03分

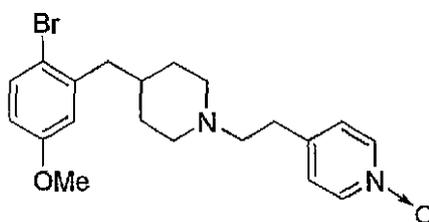
実施例200と同様にして、以下の実施例201、202の化合物を製造した。

実施例201



保持時間3.13分

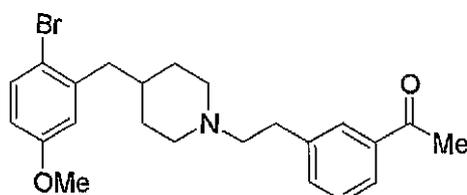
実施例202



保持時間3.02分

実施例203

1-(3-(2-(4-(2-bromo-5-methoxybenzyl)-1-piperidinyl)ethyl)phenyl)エタノン



実施例31の化合物(0.612g, 1.29mmol)のTHF(3ml)溶液に室温で1.0M MeMgBr/THF溶液(3.5ml)を滴下し、そのまま9時間攪拌した。反応液に1N-HCl(3ml)を加えて10分間攪拌した後、飽和重曹水(5ml)を加えてpH 8とし、酢酸エチル(50ml)で3回抽出した。飽和重曹水(5ml)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル~ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5/15/1)で精製することにより、表題化合物を246mg(0.572mmol, 44%)得た。

保持時間3.95分

実施例203と同様にして、以下の実施例204の化合物を製造した。

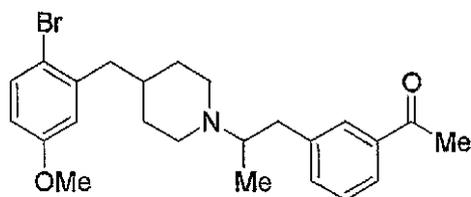
実施例204

10

20

30

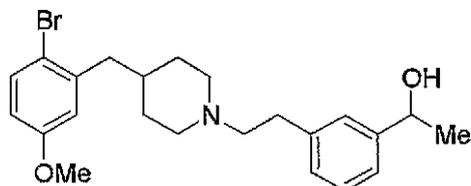
40



保持時間 4 . 1 3 分

実施例 2 0 5

1 - (3 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } フェニル) エタノール



10

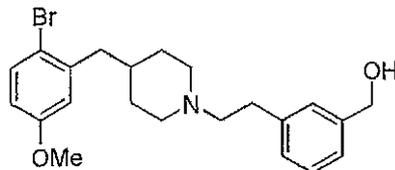
実施例 2 0 3 の化合物 (1 4 2 m g , 0 . 3 3 0 m m o l) 、メタノール (0 . 1 3 m L) および T H F (3 m L) の混合物に氷冷下水素化硼素ナトリウム (3 8 . 0 m g , 1 . 0 0 m m o l) を少しずつ加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (2 0 m L) で希釈し、1 N - H C l で 2 回洗浄した。水層に 1 N - N a O H を加えていき、p H 1 0 とした。水層を酢酸エチル (2 0 m L) で 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / トリエチルアミン = 2 0 / 1) で精製することにより、表題化合物を 8 6 m g (0 . 1 9 9 m m o l , 6 0 %) 得た。

20

保持時間 4 . 0 9 分

実施例 2 0 5 と同様の方法にて、以下の実施例 2 0 6 ~ 2 0 9 の化合物を製造した。

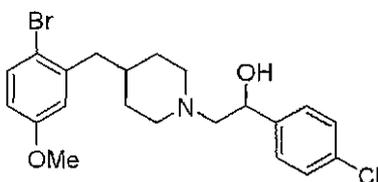
実施例 2 0 6



30

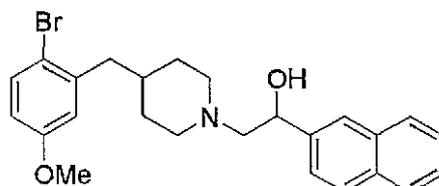
保持時間 3 . 9 7 分

実施例 2 0 7



保持時間 5 . 0 7 分

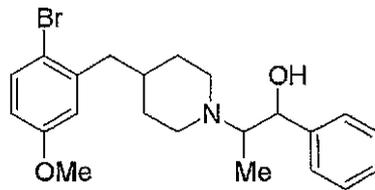
実施例 2 0 8



40

保持時間 5 . 7 9 分

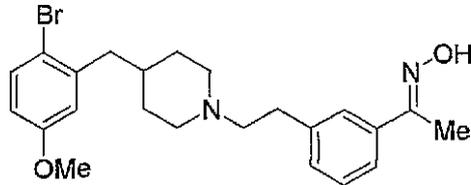
実施例 2 0 9



保持時間 4.55分

実施例 210

2-(4-(2-ブromo-5-メトキシベンジル)ピペリジノ)エチルフェニルエタノン
オキシム



10

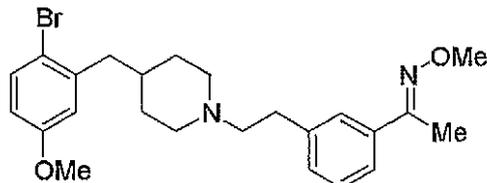
ヒドロキシルアミン塩酸塩 (524.8 mg, 7.552 mmol)、炭酸カリウム (208.7 mg, 1.510 mmol) および水 (10 ml) の溶液に実施例 203 の化合物 (325.0 mg, 0.755 mmol) のエタノール溶液 (10 ml) を加え、pH を約 4 に調整して攪拌した。2 時間後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーで原料の消失を確認し、反応溶液を 10% 炭酸カリウム水溶液で希釈した後クロロホルムで抽出し、有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することで表題化合物 (314.2 mg, 0.705 mmol) を収率 93% で得た。

20

保持時間 4.15分

実施例 211

2-(4-(2-ブromo-5-メトキシベンジル)ピペリジノ)エチルフェニルエタノン
-O-メチルオキシム



30

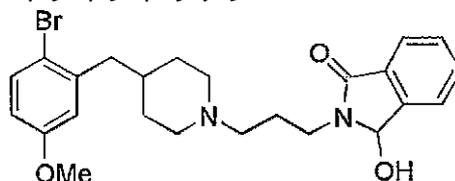
O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (630.7 mg, 7.552 mmol) と炭酸カリウム (208.7 mg, 1.510 mmol) の水 (10 ml) 溶液に実施例 203 の化合物 (325.0 mg, 0.755 mmol) のエタノール溶液 (10 ml) を加え、pH を約 4 に調整して攪拌した。2 時間後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーで原料の消失を確認し、反応溶液を 10% 炭酸カリウム水溶液で希釈した後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することで表題化合物 (331.3 mg, 0.721 mmol) を収率 95% で得た。

保持時間 6.36分

実施例 212

2-{3-[4-(2-ブromo-5-メトキシベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル
}-3-ヒドロキシ-1-イソインドリノン

40



実施例 93 の化合物 (500.0 mg, 1.061 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (200.0 mg, 5.287 mmol) を 10 で少量ずつ加え、さらに室温にて 3 時間攪拌した。少量の水を加えて反応を停止させた後、1N 塩酸 (10 ml) を加え、減圧下メタノールを留去した。クロロホルムで抽出し、有機層

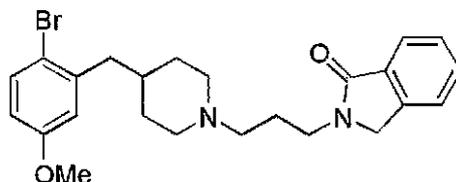
50

を食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することで表題化合物 (540.9 mg, 1.061 mmol) を定量的に得た。

保持時間 3.93 分

実施例 213

2 - { 3 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] プロピル } 1 - イソインドリノン



10

213 - 1)

3 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] プロピルアミン
 実施例 93 の化合物 (2236.6 mg, 4.802 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液にヒドラジン-水和物 (480.8 mg, 9.604 mmol) を加え、加熱還流しながら 5 時間攪拌した。反応中に生成した白色固体のフタルヒドラジドを濾別し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をクロロホルムで希釈すると残存していたフタルヒドラジドが析出した。生じた沈殿を濾別し、減圧下溶媒を留去することで表題化合物 (1629.3 mg, 4.802 mmol) を定量的に得た。

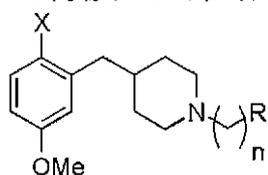
213 - 2)

2 - { 3 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] プロピル } 1 - イソインドリノン

3 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] プロピルアミン (400.0 mg, 1.179 mmol)、2 - (ブロモメチル)安息香酸メチル (400.0 mg, 1.746 mmol) およびトリエチルアミン (200.0 mg, 1.976 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を加熱還流しながら 5 時間攪拌する。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、反応中に生じたトリエチルアミン臭化水素酸塩を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 酢酸エチル ~ トリエチルアミン / 酢酸エチル = 1 / 19) で精製することで、表題化合物 (439.3 mg, 0.960 mmol) を収率 82% で得た。

保持時間 4.06 分

実施例 213 と同様にして、以下の実施例 214 ~ 218 の化合物を製造した。



実施例番号	X	n	R	保持時間 (分)
-------	---	---	---	----------

214	Br	3	a	3.85
215	Br	3	b	4.32
216	Br	3	c	5.43
217	Br	3	d	3.34

40

218

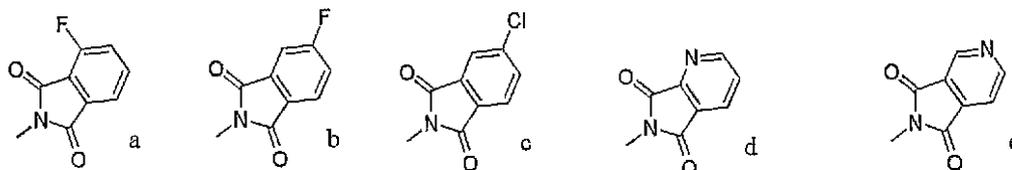
Br

3

e

2.41

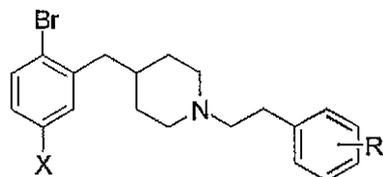
上記表において、記号 a ~ e は次式の基を表す。



実施例 103 と同様にして、以下の実施例 219 ~ 240 の化合物を製造した。

10

実施例 219 ~ 240



実施例番号	X	R	保持時間 (分)
219	F	3,4-OCH ₂ O	4.16
220	F	3-O-iPr	6.47
221	Cl	3-OEt	7.32
222	Cl	3-O-iPr	9.08
223	OMe	4-OEt	5.67
224	OMe	4-O-iPr	6.76
225	OCHF ₂	3,4-OCH ₂ O	4.51
226	OEt	2-Cl; 3-OMe	7.88
227	OEt	3-OEt	7.94
228	OEt	3-O-iPr	9.76
229	OEt	2-Cl; 5-OMe	9.89

20

30

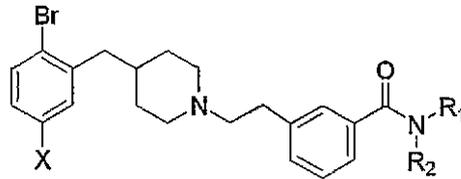
40

230	OCHF ₂	2-Cl; 5-OMe	6.46
231	OEt	2-Br; 4,5-OCH ₂ O	9.48
232	OCHF ₂	2-Cl; 6-F	5.43
233	F	2-Cl; 4-OMe	5.91
234	Cl	2-Br; 4,5-OCH ₂ O	8.88
235	Cl	2-Cl; 3-OMe	6.59
236	OCHF ₂	2-Cl; 3,4-OCH ₂ O	6.42
237	OiPr	2-Cl; 3-Ome	8.99
238	OEt	3-Br; 6-OMe	9.72
239	OiPr	2-Cl; 4-OMe	11.99
240	OEt	2-Cl; 4-OMe	9.05

10

20

実施例 1 1 と同様にして、以下の実施例 2 4 1 ~ 2 4 3 の化合物を製造した。
 実施例 2 4 1 ~ 2 4 3

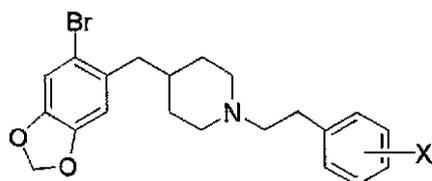


30

実施例番号	X	R ₁	R ₂	保持時間
2 4 1	OCHF ₂	H	H	3.39
2 4 2	Cl	Me	Me	4.37
2 4 3	F	Me	Me	3.55

40

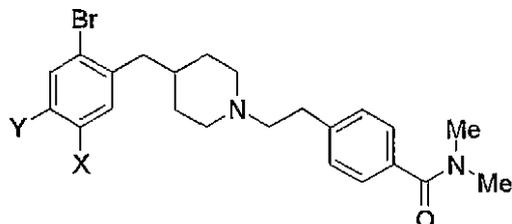
実施例 1 0 3 と同様にして、以下の実施例 2 4 4 ~ 2 4 6 の化合物を製造した。
 実施例 2 4 4 ~ 2 4 6



実施例番号	X	保持時間
2 4 4	3,4-OCH ₂ O	4.26
2 4 5	2-Cl; 4,5-OCH ₂ O	5.98
2 4 6	2-Cl; 3-OMe	5.06

10

実施例 1 1 と同様にして、以下の実施例 2 4 7 ~ 2 5 2 の化合物を製造した。
 実施例 2 4 7 ~ 2 5 2



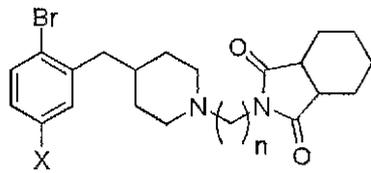
実施例番号	X	Y	保持時間
2 4 7	OMe	H	3.55
2 4 8	OEt	H	4.52
2 4 9	OiPr	H	5.58
2 5 0	F	H	3.39
2 5 1	Cl	H	4.31
2 5 2	OCH ₂ O		3.55

20

30

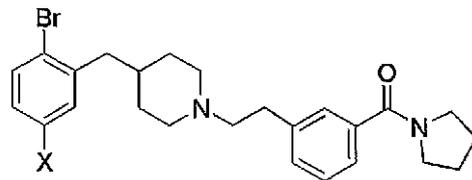
40

実施例 1 1 と同様にして、以下の実施例 2 5 3 ~ 2 6 0 の化合物を製造した。
 実施例 2 5 3 ~ 2 6 0



実施例番号	X	n	保持時間
2 5 3	0Et	3	6.23
2 5 4	0-iPr	3	7.66
2 5 5	0Et	4	7.06
2 5 6	0-iPr	4	7.80
2 5 7	Cl	3	5.69
2 5 8	Cl	4	6.15
2 5 9	F	3	4.37
2 6 0	F	4	4.62

実施例 1 1 と同様にして、以下の実施例 2 6 1 ~ 2 6 5 の化合物を製造した。
 実施例 2 6 1 ~ 2 6 5



実施例番号	X	保持時間
2 6 1	OMe	4.20
2 6 2	0Et	5.46
2 6 3	0-iPr	6.66
2 6 4	Cl	5.17
2 6 5	F	3.94

実施例 1 1 と同様にしたのち定法により塩酸塩化して、以下の実施例 2 6 6 ~ 2 7 7 の化

10

20

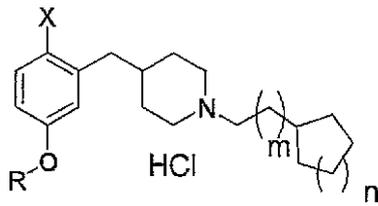
30

40

50

化合物を製造した。

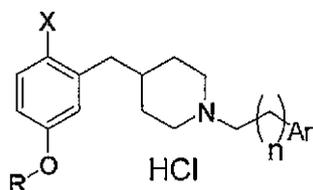
実施例 266 ~ 277



実施例番号	X	R	m	n	融点 (°C)
266	Br	Me	2	2	184
267	Br	iPr	2	2	161
268	Br	Et	2	2	173
269	Br	iPr	1	1	235
270	Br	H	2	2	199
271	Br	Me	2	1	180
272	Br	iPr	1	3	207
273	Cl	iPr	2	2	161
274	Br	iPr	2	1	172
275	Cl	iPr	2	1	162
276	Cl	iPr	2	3	150
277	Br	iPr	2	3	150

実施例 11と同様にしたのち定法により塩酸塩化して、以下の実施例 278 ~ 285の化合物を製造した。

実施例 278 ~ 285



実施例番号	X	R	n	Ar	融点 (°C)
278	Br	Me	2	m-MeOPh	133
279	Br	Me	2	o-MeOPh	130
280	Br	Me	2	p-MeOPh	160
281	Br	iPr	1	3,4-OC ₂ H ₄ O-Ph	165
282	Cl	iPr	1	3,4-OC ₂ H ₄ O-Ph	166
283	Br	Me	1	2-thienyl	242
284	Br	Me	2	3-pyridyl	175
285	Br	MeOCH ₂ CH ₂	2	2-Cl-4,5-OCH ₂ O-Ph	144

以上の実施例の項に保持時間を記載した液体クロマトグラフィー分析の実施条件は次のとおりである。

LC測定条件：

カラム： Puresil™ 5 μ C18 120A 150x4.6mm

流速： 1.0 ml/min

測定波長： 220, 280 nm

移動層： A液：B液=65：35

A液： メタノール（電子工業用）

B液： 5mMヘプタンスルホン酸ナトリウムーリン酸（pH=3）

実施例11あるいは103と同様にして、以下に示す化合物を製造することができる。

・ N, N - ジメチル - 3 - { 2 - [4 - (2 - プロモ - 5 - エトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } ベンズアミド

・ N, N - ジメチル - 3 - { 2 - [4 - (2 - プロモ - 5 - イソプロポキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } ベンズアミド

・ N, N - ジメチル - 3 - { 2 - [4 - (2 - プロモ - 5 - ジフルオロメトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } ベンズアミド

- ・ 4 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - ジフルオロメトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - 2 - クロロベンズアミド
- ・ 4 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - 2 - クロロベンズアミド
- ・ 4 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - 2 - クロロベンズアミド
- ・ 4 - { 2 - [4 - (6 - ブロモ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) メチル - 1 - ピペリジニル] エチル } - 2 - クロロベンズアミド
- ・ 4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - (3 - エトキシフェニル) エチル] ピペリジン 10
- ・ 4 - (2 - ブロモ - 5 - ジフルオロメトキシベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン
- ・ 4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン
- ・ 4 - ベンジル - 2 - { 4 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - ピペリジニル] ブチル } - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン
- ・ 4 - ベンジル - 2 - { 4 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - ピペリジニル] ブチル } - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン 20
- ・ 4 - ベンジル - 2 - { 4 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - エトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] ブチル } - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン
- ・ 4 - ベンジル - 2 - { 4 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - イソプロポキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] ブチル } - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン
- ・ 4 - ベンジル - 2 - { 4 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - ジフルオロメトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] ブチル } - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン
- ・ 4 - ベンジル - 2 - { 4 - [4 - (6 - ブロモ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) メチル - 1 - ピペリジニル] ブチル } - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン 30
- ・ 4 - ベンジル - 2 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - クロロベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン
- ・ 4 - ベンジル - 2 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン
- ・ 4 - ベンジル - 2 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - エトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン 40
- ・ 4 - ベンジル - 2 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - イソプロポキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン
- ・ 4 - ベンジル - 2 - { 2 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - ジフルオロメトキシベンジル) - 1 - ピペリジニル] エチル } - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン
- ・ 4 - ベンジル - 2 - { 2 - [4 - (6 - ブロモ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) メチル - 1 - ピペリジニル] エチル } - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン 50

- ・ 4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - [2 - (7 - クロロ - 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イル) エチル] ピペリジン
- ・ 4 - (2 - クロロ - 5 - メトキシエトキシベンジル) - 1 - [2 - (7 - クロロ - 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イル) エチル] ピペリジン

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 K 31/473 (2006.01)
 A 6 1 K 31/53 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 5/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/30 (2006.01)
 A 6 1 P 25/32 (2006.01)
 A 6 1 P 25/34 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 211/22 (2006.01)
 C 0 7 D 401/06 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/06 (2006.01)
 C 0 7 D 409/06 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/473
 A 6 1 K 31/53
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 5/00
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/30
 A 6 1 P 25/32
 A 6 1 P 25/34
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 211/22
 C 0 7 D 401/06
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 405/06
 C 0 7 D 409/06
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 H
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

審査官 新留 素子

- (56) 参考文献 仏国特許出願公開第 0 2 6 9 6 7 4 1 (F R , A 1)
 仏国特許出願公開第 0 2 6 7 2 2 8 6 (F R , A 1)
 仏国特許出願公開第 0 2 6 9 7 2 5 1 (F R , A 1)
 国際公開第 9 8 / 0 0 8 8 1 6 (W O , A 1)
 国際公開第 9 8 / 0 0 7 7 0 3 (W O , A 1)
 特開平 1 1 - 1 4 7 8 7 2 (J P , A)
 国際公開第 0 0 / 0 0 0 1 9 7 (W O , A 1)
 特開平 0 9 - 1 6 9 7 3 1 (J P , A)
 特表 2 0 0 2 - 5 3 5 3 6 5 (J P , A)
 特表 2 0 0 3 - 5 1 7 4 8 1 (J P , A)

(58) 調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
 A61K
 A61P
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)