

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4648544号  
(P4648544)

(45) 発行日 平成23年3月9日(2011.3.9)

(24) 登録日 平成22年12月17日(2010.12.17)

(51) Int. Cl. F I  
**C O 7 D 211/26 (2006.01)** C O 7 D 211/26  
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01) A 6 1 K 31/4545  
 A 6 1 P 1/00 (2006.01) A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01) A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 1/08 (2006.01) A 6 1 P 1/08

請求項の数 21 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-598492 (P2000-598492)  
 (86) (22) 出願日 平成12年2月8日(2000.2.8)  
 (65) 公表番号 特表2002-536442 (P2002-536442A)  
 (43) 公表日 平成14年10月29日(2002.10.29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2000/000284  
 (87) 国際公開番号 W02000/047572  
 (87) 国際公開日 平成12年8月17日(2000.8.17)  
 審査請求日 平成19年2月1日(2007.2.1)  
 (31) 優先権主張番号 99/01593  
 (32) 優先日 平成11年2月10日(1999.2.10)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)  
 (31) 優先権主張番号 99/04429  
 (32) 優先日 平成11年4月7日(1999.4.7)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 399050909  
 サノフィーアベンティス  
 フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ  
 ・フランス 174番  
 (74) 代理人 100065248  
 弁理士 野河 信太郎  
 (72) 発明者 デュク, ジャン, フィリップ  
 フランス、エフ-34090 モンペリエ  
 、リュ デ ゾカリプテュ、272  
 (72) 発明者 エモン-サルト, グザヴィエ  
 フランス、エフ-34980 コンペイヨ  
 、ラ バラジャド  
 (72) 発明者 グール, パトリック  
 フランス、エフ-34820 テラン、リ  
 ュ デ ザマンディエ、6

最終頁に続く

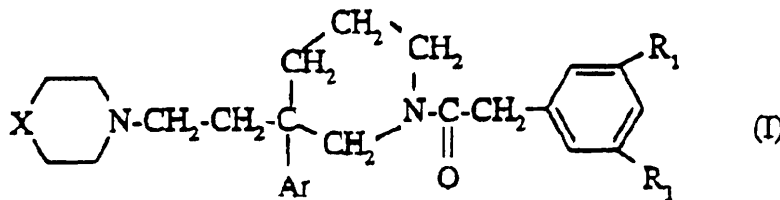
(54) 【発明の名称】 (1-フェナシル-3-フェニル-3-ピペリジルエチル) ピペリジン誘導体、その製造方法およびそれを含有する医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

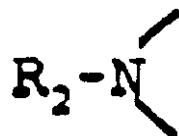
式：

【化1】



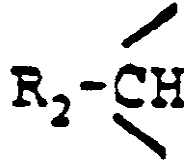
(式中、Xは基

【化2】



; 基

## 【化3】



を表し；

Arはハロゲン原子でモノ置換またはジ置換されたフェニル；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルを表し；

R<sub>1</sub>は塩素原子、臭素原子、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルまたはトリフルオロメチルを表し；

R<sub>2</sub>は-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>基を表し；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はメチル、エチル、n-プロピルまたはn-ブチルから選択される同一の基を表し

；

あるいはR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はそれらが結合する炭素原子と共に(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルを構成し

；

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ独立して水素；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルを表し；

あるいはR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれらが結合する窒素原子と共に1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニルまたはペルヒドロ-1-アゼピニルから選択される複素環式基を構成する)

の化合物、および無機酸または有機酸とのそれらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物。

## 【請求項2】

Arが3,4-ジクロロフェニルまたは3,4-ジメチルフェニルを表す請求項1に記載の化合物

。

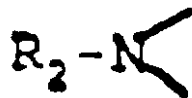
## 【請求項3】

置換基R<sub>1</sub>が塩素原子、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表す請求項1に記載の化合物。

## 【請求項4】

Xが基

## 【化4】



(式中R<sub>2</sub>は-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>基を表す)を表す請求項1に記載の化合物。

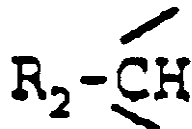
## 【請求項5】

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>がそれぞれメチルを表すか、またはそれらが結合する炭素原子と共にシクロヘキシルを構成する請求項4に記載の化合物。

## 【請求項6】

Xが基

## 【化5】



(式中R<sub>2</sub>は-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>基を表す)を表す請求項1に記載の化合物。

## 【請求項7】

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>がそれぞれメチルを表すか、またはそれらが結合する炭素原子と共にシクロヘキシルまたはシクロプロピルを構成する請求項6に記載の化合物。

## 【請求項8】

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>がそれぞれ水素またはメチルを表す請求項4または6に記載の化合物。

## 【請求項9】

10

20

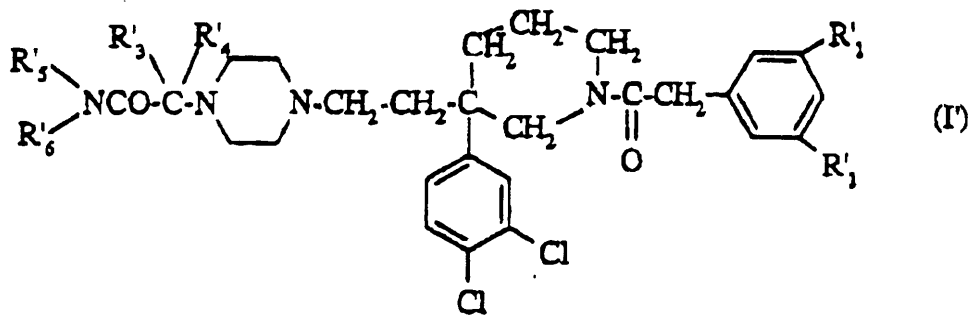
30

40

50

請求項 1 に記載の化合物であって、式：

【化 6】



10

(式中：

R'<sub>1</sub> は塩素原子、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；

R'<sub>3</sub> および R'<sub>4</sub> はそれぞれメチルを表すか、またはそれらが結合する炭素原子と共にシクロヘキシルを構成し；

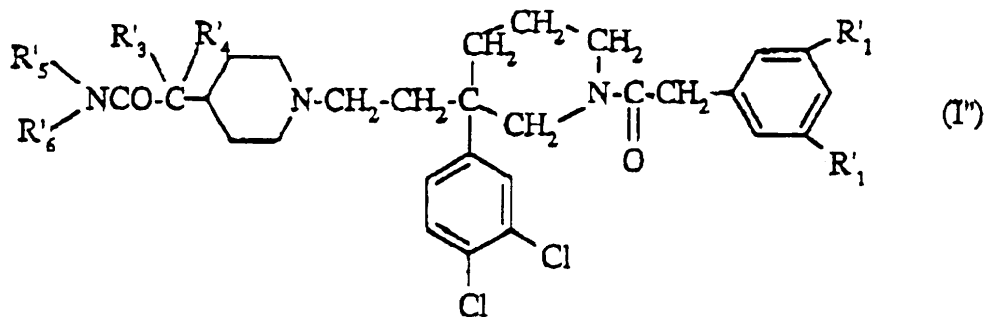
R'<sub>5</sub> および R'<sub>6</sub> はそれぞれ水素またはメチルを表す)

の化合物、および無機酸または有機酸とのそれらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物であって、式：

【化 7】



20

30

(式中：

R'<sub>1</sub> は塩素原子、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；

R'<sub>3</sub> および R'<sub>4</sub> はそれぞれメチルを表すか、またはそれらが結合する炭素原子と共にシクロヘキシルまたはシクロプロピルを構成し；

R'<sub>5</sub> および R'<sub>6</sub> はそれぞれ水素またはメチルを表す)

の化合物、および無機酸または有機酸とのそれらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、光学的に純粋型である式(1)、(I')または(I'')の化合物。

40

【請求項 12】

請求項 1 に記載の、3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、(-)アイソマー、それらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の、3-[2-[4-(1-N,N-ジメチルカルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、(-)アイソマー、それらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の、3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]

50

-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジエチルフェニル)アセチル]ピペリジン、(-)アイソマー、それらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物。

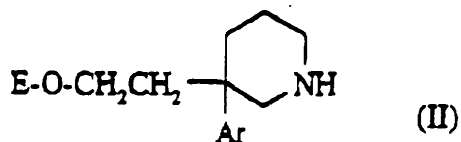
【請求項15】

請求項1に記載の、3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジン、(+ )アイソマー、それらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物。

【請求項16】

1a) 式:

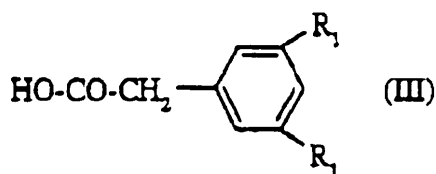
【化8】



10

(式中Arは請求項1の式(1)の化合物における定義と同様、Eは水素またはO-保護基を表す)の化合物を式:

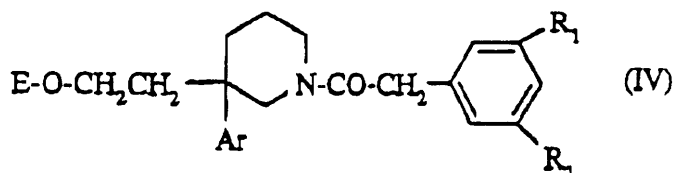
【化9】



20

(式中R1は請求項1の式(1)の化合物における定義と同様)の酸の官能性誘導体で処理して式:

【化10】

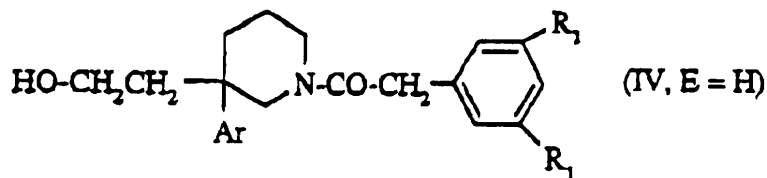


30

の化合物を生じさせ;

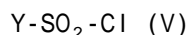
2a) 任意にEが保護基を表すときは、酸または塩基の働きによってそれを除去して式:

【化11】



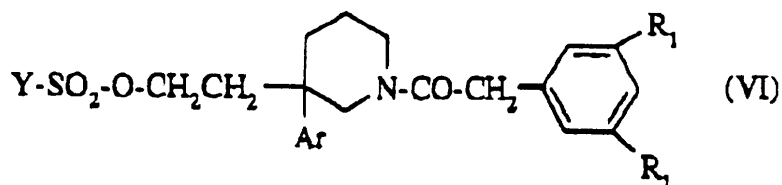
のアルコールを生じさせ;

3a) 工程1a)または工程2a)で得られた式(IV、E = H)のアルコールを、式:



(式中Yはメチル、フェニル、トリルまたはトリフルオロメチル基を表す)の化合物で処理して式:

【化12】

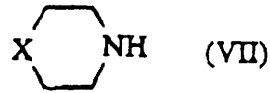


50

の化合物を生じさせ；

4a) 式(VI)の化合物を式：

【化13】



(式中Xは請求項1の式(I)の化合物における定義と同様)の化合物と反応させ；

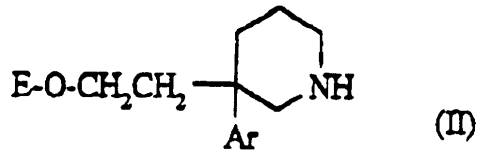
5a) 任意に得られた化合物を無機酸または有機酸とのそれらの塩の1つに変換させることを特徴とする、請求項1に記載の式(I)の化合物、それらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の製造方法。

10

【請求項17】

1b) 式：

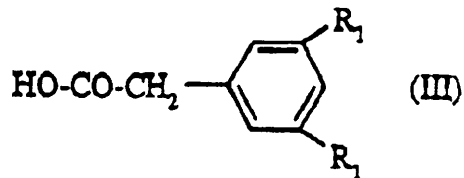
【化14】



(式中Arは請求項1の式(I)の化合物における定義と同様、Eは水素またはO-保護基を表す)の化合物を式：

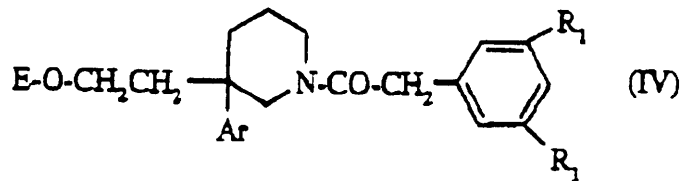
20

【化15】



(式中R1は請求項1の式(I)の化合物における定義と同様)の酸の官能性誘導体で処理して式：

【化16】

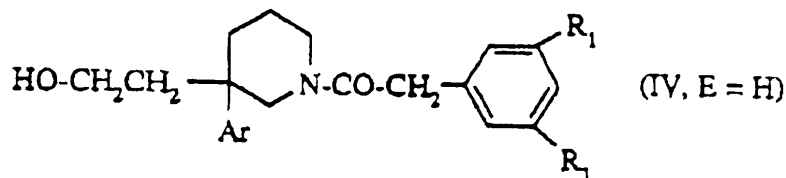


30

の化合物を生じさせ；

任意にEが保護基を表すときは、酸または塩基の働きによってそれを除去して式：

【化17】

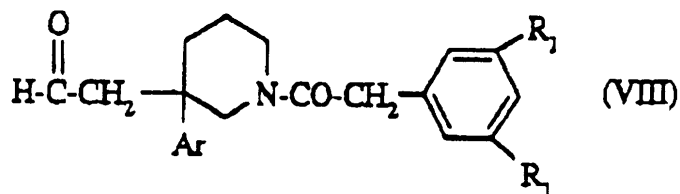


40

のアルコールを生じさせ；

2b) 得られた式(IV、E = H)の化合物を式：

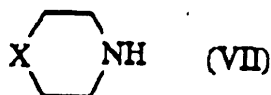
【化18】



の化合物を製造するために酸化させ；

3b) 式(VIII)の化合物を式：

【化19】



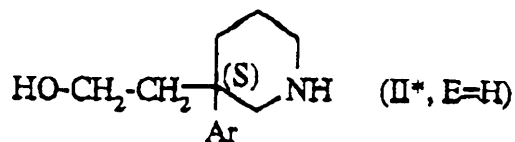
(式中Xは請求項1の式(I)の化合物における定義と同様)の化合物と酸の存在下で反応させ、次いで生じたイミン塩中間体を還元剤を用いて還元し；

4b) 任意に得られた化合物を無機酸または有機酸とのそれらの塩の1つに変換させることを特徴とする、請求項1に記載の式(I)の化合物、それらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の製造方法。

【請求項18】

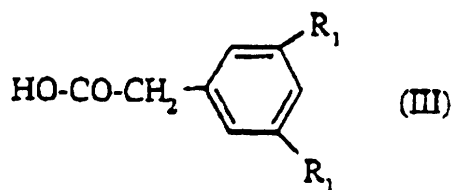
1d) 式：

【化20】



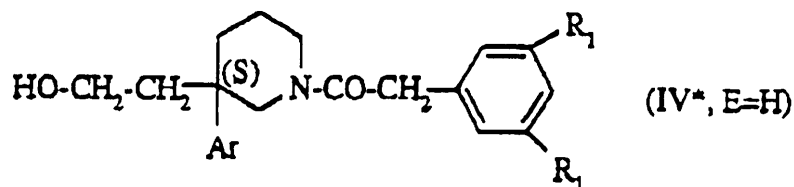
(式中Arは請求項1の式(I)の化合物における定義と同様)の化合物の(S)アイソマーを式：

【化21】



(式中R<sub>1</sub>は請求項1の式(I)の化合物における定義と同様)の酸の官能性誘導体で処理して式：

【化22】



の化合物を生じさせ；

2d) 式(IV\*)の化合物を酸化させて式：

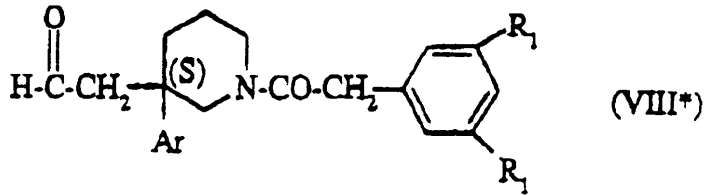
10

20

30

40

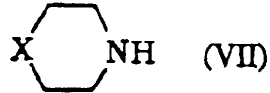
【化 2 3】



の化合物を生じさせ；

3d) 式 (VIII\*) の化合物を、式：

【化 2 4】



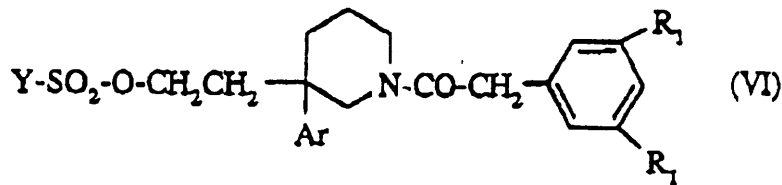
(式中Xは請求項 1 の式 (I) の化合物における定義と同様) の化合物と酸の存在下で反応させ、次いで生じたイミン塩中間体を還元剤を用いて還元し；

4d) 任意に得られた化合物を無機酸または有機酸とのそれらの塩の 1 つに変換することを特徴とする、(S) 立体配置を有する請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、それらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および / または水和物を製造するための立体特異的方法。

【請求項 1 9】

式：

【化 2 5】



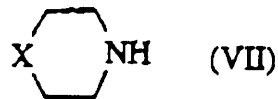
(式中：

Ar はハロゲン原子でモノ置換またはジ置換されたフェニル；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) アルキルを表し；

Y はメチル、フェニル、トリルまたはトリフルオロメチル基を表し；

R<sub>1</sub> は塩素原子、臭素原子、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) アルキルまたはトリフルオロメチルを表す) の化合物を、式：

【化 2 6】

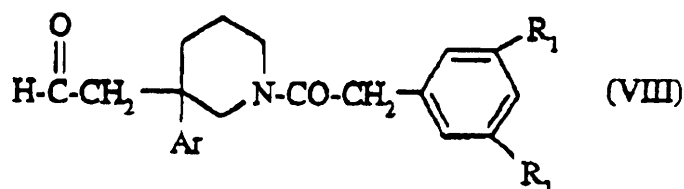


(式中Xは請求項 1 の式 (I) の化合物における定義と同様) の化合物と反応させ、任意に得られた化合物を無機酸または有機酸とのそれらの塩の 1 つに変換することを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、それらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および / または水和物の製造方法。

【請求項 2 0】

式：

【化 2 7】



(式中ArおよびR<sub>1</sub>は請求項 1 の式 (I) の化合物における定義と同様) の化合物を式：

10

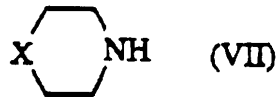
20

30

40

50

【化28】

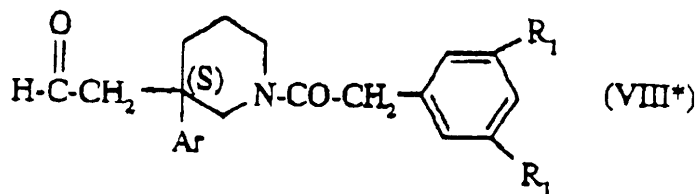


(式中Xは請求項1の式(I)の化合物における定義と同様)の化合物と酸の存在下で反応させ、次いで生じたイミン塩中間体を還元剤を用いて還元し、任意に得られた化合物を無機酸または有機酸とのそれらの塩の1つに変換することを特徴とする、請求項1に記載の式(I)の化合物、それらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の製造方法。

【請求項21】

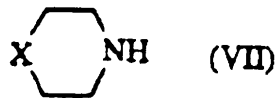
式:

【化29】



(式中ArおよびR<sub>1</sub>は請求項1の式(I)の化合物における定義と同様)の化合物を式:

【化30】



(式中Xは請求項1の式(I)の化合物における定義と同様)の化合物と酸の存在下で反応させ、次いで生じたイミン塩中間体を還元剤を用いて還元し、任意に得られた化合物を無機酸または有機酸とのそれらの塩の1つに変換することを特徴とする、(S)立体配置を有する請求項1に記載の式(I)の化合物、それらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物を製造するための立体特異的方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は新規なピペリジン誘導体、その製造方法、およびそれらを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

具体的には、本発明は、制限されないが、痛み(L. Urbanら、TINS, 1994, 17, 432-438; L. Seguinら、Pain, 1995, 61, 325-343; S.H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey)、アレルギーおよび炎症(S.H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey)、胃腸障害(P. Holzer and U. Holzer-Petsche, Pharmacol. Ther., 1997, 73, 173-217および219-263)、呼吸器障害(J. Mizrahiら、Pharmacology, 1982, 25, 39-50; C. Advenierら、Eur. Respir. J., 1997, 10, 1892-1906; C. AdvenierおよびX. Emonds-Alt, Pulmonary Pharmacol., 1996, 9, 329-333)、泌尿器障害(S.H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey; C.A. Maggi, Progress in Neurobiology, 1995, 45, 1-98)、神経障害および神経精神障害(C.A. Maggiら、J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93; M. OtsukaおよびK. Yoshioka, Physiol. Rev. 1993, 73, 229-308)のようなタキキニン系に関する病理学的現象の治療において使用する新規なピペリジン誘導体に関する。

【0002】

近年、タキキニンおよびその受容体について多くの探索研究が行われている。タキキニンは中枢神経系および末梢神経系の両方に分配される。タキキニン受容体が認められ、NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>およびNK<sub>3</sub>の3つの型に分類されている。物質P(SP)は、NK<sub>1</sub>受容体の内因性リガンドである。ニューロキニンA(NK<sub>A</sub>)はNK<sub>2</sub>受容体の内因性リガンド、ニューロキニンB(NK<sub>B</sub>)はNK<sub>3</sub>受容体の内因性リガンドである。

10

20

30

40

50



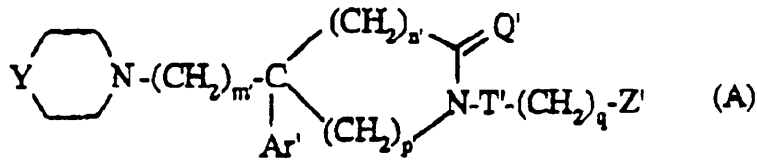
NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>およびNK<sub>3</sub>受容体は、様々な種において証明されている。

C.A. Maggiらによる考察(J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93)およびD. Regoliらによる考察(Pharmacol. Rev., 1994, 46, 551-599)は、タキキニン受容体とそれらのアンタゴニストについて論じており、薬理学的研究およびヒトの治療における応用を提示している。

【0003】

多くの特許および特許出願において、タキキニン受容体に対して活性である化合物が記載されている。例えば、欧州特許出願0 512 901は式：

【化34】



10

(式中、特に：

Q'は酸素原子または2つの水素原子を表し、

T' = -C(O)- または -CH<sub>2</sub>-、ならびに

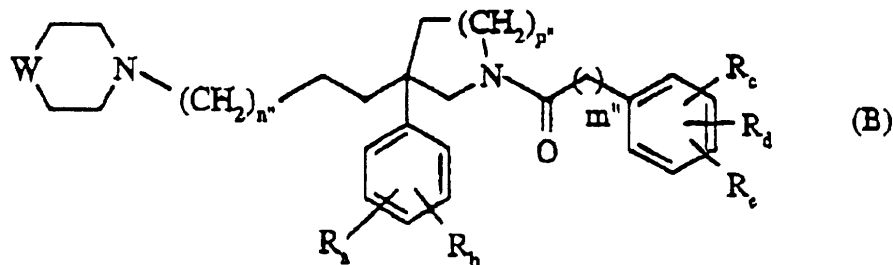
Y、Ar'、Z'、m'、n'、p'およびqは異なる値を有する)

の化合物に関する。

20

特許出願EP 0 714 891は式：

【化35】



30

(式中：

p'' は1、2または3；

m'' およびn'' は独立して0~6であり；

W、Ra、Rb、Rc、RdおよびReは異なる値を有する)

の化合物に関する。

【0004】

ここに、物質PのヒトNK<sub>1</sub>受容体に対して極めて強い親和性および優れた選択性を有し、かつ前記受容体のアンタゴニストである新規の化合物が見出された。

さらに、本発明の化合物は経口投与時における良好な生体利用性を有する。

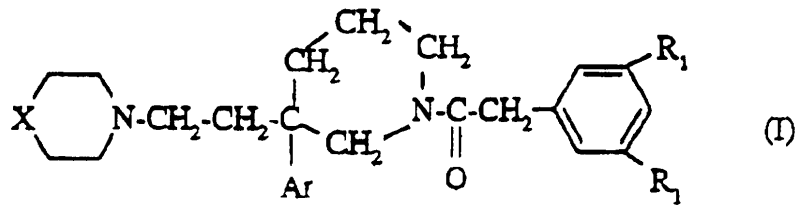
40

これらの化合物は、物質PおよびNK<sub>1</sub>受容体が関与するいずれかの病状、とりわけ呼吸器系、胃腸系、泌尿器系、免疫系、循環器系、および中枢神経系病状の治療、ならびに痛み、偏頭痛、炎症、悪心嘔吐および皮膚疾患の治療において有効な医薬品を製造するために使用することができる。

【0005】

従って、一つの観点によれば、本発明の主題は式：

【化36】

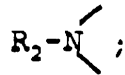


(式中、

Arはハロゲン原子でモノ置換またはジ置換されたフェニル；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルを表し；

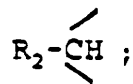
Xは基

【化37】



; 基

【化38】



を表し；

R<sub>1</sub>は塩素原子、臭素原子、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルまたはトリフルオロメチルを表し；R<sub>2</sub>は-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>基を表し；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はメチル、エチル、n-プロピルまたはn-ブチルから選択される同一の基を表し；

；

あるいはR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はそれらが結合する炭素原子と共に(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルを構成し

；

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ独立して水素；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルを表し；

あるいはR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれらが結合する窒素原子と共に1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニルまたはペルヒドロ-1-アゼピニルから選択される複素環式基を構成する)

の化合物、および無機酸または有機酸とのそれらの可能な塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物である。

【0006】

本発明の式(1)の化合物は、光学的に純粋なアイソマーおよびいずれかの割合におけるそれらの混合物の両方を包含する。

式(1)の化合物の塩は形成することができる。これらの塩は、式(1)の化合物を適切に分離または結晶化することができるピクリン酸またはシュウ酸のような無機酸または有機酸との塩、あるいは例えばマンデル酸またはカンファスルホン酸のような光学的に活性な酸との塩、および塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫化水素塩、二水リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硫酸メチル、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、グルコン酸塩、クエン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩またはパラトルエンスルホン酸塩のような医薬的に許容な塩を形成する塩の両方を包含する。

「ハロゲン」という用語は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素原子を意味する。

この明細書においては、アルキル基は直鎖状または分枝状である。

【0007】

本発明によれば、好ましい化合物は式：

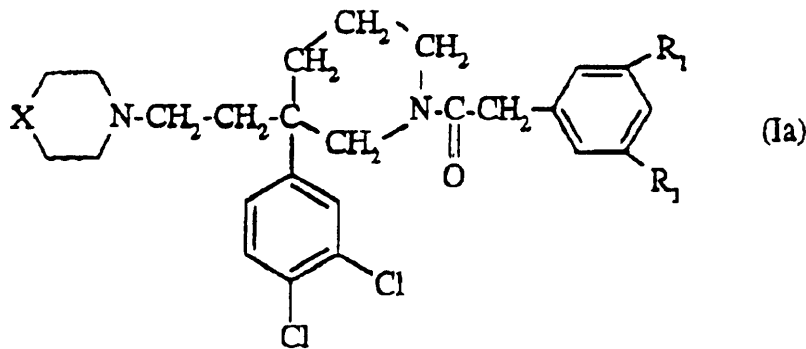
【化39】

10

20

30

40



10

(式中XおよびR<sub>1</sub>は式(1)の化合物における定義と同様)の化合物、ならびに無機酸または有機酸とのそれらの塩、それらの溶媒和物および/または水和物である。

本発明によれば、式(1)の好ましい化合物は、式中Arが3,4-ジクロロフェニルまたは3,4-ジメチルフェニルを表す化合物である。

本発明によれば、式(1)の好ましい化合物は、式中置換基R<sub>1</sub>が塩素原子、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表す化合物である。

本発明によれば、式(1)の好ましい化合物は、式中Xが基

【化40】



20

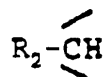
(式中R<sub>2</sub>は-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>基を表す)を表す化合物である。

【0008】

特に好ましい化合物は、式中R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>がそれぞれメチルを表すか、またはそれらが結合する炭素原子と共にシクロヘキシルを構成する化合物である。特に、式中R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>がそれぞれ水素またはメチルを表す化合物もまた好ましい化合物である。

本発明によれば、式(1)の好ましい化合物は、式中Xが基

【化41】



30

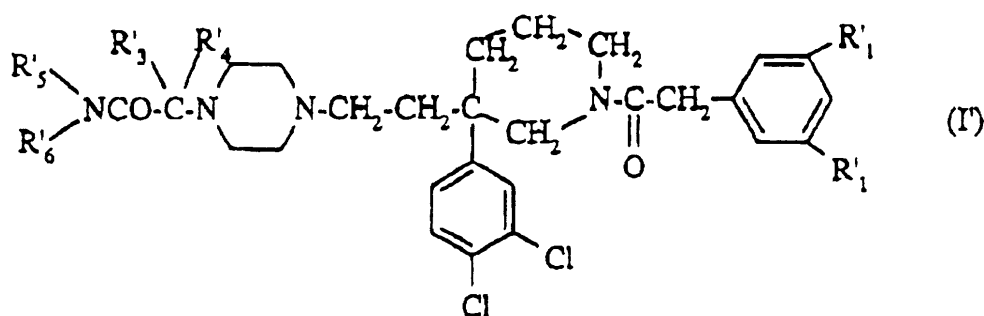
(式中R<sub>2</sub>は-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>基を表す)を表す化合物である。

特に好ましい化合物は、式中R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>がそれぞれメチルを表すか、またはそれらが結合する炭素原子と共にシクロプロピルまたはシクロヘキシルを構成する化合物である。特に、式中R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>がそれぞれ水素またはメチルを表す化合物もまた好ましい化合物である。

【0009】

本発明によれば、好ましい化合物は、式：

【化42】



40

(式中：

50

R'<sub>1</sub>は塩素原子、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；

R'<sub>3</sub>およびR'<sub>4</sub>はそれぞれメチルを表すか、またはそれらが結合する炭素原子と共にシクロヘキシルを構成し；

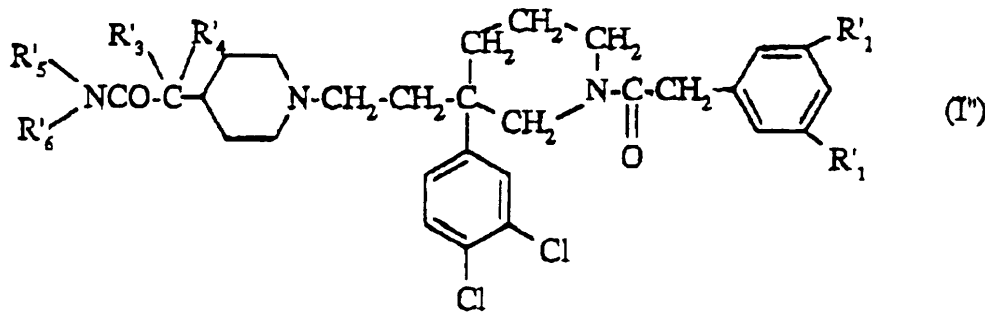
R'<sub>5</sub>およびR'<sub>6</sub>はそれぞれ水素またはメチルを表す)

の化合物、および無機酸または有機酸とのそれらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物である。

【0010】

本発明によれば、好ましい化合物は、式：

【化43】



10

(式中：

R'<sub>1</sub>は塩素原子、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；

R'<sub>3</sub>およびR'<sub>4</sub>はそれぞれメチルを表すか、またはそれらが結合する炭素原子と共にシクロヘキシルまたはシクロプロピルを構成し；

R'<sub>5</sub>およびR'<sub>6</sub>はそれぞれ水素またはメチルを表す)

の化合物、および無機酸または有機酸とのそれらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物である。

本発明によれば、好ましい化合物は、光学的に純粋型の式(I)、(I')および(I'')の化合物である。

【0011】

以下の化合物：

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、(-)アイソマー；

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、(-)アイソマー；

3-[2-[4-(1-N,N-ジメチルカルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、(-)アイソマー；

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン、(-)アイソマー；

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル]ピペリジン、(+ )アイソマー；

3-[2-[4-(1-カルバモイルシクロヘキシル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、(-)アイソマー；

3-[2-[4-(1-カルバモイルシクロヘキシル)-1-ピペラジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、(-)アイソマー；

【0012】

3-[2-[4-(1-カルバモイルシクロヘキシル)ピペリジン-1-イル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン、(-)アイソマー；

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)ピペラジン-1-イル]エチル]-3-(3,4-ジクロロ

20

30

40

50

フェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン、(+ )アイソマー ;  
 3-[2-[4-(1-N,N-ジメチルカルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン、(+ )アイソマー ;  
 3-[2-[4-(1-カルバモイルシクロヘキシル)-1-ピペラジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン、(+ )アイソマー ;  
 3-[2-[4-(1-カルバモイルシクロヘキシル)-1-ピペリジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジン、(+ )アイソマー ;  
 3-[2-[4-(1-カルバモイルシクロヘキシル)-1-ピペラジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジン、(+ )アイソマー ;  
 3-[2-[4-(1-N,N-ジメチルカルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、(- )アイソマー ;

10

## 【 0 0 1 3 】

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジエチルフェニル)アセチル]ピペリジン、(- )アイソマー ;  
 3-[2-[4-(1-カルバモイルシクロプロピル)-1-ピペリジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、(- )アイソマー ;  
 3-[2-[4-(1-カルバモイルシクロプロピル)-1-ピペリジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジン、(+ )アイソマー ;  
 3-[2-[4-(1-カルバモイルシクロプロピル)-1-ピペリジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン、(+ )アイソマー ;  
 3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジエチルフェニル)アセチル]ピペリジン、(- )アイソマー ;  
 3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジニル]エチル]-3-(3,4-ジメチルフェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン ;  
 3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]エチル]-3-(3,4-ジメチルフェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン ;  
 およびそれらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物がより特に好ましい。

20

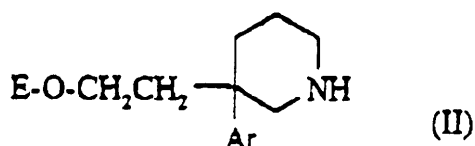
30

## 【 0 0 1 4 】

別の観点によれば、本発明は、

1a) 式 :

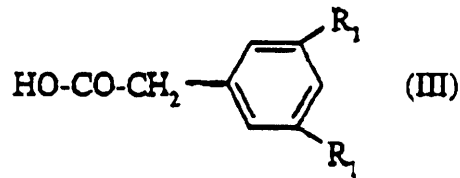
## 【 化 4 4 】



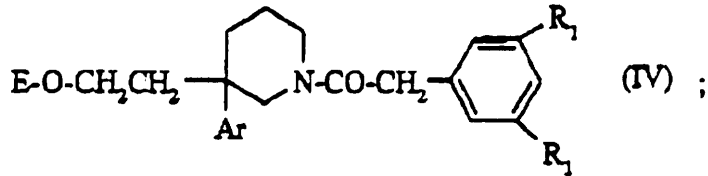
40

(式中Arは式(1)の化合物における定義と同様、Eは水素またはO-保護基を表す)の化合物を、式 :

## 【 化 4 5 】



(式中R<sub>1</sub>は式(1)の化合物における定義と同様)の酸の官能性誘導体で処理して、式：  
【化46】

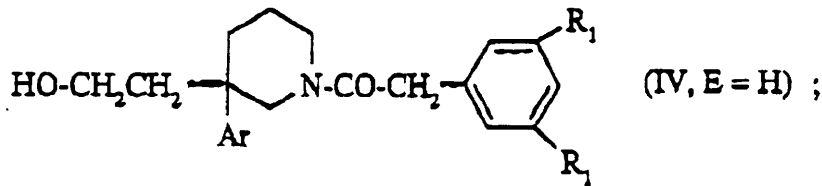


10

の化合物を生じさせ；

【0015】

2a) 任意にEが保護基を表すときは、酸または塩基の作用によってそれを除去して、式：  
【化47】



20

のアルコールを生じさせ；

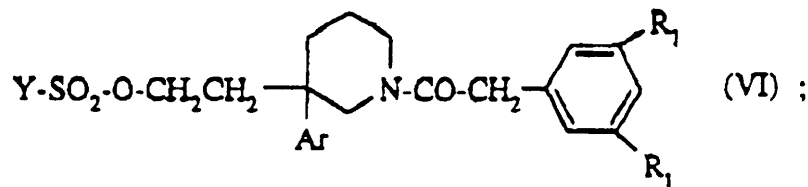
3a) 工程1a)または工程2a)で得られた式(IV、E = H)のアルコールを、式：



(式中Yはメチル、フェニル、トリルまたはトリフルオロメチル基を表す)の化合物で処理して、式：

【化48】

30



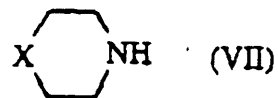
の化合物を生じさせ；

【0016】

4a) 式(VI)の化合物を、式：

【化49】

40



(式中Xは式(1)の化合物における定義と同様)の化合物と反応させ；

5a) 任意に得られた化合物を無機酸または有機酸とのそれらの塩の1つに変換させることを特徴とする、式(1)の化合物、それらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の製造方法に関する。

【0017】

50

EがO-保護基を表すとき、この基は例えば2-テトラヒドロピラニル、ベンゾイルまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルカルボニル等の、当該技術において周知である従来のO-保護基から選択される。

工程1a)において使用する酸(III)の官能性誘導体は、酸そのもの、または例えば無水物、混合無水物、酸塩化物またはパラ-ニトロフェニルエステルのような活性エステル等の、アミンと反応する官能性誘導体の1つである。

式(III)の酸そのものを使用するときは、この方法は、ペプチド化学において使用する1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸等のカップリング剤の存在下、トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、ジクロロメタンまたはN,N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中で、0 ~ 室温の温度で行われる。

【0018】

酸塩化物を使用するときは、反応はジクロロメタンまたはベンゼン等の不活性溶媒中、トリエチルアミンまたはN-メチルモルホリン等の塩基の存在下で、-60 ~ 室温の温度で行われる。

このようにして得られた式(IV)の化合物を、当該技術において公知の方法により、工程2a)で任意に脱保護する。例えば、Eが2-テトラヒドロピラニル基を表すとき、脱保護はエーテル、メタノール等の溶媒またはこれら溶媒混合物中で塩酸を使用するか、またはメタノール等の溶媒中でp-トルエンスルホン酸ピリジニウムを使用するか、あるいはメタノール等の溶媒中でAmberlyst(登録商標)樹脂を使用する酸性加水分解によって行う。反応は、室温 ~ 溶媒の還流温度の温度で行う。Eがベンゾイル基または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルカルボニル基を表すとき、脱保護は水、メタノール、エタノール、ジオキサン等の不活性溶媒またはこれら溶媒の混合物中で、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物などを使用するアルカリ性媒体中での加水分解によって、0 ~ 溶媒の還流温度の温度で行われる。

【0019】

工程3a)において、式(IV, E = H)のアルコールと式(V)の塩化スルホニルとの反応は、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN-メチルモルホリン等の塩基の存在下、ジクロロメタン、ベンゼンまたはトルエン等の不活性溶媒中で、-20 ~ 溶媒の還流温度の温度で行われる。

このようにして得られた式(VI)の化合物を、工程4a)において式(VII)の化合物と反応させる。反応は、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエンまたはイソプロパノール等の不活性溶媒中であって、塩基の存在下または不在下で行われる。塩基を使用する場合には、それはトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN-メチルモルホリン等の有機塩基、および炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたは重炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩から選択される。塩基の不在下では、反応は、過剰の式(VII)の化合物を用いて、かつヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウム等のアルカリ金属ヨウ化物の存在下で行われる。反応は室温 ~ 100 の温度で行われる。

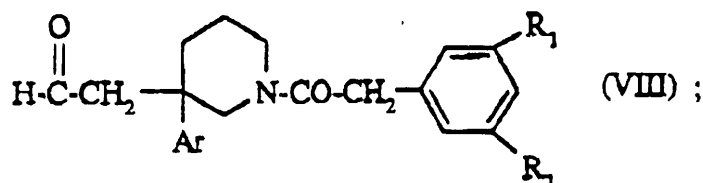
【0020】

この方法の1つの変形によれば：

1b) 工程1a)と同様、および任意に工程2a)と同様に行い；

2b) このようにして得られた式(IV, E = H)の化合物を、式：

【化50】



10

20

30

40

50

の化合物を製造するために酸化させ；

3b) 式(VIII)の化合物を、酸の存在下で上記に定義した式(VII)の化合物と反応させ、次いで生じたイミン塩中間体を還元剤を用いて還元し；

4b) 任意にこのようにして得られた化合物を、無機酸または有機酸とのそれらの塩の1つに転換させる。

【0021】

この方法の変形によれば、工程2b)において、式(IV, E = H)のアルコールを酸化させて式(VIII)のアルデヒドを得る。酸化反応は、例えば塩化オキサリル、ジメチルスルホキシドおよびトリエチルアミン等を、-78 ~ 室温の温度でジクロロメタン等の溶媒中で使用して行われる。

10

次に、工程3b)において、式(VII)の化合物を、例えば酢酸等の酸の存在下、メタノールまたはジクロロメタン等の不活性溶媒中で式(VIII)のアルデヒドと反応させて、中間体のイミンを形成する。これを例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いて化学的に還元するか、または水素とパラジウム炭またはラーネー(登録商標)ニッケル等の触媒を用いて触媒的に還元する。

最終的に、本発明の式(I)の化合物が得られる。

【0022】

このようにして得られた式(I)の化合物を、従来技術に基づいて遊離塩基または塩の形態で単離する。

式(I)の化合物が遊離塩基の形態で得られた場合は、有機溶媒中で選択した酸で処理することによって塩化する。例えばジエチルエーテル等のエーテル中、または2-プロパノール等のアルコール中、またはアセトン中、またはジクロロメタン中、または酢酸エチル中に溶解した遊離塩基を、上記のうち1つの溶媒中の選択した酸の溶液で処理することにより、相当する塩が得られる。これを従来技術に基づいて単離する。

20

したがって、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、二水リン酸塩、メタンスルホン酸、メチルスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラ-トルエンスルホン酸塩またはグルコン酸塩が製造される。

【0023】

反応の最後に、式(I)の化合物を例えば塩酸塩またはシュウ酸塩等のそれらの塩の1つの形態で単離することができる。この場合、必要ならば、水酸化ナトリウムまたはトリエチルアミン等の無機塩基または有機塩基で、または炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩で上記塩を中和することにより、遊離塩基を製造することができる。

30

式(II)の化合物は公知の方法、中でも特許出願EP-A-0 512 901、EP-A-0 591 040またはEP-A-0 714 891に記載の方法で製造される。

式(III)の化合物は市販のものであるか、または公知の方法によって製造されるものである。

【0024】

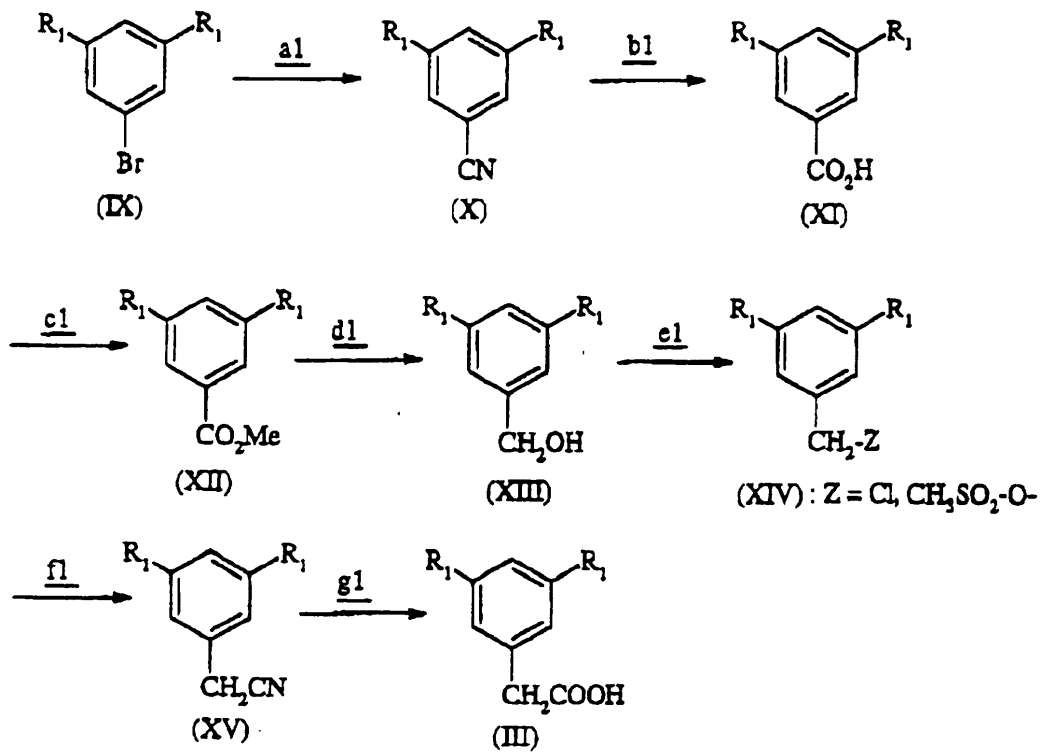
従って、例えば式(III)の化合物は、下記の図式1に従って製造される。

40

図式1

【化51】





10

20

## 【 0 0 2 5 】

図式1の工程a1およびb1は、J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282に記載の方法に基づいて行われる。

工程c1において、式(XII)のエステルを、式(XI)の酸から当該技術において公知の方法で製造する。

このようにして得られたエステル(XII)を、工程d1で当該技術において公知の方法で式(XII)のアルコールに還元する。

工程e1およびf1はJ. Med. Chem., 1973, 16, 684-687に記載の方法に基づいて行われる。

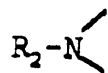
## 【 0 0 2 6 】

このようにして得られた式(XV)のフェニルアセトニトリル誘導体を、工程g1でJ. Org. Chem., 1968, 33, 4288またはEP-A-0 714 891に記載の方法により、式(III)の化合物に加水分解する。

式(IX)のプロモ誘導体は、公知のものであるか、またはJ. Org. Chem., 1971, 36(1), 193-196またはJ. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282に記載のような公知の方法によって製造されるものである。

式(VII)の化合物(式中Xは基

## 【 化 5 2 】



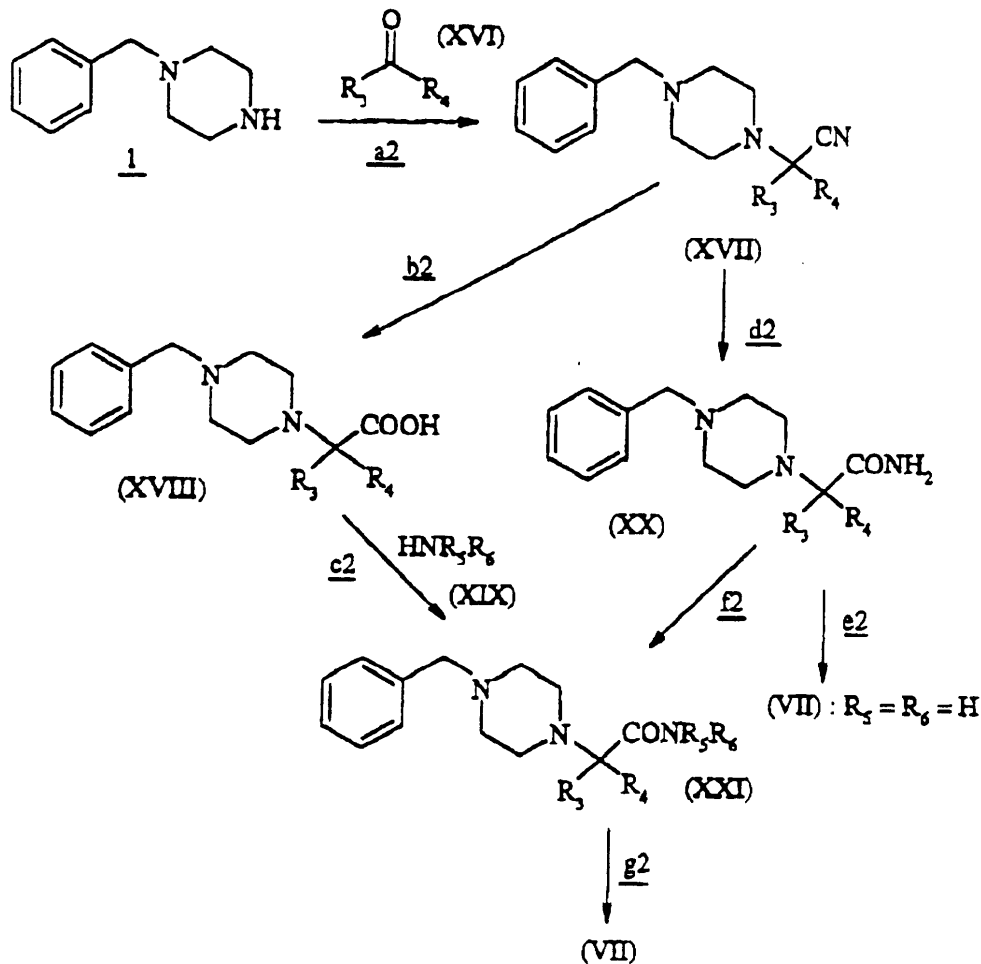
40

(R<sub>2</sub>は-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>基を表す)を表す)は、下記の図式2に基づいて製造される：

## 【 0 0 2 7 】

図式2

## 【 化 5 3 】



10

20

## 【 0 0 2 8 】

図式2の工程a2において、化合物1をEur. J. Med. Chem., 1990, 25, 609-615に記載の方法に基づき、2-ヒドロキシイソブチロニトリルの存在下で式(XVI)のケトンと反応させる

30

。このようにして得られた式(XVII)のニトリル誘導体を、工程b2で当該技術において公知の方法によって加水分解し、式(XVIII)の酸誘導体を得る。

酸(XVIII)を、工程c2で式(XIX)のアミンと従来のペプチド結合法によって反応させ、誘導体(XXI)を得る。

または、工程d2において、式(XVII)のニトリル誘導体を公知の方法によって加水分解し、式(XX)のカルボキサミド誘導体を得る。これを工程e2で従来の方法によって任意に脱保護し、化合物(VII)(式中 $R_5 = R_6 = H$ )を得る。

## 【 0 0 2 9 】

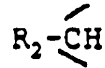
工程f2において、式(XX)の化合物を、従来のアルキル化方法に基づいて強塩基の存在下で( $C_1-C_3$ )ハロゲン化アルキル、または連続的に2つの( $C_1-C_3$ )ハロゲン化アルキル、または式Hal- $R_5$ - $R_6$ -Halの二ハロゲン化物と反応させることにより、式(XXI)の化合物(それぞれ $R_5$ は( $C_1-C_3$ )アルキルを表し、かつ $R_6 = H$ 、または $R_5$ および $R_6$ はそれぞれ独立して( $C_1-C_3$ )アルキルを表し、または $R_5$ および $R_6$ はそれらが結合する窒素原子と共に複素環を構成する)を製造する。

40

このようにして得られた化合物(XXI)を、工程g2で公知の方法によって脱保護し、目的の化合物(VII)を得る。

式(VII)(式中Xは基

【化54】

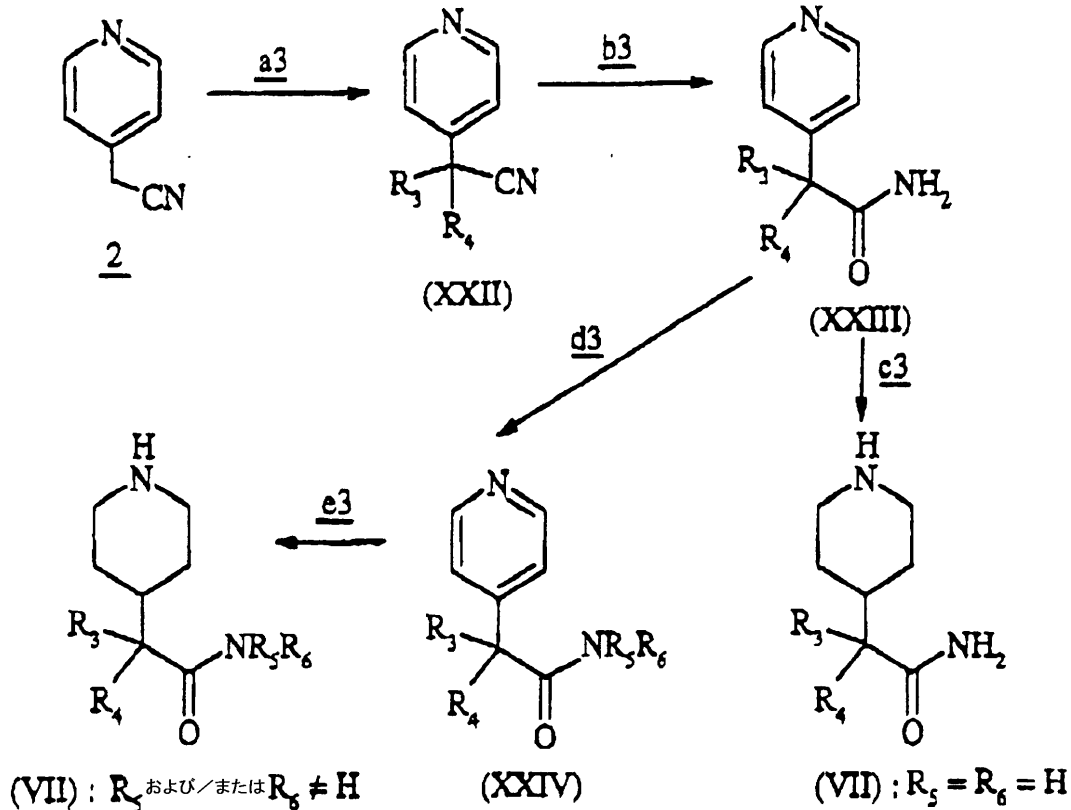


( $R_2$ は $-\text{CR}_3\text{R}_4\text{CONR}_5\text{R}_6$ 基を表す)を表す)の化合物は、下記の図式3に基づいて製造される。

【0030】

図式3

【化55】



【0031】

図式3の工程a3において、化合物2を水素化ナトリウムまたはナトリウムアミド等の強塩基の存在下で、従来のアルキル化方法に基づき、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタン等の不活性溶媒中、0 ~ 室温の温度でそれぞれ直鎖状( $C_1$ - $C_4$ )ハロゲン化アルキル、または式 $\text{Hal}(\text{CH}_2)_m\text{-Hal}$  (式中 $m = 2 \sim 5$ , Halはハロゲン原子を表す)の二ハロゲン化物と反応させることにより、式(XXII) (式中 $R_3$ および $R_4$ はそれぞれ直鎖状( $C_1$ - $C_4$ )アルキルを表すか、それらが結合する炭素原子と共に( $C_3$ - $C_6$ )シクロアルキルを構成する)の化合物を得る。

このようにして得られたニトリル誘導体(XXII)を、工程b3において当該技術において公知の方法で加水分解し、カルボキサミド誘導体(XXIII)を得る。任意に、工程c3において、ピリジン環を公知の方法に基づいて酸化白金等の触媒の存在下で水素化し、式(VII) (式中 $R_5$ および $R_6 = H$ )の化合物を得る。

【0032】

工程d5において、式(XXIII)の化合物を上記の従来法に基づいてアルキル化し、次いで得られた化合物(XXIV)を従来の触媒による水素化によって還元することにより、式(VII) (式中 $R_5$ および / または  $R_6 = H$ )の化合物を得る。

式(VII) (式中Xは基

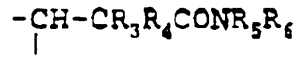
【化56】

10

20

30

40

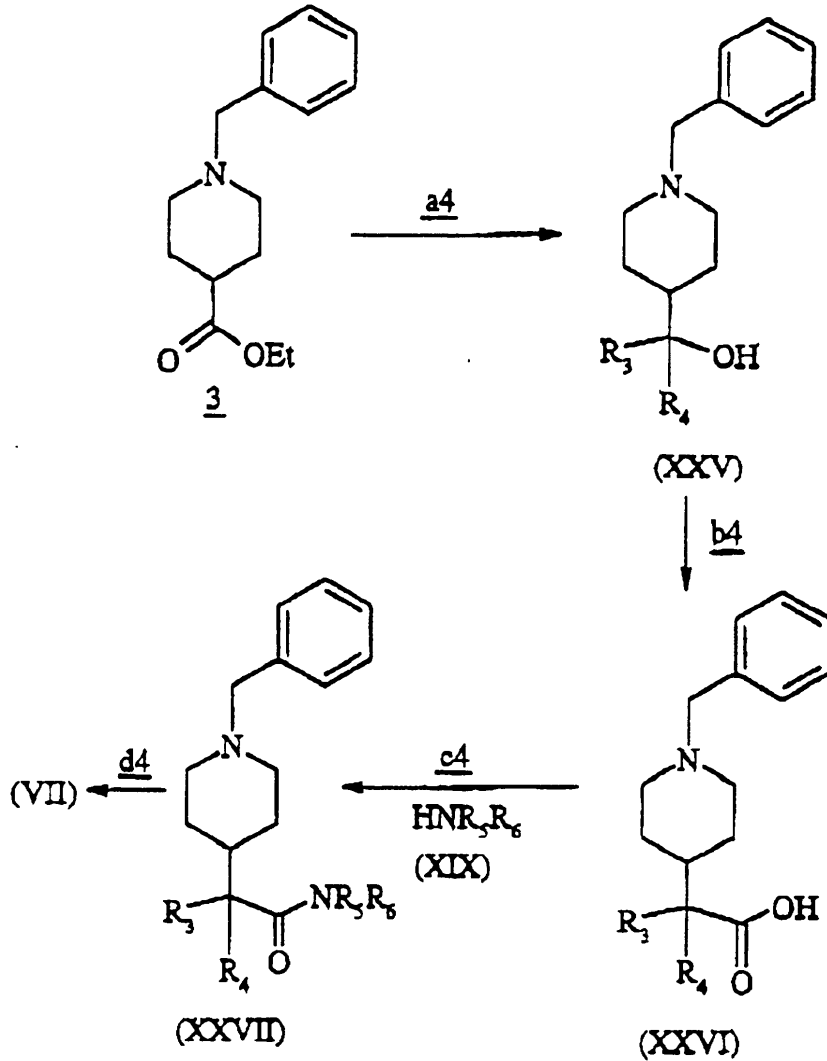


を表す)の化合物もまた、下記の図式4に基づいて得ることができる。

【0033】

図式4

【化57】



【0034】

図式4の工程a4において、化合物3を、EP-A-0 625 509に記載の方法に基づき、例えばメチルリチウム、塩化エチルマグネシウム、塩化プロピルマグネシウムまたはペンタン-1,5-ジ(塩化マグネシウム)等の適切な有機リチウムまたは有機マグネシウム誘導体と反応させることにより、式(XXV)のアルコールを得る。

このようにして得られたアルコール(XXV)を、Helvetica Chimica Acta, 1972, 55 (7), 2 439に記載の方法に基づき、工程b4で式(XXVI)の酸に酸化する。

酸(XXVI)を、工程c4において従来のペプチド結合法によって式(XIX)のアミンと反応させ、化合物(XXVII)を得る。

化合物(XXVII)を、工程d4において公知の方法によって脱保護し、目的の化合物(VII)を得る。

化合物3は、従来のアルキル化方法によってイソニコチン酸エチルと臭化ベンジルを塩基の存在下で反応させることによって製造される。

【0035】

10

20

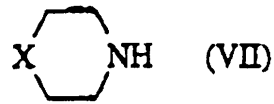
30

40

50

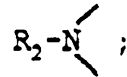
式(VII)の化合物は新規であり、本発明の一部を構成する。  
したがって、別の観点によれば、本発明の主題は式：

【化58】



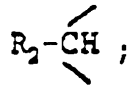
(式中：Xは基

【化59】



; 基

【化60】



を表し；

R<sub>2</sub>は -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>基を表し；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はメチル、エチル、n-プロピルまたはn-ブチルから選択される同一の基を表し

；

あるいはR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はそれらが結合する炭素原子と共に(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルを構成し

；

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ独立して水素；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルを表し；

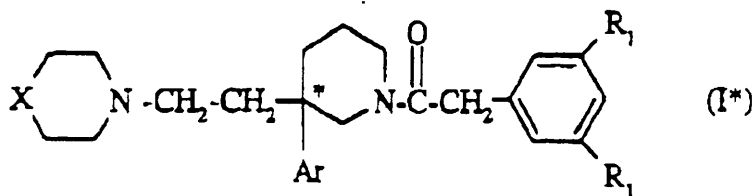
あるいはR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれらが結合する窒素原子と共に1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニルまたはペルヒドロ-1-アゼピニルから選択される複素環式基を構成する)

の化合物、および無機酸または有機酸とのそれらの塩である。

【0036】

式(I)の化合物のラセミ混合物の分割は、式

【化61】



(式中：

“\*”はこれで標識された炭素原子が所定の(S)または(R)絶対配置を有することを意味し

；

X、ArおよびR<sub>1</sub>は式(I)の化合物における定義と同様)

のエナンチオマー、および無機酸または有機酸とのそれらの可能な塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物を単離することを可能にする。

しかしながら、ラセミ混合物の分割は、特許出願：EP-A-0 512 901、EP-A-0 612 716およびEP-A-0 591 040に記載のように、式(I)の化合物を製造するのに有用な式(II, E=H)の中間体化合物から行うことが好ましい。

【0037】

10

20

30

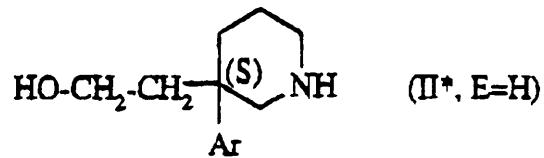
40

50

別の観点によれば、本発明は、

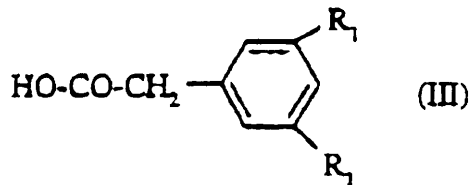
1d) 式：

【化62】



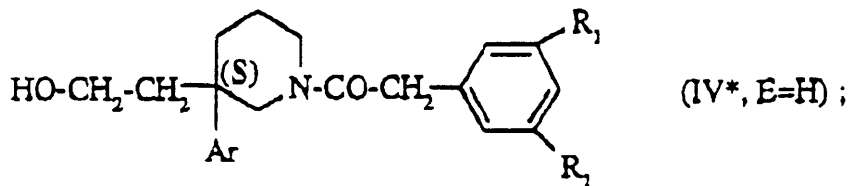
(式中Arは式(1)の化合物における定義と同様)の化合物の(S)アイソマーを、式：

【化63】



(式中R<sub>1</sub>は式(1)の化合物における定義と同様)の酸の官能性誘導体で処理し、式：

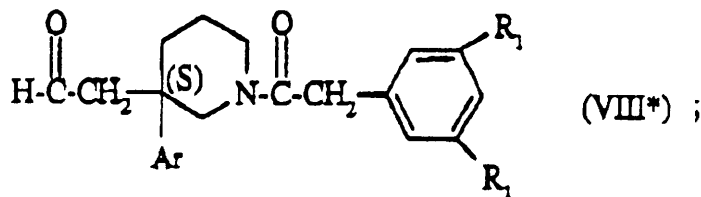
【化64】



の化合物を生じさせ：

2d) 式(IV<sup>\*</sup>)の化合物を酸化させて、式：

【化65】



の化合物を生じさせ；

【0038】

3d) 式(VIII<sup>\*</sup>)の化合物を、式：

【化66】



(式中Xは式(1)の化合物における定義と同様)の化合物と酸の存在下で反応させ、次いで生じたイミン塩中間体を還元剤を用いて還元し；

4d) 任意に得られた化合物を無機酸または有機酸とのそれらの塩の1つに変換することを特徴とする、(S)配置を有する式(1)の化合物、それらの塩、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物を製造するための立体特異的方法に関する。

【0039】

また、上記式(1)の化合物は1以上の水素または炭素原子が、例えばトリチウムまたは炭素-14等のそれらの放射性同位元素で置換された化合物を含む。そのような標識化合物は、

10

20

30

40

50

受容体リガンドとして、代謝または薬物動態学の調査研究、生化学試験において有用である。

本発明の化合物を生化学試験に付した。

【 0 0 4 0 】

化合物のタキニン受容体に対する親和性は、生体外で放射リガンドを用いたいくつかの生化学試験によって評価した：

1) [ $^{125}$ I] BH-SP (ボルトン-ハンター試薬を用いてヨウ素-125で標識した物質P)のヒトリンパ芽球細胞NK<sub>1</sub>受容体への結合(D.G. Payan ら., J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265)。

2) [ $^{125}$ I] His-NK<sub>A</sub>のCHO細胞によって発現したヒトNK<sub>2</sub>クローン受容体への結合(Y. Take da ら., J. Neurochem., 1992, 59, 740-745)。

3) [ $^{125}$ I] His [MePhe<sup>7</sup>] NK<sub>B</sub>のラット大脳皮質、モルモット大脳皮質およびジャービル大脳皮質NK<sub>3</sub>受容体への結合、ならびにCHO細胞によって発現したヒトNK<sub>3</sub>クローン受容体への結合(Buell ら., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95)。

試験はX. Emonds-Alt ら., (Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413; Life Sci., 1995, 56, PL 27-32)に基づいて行った。

【 0 0 4 1 】

本発明の化合物は、ヒトIM9リンパ芽球細胞のNK<sub>1</sub>受容体への物質Pの結合を強力に阻害する。ヒトリンパ芽球細胞受容体に対する阻害定数K<sub>i</sub>は、10<sup>-11</sup>Mのオーダーである。

ヒトNK<sub>2</sub>クローン受容体に対する阻害定数K<sub>i</sub>は10<sup>-8</sup>Mのオーダーであり、ヒトNK<sub>3</sub>クローン受容体に対する阻害定数K<sub>i</sub>は10<sup>-7</sup>M以上である。

式(1)の化合物は、ヒトNK<sub>1</sub>受容体に対する物質Pの強力かつ選択的なアンタゴニストである。

式(1)の化合物を、動物モデルにおいて生体内でも評価した。

モルモット線条において、例えば[Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>]物質PのようなNK<sub>1</sub>受容体に対して特異的なアゴニストを局所投与すると、アセチルコリンの放出が増加する。この放出は、本発明の化合物の経口または腹膜内投与によって阻害される。この試験はR. Steinberg ら., J. Neurochemistry, 1995, 65, 2543-2548に記載の方法から適用した。

【 0 0 4 2 】

この結果から、式(1)の化合物は経口的に有効であること、これらが血脳関門を越えること、およびこれらが中枢神経系においてNK<sub>1</sub>受容体に特異的な作用を阻害できることが示される。

式(1)の化合物を、X. Emonds-Alt ら., European Journal of Pharmacology, 1993, 250, 403-413に記載の方法に基づき、モルモットにおける気管支収縮試験において評価した。静脈投与した式(1)の化合物は、これらの実験条件下で、モルモットに静脈投与したセブチドによって誘発される気管支収縮に対して強力に拮抗する。

また、式(1)の化合物の生体内薬理活性を、X. Emonds-Alt ら., Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413に記載の方法に基づき、犬の低血圧モデルで評価した。静脈投与した式(1)の化合物は、これらの実験条件下で、麻酔をかけた犬での[Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>]物質Pの静脈投与によって誘発される低血圧を強力に阻害する。

【 0 0 4 3 】

この結果から、式(1)の化合物が末梢神経系においてNK<sub>1</sub>受容体に特異的な作用を阻害することがわかる。

本発明の化合物は、特に医薬組成物の有効成分であり、それらの毒性はそれらの医薬品としての使用に影響を及ぼさない。

上記式(1)の化合物は、治療を受ける哺乳類の体重kgあたり0.01~100 mg、好ましくは0.1~50 mg/kgの一日用量で使用することができる。ヒトにおいては、用量は治療を受ける個体の年齢または処置の形：予防または治療に応じて、好ましくは1日あたり0.1~4000 mg、より好ましくは0.5~1000 mgの範囲であってもよい。

医薬品として用いるためには、式(1)の化合物は一般的に、用量単位で投与される。前記

10

20

30

40

50

用量単位は、好ましくは有効成分が1以上の医薬賦形剤と混合された医薬組成物として剤型化される。

【0044】

したがって、別の観点によれば、本発明は有効成分として式(1)の化合物、または医薬的に許容なそれらの塩、溶媒和物および/または水和物を含有する医薬組成物に関する。経口、舌下、吸入、皮下、筋肉内、静脈内、経皮、局所または直腸投与用の本発明の医薬組成物において、有効成分は従来の医薬支持体と混合させた投与単位形態で動物およびヒトに投与することができる。適当な投与単位形態は、例えばタブレット、ゲルカプセル、粉剤、顆粒剤および経口液剤または懸濁剤のような経口形態、舌下および口腔投与形態、エアロゾル、局所投与形態、インプラント、皮下、筋肉内、静脈内、鼻腔内または眼内投与形態ならびに直腸投与形態を包含する。

10

【0045】

固体状組成物をタブレットまたはゲルカプセルに調製するときは、例えばラクトース、微晶質セルロース、デンプン、ニカルシウムリン酸塩等の希釈剤、例えば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等の結合剤、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤(crumbling agents)、シリカまたはタルク等のフロー剤(flow agents)、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリルトリベヘン酸塩またはステアリルフマル酸ナトリウム等の潤滑剤から構成することができる医薬賦形剤の混合物を微粉化または非微粉化した有効成分に添加する。

例えばラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80またはポロキサマー188等の湿潤剤または界面活性剤を製剤に添加してもよい。

20

【0046】

タブレットは、直接造粒法、乾式造粒法、湿式造粒法、ホットメルト等の様々の技術によって調製することができる。

タブレットは無被覆または糖衣(例えばスクロースで)でもよく、あるいは種々のポリマーまたはその他の適当な材料で被覆されていてもよい。

タブレットはポリマーマトリクスを調製するかまたは特定の薄膜形成ポリマーを使用することにより、急速、遅延または持続放出性とすることができる。

ゲルカプセルは、軟質または硬質とすることができ、(例えば腸溶性形態によって)急速、持続または遅延活性を有するように、フィルムまたは他の材料で被覆することができる。

30

【0047】

ゲルカプセルは、タブレットについて上記で剤型化した固体状製剤だけでなく、液状または半固体状の製剤も含有することができる。

シロップまたはエリキシル形態の製剤は、甘味料、好ましくはカロリーの少ない甘味料、防腐薬としてのメチルパラベンおよびプロピルパラベン、ならびに着香料および適当な着色料とともに有効成分を含有することができる。

水に分散性の粉剤または顆粒剤は、有効成分をポリビニルピロリドン等の分散剤、湿潤剤または懸濁剤、甘味料または調味料との混合物として含有することができる。

直腸投与としては、例えばココアバターまたはポリエチレングリコール等の直腸温度で溶解する結合剤を用いて調製した坐剤からなるものが使用される。

40

例えばプロピレングリコール等の薬理学的に適合性の分散剤および/または可溶化剤を含有する水性懸濁剤、等張食塩水液または滅菌注射用液剤は、非経口、鼻腔内または眼内投与に使用される。

【0048】

このように、静脈注射できる水溶液剤を調製するためには、例えばエタノール等のアルコール、またはポリエチレングリコールまたはプロピレングリコール等のグリコール、およびポリソルベート80またはポロキサマー188等の親水性界面活性剤のような共溶媒を使用することができる。筋肉内投与用の油性注射液剤を調製するためには、有効成分をトリグリセライドまたはグリセロールエステルに溶解することができる。

局所投与には、クリーム、軟膏、ゲル、点眼剤および噴霧剤を使用することができる。

50



経皮投与には、有効成分がアルコール溶液中に存在する多層パッチまたはレザバー型パッチおよび噴霧剤を使用することができる。

吸入投与には、例えばソルビタントリオレートまたはオレイン酸ならびにトリクロロフルオロメタン、ジクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、フレオン代用品またはその他いずれかの生体適合性の噴射ガスを含むエアロゾルが使用される。粉剤形態で有効成分のみを含む系、または有効成分を賦形剤と組み合わせて含む系もまた使用可能である。

【0049】

また、有効成分は、例えば -、 -または -シクロデキストリン、あるいは2-ヒドロキシシプロピル- -シクロデキストリン等のシクロデキストリンとの錯体の形態であってもよい。

10

有効成分は、任意に1以上の支持体または添加剤と共に、マイクロカプセルまたはマイクロスフェアとして剤型化することもできる。

長期治療の場合に有効な持続放出性剤型のうち、インプラントを使用することができる。これらは、油性懸濁剤形態または等張性媒体中のマイクロスフェア懸濁剤形態として調剤することができる。

各用量単位において、式(1)の有効成分は、考察された1日当たりの用量に適した量で存在する。一般に、各用量単位は、用量単位が0.1~1000 mg、好ましくは0.5~250 mgの有効成分を含むように、用量ならびに例えばタブレット、ゲルカプセル等、薬袋、アンブル、シロップ等、または点滴剤等の考えられる投与形態に応じて適切に調節される。これは1日に1~4回投与される必要がある。

20

【0050】

これらの用量は平均的な状況での例であるが、より多量またはより少量の用量が好ましい特別な場合があるかもしれない。そのような用量もまた本発明の一部を構成する。通常の慣例によれば、各患者に適した用量は投与方法、ならびに前記患者の年齢、体重および応答に従い、医師によって決定される。

別の観点によれば、本発明は、物質PおよびヒトNK<sub>1</sub>受容体が関与するいずれかの病状を治療するための医薬品の製造における式(1)の化合物、または医薬的に許容なそれらの塩、溶媒和物および/または水和物の使用に関する。

別の観点によれば、本発明は、呼吸器系、胃腸系、泌尿器系、免疫系または循環器系および中枢神経系の病状、ならびに痛み、偏頭痛、炎症、悪心嘔吐および皮膚疾患を治療するための医薬品の製造における式(1)の化合物、または医薬的に許容なそれらの塩の1つ、溶媒和物および/または水和物の使用に関する。

30

【0051】

例えば、式(1)の化合物は：

特に術後痛のような外傷痛；腕神経叢の神経痛；骨関節症、リウマチ様関節炎または乾癬性関節炎による関節痛のような慢性的な痛み；ヘルペス後神経痛、3叉神経性神経痛、分節または肋間神経痛、線維性筋肉痛、灼熱痛、末梢神経疾患、糖尿病性神経障害、化学療法によって誘発される神経障害、AIDS関連神経障害、後頭神経痛、膝状節神経痛または舌咽神経痛のような神経障害性の痛み；肢切断患者の錯覚痛；慢性または急性偏頭痛、側頭下顎骨痛、上顎洞痛、顔面神経痛または歯痛のような種々の形態の頭痛；がん患者に経験される痛み；臓器由来の痛み；胃腸の痛み；神経圧迫による痛み、激しいスポーツ活動による痛み；月経困難；生理痛；髄膜炎または蜘蛛膜炎による痛み；筋骨格痛；脊椎管狭窄症、椎間板ヘルニアまたは坐骨神経痛による腰痛；アンギナ患者に経験される痛み；強直性脊椎炎による痛み；痛風に伴う痛み；火傷、瘢痕形成またはそう痒性皮膚病に伴う痛み；視床痛の治療における鎮痛剤として；

40

【0052】

特に喘息、インフルエンザ、慢性気管支炎(特に閉塞性慢性気管支炎およびCOPD(慢性閉塞性肺疾患))、咳、アレルギー、気管支痙攣およびリウマチ様関節炎における炎症；例えばクローン病、潰瘍性大腸炎、膵臓炎、胃炎等の胃腸系の炎症疾患、腸の炎症、非ステロイ

50

ド抗炎症剤による障害、例えばクロストリディウム ディフィシレによる細菌感染による炎症および分泌作用；ヘルペスおよび湿疹等の炎症性皮膚疾患；膀胱炎および尿失禁等の炎症性膀胱疾患；結膜炎およびガラス体網膜症のような眼の炎症；および歯肉炎および歯周炎のような歯の炎症の治療における抗炎症剤として；

例えばじんま疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎のような特に皮膚のアレルギー性疾患の治療、および鼻炎のような呼吸器系疾患の治療において；

特に精神分裂病、躁病および痴呆等の精神病；アルツハイマー病、不安、AIDS関連痴呆、糖尿病性神経障害等の認識障害；鬱病；パーキンソン病；薬物依存；物質乱用；意識障害；睡眠障害；概日リズム障害、気分障害およびてんかん；ダウン症候群；ハンチントン舞踏病；ストレス関連身体障害；ピック病またはクロイツフェルト-ヤコブ病等の神経変性疾患；パニック、恐怖症またはストレス関連障害のような中枢神経系の疾患の治療において；

10

#### 【0053】

例えばAIDS関連感染における中枢神経系の炎症および自己免疫過程中的血脳関門の透過性を変更するための治療において；

筋弛緩剤および鎮痙薬として；

例えばがんの化学療法に使用される薬剤などの薬物；がんまたはカルチノイド症候群の治療において胸郭または腹部に照射する放射線療法；毒物の摂取；胃炎等の代謝または感染障害によって生じる毒素あるいは胃腸の細菌またはウイルス感染中に生じる毒素；妊娠中；乗り物酔い、めまいまたはメニエール病等の前庭障害中；術後障害；透析またはプロスタグランジン；胃腸閉塞；胃腸運動性の減少；心筋梗塞または腹膜炎による内臓痛；偏頭痛；高山病；モルヒネ等のアヘン鎮痛剤の摂取；胃食道逆流；酸性消化不良または食物または飲み物の過剰消費、胃液酸度またはアカー(acor)、逆流、および例えば一時的または夜間の胸焼け、または食事および消化不良による胸焼け等の胸焼けによって誘発される悪心嘔吐のような、急性または後発および予想される悪心嘔吐の治療において；

20

過敏性腸症候群、胃潰瘍および十二指腸潰瘍、食道潰瘍、下痢、分泌過多、リンパ腫、胃炎、胃食道逆流、糞便失禁、ヒルシウスプルング病および食物アレルギー等の胃腸系疾患の治療において；

#### 【0054】

乾癬、そう痒症および火傷、特に日焼け等の皮膚疾患の治療において；

30

高血圧、偏頭痛の血管相、浮腫、血栓症、狭心症、血管痙攣、血管拡張による循環障害、レイノー病、繊維症、コラーゲン病およびアテローム性動脈硬化症などの循環系疾患の治療において；

小細胞肺癌；脳腫瘍および尿生殖器領域腺癌の治療において；

多発性硬化症または筋萎縮性側索硬化症等の脱髄疾患；

リウマチ様関節炎、乾癬、クローン病、糖尿病、移植後の狼瘡および拒絶反応などの、免疫細胞の機能抑制または刺激に関連する免疫系疾患の治療において；

特に頻尿症等の排尿障害の治療において；

例えばリンパ組織等における組織球細網症の治療において；

食欲抑制剤として；

40

肺気腫；ライター病；痔疾の治療において；

緑内障、高眼圧症、瞳孔縮小および過剰の涙分泌等の眼の疾患の治療において；

#### 【0055】

てんかん発作、頭部外傷、脊髄外傷、血管発作(attack)または閉塞による一過性脳虚血障害等の治療または予防において；

特に痛みおよびストレスに誘発される心拍数および心臓リズム障害の治療において；

敏感肌の治療および皮膚または粘膜刺激、ふけ、紅斑またはかゆみの予防またはそれらに抵抗するための治療において；

苔癬、痒疹、そう痒性毒性皮(toxidermia)および神経原性の激しいそう痒癩の神経性皮膚疾患の治療において；

50

潰瘍、およびヘリコバクター・ピロリまたはウレアーゼ陽性グラム陰性細菌による全ての疾患の治療において；

脈管形成による疾患または脈管形成が徴候である疾患の治療において；

眼および/またはパルベブラル(palbebral)の痛み、および/または眼またはパルベブラル知覚不全の治療において；

制汗薬として；

非制限的に有効である。

【0056】

本発明はまた、上記の用量で前記病気を治療するための方法をも包含する。

本発明の医薬組成物は、例えば気管支拡張薬、鎮咳薬、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗嘔吐薬および化学療法薬剤などの、上記疾患または障害を治療するために有効な他の有効成分を含有することもできる。

以下の略語が製造法および実施例において使用される。

DMF: ジメチルホルムアミド

DMSO: ジメチルスルホキシド

DCM: ジクロロメタン

THF: テトラヒドロフラン

エーテル: ジエチルエーテル

塩化水素エーテル溶液: ジエチルエーテル中飽和塩酸溶液

BOP: ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

m.p.: 融点

b.p.: 沸点

RT: 室温

シリカH: Merck(Darmstadt)が販売する60Hシリカゲル

【0057】

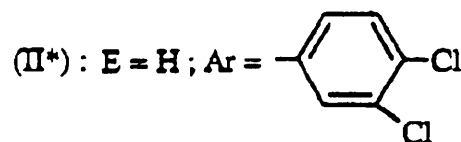
DMSO-d<sub>6</sub> ピークを参照として用い、プロトン核磁気共鳴スペクトル(<sup>1</sup>H NMR)をDMSO-d<sub>6</sub>中で200 MHzで記録する。化学シフトは百万分率(ppm)で示す。観察されたシグナルは以下のように表す: s: シングレット; bs: 幅広シングレット; t: トリプレット; q: カルテット; m: マルチプレット。

製造法 1.1

3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン、

(-) アイソマー

【化67】



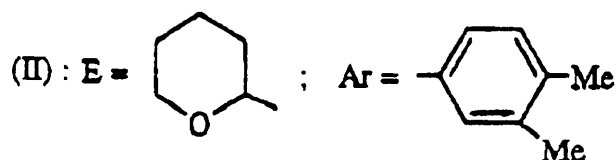
この化合物の製造法は特許出願EP-A-0 591 040に記載されている。

【0058】

製造法 1.2

3-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチル]ピペリジン

【化68】



10

20

30

40

50

A) 2-(3,4-ジメチルフェニル)-4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ブタンニトリル  
油中6.6 gの60%水素化ナトリウムを、100 mlの無水THF中20 gの3,4-ジメチルフェニルアセトニトリル溶液にRTで少量ずつ加え、混合物をRTで2時間攪拌下に置く。次いで29 gの1-ブromo-2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エタンを滴下して加え、混合物をRTで2日間攪拌下に置く。反応混合物を氷に注ぎ、EtOAcで抽出し、有機相を水および飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィに付し、トルエン、次いでトルエン/EtOAc混合物の(99/1; v/v)から(90/10; v/v)の勾配で溶出する。17 gの目的生成物が得られる。

【0059】

B) メチル4-シアノ-4-(3,4-ジメチルフェニル)-6-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ヘキササン酸塩 10

MeOH中0.3 mlの40%水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム(トリトン(登録商標)B)溶液を、30 mlのジオキサンの上記工程で得られた17 gの化合物と11 mlのメチルアクリレートとの混合物に加え、混合物をRTで48時間攪拌下に置く。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を0.5N HCl水溶液に取り込み、エーテルで抽出し、有機相を10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。23 gの目的生成物が得られる。

C) 5-(3,4-ジメチルフェニル)-5-[2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチル]-2-ピペリドン

40 mlの20%アンモニア水溶液を、250 mlの95% EtOH中の上記工程で得られた23 gの化合物の溶液に加え、次いでラネー(登録商標)ニッケルを加える。その後この混合物を40、16 パール圧で24時間水素化する。触媒をセライト(登録商標)でろ過除去し、ろ液を真空下で濃縮する。22 gの目的生成物が得られる。

【0060】

D) 3-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチル]ピペリジン  
上記工程で得られた22 gの化合物を、200 mlのTHF中10 gの水素化アルミニウムリチウム懸濁液に加え、次いで2時間還流させる。RTに冷却した後、10 mlの水および80 mlのTHFを加え、次いで10 mlの4N NaOHおよび30 mlの水を加える。無機塩をセライト(登録商標)でろ過除去し、ろ液を真空下で濃縮する。15 gの目的生成物が得られる。

【0061】

製造法 2.1 30

3,5-ジクロロフェニル酢酸

(III): R<sub>1</sub> = Cl

A) 3,5-ジクロロベンジルクロライド

20 mlのクロロホルム中12.5 gの塩化チオニル溶液を、RTで150 mlのクロロホルム中14.5 gの3,5-ジクロロベンジルアルコール溶液に滴下して加え、次いで40~50 °Cで8時間加熱し、RTで一晩攪拌する。混合物を真空下で濃縮し、16 gの目的生成物を得る。これをさらに加工せずに使用する。

B) 3,5-ジクロロフェニルアセトニトリル

50 mlの水の中6.5 gのシアニ化カリウム溶液を、50 mlのEtOH中の上記工程で得られた16 gの化合物の溶液に加え、混合物を4時間還流させる。得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を水に取り込み、エーテルで抽出し、有機相を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカHでクロマトグラフィに付し、ヘプタン/トルエン混合物(50/50; v/v)、次いでトルエンで溶出する。7 gの目的生成物が得られる。この生成物をさらに加工せずに使用する。

【0062】

C) 3,5-ジクロロフェニル酢酸

10 mlの水の中8.4 gのKOH溶液を、50 mlのEtOH中の上記工程で得られた7 gの化合物の溶液に加え、次いで5時間還流させる。この混合物を真空下で濃縮し、残渣を水に取り込み、水相をエーテルで洗浄し、濃HClを加えることによってpH = 1に酸性化し、RTで一晩攪拌下に置く。生じた結晶生成物を脱水し、水で洗浄し、真空下60 °Cで乾燥する。7 gの目的

50

生成物が得られる ; m.p. = 112-114.5 。

【 0 0 6 3 】

製造法 2.2

3,5-ジエチルフェニル酢酸

(III):  $R_1 = Et$

A) 3,5-ジエチルプロモベンゼン

20 gの4-プロモ-2,6-ジエチルアニリン、160 mlの酢酸、100 mlの濃HCl溶液、30 mlの水および100 mlのEtOHの混合物を-5 に冷却し、25 mlの水中6.6 gの亜硝酸ナトリウム溶液を滴下して加え、混合物をRTで30分間攪拌下に置く。反応混合物を、0 に冷却した170 mlの50%  $H_3PO_2$ に注ぎ、0 で2時間、その後RTで48時間攪拌下に置く。反応混合物をエーテルで抽出し、有機相を水、1N NaOH溶液、水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィに付し、シクロヘキサンで溶出する。18 gの目的生成物が得られる。

10

B) 3,5-ジエチルベンゾニトリル

70 mlのDMF中の24.7 gの上記工程で得られた化合物と12 gのシアニ化第一銅との混合物を15時間還流させる。RTに冷却した後、反応混合物を50 mlの水に注ぎ、ゴムが形成されるまでRTで攪拌する。混合物を氷槽で冷却し、150 mlのエチレンジアミンを加え、この混合物をRTで2時間攪拌下に置く。混合物をEtOAcで抽出し、有機相を水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィに付し、シクロヘキサン/EtOAc混合物(95/5; v/v)で溶出する。12 gの目的生成物が得られる。

20

【 0 0 6 4 】

C) 3,5-ジエチル安息香酸

15 mlの水中22 gのKOH溶液を、60 mlのEtOH中の上記工程で得られた12 gの化合物の溶液に加え、次いで24時間還流させる。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水で抽出し、水相をエーテルで洗浄し、濃HClを加えることによってpH = 2に酸性化し、生じた沈殿物を脱水し、水で洗浄し、真空下で乾燥する。13 gの目的生成物が得られる。

D) メチル3,5-ジエチル安息香酸塩

90 mlのMeOH中13 gの上記工程で得られた化合物と10滴の $H_2SO_4$ との混合物を48時間還流させる。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水に取り込み、10%  $NaHCO_3$ 溶液を加えることによって中和し、エーテルで抽出し、有機相を10%  $NaHCO_3$ 溶液および水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。12 gの目的生成物が得られる。

30

【 0 0 6 5 】

E) 3,5-ジエチルベンジルアルコール

50 mlのTHF中2.5 gの水素化アルミニウムリチウム懸濁液を0 に冷却し、50 mlのTHF中の上記工程で得られた12 gの化合物溶液を滴下して加え、混合物を30分間攪拌下に置く。反応混合物を2.5 mlの水、2.5 mlの4N NaOHおよび7.5 mlの水を加えることによって加水分解する。無機塩をろ過除去し、ろ液を真空下で濃縮する。10.9 gの目的生成物が得られる。

この生成物をさらに加工せずに使用する。F) 3,5-ジエチルベンジルメタンスルホネート

50 mlのDCM中8.4 gの塩化メタンスルホニル溶液を、RTで100 mlのDCM中の上記工程で得られた10.9 gの化合物および7.4 gのトリエチルアミンの溶液に滴下して加え、混合物を30分間攪拌下に置く。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水に取り込み、エーテルで抽出し、有機相を水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。16 gの目的生成物が得られる。この生成物をさらに加工せずに使用する。

40

【 0 0 6 6 】

G) 3,5-ジエチルフェニルアセトニトリル

20 mlの水中5.15 gのシアニ化カリウム溶液を、100 mlのDMF中の上記工程で得られた16 gの化合物の溶液に加え、混合物を80 で1時間加熱する。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水に取り込み、エーテルで抽出し、有機相を水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィに付し、DCMで溶出する。3 gの目的生成物が得られる。

50

## H) 3,5-ジエチルフェニル酢酸

10 mlの水に7.8 gのKOH溶液を、50 mlのEtOH中の上記工程で得られた3 gの化合物の溶液に加え、次いで5時間還流させる。この混合物を真空下で濃縮し、残渣を水に取り込み、水相をエーテルで洗浄し、濃HClを加えることによってpH = 1に酸性化し、RTで一晩攪拌下に置く。生じた結晶生成物を脱水し、水で洗浄し、真空下で乾燥する。2.5 gの目的生成物が得られる。

<sup>1</sup>H NMR: (ppm): 1.1 : t : 6H ; 2.4 : q : 4H ; 3.4 : s : 2H ; 6.8 : m : 3H ; 12.2 : bs : 1H

【 0 0 6 7 】

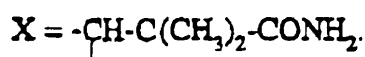
10

## 製造法3.1

2-(4-ピペリジル)イソブチルアミド塩酸塩

(VII), HCl:

【化69】



## A) 2-メチル-2-(4-ピリジル)プロピオニトリル

50 mlのDMFに3 gの4-ピリジリアセトニトリル塩酸塩混合物を0 に冷却し、油中2.6 gの60%水素化ナトリウムを少量ずつ加え、混合物をRTで2時間攪拌下に置く。反応混合物を氷槽で冷却し、6 gのヨウ化メチルを滴下して加え、混合物をRTで一晩攪拌下に置く。反応混合物を水/氷混合物に注ぎ、エーテルで抽出し、有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカHゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物(98/2; v/v)で溶出する。2.39 gの目的生成物が油状物の形態で得られ、これを結晶化する。

20

【 0 0 6 8 】

## B) 2-(4-ピリジル)イソブチルアミド塩酸塩

上記工程で得られた2.39 gの化合物と10 mlの濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液の混合物を100 で15分間加熱する。反応混合物をRTに冷却し、50 gの氷を加え、この混合物を濃NaOH溶液を加えることによってpH = 14に塩基性化し、無機塩をろ過除去し、ろ液をEtOAc、次いでDCMで抽出し、あわせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で留去する(m.p. = 134 、塩基)。得られた生成物をアセトンに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加えてpH = 1に酸性化し、生じた沈殿物を脱水する。2.9 gの目的化合物が得られる。

30

## C) 2-(4-ピペリジル)イソブチルアミド塩酸塩

上記工程で得られた2.9 gの化合物、1 gのPtO<sub>2</sub>および50 mlのMeOHの混合物を60 、60 パール圧で3日間水素化する。触媒をセライト(登録商標)でろ過除去し、MeOHで洗浄し、ろ液を真空下で濃縮する。残渣をアセトニトリルに取り込み、生じた沈殿物を脱水し、アセトニトリル、次いでエーテルで洗浄する。2.5 gの目的生成物が得られる ; m.p. > 260

。

【 0 0 6 9 】

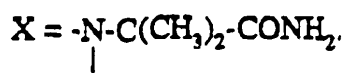
40

## 製造法3.2

2-(1-ピペラジニル)イソブチルアミド二塩酸塩

(VII), 2HCl:

【化70】



## A) 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-2-メチルプロピオニトリル

4.5 mlのアセトン、20 gの乾燥MgSO<sub>4</sub>、10 gのN,N-ジメチルアセトアミド、10 gの1-ベン

50

ジルピペラジンおよび9.5 mlの2-ヒドロキシイソブチロニトリルを混合し、激しく攪拌しながら45 で48時間熱する。反応混合物を氷に注ぎ、30分間攪拌する。混合物をエーテルで抽出し、有機相を水で数回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。13 gの目的生成物が得られる。

B) 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)イソブチルアミド二塩酸塩

上記工程で得られた13 gの化合物と130 mlの90%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 溶液の混合物を110 で30分間、急速に加熱する。RTに冷却した後、反応混合物を氷に注ぎ、濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ 溶液を加えることによってpH = 10に塩基性化し、生じた結晶生成物を脱水する。生成物をDCMに溶解し、有機相を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。生成物を塩化水素エーテル溶液に取り込み、生じた沈殿物を脱水する。9.5 gの目的生成物が得られる。

10

【0070】

C) 2-(1-ピペラジニル)イソブチルアミド二塩酸塩

1.3 gの上記工程で得られた化合物と0.18 gの10%パラジウム炭の30 mlの95% EtOH中の混合物を、RTおよび常圧で一晩水素化する。触媒をセライト(登録商標)で過除去し、ろ液を真空下で濃縮する。0.6 gの目的生成物が得られる。

【0071】

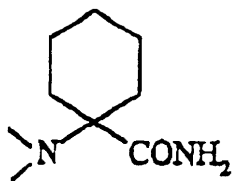
製造法3.3

1-(1-ピペラジニル)シクロヘキサンカルボキサミド二塩酸塩

(VII),  $2\text{HCl} \cdot \text{X} =$

【化71】

20



A) 1-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)シクロヘキサンカルボニトリル

5.7 gのシクロヘキサン、20 gの乾燥 $\text{MgSO}_4$ 、10 gのN,N-ジメチルアセトアミド、10 gの1-ベンジルピペラジンおよび9.5 mlの2-ヒドロキシイソブチロニトリルを混合し、激しく攪拌しながら45 で48時間熱する。反応混合物を氷に注ぎ、30分間攪拌する。混合物をエーテルで抽出し、有機相を水で数回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。15 gの目的生成物が得られる。

30

B) 1-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)シクロヘキサンカルボキサミド二塩酸塩

この化合物は、上記工程で得られた15 gの化合物および50 mlの90%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 溶液から、製造法 3.2の工程Bに記載の手順に基づいて得られる。5.5 gの目的生成物が得られる。

【0072】

C) 1-(1-ピペラジニル)シクロヘキサンカルボキサミド二塩酸塩

この化合物は、30 mlの95% EtOH中の2.3 gの上記工程で得られた化合物および0.3 gの10%パラジウム炭から、製造法3.2の工程Cに記載の手順に基づいて得られる。1.6 gの目的化合物が得られる。

40

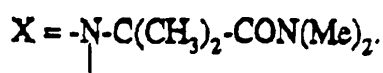
【0073】

製造法3.4

N,N-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)イソブチルアミド二蟻酸塩

(VII),  $2\text{HCO}_2\text{H} \cdot$

【化72】



A) N,N-ジメチル-2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)イソブチルアミド

油中1.44 gの60%水素化ナトリウムを、50 mlの無水THF中の製造法3.2の工程Bで得られた2

50

.6 gの化合物(遊離塩基)の混合物に少量ずつ加える。その後1.3 mlのヨウ化メチルを滴下して加え、この混合物をRTで4時間攪拌下に置く。反応混合物を水に注ぎ、エーテルで抽出し、有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。1.8 gの目的生成物が得られる。

B) N,N-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)イソブチルアミド二蟻酸塩

2 gのアンモニウム蟻酸塩および0.5 gの5%パラジウム炭を、30 mlのMeOH中の上記工程で得られた1.8 gの化合物の溶液に加え、混合物をRTで4時間攪拌下に置く。触媒をセライト(登録商標)でろ過除去し、ろ液を真空下で濃縮する。残渣をEtOAcに取り込み、生じた沈殿物を脱水し、EtOAcで洗浄し、乾燥する。1.2 gの目的生成物が得られる。

【0074】

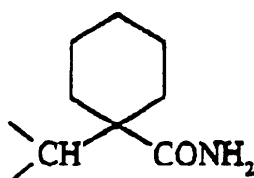
10

製造法3.5

1-(4-ピペリジル)シクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩

(VII), HCl: X =

【化73】



20

A) 1-(4-ピリジル)シクロヘキサンカルボニトリル

50 mlのDMF中3 gの4-ピリジルアセトニトリル塩酸塩の混合物を0 に冷却し、油中2.6 gの60%水素化ナトリウムを少量ずつ加え、混合物をRTで1時間30分攪拌下に置く。反応混合物を氷槽で冷却し、2.7 mlの1,5-ジブプロモペンタンを滴下して加え、この混合物をRTで48時間攪拌する。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液に注ぎ、エーテルで抽出し、有機相を水で3回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカHゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物(98/2; v/v)で溶出する。2.5 gの目的生成物が得られる; m.p. = 79 。

【0075】

B) 1-(4-ピリジル)シクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩

30

上記工程で得られた2.5 gの化合物と15 mlの濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液の混合物を100 で15分間加熱する。反応混合物をRTに冷却し、氷に注ぎ、濃NaOH溶液を加えることによってpH = 14に塩基性化し、生じた沈殿物を脱水し、水で洗浄し、乾燥する。得られた生成物をアセトンに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加えてpH = 1に酸性化し、RTで30分間攪拌下に置き、生じた沈殿物を脱水する。3 gの目的化合物が得られる; m.p. = 224 (dec.)。

C) 1-(4-ピペリジル)シクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩

2.9 gの上記工程で得られた化合物、0.5 gのPtO<sub>2</sub>および50 mlのMeOHの混合物を60 、80 パール圧で3日間水素化する。触媒をセライト(登録商標)でろ過除去し、ろ液を真空下で濃縮する。残渣をアセトニトリルに取り込み、RTで1時間攪拌下に置き、生じた沈殿物を脱水する。2.7 gの目的生成物が得られる; m.p. = 235 。

40

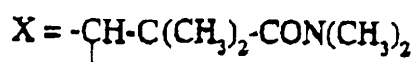
【0076】

製造法3.6

N,N-ジメチル-2-(4-ピペリジル)イソブチルアミド塩酸塩

(VII), HCl:

【化74】



A) エチル 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボン酸塩

30 gの臭化ベンジルを、125 mlのDMF 中の25 gのイソニペコチン酸エチルと25 gのK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

50



の混合物に、反応混合物の温度を25～30 に維持しながら滴下して加え、次いで得られた混合物をRTで1時間攪拌する。反応混合物を1リットルの氷冷水に注ぎ、エーテルで2回抽出し、有機相を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。得られた油を減圧下で蒸留除去する。29.2 gの目的生成物が得られる； b.p. = 2.7 Paで120-122 。

B) 2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-2-プロパノール

100 mlのベンゼン中24.73 gの上記工程で得られた化合物の溶液を、媒体温度を25～30 に維持しながら、アルゴン雰囲気下でエーテル中の臭化リチウムとの錯体としての200 mlのメチルリチウム1.5M溶液に滴下して加え、次いで48時間還流させる。反応混合物をRTに冷却し、予め水槽で冷却しておいた水中400 mlの飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液に注ぎ入れる。混合物をエーテルで3回抽出し、合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で濃縮する。残渣を100 mlのアセトンに溶解し、10 に冷却し、塩化水素エーテル溶液を加えることによってpH = 1に酸性化し、生じた沈殿物を脱水し、アセトン/エーテル混合物 (50/50; v/v) で洗浄する。24.5 g の目的生成物が塩酸塩として得られる； m.p. = 204 。塩基を遊離させるために、塩酸塩を濃NaOH溶液に取り込み、エーテルで抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。21 gの目的生成物が得られる； m.p. = 66 。

【 0 0 7 7 】

C) 2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-2-メチルプロピオン酸

5.98 gの95%硫酸と30% SO<sub>3</sub>を含有する4.42 gの発煙硫酸の混合物を3 に冷却し、温度を10 以下に維持しながら、1.55 gの100%蟻酸中2 gの上記工程で得られた化合物の溶液を滴下して加える。混合物を3～5 で2時間攪拌下に置き、次いでRTに戻し、RTで一晩放置する。反応混合物を氷に注ぎ、濃NaOH溶液を加え、濃NH<sub>4</sub>OH溶液を加えることによってpHを6.5にし、DCMで3回抽出し、あわせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で濃縮する。残渣をアセトンに取り込み、沈殿物を脱水し、乾燥する。1.22 gの目的生成物が得られる； m.p. = 195 。

D) N,N-ジメチル-2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)イソブチルアミド塩酸塩

1.2 gの上記工程で得られた化合物、0.8 mlのトリエチルアミン、THF中2.8 mlの2Mジメチルアミン溶液および20 mlのDCM中2.5 gのBOPの混合物を、RTで1時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテルに取り込み、有機相を水、1N NaOH溶液、飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で濃縮する。残渣をシリカHゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物の(99/1; v/v)から(95/5; v/v)の勾配で溶出する。得られた生成物をアセトンに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加えてpH = 1に酸性化し、生じた沈殿物を脱水し、乾燥する。0.8 gの目的生成物が得られる； m.p. = 229 。

【 0 0 7 8 】

E) N,N-ジメチル-2-(4-ピペリジル)イソブチルアミド塩酸塩

上記工程で得られた0.8 gの化合物および0.2 gの10%パラジウム炭の20 mlのMeOH中の混合物を、常圧およびRTで一晩水素化する。触媒をセライト(登録商標)でろ過除去し、ろ液を真空下で濃縮する。残渣をアセトニトリルに溶解し、エーテルを加え、生じた沈殿物を脱水し、乾燥する。0.51 gの目的生成物が得られる； m.p. = 258 。

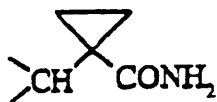
【 0 0 7 9 】

製造法3.7

1-(4-ピペリジル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩

(VII), HCl: X =

【 化 7 5 】



A) 1-(4-ピリジル)シクロプロパンカルボニトリル

3.5 gの4-ピリジルアセトニトリルを80 mlのDCM中2.5 gのナトリウムアミド混合物に加え

、次いで2.6 mlの1,2-ジブロモエタンを加え、混合物をRTで一晩攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出し、有機相を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物の(99/1; v/v)から(95/5; v/v)の勾配で溶出する。2.5 gの目的生成物が得られる。

B) 1-(4-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩

上記工程で得られた2.5 gの化合物および20 mlの96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液の混合物を100 まで急速に熱し、100 で1時間攪拌下に置く。RTに冷却した後、反応混合物を氷に注ぎ、20% NH<sub>4</sub>OH溶液を加えてpH = 7に中和し、生じた沈殿物を脱水し、水で洗浄し、乾燥する。沈殿物をDCMに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加えてpH = 1に酸性化し、生じた沈殿物を脱水する。1.8 gの目的生成物が得られる。

10

【0080】

C) 1-(4-ピペリジル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩

50 mlのMeOH中の上記工程で得られた1.8 gの化合物と0.6 gのPtO<sub>2</sub>の混合物を80 、100 パール圧で15時間水素化する。触媒をセライト(登録商標)でろ過除去し、ろ液を真空下で5 mlの体積まで濃縮し、結晶化が生じるまでアセトニトリルを加える。脱水および乾燥後、1.7 gの目的生成物が得られる。

【0081】

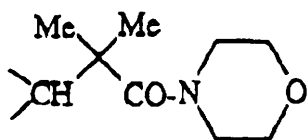
製造法3.8

2-メチル-1-(4-モルホリニル)-2-(4-ピペリジル)-1-プロパノン塩酸塩

(VII), HCl: X =

20

【化76】



A) 2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-2-メチル-1-(4-モルホリニル)-1-プロパノン塩酸塩

20 mlの1,2-ジクロロエタン中の1 gの製造法3.6の工程Cで得られた化合物および1.2 mlの塩化チオニルの混合物を、80 で3時間熱する。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた酸塩化物を20 mlのDCMに溶解し、この溶液を予め0 に冷却した20 mlのDCM中の0.7 gのモルホリンおよび1.6 mlのトリエチルアミンの混合物に加え、得られた混合物をRTで24時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテルで抽出し、有機相を1N NaOH溶液、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。得られた生成物をアセトンに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加えてpH = 1に酸性化し、生じた沈殿物を脱水し、乾燥する。0.7 gの目的化合物が得られる。

30

【0082】

B) 2-メチル-1-(4-モルフォニリル)-2-(4-ピペリジル)-1-プロパノン塩酸塩

10 mlのMeOH中の上記工程で得られた0.7 gの化合物、0.7 gのアンモニウム蟻酸塩および0.2 gの10%パラジウム炭の混合物をRTで4時間攪拌する。触媒をセライト(登録商標)でろ過除去し、ろ液を真空下で濃縮する。残渣をアセトニトリルに溶解し、エーテルを加え、生じた沈殿物を脱水し、乾燥する。0.46 gの目的化合物が得られる; m.p. = 225 。

40

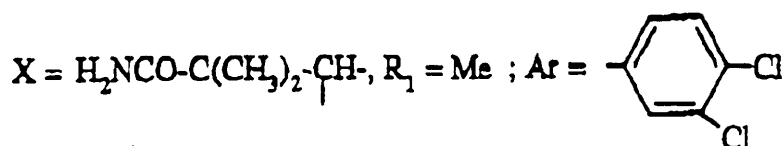
【0083】

実施例1

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン塩酸塩・一水和物、(-) アイソマー

(I), HCl:

【化77】



A) 3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、単一アイソマー

2.3 mlのトリエチルアミンを100 mlのDCM中2.0 gの3,5-ジメチルフェニル酢酸混合物にRTで加え、次いで製造法1で得られた3 gの化合物および5.3 gのBOPを加え、この混合物をRTで1時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテルで抽出し、有機相を水、2N HCl溶液、水、10% NaOH水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮する。残渣をシリカHゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物(9/8/2; v/v)で溶出する。3.9 gの目的生成物が得られる。この生成物をさらに加工せずに次の工程で使用する。

10

B) 3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(ホルミルメチル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン、単一アイソマー

3 mlのDCM中0.25 mlの塩化オキサリル溶液を窒素雰囲気下で-70 に冷却し、3 mlのDCM中0.35 mlのDMSO溶液を滴下して加え、次いで5 mlのDCM中の上記工程で得られた0.5 gの化合物の溶液を加え、混合物を-50 で15分間攪拌する。その後0.9 mlのトリエチルアミンを加え、混合物をRTに戻しながら攪拌する。反応混合物を水、1N HCl溶液および10% NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄し、有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮する。0.5 gの目的化合物が得られる。この生成物をさらに加工せずに次の工程で使用する。

20

【0084】

C) 3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジン]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン塩酸塩・一水和物、(-)アイソマー

0.08 mlの酢酸を、RTおよび窒素雰囲気下で3 mlのMeOH中0.24 gの製造法3.1で得られた化合物の溶液(遊離塩基)に加え、次いで5 mlのMeOH中の上記工程で得られた0.5 gの化合物の溶液を加える。5分後、0.08 gのシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物をRTで一晩攪拌下に置く。反応混合物を10% NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注ぎ、エーテルで抽出し、有機相を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮する。残渣をシリカHゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物の(99/1; v/v)から(90/10; v/v)の勾配で溶出する。得られた生成物をDCMに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加えてpH = 1に酸性化し、真空下で濃縮する。エーテルからトリチュレートし、脱水し、真空下で乾燥した後、0.5 gの目的化合物が得られる。

30

$$\alpha_D^{20} = -27.7^\circ \quad (c = 1; \text{MeOH})$$

<sup>1</sup>H NMR : (ppm) : 0.7~1.2 ; bs : 6H ; 1.2~2.4 ; m : 16H ; 2.5~4.8 : m : 12H ; 6.5~8.0 : m : 8H ; 10.2 : bs : 1H

40

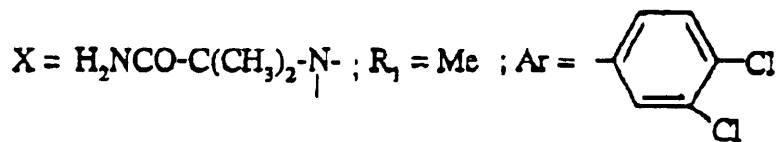
【0085】

実施例2

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン二塩酸塩・2.7 H<sub>2</sub>O、(-)アイソマー

(I), 2HCl:

【化78】



製造法3.2で得られた 0.23 gの化合物(遊離塩基)を、RTおよび窒素雰囲気下で20 mlのDCM中の実施例1の工程Bで得られた0.5 gの化合物の溶液に加え、次いで0.1 mlの酢酸を加え、混合物をRTで30分間攪拌する。その後0.55 gのトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物をRTで一晩攪拌する。10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を加え、反応混合物をRTで15分間攪拌する。反応混合物をDCMで抽出し、有機相を10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物の(99/1; v/v)から(95/5; v/v)の勾配で溶出する。得られた生成物をDCMに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加えてpH = 1に酸性化し、生じた沈殿物を脱水し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥する。0.4 gの目的化合物が得られる。

10

$$\alpha_D^{20} = -37^\circ \quad (c = 1; \text{MeOH})$$

<sup>1</sup>H NMR : (ppm) : 0.6~2.3 : m : 18H ; 2.3~4.7 : m : 16H ; 6.4~8.0 : m : 8H

【 0 0 8 6 】

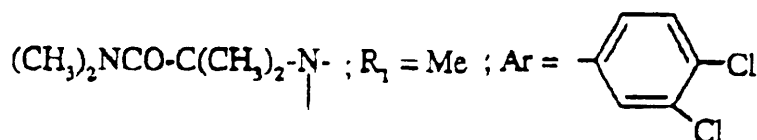
20

実施例 3

3-[2-[4-(1-N,N-ジメチルカルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン二塩酸塩・1.25 H<sub>2</sub>O、(-) アイソマー

(1), 2HCl: X =

【化 7 9】



30

実施例1の工程Bで得られた0.6 gの化合物、製造法3.4で得られた0.3 gの化合物、0.1 mlの酢酸、次いで0.12 gのシアノ水素化ホウ素ナトリウムを、RTで20 mlのMeOHに加え、混合物をRTで一晩攪拌する。10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を反応混合物に加え、混合物を15分間攪拌する。混合物をEtOAcで抽出し、有機相を10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物の(99/1; v/v)から(95/5; v/v)の勾配で溶出する。得られた生成物をDCMに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加えてpH = 1に酸性化し、生じた沈殿物を脱水し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥する。0.4 gの目的生成物が得られる。

$$\alpha_D^{20} = -28.4^\circ \quad (c = 1; \text{MeOH}).$$

40

<sup>1</sup>H NMR : (ppm) : 0.7~2.3 ; m : 18H ; 2.35~4.7 ; m : 22H ; 6.5~7.8 : m : 6H ; 10.3 : s : 1H.

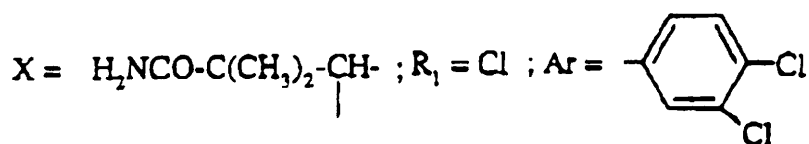
【 0 0 8 7 】

実施例4

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジニル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン塩酸塩七水和物、(-) アイソマー

【化 8 0】

50



(1), HCl:

A) 3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン、単一アイソマー

製造法1で得られた4.75 gの化合物、製造法2.1で得られた3.55 gの化合物、3.6 mlのトリエチルアミン、次いで8.4 gのBOPをRTで150 mlのDCMに加え、混合物をRTで2時間攪拌下に置く。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を1N HCl溶液、水、1 N NaOH溶液、水、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。8 gの目的生成物が得られる。この生成物をさらに加工せずに使用する。

【0088】

B) 3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(ホルミルメチル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン、単一アイソマー

この化合物は、6 mlのDCM中0.25 mlの塩化オキサリル、3 mlのDCM中0.38 mlのDMSO、6 mlのDCM中1 gの上記工程で得られた化合物、次いで1.5 mlのトリエチルアミンから、実施例1の工程Bに記載の手順に従って製造する。1.0 gの目的化合物が得られる。この生成物をさらに加工せずに使用する。

C) 3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン塩酸塩七水和物、(-) アイソマー

この化合物は、3 mlのMeOH中0.25 gの製造法3.1で得られた化合物(遊離塩基)、0.08 mlの酢酸、5 mlのMeOH中0.5 gの上記工程で得られた化合物、次いで0.08 gのシアノ水素化ホウ素ナトリウムから、実施例1の工程Cに記載の手順に従って製造する。0.52 gの目的化合物が得られる。

$$\alpha_D^{20} = -0.6^\circ \quad (c = 1; \text{MeOH}).$$

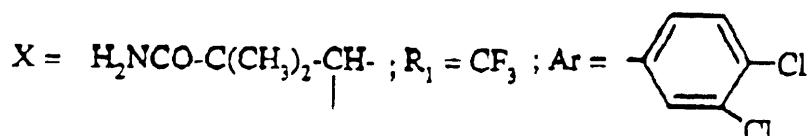
【0089】

実施例 5

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジン塩酸塩・一水和物、(+) アイソマー

(1), HCl:

【化81】



A) 3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジン、単一アイソマー

製造法1で得られた1.2 gの化合物、1.2 gの3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル酢酸、1.7 mlのトリエチルアミン、次いで2.16 gのBOPをRTで50mlのDCMに加え、混合物を15分間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を1N HCl溶液に取り込み、エーテルで抽出し、有機相を1N HCl溶液、水、1N NaOH溶液、水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。2.1 gの目的生成物が得られる。この生成物をさらに加工せずに使用する。

10

20

30

40

50

B) 3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(ホルミルメチル)-1-[2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジン、単一アイソマー

20 mlのDCMを-78 に冷却し、1.5 gの上記工程で得られた化合物、0.45 mlのDMSO、次いで0.3 mlの塩化オキサリルを窒素雰囲気下に加え、その後混合物を-78 で30分間攪拌下に置く。次いで2 mlのトリエチルアミンを加え、混合物をRTに戻しながら攪拌する。1N HCl溶液を反応混合物に加え、得られた混合物をDCMで抽出し、有機相を1N HCl溶液、水、10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。1.5 gの目的生成物が得られる。この生成物をさらに加工せずに使用する。

【0090】

C) 3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ピペリジン塩酸塩・一水和物、(+) アイソマー

10 mlのアセトニトリル中0.35 gの製造法3.1で得られた化合物および0.4 gのK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の混合物を3時間還流させる。不溶性物質をろ過除去し、ろ液を真空下で濃縮する。このようにして得られた遊離塩基形態の製造法3.1の生成物を3 mlのMeOHに溶解し、0.08 mlの酢酸を加え、次いで5 mlのMeOH中の上記工程で得られた0.5 gの化合物の溶液を加え、混合物をRTで5分間攪拌下に置く。次いで0.08 gのシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物をRTで一晩攪拌下に置く。反応混合物を10% NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注ぎ、エーテルで抽出し、有機相を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカHゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物の(99/1; v/v)から(90/10; v/v)の勾配で溶出する。得られた生成物をDCMに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加えてpH = 1に酸性化し、生じた沈殿物を脱水する。真空下で乾燥後、0.54 gの生成物が得られる。

$$\alpha_D^{20} = +28.2^\circ \quad (c = 1; \text{MeOH}).$$

<sup>1</sup>H NMR : (ppm) : 0.6~2.2 : m : 16H ; 2.3~4.2 : m : 12H ; 6.6~8.0 : m : 8H ; 10.3 : s : 1H

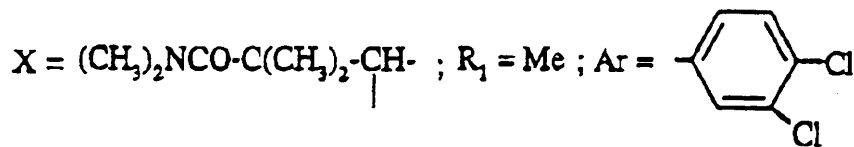
【0091】

実施例 6

3-[2-[4-(1-N,N-ジメチルカルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジメチルフェニル)アセチル]ピペリジン塩酸塩半水和物、(-) アイソマー

(I), HCl:

【化82】



10 mlのアセトニトリル中の0.35 gの製造法 3.6で得られた化合物および0.4 gのK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の混合物を3時間還流させる。不溶性物質をろ過除去し、ろ液を真空下で濃縮する。このようにして得られた遊離塩基形態の製造法3.6の生成物を3 mlのMeOHに溶解し、0.1 mlの酢酸を加え、次いで5 mlのMeOH中の実施例1の工程Bで得られた0.6 gの化合物の溶液を加え、混合物をRTで5分間攪拌下に置く。次いで0.1 gのシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物をRTで一晩攪拌下に置く。反応混合物を10% NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注ぎ、エーテルで抽出し、有機相を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカHゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物の(99/1; v/v)から(90/10; v/v)の勾配で溶出する。得られた生成物をDCMに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加えてpH = 1に酸性化し、溶媒を真空下で留去する。エーテルからトリチュレートし、脱水し、乾

燥した後、0.68 gの目的化合物が得られる； m.p. = 202 。

$$\alpha_D^{20} = -27.1^\circ \quad (c = 1; \text{MeOH}).$$

$^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.6~2.5 : m : 23H ; 2.5~4.6 : m : 18H ; 6.4~7.8 : m : 6H ; 10.1 : s : 1H

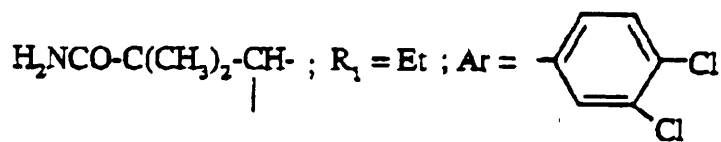
【 0 0 9 2 】

実施例 7

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジエチルフェニル)アセチル]ピペリジン塩酸塩半水和物、(-) アイソマー

(1), HCl: X =

【化 8 3】



A) 3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[2-(3,5-ジエチルフェニル)アセチル]ピペリジン、単一アイソマー

1.15 gの3,5-ジエチルフェニル酢酸を、30 mlのDCM中1.64 gの製造法1で得られた化合物の混合物にRTで加え、次いで3 mlのトリエチルアミンおよび3.2 gのBOPを加え、混合物をRTで2時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を1N HCl溶液に取り込み、エーテルで抽出し、有機相を1N HCl溶液、水、1N NaOH溶液、水、飽和NaCl溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィに付し、DCM/MeOH混合物の(99/1; v/v)から(95/5; v/v)の勾配で溶出する。1.1 gの目的生成物が得られる。この生成物をさらに加工せずに使用する。

B) 3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(ホルミルメチル)-1-[2-(3,5-ジエチルフェニル)アセチル]ピペリジン、単一アイソマー。

10 mlのDCM中0.5 gの上記工程で得られた化合物を窒素雰囲気下で-78 に冷却し、0.23 mlのDMSOを加え、次いで0.16 mlの塩化オキサリルを加え、混合物を-78 で30分間攪拌する。次いで0.95 mlのトリエチルアミンを加え、混合物をRTに戻しながら攪拌下に置く。1 N HCl溶液を反応混合物に加え、得られた混合物をDCMで抽出し、有機相を1N HCl溶液、水、10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。0.5 gの目的化合物が得られる。この生成物をさらに加工せずに使用する。

【 0 0 9 3 】

C) 3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3,5-ジエチルフェニル)アセチル]ピペリジン塩酸塩半水和物、(-) アイソマー

0.08 mlの酢酸を、RTおよび窒素雰囲気下で3 mlのMeOH中の製造法3.1で得られた0.23 gの化合物の溶液(遊離塩基)に加え、5 mlのMeOH中の上記工程で得られた0.5 gの化合物の溶液を加える。5分後、0.08 gのシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物をRTで一晩攪拌下に置く。反応混合物を10%  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液に注ぎ、エーテルで抽出し、有機相を水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物の(99/1; v/v)から(93/7; v/v)の勾配で溶出する。得られた生成物をDCMに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加えてpH = 1に酸性化し、溶媒を真空下で留去する。エーテルから粉碎し、脱水し、乾燥した後、0.51 gの目的化合物が得られる。

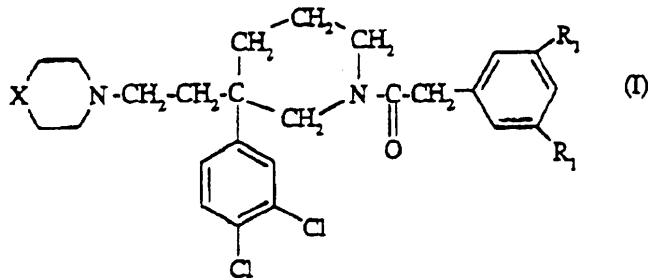
$$\alpha_D^{20} = -30.5^\circ \quad (c = 1; \text{MeOH})$$

$^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.5~2.2 : m : 23H ; 2.2~4.65 : m : 16H ; 6.4~7.8 : m : 8H ; 9.85 : s : 1H.

上記実施例に記載の手順に従って作業することにより、下記の表1にまとめた本発明の化合物が製造される。

【0094】

【表1】



実施例	X	R <sub>1</sub>	塩, 水和物 NMR $\alpha_D^{20}$ (c = 1; MeOH)
8 (a)		Me	HCl NMR -23.3°
9 (b)		Me	2HCl · 1.5 H <sub>2</sub> O NMR -26.6°

【0095】

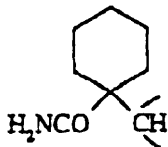
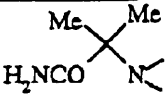
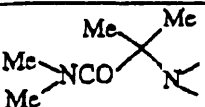
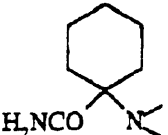
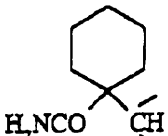
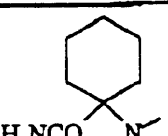
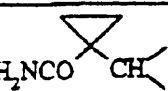
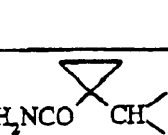
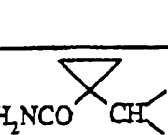
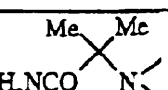
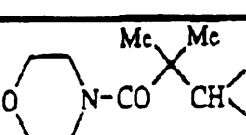
【表1つづき】

10

20

30



10 (c)		Cl	HCl · 0.5 H <sub>2</sub> O NMR -0.4°
11 (d)		Cl	2HCl · 0.55 H <sub>2</sub> O NMR +32°
12 (e)		Cl	2HCl · 1.25 H <sub>2</sub> O NMR +2.4°
13 (f)		Cl	2HCl · 1.8 H <sub>2</sub> O NMR +28.4°
14 (g)		CF <sub>3</sub>	HCl · 1.5 H <sub>2</sub> O NMR +25.7°
15 (h)		CF <sub>3</sub>	2HCl · 1.75 H <sub>2</sub> O NMR +25.2°
16 (i)		Me	HCl · 1.6 H <sub>2</sub> O NMR -24.2°
17 (j)		CF <sub>3</sub>	HCl · 1.45 H <sub>2</sub> O NMR + 28.2°
18 (k)		Cl	HCl NMR + 37.2°
19 (l)		Et	2 HCl · 0.65 H <sub>2</sub> O NMR - 32.8
20 (m)		Me	HCl NMR 単一アイソマー

## 【 0 0 9 6 】

この化合物は、実施例1の工程Bで得られた化合物および製造法3.5で得られた遊離塩基形態の化合物から、実施例1の工程Cに記載の手順に従って製造される。

この化合物は、実施例1の工程Bで得られた化合物および製造法3.3で得られた遊離塩基形態の化合物から、実施例3に記載の手順に従って製造される。

この化合物は、実施例4の工程Bで得られた化合物および製造法3.5で得られた遊離塩基形態の化合物から、実施例4の工程Cに記載の手順に従って製造される。

10

20

30

40

50

この化合物は、実施例4の工程Bで得られた化合物および製造法3.2で得られた遊離塩基形態の化合物から、実施例3に記載の手順に従って製造される。

この化合物は、実施例4の工程Bで得られた化合物および製造法3.4で得られた化合物から、実施例3に記載の手順に従って製造される。

この化合物は、実施例4の工程Bで得られた化合物および製造法3.3で得られた遊離塩基形態の化合物から、実施例3に記載の手順に従って製造される。

この化合物は、実施例5の工程Bで得られた化合物および製造法3.5で得られた化合物から、実施例5の工程Cに記載の手順に従って製造される。

【 0 0 9 7 】

この化合物は、実施例5の工程Bで得られた化合物および製造法3.3で得られた遊離塩基形態の化合物から、実施例3に記載の手順に従って製造される。

10

この化合物は、実施例1の工程Bで得られた化合物および製造法3.7で得られた遊離塩基形態の化合物から、実施例2に記載の手順に従って製造される。

この化合物は、実施例5の工程Bで得られた化合物および製造法3.7で得られた化合物から、実施例5の工程Cに記載の手順に従って製造される。

この化合物は、実施例4の工程Bで得られた化合物および製造法3.7で得られた遊離塩基形態の化合物から、実施例4の工程Cに記載の手順に従って製造される。

この化合物は、実施例7の工程Bで得られた化合物および製造法3.2で得られた遊離塩基形態の化合物から、実施例7の工程Cに記載の手順に従って製造される。

この化合物は、実施例1の工程Bで得られた化合物および製造法3.8で得られた遊離塩基形態の化合物から、実施例1の工程Cに記載の手順に従って製造される。

20

【 0 0 9 8 】

実施例8 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.7 ~ 2.2 : m : 27H ; 2.3 ~ 4.6 : m : 14H ; 6.4 ~ 7.7 : m : 8H ; 10.1 : s : 1H

実施例9 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.6 ~ 2.35 : m : 22H ; 2.4 ~ 4.6 : m : 14H ; 6.4 ~ 8.2 : m : 8H

実施例10 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.7 ~ 2.25 : m : 21H ; 2.3 ~ 4.4 : m : 12H ; 6.7 ~ 7.8 : m : 8H ; 10.1 : s : 1H

実施例11 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.6 ~ 2.2 : m : 12H ; 2.3 ~ 4.4 : m : 16H ; 6.8 ~ 8.0 : m : 8H

30

実施例12 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.8 ~ 2.3 : m : 12H ; 2.35 ~ 4.4 : m : 22H ; 7.0 ~ 7.9 : m : 6H ; 10.6 : s : 1H

実施例13 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.9 ~ 2.3 : m : 16H ; 2.35 ~ 4.5 : m : 16H ; 7.0 ~ 7.9 : m : 8H

実施例14 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.9 ~ 2.3 : m : 21H ; 2.4 ~ 4.3 : m : 12H ; 6.8 ~ 8.1 : m : 8H ; 10.0 : s : 1H

実施例15 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 1.0 ~ 2.4 : m : 16H ; 2.5 ~ 4.5 : m : 16H ; 6.9 ~ 8.1 : m : 8H ; 11.0 : bs : 1H

実施例16 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.4 ~ 2.3 : m : 20H ; 2.4 ~ 4.6 : m : 13H ; 6.5 ~ 7.7 : m : 8H ; 9.6 : s : 1H

40

実施例17 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.4 ~ 2.2 : m : 14H ; 2.3 ~ 4.4 : m : 13H ; 6.5 ~ 7.8 : m : 8H ; 9.9 : s : 1H.

実施例18 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.4 ~ 2.2 : m : 14H ; 2.3 ~ 4.4 : m : 13H ; 6.6 ~ 7.8 : m : 8H ; 9.9 : s : 1H

実施例19 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.6 ~ 2.6 : m : 22H ; 2.6 ~ 4.8 : m : 16H ; 6.5 ~ 8.0 : m : 10H

実施例20 :  $^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 0.7 ~ 2.25 : m : 22H ; 2.3 ~ 4.6 : m : 21H ; 6.4 ~ 7.7 : m : 6H ; 10.4 : s : 1H

【 0 0 9 9 】

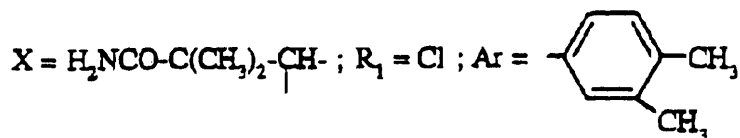
50

## 実施例21

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジメチルフェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン塩酸塩

(I), HCl:

【化84】



10

A) 1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]-3-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチル]ピペリジン

100 mlのDCM中の3 gの製造法1.2で得られた化合物、1.3 gの製造法2.1で得られた化合物、3.2 mlのトリエチルアミンおよび4.8 gのBOPの混合物をRTで2時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を1N HCl溶液に取り込み、EtOAcで抽出し、有機相を水、1N NaOH溶液、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。4.5 gの目的生成物が得られる。

B) 1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]-3-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン

10 mlのMeOH中の4.5 gの上記工程で得られた化合物および2 mlの濃HCl溶液の混合物をRTで2時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をMeOHに取り込み、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物の(99/1; v/v)から(95/5; v/v)の勾配で溶出する。3 gの目的生成物が得られる。

20

【0100】

C) 1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]-3-(ホルミルメチル)-3-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジン

10 mlのDCMを -78 に冷却し、0.5 gの上記工程で得られた化合物および0.18 mlのDMSOを窒素雰囲気下に加え、次いで0.13 mlの塩化オキサリルを加え、混合物を -78 で30分間攪拌下に置く。その後0.75 mlのトリエチルアミンを加え、混合物をRTまで温めながら攪拌下に置く。1N HCl溶液を反応混合物に加え、得られた混合物をDCMで抽出し、有機相を水、10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。0.5 gの目的化合物が得られる。

30

D) 3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペリジル]エチル]-3-(3,4-ジメチルフェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン塩酸塩

30 mlのMeOH中、0.5 gの上記工程で得られた化合物、0.35 gの製造法3.1で得られた化合物(遊離塩基)、0.1 mlの酢酸および0.15 gのシアノ水素化ホウ素ナトリウムの混合物をRTで一晩攪拌下に置く。10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液を反応混合物に加え、得られた混合物を15分間攪拌下に置き、EtOAcで抽出し、有機相を水、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で留去する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィに付し、DCM、次いでDCM/MeOH混合物の(99/1; v/v)から(95/5; v/v)の勾配で溶出する。得られた生成物をDCMに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加えてpH = 1に酸性化し、生じた沈殿物を脱水する。0.35 gの目的化合物が得られる。

40

<sup>1</sup>H NMR : (ppm) : 0.8~2.3 : m : 22H ; 2.3~4.0 : m : 13H ; 6.5~7.6 : m : 8H ; 9.5 : s : 1H

【0101】

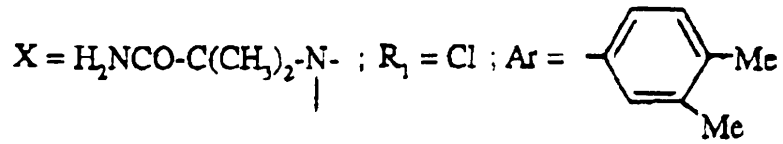
## 実施例22

3-[2-[4-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]エチル]-3-(3,4-ジメチルフェニル)-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)アセチル]ピペリジン塩酸塩、1 H<sub>2</sub>O

(I), 2HCl:

50

【化 8 5】



この化合物は、実施例21の工程Cで得られた化合物および製造法3.2で得られた化合物(遊離塩基)から、実施例21の工程Dに記載の手順に従って製造される。

$^1\text{H NMR}$  : (ppm) : 1.4 ; 1s : 6H ; 2.2 : 2s : 6H ; 1.3~4.0 : m : 26H ; 7.0~8.0 : m : 6H

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/08 (2006.01)	A 6 1 P	11/08
A 6 1 P	13/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/00
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

(72)発明者 プロイエット ヴィンチェンツォ  
フランス、エフ - 3 4 6 8 0 サン - ジョルジュ - ドルク、クール ド メルル、1

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 英国特許第00821012 (GB, B)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 211/26  
A61K 31/4545  
A61P 1/00  
A61P 1/04  
A61P 1/08  
A61P 9/00  
A61P 11/00  
A61P 11/08  
A61P 13/00  
A61P 13/02  
A61P 17/00  
A61P 25/00  
A61P 25/04  
A61P 25/06  
A61P 25/22  
A61P 25/24  
A61P 29/00  
A61P 37/00  
A61P 43/00  
CAPlus/REGISTRY(STN)