

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年9月7日 (07.09.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/64670 A1

(51) 国際特許分類: C07D 401/06, 401/14, 405/14, 413/14, 471/04, 491/048, 495/04, A61K 31/454, 31/4709, 31/4725, A61P 43/00, 25/00, 9/10, 35/00, 1/04, 1/06, 9/06, 9/12

市青葉区鴨志田町1000番地 三菱東京製薬株式会社 医薬総合研究所内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/01413

(74) 代理人: 松山直行, 外(MATSUYAMA, Naoyuki et al.); 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱東京製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001年2月26日 (26.02.2001)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-54674 2000年2月29日 (29.02.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱東京製薬株式会社 (MITSUBISHI-TOKYO PHARMACEUTICALS, INC.) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

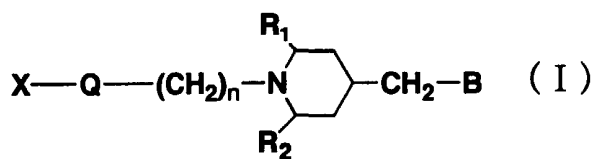
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山邊晴子 (YAMABE, Haruko) [JP/JP]. 奥山昌弘 (OKUYAMA, Masahiro) [JP/JP]. 中尾 朗 (NAKAO, Akira) [JP/JP]. 大泉 充 (OOIZUMI, Mitsuru) [JP/JP]. 齋藤健一 (SAITO, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒227-0033 神奈川県横浜

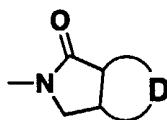
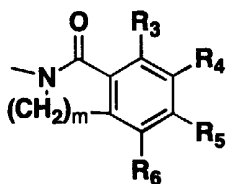
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL CYCLIC AMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規環状アミド誘導体



(57) Abstract: Novel compounds of the general formula (I) acting as ligands for the binding sites of sigma receptors; and drugs containing the compounds as the active ingredient, wherein X is alkyl, aryl, a heterocyclic group, or the like; Q is -CH<sub>2</sub>-, -CO-, -O-, -CH(OR<sub>7</sub>)- (wherein R<sub>7</sub> is hydrogen, alkyl, or the like), or the like; n is an integer of 0 to 5; R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are each hydrogen, alkyl, or the like; and B is a group represented by the general formula (II) or (III) (wherein R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are each hydrogen, halogeno, alkoxy, or the like; m is 1 or 2; and the ring (IV) is an aromatic heterocycle).

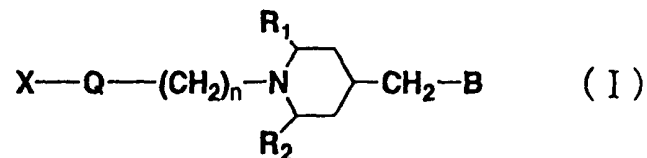


WO 01/64670 A1

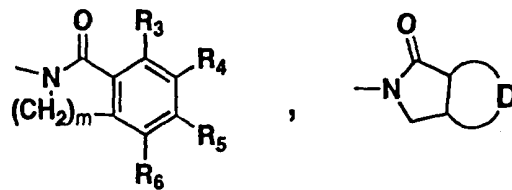


(57) 要約:

下記式 (I) :



[式中、Xはアルキル基、アリール基、複素環基等；Qは—CH<sub>2</sub>—、—CO—、—O—、又は—CH(OR<sub>7</sub>)—等で表される基（式中、R<sub>7</sub>は水素原子、アルキル基等）；nは0ないし5のいずれかの整数；R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素原子、アルキル基等；Bは下記のいずれかの基：



(式中、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、及びR<sub>6</sub>は水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基等)；  
mは1又は2；



は芳香族複素環<sub>1</sub>)を示す。]で表されるシグマレセプター／結合部位に対してリガンドとして作用する新規化合物及びそれらを有効成分として含む医薬。

## 明細書

## 新規環状アミド誘導體

## 技術分野

- 5 本発明はシグマレセプター／結合部位に対してリガンドとして作用する新規化合物、及び該化合物を有効成分として含む医薬に関する。

## 背景技術

- 10 近年確認された脳のシグマレセプター／結合部位は、現在利用可能なドーパミンD2受容体拮抗作用を有する抗精神病薬の副作用を解消した抗精神病薬を開発するための重要なターゲットである (J.M. Walker, W. D. Bowen, F.O. Walker, R.R. Matsumoto, B. de Co  
15 sta and K.C. Rice, Pharmacological Reviews, 42, pp. 355-402, 1990; G. Debonnel, J. Psychiatr. Neurosci., 18, 4, pp. 157-172, 1993; G. Debonnel and C. de Montigny, Life Sciences, 58, 9, pp. 721-734, 1996)。また、シグマリガンド (本明細書にお  
20 いて「シグマレセプターリガンド」という場合がある) とそのレセプターがシナプトソーム内のカルシウムレベルを制御することでシグナル伝達系を調節することを示唆するデータが報告されている (P.J. Brent, H. Saunders and P.R. Dunkley, Neurosci. Lett., 21  
25 1, pp. 138-142, 1996)。

ここで用いられている“レセプター”という用語は膜結合型レセプター及び他の結合部位を意味するが、少なくとも二種のシグマレセプター・サブタイプ、即ちシグマ1及びシグマ2の存在が確認されており、シ

グマ結合部位の分類法が提案されている (R. Quirion, W.D. Bowen, Y. Itzhak, J.L. Junien, J.M. Musacchio, R.B. Rothman, T.P. Su, W. Tam and D.P. Taylor, *TIPS*, 13, pp85-86, 1992)。シグマ1結合部位の特徴は、ハロペリドール、ジ-オ-トリルグアニジン (DTG) 及び (+) ペンタゾシンのような (+) ベンゾモルファンに対して親和性が高いことにあり、一方、シグマ2結合部位の特徴は、ハロペリドール及びDTGに対する親和性は高いが、(+ ) ベンゾモルファンに対する親和性が低いことにある。

シグマ1リガンドは胃腸管に対する作用を有しており、さらに、シグマ1部位はシグマリガンドによるムスカリン様アセチルコリンレセプター・ホスホイノシチド応答に対する抑制を媒介しているらしい。シグマ1結合部位は、脳内に存在するだけでなく脾臓細胞上にも存在しており (Y. Lin, B.B. Whitlock, J.A. Pultz and S.A. Wolfe Jr, *J. Neuroimmunol.*, 58, pp. 143-154, 1995)、そのようなシグマリガンドが免疫系を抑制してしまうことがある (H.H. Garza, S. Mayo, W.D. Bowen, B.R. DeCosta and D.J.J. Carr, *J. of Immunology*, 151, 9, pp. 4672-4680, 1993)。

シグマ2結合部位は、肝臓内 (A.E. Bruce, S.B. Hellewell and W.D. Bowen, *Neurosci. Abstr.*, 16, 370, 1990; A.S. Basile, I.A. Paul and B. DeCosta, *Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharm. Sect.*, 227, pp. 95-98, 1992; C. Torrence-Campbell and W.D. Bowen, *Eur. J. Pharmacol.*, 304, pp. 201-210, 1996)、腎臓内 (W.D. Bowen, G. Feinstein and J.S. Orringer, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 18, 456, abstract 195.8,



1992) 、及び心臓内 (M. Dumont and S. Lemaire, Eur. J. Pharmacol., 209, pp. 245-248, 1991) に多く存在している。

5 脳内のシグマ2結合部位は、視床下部、小脳、及び  
髄橋、延髄 (pons medulla) に存在している。ラット  
脳内の海馬、前頭葉、及び後頭葉では、シグマ1結合  
部位よりも大量に存在する (D. J. Mc Cann, A. D. We  
10 issmann and T. P. Su, Soc. Neurosci. abstr. 18,  
22, abstract 16.5, 1992)。モルモットの海馬シナプ  
トソームには、 $[^3\text{H}]$  BIMU により選択的に標識さ  
れるシグマ2結合部位も存在している (D. W. Bonhau  
s, D. N. Loury, L. B. Jakeman, Z. To, A. DeSouza,  
R. M. Eglen and E. H. F. Wong, J. Pharmacol. Exp.  
15 Ther., 267, 2, pp. 961-970, 1993)。シグマ2結合  
部位と皮質及び辺縁系との関係は、精神病の治療に用  
いられる化合物の有用性に支持を与えている (D. C.  
Mash and C. P. Zabetian, Synapse, 12, pp. 195-205,  
1992) 。

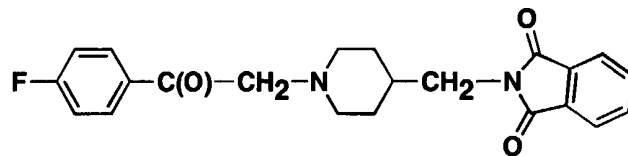
シグマ2結合部位は、運動作用、特にジストニアに  
20 関与すると考えられてきた (R. R. Matsumoto, M. K. H  
emstreet, N. L. Lai, A. Thurkauf, B. R. DeCosta,  
K. C. Rice, S. B. Hellewell, W. D. Bowen and J. M.  
Walker, Pharmacol. Biochem. Behav., 36, pp. 151-  
155, 1990)。しかしながら、錐体外路の機能障害の霊  
25 長類モデルにおいてはそのような作用を示す証拠はない  
(L. T. Meltzer, C. L. Christoffersen, K. A. Ser  
pa, T. A. Pugsley, A. Razmpour and T. G. Heffner,  
Neuropharmacology, 31, 9, pp. 961-967, 1992)。

臨床上有効なドーパミン作動性抗精神薬であるハロ

ペリドールはこれら二つのシグマサブタイプに対して高い親和性を示すが、中枢神経系に作用するハロペリドールの還元型代謝物は、ハロペリドールと比べるとドーパミンD<sub>2</sub>よりもシグマ2レセプターに対して優れた親和性及び選択性を有している (J.C. Jaen, B. W. Caprathe, T.A. Pugsley, L.D. Wise and H. Akunne, J. Med. Chem., 36, pp.3929-3936, 1993)。事実、選択的な薬剤が利用できないためにシグマ2結合部位の薬理学的意義、分布、及びその機能に対する解明はなされていない。一方、近年の研究によってシグマ2部位が回腸の機能を調節する役割を果していることが示された (G.G. Kinney, E.W. Haris, R. Ray and T.J. Hudzik, Europ. J. Pharmacol., 294, pp.547-553, 1995)。これらのデータは選択性シグマ2リガンドが過敏性腸症候群の治療に有用であることを示唆している。

このようなシグマリガンドは、特開平9-302607号公報、特表平10-508826号公報などに開示されているが、イソインドリン-1-オンをはじめとする環状アミド誘導体については全く記載されていない。

一方、本発明の一般式(I)に類似の構造を持つ化合物としては、特表平7-506107号公報に、



及びその塩酸塩等の4-イミドメチル-1-[2'フェニル-2'オキソエチル-]ピペリジン類が開示されている。しかしながら、これらの化合物はセロトニン2拮抗剤として記載されており、これらの化合物がシグマリガンドとして作用するかどうかは

については全く知られていない。更にこのようなフタルイミド基を有する化合物は安全性に問題がある可能性が高い。

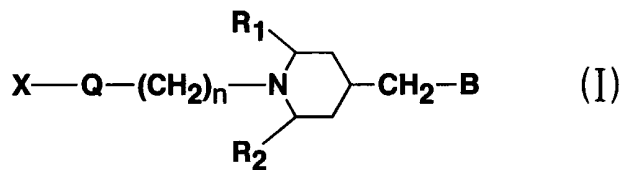
#### 発明の開示

5 本発明の課題は、シグマ結合部位に対して優れた親和性を有する新規な化合物を提供することにある。また、本発明の別の課題は、上記の特徴を有する化合物を有効成分として含み、シグマリガンドの神経調節作用により治療及び／又は予防される疾患に有用な医薬を提供することにある。

10 本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、下記の式（I）で表される化合物群がシグマ結合部位に対して高い親和性を有しており、シグマ1及び／又はシグマ2に対する阻害定数  $K_i$  が小さいこと、並びに、これらの化合物が従来公知の化合物と比べて全く異なる選択的な結合プロファイル

15 有しており、シグマリガンドの神経調節作用により治療及び／又は予防される疾患に有用であることを見いだした。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

すなわち、本発明の要旨は、下記式（I）：



20

[式中、

Xはアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール置換アルキル基、アリール置換アルケニル基、アリール置換アルキニル基、アルキル基で置換されていてもよい単環もしくは多環のシクロアルキル基、アリール基、複素環基、又は置換もしくは無置換のアミノ基を示し；

25

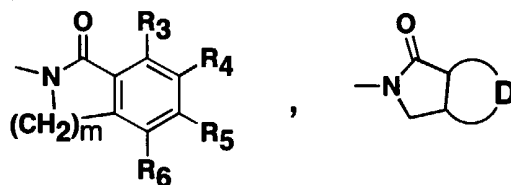
Qは  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}_7)$

—、—C(=CH<sub>2</sub>)—又は—C(=NR<sub>8</sub>)—で表される基(式中、R<sub>7</sub>は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基又はアシル基を示し、R<sub>8</sub>は水酸基、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルアミノ又はアルコキシカルボニルアミノ基を示す)を示し；

nは0ないし5のいずれかの整数を示し；

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はそれぞれ独立に水素原子もしくはアルキル基を示すか、又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が一緒になってアルキレン基を示し；

10 Bは下記のいずれかの基：



(式中、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、及びR<sub>6</sub>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる置換基を示す)を示し；

15 mは1又は2を示し；



は置換基を有していてもよい1又は2個のヘテロ原子を含む環原子数5又は6の芳香族複素環を示す)を示す。]

20 で表される化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物を提供するものである。

別の観点からは、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供され、その好ましい態様として、シグマリガンドの神経調節作用により治療及び/又は予防される

25

疾患（例えば、中枢神経系疾患、胃腸疾患、又は心臓血管系疾患など）に用いる上記医薬が提供される。また、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質からなるシグマリガン드가本発明により

5 提供される。

さらに別の観点からは、上記の医薬、好ましくは医薬組成物の形態の上記医薬の製造のための上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物から成る群から選ばれる物質の使用と、シグマリガン드의神経調節作用による治療及び／又は予防方法であって、上記化合物及びその塩、並びに

10 それらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

#### 15 発明を実施するための最良の形態

上記一般式（I）において、Xはアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール置換アルキル基、アリール置換アルケニル基、アリール置換アルキニル基、アルキル基で置換されていてもよい単環もしくは多環のシクロアルキル基、

20 アリール基、複素環基、又は置換もしくは無置換のアミノ基を示す。

本明細書において用いられる「アルキル基」という用語、又はアルキル基を構成要素として含む基について用いられる「アルキル」という用語には、例えば炭素原子数1ないし6

25 個、好ましくは炭素原子数1ないし4個の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基が包含される。より具体的には、アルキル基として、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、

tert-ペンチル基、及び n-ヘキシル基等を用いることができる。

本明細書において「アルキル基」という場合、特に言及しない場合には、1個又は2個以上の置換基を有している場合を包含しており、そのような置換基には、ハロゲン原子、ニトロ基、シクロアルキル基、アリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリール基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアミノ基、アシル基、又はシアノ基等が含まれる。これらの置換基としては、好ましくは後述するものを用いることができる。

本明細書において用いられる「シクロアルキル基」という用語、又はシクロアルキル基を構成要素として含む基について用いられる「シクロアルキル」という用語には、例えば、原子数3ないし8、好ましくは原子数3ないし6程度のシクロアルキル基（特に言及しない場合には単環性のシクロアルキル基）が包含される。これらのシクロアルキル基は、環上に1個又は2個のアルキル基を有していてもよい。より具体的には、シクロアルキル基として、例えばシクロプロピル基、メチルシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メチルシクロヘキシル基、ジメチルシクロヘキシル基等を用いることができる。多環のシクロアルキル基としては、原子数5ないし12のポリシクロアルキル基、例えば、ノルボルニル基及びアダマンチル基等を挙げることができる。好ましくはアダマンチル基を用いることができる。

シクロアルキル置換アルキル基としては、例えば、シクロプロピルメチル基、メチルシクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチ

ルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、又はジメチルシクロヘキシルメチル基等を挙げることができる。

本明細書において用いられる「アリアル基」又はアリアル基を構成要素として含む基について用いられる「アリアル」という用語には、例えば原子数6ないし14程度で、1ないし3環系のアリアル基が包含される。例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基の他、フェナントリル基、アントラセニル基等を用いることができる。また、2ないし3環系のアリアル基において、環の一部が水素化されたもの、例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル基等もアリアル基に包含される。

本明細書において用いられる「アルケニル基」という用語には、例えば炭素原子数2ないし6、好ましくは炭素原子数3ないし6の直鎖又は分枝鎖のアルケニル基であって、1個又は2個以上、好ましくは1個の二重結合を含むアルケニル基が包含される。アルケニル基としては、例えば、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、又は2-ヘキセニル基等を用いることができる。アルケニル基に存在する二重結合はシス又はトランスのいずれの配置であってもよい。

「アルキニル基」という用語には、炭素原子数2ないし6個、好ましくは炭素原子数3ないし6個の直鎖又は分枝鎖のアルキニル基が包含される。例えば、2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、又は5-ヘキシニル基等を挙げることができる。

「複素環基」としては、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から選択される1ないし4個のヘテロ原子を環構成原子として含む5ないし10員の1ないし3環系の複素環基を用いることができる。例えば、フリル基（フラン環）、ベンゾフラン  
5 ニル基（ベンゾフラン環）、イソベンゾフラン基（イソベンゾフラン環）、チエニル基（チオフェン環）、ベンゾチオフェニル基（ベンゾチオフェン環）、ピロリル基（ピロール環）、イミダゾリル基（イミダゾール環）、ピラゾリル基（ピラゾール環）、チアゾリル基（チアゾール環）、ベンゾチアゾリル基  
10 （ベンゾチアゾール環）、イソチアゾリル基（イソチアゾール環）、ベンゾイソチアゾリル基（ベンゾイソチアゾール環）、トリアゾリル基（トリアゾール環）、テトラゾリル基（テトラゾール環）、ピリジル基（ピリジン環）、ピラジニル基（ピラジン環）、ピリミジニル基（ピリミジン環）、ピリダジニル基（ピリダジン環）、インドリル基（インドール環）、イソインドリル基（イソインドール環）、ベンゾイミダゾリル基（ベンゾイミダゾール環）、プリニル基（プリン環）、キノリル基（キノリン環）、イソキノリル基（イソキノリン環）、ジヒドロイソキノリル基（ジヒドロキノリン環）、フタラジニル基（フタラジン環）、ナフチリジニル基（ナフチリジン環）、キノキサリニル基（キノキサリン環）、シンノリル基（シンノリン環）、プテリジニル基（プテリジン環）、オキサゾリル基（オキサゾール環）、イソオキサゾリル基（イソオキサゾール環）、ベンゾオキサゾリル基（ベンゾオキサゾール環）、ベンゾイソオキサゾリル基（ベンゾイソオキサゾール環）フラザニル基（フラザン環）、オキサジニル基（オキサジン環）等を用いることができる。また、これらの環の一部が水素化された環、例えばピロリジニル基（ピロリジン環）、イミダゾリジニル基（イミダゾリジン環）、ピペリジニル基（ピペリジン環）、ピペラ



ジニル基（ピペラジン環）、モルホリニル基（モルホリン環）  
 等も用いることができる。これらのうち本発明の複素環基と  
 しては、1もしくは2個のヘテロ原子を含む原子数5ないし  
 7の単環性複素環基、又は1もしくは2個のヘテロ原子を含  
 5 ぶ原子数8ないし10の二環性ヘテロアリール基が好ましい。

本明細書において「シクロアルキル基」、「アリール基」、  
 「複素環基」又は「ヘテロアリール基」という場合、特に言  
 及しない場合には、シクロアルキル基、アリール基、複素環  
 基又はヘテロアリール基がその環上に1個又は2個以上の置  
 10 換基を有している場合を包含しており、そのような置換基に  
 は、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル  
 基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン化アルキル基、  
 水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、カルボキ  
 15 シル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、フェノキシ  
 基、置換もしくは無置換のアミノ基、アシル基、又はシアノ  
 基等が含まれる。これらの置換基としては、好ましくは上記  
 に説明したものもしくは後述するものを用いることができる。

置換もしくは無置換のアミノ基としては、例えば、  
 アミノ基、モノアルキルアミノ基もしくはジアルキル  
 20 アミノ基であるアルキルアミノ基、アルカノイルアミ  
 ノ基もしくはアリールカルボニルアミノ基などのアシル  
 アルアミノ基、アラルキルアミノ基、又はアルキルスル  
 ホニルアミノ基等を挙げることができる。より具体的  
 には、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチ  
 25 ルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ  
 基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ブチル  
 アミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基など  
 のアルキルアミノ基；アセチルアミノ基、トリフルオ  
 ロアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ベンゾ

イルアミノ基、p-メトキシベンゾイルアミノ基などのアシルアミノ基；ベンジルアミノ基、パラメトキシベンジルアミノ基などのアラルキルアミノ基；メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、n-ヘキシルスルホニルアミノ基などのアルキルスルホニルアミノ基を挙げることができる。

本明細書において「ハロゲン原子」又は「ハロゲン化」という場合には、ハロゲン原子としてフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。本明細書において用いられる「ハロゲン化アルキル基」という用語には、例えば、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、モノクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基などが包含され、好ましい例としてトリフルオロメチル基が含まれる。

本明細書において用いられる「アルコキシ基」という用語、又はアルコキシ基を構成要素として含む基について用いられる「アルコキシ」という用語には、例えば炭素原子数1ないし6個、好ましくは炭素原子数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基が包含される。より具体的には、アルコキシ基として、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、又はn-ヘキシルオキシ基などを用いることができる。ハロゲン化アルコキシ基としては、例えば、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、モノクロロメトキシ基、トリクロ

ロメトキシ基などを用いることができる。

アルコキシカルボニル基としては、例えば上記のアルコキシ基により構成されるアルコキシカルボニル基を用いることができ、より具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基など用いることができる。

アシル基としては、アルカノイル基（アルキルカルボニル基、ハロゲン化アルキルカルボニル基など）、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基などを挙げるすることができる。より具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、トリフルオロメチルカルボニル基、ペンタフルオロエチルカルボニル基、ベンゾイル基、*p*-メトキシベンゾイル基、3-ピリジルカルボニル基などを用いることができる。

本発明のXとしては、アルキル基、アリール置換アルキル基、アリール置換アルケニル基、アリール置換アルキニル基、アリール基、単環性シクロアルキル基、単環性複素環基、1もしくは2個のヘテロ原子を含む原子数8ないし10の2環性ヘテロアリール基、又はアルキル基もしくはアリール基で置換されたアミノ基が好ましく、より好ましくは置換もしくは無置換のフェニル基（該置換基としては、例えばハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フリル基、アシル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群から選ばれる1個又は2個以上の基が挙げられる）、原子数5もしくは6の単環性複素環基、又は、1もしくは2個のヘテロ原子を含む原子数8ないし10の2環性

ヘテロアリアル基である。

本発明の X として更に好ましい基は、置換もしくは無置換のフェニル基（該置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、及びシアノ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の基が好ましく、ハロゲン原子及びアルコキシ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の置換基が更に好ましい）であり、p-フルオロフェニル基が特に好ましい。

上記一般式 (I) において、Q は  $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH(OR_7)-$ 、 $-C(=CH_2)-$  又は  $-C(=NR_8)-$  で表される基を示す。R<sub>7</sub> は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基又はアシル基を示すが、水素原子、低級アルキル基又はアセチル基であることが好ましく、水素原子またはアセチル基が特に好ましい。また、R<sub>8</sub> は水酸基、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルアミノ基又はアルコキシカルボニルアミノ基を示すが、好ましくは、水酸基、アルコキシ基、又はアシルアミノ基が挙げられる。R<sub>8</sub> としては水酸基又はアセチルアミノ基が特に好ましい。

本発明の Q としては  $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は  $-CH(OR_7)-$  で表される基が好ましく、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$  又は  $-CH(OH)-$  で表される基がより好ましい。特に好ましくは、 $-CO-$  である。

上記一般式 (I) において、n は 0 から 5 の整数を示すが、0 から 4 の整数であることが好ましい。より好ましくは n は 1 から 3 の整数であり、特に好ましくは 1 である。

上記一般式 (I) において、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> はそれぞれ独立に水素原子、又はアルキル基を示すか、又は R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が一緒になってアルキレン基を示す。これらのうち、R<sub>1</sub> 及

び  $R_2$  はそれぞれ独立に水素原子、又はアルキル基であることが好ましく、共に水素原子であることが特に好ましい。

上記一般式 (I) の B において、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、  
 5 アルキル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる置換基を示す。これらのうち、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、水酸基、アルコキシ基及びシアノ基からなる群より  
 10 り選ばれる置換基であることが好ましく、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  のうち 3 つが水素原子であり、残りの 1 つが水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、水酸基、アルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる置換基であることがより好ましい。 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  のうち  
 15 3 つが水素原子であり、残りの 1 つが水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる置換基であることがさらに好ましく、特に好ましいのは  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  のうち 3 つが水素原子であり、残りの 1 つが水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メトキシ基又はシアノ基である。また、 $m$  は 1 又は 2 を示すが、1  
 20 であることが好ましい。

B が表す上記の基において、



は置換基を有していてもよい 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む  
 25 原子数 5 又は 6 の芳香族複素環を示す。これらのうち、置換基を有していてもよいフラン環、チオフェン環及びピリジン環よりなる群より選ばれる芳香族複素環であることが好ましく、無置換のチオフェン環又はフラン環が更に好ましい。

上記一般式 (I) に包含される化合物のうち、好ましい化合物群としては、

- (1) Xがアルキル基、アリール置換アルキル基、アリール置換アルケニル基、アリール置換アルキニル基、アリール基、  
 5 単環性シクロアルキル基、単環性複素環基、1もしくは2個のヘテロ原子を含む原子数8ないし10の二環性ヘテロアリール基、又は置換もしくは無置換のアミノ基であり、Qが $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH(OR_7)-$ 又は $-C(=NR_8)-$ で表される基(式中、 $R_7$ は水素原子、  
 10 アルキル基又はアシル基を示し、 $R_8$ は水酸基、アルコキシ基、又はアシルアミノ基を示す)であり、nが0ないし4のいずれかの整数であり、 $R_1$ 及び $R_2$ がそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基であり、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる置換基であり、mが1又は2であり、



- 20 が置換基を有していてもよいフラン環、チオフェン環及びピリジン環からなる群より選ばれる複素環である化合物を挙げることができる。

さらに好ましい化合物群としては、

- (2) Xがアルキル基、アリール置換アルキル基、アリール置換アルケニル基、アリール置換アルキニル基、アリール基、  
 25 単環性シクロアルキル基、単環性複素環基、1もしくは2個のヘテロ原子を含む原子数8ないし10の二環性ヘテロアリール基、又はアルキル基もしくはアリール基で置換されたアミノ基であり、

$R_1$  及び  $R_2$  が共に水素原子であり、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、水酸基、アルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる置換基であり、 $m$  が 1 又は 2 であり、

5



が置換基を有していてもよいフラン環、チオフェン環又はピリジン環である (1) の化合物

10

(3)  $X$  が置換若しくは無置換のフェニル基 (該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、及びシアノ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の置換基である)、原子数 5 もしくは 6 の単環性複素環基、又は、1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含む原子数 8 ないし 10 の 2 環性ヘテロアリアル基であり、 $R_1$  及び  $R_2$  が共に水素原子であり、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  のうち 3 つが水素原子であり、残りの 1 つが水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる置換基であり、 $m$  が 1 又は 2 であり、

15

20

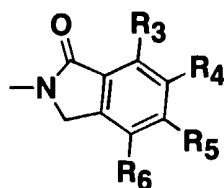


が置換基を有していてもよいフラン環、チオフェン環及びピリジン環よりなる群より選ばれる複素環である (1) の化合物

25

(4)  $Q$  が  $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は  $-CH(OR_7)-$  (式中、 $R_7$  は水素原子、アルキル基、又はアシル基である) であり、

$B$  が下記の式：



(式中  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  のうち 3 つが水素原子であり、残りの 1 つが水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、水酸基、アルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる置換基である) で表され、 $n$  が 1 である (2) 又は (3) の化合物

(5)  $X$  が置換もしくは無置換のフェニル基 (該置換基はハロゲン原子及びアルコキシ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の置換基である) であり、 $Q$  が  $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、又は  $-CH(OH)-$  であり、 $n$  が 1 ないし 3 のいずれかの整数であり、 $R_1$  及び  $R_2$  が共に水素原子であり、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  のうち 3 つが水素原子であり、残りの 1 つが水素原子、ハロゲン原子又はアルコキシ基であり、 $m$  が 1 又は 2 であり、

15



がチオフェン環又はフラン環である化合物を挙げることができる。

特に好ましい化合物群としては、

(6)  $X$  が置換もしくは無置換のフェニル基、ナフチル基、*tert*-ブチル基、シクロヘキシル基、置換もしくは無置換のピロリル基、ピペリジニル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンゾジオキサソリル基、テトラヒドロキノリニル基、インドリニル基、又は置換もしくは無置換のフェニルアミノ基であり、 $Q$  が  $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH(OH)-$  又は  $-C(=NOH)-$  であり、 $n$  が 0 ないし 2 のいずれ



かの整数であり、 $R_1$  及び  $R_2$  が共に水素原子であり、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  のうち3つが水素原子であり、残りの一つが水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びメトキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、 $m$ が1又は2  
5 であり、



がフラン環又はチオフェン環である化合物；

(7) Xがp-フルオロフェニル基であり、Qが $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 又は $-CH(OH)-$ であり、 $n$ が1であり、  
10  $R_1$  及び  $R_2$  が共に水素原子であり、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  のうち3つが水素原子であり、残りの1つが水素原子、ハロゲン原子又はメトキシ基であり、 $m$ が1である化合物；

(8) Qが $-CO-$ である(7)の化合物；

(9)  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  が全て水素原子である  
15 (8)の化合物；

(10)  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  のうち3つが水素原子であり、残りの1つがハロゲン原子である(8)の化合物；

(11) Xがp-フルオロフェニル基であり、Qが $-CO-$ であり、 $n$ が1であり、

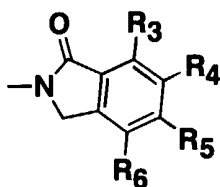


20

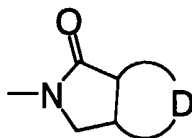
がフラン環又はチオフェン環である(6)の化合物を挙げることができる。

本発明の特に好ましい化合物の具体例を以下の表に示すが、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。下記表に示される化合物群において、 $R_1$  及び  
25  $R_2$  はともに水素原子である。表中、例えば、Xに関して「p-F-Ph」の標記はXがパラフルオロフェニル

- 基であることを示し、その他の標記も同様である。また、「B u」はブチル基もしくはブチレン基、「P r」はプロピル基もしくはプロピレン基を、「E t」はエチル基もしくはエチレン基を、「A c」はアセチル基
- 5 をそれぞれ表し、「〃」は上の欄と同じ基であることを意味する。



尚、表 - 1 は B が下記の基



- 10 である化合物を示し、表 - 2 は B が下記の基である化合物を示す。これらのほか、本明細書の実施例に具体的に開示された化合物も本発明の特に好ましい化合物である。

表-1

No.	X	Q	n	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	m
1	p-F-Ph	C=O	1	H	H	H	H	1
2	"	"	"	Br	"	"	"	"
3	"	"	"	H	Br	"	"	"
4	"	"	"	"	H	Br	"	"
5	"	"	"	"	"	H	Br	"
6	"	"	"	"	Br	"	"	"
7	"	"	"	F	H	"	H	"
8	"	"	"	H	F	"	"	"
9	"	"	"	"	H	F	"	"
10	"	"	"	"	"	H	F	"
11	"	"	"	Cl	"	"	H	"
12	"	"	"	H	Cl	"	"	"
13	"	"	"	"	H	Cl	"	"
14	"	"	"	"	"	H	Cl	"
15	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	"	H	"
16	"	"	"	H	OCH <sub>3</sub>	"	"	"
17	"	"	"	"	H	OCH <sub>3</sub>	"	"
18	"	"	"	"	"	H	OCH <sub>3</sub>	"
19	"	"	"	CN	"	"	H	"
20	"	"	"	H	CN	"	"	"
21	"	"	"	"	H	CN	"	"
22	"	"	"	"	"	H	CN	"
23	"	"	"	"	NO <sub>2</sub>	"	H	"
24	"	"	"	"	H	NO <sub>2</sub>	"	"
25	"	"	"	"	"	H	NO <sub>2</sub>	"
26	Ph	"	"	"	"	"	H	"
27	"	"	"	Br	"	"	"	"
28	"	"	"	H	Br	"	"	"
29	"	"	"	"	H	Br	"	"
30	"	"	"	"	"	H	Br	"
31	"	"	"	"	Br	"	"	"
32	"	"	"	F	H	"	H	"
33	"	"	"	H	F	"	"	"
34	"	"	"	"	H	F	"	"
35	"	"	"	"	"	H	F	"

表-1(つづき)

No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
36	Ph	C=O	1	Cl	H	H	H	1
37	"	"	"	H	Cl	"	"	"
38	"	"	"	"	H	Cl	"	"
39	"	"	"	"	"	H	Cl	"
40	"	"	"	OCH3	"	"	H	"
41	"	"	"	H	OCH3	"	"	"
42	"	"	"	"	H	OCH3	"	"
43	"	"	"	"	"	H	OCH3	"
44	"	"	"	CN	"	"	H	"
45	"	"	"	H	CN	"	"	"
46	"	"	"	"	H	CN	"	"
47	"	"	"	"	"	H	CN	"
48	"	"	"	"	NO2	"	H	"
49	"	"	"	"	H	NO2	"	"
50	"	"	"	"	"	H	NO2	"
51	p-Cl-Ph	"	"	"	"	"	H	"
52	"	"	"	"	Br	"	"	"
53	"	"	"	"	H	Br	"	"
54	"	"	"	"	"	H	Br	"
55	"	"	"	"	Br	"	"	"
56	"	"	"	"	F	"	H	"
57	"	"	"	"	H	"	F	"
58	"	"	"	"	"	Cl	H	"
59	"	"	"	"	Cl	H	"	"
60	"	"	"	"	H	OCH3	"	"
61	"	"	"	"	"	CN	"	"
62	"	"	"	"	NO2	H	"	"
63	"	"	"	"	H	"	NO2	"
64	p-H3CO-Ph	"	"	"	"	"	H	"
65	"	"	"	"	Br	"	"	"
66	"	"	"	"	H	Br	"	"
67	"	"	"	"	"	H	Br	"
68	"	"	"	"	Br	"	"	"
69	"	"	"	"	F	"	H	"
70	"	"	"	"	H	"	F	"

表-1(つづき)

No.	X	Q	n	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	m
71	p-H <sub>3</sub> CO-Ph	C=O	1	H	H	Cl	H	1
72	"	"	"	"	Cl	H	"	"
73	"	"	"	"	H	OCH <sub>3</sub>	"	"
74	"	"	"	"	"	CN	"	"
75	"	"	"	"	NO <sub>2</sub>	H	"	"
76	"	"	"	"	H	"	NO <sub>2</sub>	"
77	p-F-Ph	CHOH	"	"	"	"	H	"
78	"	"	"	"	Br	"	"	"
79	"	"	"	"	H	Br	"	"
80	"	"	"	"	"	H	Br	"
81	p-F-Ph	CHOH	1	H	Br	H	Br	1
82	"	"	"	"	F	"	H	"
83	"	"	"	"	H	"	F	"
84	"	"	"	"	"	Cl	H	"
85	"	"	"	"	Cl	H	"	"
86	"	"	"	"	H	OCH <sub>3</sub>	"	"
87	"	"	"	"	"	CN	"	"
88	"	"	"	"	NO <sub>2</sub>	H	"	"
89	"	"	"	"	H	"	NO <sub>2</sub>	"
90	"	C=NOH	"	"	"	"	H	"
91	"	"	"	"	Br	"	"	"
92	"	"	"	"	H	Br	"	"
93	"	"	"	"	"	H	Br	"
94	"	"	"	"	Br	"	"	"
95	"	"	"	H	F	"	H	"
96	"	"	"	"	H	"	F	"
97	"	"	"	"	"	Cl	H	"
98	"	"	"	"	Cl	H	"	"
99	"	"	"	"	H	OCH <sub>3</sub>	"	"
100	"	"	"	"	"	CN	"	"
101	"	"	"	"	NO <sub>2</sub>	H	"	"
102	"	"	"	"	H	"	NO <sub>2</sub>	"
103	p-F-Ph	CHOAc	"	"	"	"	H	"
104	"	"	"	"	Br	"	"	"
105	"	"	"	"	H	Br	"	"

表-1(つづき)

No.	X	Q	n	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	m
106	p-F-Ph	CHOAc	1	H	H	H	Br	1
107	"	"	"	"	Br	"	"	"
108	"	"	"	"	F	"	H	"
109	"	"	"	"	H	"	F	"
110	"	"	"	"	"	Cl	H	"
111	"	"	"	"	Cl	H	"	"
112	"	"	"	"	H	OCH <sub>3</sub>	"	"
113	"	"	"	"	"	CN	"	"
114	"	"	"	"	NO <sub>2</sub>	H	"	"
115	"	"	"	"	H	"	NO <sub>2</sub>	"
116	o,p-diF-Ph	C=NOH	"	"	"	"	H	"
117	"	"	"	"	Br	"	"	"
118	"	"	"	"	H	Br	"	"
119	"	"	"	"	"	H	Br	"
120	"	"	"	"	Br	"	"	"
121	o,p-diF-Ph	C=NOH	1	H	F	H	H	1
122	"	"	"	"	H	"	F	"
123	"	"	"	"	"	Cl	H	"
124	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	"
125	"	"	"	"	"	CN	"	"
126	t-Bu	C=O	"	"	"	H	"	"
127	"	"	"	"	Br	"	"	"
128	"	"	"	"	H	Br	"	"
129	"	"	"	"	"	H	Br	"
130	"	"	"	"	Br	"	"	"
131	"	"	"	"	F	"	H	"
132	"	"	"	"	H	"	F	"
133	"	"	"	"	"	Cl	H	"
134	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	"
135	"	"	"	"	"	CN	"	"
136	o-H <sub>3</sub> CO-Ph	CH <sub>2</sub>	0	"	"	H	"	"
137	"	"	"	"	Br	"	"	"
138	"	"	"	"	H	Br	"	"
139	"	"	"	"	"	H	Br	"
140	"	"	"	"	Br	"	"	"

表-1(つづき)

No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
141	o-H <sub>3</sub> CO-Ph	CH <sub>2</sub>	0	H	F	H	H	1
142	"	"	"	"	H	"	F	"
143	"	"	"	"	"	Cl	H	"
144	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	"
145	"	"	"	"	"	CN	"	"
146	"	"	1	"	"	H	"	"
147	"	"	"	"	Br	"	"	"
148	"	"	"	"	H	Br	"	"
149	"	"	"	"	"	H	Br	"
150	"	"	"	"	Br	"	"	"
151	"	"	"	"	F	"	H	"
152	"	"	"	"	H	"	F	"
153	"	"	"	"	"	Cl	H	"
154	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	"
155	"	"	"	"	"	CN	"	"
156	Ph	C=O	2	"	"	H	"	"
157	"	"	"	"	Br	"	"	"
158	"	"	"	"	H	Br	"	"
159	"	"	"	"	"	H	Br	"
160	"	"	"	"	Br	"	"	"
161	Ph	C=O	2	H	F	H	H	1
162	"	"	"	"	H	"	F	"
163	"	"	"	"	"	Cl	H	"
164	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	"
165	"	"	"	"	"	CN	"	"
166	p-F-Ph	"	3	"	"	H	"	"
167	"	"	"	"	Br	"	"	"
168	"	"	"	"	H	Br	"	"
169	"	"	"	"	"	H	Br	"
170	"	"	"	"	Br	"	"	"
171	"	"	"	"	F	"	H	"
172	"	"	"	"	H	"	F	"
173	"	"	"	"	"	Cl	H	"
174	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	"
175	"	"	"	"	"	CN	"	"

表-1(つづき)

No.	X	Q	n	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	m
176	Ph	CH <sub>2</sub>	0	H	H	H	H	1
177	"	"	"	"	Br	"	"	"
178	"	"	"	"	H	Br	"	"
179	"	"	"	"	"	H	Br	"
180	"	"	"	"	Br	"	"	"
181	"	"	"	"	F	"	H	"
182	"	"	"	"	H	"	F	"
183	"	"	"	"	"	Cl	H	"
184	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	"
185	"	"	"	"	"	CN	"	"
186	p-F-Ph	"	"	"	"	H	"	"
187	"	"	"	"	Br	"	"	"
188	"	"	"	"	H	Br	"	"
189	"	"	"	"	"	H	Br	"
190	"	"	"	"	Br	"	"	"
191	"	"	"	"	F	"	H	"
192	"	"	"	"	H	"	F	"
193	"	"	"	"	"	Cl	H	"
194	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	"
195	"	"	"	"	"	CN	"	"
196	"	"	1	"	"	H	"	"
197	"	"	"	"	Br	"	"	"
198	"	"	"	"	H	Br	"	"
199	"	"	"	"	"	H	Br	"
200	"	"	"	"	Br	"	"	"
201	p-F-Ph	"	1	H	F	H	H	"
202	"	"	"	"	H	"	F	"
203	"	"	"	"	"	Cl	H	"
204	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	"
205	"	"	"	"	"	CN	"	"
206	p-F-Ph	O	2	"	"	H	"	"
207	"	"	"	"	Br	"	"	"
208	"	"	"	"	H	Br	"	"
209	"	"	"	"	"	H	Br	"
210	"	"	"	"	Br	"	"	"



表-1(つづき)

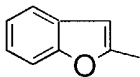
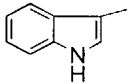
No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
211	p-F-Ph	O	2	H	F	H	H	1
212	"	"	"	"	H	"	F	"
213	"	"	"	"	"	Cl	H	"
214	"	"	"	"	"	OCH3	"	"
215	"	"	"	"	"	CN	"	"
216	"	"	3	"	"	H	"	"
217	"	"	"	"	Br	"	"	"
218	"	"	"	"	H	Br	"	"
219	"	"	"	"	"	H	Br	"
220	"	"	"	"	Br	"	"	"
221	"	"	"	"	F	"	H	"
222	"	"	"	"	H	"	F	"
223	"	"	"	"	"	Cl	H	"
224	"	"	"	"	"	OCH3	"	"
225	"	"	"	"	"	CN	"	"
226	"	"	4	"	"	H	"	"
227	"	"	"	"	Br	"	"	"
228	"	"	"	"	H	Br	"	"
229	"	"	"	"	"	H	Br	"
230	"	"	"	"	Br	"	"	"
231	"	"	"	"	F	"	H	"
232	"	"	"	"	H	"	F	"
233	"	"	"	"	"	Cl	H	"
234	"	"	"	"	"	OCH3	"	"
235	"	"	"	"	"	CN	"	"
236		CH2	0	"	"	H	"	"
237	"	"	"	"	"	Br	"	"
238	"	"	"	"	"	H	F	"
239	"	"	"	"	"	OCH3	H	"
240	"	"	"	"	"	CN	"	"
241		"	1	H	H	H	H	1
242	"	"	"	"	"	Br	"	"
243	"	"	"	"	"	H	F	"
244	"	"	"	"	"	OCH3	H	"
245	"	"	"	"	"	CN	"	"

表-1(つづき)

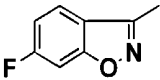
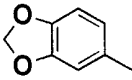
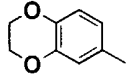
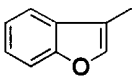
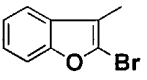
No.	X	Q	n	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	m
246		CH <sub>2</sub>	0	H	H	H	H	1
247	//	//	//	//	//	Br	//	//
248	//	//	//	//	//	H	F	//
249	//	//	//	//	//	OCH <sub>3</sub>	H	//
250	//	//	//	//	//	CN	//	//
251		C=O	1	//	//	H	//	//
252	//	//	//	//	//	Br	//	//
253	//	//	//	//	//	H	F	//
254	//	//	//	//	//	OCH <sub>3</sub>	H	//
255	//	//	//	//	//	CN	//	//
256		//	//	//	//	H	//	//
257	//	//	//	//	//	Br	//	//
258	//	//	//	//	//	H	F	//
259	//	//	//	//	//	OCH <sub>3</sub>	H	//
260	//	//	//	//	//	CN	//	//
261		CH <sub>2</sub>	0	//	//	H	//	//
262	//	//	//	//	//	Br	//	//
263	//	//	//	//	//	H	F	//
264	//	//	//	//	//	OCH <sub>3</sub>	H	//
265	//	//	//	//	//	CN	//	//
266		//	//	//	//	H	//	//
267	//	//	//	//	//	Br	//	//
268	//	//	//	//	//	H	F	//
269	//	//	//	//	//	OCH <sub>3</sub>	H	//
270	//	//	//	//	//	CN	//	//

表-1(つづき)

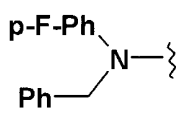
No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
271	p-F-Ph-NH	C=O	1	H	H	H	H	1
272	"	"	"	H	H	Br	H	"
273	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
274	"	"	2	H	H	H	H	"
275	"	CH <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	"
276	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
277	"	C=O	"	H	H	H	F	"
278	(Ph) <sub>2</sub> N	"	"	H	H	H	H	"
279	"	"	"	H	H	Br	H	"
280	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
281	"	"	2	H	H	H	H	"
282	"	CHOH	1	H	H	H	H	"
283	"	C=O	"	H	H	H	F	"
284	Ph-N(CH <sub>3</sub> )	"	"	H	H	H	H	"
285	"	"	"	H	H	Br	H	"
286	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
287	"	"	2	H	H	H	H	"
288	"	CHOH	1	H	H	H	H	"
289	"	C=O	"	H	H	H	F	"
290	p-F-PhN(CH <sub>3</sub> )	"	"	H	H	H	H	"
291	"	"	"	H	H	Br	H	"
292	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
293	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
294	"	C=O	"	H	H	H	F	"
295	"	CH <sub>2</sub>	"	H	H	H	H	"
296		C=O	"	H	H	H	H	"
297	"	"	"	H	H	Br	H	"
298	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
299	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
300	"	C=O	"	H	H	H	F	"
301	"	CH <sub>2</sub>	"	H	H	H	H	"
302	(p-CH <sub>3</sub> O-Ph)NH	C=O	"	H	H	H	H	"
303	"	"	"	H	H	Br	H	"
304	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
305	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
306	"	C=O	"	H	H	H	F	"
307	"	CH <sub>2</sub>	"	H	H	H	H	"
308	(m-CH <sub>3</sub> O-Ph)NH	C=O	"	H	H	H	H	"
309	"	"	"	H	H	Br	H	"
310	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"

表-1(つづき)

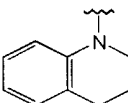
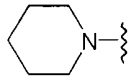
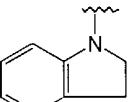
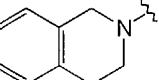
No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
311	(m-CH <sub>3</sub> O-Ph)NH	CHOH	1	H	H	H	H	1
312	"	C=O	"	H	H	H	F	"
313	"	CH <sub>2</sub>	"	H	H	H	H	"
314	(o-CH <sub>3</sub> O-Ph)NH	C=O	"	H	H	H	H	"
315	"	"	"	H	H	Br	H	"
316	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
317	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
318	"	C=O	"	H	H	H	F	"
319	"	CH <sub>2</sub>	"	H	H	H	H	"
320		C=O	1	H	H	H	H	"
321	"	"	"	H	H	Br	H	"
322	"	"	"	H	H	H	F	"
323	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
324	"	C=O	2	H	H	H	H	1
325	"	CH <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	"
326	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
327	"	C=O	"	H	H	H	F	"
328		"	1	H	H	H	H	"
329	"	"	"	H	H	Br	H	"
330	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
331	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
332	"	C=O	"	H	H	H	F	"
333		"	"	H	H	H	H	"
334	"	"	"	H	H	Br	H	"
335	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
336	"	"	"	H	H	H	F	"
337	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
338	"	CH <sub>2</sub>	"	H	H	H	H	"
339		C=O	"	H	H	H	H	"
340	"	"	"	H	H	Br	H	"
341	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
342	"	"	"	H	H	H	F	"
343	"	CHOH	"	H	H	H	H	"

表-1(つづき)

No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
344	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C=O	1	H	H	H	H	1
345	"	"	"	H	H	Br	H	"
346	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
347	"	"	"	H	H	H	F	"
348	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
349	Ph-CH <sub>2</sub> -	C=O	"	H	H	H	H	"
350	"	"	"	H	H	Br	H	"
351	"	"	"	H	H	H	F	"
352	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
353	"	"	"	H	H	CN	H	"
354	"	"	2	H	H	H	H	"
355	"	"	"	H	H	Br	H	"
356	"	"	1	H	H	H	F	"
357	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
358	p-F-PhC(=CH <sub>2</sub> )-	CH <sub>2</sub>	0	H	H	H	H	"
359	"	C=O	1	H	H	H	H	"
360	"	"	"	H	H	Br	H	"
361	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
362	"	"	"	H	H	H	F	"
363	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
364	Ph-CH=CH-	CH <sub>2</sub>	0	H	H	H	H	"
365	"	C=O	1	H	H	H	H	"
366	"	"	"	H	H	Br	H	"
367	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
368	"	"	"	H	H	H	F	"
369	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
370	Ph-C≡C-	CH <sub>2</sub>	0	H	H	H	H	"
371	"	C=O	1	H	H	H	H	"
372	"	"	"	H	H	Br	H	"
373	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
374	"	"	"	H	H	H	F	"
375	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
376	o-H <sub>3</sub> CO-Ph	C=O	"	H	H	H	H	1
377	"	"	"	H	H	Br	H	"
378	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
379	"	"	"	H	H	H	F	"
380	"	CHOH	"	H	H	H	H	"

表-1(つづき)

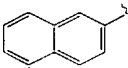
No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
381	m-H <sub>3</sub> CO-Ph	C=O	1	H	H	H	H	1
382	"	"	"	H	H	Br	H	"
383	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
384	"	"	"	H	H	H	F	"
385	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
386	o-CH <sub>3</sub> -Ph	C=O	"	H	H	H	H	"
387	"	"	"	H	H	Br	H	"
388	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
389	"	"	"	H	H	H	F	"
390	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
391	m-CH <sub>3</sub> -Ph	C=O	"	H	H	H	H	"
392	"	"	"	H	H	Br	H	"
393	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
394	"	"	"	H	H	H	F	"
395	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
396	p-CH <sub>3</sub> -Ph	C=O	"	H	H	H	H	"
397	"	"	"	H	H	Br	H	"
398	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
399	"	"	"	H	H	H	F	"
400	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
401	o,m-diF-Ph	C=O	"	H	H	H	H	"
402	"	"	"	H	H	Br	H	"
403	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
404	"	"	"	H	H	H	F	"
405	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
406	m-Cl-Ph	C=O	"	H	H	H	H	"
407	"	"	"	H	H	Br	H	"
408	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
409	"	"	"	H	H	H	F	"
410	"	CHOH	"	H	H	H	H	"
411		C=O	"	H	H	H	H	"
412	"	"	"	H	H	Br	H	"
413	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
414	"	"	"	H	H	H	F	"
415	"	CHOH	"	H	H	H	H	"

表-1(つづき)

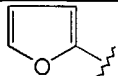
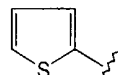
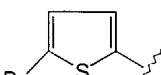
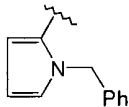
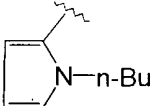
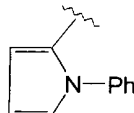
No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
416		C=O	1	H	H	H	H	1
417	//	//	//	H	H	Br	H	//
418	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
419	//	//	//	H	H	H	F	//
420	//	CHOH	//	H	H	H	H	//
421		C=O	//	H	H	H	H	//
422	//	//	//	H	H	Br	H	//
423	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
424	//	//	//	H	H	H	F	//
425	//	CHOH	//	H	H	H	H	//
426		C=O	//	H	H	H	H	//
427	//	//	//	H	H	Br	H	//
428	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
429	//	//	//	H	H	H	F	//
430	//	CHOH	//	H	H	H	H	//
431		C=O	//	H	H	H	H	//
432	//	//	//	H	H	Br	H	//
433	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
434	//	//	//	H	H	H	F	//
435	//	CHOH	//	H	H	H	H	//
436		C=O	//	H	H	H	H	//
437	//	//	//	H	H	Br	H	//
438	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
439	//	//	//	H	H	H	F	//
440	//	CHOH	//	H	H	H	H	//
441		C=O	1	H	H	H	H	//
442	//	//	//	H	H	Br	H	//
443	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
444	//	//	//	H	H	H	F	//
445	//	CHOH	//	H	H	H	H	//

表-1(つづき)


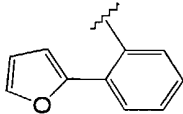
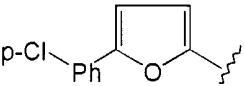
No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
446		C=O	1	H	H	H	H	1
447	"	"	"	H	H	Br	H	"
448	"	"	"	H	H	H	F	"
449	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
450	"	"	"	H	H	CN	H	"
451	"	CHOH	1	H	H	H	H	"
452	"	"	"	H	H	Br	H	"
453	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
454	"	C(=NOH)	"	H	H	H	H	"
455	"	"	"	H	H	Br	H	"
456	2-Ph-Ph	CH <sub>2</sub>	0	H	H	H	H	"
457	"	"	"	H	H	Br	H	"
458	"	"	"	H	H	H	F	"
459	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
460	"	"	"	H	H	CN	H	"
461		CH <sub>2</sub>	0	H	H	H	H	1
462	"	"	"	H	H	Br	H	"
463	"	"	"	H	H	H	F	"
464	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
465	"	"	"	H	H	CN	H	"
466	(2-Ph-CO)Ph	"	"	H	H	H	H	"
467	"	"	"	H	H	Br	H	"
468	"	"	"	H	H	H	F	"
469	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
470	"	"	"	H	H	CN	H	"
471		CH <sub>2</sub>	0	H	H	H	H	"
472	"	"	"	H	H	Br	H	"
473	"	"	"	H	H	H	F	"
474	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
475	"	"	"	H	H	CN	H	"



表-1(つづき)

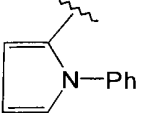
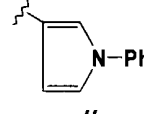
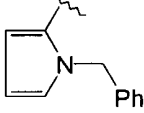
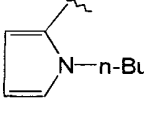
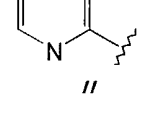
No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
476		CH <sub>2</sub>	0	H	H	H	H	//
477	//	//	//	H	H	Br	H	//
478	//	//	//	H	H	H	F	//
479	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
480	//	//	//	H	H	CN	H	//
481		//	//	H	H	H	H	//
482	//	//	//	H	H	Br	H	//
483	//	//	//	H	H	H	F	//
484	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
485	//	//	//	H	H	CN	H	//
486		//	//	H	H	H	H	//
487	//	//	//	H	H	Br	H	//
488	//	//	//	H	H	H	F	//
489	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
490	//	//	//	H	H	CN	H	//
491		//	//	H	H	H	H	//
492	//	//	//	H	H	Br	H	//
493	//	//	//	H	H	H	F	//
494	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
495	//	//	//	H	H	CN	H	//
496		//	//	H	H	H	H	//
497	//	//	//	H	H	Br	H	//
498	//	//	//	H	H	H	F	//
499	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
500	//	//	//	H	H	CN	H	//
501	2-(n-Pr)O-Ph	//	1	H	H	H	H	//
502	//	//	//	H	H	Br	H	//
503	//	//	//	H	H	H	F	//
504	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
505	//	//	//	H	H	CN	H	//

表-1(つづき)

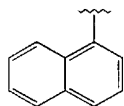
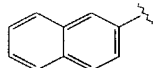
No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
506	2-Ph-CH <sub>2</sub> O-Ph	CH <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	1
507	"	"	"	H	H	Br	H	"
508	"	"	"	H	H	H	F	"
509	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
510	"	"	"	H	H	CN	H	"
511	2-Ph-Ph	"	"	H	H	H	H	"
512	"	"	"	H	H	Br	H	"
513	"	"	"	H	H	H	F	"
514	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
515	"	"	"	H	H	CN	H	"
516	2-Ph-EtO-Ph	"	"	H	H	H	H	"
517	"	"	"	H	H	Br	H	"
518	"	"	"	H	H	H	F	"
519	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
520	"	"	"	H	H	CN	H	"
521	o-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	1
522	"	"	"	H	H	Br	H	"
523	"	"	"	H	H	H	H	"
524	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
525	"	"	"	H	H	CN	H	"
526		CH <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	1
527	"	"	"	H	H	Br	H	"
528	"	"	"	H	H	H	F	"
529	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
530	"	"	"	H	H	CN	H	"
531		"	"	H	H	H	H	"
532	"	"	"	H	H	Br	H	"
533	"	"	"	H	H	H	F	"
534	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
535	"	"	"	H	H	CN	H	"
536	m-CH <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	1
537	"	"	"	H	H	Br	H	"
538	"	"	"	H	H	H	F	"
539	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
540	"	"	"	H	H	CN	H	"

表-1(つづき)

No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
541	m-F-Ph	CH <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	1
542	"	"	"	H	H	Br	H	"
543	"	"	"	H	H	H	F	"
544	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
545	"	"	"	H	H	CN	H	"
546	p-CH <sub>3</sub> O-Ph	"	"	H	H	H	H	"
547	"	"	"	H	H	Br	H	"
548	"	"	"	H	H	H	F	"
549	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
550	"	"	"	H	H	CN	H	"
551	m-CH <sub>3</sub> O-Ph	"	"	H	H	H	H	"
552	"	"	"	H	H	Br	H	"
553	"	"	"	H	H	H	F	"
554	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
555	"	"	"	H	H	CN	H	"
556	o-NO <sub>2</sub> -Ph	"	"	H	H	H	H	"
557	"	"	"	H	H	Br	H	"
558	"	"	"	H	H	H	F	"
559	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
560	"	"	"	H	H	CN	H	"
561	o-NH <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	1
562	"	"	"	H	H	Br	H	"
563	"	"	"	H	H	H	F	"
564	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
565	"	"	"	H	H	CN	H	"
566	o-CH <sub>3</sub> CONH-Ph	"	"	H	H	H	H	"
567	"	"	"	H	H	Br	H	"
568	"	"	"	H	H	H	F	"
569	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
570	"	"	"	H	H	CN	H	"
571	o-CH <sub>3</sub> NH-Ph	"	"	H	H	H	H	"
572	"	"	"	H	H	Br	H	"
573	"	"	"	H	H	H	F	"
574	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
575	"	"	"	H	H	CN	H	"

表-1(つづき)

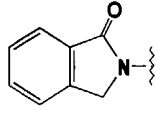
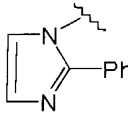
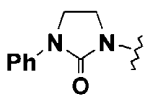
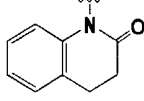
No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
576		CH <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	"
577	"	"	"	H	H	Br	H	"
578	"	"	"	H	H	H	F	"
579	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
580	"	"	"	H	H	CN	H	"
581	"	"	2	H	H	H	H	"
582	"	"	"	H	H	Br	H	"
583	"	"	"	H	H	H	F	"
584	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
585	"	"	"	H	H	CN	H	"
586	"	"	3	H	H	H	H	"
587	"	"	"	H	H	Br	H	"
588	"	"	"	H	H	H	F	"
589	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
590	"	"	"	H	H	CN	H	"
591		CH <sub>2</sub>	1	H	H	H	H	1
592	"	"	"	H	H	Br	H	"
593	"	"	"	H	H	H	F	"
594	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
595	"	"	"	H	H	CN	H	"
596		"	1	H	H	H	H	"
597	"	"	"	H	H	Br	H	"
598	"	"	"	H	H	H	F	"
599	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
600	"	"	"	H	H	CN	H	"
601		CH <sub>2</sub>	2	H	H	H	H	1
602	"	"	"	H	H	Br	H	"
603	"	"	"	H	H	H	F	"
604	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
605	"	"	"	H	H	CN	H	"

表-1(つづき)

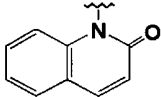
No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
606		//	//	H	H	H	H	//
607	//	//	//	H	H	Br	H	//
608	//	//	//	H	H	H	F	//
609	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
610	//	//	//	H	H	CN	H	//
611	Ph	O	2	H	H	H	H	//
612	//	//	//	H	H	Br	H	//
613	//	//	//	H	H	H	F	//
614	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
615	//	//	//	H	H	CN	H	//
616	o-F-Ph	//	//	H	H	H	H	//
617	//	//	//	H	H	Br	H	//
618	//	//	//	H	H	H	F	//
619	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
620	//	//	//	H	H	CN	H	//
621	m-F-Ph	//	//	H	H	H	H	//
622	//	//	//	H	H	Br	H	//
623	//	//	//	H	H	H	F	//
624	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
625	//	//	//	H	H	CN	H	//
626	p-Cl-Ph	//	//	H	H	H	H	//
627	//	//	//	H	H	Br	H	//
628	//	//	//	H	H	H	F	//
629	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
630	//	//	//	H	H	CN	H	//
631	o-CH <sub>3</sub> O-Ph	//	//	H	H	H	H	//
632	//	//	//	H	H	Br	H	//
633	//	//	//	H	H	H	F	//
634	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
635	//	//	//	H	H	CN	H	//
636	m-CH <sub>3</sub> O-Ph	//	//	H	H	H	H	//
637	//	//	//	H	H	Br	H	//
638	//	//	//	H	H	H	F	//
639	//	//	//	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	//
640	//	//	//	H	H	CN	H	//

表-1(つづき)

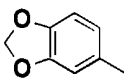
No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
641	p-CH <sub>3</sub> O-Ph	O	2	H	H	H	H	1
642	"	"	"	H	H	Br	H	"
643	"	"	"	H	H	H	F	"
644	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
645	"	"	"	H	H	CN	H	"
646	o-CH <sub>3</sub> -Ph	O	2	H	H	H	H	1
647	"	"	"	H	H	Br	H	"
648	"	"	"	H	H	H	F	"
649	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
650	"	"	"	H	H	CN	H	"
651	m-CH <sub>3</sub> -Ph	"	"	H	H	H	H	"
652	"	"	"	H	H	Br	H	"
653	"	"	"	H	H	H	F	"
654	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
655	"	"	"	H	H	CN	H	"
656	p-CH <sub>3</sub> -Ph	"	"	H	H	H	H	"
657	"	"	"	H	H	Br	H	"
658	"	"	"	H	H	H	F	"
659	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
660	"	"	"	H	H	CN	H	"
661	p-CF <sub>3</sub> -Ph	"	"	H	H	H	H	"
662	"	"	"	H	H	Br	H	"
663	"	"	"	H	H	H	F	"
664	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
665	"	"	"	H	H	CN	H	"
666	p-CF <sub>3</sub> O-Ph	"	"	H	H	H	H	"
667	"	"	"	H	H	Br	H	"
668	"	"	"	H	H	H	F	"
669	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
670	"	"	"	H	H	CN	H	"
671		"	"	H	H	H	H	"
672	"	"	"	H	H	Br	H	"
673	"	"	"	H	H	H	F	"
674	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
675	"	"	"	H	H	CN	H	"

表-1(つづき)

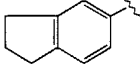
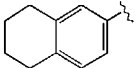
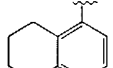
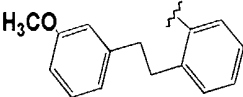
No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
676		O	2	H	H	H	H	1
677	"	"	"	H	H	Br	H	"
678	"	"	"	H	H	H	F	"
679	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
680	"	"	"	H	H	CN	H	"
681		O	2	H	H	H	H	1
682	"	"	"	H	H	Br	H	"
683	"	"	"	H	H	H	F	"
684	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
685	"	"	"	H	H	CN	H	"
686		"	"	H	H	H	H	"
687	"	"	"	H	H	Br	H	"
688	"	"	"	H	H	H	F	"
689	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
690	"	"	"	H	H	CN	H	"
691	(2-PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )Ph	"	3	H	H	H	H	"
692	"	"	"	H	H	Br	H	"
693	"	"	"	H	H	H	F	"
694	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
695	"	"	"	H	H	CN	H	"
696	2-PhCH <sub>2</sub> -Ph	"	"	H	H	H	H	"
697	"	"	"	H	H	Br	H	"
698	"	"	"	H	H	H	F	"
699	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
700	"	"	"	H	H	CN	H	"
701		"	"	H	H	H	H	"
702	"	"	"	H	H	Br	H	"
703	"	"	"	H	H	H	F	"
704	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
705	"	"	"	H	H	CN	H	"

表-1(つづき)

No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
706	p-F-Ph	S	2	H	H	H	H	"
707	"	"	"	H	H	Br	H	"
708	"	"	"	H	H	H	F	"
709	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
710	"	"	"	H	H	CN	H	"
711	"	"	3	H	H	H	H	"
712	"	"	"	H	H	Br	H	"
713	"	"	"	H	H	H	F	"
714	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
715	"	"	"	H	H	CN	H	"
716	o-F-Ph	"	2	H	H	H	H	"
717	"	"	"	H	H	Br	H	"
718	"	"	"	H	H	H	F	"
719	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
720	"	"	"	H	H	CN	H	"
721	m-F-Ph	"	"	H	H	H	H	"
722	"	"	"	H	H	Br	H	"
723	"	"	"	H	H	H	F	"
724	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
725	"	"	"	H	H	CN	H	"
726	Ph	"	"	H	H	H	H	"
727	"	"	"	H	H	Br	H	"
728	"	"	"	H	H	H	F	"
729	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
730	"	"	"	H	H	CN	H	"
731	o-CH <sub>3</sub> O-Ph	S	2	H	H	H	H	1
732	"	"	"	H	H	Br	H	"
733	"	"	"	H	H	H	F	"
734	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
735	"	"	"	H	H	CN	H	"
736	m-CH <sub>3</sub> O-Ph	"	"	H	H	H	H	"
737	"	"	"	H	H	Br	H	"
738	"	"	"	H	H	H	F	"
739	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
740	"	"	"	H	H	CN	H	"



表-1(つづき)

No.	X	Q	n	R3	R4	R5	R6	m
741	4-F-Ph	C=NOCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	H	1
742	"	"	"	H	H	Br	H	"
743	"	"	"	H	H	H	F	"
744	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
745	"	"	"	H	H	CN	H	"
746	4-F-Ph	C=NNH(COOCH <sub>3</sub> )	1	H	H	H	H	1
747	"	"	"	H	H	Br	H	"
748	"	"	"	H	H	H	F	"
749	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
750	"	"	"	H	H	CN	H	"
751	"	C=NNH(COCH <sub>3</sub> )	"	H	H	H	H	1
752	"	"	"	H	H	Br	H	"
753	"	"	"	H	H	H	F	"
754	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
755	"	"	"	H	H	CN	H	"
756	"	C=NOCH <sub>2</sub> Ph	"	H	H	H	H	"
757	"	"	"	H	H	Br	H	"
758	"	"	"	H	H	H	F	"
759	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
760	"	"	"	H	H	CN	H	"
761	"	C=O	"	H	H	H	H	2
762	"	"	"	Br	H	H	H	"
763	"	"	"	H	Br	H	H	"
764	"	"	"	H	H	Br	H	"
765	"	"	"	H	H	H	Br	"
766	"	"	"	H	Br	H	Br	"
767	"	"	"	H	F	H	H	"
768	"	"	"	H	H	F	H	"
769	"	"	"	H	H	H	F	"
770	"	"	"	H	H	Cl	H	"
771	"	"	"	H	Cl	H	H	"
772	"	"	"	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	"
773	"	"	"	H	H	CN	H	"
774	"	"	"	H	NO <sub>2</sub>	H	H	"
775	"	"	"	H	H	H	NO <sub>2</sub>	"

表-2

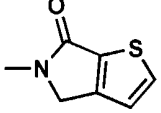
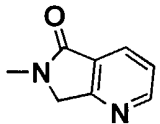
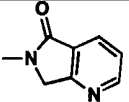
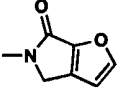
No.	X	Q	n	B
776	p-F-Ph	C=O	1	
777	"	"	2	"
778	"	"	3	"
779	"	"	4	"
780	"	CHOH	1	"
781	"	C=NOH	"	"
782	"	CHOAc	"	"
783	"	CH <sub>2</sub>	"	"
784	Ph	C=O	"	"
785	"	CHOH	"	"
786	"	C=NOH	"	"
787	"	CHOAc	"	"
788	"	CH <sub>2</sub>	"	"
789	p-Cl-Ph	C=O	"	"
790	"	CHOH	"	"
791	"	C=NOH	"	"
792	p-OCH <sub>3</sub> -Ph	C=O	"	"
793	"	CHOH	"	"
794	"	C=NOH	"	"
795	t-Bu	C=O	"	"
796	p-F-Ph	C=O	1	
797	"	"	2	"
798	"	"	3	"
799	"	"	4	"
800	"	CHOH	1	"
801	"	C=NOH	"	"
802	"	CHOAc	"	"
803	"	CH <sub>2</sub>	"	"
804	Ph	C=O	"	"
805	"	CHOH	"	"
806	"	C=NOH	"	"
807	"	CHOAc	"	"
808	"	CH <sub>2</sub>	"	"
809	p-Cl-Ph	C=O	"	"
810	"	CHOH	"	"

表-2(つづき)

No.	X	Q	n	R3
811	p-Cl-Ph	C=NOH	1	
812	p-OCH <sub>3</sub> -Ph	C=O	//	//
813	//	CHOH	//	//
814	//	C=NOH	//	//
815	t-Bu	C=O	//	//
816	p-F-Ph	C=O	0	
817	//	//	1	//
818	//	//	2	//
819	//	//	3	//
820	//	CHOH	1	//
821	//	C=NOH	//	//
822	//	CHOAc	//	//
823	//	CH <sub>2</sub>	//	//
824	Ph	C=O	//	//
825	//	CHOH	//	//
826	//	C=NOH	//	//
827	//	CHOAc	//	//
828	//	CH <sub>2</sub>	//	//
829	p-Cl-Ph	C=O	//	//
830	//	CHOH	//	//
831	//	C=NOH	//	//
832	p-OCH <sub>3</sub> -Ph	C=O	//	//
833	//	CHOH	//	//
834	//	C=NOH	//	//
835	t-Bu	C=O	//	//

式 (I) で示される本発明の化合物の製造方法は特に限定されないが、例えば、下記の方法のいずれかの方法に従って製造することができる。また、本明細書の

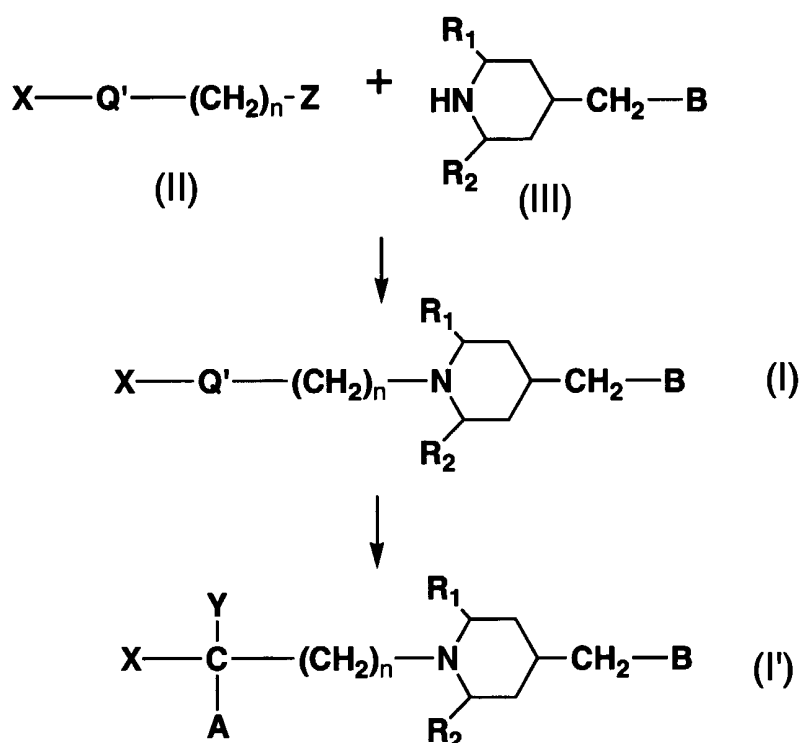
5 実施例には、本発明の化合物のうちの好ましい化合物について、より具体的に製造方法が示されている。当業者は、以下の一般的説明及び実施例の具体的説明を

参照し、必要に応じて出発原料、反応条件、反応試薬などを適宜修飾ないし改変することにより、式 (I) に包含される本発明の化合物をいずれも製造することができる。

5

## 製造方法

スキーム A :



式 (II) の化合物 (式中、Z は塩素原子、臭素原子、若しくはヨウ素原子のようなハロゲン原子、又はトシラート若しくはメシラート等を示し、Q' は  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、又は  $-\text{S}-$  を示し、X は上記と同義である) を式 (III) (R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、B は上記と同義である) で示される求核性アミノ誘導体と反応させて、対応する化合物 (I) を得ることができる。通常この反応はトリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、又は炭酸カリウムのような塩基の存在下にジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、エタノール、又はアセ

15

トニトリルのような極性溶媒中で行えばよい。

Q' が  $-CO-$  の場合、このアミノケト誘導体 (I) を還元することにより、式 (I') において A が水酸基であり Y が水素原子であるヒドロキシ誘導体を得ることができる。一般的には、還元は水素化ホウ素ナトリウムを用い、エタノール、メタノール、又はテトラヒドロフランなどの有機溶媒中で室温下に行うことができる。このアミノケト誘導体 (I) を例えば Y-MgBr のような有機金属試薬と反応させても、式 (I') において A が水酸基の化合物を製造することができる。

アシロキシ及びアルコキシ化合物は、遊離のヒドロキシ誘導体から出発して通常の方法により製造することができる。O-アルキル誘導体は、スルホニルエステル中間体の加溶媒分解により製造すればよい [Advanced Organic Chemistry, J. March, John Wiley & Sons, New York, pp. 264-317, 1985]。カンファースルホネートのようなキラルスルホニルエステル誘導体の加溶媒分解によりキラルエーテルを得ることもできる。Q' が  $-CO-$  の場合のケト誘導体 (I) のオキシムは、Organic Functional Group Preparation Vol. III, S. R. Sandler and W. Karo, Academic Press, London, pp. 430-481, 1989 に記載されているようなオキシム化法により製造することができる。

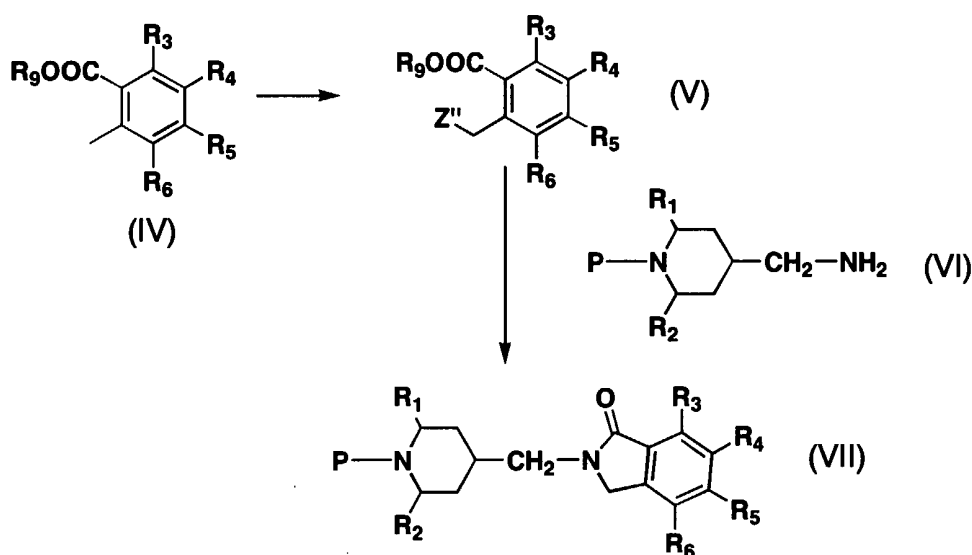
スキーム A に記載の式 (II) において Q' が  $-CH_2-$  又は  $-CO-$  である化合物は、市販のものを用いるか、あるいはアルキル基、又はアルキルケトン基置換体を出発原料としてハロゲン化を行うかあるいはこれに準ずる方法によって得られる。Q' が  $-O-$  又は  $-S-$  である場合は、市販のものを用いるか、あるいはヒドロキシル基、又はチオール基置換体を

出発原料として  $Z(CH_2)_nZ'$  ( $Z, Z'$  はハロゲン原子、又はトシラート若しくはメシラート等を示す) と反応させるか、あるいはこれに準ずる方法により合成することができる。

5 ベンゾイソキサゾリン誘導体及びベンゾイソチオキサゾリン誘導体の合成においては、既知の文献 [H. Uno, M. Kurokawa, K. Natsuka, Y. Yamato and H. Nishimura, Chem. Pharm. Bull., 24(4), pp. 632-643, 1976; H. Uno and M. Kurokawa, Chem. Pharm. Bull., 26(12), pp. 3888-3891, 1978] に記載の方法がその一例として挙げられる。

10

スキーム B :



上記スキーム A に記載の出発原料の化合物 (III) において  $m$  が 1 である化合物は、P. D. Leeson らの方法 (J. Med. Chem., 35, 1954-1968, 1992) に従って、上記スキーム B に示すように製造することができる。すなわち、式 (IV) の化合物 (式中、 $R_9$  はアルキル基を示し、 $R_3, R_4, R_5, R_6$  は上記と同義である) を四塩化炭素のような溶媒中で例えば  $N$ -ブ

15 プロモサクシイミドを用いてハロゲン化し、式 (V) の化合物

20 (式中  $Z''$  はハロゲン原子である) を得たのち、式 (VI) の化

合物と反応させることによって合成できる。

スキーム中に示した化合物の置換基 P は、Protective Groups in Organic Synthesis [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 1991]に記載されているようなアミノ基の保護を示し、該保護基は容易に除去されて式 (III) のピペリジン化合物を与える。

式 (VII) で示される化合物の別の合成法としては文献記載の方法 [I. Takahashi, T. Kawakami, E. Hirano, H. Yokota and H. Kitajima, Synlett, 4, 353-355, 1996; S. M. Allin, C. C. Hodgkinson and N. Taj, Synlett, 8, 781-782, 1996]がある。

尚、上記の方法において出発原料として用いる化合物はラセミ体でも所望の光学活性型でもよく、それらに対応してラセミまたは光学活性化合物を製造することが可能である。また、所望の光学活性体を周知・慣用の方法に従って光学分割により製造することも可能である。塩基性の式 (I) の化合物は、種々の無機及び有機酸との間で酸付加塩、好ましくは薬理的に許容される塩を生成し得る。これらの塩は、式 (I) の塩基性化合物を適当な有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、又は酢酸エチル中で鉱酸または有機酸で処理することにより容易に製造することができる。

上記の式 (I) で表される本発明の化合物は 1 又は 2 以上の不斉炭素を有する場合があり、光学異性体として存在することができる。ラセミ体及び純粋な形態の光学異性体、並びに任意の光学異性体の混合物のいずれも本発明の範囲に含まれる。ラセミ体は当業者に周知の方法により純粋な形態の光学異性体に分離するこ

とが可能である。また、2以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体又はそれらの任意の混合物も本発明の範囲に包含される。上記式(I)で表される本発明の化合物の酸付加塩、好ましくは薬理的に許容され得る酸付加塩、水和物、及び任意の溶媒和物も本発明の範囲の包含される。

本発明の化合物が形成し得る塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩等のアンモニウム塩等を挙げることができる。また本発明の化合物が形成し得る溶媒和物の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル等を挙げることができる。もっとも、塩又は溶媒和物の形態は上記に例示したものに限定されることはない。

本発明の化合物はシグマ結合部位に対して高い親和性を有している（本明細書において、ある化合物について「シグマリガンド」であるという場合には、その化合物が上記の性質を有することを意味している）。従って、本発明の化合物は、ヒトを含む哺乳類、好ましくはヒトにおいて、シグマリガンドの神経調節作用により治療及び／又は予防される各種疾患や症状のための医薬として有用である。そのような疾患としては、例えば、中枢神経系疾患、胃腸疾患、及び心臓血管系疾患を挙げることができる。



中枢神経系疾患としては、例えば、不安、鬱病又は情緒異常症、精神分裂病、麻薬中毒又は麻薬耽溺、疼痛、運動異常、脳血管障害、てんかん、アルツハイマー病を含む痴呆症、パーキンソン症候群、脳腫瘍、及び注意欠陥障害などを挙げることができる。胃腸疾患としては、例えば、過敏性大腸症候群、過敏結腸、痙攣性結腸、粘膜性大腸炎、小腸結腸炎、憩室炎、及び赤痢を挙げることができる。また、心臓血管系疾患としては、例えば、高血圧症、不整脈、及び狭心症を挙げることができる。もっとも、本発明の医薬の適応対象はこれらの具体的疾患及び／又は症状に限定されることはなく、生体内シグマリガン드가関与する各種の疾患及び／又は症状の治療及び／又は予防に適用可能である。

15 本発明の化合物は、優れた抗メタンフェタミン (methamphetamine) 作用を有し、上記の疾患や症状の中でも、特に精神分裂病、麻薬中毒又は麻薬耽溺の治療及び／又は予防用の医薬として有用である。

20 本発明の医薬の有効成分としては、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる1又は2以上の物質を用いることができる。本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口的または非経口的に投与することができる。本発明の医薬としては、上記物質をそのまま患者に投与してもよいが、好ましくは、有効成分と薬理的及び製剤学的に許容しうる添加物とを含む医薬組成物の形態の製剤として投与すべきである。薬理的及び製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング

- 剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、
- 5 顆粒剤、液剤、又はシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、点眼剤、点耳剤、吸入剤、又は坐剤などを挙げることができるが、製剤の形態はこれらに限定されることはない。
- 10 経口投与に適する製剤には、添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピ
- 15 ルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワ
- 20 セリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。注射あるいは点滴用に適する製剤には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶
- 25 解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の製剤用添加物を用いることができる。

本発明の医薬の投与量は、適用すべき疾患の種類、予防又は治療の目的、患者の年齢、体重、症状などの条件に応じて適宜増減すべきであるが、一般的には、成人の一日あたりの投与量は、経口投与において約 0.5 05～500mg 程度である。一般的には、上記の投与量を一日あたり一回から数回に分けて投与することができるが、数日ごとに投与してもよい。

### 実施例

10 以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

また物性値における NMR は核磁気共鳴スペクトルを意味し、数字は通常化学シフトを表示するのに用いられる  $\delta$  (デルタ) 値であり単位は ppm である。内部標準としては TMS (テトラメチルシラン) を用いた。なお、 $\delta$  値の次に表示したカッコ内の表示は s が単一線、d が二重線、t が三重線、q が四重線、m が多重線、br が巾広い吸収ピークを意味し、それに続く数字は水素原子の数である。

20 実施例 1 : 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 1)

a) tert-ブチル 4-アミノメチルピペリジン-1-カルボキシレート 塩酸塩

25 4-アミノメチルピペリジン 5.71g を出発原料として、Synthetic Commun., 22(16), 2357-2360(1992) 記載の方法に従って、tert-ブチル 4-アミノメチルピペリジン-1-カルボキシレートを合成した。この化合物を酢酸エチル 80ml に溶解し、4N 塩酸 - 酢酸エチルを加え攪拌した。析出した固体

をろ取り、表記化合物 10.27g (収率 82%) を得た。

融点 236-240℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.00 (3H, s), 3.92 (2H, br d,  $J=12.6$ ), 2.68 (4H, m), 1.77-1.65 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.02 (2H, m)

5 b) 2-ブロモメチル安息香酸エチルエステル

2-メチル安息香酸エチルエステル (2.00g, 11.9mmol) を四塩化炭素 (60ml) に溶解し、N-ブロモスクシイミド (2.56g, 14.4mmol) 及び触媒量の過酸化ベンゾイルを溶液中に加え、加熱還流する。1時間後反応液を室温まで冷却したのちヘキサン (40ml) を加え不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去することにより表記化合物 3.16g を黄色油状物として得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。

c) tert-ブチル 4-(1-オキシイソインドリン-2-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

15 実施例 1b で得た化合物 3.15g、実施例 1a で得られた化合物 (3.00g, 12.0mmol) をジメチルホルムアミド (30ml) 中に加え、室温下攪拌しながらトリエチルアミン (3.5ml, 25mmol) を加え同温にて17時間攪拌する。反応液中に水を加え、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で抽出する。有機層を10%クエン酸水溶液、水、重曹水、飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去し得られた油状物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) にて精製し表記化合物 1.61g (収率 41%) を黄色油状物として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.4-7.6 (3H, m), 4.41 (2H, s), 4.0-4.2 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 1.5-1.7 (4H, m), 1.45 (9H, s)

d) 2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン塩酸塩

実施例 1c で得た化合物 (1.61g, 4.87mmol) を塩化メチレン (5ml)、エタノール (1ml) 混合溶媒に溶解し室温下 4 規定塩酸酢酸エチル溶媒 (5ml, 20mmol) を加える。同温にて 1 時間攪拌し析出する固体をろ過する。得られた固体を酢酸エチルで洗  
5 浄した後減圧下乾燥し表記化合物 726mg (収率 56%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 8.83 (1H, brs), 8.53 (1H, brs), 7.4-7.7 (4H, m), 4.50 (2H, s), 3.44 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.2-3.3 (2H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.3-  
10 1.5 (2H, m)

e) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 1d で得られた化合物 (518mg, 1.94mmol) 及び 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (358mg, 2.07mmol) をジメチルホルムアミド (12ml) 中に加え室温下攪拌しながらトリエチルアミン (575  $\mu$ l, 4.13mmol) を加える。同温にて 4 時間攪拌した後反応液中に水を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮することによって橙色油状物  
15 0.70g を得る。得られた油状物中にヘキサンを加えることで固化する。これをろ過し減圧下乾燥することによって表記化合物 551mg (収率 77%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.0-8.1 (2H, m), 7.85 (1H,  $d=7.2$ ), 7.4-7.55 (3H, m), 7.12 (2H, t), 4.41 (2H, s), 3.73 (2H, s),  
20 3.51 (2H, d,  $J=7.5$ ), 2.9-3.0 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 1.4-1.9 (5H, m)

f) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 1e で得られた化合物 (550mg, 1.50mmol) をエタノー

- ル (2ml) に溶かし室温下 4 規定塩酸酢酸エチル溶媒 (2ml, 8mmol) を加え同温にて 15 分攪拌する。反応液中に酢酸エチル (10ml) を加え析出する固体をろ過する。得られた固体を酢酸エチルで洗浄した後減圧下乾燥し白色粉末 364mg を得る。これをエタノール-酢酸エチルより再結晶し表記化合物 246mg (収率 41%) を無色固体として得た。融点 182-188°C。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 9.93 (1H, brs), 8.0-8.2 (2H, m), 7.4-7.7 (6H, m), 4.9-5.1 (2H, m), 4.53 (2H, s), 2.9-3.6 (6H, m), 1.6-2.2 (5H, m)

10

実施例 2: 4-ブromo-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 5)

a) 3-ブromo-2-メチル安息香酸 エチルエステル

- 15 2-メチル安息香酸エチルエステル (18.3 mmol) を三塩化アルミ (45.7 mmol) に滴下し、続いて  $\text{Br}_2$  (22.0 mmol) を滴下した。室温で 1 時間攪拌後、反応液に氷、酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

- 20 乾燥剤を濾別後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (Hexane-ether) によって 3 種生成物を分離した。3-ブromo-2-メチル安息香酸エチルエステル (収率 14%)、5-ブromo-2-メチル安息香酸エチルエステル (収率 13%)、3,5-ジブromo-2-メチル安息香酸エチルエステル (収率 10%)。

- 25 3-ブromo-2-メチル安息香酸エチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.37 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

5-ブromo-2-メチル安息香酸エチルエステル :

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.03 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.36 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.40 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

5 3,5-ジブromo-2-メチル安息香酸エチルエステル :

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.85 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 4.37 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

10 b) tert-ブチル 4-(4-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 2a で得られた 3-ブromo-2-メチル安息香酸エチルエステルを用いて実施例 1b, 1c と同様の操作を行い表記化合物を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.80 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 9, 6$  Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.54 (br d,  $J = 7$  Hz, 2H), 2.70 (br t,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.66 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (dq,  $J = 12, 4$  Hz, 2H).

20 c) 4-ブromo-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 2b で得られた化合物を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 62%)。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8.92 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 7.83 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 9, 6$  Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.45 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 3.24 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.79 (br q,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.74 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.37 (br q,  $J = 12$  Hz, 2H).

d) 4-ブromo-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 2c で得られた化合物を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 57%)。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.07 (m, 2H), 7.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.53 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.96 (br d,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 2.16 (dt,  $J = 11.4, 2.7$  Hz, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.69 (br d,  $J = 12$   
10 Hz, 2H), 1.48 (dq,  $J = 12, 4$  Hz, 2H).

e) 4-ブromo-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

15 実施例 2d で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 66%)。融点 152-154 °C  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9.98 (br s, 1H), 8.06-8.16 (m, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 3H), 5.04-5.10 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.00-3.56 (m, 6H), 2.09 (m, 1H), 1.58-1.83 (m, 4H).

20

実施例 3 : 5-ブromo-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 4)

a) 4-ブromo-2-メチル安息香酸 メチルエステル

25 4-ブromo-2-メチル安息香酸 (4.06g, 18.5mmol) をメタノール (60ml) に溶解し濃硫酸 (1ml) を加えた後 9 時間加熱還流する。溶媒を減圧下濃縮しエチルエーテル (100ml) で希釈した後、水、重曹水、飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮することによ



って表記化合物 3.87g (収率 91%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.78 (1H, d,  $J=8.3$ ), 7.42 (1H, d,  $J=1.9$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=1.9, 8.3$ ), 3.88 (3H, s), 2.58 (3H, s)

5 b) 4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸 メチルエステル

実施例 3a で得られた化合物 (3.83g, 16.7mmol) を用いて実施例 1b と同様の操作を行い表記化合物 5.70g を得た。これをそのまま次の反応に用いる。

10 c) tert-ブチル 4-(5-ブロモ-1-オキシソインドリン-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 3b で得られた化合物 5.70g を用いて実施例 1c と同様の操作を行い表記化合物 3.04g (収率 44%) を無色固体として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.69-7.73 (1H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.0-4.2 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.1-1.3 (2H, m)

d) 5-ブロモ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン 塩酸塩

20 実施例 3c で得られた化合物 (3.03g, 7.40mmol) を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物 1.86g (収率 73%) を白色固体として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.96 (1H, brs), 8.68 (1H, brs), 7.89 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8.2$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.2$ ), 4.50 (2H, s), 3.42 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.1-3.3 (2H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

e) 5-ブロモ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 3d で得られた化合物 (834mg, 2.41mmol) を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物 727mg (収率 68%)

を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.0-8.1 (2H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 4.38 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.49 (2H, d, J=7.2), 2.8-3.0 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.35-1.5 (2H, m)

f) 5-ブロモ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 3e で得られた化合物 (727mg, 1.63mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 704mg (収率 89%) を無色固体として得た。融点 205-222℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.91 (1H, brs), 8.0-8.2 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.2), 7.62 (1H, d, J=8.2), 7.4-7.5 (2H, m), 5.0-5.2 (2H, m), 4.53 (2H, s), 3.3-3.6 (4H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 2.0-2.2 (1H, m), 1.5-1.9 (4H, m)

実施例 4: 6-ブロモ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物3)

a) tert-ブチル 4-(6-ブロモ-1-オキシイソインドリン-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 2a で得られた 5-ブロモ-2-メチル安息香酸エチルエステルを用いて実施例 1b, 1c と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 52%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.69 (br t, J = 12 Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.64 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (dq, J = 12.3, 4.4 Hz, 2H).

b) 6-ブロモ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 4a で得られた化合物を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 96%)。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8.90 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.43 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.24 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.80 (br q,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.73 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.37 (br q,  $J = 12$  Hz, 2H).

10 c) 6-ブロモ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 4b で得られた化合物を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 93%)。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.07 (m, 2H), 7.97 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.50 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.96 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.14 (dt,  $J = 11.6, 2.4$  Hz, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.67 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.46 (dq,  $J = 11.7, 3.6$  Hz, 2H).

20 d) 6-ブロモ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 4c で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 72%)。融点 187-193 °C

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9.99 (br s, 1H), 8.05-8.16 (m, 2H), 7.62-7.78 (m, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.03-5.09 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.01-3.55 (m, 6H), 2.03 (m, 1H), 1.62-1.86 (m, 4H).

実施例 5 : 4,6-ジブプロモ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 6)

5 a) tert-ブチル 4-(4,6-ジブプロモ-1-オキソイソインドリン-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 2a で得られた 3,5-ジブプロモ-2-メチル安息香酸エチルエステルを用いて実施例 1b, 1c と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 64%)。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.93 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.51 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.70 (br t,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.64 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (dq,  $J = 12, 4$  Hz, 2H).

15 b) 4,6-ジブプロモ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 5a で得られた化合物を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 100%)。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8.87 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.44 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.24 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.79 (br q,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.74 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.36 (br q,  $J = 12$  Hz, 2H).

c) 4,6-ジブプロモ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

25 実施例 5b で得られた化合物を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 83%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.07 (m, 2H), 7.92 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.60 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.51 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.97 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.16 (br t,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.83 (m,

1H), 1.68 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.47 (dq, J = 12, 3 Hz, 2H).

d) 4,6-ジブromo-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

## 5 塩酸塩

実施例 5c で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 77%)。融点 186-190 °C  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.03 (br s, 1H), 8.06-8.16 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.04-5.10 (m, 2H),  
10 4.46 (s, 2H), 3.30-3.56 (m, 6H), 2.08 (m, 1H), 1.58-1.91 (m, 4H).

実施例 6 : 4-フルオロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-  
1-オン・塩酸塩 (表 1 の化合物 10)

a) 3-フルオロ-2-メチル安息香酸エチルエステル

3-フルオロ-2-メチル安息香酸 (2.0g, 12.98mmol) を用いて実施例 3a と同様の操作を行い表記化合物 1.31g を無色油状物として得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。

b) 2-ブromoメチル-3-フルオロ安息香酸エチルエステル

実施例 6a で得られた化合物 1.31g を用いて実施例 1b と同様の操作を行い表記化合物 2.01g を淡黄色油状物として得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。

c) tert-ブチル 4-[(4-フルオロイソインドリン-1-オン)-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 6b で得られた化合物 1.57g を用いて実施例 1c と同様の操作を行い表記化合物 1.68g (収率 63%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.65 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.49-7.43 (ddd, 1H,  $J=7.8, 7.8, 4.8\text{Hz}$ ), 7.22 (dd, 1H,  $J=8.6, 8.5\text{Hz}$ ), 4.45 (s, 2H), 4.11 (br d, 2H,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 3.50 (br d, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.70 (br dd, 2H,  $J=12.6, 6.3\text{Hz}$ ), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35-1.19 (m, 2H).

d) 4-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 6c で得られた化合物 (1.68g, 4.82mmol) を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物 1.27g (収率 93%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8.91 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 7.60-7.42 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 3.44 (d, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.24 (br d, 2H,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 2.79 (br dd, 2H,  $J=23.3, 12.2\text{Hz}$ ), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.74 (br d, 2H,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 1.45-1.31 (m, 2H).

e) 4-フルオロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 6d で得られた化合物 (1.27g, 4.46 mmol) を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物 1.52g (収率 89%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.10-8.05 (m, 2H), 7.65 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.21 (dd, 2H,  $J=8.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.11 (dd, 2H,  $J=7.6, 7.6\text{Hz}$ ), 4.45 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.52 (d, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.96 (br d, 2H,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H).

f) 4-フルオロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 6e で得られた化合物 (500mg, 1.30 mmol) を用いて実

施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 484mg (収率 89%) を無色固体として得た。融点 177-196°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.92 (br s, 1H), 8.16-8.06 (m, 2H), 7.59-7.44 (m, 5H), 5.04-5.01 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.56-3.46 (m, 4H), 3.02 (br d, 2H,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.91-1.62 (m, 4H).

実施例 7 : 6-フルオロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 8)

a) 5-フルオロ-2-メチル安息香酸 メチルエステル

5-フルオロ-2-メチル安息香酸 (900mg, 5.78mmol) を用いて実施例 3a と同様の操作を行い表記化合物 1.01g を無色油状物として得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。

b) 2-ブロモメチル-5-フルオロ安息香酸 メチルエステル

実施例 7a で得られた化合物 957mg を用いて実施例 1b と同様の操作を行い表記化合物 1.57g を得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。

c) tert-ブチル 4-(6-フルオロ-1-オキシイソインドリン-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 7b で得られた化合物 1.57g を用いて実施例 1c と同様の操作を行い表記化合物 1.13g (収率 57%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.50-7.54 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.0-4.2 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.1-1.3 (2H, m)

d) 6-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 7c で得られた化合物 (1.09g, 3.13mmol) を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物 722mg (収率 81%)

5 を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 8.73 (1H, brs), 8.46 (1H, brs), 7.63-7.69 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 4.48 (2H, s), 3.44 (2H, d, J=7.3), 3.1-3.3 (2H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

10 e) 6-フルオロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 7d で得られた化合物 (721mg, 2.53mmol) を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物 762mg (収率 78%) を淡黄色固体として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ): 8.04-8.10 (2H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 4.38 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.50 (2H, d, J=7.3), 2.9-3.0 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

20 f) 6-フルオロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 7e で得られた化合物 (762mg, 1.98mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 762mg (収率 91%)

25 を無色固体として得た。融点 193-205°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 9.96 (1H, brs), 8.0-8.2 (2H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 5.0-5.2 (2H, m), 4.52 (2H, s), 3.4-3.6 (4H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 1.5-1.9 (4H, m)



実施例 8 : 5-クロロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表 1 の化合物 13)

5 a) 4-クロロ-2-メチル安息香酸エチル

4-クロロ-2-メチル安息香酸 (300mg, 1.76mmol) を用いて実施例 3a と同様の操作を行い表記化合物 347mg を無色固体として得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。

b) 2-ブロモメチル-4-クロロ安息香酸エチル

10 実施例 8a で得られた化合物 347mg を用いて実施例 1b と同様の操作を行い表記化合物 494mg を淡褐色油状物として得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。

c) tert-ブチル 4-[(5-クロロイソインドリン-1-オン)-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

15 実施例 8b で得られた化合物 490mg を用いて実施例 1c と同様の操作を行い表記化合物 375mg (収率 58%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.77 (d, 1H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.48-7.44 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.49 (br s, 2H), 2.69 (br dd, 2H,  $J=12.2, 12.2\text{Hz}$ ), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31-1.18 (m, 2H).

d) 5-クロロ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン・塩酸塩

25 実施例 8c で得られた化合物 (370mg, 1.01 mmol) を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物 211mg (収率 定量的) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9.08 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.60 (dd, 1H,  $J=8.1, 1.6\text{Hz}$ ), 4.56 (s, 2H), 3.48 (d, 2H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.29 (br d, 2H,  $J=12.6\text{Hz}$ ),

2.85 (br dd, 2H, J=23.0, 12.0Hz), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.78 (br d, 2H, J=12.8Hz), 1.51-1.37 (m, 2H).

e) 5-クロロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

- 5 実施例 8d で得られた化合物 (205mg, 0.68 mmol) を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物 213mg (収率 78%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.07 (dd, 2H, J=8.9, 5.6Hz),  
7.76 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.1Hz),

- 10 7.12 (dd, 2H, J=8.7, 8.7Hz), 4.39 (s, 2H), 3.73 (s, 2H),  
3.49 (d, 2H, J=7.2Hz), 2.96 (br d, 2H, J=11.4Hz), 2.19-2.11 (m, 2H),  
1.84-1.77 (m, 1H), 1.68 (br d, 2H, J=12.6Hz), 1.54-1.45 (m, 2H).

- 15 f) 5-クロロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 8e で得られた化合物 (213mg, 0.53 mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 155mg (収率 48%) を無色固体として得た。融点 209-221°C

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9.94 (br s, 1H), 8.19-8.06 (m, 2H),  
7.76 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.65 (d, 1H, J=9.3Hz),  
7.48 (dd, 2H, J=8.7, 8.7Hz), 5.10-5.03 (m, 2H), 4.54 (s, 2H),  
3.55-3.40 (m, 4H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H),  
1.86-1.61 (m, 4H).

25

実施例 9 : 5-メチルオキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 17)

a) 4-メチルオキシ-2-メチル安息香酸 メチルエステル

4-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル (19.0 mmol) をジメチルホルムアミド (2.7 mL)、メタノール (1.1 mL) に溶かし、80 °C に加熱後、CuBr (1.09 mmol) を加えた。2時間加熱攪拌後、室温に冷却し、ジエチルエーテル 25 mL を加えて濾過し、濾液を水×4、重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別、濃縮後に表記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.72-6.76 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

b) tert-ブチル 4-(5-メチルオキシ-1-オキシソインドリン-2-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 9a で得られた化合物を用いて実施例 1b, 1c と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 40%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 2.69 (br t, J = 12 Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.65 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (dq, J = 12, 4 Hz, 2H).

c) 5-メチルオキシ-2-(ピペリジン-4-イルメチル) イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 9b で得られた化合物を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 100%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.13 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.39 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.22 (br d, J = 12 Hz, 2H), 2.78 (br q, J = 12 Hz, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.71 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.43 (br q, J = 12 Hz, 2H).

d) 5-メチルオキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オ

ン

実施例 9c で得られた化合物を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 84%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H),  
5 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H),  
6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.71  
(s, 2H), 3.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.95 (br d, J = 12 Hz,  
2H), 2.15 (dt, J = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.67  
(br d, J = 12 Hz, 2H), 1.46 (dq, J = 12, 4 Hz, 2H).

10 e) 5-メチルオキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキ  
ソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オ  
ン 塩酸塩

実施例 9d で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操  
作を行い表記化合物を得た (収率 65%)。融点 205-214 °C

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.07 (br s, 1H), 8.06-8.16 (m, 2H),  
7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17  
(s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06-5.12 (m, 2H), 4.47  
(s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.02-3.52 (m, 6H), 2.01 (m, 1H),  
1.63-1.84 (m, 4H).

20

実施例 10 : 5-シアノ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-  
オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-  
1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 21)

a) 4-シアノ-2-メチル安息香酸 メチルエステル

25 4-ブromo-2-安息香酸 (17.5 mmol) を N-メチル-2-ピロリ  
ドン 24 mL に溶かし、CuCN (21.0 mmol) を加えて 180 °C に  
加熱した。5 時間後、室温に冷却し、水 40 mL を加えて濾過し  
た。残った固体からアセトンで抽出し、濃縮後に表記化合物  
を得た (収率 45%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

b) tert-ブチル 4-(5-シアノ-1-オキシインドリン-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

5 実施例 10a で得られた化合物を用いて実施例 1b, 1c と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 40%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.96 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.69 (br t,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.64  
10 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (dq,  $J = 12, 4$  Hz, 2H).

c) 5-シアノ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)インドリン-1-オン 塩酸塩

15 実施例 10b で得られた化合物を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 100%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.06 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.45 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.22 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.78 (br q,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.02 (m, 1H),  
20 1.73 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.39 (br q,  $J = 12$  Hz, 2H).

d) 5-シアノ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]インドリン-1-オン

実施例 10c で得られた化合物を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 79%)。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.07 (m, 2H), 7.95 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.12 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.54 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.97 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.15 (dt,  $J = 11.4, 2.1$  Hz, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.66 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.48

(dq,  $J = 12, 4 \text{ Hz}$ , 2H).

e) 5-シアノ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

- 5 実施例 10d で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 85%)。融点 212-217 °C  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.00 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06-8.14 (m, 2H), 7.97 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.86 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.48 (t,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H), 5.06-5.12 (m, 2H),  
 10 4.61 (s, 2H), 3.01-3.61 (m, 6H), 2.06 (m, 1H), 1.59-1.87 (m, 4H).

- 実施例 11 : 4-ニトロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表 1 の化合物 25)

a) 2-メチル-3-ニトロ安息香酸メチルエステル

2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (3.0g, 16.56mmol) を用いて実施例 3a と同様の操作を行い表記化合物 1.74g を無色固体として得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。

- 20 b) 2-ブromoメチル-3-ニトロ安息香酸メチルエステル

実施例 11a で得られた化合物 1.00g を用いて実施例 1b と同様の操作を行い表記化合物 1.43g を淡黄色油状物として得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。

- 25 c) tert-ブチル 4-[(4-ニトロイソインドリン-1-オン)-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 11b で得られた化合物 783mg を用いて実施例 1c と同様の操作を行い表記化合物 590mg (収率 56%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  8.40 (dd, 1H,  $J = 8.2, 0.9 \text{ Hz}$ ),

8.19 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.71 (dd, 1H, J=7.9, 7.9Hz), 4.88 (s, 2H),  
4.11 (br s, 2H), 3.57 (br d, 2H, J=7.2Hz), 2.71 (br  
dd, 2H, J=12.9, 12.9Hz), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 2H),  
1.45 (s, 9H), 1.35-1.21 (m, 2H).

- 5 d) 4-ニトロ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-  
1-オン・塩酸塩

実施例 11c で得られた化合物 (590mg, 1.57 mmol) を用いて実  
施例 1d と同様の操作を行い表記化合物 454mg (収率 93%) を  
無色固体として得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.96 (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H),  
8.45 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.13 (d, 1H, J=7.5Hz),  
7.82 (dd, 1H, J=7.8, 7.8Hz), 4.94 (s, 2H), 3.50 (d, 2H, J=7.5Hz),  
3.25 (br d, 2H, J=12.3Hz), 2.77 (br dd, 2H, J=23.1, 11.7Hz),  
2.13-2.06 (m, 1H), 1.76 (br d, 2H, J=12.6Hz), 1.47-  
15 1.33 (m, 2H).

- e) 4-ニトロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチ  
ル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 11d で得られた化合物 (454mg, 1.46 mmol) を用いて実  
施例 1e と同様の操作を行い表記化合物 344mg (収率 57%) を  
20 淡黄色固体として得た。

- $^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  8.40 (d, 1H, J=8.2Hz), 8.18 (d, 1H, J=7.4Hz),  
8.10-8.05 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H, J=7.8, 7.8Hz),  
7.09 (dd, 2H, J=8.6, 8.6Hz), 4.88 (s, 2H), 3.72 (s,  
2H), 3.57 (d, 2H, J=7.2Hz), 2.97 (br d, 2H, J=11.5Hz), 2.21-  
25 2.12 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.71 (br s, 2H), 1.56-  
1.47 (m, 2H).

- f) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリ  
ジン-4-イル]メチル]-4-ニトロイソインドリン-1-オン・塩酸  
塩

実施例 11e で得られた化合物 (320mg, 0.78 mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 262mg (収率 75%) を無色固体として得た。融点 177-181°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.90 (br s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=8.4Hz),  
5 8.16-8.09 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H, J=7.8, 7.8Hz), 7.48 (dd, 2H, J=8.7, 8.7Hz), 4.97 (s, 4H), 3.53 (br s, 4H), 3.02 (br s, 2H), 2.12 (br s, 1H), 1.83-1.61 (m, 4H).

実施例 12 : 6-ニトロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-  
10 オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物23)

a) 2-メチル-5-ニトロ安息香酸メチルエステル

2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (2.0g, 11.04mmol) を用いて実施例 3a と同様の操作を行い表記化合物 2.14g を無色固体として得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。  
15

b) 2-ブロモメチル-5-ニトロ安息香酸メチルエステル

実施例 12a で得られた化合物 2.14g を用いて実施例 1b と同様の操作を行い表記化合物 3.22g を淡褐色油状物として得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。

20 c) tert-ブチル 4-[(6-ニトロイソインドリン-1-オン)-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 12b で得られた化合物 3.22g を用いて実施例 1c と同様の操作を行い表記化合物 864mg (収率 21%) を淡褐色固体として得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.68 (d, 1H, J=2.1Hz), 8.43 (dd, 1H, J=8.4, 1.8Hz), 7.62 (d, 1H, J=8.1Hz), 4.53 (s, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.53 (br s, 2H), 2.70 (br dd, 2H, J=12.0, 12.0Hz), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.33-1.20 (m, 2H).



d) 6-ニトロ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 12c で得られた化合物 (860mg, 2.29 mmol) を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物 732mg (収率 定量的)

5 を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.93 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H),  
8.47 (dd, 1H,  $J=8.3, 2.3\text{Hz}$ ), 8.35 (d, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ),  
7.92 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.67 (s, 2H), 3.46 (br s, 2H), 3.25 (br  
d, 2H,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 2.80 (br dd, 2H,  $J=23.1, 12.0\text{Hz}$ ), 2.07-  
10 2.00 (m, 1H), 1.75 (br d, 2H,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 1.46-1.34 (m, 2H).

e) 6-ニトロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 12d で得られた化合物 (725mg, 2.33 mmol) を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物 637mg (収率 67%) を

15 淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.68 (d, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ),  
8.43 (dd, 1H,  $J=8.4, 2.1\text{Hz}$ ), 8.09-8.02 (m, 2H),  
7.63 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.16-7.08 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.74 (s,  
2H), 3.55 (d, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.98 (br d, 2H,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 2.20-  
20 2.19 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.70 (br d, 2H,  $J=12.9\text{Hz}$ ),  
1.56-1.47 (m, 2H).

f) 6-ニトロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

25 実施例 12e で得られた化合物 (287mg, 0.70 mmol) をジクロロメタン (3ml) とアセトン (3ml) に溶かし、室温でフマル酸 (41mg, 0.35 mmol) を加え、3時間攪拌する。析出した固体を濾取し、表記化合物 148mg (収率 40%) を無色固体として得た。

融点 195-206°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8.46 (dd, 1H,  $J=8.3, 2.3\text{Hz}$ ),  
8.34 (d, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.88 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.38-7.32 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.86 (s, 2H),  
3.44 (d, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.90 (br d, 2H,  $J=11.4\text{Hz}$ ), 2.16 (br  
5 t, 2H,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.59 (br d, 2H,  $J=11.7\text{Hz}$ ),  
1.30-1.19 (m, 2H).

実施例 13 : 2-[[1-(2-フェニル-2-オキシエチル)ピペリジン  
-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表1の  
10 化合物 26)

a) 2-[[1-(2-フェニル-2-オキシエチル)ピペリジン-4-イル]  
メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 1d で得られた化合物 (400mg, 1.50mmol) と 2-プロモ  
アセトフェノン (299mg, 1.50mmol) 及びトリエチルアミン  
15 (0.46ml, 3.30mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (3ml) を室  
温で 3 時間攪拌した。反応液に水 (10ml) を加えて室温で攪拌  
した後、析出した結晶をろ取り、水で洗浄して表記化合物  
319mg, (収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.01 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.56-7.42 (m, 6H),  
20 4.41 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.51 (d, 2H), 3.00 (br d, 2H),  
2.16 (dt, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.52 (dt, 2H).

b) 2-[[1-(2-フェニル-2-オキシエチル)ピペリジン-4-イル]  
メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 13a で得られた化合物 319mg をエタノール-酢酸エ  
25 チルに溶解し、4N 塩酸 / 酢酸エチル溶液を加えて、析出した  
結晶をろ取り、表記化合物 299mg を白色固体として得た。(収  
率 85%) 融点 190-197°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 9.91 (br s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.77 (m, 1H),  
7.65 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.54 (s, 2H),

3.48 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.99-1.61 (m, 4H).

実施例 14: 2-[[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩

5 (表1の化合物51)

a) 2-[[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

10 実施例 1d で得られた化合物 (400mg, 1.50mmol) と 2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノン (350mg, 1.50mmol) 及びトリエチルアミン (0.46ml, 3.30mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (3ml) を室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水で 4 回洗浄した後硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を留去した後、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化し、表記化合物 318mg, (収率 55%) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.99 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.56-7.40 (m; 5H), 4.41 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.51 (d, 1H), 2.95 (br d, 2H), 2.15 (dt, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (dt, 2H).

b) 2-[[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩

20 実施例 14a で得られた化合物 318mg をエタノール-酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて、析出した結晶をろ取し、表記化合物 268mg を白色固体として得た。(収率 77%) 融点 188-196°C。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.97 (br s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.54-2.95 (m, 6H), 1.97 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H).

実施例 15: 2-[[1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸

塩 (表1の化合物64)

a) 2-[[1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

5 実施例1dで得られた化合物(400mg, 1.50mmol)と2-ブromo-4'-メトキシアセトフェノン(344mg, 1.50mmol)及びトリエチルアミン(0.46ml, 3.30mmol)のジメチルホルムアミド溶液(3ml)を室温で3時間攪拌した。反応液に水(10ml)を加えて室温で攪拌した後、析出した結晶をろ取り、水で洗浄して表記化合物537mg, (収率95%)を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.02 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.53-7.42 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.51 (d, 2H), 2.98 (br d, 2H), 2.15 (dt, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.51 (dt, 2H).

15 b) 2-[[1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例15aで得られた化合物537mgをエタノール-酢酸エチルに溶解し、4N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて、析出した結晶をろ取り、表記化合物444mgを白色固体として得た。(収率75%) 融点163-168°C。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.85 (br s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 4.95 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.65 (m, 4H).

25 実施例16: (R, S)-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表1の化合物77)

a) (R, S)-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 1f で得られた化合物 (403mg, 1.0mmol) を塩化メチレンと 1N-水酸化ナトリウム水溶液で処理し、塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残さをエタノール溶液 (15ml) とし、水素化ホウ素ナトリウム (30mg, 0.79mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去した後、水を加えて懸濁し得られた結晶をろ取して、表記化合物 331mg を白色固体として得た。(収率 90%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.86 (d, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.49-2.00 (m, 4H), 1.84 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).

b) (R, S)-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 16a で得られた化合物 331mg をエタノール-酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸 / 酢酸エチル溶液を加えて、析出した結晶をろ取し、表記化合物 347mg を白色固体として得た。(収率 95%) 融点 223-228℃。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.82 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 6.26 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.86-1.57 (m, 4H).

実施例 17 : (R, S)-5-ブロモ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 79)

a) (R, S)-5-ブロモ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 3e によって得られた化合物 (678mg, 1.52mmol) を用いて実施例 16a と同様の操作を行うことにより表記化合物 677mg (収率 99%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.70-7.74 (1H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 6.99-7.06 (2H, m), 4.69 (1H, dd, J=3.6, 10.2), 4.40 (2H, s), 3.51 (2H, d, J=6.9), 3.1-3.2 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.30-2.51 (2H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 1.3-1.9 (5H, m)

b) (R, S)-5-ブromo-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 17a によって得られた化合物 (313mg, 0.700mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 317mg (収率 94%) を無色固体として得た。融点 230-240℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.81 (1H, brs), 7.90 (1H, d, J=0.9), 7.70 (1H, dd, J=0.9, 8.0), 7.62 (1H, d, J=8.0), 7.43-7.53 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 6.29-6.31 (1H, m), 5.0-5.2 (1H, m), 4.52 (2H, s), 3.5-3.7 (2H, m), 2.8-3.5 (4H, m), 1.5-2.2 (5H, m)

20

実施例 18 : 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物90のZ体)

a) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(E, Z)-ヒドロキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 1e で得られる化合物 (496mg, 1.35mmol) をエタノール (10ml)、ピリジン (10ml) 混合溶媒に溶かし室温下ヒドロキシルアミン塩酸塩 (255mg, 3.67mmol) を加え同温で5日間攪拌

する。反応液を酢酸エチルで薄め重曹水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ過した後溶媒を減圧留去し得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（メタノール-ジクロロメタン）にて精製し表記化合物 295mg（収率 57%）及び E 体 216mg（収率 42%）を無色固体として得た。

（Z 体）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d,  $J=7.4$ ), 7.42-7.64 (5H, m),  
7.01-7.07 (2H, m), 4.41 (2H, s), 3.74 (2H, s),  
10 3.52 (2H, d,  $J=7.4$ ), 3.0-3.1 (2H, m), 2.13-2.22 (2H, m), 1.8-  
2.0 (1H, m), 1.7-1.8 (2H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

（E 体）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (1H, d,  $J=6.9$ ), 7.61-7.67 (2H, m),  
7.41-7.54 (3H, m), 7.05-7.12 (2H, m), 4.38 (2H, s),  
15 3.48 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.31 (2H, s), 2.8-3.0 (2H, m), 1.9-  
2.05 (2H, m), 1.5-1.8 (3H, m), 1.3-1.4 (2H, m)

b) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

20 実施例 18a で得られた Z 体化合物 (289mg, 0.756mmol) を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物 320mg（収率 85%）を無色固体として得た。融点 178-180°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.76-7.81 (2H, m), 7.4-7.7 (4H, m), 7.16-  
7.23 (2H, m), 6.62 (2H, s, fumaric acid), 4.45 (2H, s),  
25 3.61 (2H, s), 3.2-3.4 (2H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m),  
1.6-1.8 (1H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.0-1.2 (2H, m)

実施例 19 : 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(E)-ヒドロキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン

ン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物90のE体)

実施例18aで得られたE体化合物(214mg, 0.560mmol)を用いて実施例36cと同様の操作を行い表記化合物225mg(収率81%)を無色固体として得た。融点186-188℃

5 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 11.03(1H, brs, OH), 7.4-7.7(6H, m), 7.19-7.25(2H, m), 6.62(2H, s, fumaric acid), 4.46(2H, s), 3.2-3.4(2H, m), 2.8-2.9(2H, m), 1.9-2.05(2H, m), 1.6-1.8(1H, m), 1.4-1.6(2H, m), 1.0-1.2(2H, m)

10 実施例20: 2-[[1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物116)

a) 2-クロロ-2',4',-ジフルオロアセトフェノン オキシム  
2-クロロ-2',4',-ジフルオロアセトフェノン (3.09g,  
15 16.2mmol)をエタノール(30ml)に溶解する。氷冷下ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.23g, 17.7mmol)、酢酸ナトリウム(1.45g, 17.7mmol)を順次加え室温まで昇温し20時間攪拌する。反応溶媒を減圧下留去し酢酸エチルで希釈後重曹水、飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過した  
20 後溶媒を減圧留去し、ヘキサンでけん洗した後乾燥し表記化合物2.29g(収率69%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 8.74(1H, s), 7.48-7.56(1H, m), 6.85-6.99(2H, m), 4.63(2H, s)

b) 2-[[1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ  
25 ミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-  
1-オン

実施例20aで得られた化合物(710mg, 3.45mmol)、実施例1dで得られる化合物(880mg, 3.30mmol)を用いて実施例1eと同様の操作を行い表記化合物1.38g(収率100%)を無色



固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.3 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J=7.5), 7.41-7.53 (3H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 6.81-6.92 (2H, m), 4.38 (2H, s), 3.46 (2H, d, J=7.2), 3.33 (2H, s), 2.87-2.91 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 1.5-1.9 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

c) 2-[[1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

10 実施例 20b で得られた化合物 (213mg, 0.533mmol) を実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 168mg (収率 72%) を無色固体として得た。融点 152-157°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 12.1 (1H, s), 9.92 (1H, brs), 7.65 (1H, d, J=7.5), 7.45-7.59 (4H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.20-4.38 (2H, m), 3.3-3.6 (4H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 1.4-2.2 (5H, m)

20 実施例 21: (R,S)-5-ブromo-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-アセトキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物105)

a) (R,S)-5-ブromo-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-アセトキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

25 実施例 17a によって得られた化合物 (360mg, 0.805mmol)、ジメチルアミノピリジン (139mg, 1.14mmol) をジクロロメタン (6ml) に溶解する。氷冷下無水酢酸 (100μl, 1.06mmol) を加え同温で2時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し水、重曹水、飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ過した後溶媒を減圧留去し表記化合物 391mg (収

率 99%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.71 (1H, d,  $J=8.5$ ), 7.58-7.62 (2H, m),  
 7.27-7.33 (2H, m), 6.98-7.05 (2H, m), 5.89 (1H, dd,  $J=4.6, 8.4$ ),  
 4.37 (2H, s), 3.4-3.5 (2H, m), 2.84-3.0 (2H, m),  
 5 2.80 (1H, dd,  $J=8.4, 13.5$ ), 2.52 (1H, dd,  $J=4.6, 13.5$ ),  
 2.11 (3H, s), 1.9-2.2 (2H, m), 1.7-1.8 (1H, m), 1.5-1.7 (2H, m),  
 1.2-1.4 (2H, m)

b) (R, S)-5-ブromo-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-  
 アセトキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインド  
 10 リン-1-オン 塩酸塩

実施例 21a で得られた化合物 (387mg, 0.791mmol) を用いて  
 実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 285mg (収率 69%)  
 を無色固体として得た。融点 193-200°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 11.0 (1H, brs), 7.90 (1H, s),  
 15 7.69 (1H, d,  $J=8.1$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.1$ ), 7.44-7.53 (2H, m),  
 7.22-7.31 (2H, m), 6.0-6.2 (1H, m), 4.49-4.52 (2H, m), 3.2-  
 3.7 (6H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.4-2.0 (5H, m)

実施例 22 : 5-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチ  
 20 ル]ピペリジン-4-イル]メチル]-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ  
 [2,3-c]ピロール-6-オン・塩酸塩 (表 2 の化合物 776)

a) 3-メチル-2-チオフェンカルボン酸エチル

3-メチル-2-チオフェンカルボン酸 (1.5g, 10.55mmol) を用  
 いて実施例 3a と同様の操作を行い表記化合物 1.20g を淡黄色  
 25 油状物として得た。これをそのまま精製することなく次の反  
 応に用いた。

b) 3-ブromoメチル-2-チオフェンカルボン酸エチル

実施例 22a で得られた化合物 1.20g を用いて実施例 1b と同  
 様の操作を行い表記化合物 1.88g を淡褐色油状物として得た。

これをこのまま精製することなく次の反応に用いた。

c) 3-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メチルアミノメチル]-2-チオフェンカルボン酸エチル

実施例 22b で得られた化合物 1.88g を用いて実施例 1c と同様の操作を行い表記化合物 2.02g を淡褐色固体として得た。これをこのまま精製することなく次の反応に用いた。

d) 3-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メチルアミノメチル]-2-チオフェンカルボン酸

実施例 22c で得た化合物 1.0g をエタノール (15ml) に溶かし、水 (5ml) を加えた後、氷冷下水酸化ナトリウム (400mg, 10.0mmol) を加え、室温に戻し攪拌する。6 時間後、氷冷下濃塩酸を加え反応液の pH を 7.0 とし、ジクロロメタンで抽出する。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去し得られた固体をジクロロメタン (3ml) に溶解し、ジエチルエーテル (20ml) を加え、析出した固体をろ取り、表記化合物 416mg (35%, 3 steps) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.4 (s, 2H), 7.32 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 6.91 (d, 1H,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 4.21 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.71-2.61 (m, 4H), 1.96 (br s, 1H), 1.79 (br d, 2H,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 1.41 (s, 9H), 1.16-1.03 (m, 2H).

e) tert-ブチル 4-[(4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オン)-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 22d で得た化合物 500mg をジクロロメタン (14ml) に溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.11ml, 1.41mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した後、室温に戻し 17 時間攪拌する。同温で反応液に水 (5ml) を加え、ジクロロメタンで抽出後、有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-ジクロ

ロメタン)にて精製し、表記化合物 247mg (収率 52%) を淡緑色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63 (d, 1H,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 7.04 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.33 (s, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.45 (br s, 2H), 2.69 (br dd, 2H,  $J=12.3, 12.3\text{Hz}$ ), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.67 (br d, 2H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 1.45 (s, 9H), 1.30-1.16 (m, 2H).

f) 5-(ピペリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オン・塩酸塩

実施例 22e で得られた化合物 (310mg, 0.90 mmol) を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物 200mg (収率 80%) を淡緑色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.90 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 7.98 (d, 1H,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 7.24 (d, 1H,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 4.44 (s, 2H), 3.38 (d, 2H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.24 (br d, 2H,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 2.80 (br dd, 2H,  $J=23.1, 12.1\text{Hz}$ ), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.74 (br d, 2H,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 1.43-1.29 (m, 2H).

g) 5-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オン

実施例 22f で得られた化合物 (193mg, 0.71 mmol) を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物 209mg (収率 79%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10-8.04 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.45 (d, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.96 (br d, 2H,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.70 (br d, 2H,  $J=13.9\text{Hz}$ ), 1.51-1.43 (m, 2H).

h) 5-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロ

ール-6-オン・塩酸塩

実施例 22g で得られた化合物 (209mg, 0.56 mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 178mg (収率 78%) を無色固体として得た。融点 167-171°C

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.94 (br s, 1H), 8.19-8.06 (m, 2H), 7.99 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.58 (dd, 2H,  $J=8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 7.26 (d, 1H,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 5.11-5.04 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.54 (br d 2H,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 3.31 (Br s, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.09-1.57 (m, 5H).

10

実施例 23 : 6-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ [3,4-b]ピリジン-5-オン・2塩酸塩 (表2の化合物796)

a) 2-ブロモメチルピリジン-3-カルボン酸エチル

15 2-ブロモメチルピリジン-3-カルボン酸 (2.0g, 12.11mmol) を用いて実施例 1b と同様の操作を行い表記化合物 1.02g を褐色油状物として得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。

20 b) tert-ブチル 4-[(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ [3,4-b]ピリジン-5-オン)-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 23a で得られた化合物 1.01g を用いて実施例 1c と同様の操作を行い表記化合物 945mg を褐色油状物として得た。これをそのまま精製することなく次の反応に用いた。

25 c) 6-(ピペリジン-4-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ [3,4-b]ピリジン-5-オン・2塩酸塩

実施例 23b で得られた化合物 811mg, 1.01 mmol を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物 416mg (収率 33%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.21 (s, 2H), 8.99 (s, 2H),  
 8.10 (dd, 1H,  $J=8.6, 1.2\text{Hz}$ ), 7.54 (dd, 1H,  $J=7.7, 5.0\text{Hz}$ ),  
 4.57 (s, 2H), 3.47 (d, 2H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.24 (br d, 2H,  $J=12.3\text{Hz}$ ),  
 2.79 (br dd, 2H,  $J=23.5, 12.3\text{Hz}$ ), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.75 (br  
 5 d, 2H,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 1.46-1.32 (m, 2H).

d) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリ  
 ジン-4-イル]メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピ  
 リジン-5-オン

実施例 23c で得られた化合物 (416mg, 1.37 mmol) を用いて実  
 10 施例 1e と同様の操作を行い表記化合物 377mg (収率 75%) を  
 淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.72 (dd, 1H,  $J=4.7, 1.4\text{Hz}$ ), 8.13-  
 8.71 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H,  $J=7.6, 5.1\text{Hz}$ ),  
 7.12 (dd, 2H,  $J=8.6, 8.6\text{Hz}$ ), 4.47 (s, 2H), 3.73 (s, 2H),  
 15 3.55 (d, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.97 (br d, 2H,  $J=11.5\text{Hz}$ ),  
 2.15 (ddd, 2H,  $J=2.1, 11.5, 11.5\text{Hz}$ ), 1.86-1.80 (m, 1H),  
 1.70 (br d, 2H,  $J=13.0\text{Hz}$ ), 1.56-1.46 (m, 2H).

e) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリ  
 ジン-4-イル]メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピ  
 20 リジン-5-オン・2塩酸塩

実施例 23d で得られた化合物 (377mg, 1.03 mmol) を用いて実  
 施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 384mg (収率 85%) を  
 無色固体として得た。融点 138-144°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.1 (br s, 1H), 8.78 (dd, 1H,  $J=4.7, 1.1\text{Hz}$ ),  
 25 8.19 (m, 3H), 7.57-7.45 (m, 3H), 5.13-5.05 (m, 2H),  
 4.61 (s, 2H), 3.62 (m, 3H), 3.32 (br s, 1H), 3.04 (br  
 dd, 2H,  $J=21.8, 10.1\text{Hz}$ ), 2.07 (br s, 1H), 1.89-1.60 (m, 4H).

実施例 24: 2-[[1-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)ピペリジ

ン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表1  
の化合物126)

a) 2-[[1-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)ピペリジン-4-イ  
ル]メチル]イソインドリン-1-オン

- 5 実施例1dで得られた化合物(500mg, 1.87 mmol)をDMF(6ml)  
に溶かし、トリエチルアミン(0.57ml, 4.11ml), 1-クロロピナ  
コロン(0.24ml, 1.87ml)を加え、室温で30時間攪拌した後に  
50℃で7時間、加熱する。放冷後、水(10ml)を加え、酢酸エ  
チルで抽出、有機層を水で3回洗浄し、硫酸マグネシウムで  
10 乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去し、得られた油  
状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-  
ジクロロメタン)にて精製し、表記化合物369mg(収率60%)  
を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.84 (d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.56-7.42 (m, 3H),  
15 4.41 (s, 2H), 3.50 (d, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.36 (s, 2H), 2.88 (br  
d, 2H,  $J=11.3\text{Hz}$ ), 2.05 (ddd, 2H,  $J=2.2, 11.3, 11.3\text{Hz}$ ), 1.87-  
1.80 (m, 1H), 1.69 (br d, 2H,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 1.54-1.46 (m, 2H),  
1.15 (s, 9H).

b) 2-[[1-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)ピペリジン-4-イ  
20 ル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例24aで得られた化合物(369mg, 1.12 mmol)を用いて実  
施例1fと同様の操作を行い表記化合物323mg(収率79%)を  
無色固体として得た。融点239-243℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.73 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H,  $J=7.5$ ),  
25 7.61 (d, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 4H), 3.60-  
3.21 (m, 4H), 2.95 (br d, 2H,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 1.97 (br s, 1H),  
1.79 (br d, 2H,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.13 (s, 9H).

実施例25: 2-[[1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イ

ル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物  
136)

a) 2-メトキシベンジルクロリド

2-メトキシベンジルアルコール (1.01g, 7.31mmol)、トリ  
5 ホスゲン (757mg, 2.55mmol) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶  
解し氷冷下ピリジン (1.18ml, 14.6mmol) を加え室温まで昇温  
する。20分後不溶物をろ過したのち溶媒を減圧留去する。  
油状物を酢酸エチルで希釈し再度不溶物をろ過、溶媒を減圧  
留去し表記化合物 1.16g (収率100%) を黄色油状物とし  
10 て得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.25-7.37 (2H, m), 6.87-6.97 (2H, m),  
4.66 (2H, s), 3.88 (3H, s)

b) 2-[[1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]  
イソインドリン-1-オン

15 実施例 25a で得られた化合物 (339mg, 2.17mmol)、及び実施  
例 1d で得られる化合物 (563mg, 2.11mmol) 及びトリエリルア  
ミン (700 $\mu$ l, 5.02mmol) をジメチルホルムアミド (6ml) 中  
に加え60 $^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌する。反応液を室温まで冷却した後  
酢酸エチル、ヘキサン混合溶媒で希釈し水、重曹水、飽和食  
20 塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ過  
した後溶媒を減圧留去し得られた固体をジエチルエーテル、  
ヘキサン混合溶媒でけん洗し固体を乾燥することによって表  
記化合物 524mg (収率71%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (1H, d,  $J=7.2$ ), 7.41-7.53 (3H, m),  
25 7.35 (1H, dd,  $J=1.4, 7.7$ ), 7.10-7.26 (1H, m), 6.83-6.95 (2H, m),  
4.40 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.55 (2H, s), 3.50 (2H, d,  $J=7.2$ ),  
2.91-2.96 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 1.5-1.9 (3H, m), 1.3-  
1.5 (2H, m)

c) 2-[[1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]



## イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 25b で得られた化合物 (521mg, 1.49mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 470mg (収率 82%) を無色固体として得た。融点 195-203℃

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.5 (1H, brs), 7.58-7.71 (4H, m), 7.41-7.51 (2H, m), 7.11 (1H, d,  $J=8.4$ ), 6.98-7.04 (1H, m), 4.48-4.52 (2H, m), 4.18-4.35 (2H, m), 3.82-3.87 (3H, m), 3.2-3.5 (4H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 1.5-2.2 (5H, m)

10 実施例 26 : 2-[[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物 146)

a) 2-メトキシフェネチル メタンスルホネート

15 2-メトキシフェネチルアルコール (5.29g, 34.74mmol)、及びトリエチルアミン (7.0ml, 50mmol) をテトラヒドロフラン (45ml) に溶解し氷冷下メタンスルホニルクロリド (3.0ml, 39mmol) を加え同温で1時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、10%クエン酸水溶液、重曹水、飽和食塩水にて洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過した後  
20 溶媒を減圧留去する。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルーヘキサン) にて精製し表記化合物 5.77g (収率 72%)

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.18-7.29 (2H, m), 6.85-6.93 (2H, m), 4.42 (2H, t,  $J=7.1$ ), 3.84 (3H, s), 3.07 (2H, t,  $J=7.1$ ), 2.83 (3H, s)

b) 2-[[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 26a で得られた化合物 (530mg, 2.30mmol)、実施例 1d で得られる化合物 (563mg, 2.11mmol)、炭酸ナトリウム

(553mg, 5.22mmol)及びよう化ナトリウム(328mg, 2.19mmol)をN-メチルピロリドン(9ml)中に加え80℃で2時間攪拌する。反応液を室温まで冷却した後酢酸エチルで希釈し、水、重曹水、飽和食塩水にて洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥する。

- 5 不溶物をろ過した後溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール)にて精製し表記化合物544mg(収率71%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 7.85(1H, d, J=7.5), 7.42-7.54(3H, m),  
10 7.12-7.18(2H, m), 6.82-6.90(2H, m), 4.42(2H, s),  
3.81(3H, s), 3.52(2H, d, J=7.2), 3.01-3.06(2H, m), 2.79-  
2.85(2H, m), 2.51-2.58(2H, m), 1.99-2.08(2H, m), 1.6-  
1.9(3H, m), 1.3-1.5(2H, m)

- c) 2-[[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-  
15 4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例26bで得られた化合物(533mg, 1.46mmol)を用いて実施例1fと同様の操作を行い表記化合物475mg(収率81%)を淡黄色固体として得た。融点208-227℃

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 10.3(1H, brs), 7.69(1H, d, J=7.5), 7.60-  
20 7.63(2H, m), 7.48-7.53(1H, m), 7.18-7.26(2H, m), 6.88-  
7.02(2H, m), 4.51(2H, s), 3.79-3.83(3H, m), 3.1-3.6(6H, m),  
2.7-3.0(4H, m), 1.7-2.2(3H, m), 1.5-1.7(2H, m)

- 実施例27: 2-(1-ベンジルピペリジン-4-イルメチル)イソイ  
25 ンドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物176)

a) 2-(1-ベンジルピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン

実施例25bと同様の操作を行い表記化合物を得た(収率80%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 5H), 4.39 (s, 2H), 3.50 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.88 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.96 (dt, J = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.66 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.41 (dq, J = 11.7, 3.6 Hz, 2H).

b) 2-(1-ベンジルピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 27a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 85%)。融点 222-229℃

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.50 (br s, 1H), 7.57-7.60 (m, 4H), 7.46-7.51 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 4.23-4.41 (m, 2H), 3.40-3.65 (m, 2H), 2.79-3.34 (m, 4H), 1.96 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

15 実施例 28 : 2-[[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 186)

a) 2-[[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

20 実施例 25b と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 49%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.86 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.94 (dt, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.66 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.40 (dq, J = 12, 4 Hz, 2H).

b) 2-[[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 28a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操

作を行い表記化合物を得た（収率 85%）。融点 241-249℃  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (br s, 1H), 7.59-7.69 (m, 5H),  
7.50 (m, 1H), 7.31 (t, J = 9 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H),  
4.25-4.41 (m, 2H), 3.41-3.64 (m, 2H), 2.77-3.34 (m, 4H),  
5 1.96 (m, 1H), 1.78 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.53 (br q, J  
= 12 Hz, 2H).

実施例 29 : 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリ  
ジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1  
10 の化合物 196)

a) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イ  
ル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を得た（収率 2  
7%）。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.54 (m,  
3H), 7.15 (m, 2H), 6.96 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H),  
3.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.99 (br d, J = 12 Hz, 2H), 2.77  
(m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.02 (t, J = 11 Hz, 2H), 1.83 (m,  
1H), 1.73 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.40 (dq, J = 12, 4 Hz,  
20 2H).

b) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イ  
ル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 29a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操  
作を行い表記化合物を得た（収率 48%）。融点 230-237℃

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.06 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz,  
1H), 7.61-7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.18  
(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.54-3.60 (m, 2H),  
3.42-3.46 (m, 2H), 2.86-3.34 (m, 6H), 2.86 (m, 1H), 1.83  
(br d, J = 12 Hz, 2H), 1.54 (br q, J = 12 Hz, 2H).

実施例 30 : 2-[[1-[3-フェニル-3-オキソプロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物 156)

- 5 a) 2-[[1-[3-フェニル-3-オキソプロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 61%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42-7.59 (m, 6H), 4.41 (s, 2H), 3.51 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.96 (br t, J = 12 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.04 (dt, J = 11.7, 1.8 Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.71 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.40 (dq, J = 12, 4 Hz, 2H).

- 15 b) 2-[[1-[3-フェニル-3-オキソプロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 30a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 66%)。融点 245-261°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.38 (br s, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 4H), 7.49 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.88-3.70 (m, 10H), 2.01 (m, 1H), 1.58 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.51 (br q, J = 12 Hz, 2H).

25 実施例 31 : 2-[[1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物 166)

- a) 2-[[1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.00 (m, 2H), 7.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.12 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.90 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.90-1.97 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.66 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.32 (dq,  $J = 12, 4$  Hz, 2H).

b) 2-[[1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 31a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 20%)。融点 195-199°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.87 (br s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.69 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.85-3.63 (m, 10H), 1.99-2.04 (m, 3H), 1.80 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.55 (br q,  $J = 12$  Hz, 2H).

実施例 32 : 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 206)

a) 1-(2-クロロエチルオキシ)-4-フルオロベンゼン

4-フルオロフェノール (8.92 mmol)、1-クロロ-2-ブromoエタン (13.4 mmol) をアセトン 18 mL に溶かし、炭酸カリウム (12.5 mmol) を加えて 10 時間加熱還流後、室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、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) によって精製し、表記化合物を得た (収率 31%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.02 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 4.19 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.80 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H).

b) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル]ピペリジ

ン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 32a で得られた化合物を用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 61%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 6.93 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (br d, J = 12 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.11 (dt, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.43 (dq, J = 12.0, 3.6 Hz, 2H).

10 c) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 32b で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 56%)。融点 198-204°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.28 (br s, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.96-3.61 (m, 8H), 1.99 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.59 (m, 2H).

20 実施例 33 : 2-[[1-[3-(4-フルオロフェニルオキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 216)

a) 1-(3-クロロプロピルオキシ)-4-フルオロベンゼン

実施例 32a と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 94%)。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.22 (m, 2H).

b) 2-[[1-[3-(4-フルオロフェニルオキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 33a で得られた化合物を用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 72%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 6.96 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (m, 2H), 4.41 (s, 2H),  
5 3.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (br d, J = 12 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90-1.99 (m, 4H), 1.81 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.41 (dq, J = 12.3, 3.3 Hz, 2H).

c) 2-[[1-[3-(4-フルオロフェニルオキシ)プロピル]ピペリ  
10 ジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 33b で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 43%)。融点 164°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.14 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61-7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H),  
15 6.95 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.85-3.64 (m, 6H), 2.16 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.80 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.56 (br q, J = 12 Hz, 2H).

実施例 34 : 2-[[1-[4-(4-フルオロフェニルオキシ)ブチル]  
20 ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩  
(表 1 の化合物 226)

a) 1-(4-クロロブチルオキシ)-4-フルオロベンゼン

実施例 32a と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 97%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.96 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (m, 2H),  
25 3.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.89-1.99 (m, 4H).

b) 2-[[1-[4-(4-フルオロフェニルオキシ)ブチル]ピペリ  
ン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン



実施例 34a で得られた化合物を用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 78%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 6.96 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (m, 2H), 4.41 (s, 2H),  
5 3.92 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (br d, J = 12 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.93 (br t, J = 12 Hz, 2H), 1.62-1.82 (m, 7H), 1.40 (dq, J = 12, 3 Hz, 2H).

c) 2-[[1-[4-(4-フルオロフェニルオキシ)ブチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩  
10

実施例 34b で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 82%)。融点 145-146°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.08 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.12 (t, J = 9 Hz, 2H),  
15 6.94 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.96 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.81-3.62 (m, 8H), 1.99 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 6H), 1.55 (m, 2H).

実施例 35: 2-[[1-(1-ベンゾフラン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 236)  
20

a) 1-ベンゾフラン-2-イルメタノール

水素化リチウムアルミニウム (467mg, 12.3mmol) をジエチルエーテルに懸濁させ加熱還流させる。そこにテトラヒドロフラン (10ml) に溶解させた 1-ベンゾフラン-2-カルボン酸 (2.00g, 12.3mmol) を滴下し 20 分加熱還流する。反応液を  
25 0°C まで冷却した後水 (0.8ml) を加え同温で 30 分攪拌する。不溶物をセライトろ過した後溶媒を減圧留去し表記化合物 1.72g (収率 94%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.54-7.58 (1H, m), 7.45-7.49 (1H, m), 7.19-7.32 (2H, m), 6.67 (1H, s), 4.78 (2H, d,  $J=4.5$ ), 1.94 (1H, brs)

b) 2-クロロメチル-1-ベンゾフラン

実施例 35a で得られた化合物 (1.00g, 6.75mmol) を用いて実施例 25a と同様の操作を行い表記化合物 1.17g (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.47-7.57 (2H, m), 7.20-7.20 (2H, m), 6.74 (1H, s), 4.71 (2H, s)

c) 2-[[1-(1-ベンゾフラン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 35b で得られた化合物 (538mg, 3.23mmol)、及び実施例 1d で得られる化合物 (783mg, 2.94mmol) を用いて実施例 25b と同様の操作を行い表記化合物 516mg (収率 49%) を淡黄色固体として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (1H, d,  $J=7.2$ ), 7.41-7.55 (5H, m), 7.19-7.28 (2H, m), 6.57 (1H, s), 4.39 (2H, s), 3.68 (2H, s), 3.50 (2H, d,  $J=6.9$ ), 2.95-3.00 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

20 d) 2-[[1-(1-ベンゾフラン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 35c で得られた化合物 (277mg, 0.769mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 252mg (収率 83%) を無色固体として得た。融点 205-213°C

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.7 (1H, brs), 7.58-7.75 (5H, m), 7.30-7.51 (3H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 4.56-4.72 (2H, m), 4.47-4.51 (2H, m), 3.2-3.7 (4H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 1.6-2.2 (3H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

実施例 36: 2-[[1-[2-(インドール-3-イル)エチル]ピペリジ

ン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 1/2 フマル酸塩  
(表1の化合物241)

a) 2-(インドール-3-イル)エチル メタンスルホネート

3-インドールエタノール (2.01g, 12.5mmol)を用いて実施  
5 例26aと同様の操作を行い表記化合物3.10g(収率100%)  
を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.11 (1H, brs), 7.60 (1H, d,  $J=7.7$ ),  
7.38 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.10-7.25 (3H, m), 4.48 (2H, t,  $J=7.1$ ),  
3.23 (2H, t,  $J=7.1$ ), 2.85 (3H, s)

10 b) 2-[[1-[2-(インドール-3-イル)エチル]ピペリジン-4-  
イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例36aで得られた化合物(980mg, 3.40mmol)、及び実施  
例1dで得られる化合物(818mg, 3.07mmol)を用いて実施例  
26bと同様の操作を行い表記化合物465mg(収率41%)を淡  
15 黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.08 (1H, brs), 7.86 (1H, d,  $J=7.2$ ), 7.34-  
7.62 (5H, m), 7.03-7.24 (3H, m), 4.42 (2H, s),  
3.53 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.08-3.13 (2H, m), 2.97-3.03 (2H, m),  
2.70-2.76 (2H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 1.4-  
20 1.6 (2H, m)

c) 2-[[1-[2-(インドール-3-イル)エチル]ピペリジン-4-  
イル]メチル]イソインドリン-1-オン 1/2 フマル酸塩

実施例36bで得られた化合物(181mg, 0.485mmol)、及びフ  
マル酸(61.5mg, 0.530mmol)をエタノール(11ml)中に加え3  
25 0分加熱還流する。析出した固体をろ過した後乾燥させ表記  
化合物108mg(収率52%)を無色固体として得た。融点  
225-230°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.8 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.58-  
7.61 (2H, m), 7.42-7.53 (2H, m), 7.33 (1H, d,  $J=7.8$ ),

7.16 (1H, s), 7.03-7.09 (1H, m), 6.93-6.99 (1H, m),  
 6.53 (1H, s, fumaric acid), 4.50 (2H, s), 3.43 (2H, d, J=7.2),  
 3.08-3.13 (2H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 2.69-2.75 (2H, m),  
 2.14-2.23 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.2-  
 5 1.4 (2H, m)

実施例 37:2-[[1-[(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物246)

10 a) 2-[[1-[(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 20b で得られる化合物 (826mg, 2.07mmol) を N-メチルピロリドン (7ml) に溶解し室温下カリウム t-ブトキシド (243mg, 2.17mmol) を加え 3 時間攪拌する。反応液中に水を加え析出する固体をろ過し、水で洗浄した後乾燥し表記化合物 573mg (収率 73%) を淡黄色固体として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.90-7.94 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=7.8), 7.40-7.55 (3H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.03-7.10 (1H, m),  
 20 4.39 (2H, s), 3.88 (2H, s), 3.52 (2H, d, J=7.2), 2.89-2.94 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 1.65-1.90 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

b) 2-[[1-[(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-  
 25 オン 塩酸塩

実施例 37a で得られた化合物 (303mg, 0.799mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 261mg (収率 79%) を無色固体として得た。融点 175-181°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 11.1 (1H, brs), 8.2-8.3 (1H, m),

7.86 (1H, d, J=7.5), 7.67 (1H, d, J=7.2), 7.58-7.61 (2H, m),  
7.40-7.50 (2H, m), 4.82-5.00 (2H, m), 4.48 (2H, s), 3.59-  
3.64 (2H, m), 3.2-3.5 (2H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 1.4-2.2 (5H, m)

5 実施例 38: 2-[[1-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-  
オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-  
1-オン 塩酸塩 (表1の化合物251)

a) 1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-ブromoエタン  
-1-オン

10 1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エタン-1-オン (1.05g,  
6.40mmol) をジクロロメタン (50ml)、メタノール (20ml) 混合溶  
媒に溶かし室温下臭化水素酸ピリジニウムパーブromid  
2.24g, 7.00mmol) を加え加熱還流する。1時間後溶媒を減圧  
15 下留去した後酢酸エチル、ヘキサン混合溶媒で希釈し、水、  
重曹水、飽和食塩水にて洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥する。  
不溶物をろ過した後溶媒を減圧留去し得られた固体をヘキサ  
ンでけん洗した後乾燥し表記化合物 1.46g (収率 94%) を  
淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.61 (1H, dd, J=2.2, 8.2), 7.46 (1H, d, J=2.2),  
20 6.88 (1H, d, J=8.2), 6.08 (2H, s), 4.38 (2H, s)

b) 2-[[1-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-オキ  
ソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-  
オン

25 実施例 38a で得られた化合物 (491mg, 2.02mmol)、及び実施  
例 1d で得られる化合物 (507mg, 1.90mmol) を用いて実施例 1e  
と同様の操作を行い表記化合物 703mg (収率 94%) を淡黄  
色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.84 (1H, d, J=7.5), 7.67 (1H, dd, J=1.8, 8.1),  
7.42-7.56 (4H, m), 6.84 (1H, d, J=8.1), 6.04 (2H, s),

4.41 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.51 (2H, d, J=7.5), 2.95-3.00 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 1.6-2.0 (3H, m), 1.4-1.6 (2H, m)  
 c) 2-[[1-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-

5 オン 塩酸塩

実施例 38b で得られた化合物 (690mg, 1.76mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 549mg (収率 73%) を無色固体として得た。融点 162-166°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.85 (1H, brs), 7.47-7.74 (6H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 6.19-6.22 (2H, m), 4.95-5.03 (2H, m), 4.51-4.54 (2H, m), 3.3-3.6 (4H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 2.0-2.2 (1H, m), 1.5-1.9 (4H, m)

15 実施例 39: 2-[[1-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物 256)

a) 2-ブromo-1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)エタン-1-オン

20 1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)エタン-1-オン (1.42g, 7.97mmol) を用いて実施例 38a と同様の操作を行い表記化合物 2.05g (収率 100%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.50-7.54 (2H, m), 6.93 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.32-4.35 (2H, m), 4.27-4.31 (2H, m)

25 b) 2-[[1-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 39a で得られた化合物 (571mg, 2.22mmol)、及び実施例 1d で得られる化合物 (576mg, 2.16mmol) を用いて実施例 1e

と同様の操作を行い表記化合物 627mg (収率 71%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.42-7.60 (5H, m),  
6.89 (1H, d,  $J=8.4$ ), 4.41 (2H, s), 4.26-4.34 (4H, m),  
5 3.69 (2H, s), 3.51 (2H, d,  $J=7.2$ ), 2.9-3.0 (2H, m), 2.08-  
2.17 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

c) 2-[[1-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

10 実施例 39b で得られた化合物 (306mg, 0.753mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 263mg (収率 79%) を淡黄色固体として得た。融点 142-150°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.0 (1H, brs), 7.69 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.48-  
7.62 (5H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.1$ ), 4.97-5.05 (2H, m),  
15 4.53 (2H, s), 4.2-4.4 (4H, m), 3.4-3.7 (4H, m), 2.9-3.1 (2H, m),  
1.5-2.2 (5H, m)

実施例 40 : 2-[[1-[(1-ベンゾフラン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩  
20 (表 1 の化合物 261)

a) (3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボン酸

フェノール (10.8g, 114mmol) と水酸化ナトリウム (4.80g, 114mmol) から調整したナトリウムフェノキシド 15.4g をトルエン (160ml) に加える。加熱還流化トルエン (20ml) に溶解した  
25 2-クロロアセト酢酸エチルエステル (18.6g, 113mmol) を加え 3 時間加熱攪拌する。反応液を室温まで冷却し水を加えトルエンで抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過した後溶媒を減圧留去し  
25 橙色油状物 19.7g を得た。これを 5°C 以下に冷却した濃硫酸

(20ml)中にゆっくりと加え同温にて30分攪拌する。反応液を氷水中に加え酢酸エチル、ヘキサン混合溶媒にて抽出し重曹水、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムにて乾燥する。不溶物をろ過した後溶媒を減圧留去し得られた油状物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）にて精製し橙色油状物7.12gを得た。これを10%水酸化カリウム水溶液(50ml)中に加え、1時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却した後35%硫酸を加えpHを1とし析出する固体をろ過し水にて洗浄する。得られた固体を乾燥することにより表記化合物3.16g(収率16%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.68 (1H, d,  $J=7.7$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.3$ ), 7.47-7.53 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 2.65 (3H, s)

b) 3-メチル-1-ベンゾフラン

15 実施例40aで得られた化合物(1.07g, 6.07mmol)をキノリン(8ml)に溶解し銅粉(410mg, 6.45mmol)を加える。反応液を200℃で30分加熱した後室温まで冷却し不溶物をセライトろ過しジクロロメタンで洗い込む。母液をエチルエーテルで希釈し10%塩酸、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムにて乾燥する。不溶物をろ過した後溶媒を減圧留去し表記化合物819mg(収率100%)を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.51-7.55 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.23-7.31 (2H, m), 2.25 (3H, s)

25 c) 2-ブロモ-3-ブロモメチル-1-ベンゾフラン

実施例40bで得られた化合物(771mg, 5.83mmol)、N-ブロモスクシイミド(2.07g, 11.6mmol)及び触媒量の過酸化ベンゾイルを四塩化炭素(20ml)中に加え5時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却し不溶物をろ過した後溶媒を減圧留去し表



記化合物 1.54g (収率 91%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.61-7.65 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 4.56 (2H, s)

5 d) 2-[[1-[(2-ブromo-1-ベンゾフラン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 40c で得られた化合物 (1.50g, 5.17mmol) 及び実施例 1d で得られる化合物 (1.55g, 5.81mmol) を用いて実施例 25b と同様の操作を行い表記化合物 1.67g (収率 74%) を淡黄色固体として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.83 (1H, d, J=7.2), 7.62-7.70 (1H, m), 7.38-7.53 (4H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 4.37 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.49 (2H, d, J=7.2), 2.90-2.95 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

15 e) 2-[[1-[(1-ベンゾフラン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 40d で得られた化合物 (460mg, 1.05mmol) をテトラヒドロフラン (5ml)、エタノール (16ml) 混合溶媒に溶解したところに触媒量のラネーニッケルを加え水素雰囲気下室温で5時間攪拌する。反応液をセライトろ過し、テトラヒドロフラン、  
20 エタノール混合溶媒にて洗い込み溶媒を減圧留去することにより表記化合物 290mg (収率 77%) を黄色固体として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (1H, d, J=7.5), 7.68-7.70 (1H, m), 7.42-7.54 (5H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 4.39 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.50 (2H, d, J=7.5), 2.94-2.99 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

f) 2-[[1-[(1-ベンゾフラン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 40e で得られた化合物 (440mg, 1.22mmol) を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物 413mg (収率 71%)

を無色固体として得た。融点 226-237℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.91 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=6.9),  
 7.66 (1H, d, J=7.5), 7.54-7.59 (3H, m), 7.45-7.50 (1H, m),  
 7.24-7.33 (2H, m), 6.61 (2H, s, fumaric acid), 4.46 (2H, s),  
 5 3.74 (2H, s), 3.40 (2H, d, J=7.5), 2.94-2.99 (2H, m), 2.06-  
 2.15 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

10 実施例 4 1 : 2-[[1-[(2-ブromo-1-ベンゾフラン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマ  
 ル酸塩 (表 1 の化合物 2 6 6)

実施例 40d で得られた化合物 (336mg, 0.765mmol) を用いて  
 実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物 305mg (収率 7  
 2%) を淡黄色固体として得た。融点 200-211℃

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.73-7.78 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=7.5),  
 7.55-7.60 (3H, m), 7.40-7.49 (1H, m), 7.26-7.34 (2H, m),  
 6.63 (2H, s, fumaric acid), 4.46 (2H, s), 3.62 (2H, s),  
 3.39 (2H, d, J=7.5), 2.87-2.92 (2H, m), 2.00-2.09 (2H, m),  
 1.6-1.8 (1H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

20 実施例 4 2 : 2-[[1-[2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸  
 塩 (表 1 の化合物 2 7 1)

a) 2-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド

25 クロロアセチルクロリド 0.60ml (7.54mmol) をトルエン  
 (6ml) に溶解し室温下 4-フルオロアニリン 0.72ml (7.52mmol)  
 を加え同温にて 1 時間攪拌する。反応液に水を加え酢酸エチル  
 で抽出し飽和食塩水にて洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥す  
 る。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去することにより表記化  
 合物 1.07g (収率 76%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.23 (1H, brs, NH), 7.47-7.55 (2H, m), 7.02-7.11 (2H, m), 4.20 (2H, s)

b) 2-[[1-[2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

- 5 実施例 42a で得られる化合物 (354mg, 1.89mmol)、実施例 1d で得られる化合物 (501mg, 1.88mmol)、及びトリエチルアミン (0.65ml, 4.66mmol) をジメチルホルムアミド (6ml) 中に加え 60℃ で 3 時間攪拌する。反応液を室温まで冷却し水を加え、析出する固体をろ取り減圧乾燥することにより表記化合物 577mg (収率 81%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9.14 (1H, brs, NH), 7.86 (1H, d, J=7.5), 7.43-7.57 (5H, m), 6.99-7.07 (2H, m), 4.42 (2H, s), 3.57 (2H, d, J=7.2), 3.10 (2H, s), 2.86-2.97 (2H, m), 2.19-2.30 (2H, m), 1.7-1.9 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

- 15 c) 2-[[1-[2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 42b で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 70%)。融点 201-219℃

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.9 (1H, brs, NH), 9.9 (1H, brs, HCl), 7.58-7.71 (5H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.21 (2H, t, J=8.7), 4.52 (2H, s), 4.25 (0.4H, s), 4.14 (1.6H, s), 3.3-3.7 (4H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

25

実施例 43: 2-[[1-[2-(ジフェニルアミノ)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 278)

a) 2-クロロ-N,N-ジフェニルアセトアミド

クロロアセチルクロリド 0.32ml (4.02mmol) をトルエン (6ml) - テトラヒドロフラン (2ml) 混合溶媒に溶解し室温下ジ  
フェニルアミン 690mg (4.08mmol) を加え 100℃ にて 80 分加熱  
5 洗、ろ取り減圧乾燥することによって表記化合物 746mg (収  
率 75%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.0-7.5 (10H, m), 4.03 (2H, s)

b) 2-[[1-[2-(ジフェニルアミノ)-2-オキソエチル]ピペリジ  
ン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

10 実施例 43a で得られる化合物を用いて実施例 42b と同様の  
操作を行い表記化合物を淡黄色固体として得た (収率 67%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (1H, d,  $J=7.2$ ), 7.1-7.6 (13H, m),  
4.38 (2H, s), 3.48 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.10 (2H, s), 2.82-  
2.90 (2H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 1.5-1.8 (3H, m), 1.2-

15 1.4 (2H, m)

c) 2-[[1-[2-(ジフェニルアミノ)-2-オキソエチル]ピペリジ  
ン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

20 実施例 43b で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操  
作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 84%)。融  
点 197-209℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.7 (1H, brs, HCl), 7.68 (1H, d,  $J=7.4$ ),  
7.2-7.6 (13H, m), 4.49 (2H, s), 4.10 (0.4H, s), 4.02 (1.6H, s),  
3.3-3.6 (4H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.6-  
1.7 (2H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

25

実施例 44: 2-[[1-[2-(N-メチルアニリノ)-2-オキソエチル]  
ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩  
(表 1 の化合物 284)

a) 2-[[1-[2-(N-メチルアニリノ)-2-オキソエチル]ピペリジ

ン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

N-メチルアニリンを用いて実施例 43a と同様の操作を行い  
2-クロロ-N-メチル-N-フェニルアセトアミドを粗生成物とし  
て得た。これを用いて実施例 42b と同様の操作を行い表記化  
5 合物を無色油状物として得た (収率 69%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.83 (1H, d,  $J=7.3$ ), 7.16-7.54 (8H, m),  
4.38 (2H, s), 3.46 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.26 (3H, s), 2.92 (2H, s),  
2.75-2.85 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 1.5-1.8 (3H, m), 1.2-  
1.4 (2H, m)

10 b) 2-[[1-[2-(N-メチルアニリノ)-2-オキソエチル]ピペリジ  
ン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 44a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作  
を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 92%)。融点  
199-213°C

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.6 (1H, brs, HCl), 7.68 (1H, d,  $J=7.2$ ),  
7.56-7.62 (2H, m), 7.2-7.55 (6H, m), 4.49 (2H, s), 3.9-  
4.0 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.1-3.7 (4H, m), 2.8-3.0 (2H, m),  
1.6-1.9 (3H, m), 1.3-1.6 (2H, m)

20 実施例 45 : 2-[[1-[3-(4-フルオロアニリノ)-3-オキソプロ  
ピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩  
酸塩 (表 1 の化合物 274)

a) 3-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)プロパンアミド

4-フルオロアニリンと 3-クロロプロピオニルクロリドを  
25 用いて実施例 42a と同様の操作を行い表記化合物を得た (収  
率 57%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.3-7.5 (3H, m), 6.98-7.05 (2H, m),  
3.88 (2H, t,  $J=6.2$ ), 2.81 (2H, t,  $J=6.2$ )

b) 2-[[1-[3-(4-フルオロアニリノ)-3-オキソプロピル]ピペ

リジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 45a で得られた化合物を用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を淡黄色固体として得た(収率 86%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 11.04 (1H, s, NH), 7.87 (1H, d, J=7.2), 7.44-  
5 7.60 (5H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 4.43 (2H, s),  
3.58 (2H, d, J=6.9), 3.06-3.12 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=6.0),  
2.51 (2H, t, J=6.0), 2.03-2.14 (2H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 1.3-  
1.5 (2H, m)

10 c) 2-[[1-[3-(4-フルオロアニリノ)-3-オキソプロピル]ピペ  
リジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 45b で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作  
を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 91%)。融  
点 211-223℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.4 (1H, s, NH), 10.2 (1H, brs, HCl),  
15 7.59-7.71 (5H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 7.12-7.20 (2H, m),  
4.51 (2H, s), 3.1-3.6 (6H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 1.9-2.1 (1H, m),  
1.6-1.8 (2H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

20 実施例 46 : 2-[[1-[3-(ジフェニルアミノ)-3-オキソプロピ  
ル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸  
塩 (表 1 の化合物 281)

a) 2-[[1-[3-(ジフェニルアミノ)-3-オキソプロピル]ピペリ  
ジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

25 ジフェニルアミンを用いて実施例 43a と同様の操作を行い  
3-クロロ-N,N-ジフェニルプロパンアミドを粗生成物として  
得た。これを用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合  
物を無色固体として得た(収率 89%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.84 (1H, d, J=7.4), 7.0-7.6 (13H, m),  
4.38 (2H, s), 3.48 (2H, d, J=7.1), 2.74-2.84 (2H, m),

2.73 (2H, t, J=7.5), 2.45 (2H, t, J=7.5), 1.86-1.96 (2H, m),  
1.5-1.8 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

b) 2-[[1-[3-(ジフェニルアミノ)-3-オキソプロピル]ピペリ  
ジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

- 5 実施例 46a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操  
作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 82%)。融  
点 200-205℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.6-10.2 (1H, broad, HCl),  
7.68 (1H, d, J=7.5), 7.1-7.65 (13H, m), 4.49 (2H, s), 3.0-  
10 3.6 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m),  
1.3-1.6 (2H, m)

実施例 47 : 2-[[1-[3-(N-メチルアニリノ)-3-オキソプロピ  
ル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸  
15 塩 (表 1 の化合物 287)

a) 2-[[1-[3-(N-メチルアニリノ)-3-オキソプロピル]ピペリ  
ジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

- N-メチルアニリンを用いて実施例 43a と同様の操作を行い  
3-クロロ-N-メチル-N-フェニルプロパンアミドを粗生成物と  
20 して得た。これを用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記  
化合物を無色固体として得た (収率 57%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.83 (1H, d, J=7.2), 7.3-7.5 (6H, m),  
7.18 (2H, dd, J=1.4, 7.2), 4.37 (2H, s), 3.46 (2H, d, J=7.2),  
3.26 (3H, s), 2.70-2.78 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.5),  
25 2.26 (2H, t, J=7.5), 1.8-2.0 (2H, m), 1.5-1.8 (3H, m), 1.2-  
1.4 (2H, m)

b) 2-[[1-[3-(N-メチルアニリノ)-3-オキソプロピル]ピペリ  
ジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 47a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操

作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率91%)。融点 206-214°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.5-10.1 (1H, broad, HCl),  
7.67 (1H, d, J=7.5), 7.55-7.62 (2H, m), 7.1-7.5 (6H, m),  
5 4.48 (2H, s), 3.0-3.6 (9H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 2.5-2.6 (2H, m),  
1.8-2.0 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.3-1.6 (2H, m)

実施例 48 : 2-[[1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソイン  
10 ドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物320)

a) 2-[[1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを用いて実施例 43a と同様の  
15 の操作を行い 2-クロロ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)エタン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例 42b と同様の操作を行い表記化合物を淡黄色油状物として得た(収率82%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.84 (1H, d, J=7.2), 7.40-7.54 (4H, m),  
20 7.06-7.17 (3H, m), 4.38 (2H, s), 3.80 (2H, t, J=6.6),  
3.48 (2H, d, J=7.2), 3.27 (2H, s), 2.86-2.94 (2H, m),  
2.72 (2H, t, J=6.6), 2.04-2.14 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m),  
1.5-1.8 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

b) 2-[[1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-  
25 オン 塩酸塩

実施例 48a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率94%)。

融点 208-221°C



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.6 (1H, brs, HCl), 7.68 (1H, d,  $J=7.4$ ),  
7.55-7.62 (2H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 7.0-7.4 (4H, broad),  
4.51 (2H, s), 4.1-4.6 (2H, broad), 3.2-3.8 (8H, m), 2.8-  
3.0 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 1.5-2.0 (7H, m)

5

実施例 49 : 2-[[1-[3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-  
イル)-3-オキソプロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソイン  
ンドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 324)

10 a) 2-[[1-[3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-3-オ  
キソプロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-  
1-オン

15 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンを用いて実施例 43a と同様  
の操作を行い 3-クロロ-1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-  
1-イル)プロパン-1-オンを粗生成物として得た。これを用い  
て実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を無色固体とし  
て得た (収率 79%)。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (1H, d,  $J=7.2$ ), 7.40-7.55 (3H, m),  
7.07-7.25 (4H, m), 4.38 (2H, s), 3.78 (2H, t,  $J=6.6$ ),  
3.47 (2H, d,  $J=7.2$ ), 2.6-2.9 (8H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 1.5-  
1.8 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

b) 2-[[1-[3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-3-オ  
キソプロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-  
1-オン 塩酸塩

25 実施例 49a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操  
作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 97%)。融  
点 227-232°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.6 (1H, brs, HCl), 7.4-7.7 (5H, m), 7.0-  
7.3 (3H, m), 4.50 (2H, s), 3.6-3.7 (2H, m), 3.2-3.6 (8H, m),  
3.0-3.2 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 1.7-

2.0 (5H, m), 1.3-1.6 (2H, m)

実施例 50 : 2-[[1-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物328)

a) 2-[[1-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

ピペリジンを用いて実施例 42a と同様の操作を行い 2-クロロ-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例 42b と同様の操作を行い表記化合物を淡黄色油状物として得た (収率 73%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.42-7.54 (3H, m), 4.39 (2H, s), 3.48-3.55 (6H, m), 3.13 (2H, s), 2.84-2.91 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 1.4-1.8 (9H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

b) 2-[[1-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 50a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 83%)。

融点 201-204°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.67 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.56-7.61 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 6.59 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s), 3.3-3.5 (6H, m), 3.23 (2H, s), 2.83-3.00 (2H, m), 2.03-2.14 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.3-1.6 (8H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 51 : 2-[[1-[2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物333)

a) 2-[[1-[2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル]ピペリ

ジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

インドリンを用いて実施例 43a と同様の操作を行い 2-クロロ-1-(インドリン-1-イル)エタン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例 42b と同様の操作を行い表記化合物

5 物を淡黄色固体として得た (収率 84%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.22 (1H, d,  $J=8.4$ ), 7.84 (1H, d,  $J=7.2$ ),  
7.42-7.56 (3H, m), 7.14-7.23 (2H, m), 7.14 (1H, t,  $J=7.7$ ),  
4.40 (2H, s), 4.19 (2H, t,  $J=8.4$ ), 3.51 (2H, d,  $J=7.2$ ),  
3.24 (2H, s), 3.18 (2H, t,  $J=8.4$ ); 2.94-3.01 (2H, m), 2.12-

10 2.22 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.5-1.7 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

b) 2-[[1-[2-(インドリン-1-イル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 51a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 54%)。

15 融点 168-171°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.05 (1H, d,  $J=7.9$ ), 7.67 (1H, d,  $J=7.4$ ),  
7.55-7.62 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.24 (1H, d,  $J=7.3$ ),  
7.12-7.18 (1H, m), 6.97-7.03 (1H, m), 6.61 (2H, s, fumaric acid),  
4.49 (2H, s), 4.17 (2H, t,  $J=8.4$ ), 3.42 (2H, d,  $J=7.2$ ),  
20 3.35 (2H, s), 3.13 (2H, t,  $J=8.4$ ), 2.91-2.98 (2H, m), 2.15-  
2.26 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 52 : 2-[[1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソ  
25 インドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物339)

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて実施例 42a と同様の操作を行い 2-クロロ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エタン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例 42b と同様の操作を行い 2-[[1-[2-(1,2,3,4-

テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 38%)。融点 171-173°C

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 7.67 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.55-7.61 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m), 6.60 (2H, s, fumaric acid), 4.73 (0.8H, s), 4.59 (1.2H, s), 4.48 (1.2H, s), 4.46 (0.8H, s), 3.74 (1.2H, t,  $J=5.7$ ), 3.66 (0.8H, t,  $J=6.0$ ), 3.32-3.43 (4H, m), 2.6-3.0 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.4-  
10 1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 53: 2-[[1-[2-(インドリン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 338)

- 15 a) エチル 2-(インドリン-1-イル)アセテート

インドリン (1.07g, 8.98mmol)、プロモ酢酸エチルエステル (1.20ml, 10.8mmol)、炭酸カリウム (2.10g, 15.2mmol) をジメチルホルムアミド (14ml) 中に加え、80°C で 30 分加熱する。

- 20 反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルで薄め、水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去し得られた油状物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) にて精製し表記化合物 1.35g (収率 73%) を黄色油状物として得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.01-7.11 (2H, m), 6.68 (1H, t,  $J=7.4$ ),  
25 6.40 (1H, d,  $J=7.8$ ), 4.20 (2H, q,  $J=7.2$ ), 3.88 (2H, s), 3.54 (2H, t,  $J=8.4$ ), 3.03 (2H, t,  $J=8.4$ ), 1.27 (3H, t,  $J=7.2$ )

- b) 2-(インドリン-1-イル)エタン-1-オール

水素化リチウムアルミニウム 300mg (7.91mmol) にテトラヒドロフラン (9ml) を加え氷冷下攪拌する。ここに実施例 53a

で得た化合物 1.33g (6.48mmol) をテトラヒドロフラン (3ml) に溶解したものをゆっくりと加え、同温にて 15 分攪拌する。反応液中に水 (0.3ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.3ml)、水 (0.9ml)、硫酸ナトリウムをこの順番に加える。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルーヘキサン) にて精製し表

5

記化合物 873mg (収率 83%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.04-7.13 (2H, m), 6.71 (1H, t,  $J=7.4$ ), 6.57 (1H, d,  $J=7.8$ ), 3.79-3.84 (2H, m), 3.39 (2H, t,  $J=8.4$ ), 3.21-3.28 (2H, m), 3.00 (2H, t,  $J=8.4$ ), 2.08 (1H, brs. 0H)

10

c) 2-[[1-[2-(インドリン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 53b で得られた化合物を用いて実施例 26a と同様の操作を行い 2-(インドリン-1-イル)エタン-1-オール メタン

15

スルホネートを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26b と同様の操作を行い 2-[[1-[2-(インドリン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オンを粗

生成物として得た。これを用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 66%)。融点 216-224°C

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.67 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.55-7.61 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 6.94-7.03 (2H, m), 6.58 (2H, s, fumaric acid), 6.50-6.56 (2H, m), 4.48 (2H, s), 3.42 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.34 (2H, t,  $J=8.3$ ), 3.22 (2H, t,  $J=6.9$ ), 3.04-3.11 (2H, m), 2.86 (2H, t,  $J=8.3$ ), 2.70 (2H, t,  $J=6.9$ ), 2.1-2.3 (2H, m),

25

1.7-1.9 (1H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.1-1.4 (2H, m)

実施例 54 : 2-[[1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 325)

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンを用いて実施例 53a と同様の操作を行いエチル 2-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル]アセテートを粗生成物として得た。これを用いて実施例 53b と同様の操作を行い 2-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル]エタン-1-オールを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26a と同様の操作を行い 2-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル]エタン-1-オール メタンスルホネートを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26b と同様の操作を行い 2-[[1-[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を淡黄色固体として得た(収率 46%)。融点 196-200°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.55-7.61 (2H, m),  
7.45-7.52 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=6.4),  
6.59 (2H, s, fumaric acid), 6.56 (1H, d, J=8.3), 6.41-6.48 (1H, m),  
4.48 (2H, s), 3.37-3.44 (4H, m),  
3.26 (2H, t, J=5.5), 3.00-3.07 (2H, m), 2.56-2.68 (4H, m),  
2.1-2.3 (2H, m), 1.7-1.9 (3H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.1-1.4 (2H, m)

実施例 55 : 5-メトキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物99 Z体)  
a) 5-メトキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(E, Z)-ヒドロキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 3e で得られる化合物 (443mg, 1.12mmol) を用いて実施例 18a と同様の操作を行い表記化合物 (Z体) 239mg (収率

5 2 %) 及び (E 体) 187mg (収率 4 1 %) を無色固体として得た。

(Z 体)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 12-13 (1H, br, OH), 7.75 (1H, d, J=8.4),  
5 7.56-7.65 (2H, m), 6.96-7.08 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=2.1),  
4.35 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.48 (2H, d, J=7.2),  
3.00-3.07 (2H, m), 2.12-2.23 (2H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 1.6-  
1.8 (2H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

(E 体)

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.74 (1H, d, J=8.4), 7.60-7.68 (2H, m),  
7.05-7.12 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J=2.1, 8.4),  
6.91 (1H, d, J=2.1), 4.32 (2H, s), 3.86 (3H, s),  
3.44 (2H, d, J=7.5), 3.31 (2H, s), 2.88-2.95 (2H, m), 1.95-  
2.05 (2H, m), 1.5-1.9 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

15 b) 5-メトキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 55a で得られた Z 体化合物 (232mg, 0.564mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 208mg (収率 8  
20 2 %) を無色固体として得た。融点 173-178℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 12.61 (1H, s, OH), 10.6 (1H, brs, HCl),  
7.81-7.87 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=8.4), 7.27-7.34 (2H, m),  
7.15 (1H, d, J=1.8), 7.02 (1H, dd, J=1.8, 8.4), 4.53 (0.4H, s),  
4.42 (2H, s), 4.39 (1.6H, s), 3.83 (3H, s), 2.9-3.6 (6H, m),  
25 1.4-2.0 (5H, m)

実施例 56 : 5-メトキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(E)-ヒドロキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 99 E 体)

実施例 55a で得られた E 体化合物 (180mg, 0.438mmol) を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物 140mg (収率 71%) を無色固体として得た。融点 192-195°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 11.86 (1H, s, OH), 10.7 (1H, brs, HCl),  
 5 7.68-7.74 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.4), 7.29-7.37 (2H, m),  
 7.15 (1H, d, J=1.8), 7.03 (1H, dd, J=1.8, 8.4),  
 4.43 (2H+0.4H, s), 4.30 (1.6H, s), 3.83 (3H, s), 3.48-  
 3.55 (2H, m), 3.37 (2H, d, J=6.9), 2.90-3.01 (2H, m), 1.8-  
 2.0 (1H, m), 1.3-1.8 (4H, m)

10

実施例 57 : 5-プロモ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物92 Z体)

15 a) 5-プロモ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(E, Z)-ヒドロキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 3e で得られる化合物 (481mg, 1.08mmol) を用いて実施例 18a と同様の操作を行い表記化合物 (Z体) 217mg (収率 44%) 及び (E体) 112mg (収率 23%) を無色固体として  
 20 得た。

(Z体)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.71 (1H, d, J=8.5), 7.56-7.65 (4H, m),  
 7.00-7.08 (2H, m), 4.38 (2H, s), 3.74 (2H, s),  
 3.49 (2H, d, J=7.3), 3.00-3.07 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m),  
 25 1.8-2.0 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

(E体)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.70 (1H, d, J=8.4), 7.56-7.66 (4H, m),  
 7.04-7.12 (2H, m), 4.36 (2H, s), 3.46 (2H, d, J=7.5),  
 3.32 (2H, s), 2.90-2.96 (2H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 1.5-



1.9 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

b) 5-ブromo-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(Z)-ヒドロキシミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

5 実施例 57a で得られた Z 体化合物 (212mg, 0.461mmol) を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物 114mg (収率 43%) を無色固体として得た。融点 171-174°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.83 (1H, s), 7.75-7.82 (2H, m),  
7.66 (1H, d, J=8.1), 7.58 (1H, d, J=8.1), 7.15-7.22 (2H, m),  
10 6.62 (2H, s, fumaric acid), 4.45 (2H, s), 3.60 (2H, s),  
3.34 (2H, d, J=7.2), 2.75-2.80 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m),  
1.6-1.8 (1H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.0-1.2 (2H, m)

15 実施例 58 : 5-ブromo-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(E)-ヒドロキシミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 92 E 体)

実施例 57a で得られた E 体化合物 (109mg, 0.237mmol) を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物 36mg (収率 26%) を無色固体として得た。融点 186-188°C

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.98 (1H, brs, OH), 7.83 (1H, s), 7.61-  
7.70 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=8.1), 7.15-7.25 (2H, m),  
6.62 (2H, s, fumaric acid), 4.45 (2H, s), 3.35 (2H, d, J=7.2),  
3.30 (2H, s), 2.77-2.85 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 1.6-  
1.8 (1H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.0-1.2 (2H, m)

25

実施例 59 : 2-[[1-(2-フェニルベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表 1 の化合物 456)

a) 2-[[1-(2-フェニルベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]

イソインドリン-1-オン

2-フェニルベンジルプロミド (462 mg, 1.87 mmol) と実施例 1d で得た化合物をジメチルホルムアミド (6 ml) に溶かし、炭酸カリウム (517 mg, 1.87 mmol) を加え、80℃ 加熱攪拌する。

- 5 反応液に水を 10ml 加え析出した固体をろ取して表記化合物 633mg (収率 85%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.84 (1H, d, J=7.5Hz), 7.53-7.24 (12H, m),  
4.36 (2H, s), 3.47 (2H, d, J=7.2Hz),  
3.37 (2H, s), 2.78 (2H, brd, J=11.4Hz),

- 10 1.83 (2H, brdd, J=11.6, 11.6Hz), 1.74-1.68 (1H, m), 1.63-1.57 (2H, m), 1.39-1.30 (2H, m).

b) 2-[[1-(2-フェニルベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

- 15 実施例 59a で得た化合物 620mg (1.56 mmol) を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物 331 mg (収率 41%) を無色固体として得た。融点 188-193℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67-7.23 (13H, m), 6.62 (2H, s),  
4.45 (2H, s), 3.42 (2H, s), 3.37 (2H, d, J=6.9Hz),  
2.74 (2H, brd, J=11.4Hz), 1.86 (2H, brdd, J=10.8, 10.8Hz),

- 20 1.69-1.65 (1H, m), 1.52 (2H, brd, J=12.6Hz),  
1.17 (2H, brdd, J=22.4, 10.4Hz).

- 25 実施例 60 : 2-[[1-[2-(2-プロポキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 501)

a) エチル 2-ヒドロキシフェニルアセテート

2-ヒドロキシフェニル酢酸 (6.06g, 39.8 mmol) をエタノール (180ml) に溶解し濃硫酸 (2ml) を加え 90 分加熱還流する。反応液を減圧濃縮し酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水にて洗

浄する。硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過しろ液を減圧濃縮することによって表記化合物 7.67g (収率 定量的) を橙色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.56 (1H, s, OH), 7.15-7.26 (1H, m),  
5 7.09 (1H, dd, J=1.5, 7.5), 4.20 (2H, q, J=7.2), 3.67 (2H, s),  
1.29 (3H, t, J=7.2)

b) エチル 2-プロポキシフェニルアセテート

実施例 60a で得られた化合物 (1.12g, 6.22mmol)、ヨードプロパン (0.635ml, 6.54mmol)、炭酸カリウム (1.27g, 9.19mmol)  
10 をジメチルホルムアミド (10ml) 中に加え、70℃で2時間加熱する。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することによって表記化合物 1.15g (収率 83%) を黄色油状物として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.15-7.26 (2H, m), 6.82-6.93 (2H, m),  
4.15 (2H, q, J=7.2), 3.92 (2H, t, J=6.4), 3.62 (2H, s), 1.72-  
1.84 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7.2), 1.03 (3H, t, J=7.4)

c) 2-[[1-[2-(2-プロポキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

20 実施例 60b で得られた化合物 (1.00g, 4.50mmol) を用いて実施例 53b と同様の操作を行い 2-(2-プロポキシフェニル)エタノール (834mg) を粗生成物として得た。これを用いて実施例 26a と同様の操作を行い 2-(2-プロポキシフェニル)エタノールメタンスルホネート (1.13g) を粗生成物として得た。これ  
25 を用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を淡黄色固体として得た (収率 68%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.85 (1H, d, J=7.5), 7.41-7.55 (3H, m),  
7.11-7.19 (2H, m), 6.78-6.89 (2H, m), 4.42 (2H, s),  
3.91 (2H, t, J=6.3), 3.52 (2H, d, J=6.9), 3.00-3.08 (2H, m),

2.80-2.88 (2H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 1.6-1.9 (5H, m), 1.3-1.5 (2H, m), 1.04 (3H, t, J=7.4)

d) 2-[[1-[2-(2-プロポキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

- 5 実施例 60c で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 61%)。融点 169-180°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.3-10.7 (1H, brs, HCl),  
7.69 (1H, d, J=7.4), 7.60-7.63 (2H, m), 7.47-7.53 (1H, m),  
10 7.18-7.26 (2H, m), 6.87-7.00 (2H, m), 4.52 (2H, s),  
3.94 (2H, t, J=6.4), 2.8-3.7 (10H, m), 1.9-2.2 (1H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.01 (3H, t, J=7.4)

- 15 実施例 61 : 2-[[1-[2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 506)

a) 2-[[1-[2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

- 20 実施例 60a で得られた化合物とベンジルブロミドを用いて実施例 60b と同様の操作を行いエチル 2-ベンジルオキシフェニルアセテートを粗生成物として得た。これを用いて実施例 53b と同様の操作を行い 2-(2-ベンジルオキシフェニル)エタノールを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26a と同様の操作を行い 2-(2-ベンジルオキシフェニル)エタノール  
25 ルメタンスルホネートを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を黄色油状物として得た (収率 72%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.85 (1H, d, J=7.2), 7.28-7.55 (8H, m),  
7.11-7.19 (2H, m), 6.86-6.93 (2H, m), 5.07 (2H, s),

4.41 (2H, s), 3.50 (2H, d, J=7.2), 2.95-3.02 (2H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 2.55-2.63 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 1.5-1.8 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

5 b) 2-[[1-[2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 61a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 56%)。

融点 184-188°C

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.58-7.62 (2H, m), 7.2-7.5 (6H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.4), 6.8-6.9 (1H, m), 6.57 (2H, s, fumaric acid), 5.12 (2H, s), 4.48 (2H, s), 3.41 (2H, d, J=7.1), 3.0-3.1 (2H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

15

実施例 62 : 2-[[1-(2-[1,1'-ビフェニル]-2-イルエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物 511)

a) 2-[1,1'-ビフェニル]-2-イルアセトニトリル

20 2-(プロモメチル)ビフェニル (1.35g, 5.48mmol)、シアン化カリウム (368mg, 5.65mmol)、及び触媒量の 18-クラウン-6 エーテルをアセトニトリル (10ml) 中に加え、5日間加熱還流する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルーヘキサン) にて精製し表記化合物 1.07g (収率 定量的) を無色固体として得た。

25

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 7.3-7.5 (6H, m), 7.2-7.3 (3H, m), 3.63 (2H, s)

b) 2-[1,1'-ビフェニル]-2-イル酢酸

実施例 62a で得られた化合物 (1.06g, 5.48mmol) をエチレン  
グリコール (30ml) に溶解し、そこに水酸化カリウム  
(5.98g, 90.6mmol) を加え 190℃ で 2 時間加熱する。反応液を  
室温まで冷却し 1 規定塩酸 (200ml) 中に注ぎ入れる。析出した  
5 固体をろ過、水で洗浄後、減圧下乾燥させることにより表記  
化合物 1.05g (収率 91%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.25-7.42 (9H, m), 3.63 (2H, s)

c) 2-[[1-[2-(1,1'-ピフェニル)-2-イルエチル]ピペリジン-  
4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

10 実施例 62b で得られた化合物を実施例 53b と同様の操作を  
行い 2-[1,1'-ピフェニル]-2-イルエタノールを粗生成物と  
して得た。これを用いて実施例 26a と同様の操作を行い 2-  
[1,1'-ピフェニル]-2-イルエタノール メタンスルホネート  
を粗生成物として得た。これを用いて実施例 26b と同様の操  
15 作を行い表記化合物を黄色油状物として得た (収率 70%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (1H, d,  $J=7.4$ ), 7.1-7.5 (12H, m),  
4.37 (2H, s), 3.45 (2H, d,  $J=7.0$ ), 2.6-2.8 (4H, m), 2.36-  
2.46 (2H, m), 1.5-1.9 (7H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

20 d) 2-[[1-[2-(1,1'-ピフェニル)-2-イルエチル]ピペリジン-  
4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 62c で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の  
操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 68%)。

融点 198-206℃

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.66 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.56-7.66 (2H, m),  
7.1-7.5 (10H, m), 6.57 (2H, s, fumaric acid), 4.45 (2H, s),  
3.37 (2H, d,  $J=7.3$ ), 2.71-2.85 (4H, m), 2.50-2.59 (2H, m),  
1.95-2.10 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.1-  
1.3 (2H, m)

実施例 63 : 2-[[1-[2-(2-フェネチルオキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 516)

5 a) 2-[[1-[2-(2-フェネチルオキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 60a で得られる化合物、フェネチルブロミドを用いて実施例 60b と同様の操作を行いエチル 2-フェネチルオキシフェニル アセテートを粗生成物として得た。これを用いて実施例 53b と同様の操作を行い 2-(2-フェネチルオキシフェニル)エタノールを粗生成物として得た。これを用いて実施例 10 26a と同様の操作を行い 2-(2-フェネチルオキシフェニル)エタノール メタンスルホネートを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を黄色油状物として得た (収率 70%)。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.86 (1H, d,  $J=7.1$ ), 7.42-7.55 (3H, m), 7.11-7.33 (7H, m), 6.78-6.89 (2H, m), 4.42 (2H, s), 4.19 (2H, t,  $J=6.8$ ), 3.52 (2H, d,  $J=7.0$ ), 3.10 (2H, t,  $J=6.8$ ), 2.94-3.01 (2H, m), 2.75-2.83 (2H, m), 2.46-2.54 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 1.5-1.8 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

20 b) 2-[[1-[2-(2-フェネチルオキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 63a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 56%)。融点 178-180°C

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 7.68 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.57-7.62 (2H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.10-7.33 (7H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.1$ ), 6.80-6.87 (1H, m), 6.57 (2H, s, fumaric acid), 4.49 (2H, s), 4.20 (2H, t,  $J=6.3$ ), 3.42 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.05 (2H, t,  $J=6.3$ ), 2.94-3.00 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 2.4-2.55 (2H, m), 2.0-

2.2 (2H, m), 1.7-1.8 (1H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.2-1.3 (2H, m)

実施例 64 : 2-[[1-(2-フリルベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表 1 の化合物 461)

5 a) 2-ブロモフラン

ジメチルホルムアミド (35ml) を零下 20℃ に冷却し、臭素 (13ml, 253mmol) を 25 分かけて滴下し、臭素のジメチルホルムアミド溶液を調製する。

10 フラン (25ml, 345mmol) をジメチルホルムアミド (35ml) に溶かし、25~30℃ に保ちながら、調製済みの臭素のジメチルホルムアミド溶液を 1 時間かけて滴下した後、反応液を 30~35℃ に保ち、1 時間攪拌する。反応液を氷水 (230ml) に加え 2 分間攪拌した後、ジエチルエーテルで抽出し水で洗浄後、ジエチルフェニルアミン (2ml) を加え、硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ過した後常圧蒸留し、内温 95~105℃ の画分から表記化合物 (収率 23%) を無色液体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.42 (1H, d, J=2.4Hz), 6.37 (1H, d, J=2.9Hz), 6.30 (1H, d, J=4.0Hz).

20 b) 2-フリルベンズアルデヒド

2-ホルミルフェニルボロン酸 (300mg, 2.0mmol)、実施例 64a で得た 2-ブロモフラン (588mg, 4.0mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (15mg) をトルエン (38ml) とメタノール (5ml) の混合溶媒に溶かし、これに 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (20ml) を加え 80℃ で 6 時間加熱攪拌する。放冷後溶媒を濃縮し、ジクロロメタンで抽出後 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (10ml) とアンモニア水溶液 (2ml) の混合液で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥、不溶物をろ過した後ろ液を減圧留去し、表記化合物 (126mg) を黄色油状の粗生成物として得た。得た粗



生成物は精製することなく次の反応に用いた。

c) 2-[[1-(2-フリルベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 1d で得た化合物 (267mg, 1, 0ml) をメタノールに溶かし、実施例 64b で得た粗生成物 (126mg)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (157mg, 2. 5mmol) を加え、この反応液に酢酸 (57  $\mu$ l, 1. 0mmol) を加え pH を約 6 にし、40℃ で 8 時間加熱攪拌する。溶媒を濃縮後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、  
10 不溶物をろ過した後ろ液を減圧留去し得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン) にて精製し表記化合物 165mg (収率 21%、2steps) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7. 84 (1H, d,  $J=7. 5\text{Hz}$ ),  
15 7. 66 (1H, dd,  $J=7. 4, 1. 7\text{Hz}$ ), 7. 53-7. 43 (5H, m), 7. 31-7. 25 (2H, m), 6. 75 (1H, d,  $J=3. 0\text{Hz}$ ), 6. 48 (1H, dd,  $J=3. 3, 1. 8\text{Hz}$ ), 4. 39 (2H, s), 3. 57 (2H, s), 3. 50 (2H, d,  $J=7. 5\text{Hz}$ ), 2. 91 (2H, brd,  $J=11. 7\text{Hz}$ ), 1. 98 (2H, ddd,  $J=2. 1, 11. 6, 11. 6\text{Hz}$ ), 1. 81-1. 76 (1H, m), 1. 65 (2H, brd,  $J=12. 9\text{Hz}$ ),  
20 1. 41 (2H, ddd,  $J=3. 6, 12. 0, 12. 0\text{Hz}$ ).

d) 2-[[1-(2-フリルベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 64c で得た化合物 165mg を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物 127mg (収率 59%) を無色固体として得た。融点 140-153℃  
25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 7. 79 (1H, d,  $J=1. 5\text{Hz}$ ),  
7. 65 (2H, d,  $J=7. 9, 7. 9\text{Hz}$ ), 7. 59-7. 58 (2H, m), 7. 49-7. 46 (2H, m), 7. 36-7. 32 (2H, m), 6. 85 (1H, d,  $J=3. 2\text{Hz}$ ), 6. 63-6. 62 (3H, m), 4. 48 (2H, s), 3. 64 (2H, s),

3.40 (2H, d, J=7.3Hz), 2.84 (2H, d, J=11.5Hz),  
 2.03 (2H, brdd, J=10.9, 10.9Hz), 1.78-1.73 (1H, m),  
 1.58 (2H, brdd, J=11.0Hz), 1.27-1.15 (2H, m).

5 実施例 65 : 2-[[1-(2-ベンゾイルベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物466)

a) 2-ベンゾイルベンジルブロミド

10 2-メチルベンゾフェノン (1.18g, 6.0mmol) を用いて実施例 1b と同様の操作を行い表記化合物の粗生成物 1.74g を黄色油状物として得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

b) 2-[[1-(2-ベンゾイルベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

15 実施例 65a で得た化合物 1.74g をジメチルホルムアミド (15ml) に溶かし、実施例 1d で得た化合物 (1.07g, 4.0mmol) と炭酸カリウム (1.10g, 8.0mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌する。反応液に水 (30ml) を加え、酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過した  
 20 後ろ液を減圧留去し、得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン) にて精製し、表記化合物 1.07g (収率 63%) を褐色半固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.78-7.75 (3H, m), 7.51-  
 25 7.26 (10H, m), 4.28 (2H, s), 3.40 (2H, s), 3.28 (2H, d, J=6.9Hz),  
 2.46 (2H, d, J=11.4Hz), 1.79 (2H, brdd, J=11.4, 11.4Hz),  
 1.59-1.56 (1H, m), 1.34 (2H, brd, J=13.2Hz), 0.86-  
 0.82 (2H, m).

c) 2-[[1-(2-ベンゾイルベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]

ル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 65b で得た化合物 1.00g (2.36mmol) を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 971mg (収率 76%) を無色固体として得た。融点 166-169℃

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 7.67-7.29 (13H, m), 6.63 (2H, s),  
4.36 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.18 (2H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ),  
2.32 (2H, brd,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 1.77 (2H, brdd,  $J=10.5, 10.5\text{Hz}$ ),  
1.50-1.48 (1H, m), 1.25 (2H, brd,  $J=11.7\text{Hz}$ ),  
0.67 (2H, brdd,  $J=20.1, 11.7\text{Hz}$ ).

10

実施例 66: 2-[[1-[3-(2-フェネチルフェニルオキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物691)

15 a) 2-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ]ベンズアルデヒド

2-(3-プロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン、サリチルアルデヒドを用いて実施例 60b と同様の操作を行い表記化合物を無色油状物として得た (収率 定量的)。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 10.52 (1H, s, OH), 7.83 (1H, dd,  $J=1.8, 7.8$ ),  
7.50-7.57 (1H, m), 6.98-7.05 (2H, m), 4.56-4.61 (1H, m),  
4.22 (2H, t,  $J=6.3$ ), 3.91-4.00 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m),  
3.56-3.66 (1H, m), 3.38-3.50 (1H, m), 2.05-2.22 (2H, m),  
1.4-1.9 (8H, m)

b) 3-(2-フェネチルフェニルオキシ)プロパノール

25 ベンジルトリフェニルホスホニウム プロミド (2.25g, 5.19mmol) をテトラヒドロフラン (20ml) に懸濁させ氷冷下攪拌する。ここにカリウム *t*-ブトキシド (596mg, 5.31mol) を加え同温にて攪拌する。反応液中に実施例 66a で得られた化合物 (1.09g, 4.12mmol) をテトラヒドロフラ

ン(4ml)に溶解したものを加え1時間攪拌する。反応液を10%クエン酸水溶液で薄め、酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することによって2-[3-[2-

5 [(E,Z)-2-フェニルエテニル]フェノキシ]プロポキシ]テトラヒドロ-2H-ピランを粗生成物として得た。これをメタノール(50ml)に溶解し、触媒量のp-トルエンスルホン酸を加え4時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルーヘキサン)

10 にて精製し、3-[2-[(E,Z)-2-フェニルエテニル]フェノキシ]プロパノールを得た。これをエタノール(12ml)に溶解し、触媒量の10%パラジウム/炭素を加え、水素雰囲気下1時間攪拌することにより表記化合物464mg(収率45%)を無色油状物として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.10-7.32 (7H, m), 6.85-6.92 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=5.9), 3.90 (2H, t, J=5.9), 2.8-3.0 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m)

c) 2-[[1-[3-(2-フェネチルフェニルオキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

20 実施例66bで得られた化合物を実施例26aと同様の操作を行い3-(2-フェネチルフェニルオキシ)プロパノールメタンスルホネートを粗生成物として得た。これを用いて実施例26bと同様の操作を行い表記化合物を黄色油状物として得た(収率86%)。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d, J=7.5), 7.40-7.55 (3H, m), 7.07-7.29 (7H, m), 6.83-6.89 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.01 (2H, t, J=6.2), 3.51 (2H, d, J=7.2), 2.82-3.00 (6H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 1.9-2.1 (4H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

d) 2-[[1-[3-(2-フェネチルフェニルオキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 66c で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 60%)。

5 融点 166-169°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.68 (1H, d, J=7.3), 7.57-7.61 (2H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.11-7.27 (7H, m), 6.93 (1H, d, J=8.0), 6.8-6.9 (1H, m), 6.57 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s), 4.00 (2H, t, J=5.9), 3.42 (2H, d, J=7.3), 3.00-3.07 (2H, m),  
10 2.81 (4H, s), 2.6-2.7 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

実施例 67 : 2-[[1-[3-(2-ベンジルフェニルオキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 696)

a) 3-(2-ベンジルフェニルオキシ)プロパノール

2-ヒドロキシジフェニルメタン、3-ブロモプロパノールを用いて実施例 60b と同様の操作を行い表記化合物を無色油状物として得た(収率 28%)。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.08-7.28 (7H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=5.7), 3.98 (2H, s), 3.71 (2H, t, J=6.0), 1.93-2.03 (2H, m), 1.49 (1H, brs, OH)

b) 2-[[1-[3-(2-ベンジルフェニルオキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

25 実施例 67a で得られた化合物を実施例 26a と同様の操作を行い 3-(2-ベンジルフェニルオキシ)プロパノールメタンサルホネートを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を淡黄色固体として得た(収率 87%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d,  $J=7.3$ ), 7.41-7.55 (3H, m), 7.0-7.3 (7H, m), 6.81-6.90 (2H, m), 4.40 (2H, s), 3.97 (2H, t,  $J=6.1$ ), 3.96 (2H, s), 3.50 (2H, d,  $J=7.1$ ), 2.84-3.92 (2H, m), 2.36-2.44 (2H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 1.5-1.8 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

c) 2-[[[1-[3-[2-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]フェニルオキシ]プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 67b で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 80%)。融点 185-191°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.67 (1H, d,  $J=7.2$ ), 7.56-7.60 (2H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.13-7.27 (7H, m), 6.93 (1H, d,  $J=7.8$ ), 6.83-6.89 (1H, m), 6.57 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s), 3.97 (2H, t,  $J=6.0$ ), 3.88 (2H, s), 3.41 (2H, d,  $J=7.2$ ), 2.90-2.97 (2H, m), 2.48-2.52 (2H, m), 2.0-2.15 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.2-1.3 (2H, m)

実施例 68 : 2-[[[1-[3-[2-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]フェニルオキシ]プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 701)

a) 3-メトキシベンジルトリフェニルホスホニウム クロリド

3-メトキシベンジルクロリド (1.05g, 6.69mmol)、トリフェニルホスフィン (1.75g, 6.67mmol) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、150°C で 40 分加熱する。反応液を室温まで冷却し析出した固体をろ過し、エチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することにより表記化合物 1.70g (収率 61%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.87-7.95 (3H, m), 7.64-7.79 (12H, m),

7.16 (1H, t, J=7.9), 6.86 (1H, d, J=8.3), 6.61 (1H, d, J=7.4),  
6.49 (1H, s), 5.1-5.3 (2H, m), 3.50 (3H, s)

b) 3-[2-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]フェニルオシキ]  
プロパノール

5 実施例 68a で得られた化合物と実施例 66a で得られる化合物を用いて実施例 66b と同様の操作を行い表記化合物を無色油状物として得た (収率 50%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.10-7.24 (3H, m), 6.70-6.93 (5H, m),  
4.12 (2H, t, J=5.9), 3.90 (2H, t, J=5.9), 3.78 (3H, s), 2.8-  
10 3.0 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 1.72 (1H, brs, 0H)

c) 2-[[1-[3-[2-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]フェニルオシキ]プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

15 実施例 68b で得られた化合物を実施例 26a と同様の操作を行い 3-[2-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]フェニルオシキ]プロパノール メタンスルホネートを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を黄色油状物として得た (収率 84%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.85 (1H, d, J=7.5), 7.42-7.55 (3H, m),  
20 7.07-7.22 (3H, m), 6.70-6.89 (5H, m), 4.41 (2H, s),  
4.01 (2H, t, J=6.1), 3.77 (3H, s), 3.50 (2H, d, J=7.2), 2.80-  
3.00 (6H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 1.9-2.1 (4H, m), 1.6-  
1.9 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

25 d) 2-[[1-[3-[2-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]フェニルオシキ]プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 68c で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 73%)。

融点 181-184℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.67 (1H, d,  $J=7.4$ ), 7.58-7.60 (2H, m),  
7.47-7.51 (1H, m), 7.12-7.20 (3H, m), 6.93 (1H, d,  $J=8.0$ ),  
6.70-6.87 (4H, m), 6.57 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s),  
4.00 (2H, t,  $J=5.8$ ), 3.70 (3H, s), 3.41 (2H, d,  $J=7.2$ ), 2.98-  
5 3.05 (2H, m), 2.7-2.9 (4H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m),  
1.9-2.0 (2H, m), 1.7-1.8 (1H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.2-  
1.4 (2H, m)

実施例 69: 2-[[1-[4-フェニル-2-オキソブチル]ピペリジン  
10 -4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩 (表1の化  
合物 344)

-78°Cに冷却した DME (3mL) に 2M LDA/heptane, THF, EtPh 溶  
液 3.07mL (6.14mmol) を加え、続いてベンジルアセトン  
0.700g (4.72mmol) / DME (5mL) を滴下した。1時間攪拌後、クロ  
15 ロトリメチルシラン 0.779mL (6.14mmol) を滴下し、室温まで  
温めた。反応液をヘキサンで薄め、水×2, satd.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. ×  
2, brine で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。

溶媒を留去後、残ったオイルを THF (18mL) に溶かして 0°C  
に冷却し、NBS 0.924g (5.19mmol) を添加した。室温に温め、  
20 1時間攪拌後、 $\text{Na}_4\text{S}_2\text{O}_3$  aq. に反応液を注ぎ、エーテル×3で抽  
出し、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。

溶媒を留去後に得たオイルを DMF (10mL) に溶かし、実施例  
1 d) で得られた化合物 1.26g (4.72mmol) とトリエチルアミ  
ン 1.64mL (11.8mmol) を加え、室温で攪拌後、反応液を酢酸エ  
25 チルで薄め、水×4, brine で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。

乾燥剤を濾別、濃縮後、エタノール 1.5mL と酢酸エチル 3mL  
の溶液とし、4N HCl-AcOEt 1.08mL (4.31mmol) を加えて攪拌後、  
酢酸エチル 10mL を加え、析出した結晶を濾別、乾燥し、表記  
化合物を得た (収率 39%)。融点 183-187°C



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.93 (br s, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.16-7.31 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 4.33-4.50 (m, 2H), 2.84-3.57 (m, 10H), 1.99 (m, 1H), 1.78 (br d,  $J = 13$  Hz, 2H), 1.58 (m, 2H).

5

実施例 70: 2-[[1-[3-フェニル-2-オキシプロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩 (表1の化合物349)

10 a) 2-[[1-[3-フェニル-2-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 1d で得られた化合物 994mg (3.73mmol) と (2,3-エポキシプロピル)ベンゼン 0.500g (3.73mmol)、トリエチルアミン 0.78mL (5.60mmol) を 8mL エタノールに溶かし、50℃に加熱した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで薄め、水×  
15 4, brine で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (アセトン) で精製し、表記化合物を得た (収率 44%)。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.21-7.32 (m, 5H), 4.39 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.49 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 2.96 (br d,  $J = 9$  Hz, 1H), 2.76-2.86 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 3H), 1.87 (dt,  $J = 12, 2$  Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.67 (br d,  $J = 13$  Hz, 2H), 1.36 (dq,  $J = 12, 4$  Hz, 2H).

25 b) 2-[[1-[3-フェニル-2-オキシプロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

( $\text{COCl}$ )<sub>2</sub> 0.125g (0.998mmol) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3mL を -78℃ に冷却し、DMSO 0.121g (1.55mmol) を滴下し、10分間攪拌後に実施例 70a) で得られた化合物 180mg (0.494mmol) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1mL を滴下した。30分間攪拌後、トリエチルアミン 0.491mL (3.52mmol)

を滴下し、4時間攪拌後、室温まで温めた。反応液を酢酸エチル 40mL で薄め、水×4, brine で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー（アセトン/ヘキサン）で精製し、表記化合物を得た（収率 50%）。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.79 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.03 (dt,  $J = 11.4, 2.1$  Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.67 (br d,  $J = 10$  Hz, 2H), 1.47 (dq,  $J = 12, 4$  Hz, 2H).

10 c) 2-[[1-[3-フェニル-2-オキソプロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩

実施例 70b で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い、表記化合物を得た（収率 59%）。融点 198-204°C

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.84 (br s, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.22-7.37 (m, 5H), 4.40-4.54 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 2.94-3.56 (m, 6H), 1.99 (m, 1H), 1.78 (br d,  $J = 14$  Hz, 2H), 1.56 (m, 2H).

20 実施例 71: 2-[[1-[4-フェニル-3-オキソブチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩（表 1 の化合物 354）

a) 1-トシルオキシ-3-ヒドロキシ-4-フェニルプロパン

文献 (yonemitsu, O. et al, Org. Synth., 1984, 63, 198.) に従って合成したメチル（フェニルアセチル）酢酸  
25 0.700g (3.64mmol) / 24 mL エタノール溶液を 0°C に冷却し、 $\text{NaBH}_4$  1.10g (29.1mmol) を加えた後、室温で攪拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性にし、brine で薄め、ジクロロメタン×4 で抽出し、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。

乾燥剤を濾別、濃縮後に得たオイルをジクロロメタン 8 mL

に溶かし、ピリジン 0.61 mL (7.54mmol)を加えて 0℃に冷却した。この攪拌溶液にトシルクロリド 0.694g (3.64mmol)を加え、2時間攪拌後、反応液をエーテルで薄め、水×2で洗い、  
5  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、表記化合物を得た（収率 32%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.15-7.34 (m, 7H), 4.26 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.75 (m, 10 1H).

b) 2-[[1-[4-フェニル-3-オキソブチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 71a で得られた化合物を用いて実施例 26b と同様の操作を行い、得られた化合物を精製せずに実施例 70b と同様の  
15 の操作を行い、表記化合物を得た（収率 27%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.84 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.18-7.32 (m, 5H), 4.39 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.82 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 2.05-2.65 (m, 4H), 1.91 (dt,  $J = 11.7, 2.1$  Hz, 2H), 1.75 (m, 20 1H), 1.66 (m, 2H), 1.33 (dq,  $J = 12, 3$  Hz, 2H).

c) 2-[[1-[4-フェニル-3-オキソブチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩

実施例 71b で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い、表記化合物を得た（収率 61%）。融点 163-166℃  
25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.89 (br s, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.19-7.35 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.81-3.62 (m, 10H), 1.97 (m, 1H), 1.78 (br d,  $J = 13$  Hz, 2H), 1.49 (m, 2H).

実施例 7 2 : 2-[[1-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 3 7 6)

5 a) 2-[[1-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

2'-メトキシアセトフェノン (1.11g, 7.39mmol)、臭化水素酸  
 ピリジニウム パーブロミド (2.61g, 8.16mmol) をジクロロメ  
 タン (50ml) - メタノール (20ml) 混合溶媒に溶解し、1 時間加  
 熱還流する。反応溶媒を減圧留去し酢酸エチルで薄め、水、  
 10 飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶  
 物をろ過した後ろ液を減圧留去し 2-ブロモ-1-(2-メトキシ  
 フェニル)エタン-1-オンを粗生成物として得た。これを用い  
 て実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を黄色油状物と  
 して得た (収率 63%)。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.84 (1H, d, J=7.5), 7.70 (1H, dd, J=2.0, 7.7),  
 7.42-7.55 (4H, m), 6.93-7.03 (2H, m), 4.41 (2H, s),  
 3.89 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.50 (2H, d, J=7.2), 2.92-  
 3.00 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.4-  
 1.55 (2H, m)

20 b) 2-[[1-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 72a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の  
 操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 50%)。  
 融点 180-190℃

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.44-7.61 (5H, m),  
 7.17 (1H, d, J=8.2), 7.03 (1H, t, J=7.4), 6.60 (2H, s, fumaric  
 acid), 4.48 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (2H, s),  
 3.40 (2H, d, J=7.3), 2.88-2.95 (2H, m), 2.21-2.31 (2H, m),  
 1.6-1.8 (1H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 7 3 : 2-[[1-[2-(4-トルイル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 3 9 6)

- 5 a) 2-[[1-[2-(4-トルイル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

2-ブロモ-1-(4-メチルフェニル)エタン-1-オンを用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を淡黄色固体として得た (収率 8 3 % )。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.91 (2H, d,  $J=8.2$ ), 7.84 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.41-7.59 (3H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.2$ ), 4.41 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.51 (2H, d,  $J=7.1$ ), 2.95-3.03 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.09-2.21 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

- 15 b) 2-[[1-[2-(4-トルイル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 73a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 9 0 % )。融点 169-185°C

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 9.8-10.0 (1H, brs, HCl), 7.80 (0.5H, d,  $J=7.9$ ), 7.89 (1.5H, d,  $J=7.9$ ), 7.69 (1H, d,  $J=7.4$ ), 7.57-7.63 (2H, m), 7.40-7.52 (3H, m), 5.09 (0.5H, s), 5.02 (1.5H, s), 4.53 (2H, s), 3.51-3.58 (2H, m), 3.47 (2H, d,  $J=7.0$ ), 2.9-3.1 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.9-2.1 (1H, m), 1.4-1.9 (4H, m)

実施例 7 4 : 2-[[1-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 4 0 1)

a) 2-[[1-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

3',4'-ジフルオロアセトフェノンを用いて実施例 72a、実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を黄色固体として得た (収率 84%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.8-8.0 (3H, m), 7.40-7.57 (3H, m), 7.10-7.26 (1H, m), 4.40 (2H, s), 3.67 (2H, s), 3.51 (2H, d,  $J=7.2$ ), 2.86-2.97 (2H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

10 b) 2-[[1-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 74a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 79%)。

15 融点 186-193°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.00-8.09 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 7.54-7.69 (4H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 6.62 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.40 (2H, d,  $J=7.2$ ), 2.84-2.90 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.4-

20 1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 75: 2-[[1-[2-(2-ナフチル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物 411)

25 a) 2-[[1-[2-(2-ナフチル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

2-プロモ-1-(2-ナフチル)エタン-1-オンを用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を淡黄色固体として得た (収率 83%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.57 (1H, s), 7.83-8.05 (4H, m), 7.41-7.66 (6H, m), 4.42 (2H, s), 3.96 (2H, s), 3.53 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.04-3.13 (2H, m), 2.20-2.31 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

- 5 b) 2-[[1-[2-(2-ナフチル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 75a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を淡黄色固体として得た(収率 61%)。融点 192-201°C

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.8-10.2 (1H, brs, HCl), 8.81 (0.2H, s), 8.72 (0.8H, s), 7.97-8.19 (4H, m), 7.4-7.8 (6H, m), 5.26 (0.4H, s), 5.19 (1.6H, s), 4.55 (2H, s), 3.57-3.64 (2H, m), 3.49 (2H, d,  $J=6.9$ ), 3.0-3.2 (2H, m), 2.0-2.2 (1H, m), 1.5-1.9 (4H, m)

15

実施例 76: 2-[[1-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 406)

- 20 a) 2-[[1-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

3'-クロロアセトフェノンを用いて実施例 72a、実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を橙色油状物として得た(収率 79%)。

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.98-8.00 (1H, m), 7.90 (1H, d,  $J=8.1$ ), 7.85 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.3-7.6 (5H, m), 4.41 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.52 (2H, d,  $J=7.4$ ), 2.94-3.02 (2H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

- b) 2-[[1-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 76a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 64%)。

融点 187-193℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8.00 (1H, d, J=1.5), 7.97 (1H, d, J=8.4),  
 5 7.64-7.74 (2H, m), 7.4-7.6 (4H, m), 6.61 (2H, s, fumaric acid),  
 4.48 (2H, s), 3.88 (2H, s), 3.40 (2H, d, J=7.2), 2.86-  
 2.92 (2H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.5-  
 1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

10 実施例 77: 2-[[1-[2-(2-トルイル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩  
 (表 1 の化合物 386)

a) 2-[[1-[2-(2-トルイル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

15 2'-メチルアセトフェノンを用いて実施例 72a、実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を橙色油状物として得た(収率 78%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.84 (1H, d, J=7.5), 7.33-7.66 (5H, m),  
 7.20-7.27 (2H, m), 4.41 (2H, s), 3.75 (2H, s),  
 20 3.52 (2H, d, J=7.2), 2.99-3.07 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.1-  
 2.3 (2H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

b) 2-[[1-[2-(2-トルイル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

25 実施例 77a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 56%)。

融点 186-194℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.75 (1H, d, J=7.2), 7.66 (1H, d, J=7.5),  
 7.55-7.60 (2H, m), 7.39-7.51 (2H, m), 7.30 (2H, t, J=7.1),  
 6.61 (2H, s, fumaric acid), 4.47 (2H, s), 3.79 (2H, s),



3.39 (2H, d, J=7.2), 2.86-2.93 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.12-2.23 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

5 実施例 78 : 2-[[1-[2-(3-トルイル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物391)

a) 2-[[1-[2-(3-トルイル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

10 3'-メチルアセトフェノンを用いて実施例 72a、実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を黄色油状物として得た (収率 58%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.84 (1H, d, J=7.5), 7.77-7.82 (2H, m), 7.26-7.56 (5H, m), 4.41 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.52 (2H, d, J=7.2), 2.99-3.06 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.18-2.30 (2H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

15 b) 2-[[1-[2-(3-トルイル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 78a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 55%)。

20 融点 185-193°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.77-7.82 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.55-7.60 (2H, m), 7.35-7.52 (3H, m), 6.61 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s), 3.88 (2H, s), 3.41 (2H, d, J=7.3), 2.8-3.0 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.0-2.2 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m),

25 1.5-1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 79 : 2-[[1-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物381)

a) 2-[[1-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタン-1-オンを用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を黄色油状物として得た (収率 90%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.84 (1H, d, J=7.2), 7.40-7.65 (5H, m), 7.35 (1H, t, J=8.0), 7.08-7.19 (1H, m), 4.41 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.52 (2H, d, J=7.2), 2.97-3.06 (2H, m), 2.15-2.29 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

b) 2-[[1-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 79a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 71%)。

融点 178-188°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.55-7.61 (3H, m), 7.40-7.52 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=2.3, 8.1), 6.61 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.41 (2H, d, J=7.2), 2.8-3.0 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 80 : 5-メトキシ-2-[[1-(2-フェニル-2-オキシエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 42)

a) 5-メトキシ-2-[[1-(2-フェニル-2-オキシエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 9c で得られた化合物とフェナシルプロミドを用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を淡黄色油状物として得た (収率 55%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.01 (2H, d,  $J=7.2$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=2.6, 8.7$ ),  
 7.53-7.61 (1H, m), 7.45 (2H, t,  $J=7.5$ ), 6.96-7.00 (1H, m),  
 6.92 (1H, s), 4.36 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.82 (2H, s),  
 3.48 (2H, d,  $J=7.2$ ), 2.97-3.05 (2H, m), 2.15-2.27 (2H, m),  
 5 1.6-1.9 (3H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

b) 5-メトキシ-2-[[1-(2-フェニル-2-オキソエチル)ピペリ  
 ジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩  
 実施例 80a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の  
 操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 74%)。

10 融点 186-193°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.99 (2H, d,  $J=7.5$ ), 7.66 (1H, t,  $J=7.5$ ),  
 7.49-7.62 (3H, m), 7.13 (1H, d,  $J=1.5$ ),  
 7.02 (1H, dd,  $J=2.1, 8.4$ ), 6.61 (2H, s, fumaric acid),  
 4.41 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.36 (2H, d,  $J=7.2$ ),  
 15 2.88-2.95 (2H, m), 2.12-2.23 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.5-  
 1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 81: 2-[[1-[2-(2-フリル)-2-オキソエチル]ピペリジ  
 ン-4-イル]メチル]-イソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表 1  
 20 の化合物 416)

a) 2-ブromo-1-(2-フリル)-エタン-1-オン

2-アセチルフラン (500mg, 4.54mmol) を用いて実施例 72a と  
 同様の反応を行い、表記化合物 119mg (収率 14%) を無色  
 半固体として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.65 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ),  
 4.33 (2H, s).

b) 2-[[1-[2-(2-フリル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イ  
 ル]メチル]-イソインドリン-1-オン

実施例 81a で得た化合物 (119mg, 0.63mmol) と実施例 1d で得

た化合物 (160mg, 0.60mmol) を用いて実施例 1e と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 131mg を得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

5 c) 2-[[1-[2-(2-フリル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 81b で得た粗生成物 131mg を用いて実施例 1f と同様の反応を行い、表記化合物 40mg (収率 18%, 2steps) を無色固体として得た。209-216(dec.)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.98 (1H, brs), 8.17 (1H, s), 7.74-7.58 (4H, m), 7.53-7.47 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=3.5Hz), 4.87-4.78 (2H, m), 4.52 (2H, s), 3.60-3.44 (4H, m), 3.05-2.98 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 1.83 (2H, brd, J=13.9Hz), 1.64 (2H, brdd, J=11.1, 11.1Hz).

15 実施例 82: 2-[[1-[2-(2-チエニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-イソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表1の化合物 421)

a) 2-ブロモ-1-(2-チエニル)-エタン-1-オン及び 2-ブロモ-1-(5-ブロモ 2-チエニル)-エタン-1-オン

20 2-アセチルチオフェン (500mg, 3.96mmol) を用いて実施例 72a と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ブロモ-1-(2-チエニル)-エタン-1-オン 618mg (収率 76%) を淡黄色油状物として、2-ブロモ-1-(5-  
25 ブロモ 2-チエニル)-エタン-1-オン 171mg (収率 15%) を淡黄色油状物として得た。

2-ブロモ-1-(2-チエニル)-エタン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.82 (1H, d, J=3.6Hz), 7.73 (1H, d, J=4.0Hz), 7.18 (1H, dd, J=5.2, 3.8Hz), 4.37 (2H, s).

2-ブロモ-1-(5-ブロモ 2-チエニル)-エタン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.55 (1H, g,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 4.28 (2H, s).

a) 2-[[1-[2-(2-チエニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-イソインドリン-1-オン

5 実施例 82a で得た 2-ブロモ-1-(2-チエニル)-エタン-1-オン (300mg, 1.46mmol) と 実施例 1d で得た 化合物 (389mg, 1.46mmol) を用いて 実施例 1e と同様の反応を行い、表記化合物 441mg (収率 85%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.98 (1H, dd,  $J=3.8, 1.1\text{Hz}$ ),

10 7.85 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.62-7.61 (1H, m), 7.56-7.43 (3H, m), 7.13-7.10 (1H, m), 4.41 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.53 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.96 (2H, brd,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 2.17 (2H, ddd,  $J=2.4, 11.5, 11.5\text{Hz}$ ), 1.84-1.78 (1H, m), 1.70-1.67 (2H, m), 1.53 (2H, ddd,  $J=3.6, 12.0, 12.0\text{Hz}$ ).

15 c) 2-[[1-[2-(2-チエニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 82b で得た 化合物 (435mg, 1.23mmol) を用いて 実施例 1f と同様の反応を行い、表記化合物 418mg (収率 87%) を無色固体として得た。融点 182-186°C

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.1 (1H, brs), 8.18 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.62-7.58 (2H, m), 7.53-7.47 (1H, m), 7.36-7.34 (1H, m), 5.04-4.95 (2H, m), 4.53 (2H, s), 3.55 (2H, brd,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 3.46 (2H, brd,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.05 (2H, brs), 2.03 (1H, brs), 1.86-1.63 (4H, m).

25

実施例 83: 2-[[1-[2-(5-ブロモ-2-チエニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-イソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表1の化合物426)

a) 2-[[1-[2-(5-ブロモ-2-チエニル)-2-オキシエチル]ピペ

リジン-4-イル]メチル]-イソインドリン-1-オン

実施例 82a で得た 2-ブロモ-1-(5-ブロモ 2-チエニル)-エタン-1-オン (171mg, 0.602mmol) を用いて、実施例 1e と同様の反応を行い表記化合物の粗生成物 (210mg) を淡褐色固体として得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

5 b) 2-[[1-[2-(5-ブロモ-2-チエニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 83a で得た粗生成物 (171mg) を用いて、実施例 1f と同様の反応を行い、表記化合物 99mg (収率 38%, 2steps) を淡褐色固体として得た。融点 195-208°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 10.1 (1H, brs), 8.03-7.89 (1H, m), 7.70-7.47 (5H, m), 5.01-4.90 (2H, m), 4.52 (2H, s), 3.58-3.44 (4H, m), 3.04-2.97 (2H, m), 2.03-1.60 (5H, m).

15 実施例 84: 2-[[1-(2-シクロヘキシル-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 446)

a) 2-クロロ-1-(1-シクロヘキシル)エタン-1-オン

メチル シクロヘキサンカルボキシレートを用いて国際公開番号 W0/23756 号公報記載のハロケトン合成法に従って表記化合物を得た (収率 79%)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ): 4.16 (2H, s), 2.58-2.69 (1H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 1.1-1.5 (6H, m)

25 b) 2-[[1-(2-シクロヘキシル-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 84a で得られた化合物を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を無色油状物として得た (収率 51%)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ): 7.84 (1H, d, J=7.2), 7.41-7.56 (3H, m), 4.40 (2H, s), 3.50 (2H, d, J=7.2), 3.20 (2H, s), 2.81-

2.88 (2H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 1.6-1.9 (7H, m), 1.1-1.5 (8H, m)

c) 2-[[1-(2-シクロヘキシル-2-オキシエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

5 実施例 84b で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 89%)。

融点 186-196°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.55-7.60 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 6.61 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s),  
10 3.41 (2H, d, J=7.4), 3.29 (2H, s), 2.75-2.81 (2H, m), 2.4-2.6 (1H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 1.53-1.76 (8H, m), 1.0-1.3 (7H, m)

15 実施例 85: 2-[[1-(2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 451)

a) 2-[[1-(2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

20 実施例 84b で得られた化合物を用いて実施例 16a と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 77%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.85 (1H, d, J=7.5), 7.42-7.57 (3H, m), 4.40 (2H, s), 3.48-3.53 (2H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 1.5-2.0 (9H, m), 0.9-1.5 (8H, m)

25 b) 2-[[1-(2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 85a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 85%)。

融点 180-183°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.67 (1H, d,  $J=7.2$ ), 7.55-7.62 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 6.53 (2H, s, fumaric acid), 4.49 (2H, s), 3.45-3.60 (1H, m), 3.42 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.0-3.2 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 2.2-2.4 (2H, m), 0.90-2.0 (17H, m)

5

実施例 86 : 2-[[1-[[5-(4-クロロフェニル)]フルフリル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩 (表1の化合物471)

10 a) 2-[[1-[[5-(4-クロロフェニル)]フルフリル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 1d で得られた化合物 334mg (1.45mmol)、5-(4-クロロフェニル)フルフラ-300mg (1.45mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に酢酸を加えて PH 6 として、 $\text{NaCNBH}_3$  0.25g (3.58mmol) を加え、室温で4時間攪拌後、メタノールを留去したのち酢酸エチルで薄め、satd.  $\text{NaHCO}_3$  aq.  $\times 2$ 、brine で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、表記化合物を得た (収率 55%)。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.84 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.32 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.56 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.26 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.50 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.96 (br d,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 2.07 (dt,  $J = 11.4, 2.1$  Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.70 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.43 (dq,  $J = 11.4, 3.3$  Hz, 2H).

25

b) 2-[[1-[[5-(4-クロロフェニル)]フルフリル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩

実施例 86a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 82%)。融点 218-226°C



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10.6 (br s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.08 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 4.41-4.49 (m, 4H), 2.88-3.43 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 1.80 (br d,  $J = 13$  Hz, 2H), 1.56 (br q,  $J = 12$  Hz, 2H).

実施例 87 : 2-[[1-[[2-(1-フェニル)ピロリル]メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 476)

10 a) 2-ホルミル-1-フェニルピロール、3-ホルミル-1-フェニルピロール

DMF 561mg (7.68mmol) を 0 °C に冷却し、 $\text{POCl}_3$  1.18g (7.68mmol) を滴下した。室温で 15 分間攪拌後、1-フェニルピロール 1.00g (6.98mmol) / DMF 1.6mL 溶液を滴下した。

15 50 °C で 1.5 時間攪拌後、0 °C に冷却して sat.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aq. を加えて pH 8 とした後、酢酸エチルで薄めて有機層を分離し、これを水  $\times 3$  で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/ヘキサン) で分離精製し、表記化合物を得た。

20 2-ホルミル-1-フェニルピロール (収率 86%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 5H), 7.17 (dd,  $J = 3.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.41 (dd,  $J = 3.9, 2.6$  Hz, 1H).

3-ホルミル-1-フェニルピロール (収率 14%)

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.86 (s, 1H), 7.67 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.37-7.49 (m, 5H), 7.09 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 3.0, 1.5$  Hz, 1H).

b) 2-[[1-[[2-(1-フェニル)ピロリル]メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 87a で得られた化合物 2-ホルミル-1-フェニルピロールを用いて、実施例 86a と同様の操作を行い表記化合物を得た（収率 64%）。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31-7.56 (m, 8H), 6.84 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.86 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.86 (dt, J = 11.4, 1.8 Hz, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.61 (br d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.30 (dq, J = 12, 3.6 Hz, 2H).

10 c) 2-[[1-[[2-(1-フェニル)ピロリル]メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 87b で得られた化合物を用いて実施例 40f と同様の操作を行い、表記化合物を得た（収率 75%）。融点 281-284℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.62 (m, 7H), 7.36 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.16 (br s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.37-3.39 (m, 4H), 2.81 (d, J = 11 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.55 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.15 (br q, J = 11 Hz, 2H).

20 実施例 88 : 2-[[1-[[3-(1-フェニル)ピロリル]メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩  
(表 1 の化合物 481)

a) 2-[[1-[[3-(1-フェニル)ピロリル]メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

25 実施例 87a で得られた化合物 3-ホルミル-1-フェニルピロールを用いて、実施例 86a と同様の操作を行い表記化合物を得た（収率 85%）。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35-7.54 (m, 7H), 7.21 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.27 (m, 1H), 4.40 (s, 2H),

3.50-3.52 (m, 4H), 3.02 (br d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 2.03 (dt,  $J = 11.7, 2.1$  Hz, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.71 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.45 (dq,  $J = 11.7, 3.6$  Hz, 2H).

5 b) 2-[[1-[[3-(1-フェニル)ピロリル]メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 88b で得られた化合物を用いて実施例 40f と同様の操作を行い、表記化合物を得た(収率 81%)。融点 222-227°C  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.67 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.42-7.58 (m, 7H), 7.35 (s, 2H), 7.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.55 (s, 10 2H), 6.26 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.42 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.08 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 2.28 (br t,  $J = 11$  Hz, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.33 (br q,  $J = 11$  Hz, 2H).

15 実施例 89 : 2-[[1-[[2-(1-ベンジル)ピロリル]メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩 (表 1 の化合物 486)

a) 2-ホルミル-1-ベンジルピロール

60% NaH 252mg (6.31mmol)/DMF 8mL の攪拌サスペンション  
20 にピロール-2-カルボキシアルデヒド 0.500g (5.26mmol)/DMF 4mL を  $\text{N}_2$  下、0°C で滴下した。10 分間攪拌後、ベンジルブロミド 0.75mL (6.31mmol) を滴下した。30 分間攪拌後、反応液を酢酸エチルで薄め、水×4、brine で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/ヘキサン) で精製し、表記化合物を得た  
25 (収率 99%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.56 (s, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.27 (m, 1H), 5.57 (s, 2H).

b) 2-[[1-[[2-(1-ベンジル)ピロリル]メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 89a で得られた化合物を用いて、実施例 86a と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 52%)。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 6.00 (dd,  $J = 3.0, 1.5$  Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.46 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.79 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 1.82 (dt,  $J = 11.7, 1.8$   
10 Hz, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.58 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.23 (dq,  $J = 12.0, 3.6$  Hz, 2H).

c) 2-[[1-[[2-(1-ベンジル)ピロリル]メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩

15 実施例 89b で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 84%)。融点 171°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.33 (br s, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.02-7.08 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.35-5.40 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.14-4.29 (m, 2H),  
20 2.79-3.64 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.59 (m, 2H).

実施例 90 : 2-[[1-[[2-(1-ブチル)ピロリル]メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩 (表 1  
25 の化合物 491)

a) 2-ホルミル-1-ブチルピロール

n-BuI を用いて実施例 89a と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.53 (s, 1H), 6.91-6.94 (m, 2H), 6.21

(dd,  $J = 3.9, 2.4$  Hz, 1H), 4.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

b) 2-[[1-[[2-(1-ブチル)ピロリル]メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

5 実施例 90a で得られた化合物を用いて、実施例 86a と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 29%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.84 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 6.62 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.02 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.93 (dd,  $J = 3.3, 1.8$  Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.49 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.85 (br d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 1.87 (dt,  $J = 11.7, 2.1$  Hz, 2H), 1.63-1.75 (m, 5H), 1.28-1.38 (m, 4H), 0.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

15 c) 2-[[1-[[2-(1-ブチル)ピロリル]メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩

実施例 90b で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 78%)。融点 179°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.04 (br s, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.23-4.37 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 2H), 2.84-3.66 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.54-1.62 (m, 4H), 1.21 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

25 実施例 91 : 2-[[1-[[2-(ピロリル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩 (表 1 の化合物 496)

実施例 86a、1f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (60%)。融点 186°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.09 (br s, 1H), 9.99 (br s, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.18-4.33 (m, 2H), 2.73-3.60 (m, 6H), 1.94 (m, 1H), 1.76 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.48 (br q,  $J = 12$  Hz, 2H).

実施例 92 : 2-[[1-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 2 塩酸塩 (表 1 の化合物 591)

10 a) *t*-ブチルジメチルシリル 2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル エーテル

2-ブロモエタノール (3.44g, 27.53mmol)、*t*-ブチルジメチルクロロシラン (4.23g, 28.07mmol)、及びイミダゾール (3.97g, 58.31mmol) をジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し  
15 室温下 3 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過した後、ろ液を減圧濃縮することによって *t*-ブチルジメチルシリル 2-ブロモエチル エーテル (6.05g) を粗生成物として得た。この粗生成物 (1.83g)、2-フェニルイミダゾール  
20 (1.11g, 7.70mmol)、及び炭酸カリウム (1.50g, 10.9mmol) をジメチルホルムアミド (10ml) 中に加え 80°C で 10 時間加熱する。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。これを水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ過した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた油状物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)  
25 にて精製し表記化合物 1.16g (収率 50%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.62-7.68 (2H, m), 7.43-7.49 (3H, m), 7.18 (1H, d,  $J=1.2$ ), 7.13 (1H, d,  $J=1.2$ ), 4.14 (2H, t,  $J=5.4$ ),

3. 87 (2H, t, J=5. 4), 0. 84 (9H, s), -0. 04 (6H, s)

b) 2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)エタン-1-オール

実施例 92a で得られた化合物 (1. 11g, 3. 67mmol) をエタノール (8ml) に溶解し氷冷下攪拌する。そこに 18% 塩酸水溶液 (10ml) を加え同温にて 2 時間攪拌する。反応液をヘキサンで洗淨し水層に水酸化ナトリウムを加え pH>11 にする。ジクロロメタンで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することによって得られた固体をエチルエーテルで懸洗することによって表記化合物 636mg (収率 92%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7. 55-7. 61 (2H, m), 7. 38-7. 42 (3H, m), 7. 07 (1H, s), 7. 05 (1H, s), 4. 11 (2H, t, J=5. 4), 3. 87 (2H, t, J=5. 4), 2. 85 (1H, brs, OH)

c) 2-[[1-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 92b で得られた化合物を実施例 26a と同様の操作を行い 2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)エタン-1-オールメタンスルホネートを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を黄色油状物として得た (収率 50%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7. 84 (1H, d, J=7. 2), 7. 37-7. 62 (8H, m), 7. 11 (1H, d, J=0. 9), 7. 10 (1H, d, J=0. 9), 4. 38 (2H, s), 4. 08 (2H, t, J=6. 8), 3. 47 (2H, d, J=7. 2), 2. 75-2. 82 (2H, m), 2. 64 (2H, t, J=6. 8), 1. 9-2. 0 (2H, m), 1. 5-1. 9 (3H, m), 1. 2-1. 4 (2H, m)

d) 2-[[1-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 2 塩酸塩

実施例 92c で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操

作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率90%)。融点 155-168℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 13.0 (1H, brs, HCl), 11.5 (1H, brs, HCl),  
8.04-8.10 (1H, m), 7.81-7.89 (3H, m), 7.57-7.76 (6H, m),  
5 7.45-7.54 (1H, m), 4.60-4.69 (2H, m), 4.49 (2H, s), 3.0-  
3.7 (6H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 1.4-1.8 (5H, m)

10 実施例 93 : 2-[[1-[2-[2-(1-ベンジル)ピロリル]-2-オキソ  
エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン  
塩酸塩 (表1の化合物431)

2-アセチルピロールを用いて実施例 89a と同様の操作を行  
って、1-ベンジル-2-アセチルピロールを合成し、精製するこ  
となく実施例 69 と同様の操作を行い、表記化合物を得た(収  
率8%)。融点 196-200℃

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.71 (br s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz,  
1H), 7.61 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.23-7.33  
(m, 4H), 7.08 (m, 2H), 6.35 (m, 1H), 5.59 (s, 2H),  
4.69-4.78 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.89-3.56 (m, 6H), 1.97  
(m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

20

実施例 94 : 2-[[1-[2-[2-(1-ブチル)ピロリル]-2-オキソエ  
チル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩  
酸塩 (表1の化合物436)

25 2-アセチルピロールを用いて実施例 90a と同様の操作を行  
って、1-ブチル-2-アセチルピロールを合成し、精製するこ  
となく実施例 69 と同様の操作を行い、表記化合物を得た(収率  
67%)。融点 200-207℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.78 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz,  
1H), 7.61 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (m,



1H), 6.25 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.52-3.51 (m, 6H), 1.94 (m, 1H), 1.82 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

5

実施例 95 : 2-[[1-[2-[2-(1-フェニル)ピロリル]-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩 (表1の化合物441)

10 a) 2-[[1-[2-[2-(1-フェニル)ピロリル]-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

文

献

(P. D. Croce, C. L. Rosa, A. Ritieni, Synthesis, 1989, 783.) に従って合成した 1-フェニル-2-クロロアセチルピロールを用いて実施例 1e と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 15 52%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34-7.57 (m, 6H), 7.21-7.25 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (br d, J = 11 Hz, 2H), 2.12 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 2H), 1.80 20 (m, 1H), 1.65 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.45 (dq, J = 12, 3 Hz, 2H).

b) 2-[[1-[2-[2-(1-フェニル)ピロリル]-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩

25 実施例 95a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 89%)。融点 193-197°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.75 (br s, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33-7.50 (m, 8H), 6.46 (m, 1H), 4.76-4.86 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.98-3.61 (m, 6H), 1.99 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.56 (m, 2H).

実施例 9 6 : 2-[[1-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 5 2 1)

5 2-トリフルオロメチルフェネチルアルコールを用いて実施例 26a、26b、36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 29%)。融点 204-220℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.68 (1H, d, J=7.8), 7.57-7.66 (4H, m),  
7.38-7.53 (3H, m), 6.59 (2H, s), 4.49 (2H, s),  
10 3.42 (2H, d, J=7.2), 3.00-3.05 (2H, m), 2.90-2.99 (2H, m),  
2.62-2.69 (2H, m), 2.14-2.25 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.5-  
1.7 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

15 実施例 9 7 : 2-[[1-[2-(1-ナフチル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 5 2 6)

1-ナフタレンエタノールを用いて実施例 26a、26b、36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 60%)。融点 222-229℃

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.08 (1H, d, J=7.9), 7.91-7.95 (1H, m),  
7.78-7.80 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.4), 7.41-7.62 (7H, m),  
6.59 (2H, s, fumaric acid), 4.51 (2H, s), 3.45 (2H, d, J=7.3),  
3.26-3.34 (2H, m), 3.15-3.29 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m),  
2.27-2.39 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.6-1.7 (2H, m), 1.2-  
25 1.4 (2H, m)

実施例 9 8 : 2-[[1[2-(2-ナフチル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 5 3 1)

a) 2-[[1[2-(2-ナフチル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

2-ナフタレンエタノールを用いて実施例 26a、26b と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 77%)。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.73-7.81 (3H, m),  
7.63 (1H, s), 7.21-7.56 (6H, m), 4.42 (2H, s),  
3.52 (2H, d,  $J=7.2$ ), 2.93-3.07 (4H, m), 2.62-2.71 (2H, m),  
1.99-2.10 (2H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

10 b) 2-[[1[2-(2-ナフチル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 98a で得られた化合物を用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 81%)。

融点 223-233°C

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.83-7.87 (3H, m), 7.73 (1H, s),  
7.68 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.56-7.62 (2H, m), 7.39-7.49 (4H, m),  
6.58 (2H, s), 4.49 (2H, s), 3.43 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.0-3.2 (2H, m),  
2.8-3.0 (2H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 1.7-  
1.9 (1H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

20 実施例 99 : 2-[[1-[2-(3-トルイル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物 536)

3-トルイル酢酸を実施例 53b と同様の操作を行い 3-メチルフェネチルアルコールを粗生成物として得た。これを用いて  
25 実施例 26a、26b、36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率 55%)。融点 214-220°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.68 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.55-7.61 (2H, m),  
7.44-7.52 (1H, m), 7.17 (1H, t,  $J=7.4$ ), 6.98-7.05 (3H, m),  
6.57 (2H, s, fumaric acid), 4.49 (2H, s), 3.43 (2H, d,  $J=7.2$ ),

3.07-3.15 (2H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.1-2.3 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

5 実施例 100 : 2-[[1-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 541)

3-フルオロフェニル酢酸を実施例 53b と同様の操作を行い 3-フルオロフェネチルアルコールを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26a、26b、36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 48%)。融点 208-213°C  
10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.2), 7.55-7.61 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.27-7.35 (1H, m), 7.00-7.12 (3H, m), 6.58 (2H, s, fumaric acid), 4.49 (2H, s), 3.42 (2H, d, J=7.2), 3.03-3.10 (2H, m), 2.6-2.9 (4H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)  
15

実施例 101 : 2-[[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 546)

20 4-メトキシフェネチルアルコールを用いて実施例 26a、26b、36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 68%)。融点 220-227°C  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.56-7.61 (2H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.13 (2H, d, J=7.8), 6.84 (2H, d, J=7.8), 6.57 (2H, s, fumaric acid), 4.49 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.42 (2H, d, J=7.2), 3.03-3.10 (2H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.2-1.4 (2H, m)  
25

実施例 102 : 2-[[1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩  
(表 1 の化合物 551)

3-メトキシフェネチルアルコールを用いて実施例 26a、26b、  
5 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た  
(収率 43%)。融点 200-206℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 7.67 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.56-7.61 (2H, m),  
7.45-7.52 (1H, m), 7.19 (1H, t,  $J=8.0$ ), 6.73-6.82 (3H, m),  
6.57 (2H, s, fumaric acid), 4.49 (2H, s), 3.73 (3H, s),  
10 3.42 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.0-3.1 (2H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 2.1-  
2.3 (2H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.6-1.7 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 103 : 2-[[1-[2-(2-ニトロフェニル)エチル]ピペリ  
ジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩 (表 1  
15 の化合物 556)

a) 2-[[1-[2-(2-ニトロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イ  
ル]メチル]イソインドリン-1-オン

2-ニトロフェネチルアルコールを用いて、実施例 26a と同  
様の操作を行い、2-ニトロフェネチルメタンスルホナートを  
20 合成し、これを用いて実施例 26b と同様の操作を行い、表記  
化合物を得た (52%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J =$   
7.5 Hz, 1H), 7.39-7.59 (m, 6H), 4.44 (s, 2H), 3.57 (d,  
 $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.33-3.42 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.10 (m,  
25 1H), 1.63-1.98 (m, 4H).

b) 2-[[1-[2-(2-ニトロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イ  
ル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩

実施例 103a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の  
操作を行い、表記化合物を得た (収率 84%)。融点 248-252℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.60 (br s, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 2.84-3.59 (m, 10H), 2.28 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.62 (m, 2H).

5

実施例 104 : 2-[[1-[2-(2-アミノフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩 (表1の化合物 561)

10 a) 2-[[1-[2-(2-アミノフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

15 10%Pd-C 89mg/MeOH 12mL に実施例 103a で得られた化合物 0.500g (1.32mmol) と  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$  208mg (3.30mmol)/ $\text{H}_2\text{O}$  3mL を加え、1.5時間還流後、Pdを濾過し、濾液を濃縮した。これに水を加え、ジクロロメタン $\times$ 3で抽出し、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後、表記化合物を得た (収率 93%)。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 6.97-7.04 (m, 2H), 6.65-6.70 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.02 (br d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 2.70 (dd,  $J = 7.1, 6.5$  Hz, 2H), 2.56 (dd,  $J = 7.1, 6.5$  Hz, 2H), 2.00 (dt,  $J = 11.6, 2.0$  Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.71 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.40 (dq,  $J = 12, 3$  Hz, 2H).

b) 2-[[1-[2-(2-アミノフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩

25 実施例 104a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 93%)。融点 239-243 $^\circ\text{C}$   
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.69 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.16-7.32 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 2.87-3.75 (m, 10H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.59 (m, 2H).

実施例 105 : 2-[[1-[2-(2-アセチルアミノフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩 (表1の化合物566)

5 a) 2-[[1-[2-(2-アセチルアミノフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 104a で得られた化合物 246mg (0.704mmol) をピリジン 1mL に溶かし、無水酢酸 144mg (1.41mmol) を加え、60℃ に加熱した。一時間後、反応液を brine で薄め、ジクロロメタン×3 で抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、表記化合物を得た (収率 47%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.01 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.22 (m, 15 1H), 6.95-7.09 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (br d, J = 12 Hz, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

20 b) 2-[[1-[2-(2-アセチルアミノフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩

実施例 105a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 77%)。融点 134℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.15-7.35 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 2.81-3.58 (m, 10H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 25 1.80 (m, 2H), 1.56 (m, 2H).

実施例 106 : 2-[[1-[2-(2-メチルアミノフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 1/4

フマル酸塩 (表1の化合物571)

a) 2-[[1-[2-(2-メチルアミノフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

5 無水酢酸 0.241g (2.36mmol) にギ酸 0.133g (2.83mmol) を滴下し、50℃に加熱した。2時間後、反応液を1mL THFで薄めて0℃に冷却し、実施例104aで得られた化合物411mg (1.18mmol) / 3mL THF溶液を滴下した。30分間攪拌後、brineを加え、ジクロロメタン×4で抽出し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。

10 乾燥剤を濾別、濃縮後、THF 1mLに溶かして0℃に冷却し、BH<sub>3</sub>SM<sub>2</sub> 90μl (0.952mmol)を滴下した。室温に温め、3時間攪拌後、0℃に冷却し、メタノール 0.5m lを滴下した。さらに1N NaOH aq. 3 mLを加えて30分間攪拌後、brineを加え、ジクロロメタン×4で抽出し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、表記化合物を得た(収率72%)

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.60-6.65 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.21 (br d, J = 12 Hz, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.42 (br t, J = 12 Hz, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.64 (m, 2H).

25 b) 2-[[1-[2-(2-メチルアミノフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 1/4フマル酸塩

実施例106aで得られた化合物を用いて実施例40fと同様の操作を行い、表記化合物を得た(収率77%)。融点155℃  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.2



Hz, 1H), 6.62 (s, 0.5H), 6.50-6.58 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.48 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.92-3.02 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (br t, J = 11 Hz, 2H), 1.79-1.89 (m, 3H), 1.52 (m, 2H).

5

実施例 107 : 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニルチオ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物706)

10 a) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニルチオ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

4-フルオロベンゼンチオール (0.50ml, 4.69mmol) 及び 2-ブ  
ロモエタノール (0.345ml, 4.87mmol) をテトラヒドロフラン  
(12ml) に溶解する。そこに 1 規定水酸化ナトリウム水溶液  
(4.8ml, 4.8mmol) を加え 80℃ で 80 分加熱攪拌する。反応液  
15 を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で薄め、希釈水酸化ナトリ  
ウム水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで  
乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮することによ  
り 2-(4-フルオロフェニルチオ)エタノールを粗生成物とし  
て得た。これを用いて実施例 26a と同様の操作を行い 2-(4-  
20 フルオロフェニルチオ)エタノール メタンスルホネートを粗  
生成物として得た。これを用いて実施例 26b と同様の操作を  
行い表記化合物を無色固体として得た (収率 64%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.84 (1H, d, J=7.5), 7.40-7.55 (3H, m),  
7.31-7.39 (2H, m), 6.98 (2H, t, J=8.9), 4.39 (2H, s),  
25 3.49 (2H, d, J=7.2), 2.95-3.02 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m),  
2.54-2.61 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 1.5-1.8 (3H, m), 1.2-  
1.4 (2H, m)

b) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニルチオ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 107a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 86%)。融点 185-192℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.55 (1H, brs, HCl), 7.68 (1H, d, J=7.5),  
5 7.59-7.62 (2H, m), 7.46-7.52 (3H, m), 7.18-7.25 (2H, m),  
4.50 (2H, s), 3.1-3.7 (8H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 1.7-2.0 (3H, m),  
1.4-1.6 (2H, m)

10 実施例 108 : 2-[[1-[3-(4-フルオロフェニルチオ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物 711)

a) 3-(4-フルオロフェニルチオ)プロパノール

4-フルオロベンゼンチオール (788mg, 6.15mmol) 及び 3-ブ  
15 ロモプロパノール (0.535ml, 6.16mmol) をテトラヒドロフラン  
(20ml) に溶解する。そこに 1 規定水酸化ナトリウム水溶液  
(6.2ml, 6.2mmol) を加え 80℃ で 3 時間加熱攪拌する。反応液  
を酢酸エチルーヘキサン混合溶媒で薄め、希釈水酸化ナトリ  
ウム水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで  
20 乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮する。得られ  
た油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチ  
ルーヘキサン) にて精製し表記化合物 592mg (収率 52%)  
を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.33-7.39 (2H, m), 6.97-7.03 (2H, m),  
3.77 (2H, t, J=6.0), 2.99 (2H, t, J=7.3), 1.80-1.91 (2H, m),  
25 1.49 (1H, brs, OH)

b) 2-[[1-[3-(4-フルオロフェニルチオ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 108a で得られた化合物を用いて実施例 26a と同様の操作を行い 3-(4-フルオロフェニルチオ)プロパノール メタ

ンスルホネートを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を淡黄色固体として得た (収率 86%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.85 (1H, d, J=7.5), 7.41-7.55 (3H, m),  
 5 7.30-7.37 (2H, m), 6.98 (2H, t, J=8.6), 4.40 (2H, s),  
 3.40 (2H, d, J=7.3), 2.83-2.92 (4H, m), 2.41 (2H, t, J=7.5),  
 1.86-1.96 (2H, m), 1.5-1.8 (5H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

c) 2-[[1-[3-(4-フルオロフェニルチオ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

10 実施例 108b で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 52%)。

融点 162-164°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.8-10.6 (1H, brs, HCl), 7.68 (1H, d, J=7.5),  
 7.60-7.62 (2H, m), 7.42-7.52 (3H, m), 7.17-7.24 (2H, m),  
 15 4.50 (2H, s), 2.9-3.7 (8H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 1.8-2.0 (3H, m),  
 1.6-1.8 (2H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

実施例 109 : 2-[[1-[2-(フェニルチオ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1  
 20 の化合物 726)

チオフェノールを用いて実施例 107a と同様の操作を行い 2-[[1-[2-(フェニルチオ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 62%) 融点 188-192°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.55-7.60 (2H, m),  
 7.45-7.52 (1H, m), 7.27-7.35 (4H, m), 7.14-7.20 (1H, m),  
 6.60 (2H, s, fumaric acid), 4.47 (2H, s), 3.40 (2H, d, J=7.2),  
 25 3.06-3.18 (2H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 1.9-

2.1 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 110 : 2-[[1-[2-(2-メトキシフェニルチオ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル

5 酸塩 (表1の化合物731)

2-メトキシベンゼンチオールを用いて実施例 107a と同様の操作を行い 2-[[1-[2-(2-メトキシフェニルチオ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例 36c と同様の操作を行い

10 表記化合物を無色固体として得た (収率 53%) 融点 166-169℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.55-7.60 (2H, m),  
7.45-7.52 (1H, m), 7.14-7.25 (2H, m), 6.90-6.99 (2H, m),  
6.60 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s), 3.80 (3H, s),  
15 3.41 (2H, d, J=7.3), 2.99-3.06 (2H, m), 2.91-2.98 (2H, m),  
2.55-2.64 (2H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.5-  
1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 111 : 2-[[1-[2-(3-メトキシフェニルチオ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル  
20 酸塩 (表1の化合物736)

3-メトキシベンゼンチオールを用いて実施例 107a と同様の操作を行い 2-[[1-[2-(3-メトキシフェニルチオ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例 36c と同様の操作を行い  
25 表記化合物を無色固体として得た (収率 40%) 融点 156-159℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.4), 7.56-7.61 (2H, m),  
7.45-7.52 (1H, m), 7.21 (1H, t, J=7.9), 6.84-6.91 (2H, m),

6.71-6.77 (1H, m), 6.61 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s),  
3.74 (3H, s), 3.40 (2H, d, J=7.3), 3.07-3.15 (2H, m), 2.90-  
2.97 (2H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 1.6-  
1.8 (1H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

5

実施例 112 : 2-[[1-[2-(2-フルオロフェニルチオ)エチル]  
ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル  
酸塩 (表1の化合物716)

10 2-フルオロベンゼンチオールを用いて実施例 107a と同様  
の操作を行い 2-[[1-[2-(2-フルオロフェニルチオ)エチル]  
ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オンを粗生成  
物として得た。これを用いて実施例 36c と同様の操作を行い  
表記化合物を無色固体として得た (収率 46%)。融点 187-  
189℃

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.67 (1H, d, J=7.2), 7.55-7.60 (2H, m),  
7.41-7.52 (2H, m), 7.14-7.28 (3H, m), 6.61 (2H, s, fumaric  
acid), 4.47 (2H, s), 3.39 (2H, d, J=7.2), 3.05-3.13 (2H, m),  
2.86-2.92 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 1.6-  
1.8 (1H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

20

実施例 113 : 2-[[1-[2-(3-フルオロフェニルチオ)エチル]  
ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル  
酸塩 (表1の化合物721)

25 3-フルオロベンゼンチオールを用いて実施例 107a と同様  
の操作を行い 2-[[1-[2-(3-フルオロフェニルチオ)エチル]  
ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オンを粗生成  
物として得た。これを用いて実施例 36c と同様の操作を行い  
表記化合物を無色固体として得た (収率 48%)。融点 194-  
198℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 7.67 (1H, d,  $J=7.4$ ), 7.55-7.61 (2H, m),  
7.45-7.45-7.52 (1H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.11-7.22 (2H, m),  
6.94-7.02 (1H, m), 6.60 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s),  
3.40 (2H, d,  $J=7.2$ ), 3.12-3.19 (2H, m), 2.90-2.96 (2H, m),  
5 2.56-2.64 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.5-  
1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 114 : 2-[[1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-  
イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の  
10 化合物 611)

a) 1-(4-メチルベンゼン)スルホニルオキシ-2-フェノキシ  
エタン

2-フェノキシエタノール (500mg, 3.62mmol) をジクロロメタ  
ン (7ml) に溶かし、塩化 *p*-トルエンスルホニル  
15 (690mg, 3.62mmol) とトリエチルアミン (0.51ml, 3.62mmol) を  
加え、室温で 15 時間攪拌する。反応液をジクロロメタンで希  
釈し、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶  
物をろ過後、ろ液を減圧留去し、表記化合物 1.08g (収率定  
量的) を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.83 (2H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.28-7.23 (2H, m), 6.98-6.93 (1H, m), 6.78 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ),  
4.37 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 2.44 (3H, s).

b) 2-[[1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-イル]メチ  
ル]イソインドリン-1-オン

25 実施例 114a で得た化合物 (547mg, 1.87mmol) をジメチルホ  
ルムアミド (3ml) に溶かし、実施例 1d で得た化合物  
(500mg, 1.87mmol) と炭酸カリウム (517mg, 3.74mmol) を加え、  
60℃で 7 時間加熱攪拌する。反応液を放冷後、反応液に水  
(10ml) を加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で洗浄

し、硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去し、得られた固体をジエチルエーテル-ヘキサンでけん洗後、ろ取し

表記化合物の粗生成物 (171mg) を得た。得た成物は精製することなく次の反応に用いた。

5 c) 2-[[1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 114b で得た化合物 (170mg) を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 170mg (収率 19% 2steps) を  
10 無色固体として得た。融点 178-181°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 7.67 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ),  
7.51-7.47 (1H, m), 6.95-6.90 (3H, m), 6.59 (2H, s),  
4.48 (2H, s), 4.11 (2H, brt,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.42 (2H, brd,  $J=10.2\text{Hz}$ ),  
2.85 (2H, brt,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 2.23 (2H, brdd,  $J=11.3, 11.3\text{Hz}$ ),  
15 1.80-1.75 (1H, m), 1.61 (2H, brd,  $J=12.9\text{Hz}$ ),  
1.28 (2H, brdd,  $J=23.0, 10.2\text{Hz}$ ).

実施例 115 : 2-[[1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩  
20 (表 1 の化合物 626)

a) 1-ブロモ 2-(4-クロロフェノキシ)エタン

4-クロロフェノール (500mg, 3.89mmol)、2-ブロモエタノール (0.28ml, 3.89mmol)、トリフェニルホスフィン (1.02g, 3.89mmol) をテトラヒドロフラン (8ml) に溶かし、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート (0.84ml, 3.89mmol) を滴下し、室温で 3 時間攪拌する。反応液の溶媒を濃縮後、ジエチルエーテル-ヘキサンで固体を析出させ、ろ過後ろ液を減圧留去し、表記化合物の粗生成物 (1.18g) を得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

b) 2-[[1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 115a で得た化合物 (500mg) をジメチルホルムアミド (2ml) に溶かし、実施例 1d で得た化合物 (440mg, 1.65mmol)、  
 5 炭酸カリウム (456mg, 3.30mmol)、よう化ナトリウム (247mg, 1.65mmol) を加え 60℃ で 17 時間加熱攪拌する。反応液を放冷後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ過後、ろ液を減圧留去し、得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン) にて精製し、表記化合物  
 10 273mg (18%、2steps) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.56-7.42 (3H, m),  
 7.23-7.19 (2H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 4.40 (2H, s),  
 4.05 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3.51 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
 15 2.98 (2H, brd,  $J=11.8\text{Hz}$ ), 2.77 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ),  
 2.10 (2H, ddd,  $J=2.3, 11.6, 11.6\text{Hz}$ ), 1.84-1.68 (3H, m), 1.45-1.40 (2H, m)

c) 2-[[1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

20 実施例 115b で得た化合物 (270mg, 0.70mmol) を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 272mg (収率 78%) を無色固体として得た。融点 189-192℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.67 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ),  
 7.58-7.46 (1H, m), 7.31 (1H, dd,  $J=7.5, 2.1\text{Hz}$ ),  
 25 6.97 (2H, dd,  $J=6.7, 2.1\text{Hz}$ ), 6.59 (2H, s), 4.48 (2H, s),  
 4.10 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
 3.00 (2H, brd,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 2.80 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ),  
 2.17 (2H, dd,  $J=10.7, 10.7\text{Hz}$ ), 1.79 (1H, m),  
 1.60 (2H, brd,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 1.33-1.21 (2H, m).



実施例 116 : 2-[[1-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物631)

5 a) 1-ブロモ 2-(2-メトキシフェノキシ)エタン

2-メトキシフェノール (186mg, 1.5mmol) を用いて実施例 115a と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 (551mg) を得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

10 b) 2-[[1-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 116a で得た化合物 (551mg) を用いて実施例 115b と同様の反応を行い、表記化合物 119mg (収率 21%、2steps) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.85 (1H, d, J=7.5Hz), 7.56-7.42 (3H, m),  
15 6.92-6.87 (4H, m), 4.41 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=6.2Hz),  
3.85 (3H, s), 3.51 (2H, d, J=7.2Hz), 3.02 (2H, brd, J=11.7Hz),  
2.83 (2H, t, J=6.2Hz), 2.15-2.07 (2H, m), 1.87-1.69 (3H, m),  
1.51-1.37 (2H, m).

20 c) 2-[[1-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 116b で得た化合物 (119mg, 0.32mmol) を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 108mg (収率 69%) を無色固体として得た。融点 188-191℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59-7.50 (3H, m),  
25 7.00-6.84 (4H, m), 6.59 (2H, s), 4.48 (2H, s),  
4.09 (2H, t, J=5.7Hz), 3.74 (3H, s), 3.41 (2H, d, J=7.2Hz),  
3.05 (2H, brd, J=11.1Hz), 2.83 (2H, brs),  
2.22 (2H, brdd, J=11.0, 11.0Hz), 1.78-1.77 (1H, m),  
1.62 (2H, brd, J=12.0Hz), 1.28 (2H, brdd, J=21.8, 11.4Hz).

実施例 1 1 7 : 2-[[1-[2-(2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表 1 の化合物 6 1 6)

5 a) 1-ブロモ 2-(2-フルオロフェノキシ)エタン

2-フルオロフェノール (168mg, 1.5mmol) を用いて実施例 115a と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 (418mg) を得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

10 b) 2-[[1-[2-(2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 117a で得た化合物 (418mg) を用いて実施例 115b と同様の反応を行い、表記化合物 240mg (収率 43%、2steps) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.85 (1H, d, J=7.2Hz), 7.53-7.42 (3H, m),  
15 7.07-6.96 (4H, m), 4.41 (2H, s), 4.16 (2H, t, J=6.0Hz),  
3.51 (2H, d, J=7.2Hz), 3.01 (2H, brd, J=11.7Hz),  
2.82 (2H, t, J=6.0Hz), 2.13 (2H, ddd, J=23.3, 11.6, 11.6Hz),  
1.84-1.68 (3H, m), 1.49-1.40 (2H, m).

20 c) 2-[[1-[2-(2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 117b で得た化合物 (240mg) を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 108mg (収率 78%) を無色固体として得た。融点 168-171°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.5Hz), 7.58 (2H, brs),  
25 7.50-7.47 (1H, m), 7.22-7.11 (3H, m), 6.94-6.92 (1H, m),  
6.60 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.17 (2H, t, J=5.6Hz),  
3.40 (2H, d, J=7.2Hz), 3.00 (2H, brd, J=11.1Hz),  
2.81 (2H, brdd, J=5.6, 5.6Hz), 2.17 (2H, brdd, J=10.7, 10.7Hz),  
1.76-1.73 (1H, m), 1.62 (2H, brd, J=12.0Hz),

1. 25 (2H, brdd, J=22. 4, 10. 6Hz).

実施例 118 : 2-[[1-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸  
5 塩 (表1の化合物621)

a) 1-ブロモ 2-(3-フルオロフェノキシ)エタン

3-フルオロフェノール (500mg, 4.46mmol) を用いて実施例 115a と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 (1.26g) を得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

10 b) 2-[[1-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 118a で得た化合物 (1.26g) を用いて実施例 115b と同様の反応を行い、表記化合物 823mg (収率 50%、2steps) を褐色油状物として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.85 (1H, d, J=7.2Hz), 7.53-7.42 (3H, m),  
7.21-7.16 (1H, m), 6.69-6.59 (3H, m), 4.41 (2H, s),  
4.07 (2H, t, J=5.9Hz), 3.51 (2H, d, J=7.2Hz),  
2.99 (2H, brd, J=12.0Hz), 2.78 (2H, t, J=6.0Hz),  
2.11 (2H, ddd, J=2.5, 11.6, 11.6Hz), 1.82-1.68 (3H, m), 1.49-  
20 1.40 (2H, m).

c) 2-[[1-[2-(3-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 118b で得た化合物 (823mg) を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 720mg (収率 67%) を無色固体  
25 として得た。融点 193-194℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.4Hz), 7.60-7.58 (2H, m),  
7.51-7.48 (1H, m), 7.34-7.31 (1H, m), 6.84-6.75 (3H, m),  
6.59 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.12 (2H, t, J=5.7Hz),  
3.41 (2H, d, J=7.3Hz), 3.02 (2H, brd, J=11.7Hz),

2.81 (2H, brdd, J=5.7, 5.7Hz), 2.19 (2H, brdd, J=10.5, 10.5Hz),  
1.79-1.74 (1H, m), 1.61 (2H, brd, J=12.0Hz), 1.32-  
1.20 (2H, m).

5 実施例 119 : 2-[[1-[2-(4-メチルフェノキシ)エチル]ピペ  
リジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩  
(表1の化合物656)

a) 1-ブロモ 2-(4-メチルフェノキシ)エタン

4-メチルフェノール (162mg, 1.5mmol) を用いて実施例 115a  
10 と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 (458mg) を得た。  
得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

b) 2-[[1-[2-(4-メチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イ  
ル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 119a で得た化合物 (458mg) を用いて実施例 115b と同  
15 様の反応を行い、表記化合物 210mg (収率 38%、2steps) を  
褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (1H, d, J=6.9Hz), 7.55-7.42 (3H, m),  
7.06 (2H, d, J=8.4Hz), 6.81-6.77 (2H, m), 4.40 (2H, s),  
4.06 (2H, t, J=6.0Hz), 3.50 (2H, d, J=7.2Hz),  
20 3.00 (2H, brd, J=11.7Hz), 2.77 (2H, t, J=6.0Hz), 2.27 (3H, s),  
2.10 (2H, ddd, J=2.3, 11.6, 11.6Hz), 1.84-1.70 (3H, m), 1.49-  
1.40 (2H, m).

c) 2-[[1-[2-(4-メチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-  
イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

25 実施例 119b で得た化合物 (210mg) を用いて実施例 36c と同  
様の反応を行い、表記化合物 220mg (収率 79%) を無色固体  
として得た。融点 183-185°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.67 (1H, d, J=7.6Hz), 7.62-7.58 (2H, m),  
7.52-7.45 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8.3Hz), 6.82 (2H, d, J=8.4Hz),

6.59 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.05 (2H, t, J=5.7Hz),  
3.41 (2H, d, J=7.2Hz), 3.00 (2H, brd, J=11.6Hz),  
2.78 (2H, t, J=5.7Hz), 2.22-2.09 (5H, m), 1.79-1.73 (1H, m),  
1.61 (2H, brd, J=13.3Hz), 1.26 (2H, brdd, J=21.4, 11.4Hz).

5

実施例 120 : 2-[[1-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物636)

a) 1-ブロモ 2-(3-メトキシフェノキシ)エタン

10 4-メトキシフェノール (186mg, 1.5mmol) を用いて実施例 115a と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 (953mg) を得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

b) 2-[[1-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

15 実施例 120a で得た化合物 (953mg) を用いて実施例 115b と同様の反応を行い、表記化合物 192mg (収率 34%、2steps) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d, J=7.2Hz), 7.55-7.42 (3H, m),  
7.16 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.51-6.46 (3H, m), 4.41 (2H, s),  
20 4.08 (2H, t, J=6.0Hz), 3.78 (3H, s), 3.51 (2H, d, J=7.2Hz),  
3.00 (2H, brd, J=11.7Hz), 2.79 (2H, t, J=6.0Hz), 2.16-  
2.08 (2H, m), 1.83-1.68 (3H, m), 1.50-1.41 (2H, m).

c) 2-[[1-[2-(3-メトキシフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

25 実施例 120b で得た化合物 (190mg) を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 200mg (収率 81%) を無色固体として得た。融点 173-174°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.67 (1H, d, J=7.5Hz), 7.62-7.58 (2H, m),  
7.52-7.45 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=8.3, 8.0Hz), 6.59 (2H, s),

- 6.53-6.49 (3H, m), 4.48 (2H, s), 4.09 (2H, t, J=5.4Hz),  
 3.72 (3H, s), 3.41 (2H, d, J=7.2Hz), 3.03 (2H, brd, J=11.2Hz),  
 2.82 (2H, brs), 2.21 (2H, brdd, J=11.4, 11.4Hz), 1.78-  
 1.77 (1H, m), 1.62 (2H, brd, J=12.5Hz),  
 5 1.28 (2H, brdd, J=22.0, 11.0Hz).

実施例 121 : 2-[[1-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]ピペ  
 リジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩  
 (表1の化合物651)

- 10 a) 1-ブロモ 2-(3-メチルフェノキシ)エタン

3-メチルフェノール (162mg, 1.5mmol) を用いて実施例 115a  
 と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 (410mg) を得た。  
 得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

- 15 b) 2-[[1-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イ  
 ル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 121a で得た化合物 (410mg) を用いて実施例 115b と同  
 様の反応を行い、表記化合物 213mg (収率 39%、2steps) を  
 褐色油状物として得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d, J=7.5Hz), 7.55-7.42 (3H, m),  
 7.14 (1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 6.76-6.69 (3H, m), 4.40 (2H, s),  
 4.08 (2H, t, J=5.9Hz), 3.51 (2H, d, J=6.9Hz),  
 3.00 (2H, brd, J=11.7Hz), 2.79 (2H, t, J=5.9Hz), 2.31 (3H, s),  
 2.12 (2H, brdd, J=10.5, 10.5Hz), 1.82-1.69 (3H, m), 1.49-  
 1.26 (2H, m).

- 25 c) 2-[[1-[2-(3-メチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-  
 イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 121b で得た化合物 (210mg) を用いて実施例 36c と同  
 様の反応を行い、表記化合物 252mg (収率 91%) を無色固体  
 として得た。融点 202-203°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.67 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.59-7.58 (2H, m),  
7.50-7.45 (1H, m), 7.15 (1H, dd,  $J=7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 6.75-  
6.71 (3H, m), 6.59 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.09 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ),  
3.41 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.04 (2H, brd,  $J=11.3\text{Hz}$ ),  
5 2.83 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 2.26-2.19 (5H, m), 1.78 (1H, brs),  
1.62 (2H, brd,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 1.28 (2H, brdd,  $J=21.9, 10.7\text{Hz}$ ).

実施例 122 : 2-[[1-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]ピ  
ペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸  
10 塩 (表1の化合物641)

a) 1-ブロモ 2-(4-メトキシフェノキシ)エタン

4-メトキシフェノール (186mg, 1.5mmol) を用いて実施例  
115a と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 (347mg) を  
得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

15 b) 2-[[1-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-  
イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 122a で得た化合物 (347mg) を用いて実施例 115b と同  
様の反応を行い、表記化合物 274mg (収率 48%, 2steps) を  
褐色油状物として得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.56-7.42 (3H, m),  
6.82-6.78 (4H, m), 4.41 (2H, s), 4.05 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ),  
3.76 (3H, s), 3.51 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, brd,  $J=12.0\text{Hz}$ ),  
2.77 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.11 (2H, ddd,  $J=2.3, 11.6, 11.6\text{Hz}$ ),  
1.82-1.68 (3H, m), 1.51-1.41 (2H, m).

25 c) 2-[[1-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-  
イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 122b で得た化合物 (270mg) を用いて実施例 36c と同  
様の反応を行い、表記化合物 232mg (収率 82%) を無色固体  
として得た。融点 165-168°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.67 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.59-7.58 (2H, m),  
7.52-7.45 (1H, m), 6.89-6.82 (4H, m), 6.59 (2H, s),  
4.48 (2H, s), 4.04 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
3.03 (2H, brd,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 2.80 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ),  
5 2.21 (2H, brdd,  $J=10, 7, 10.7\text{Hz}$ ), 1.80-1.79 (1H, m),  
1.61 (2H, brd,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 1.33-1.18 (2H, m).

実施例 1 2 3 : 2-[[1-[2-(2-メチルフェノキシ)エチル]ピペ  
リジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩  
10 (表 1 の化合物 6 4 6)

a) 1-ブロモ 2-(2-メチルフェノキシ)エタン

2-メチルフェノール (162mg, 1.5mmol) を用いて実施例 115a  
と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 (334mg) を得た。  
得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

15 b) 2-[[1-[2-(2-メチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-  
イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 123a で得た化合物 (334mg) を用いて実施例 115b と同  
様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 485mg を褐色油状物  
として得た。得られた粗生成物は精製することなく次の反応  
20 に用いた。

c) 2-[[1-[2-(2-メチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-  
イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 123b で得た化合物 (485mg) を用いて実施例 36c と同  
様の反応を行い、表記化合物 89mg (収率 14%, 3steps) を無  
色固体として得た。融点 214-218°C  
25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.67 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.59-7.58 (2H, m),  
7.52-7.45 (1H, m), 7.16-7.11 (2H, m), 6.92 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
6.82 (1H, dd,  $J=7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 6.59 (2H, s), 4.48 (2H, s),  
4.10 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ),



3.03 (2H, brd, J=12.0Hz), 2.85 (2H, brs),  
 2.23 (2H, brdd, J=11.0, 11.0Hz), 2.13 (s, 3H), 1.77 (1H, brs),  
 1.61 (2H, brd, J=12.3Hz), 1.32-1.24 (2H, m).

5 実施例 124: 2-[[1-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物661)

a) 1-ブromo 2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エタン

10 4-トリフルオロメチルフェノール (243mg, 1.5mmol) を用いて実施例 115a と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 (519mg) を得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

b) 2-[[1-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

15 実施例 124a で得た化合物 (519mg) を用いて実施例 115b と同様の反応を行い、表記化合物 150mg (収率 19%, 2steps) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.85 (1H, d, J=7.2Hz), 7.56-7.42 (5H, m),  
 6.95 (2H, d, J=8.7Hz), 4.41 (2H, s), 4.13 (2H, t, J=5.9Hz),  
 20 3.51 (2H, d, J=6.9Hz), 3.00 (2H, brd, J=11.4Hz),  
 2.81 (2H, t, J=5.9Hz), 2.17-2.09 (2H, m), 1.85-1.63 (3H, m),  
 1.50-1.38 (2H, m).

c) 2-[[1-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

25

実施例 124b で得た化合物 (150mg) を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 171mg (収率 89%) を無色固体として得た。融点 198-199°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.68-7.56 (5H, m), 7.52-7.45 (1H, m),

7. 12 (2H, d, J=8. 6Hz),            6. 60 (2H, s),            4. 48 (2H, s),  
 4. 18 (2H, t, J=5. 7Hz),            3. 41 (2H, d, J=7. 2Hz),  
 2. 98 (2H, brd, J=11. 6Hz),            2. 79 (2H, t, J=5. 7Hz),  
 2. 13 (2H, brdd, J=11, 7, 11. 7Hz),            1. 79-1. 72 (1H, m),  
 5 1. 60 (2H, brd, J=12. 3Hz), 1. 38-1. 18 (2H, m).

実施例 1 2 5 : 2-[[1-[2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表 1 の化合物 6 6 6)

- 10 a) 1-ブromo 2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エタン  
 4-トリフルオロメトキシフェノール (267mg, 1. 5mmol) を用いて実施例 115a と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 (598mg) を得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。
- 15 b) 2-[[1-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン  
 実施例 125a で得た化合物 (598mg) を用いて実施例 115b と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 589mg を得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。
- 20 c) 2-[[1-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

- 実施例 125b で得た化合物 (589mg) を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 304mg (収率 5 5 %, 3steps) を無  
 25 色固体として得た。融点 181-183℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7. 67 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 59-7. 58 (2H, m),  
 7. 50-7. 45 (1H, m), 7. 28 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 06-7. 00 (2H, m),  
 6. 60 (2H, s), 4. 48 (2H, s), 4. 11 (2H, t, J=5. 7Hz),  
 3. 41 (2H, d, J=7. 2Hz), 2. 98 (2H, brd, J=11. 7Hz),

2.78 (2H, t, J=5.7Hz), 2.18-2.09 (2H, m), 1.80-1.72 (1H, m),  
1.60 (2H, m), 1.30-1.19 (2H, m).

5 実施例 126: 2-[[1-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物671)

3,4-メチレンジオキシフェノールを用いて実施例 115a、実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率52%)。融点 220-232℃

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.55-7.60 (2H, m),  
7.45-7.52 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.4), 6.62 (1H, d, J=2.4),  
6.59 (2H, s, fumaric acid), 6.36 (1H, dd, J=2.4, 8.4),  
5.94 (2H, s), 4.48 (2H, s), 3.98-4.04 (2H, m),  
3.41 (2H, d, J=7.2), 2.94-3.01 (2H, m), 2.71-2.77 (2H, m),  
15 2.08-2.19 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.1-  
1.3 (2H, m)

20 実施例 127: 2-[[1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物676)

5-インダノールを用いて実施例 115a、実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た(収率22%)。融点 181-185℃

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 (1H, d, J=7.2), 7.55-7.60 (2H, m),  
7.45-7.52 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=8.4), 6.80 (1H, d, J=2.1),  
6.67 (1H, dd, J=2.1, 8.4), 6.59 (2H, s, fumaric acid),  
4.49 (2H, s), 4.02-4.08 (2H, m), 3.41 (2H, d, J=7.2), 2.96-  
3.03 (2H, m), 2.72-2.84 (6H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 1.93-  
2.04 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 128 : 2-[[1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物681)

5 5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフトールを用いて実施例 115a、  
実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として  
得た (収率 19%)。融点 186-190℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.67 (1H, d, J=7.2), 7.55-7.60 (2H, m),  
7.45-7.52 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=8.1), 6.60-6.67 (2H, m),  
10 6.59 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s), 3.99-4.06 (2H, m),  
3.41 (2H, d, J=7.2), 2.95-3.02 (2H, m), 2.72-2.79 (2H, m),  
2.60-2.69 (4H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 1.55-1.80 (7H, m),  
1.1-1.3 (2H, m)

15 実施例 129 : 2-[[1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物686)

5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフトールを用いて実施例 115a、  
実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として  
20 得た (収率 13%)。融点 196-203℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.55-7.60 (2H, m),  
7.45-7.52 (1H, m), 6.97-7.05 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.1),  
6.64 (1H, d, J=7.5), 6.59 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s),  
4.03-4.09 (2H, m), 3.41 (2H, d, J=7.2), 2.98-3.05 (2H, m),  
25 2.80-2.85 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m),  
2.1-2.3 (2H, m), 1.5-1.8 (7H, m), 1.1-1.3 (2H, m)

実施例 130 : 2-[[1-[2-[メチル(4-フルオロフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オ

ン塩酸塩 (表1の化合物295)

a) tert-ブチル N-(4-フルオロフェニル)カルバメート

4-フルオロアニリン 2.00g (18.0mmol) / 15 mL ジクロロメタン溶液に (Boc)<sub>2</sub>O 3.93g (18.0mmol) と触媒量のトリエチルアミンを加え、室温で8時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで薄め、水、0.5N HCl aq. × 2、satd. NaHCO<sub>3</sub>、brine で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。

乾燥剤を濾別、濃縮後に得た固体をヘキサンで懸洗し、表記化合物を得た (収率80%)。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.31 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.42 (br s, 1H), 1.51 (s, 9H).

b) 2-[メチル(4-フルオロフェニル)アミノ]エチルメタン  
スルホナート

60%NaH 273mg (6.82mmol) / 1.5mL の攪拌サスペンションに実施例130aで得られた化合物 1.20g (5.68mmol) / 3mL NMP 溶液を窒素下、0℃で滴下した。10分間攪拌後、プロモ酢酸エチル 0.995g (5.96mmol) を滴下し、室温に温めた。1時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで薄め、水×4、brine で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。

20 乾燥剤を濾別、濃縮後に得た化合物 0.600g (2.02mmol) / 8mL THF 溶液を LiAlH<sub>4</sub> 230mg (6.06mmol) / 5mL THF に滴下後、4時間還流した。反応液を10mL エーテルで薄め、0.25mL 水、0.25mL 15%NaOH aq.、0.75mL 水を加えて濾過した。濾液を濃縮後に得たオイルをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。

25 得られた化合物 0.401g (2.37mmol) をジクロロメタン 2 mL に溶かし、トリエチルアミン 0.46mL (3.32mmol) を加えて0℃に冷却した。これにメタンスルホニルクロリド 0.220mL (2.84mmol) を滴下し、1.5時間攪拌後、反応液をエー

テルで薄め、水×3、brineで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後に表記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.95 (m, 2H), 6.68 (m, 2H), 4.36 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H),  
5 2.94 (s, 3H).

c) 2-[[1-[2-[メチル(4-フルオロフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩

実施例 130b で得られた化合物を用いて、実施例 26b と同様の操作を行い、得られた化合物を精製せずに、実施例 1f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 60%)。融点  
10 223-231°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.59 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.87-3.54  
15 (m, 11H), 1.99 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.59 (m, 2H).

実施例 131 : 2-[[1-[2-[ベンジル(4-フルオロフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物301)

20 a) ベンジル(4-フルオロフェニル)アミン

4-フルオロアニリン 1.50g (13.5mmol) とトリエチルアミン 2.26mL (16.2mmol) のジクロロメタン (7mL) 溶液を 0°C に冷却し、ベンジルブロミド 1.61mL (13.5mmol) を滴下した。室温で 1 時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで薄め、水×3、brine  
25 で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表記化合物を得た (収率 46%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.26-7.36 (m, 5H), 6.88 (m, 2H), 6.56 (m, 2H), 4.29 (s, 2H).

b) 2-[ベンジル(4-フルオロフェニル)アミノ]エチル メタンスルホナート

実施例 131a を用いて、実施例 130b と同様の操作を行い、表記化合物を得た (93%)。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.19-7.34 (m, 5H), 6.91 (m, 2H), 6.69 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 2.91 (s, 3H).

c) 2-[[1-[2-[ベンジル(4-フルオロフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

10 実施例 131b で得られた化合物を用いて、実施例 26b と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率79%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.41-7.58 (m, 3H), 7.19-7.32 (m, 5H), 6.87 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.48-3.53 (m, 4H), 2.90 (m, 2H),  
15 2.55 (m, 2H), 2.00 (dt,  $J = 11.7, 2.1$  Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.38 (m, 2H).

d) 2-[[1-[2-[ベンジル(4-フルオロフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

20 実施例 131c で得られた化合物を用いて、実施例 40f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率33%)。融点 174-185°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.67 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.20-7.21 (m, 3H), 6.94 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.64 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.53 (s, 2H),  
25 4.47 (s, 2H), 3.55 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.40 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.98 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H) 2.62 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.14 (t,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.59 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.27 (m, 2H).

実施例 132: 2-[[1-[2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩 (表1の化合物275)

- 5 a) 2-[[1-[2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 131c で得られた化合物を用いて、実施例 104a と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 96%)。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 6.88 (m, 2H), 6.55 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.09 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.89 (br d,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 2.59 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.98 (dt,  $J = 11.5, 2.2$  Hz, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.68 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.39 (m, 2H).

- 15 b) 2-[[1-[2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩

実施例 132a で得られた化合物を用いて、実施例 1f と同様の操作を行い、表記化合物を得た。融点 221-230°C

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.69 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.80-3.97 (m, 10H), 1.99 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H).

- 25 実施例 133: 2-[[1-[2-[(4-メトキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物307)

a) 2-[[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 1d で得られた化合物 1.50g (5.62mmol) と 2-ブロモエ



タノール 0.703g (5.62mmol) をアセトニトリル 10 mL に溶かし、  
NaI 0.842g (5.62mmol) と炭酸カリウム 2.34g (16.9mmol) を加え、  
80 °C に加熱した。3 時間後、溶媒を留去した後に  
5 satd. NaHCO<sub>3</sub> aq. を加えて、ジクロロメタン×4 で抽出し、  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後に得た固体をエー  
テルで懸洗し、表記化合物を得た (収率 76%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.56 (m,  
3H), 4.41 (s, 2H), 3.59 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.51 (d, J  
= 7.5 Hz, 2H), 2.91 (br d, J = 12 Hz, 2H), 2.51 (t, J =  
10 5.4 Hz, 2H), 2.06 (dt, J = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 1.83 (m, 1H),  
1.70 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.39 (m, 2H)。

b) 2-[[1-(2-メタンシルホニルオキシエチル)ピペリジン-  
4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン塩酸塩

実施例 133a で得られた化合物 1.00g (4.20mmol) とトリエチ  
ルアミン 0.88mL (6.31mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を  
15 0 °C に冷却し、メタンシルホニルクロリド  
0.488mL (6.31mmol) を滴下した。室温まで温め、1 時間攪拌後、  
反応液を酢酸エチルで薄め、satd. NaHCO<sub>3</sub> aq.、水×2、brine  
で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。乾燥剤を濾別後、1.30mL 4N  
20 HCl-AcOEt 溶液で処理し、析出した結晶を濾過し、表記化合  
物を得た (49%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.61 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz,  
1H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.04 (t,  
J = 6.9 Hz, 2H), 2.88-3.62 (m, 11H), 1.99 (m, 1H), 1.80  
25 (m, 2H), 1.59 (m, 2H)。

c) 2-[[1-[2-[(4-メトキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリ  
ジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 133b で得られた化合物 200mg (0.514mmol) とパラメ  
トキシアニリン 63mg (0.51mmol) のアセトニトリル (2mL) 溶液

にヨウ化ナトリウム 77mg (0.51mmol) と炭酸カリウム 178mg (1.29mmol) を加え、70℃ に加熱した。2時間後、溶媒を留去した後、brine と 1N NaOH aq. を加え、ジクロロメタン × 3 で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後、

5 シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、表記化合物を得た (収率 47%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10

10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.98 (dt, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.68 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.40 (m, 2H).

d) 2-[[1-[2-[(4-メトキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

15 実施例 133c で得られた化合物を用いて、実施例 40f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 84%)。融点 202℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 6.71 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.58 (s, 2H), 6.54 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.42 (d,

20 J = 7.2 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 12 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 12 Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.63 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.31 (m, 2H).

25 実施例 134: 2-[[1-[2-[(3-メトキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 313)

a) 2-[[1-[2-[(3-メトキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

メタメトキシアニリンを用いて、実施例 133c と同様の操作を行い、表記化合物を得た（収率 31%）。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (m, 2H), 6.18 (m, 1H),  
5 4.40 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.91 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.99 (br t, J = 12 Hz, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).

b) 2-[[1-[2-[(3-メトキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩  
10

実施例 134a で得られた化合物を用いて、実施例 40f と同様の操作を行い、表記化合物を得た（収率 88%）。融点 178-182℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H),  
15 7.50 (m, 1H), 6.96 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11-6.19 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.02 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.20 (br t, J = 12 Hz, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.63 (br d, J = 12 Hz, 2H),  
20 1.31 (m, 2H).

実施例 135: 2-[[1-[2-[(2-メトキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 319)

a) 2-[[1-[2-[(2-メトキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン  
25

オルトメトキシアニリンを用いて、実施例 133c と同様の操作を行い、表記化合物を得た（収率 36%）。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m,

3H), 6.86 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.58-6.67 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.93 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 2H),  
5 1.41 (m, 2H).

b) 2-[[1-[2-[(2-メトキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 135a で得られた化合物を用いて、実施例 40f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 89%)。融点 183-  
10 191°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 6.56 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.00 (br d, J = 11 Hz, 2H), 2.69  
15 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).

実施例 136 : 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)アリル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表  
20 1 の化合物 358)

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (801mg, 2.24mmol) をテトラヒドロフラン (4ml) に懸濁させ、室温下カリウム t-ブトキシド (257mg, 2.29mmol) を加える。そこに実施例 1e で得られる化合物 (819mg, 2.24mmol) をテトラヒドロ  
25 フラン (4ml) に溶かした溶液を加え同温にて 1 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで薄め、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)アリル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オンを粗生成

物として得た。これを用いて実施例 1f と同様の操作を行い表  
記化合物を無色固体として得た（収率 34%）。融点 173-  
181℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.6-10.0 (1H, brs, HCl), 7.59-7.70 (5H, m),  
5 7.45-7.51 (1H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 5.79 (1H, s),  
5.72 (1H, s), 4.48 (2H, s), 4.37-4.40 (0.4H, m), 4.20-  
4.23 (1.6H, m), 3.1-3.6 (4H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 1.4-  
2.2 (5H, m)

10 実施例 137 : 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエ  
チル]ピペリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジヒドロイソキノリ  
ン-1(2H)-オン・塩酸塩（表 1 の化合物 761）

a) tert-ブチル 4-(4-メチルベンゼンスルホニロキシメチ  
ル)ピペリジン-1-カルボキシラート

15 tert-ブチル 4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-カルボキ  
シラート（特平開 11-217377 を参考に合成）  
(12.12g, 56.30mmol) をジクロロメタン (26ml) に溶解し、室温  
で p-トルエンスルホニルクロリド (10.73g, 56.30mmol), トリ  
エチルアミン (8.63mmol, 61.9mmol) を加え、同温で 5 時間攪拌  
20 する。反応液をジクロロメタン (100ml) で希釈し、水、飽和食  
塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過し、  
ろ液を減圧留去する。ヘキサン (100ml) から再結晶し、表記化  
合物を無色固体 14.13g (収率 85%) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.78 (2H, d, J=8.1Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz),  
25 4.09 (2H, brs), 3.85 (2H, d, J=6.9Hz),  
2.65 (2H, brdd, J=12.5, 12.5Hz), 2.46 (3H, s), 1.87-  
1.79 (1H, m), 1.65-1.62 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.17-  
1.03 (2H, m).

b) tert-ブチル 4-[3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル

メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート

- 実施例 137a で得た化合物 (1.0g, 2.71mmol)、炭酸カリウム (375mg, 2.71mmol)、3,4-ジヒドロイソキノリン (399mg, 2.71mmol) をジメチルホルムアミド (9ml) に溶解し、
- 5 80℃ で 13 時間加熱攪拌する。反応液を放冷後、酢酸エチルで希釈、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去する。得た粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン) にて精製し、表記化合物を無色油状物 948mg (収率、定量的) と
- 10 して得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.20-7.07 (3H, m), 7.02-7.00 (1H, m), 4.11 (2H, brs), 3.60 (2H, s), 2.91-2.87 (2H, m), 2.76-2.68 (4H, m), 2.35 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.80-1.68 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.18-1.09 (2H, m).

- 15 c) tert-ブチル 4-[[1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]メチル]ピペリジンカルボキシラート

- 実施例 137b で得た化合物 (488mg, 1.48mmol) をジクロロメタン (15ml) に溶かし、過マンガン酸カリウム (702mg, 4.44mmol)、塩化トリエチルベンジルアンモニウム (337mg, 1.48mmol) を加え、5.5 時間加熱還流する。放冷後、
- 20 飽和ヒドロ硫酸ナトリウム水溶液 (15ml) を加え 20 分間攪拌した後、反応液をジクロロメタンで抽出する。水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過する。ろ液を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 25 (メタノール-ジクロロメタン) にて精製し、表記化合物 281mg (収率 55%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.07 (1H, dd,  $J=7.5, 1.2\text{Hz}$ ), 7.45-7.32 (2H, m), 7.19-7.17 (1H, m), 4.10 (2H, brs), 3.57 (2H, dd,  $J=6.6, 6.6\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, dd,  $J=6.6, 6.6\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, brs),

2.69 (2H, brdd, J=12.1, 12.1Hz), 1.96-1.90 (1H, m), 1.72-1.62 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.31-1.18 (2H, m)

d) 2-(ピペリジン-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン・塩酸塩

5 実施例 137c で得た粗生成物 (281mg) を実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物 232mg (収率、定量的) を無色固体として得た。

e) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

10

実施例 137d で得た化合物 (230mg, 0.82mmol) を実施例 1e と同様の操作を行い、表記化合物 110mg (収率 35%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.10-8.05 (3H, m), 7.43-7.33 (2H, m),

15 7.19-7.09 (3H, m), 3.73 (2H, s), 3.57 (2H, dd, J=6.8, 6.8Hz),

3.45 (2H, d, J=7.2Hz), 3.01-2.95 (4H, m),

2.15 (2H, ddd, J=1.1, 11.5, 11.5Hz), 1.83-1.44 (5H, m).

f) 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

20

ン・塩酸塩

実施例 137e で得た化合物 (110mg, 0.29mmol) を実施例 1f と同様の操作を行い、表記化合物 80mg (収率 66%) を淡褐色固体として得た。融点 151-156°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 10.02 (1H, brs), 8.19-8.06 (2H, m),

25 7.87 (1H, d, J=7.8Hz), 7.51-7.45 (3H, m), 7.38-7.29 (2H, m),

5.11-5.04 (2H, m), 3.60-3.53 (4H, m), 3.44-3.37 (2H, m),

3.07-2.98 (4H, m), 1.99-1.07 (5H, m).

実施例 138 : 2-[[1-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メト

キシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物741E体)

- a) 2-[[1-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン、  
 5 2-[[1-[(Z)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 1e で得られた化合物とメトキシルアミン塩酸塩を用いて、実施例 18a と同様の操作を行い、表記化合物を得た。

- 10 2-[[1-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン  
 (収率 30%)

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H),  
 7.41-7.52 (m, 3H), 7.01 (t, J = 9 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H),  
 3.94 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.46 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.82  
 15 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.04 (t, J = 10 Hz, 2H), 1.74 (m,  
 1H), 1.59 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

2-[[1-[(Z)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン  
 (収率 6%)

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H),  
 7.42-7.53 (m, 3H), 7.05 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H),  
 3.86 (s, 3H), 3.48 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.91  
 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.01 (br t, J = 11 Hz, 2H), 1.76  
 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.33 (m, 2H).

- 25 b) 2-[[1-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシイミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン  
 フマル酸塩

実施例 138a で得られた化合物を用いて、実施例 40f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 66%)。融点 176℃



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.79 (m, 2H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.63 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.76 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.99 (br t, J = 10 Hz, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.51 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.08 (m, 2H).

実施例 139 : 2-[[1-[(Z)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物741 Z体)

実施例 138 a) で得られた化合物を用いて、実施例 40 f) と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 91%)。融点 164℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 4H), 7.47 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.80 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.93 (br t, J = 11 Hz, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.52 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.07 (m, 2H).

20

実施例 140 : 2-[[1-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシカルボニルヒドラゾノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 1/4 フマル酸塩 (表1の化合物746 E体)

a) 2-[[1-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシカルボニルヒドラゾノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 1e で得られた化合物とメチルヒドラジノカルボキシレートを用いて、実施例 18a と同様の操作を行い、表記化

合物を得た。(収率 46%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 11.95 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H),  
7.68 (m, 2H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.03 (t, J = 9 Hz, 2H),  
4.41 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.54 (d, J = 7.2  
5 Hz, 2H), 2.95 (br d, J = 11 Hz, 2H), 2.08 (br t, J = 11  
Hz, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.76 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.44  
(m, 2H).

2-[[1-[(Z)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシカルボ  
ニルヒドラゾノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソイン  
10 ドリン-1-オン (収率 15%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m,  
3H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (t, J = 9 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H),  
3.78 (br s, 3H), 3.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H),  
2.85 (br d, J = 11 Hz, 2H), 2.06 (br t, J = 10 Hz, 2H),  
15 1.72 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).

b) 2-[[1-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシカルボ  
ニルヒドラゾノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソイン  
ドリン-1-オン 1/4 フマル酸塩

実施例 140a で得られた化合物を用いて、実施例 40f と同様の  
20 操作を行い、表記化合物を得た (収率 76%)。融点 154°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.08 (br s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.67  
(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.22 (t,  
J = 9 Hz, 2H), 6.63 (s, 0.5H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 2H),  
3.71 (s, 3H), 3.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (br d, J =  
25 12 Hz, 2H), 2.08 (br t, J = 11 Hz, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.64  
(br d, J = 12 Hz, 2H), 1.18 (m, 2H).

実施例 141 : 2-[[1-[(Z)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メト  
キシカルボニルヒドラゾノエチル]ピペリジン-4-イル]メチ

ル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物746 Z体)

実施例140aで得られた化合物を用いて、実施例40fと同様の操作を行い、表記化合物を得た(収率73%)。融点153℃

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.39 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.27 (t,  $J = 9$  Hz, 2H), 6.62 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.80 (br d,  $J = 11$  Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.07 (m, 10 2H).

実施例142: 2-[[1-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-2-アセチルヒドラゾノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物751 E体)

15 a) 2-[[1-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-2-アセチルヒドラゾノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例1eで得られた化合物とアセチックヒドラジドを用いて、実施例18aと同様の操作を行い、表記化合物を得た。

20 (収率64%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.98 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.24-7.54 (m, 3H), 7.06 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.51 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.91 (br d,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (br t,  $J = 10$  25 Hz, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.76 (br d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.47 (m, 2H).

b) 2-[[1-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-2-アセチルヒドラゾノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 142a で得られた化合物を用いて、実施例 40f と同様の操作を行い、表記化合物を得た（収率 75%）。融点 168-170°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.06 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (t, J = 9 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (br d, J = 11 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (br t, J = 11 Hz, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (br d, J = 12 Hz, 2H), 1.19 (m, 2H).

10

実施例 143 : 2-[[1-[(Z)-2-(4-フルオロフェニル)-2-アセチルヒドラゾノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物751Z体)

15 a) N'-[2-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)エチリデン]アセトヒドラジド

2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 1.00g (5.79mmol) とアセチックヒドラジド 0.472g (6.37mmol) をエタノール 10 mL に溶かし、室温で8時間攪拌した。反応液を濃縮後、残った固体をヘキサンで懸洗し、これをシリカゲルカラムクロマト  
20 グラフィー（ジクロロメタン/酢酸エチル）で精製し、表記化合物を得た（収率94%）。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.19 (br s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

25 b) 2-[[1-[(Z)-2-(4-フルオロフェニル)-2-アセチルヒドラゾノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 143a で得られた化合物を用いて、実施例 1f と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール）で精製し、表記化合物を得た（収率53%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.16 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.49 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.90 (br d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.34 (m, 2H).

c) 2-[[[1-[(Z)-2-(4-フルオロフェニル)-2-アセチルヒドラゾノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 143b で得られた化合物を用いて、実施例 40f と同様の操作を行い、表記化合物を得た (収率 63%)。融点  $157^\circ\text{C}$   
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.34-9.92 (m, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.40-7.57 (m, 3H), 7.31 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.62 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.35-3.40 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 1.82-2.15 (m, 5H), 1.71 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).

実施例 144: (E, Z) 2-[[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(ベンジルロキシ)イミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩 (表1の化合物756)

実施例 1e で得られる化合物 (581mg, 1.59mmol)、ベンジロキシアミン塩酸塩 (568mg, 3.56mmol) をピリジン (12ml) - エタノール (12ml) 混合溶媒に溶解し室温にて3日間攪拌する。反応液を酢酸エチルで薄め、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後硫酸ナトリウムにて乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することによって (E, Z) 2-[[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(ベンジルロキシ)イミノエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例 36c と同様の操作を行い表記化合物 255mg (収率 27%) を無色固体として得た。融点  $151-155^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.18-7.78 (13H, m), 6.63 (2H, s, fumaric acid), 5.17 (0.8H, s), 5.07 (1.2H, s), 4.45 (2H, s), 3.63 (0.8H, s), 3.2-3.4 (3.2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.4-1.5 (2H, m), 0.9-1.1 (2H, m)

5

実施例 145 : 2-[[1[(E)-3-フェニルプロ-2-ペニル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表1の化合物364E体)

10 a) 2-[[1[(E)-3-フェニルプロ-2-ペニル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 1e で得た化合物 (500mg, 1.87mmol) と、3-ブロモ-1-フェニル-1-プロペン (369mg, 1.87mmol) をジメチルホルムアミド (6ml) に溶解し、炭酸カリウム (516mg, 3.74mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌する。反応液に水 (20ml) を加え、析出した  
15 固体をろ取り、表記化合物 402mg (収率 62%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.83-7.22 (8H, m), 6.50 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 6.28 (1H, dt,  $J=15.8, 6.7\text{Hz}$ ), 4.41 (2H, s), 3.51 (2H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ),  
20 2.98 (2H, brd,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 1.97 (2H, dd,  $J=11.4\text{Hz}$ ), 1.86-1.69 (3H, m), 1.42 (2H, ddd,  $J=24.5, 12.5, 2.9\text{Hz}$ ).

b) 2-[[1[(E)-3-フェニルプロ-2-ペニル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 145a で得た化合物を用いて実施例 1f と同様の反応  
25 を行い、表記化合物 197mg (収率 45%) を無色固体として得た。融点 212-215°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.8 (1H, m), 7.68 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.53-7.46 (3H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 6.81 (1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 6.43 (1H, dt,  $J=15.9, 7.6\text{Hz}$ ),

4.51 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.44 (2H, d, J=6.9Hz), 3.35 (2H, s),  
2.90-2.87 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 1.81 (2H, brd, J=13.5Hz),  
1.57 (2H, brdd, J=15.2, 11.6Hz).

5 実施例 146 : 2-[[1[(Z)-3-フェニルプロ-2-ペニル]ピペリ  
ジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表  
1の化合物364Z体)

a) (Z)-3-フェニルプロ-2-ペン-1-オール

3-フェニルプロ-2-ペン-1-オール (500mg, 3.78mmol) をエタ  
10 ノール (3ml) に溶解し、Lindlar 触媒 (25mg) をけん濁させ、水  
素気流下で6時間攪拌する。反応液をろ過し、ろ液を濃縮後、  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) にて  
精製し、表記化合物 (500mg, 定量的) を黄色油状物として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.41-7.19 (5H, m), 6.58 (1H, d, J=11.7Hz),  
15 5.88 (1H, dt, J=11.7, 6.2Hz), 4.44 (2H, dd, J=6.3, 1.5Hz).

b) (Z)-3-クロロ-1-フェニルプロ-1-ペン

実施例 146a で得た化合物 (300mg, 2.24mmol) をジクロロメ  
タン (7ml) に溶かし、氷零下、塩化 p-トルエンスルホニル  
(427mg, 2.24mmol) とトリエチルアミン (0.31ml, 2.24mmol) を  
20 加えた後、室温に戻し 16 時間攪拌する。反応液に水 (10ml)  
を加え、ジクロロメタンで抽出した後、水、飽和食塩水で洗  
浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を  
減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ  
25 サン) にて精製し、表記化合物 113mg (収率 33%) を無色油状  
物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.41-7.26 (5H, m), 6.66 (1H, d, J=11.4Hz),  
5.90 (1H, dt, J=11.4, 8.2Hz), 4.27 (2H, d, J=6.9Hz).

a) 2-[[1[(Z)-3-フェニルプロ-2-ペニル]ピペリジン-4-イ  
ル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 146b で得た化合物 (110mg, 0.721mmol) と実施例 1d で得た化合物 (183mg, 0.685mmol) を用いて実施例 145a と同様の反応を行い表記化合物 236mg (収率 定量的) を無色固体として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.54-7.21 (8H, m), 6.55 (1H, d,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 5.79 (1H, dt,  $J=11.2, 6.1\text{Hz}$ ), 4.40 (2H, s), 3.50 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.26 (2H, dd,  $J=6.1, 1.2\text{Hz}$ ), 2.96 (2H, brd,  $J=8.3\text{Hz}$ ) 1.98-1.87 (2H, m), 1.79-1.67 (3H, m), 1.48-1.40 (2H, m).

10 d) 2-[[1[(Z)-3-フェニルプロ-2-ペニル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 146c で得た化合物 (230mg, 0.664mmol) を用いて、実施例 1f と同様の反応を行い表記化合物 148mg (収率 58%) を無色固体として得た。融点 206-215°C (dec.)

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.96 (1H, brs), 7.68 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 6.00 (1H, dt,  $J=11.7, 6.2\text{Hz}$ ), 4.49 (2H, s), 4.11-3.99 (2H, m), 3.62-3.41 (2H, m), 2.85 (2H, brdd,  $J=21.8, 10.1\text{Hz}$ ), 1.99-1.91 (1H, m), 1.78 (2H, brd,  $J=12.3\text{Hz}$ ),  
20 1.62 (2H, brd,  $J=23.7, 12.3\text{Hz}$ ).

実施例 147: 2-[[1-(3-フェニルプロ-2-ピニル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表1の化合物 370)

25 a) 3-クロロ-1-フェニルプロ-1-ピン

3-フェニルプロ-2-ピン-1-オール (300mg, 2.27mmol) を用いて、実施例 146b と同様の反応を行い、表記化合物 99mg (収率 29%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.47-7.44 (2H, m), 7.45-7.32 (3H, m),



4.38 (2H, s).

b) 2-[[1-(3-フェニルプロ-2-ピニル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 147a で得た化合物 (99mg, 0.657mmol) と実施例 1d で  
5 得た化合物 (158mg, 0.591mmol) を用いて、実施例 145a と同様の反応を行い表記化合物 163mg (収率 80%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.56-7.41 (5H, m),  
7.31-7.26 (3H, m), 4.42 (2H, s), 3.53-3.51 (4H, m),  
10 2.98 (2H, brd,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 2.27 (2H, ddd,  $J=2.2, 11.6, 11.6\text{Hz}$ ),  
1.85-1.73 (3H, m), 1.53-1.43 (2H, m).

c) 2-[[1-(3-フェニルプロ-2-ピニル)ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 147b で得た化合物 (160mg, 0.465mmol) を用いて実施  
15 例 1f と同様の反応を行い表記化合物 138mg (収率 78%) を無色固体として得た。融点 205-211°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 11.16 (1H, brs), 7.70-7.43 (9H, m),  
4.52 (2H, s), 4.31 (2H, s), 3.57-3.36 (4H, m), 3.02 (2H, brs),  
2.03-1.59 (5H, m).

20

実施例 148: 2-[[1-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物576)

a) 2-(ヒドロキシエチル)イソインドリン-1-オン メタンスル  
25 ホネート

実施例 1b で得られる化合物と 2-アミノエタノールを用いて実施例 1c と同様の操作を行い 2-(ヒドロキシエチル)イソインドリン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26a と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た

(収率 30%)。

b) 2-[[1-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

- 5 実施例 148b で得られた化合物を用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を淡黄色油状物として得た (収率 72%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.84 (2H, d, J=7.2), 7.41-7.56 (6H, m),  
4.51 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.72 (2H, t, J=6.3),  
10 3.50 (2H, d, J=7.2), 2.92-3.00 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=6.3),  
1.95-2.06 (2H, m), 1.5-1.9 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

c) 2-[[1-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

- 15 実施例 148b で得られた化合物を実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 51%)。融点 212-218°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.6-10.0 (1H, broad, HCl), 7.56-  
7.73 (6H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.50 (2H, s),  
20 3.93 (2H, t, J=6.0), 3.58-3.68 (2H, m), 3.3-3.5 (4H, m),  
2.84-2.98 (2H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.3-  
1.7 (2H, m)

25 実施例 149: 2-[[1-[3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 581)

a) 3-(ヒドロキプロピル)イソインドリン-1-オン メタンスルホネート

実施例 1b で得られる化合物と 3-アミノプロパノールを用

いて実施例 1c と同様の操作を行い 3-(ヒドロキシプロピル)イソインドリン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例 26a と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 38%)。

- 5 b) 2-[[1-[3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 149b で得られた化合物を用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を黄色固体として得た (収率 54%)。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (1H, d,  $J=6.0$ ), 7.83 (1H, d,  $J=6.3$ ), 7.41-7.56 (6H, m), 4.39 (4H, s), 3.65 (2H, t,  $J=7.1$ ), 3.48 (2H, d,  $J=7.2$ ), 2.87-3.95 (2H, m), 2.39 (2H, t,  $J=7.4$ ), 1.5-1.9 (7H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

- 15 c) 2-[[1-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 149b で得られた化合物を実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 58%)。融点 236-246°C

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.8-10.0 (1H, broad, HCl), 7.68 (2H, d,  $J=7.3$ ), 7.56-7.65 (4H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.50 (2H, s), 3.60 (2H, t,  $J=6.6$ ), 3.0-3.5 (4H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 1.8-2.2 (3H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.3-1.6 (2H, m)

25

実施例 150: 2-[[1-[4-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 586)

a) 4-(ヒドロキシブチル)イソインドリン-1-オン メタンスル

ホネート

実施例 1b で得られる化合物と 4-アミノブタノールを用いて実施例 1c と同様の操作を行い 4-(ヒドロキシブチル)イソ  
 インドリン-1-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施  
 5 例 26a と同様の操作を行い表記化合物を無色油状物として得  
 た (収率 43%)。

b) 2-[[[1-[4-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-  
 2-イル)ブチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-  
 1-オン

10 実施例 150b で得られた化合物を用いて実施例 26b と同様の  
 操作を行い表記化合物を黄色固体として得た (収率 87%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (1H, d,  $J=6.6$ ), 7.83 (1H, d,  $J=6.9$ ),  
 7.42-7.56 (6H, m), 4.39 (2H, s), 4.37 (2H, s),  
 3.63 (2H, t,  $J=7.1$ ), 3.49 (2H, d,  $J=7.2$ ), 2.84-2.92 (2H, m),  
 15 2.34 (2H, t,  $J=7.5$ ), 1.4-1.9 (9H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

c) 2-[[[1-[4-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-  
 2-イル)ブチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-  
 1-オン 塩酸塩

20 実施例 150b で得られた化合物を実施例 1f と同様の操作を  
 行い表記化合物を無色固体として得た (収率 87%)。融点  
 207-216°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.1-10.4 (1H, broad, HCl),  
 7.68 (2H, d,  $J=7.5$ ), 7.56-7.65 (4H, m), 7.46-7.53 (2H, m),  
 4.50 (4H, s), 3.50-3.62 (2H, m), 3.0-3.5 (4H, m), 2.9-  
 25 3.0 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 1.4-2.2 (9H, m)

実施例 151 : 2-[[[1-[3-[2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-  
 1(2H)-イル]プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソイン  
 ドリン-1-オン フマル酸塩 (表 1 の化合物 601)

a) 1-(3-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン(1.20g, 8.15mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、室温下60%水素化ナトリウム(376mg, 9.40mmol)を加え30分同温にて攪拌する。そこに2-(3-ブロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(1.94g, 8.70mmol)を加え70℃で1時間加熱する。反応液を室温まで冷却し水で希釈し、酢酸エチルーヘキサン混合溶媒にて抽出し飽和食塩水にて洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られた油状物をメタノール(90ml)に溶解し触媒量のp-トルエンスルホン酸を加え室温下19時間攪拌する。反応溶媒を減圧濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥する。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することによって得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルーヘキサン)にて精製し、表記化合物1.47g(収率88%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7.15-7.29(2H, m), 7.00-7.11(2H, m), 4.12(2H, t, J=6.2), 3.56(2H, t, J=5.6), 3.38(1H, brs, OH), 2.89-2.96(2H, m), 2.67-2.74(2H, m), 1.83-1.94(2H, m)

b) 2-[[[1-[3-[2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例151aで得られた化合物を用いて実施例26aと同様の操作を行い1-(3-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンメタンスルホネートを粗生成物として得た。これを用いて実施例26bと同様の操作を行い表記化合物を黄色油状物として得た(収率59%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7.85(1H, d, J=7.4), 7.41-7.54(3H, m),

7. 20-7. 26 (1H, m), 7. 15 (1H, d, J=7. 2), 7. 08 (1H, d, J=8. 0),  
 6. 99 (1H, t, J=7. 6), 4. 40 (2H, s), 3. 96 (2H, t, J=7. 5),  
 3. 51 (2H, d, J=7. 2), 2. 84-2. 96 (4H, m), 2. 59-2. 67 (2H, m),  
 2. 34-2. 43 (2H, m), 1. 6-2. 1 (7H, m), 1. 3-1. 5 (2H, m)

- 5 c) 2-[[1-[3-[2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン  
 フマル酸塩

実施例 151b で得られた化合物を実施例 36c と同様の操作を行  
 い表記化合物を無色固体として得た (収率 55%)。融点

10 185-193°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7. 67 (1H, d, J=7. 5), 7. 56-7. 61 (2H, m),  
 7. 45-7. 52 (1H, m), 7. 14-7. 27 (3H, m), 6. 99 (1H, t, J=7. 2),  
 6. 56 (2H, s, fumaric acid), 4. 48 (2H, s), 3. 89 (2H, t, J=7. 2),  
 3. 41 (2H, d, J=7. 2), 2. 94-3. 02 (2H, m), 2. 84 (2H, t, J=7. 6),  
 15 2. 4-2. 6 (4H, m), 2. 0-2. 2 (2H, m), 1. 5-1. 9 (5H, m), 1. 1-  
 1. 3 (2H, m)

実施例 152 : 2-[[1-[3-[2-オキソキノリン-1(2H)-イル]プロ  
 ピル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン  
 20 フマル酸塩 (表 1 の化合物 606)

- a) 1-(3-ヒドロキシプロピル)キノリン-2(1H)-オン

2-ヒドロキシキノリンを用いて実施例 151a と同様の操作  
 を行い表記化合物を無色固体として得た (収率 41%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7. 76 (1H, d, J=9. 5), 7. 57-7. 64 (2H, m),  
 25 7. 46 (1H, d, J=8. 9), 7. 25-7. 32 (1H, m), 6. 75 (1H, d, J=9. 5),  
 4. 51 (2H, t, J=6. 0), 3. 6-4. 4 (1H, broad, OH),  
 3. 51 (2H, t, J=5. 5), 1. 97-2. 07 (2H, m)

- b) 2-[[1-[3-[2-オキソキノリン-1(2H)-イル]プロピル]ピペ  
 リジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 152a で得られた化合物を実施例 26a と同様の操作を行  
 5 行い 1-(3-ヒドロキシプロピル)キノリン-2(1H)-オン メタ  
 ンスルホネートを粗生成物として得た。これを用いて実施例  
 26b と同様の操作を行  
 10 行い表記化合物を黄色油状物として得た  
 (収率 88%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d,  $J=7.2$ ), 7.66 (1H, d,  $J=9.5$ ),  
 7.42-7.58 (6H, m), 7.15-7.27 (2H, m), 6.68 (1H, d,  $J=9.5$ ),  
 4.40 (2H, s), 4.34 (2H, t,  $J=7.4$ ), 3.52 (2H, d,  $J=7.2$ ), 2.90-  
 2.98 (2H, m), 2.46 (2H, t,  $J=6.9$ ), 2.0-2.2 (2H, m), 1.6-  
 10 2.0 (7H, m), 1.3-1.5 (2H, m)

c) 2-[[[1-[3-[2-オキソキノリン-1(2H)-イル]プロピル]ピペ  
 リジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 152b で得られた化合物を実施例 36c と同様の操作を  
 行い表記化合物を無色固体として得た (収率 82%)。融点  
 15 208-215°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.90 (1H, d,  $J=9.5$ ), 7.57-7.74 (6H, m),  
 7.45-7.52 (1H, m), 7.22-7.31 (1H, m), 6.60 (1H, d,  $J=9.5$ ),  
 6.57 (2H, s, fumaric acid), 4.48 (2H, s), 4.25 (2H, t,  $J=7.2$ ),  
 3.42 (2H, d,  $J=7.1$ ), 2.95-3.03 (2H, m), 2.57 (2H, t,  $J=6.9$ ),  
 20 2.06-2.18 (2H, m), 1.7-1.9 (3H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.2-  
 1.4 (2H, m)

実施例 153: 2-[[[1-[2-(2-オキソ-3-フェニルイミダゾリジ  
 ン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリ  
 ン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 596)

a) 1-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニルイミダゾリジン-2-  
 オン

文献 ( J. Org. Chem. 1951, 16, 1829 ) の方法にしたがっ  
 て得られた 1-フェニルイミダゾリジン-2-オンと実施例 92a

の方法で得られる t-ブチルジメチルシリル 2-ブロモエチル  
エーテルを用いて実施例 151a と同様の操作を行い 1-[2-(t-  
ブチルジメチルシリルロキシ)エチル]-3-フェニルイミダゾ  
リジン-2-オンを粗生成物として得た。これを用いて実施例  
5 92b と同様の操作を行い表記化合物を無色固体として得た  
(収率 75%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.53 (2H, d,  $J=8.0$ ), 7.34 (2H, t,  $J=8.4$ ),  
7.05 (1H, t,  $J=7.4$ ), 3.82-3.89 (4H, m), 3.59 (2H, t,  $J=7.3$ ),  
3.45 (2H, t,  $J=5.1$ ), 3.01 (1H, brs, OH)

10 b) 2-[[1-[2-(2-オキソ-3-フェニルイミダゾリジン-1-イル)  
エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 153a で得られた化合物を用いて実施例 26a と同様の  
操作を行い 1-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニルイミダゾリ  
ジン-2-オン メタンスルホネートを粗生成物として得た。こ  
れを用いて実施例 26b と同様の操作を行い表記化合物を無色  
油状物として得た (収率 65%)。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.41-7.57 (5H, m),  
7.32 (2H, t,  $J=7.5$ ), 7.02 (1H, t,  $J=7.5$ ), 4.40 (2H, s), 3.77-  
3.84 (2H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.50 (2H, d,  $J=7.2$ ),  
20 3.42 (2H, t,  $J=6.3$ ), 2.93-3.02 (2H, m), 2.55 (2H, t,  $J=6.6$ ),  
1.95-2.07 (2H, m), 1.5-1.8 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m)

c) 2-[[1-[2-(2-オキソ-3-フェニルイミダゾリジン-1-イル)  
エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン  
塩酸塩

25 実施例 153b で得られた化合物を実施例 1f と同様の操作を  
行い表記化合物を無色固体として得た (収率 93%)。融点  
207-219°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.6-10.0 (1H, broad, HCl),  
7.68 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.45-7.62 (5H, m), 7.33 (2H, t,  $J=7.8$ ),



7.01 (1H, t, J=7.4), 4.51 (2H, s), 3.80-3.88 (2H, m), 3.50-3.62 (6H, m), 3.43 (2H, d, J=7.5), 3.27 (2H, t, J=5.9), 2.80-3.0 (2H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.4-1.6 (2H, m)

5 実施例 154 : 5-フルオロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物9)

a) 4-フルオロ-2-メチル安息香酸エチルエステル

10 マグネシウム (0.644g, 26.5mmol) に THF 4 mL と少量のヨウ素を加えて攪拌後、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼン (5.00g, 26.5mmol) の THF (50mL) 溶液を滴下した。室温で30分間攪拌後、-78℃に冷却したクロロギ酸エチル (3.80mL, 39.8mmol) の THF (40mL) 溶液に滴下し、その後ゆっくりと室温に温めた。室温で2時間攪拌後、反応液をエーテルで薄め、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後に得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/エーテル) で精製し、表記化合物 3.65g を得た (収率 76%)。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.89-6.95 (m, 2H), 7.95 (m, 1H).

20 b) *tert*-ブチル-4-(5-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 154 a で得られた化合物を用いて実施例 1b、1c と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 57%)。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.25 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.64 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 5.0, 8.3 Hz, 1H).

c) 5-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインド

## リン-1-オン 塩酸塩

実施例 154 b で得られた化合物を用いて実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 91%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.36 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.78 (br s, 1H).

d) 5-フルオロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン

実施例 154 c で得られた化合物を用いて実施例 1e と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 85%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.47 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.08-7.18 (m, 4H), 7.81 (dd, J = 5.0, 8.3 Hz, 1H), 8.07 (m, 2H).

e) 5-フルオロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン  
塩酸塩

20 実施例 154 d で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 90%)。融点 209-216℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.58-1.86 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.04-5.10 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.73 (dd, J = 5.2, 8.3 Hz, 1H), 8.06-8.15 (m, 2H), 9.96 (br s, 1H).

実施例 155 : 6-メチルオキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインド

リン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物18)

a) 3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸メチルエステル

3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸を用いて実施例 3aと同様の操作を行い表記化合物を得た(収率97%)。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.46 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.94 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H).

b) 3-(*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-メチル安息香酸メチルエステル

10 実施例 155 a で得られた化合物 (4.99g, 30.0mmol) を 26mL の DMF に溶かし、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン (5.43g, 36.0mmol)、イミダゾール (5.11g, 75.0mmol) を加え、室温で攪拌後、飽和重曹水を反応液に加え、ヘキサン×4 で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を  
15 濾別、濃縮後に得られた油状物質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)で精製し、表記化合物 8.24g を得た(収率93%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.21 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H).  
20

c) *tert*-ブチル-4-[6-(*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 155 b で得られた化合物を用いて実施例 1b、1c と同様の操作を行い表記化合物を得た(収率71%)。  
25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.25 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 1.26 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.93 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J =$

7.7 Hz, 1H).

d) *tert*-ブチル-4-(6-ヒドロキシ-1-オキシイソインドリン-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 155 c で得られた化合物 (9.20g, 20.0mmol) と酢酸  
5 9.44mL を 100mL の THF に溶かして 0℃ に冷却し、1 M テ  
トラブチルアンモニウムフルオリド / THF 溶液 (20.0mL,  
20.0mmol) を滴下した。30 分後、反応液を酢酸エチルで薄  
め、0.5N 塩酸水溶液 × 3、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウ  
ムで乾燥した。乾燥剤を濾別、濃縮後に得られた油状物質を  
10 ジクロロメタン/エーテル/ヘキサンから晶析し、表記化合物  
5.70g を得た (収率 82%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.23 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.65 (m,  
2H), 1.95 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.12 (m,  
2H), 4.41 (s, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*  
15 = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H)。

e) 6-メチルオキシ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソイ  
ンドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 155 d で得られた化合物 (0.600g, 1.74mmol) のア  
セトニトリル (6mL) に溶液にヨードメタン (0.216mL,  
20 3.46mmol)、炭酸カリウム (478mg, 3.46mmol) を加え、60℃  
に加熱した。2.5 時間後、室温に冷却した反応液を酢酸エチ  
ルで薄め、飽和重曹水 × 2、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリ  
ウムで乾燥した。乾燥剤を濾別濃縮後、得られた粗生成物を  
精製することなく実施例 1d と同様の操作を行い表記化合物  
25 を得た (収率 94%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.36 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.04 (m,  
1H), 2.79 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H),  
3.89 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26  
(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.4, 8.1 Hz, 1H), 8.55

(br s, 1H), 8.84 (br s, 1H).

f) 6-メチルオキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

5 実施例 155 e で得られた化合物を用いて実施例 1e, 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 67%)。融点 213-229°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.57-1.84 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.45 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.89 (s, 10 3H), 4.45 (s, 2H), 5.03-5.09 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 8.05-8.15 (m, 2H), 9.95 (br s, 1H).

15 実施例 156 : 6-エチルオキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

a) 6-エチルオキシ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン 塩酸塩

20 実施例 155d で得られた化合物を用いて、155e と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 97%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.36 (m, 2H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.4 25 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.4, 8.1 Hz, 1H), 8.74 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H).

b) 6-エチルオキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキ

ソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 156a で得られた化合物を用いて実施例 1e, 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 43%)。融点 200-

5 209°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.37 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.57-1.84 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.45 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.53 (m, 2H), 4.17 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.03-5.09 (m, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 8.06-8.16 (m, 2H), 9.93 (br s, 1H).

実施例 157 : 6-イソプロピルオキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩

a) 6-イソプロピルオキシ-2-(ピペリジン-4-イルメチル)イソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 155d で得られた化合物を用いて、155e と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 99%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.30 (d,  $J = 5.5$  Hz, 6H), 1.34 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.41 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H).

25

b) 6-イソプロピルオキシ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

実施例 157a で得られた化合物を用いて実施例 1e, 36c と同

様の操作を行い表記化合物を得た（収率 53%）。融点 132℃  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.21 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.35 (s, 2H),  
5 4.74 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 2H).

実施例 158 : 5-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエ  
10 チル]ピペリジン-4-イル]メチル]-4,5-ジヒドロ-6H フロ  
[2,3-c]ピロール-6-オン・フマル酸塩（表 2 の化合物 817）

a) 3-ブロモメチルフラン-2-カルボン酸メチル

3-メチルフラン-2-カルボン酸メチル (2.00g, 14.27mmol) を  
15 用いて、実施例 1c と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成  
物 3.51g を黄色油状物として得た。得た粗生成物は精製する  
ことなく次の反応に用いた。

b) 3-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メ  
チルアミノメチル]-2-フランカルボン酸メチル

20 実施例 158a で得た化合物 3.51g を用いて実施例 1c と同様の  
反応を行い、表記化合物 1.80g (収率 36%、2steps) を黄色油  
状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.48 (1H, d, J=1.5Hz), 6.55 (1H, d, J=1.8Hz),  
4.09 (2H, brd, J=11.7Hz), 3.94-3.91 (5H, m),  
25 2.69 ((2H, brt, J=12.5Hz), 2.51 (2H, d, J=6.6Hz), 1.73-  
1.58 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.18-1.06 (2H, m).

c) 3-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メ  
チルアミノメチル]-2-フランカルボン酸

実施例 158b で得た化合物 1.80g を用いて実施例 22d と同様の

反応を行い、表記化合物 1.35g (収率 78%) を黄色半固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 10.36 (2H, brs), 7.48 (1H, d, J=1.5Hz),  
6.58 (1H, d, J=1.2Hz), 4.23 (2H, brs), 4.09 (2H, brd, J=7.4Hz),  
5 2.97-2.70 (4H, m), 2.08 (1H, brs), 1.85 (2H, brd, J=12.0Hz),  
1.42 (9H, s), 1.25-1.11 (2H, m).

d) tert-ブチル-4-[(4,5-ジヒドロ-6H-フロ[2,3-c]ピロール-6-オン)-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 158c で得た化合物 (658mg, 1.94mmol)、2,2'-ジピリジ  
10 ルジスルフィド (513mg, 2.33mmol)、トリフェニルホスフィン  
(611mg, 2.33mmol) をアセトニトリル (6ml) に溶かし、4時間  
加熱還流した。反応液を放冷後溶媒を留去し、水を加え、酢  
酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾  
15 燥した。不要物を濾過後、減圧下溶媒を留去し、得られた粗  
生成物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=1/1)に付し、表記化合物  
(694mg, 試薬との混合物) を黄色油状物として得た。

e) 5-(ピペリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-6H-フロ  
20 [2,3-c]ピロール-6-オン・塩酸塩

実施例 158d で得た化合物 658mg を用いて、実施例 1d と同様  
の反応を行い、表記化合物 161mg (収率 12%, 3steps) を無色  
固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.92 (1H, brs), 8.65 (1H, brs),  
25 7.99 (1H, s), 6.77 (1H, s), 4.30 (2H, s), 3.33 (1H, d, J=7.4Hz),  
3.24 (1H, brd, J=12.7Hz), 2.79 (2H, brdd, J=23.2, 12.0Hz),  
1.99-1.91 (1H, m), 1.72 (2H, d, J=13.2Hz), 1.42-1.29 (2H, m).

f) 5-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリ  
ジン-4-イル]メチル]-4,5-ジヒドロ-6H フロ [2,3-c]ピロー



ル-6-オン

実施例 158e で得た化合物 80mg (0.312mmol) を用いて、実施例 1e と同様の反応を行い、表記化合物 90mg (収率 81%) を無色固体として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.10-8.05 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.12 (2H, t,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, s), 3.72 (2H, s), 3.41 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.96 (2H, brd,  $J=11.4\text{Hz}$ ), 2.18-2.10 (2H, m), 1.78-1.62 (3H, m), 1.50-1.41 (2H, m).

- g) 4-フルオロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩  
10 実施例 158f で得た化合物 90mg (0.253mmol) を用いて、実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 109mg (収率 91%) を無色固体として得た。融点 230-232°C

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 8.11-8.07 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.38-7.32 (2H, m), 6.75 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 6.61 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.29 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.88 (2H, brd,  $J=11.4\text{Hz}$ ), 2.14 (2H, t,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 1.70-1.67 (1H, m), 1.56 (2H, d,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 1.26-1.16 (2H, m).

- 20 実施例 159 : 5-メトキシ-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物204)

実施例 8c で得られた化合物を用いて実施例 26b, 36c と同様の操作を行い表記化合物を得た。融点 178-180°C

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  1.26 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.38 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.57 (s, 2H), 7.00-7.14 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.57 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 160 : 5-ブロモ-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物198)

- 5 実施例 3d で得られた化合物を用いて実施例 26b, 36c と同様の操作を行い表記化合物を得た。融点 203-219℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.26 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.40 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.58 (s, 2H),  
10 7.10 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.86 (s, 1H).

実施例 161 : 5-クロロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物203)

a) 5-クロロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン

実施例 9c で得た化合物 (250mg, 0.83mmol) と実施例 26a で得た化合物 (181mg, 0.83mmol) を用いて実施例 26b と同様の反応  
20 を行い、表記化合物の粗生成物 245mg を淡褐色固体として得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

b) 5-クロロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 161a で得た化合物 240mg を用いて実施例 36c と同様の  
25 反応を行い、表記化合物 299mg (収率 72%, 2steps) を無色固体として得た。融点 220-229℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.69 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz),  
7.54 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz), 7.27 (2H, dd,  $J = 8.4, 5.7$  Hz),  
7.10 (2H, t,  $J = 8.9$  Hz), 6.57 (2H, s), 4.49 (2H, s),

3.41 (2H, d, J=7.2Hz), 3.10 (2H, brd, J=11.6Hz), 2.82-2.70 (4H, m), 2.26 (2H, brt, J=11.0Hz), 1.83-1.77 (1H, m), 1.64 (2H, brd, J=11.7Hz), 1.32-1.24 (2H, m).

5 実施例 162 : 5-シアノ-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物205)

a) 5-シアノ-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン

10 実施例 10c で得た化合物 (300mg, 1.03mmol) と実施例 26a で得た化合物 (225mg, 1.03mmol) を用いて実施例 26b と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 224mg を淡褐色固体として得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

b) 5-シアノ-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩  
15 実施例 162a で得た化合物 224mg を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 258mg (収率 50%、2steps) を無色固体として得た。融点 201-208℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.13 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=7.9Hz),  
20 7.85 (1H, d, J=7.7Hz), 7.27 (2H, dd, J=8.4, 5.7Hz), 6.57 (2H, s),  
4.57 (2H, s), 3.45 (2H, d, J=7.3Hz), 3.08 (2H, brd, J=11.5Hz),  
2.82-2.68 (4H, m), 2.23 (2H, brt, J=11.1Hz),  
1.29 (2H, brdd, J=21.7, 11.4Hz).

25 実施例 163 : 5-フルオロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン  
フマル酸塩

実施例 154 c で得られた化合物を用いて実施例 26b, 36c と

同様の操作を行い表記化合物を得た（収率 72%）。融点 197-204℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.26 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.40 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.58 (s, 2H), 7.10 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.24-7.35 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H).

実施例 164 : 4-フルオロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物202)

a) 4-フルオロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン

実施例 6d で得た化合物 (500mg, 1.76mmol) と実施例 26a で得た化合物 (384mg, 1.76mmol) を用いて実施例 26b と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 478mg を無色油状物として得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

b) 4-フルオロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 164a で得た化合物 478mg を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 560mg (収率 89%、2steps) を無色固体として得た。融点 230-232℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.57-7.53 (2H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.26 (2H, dd, J=8.6, 5.7Hz), 7.12-7.06 (2H, m), 6.58 (2H, s), 4.58 (2H, s), 3.42 (2H, d, J=7.3Hz), 3.02 (2H, brd, J=brd; J=11.9Hz), 2.79-2.74 (2H, m), 2.66-2.61 (2H, m), 2.14 (2H, brt, J=11.6Hz), 1.81 (1H, brs), 1.63 (2H, brd, J=13.1Hz), 1.27-1.20 (2H, m).

実施例 165: 2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-メトキシイソインドリン-1-オン 塩酸塩 (表1の化合物154)

5

b) 2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-メトキシイソインドリン-1-オン

実施例 9c で得られた化合物 (297mg, 1mmol) と 1-メトキシ-2-(2-メタンスルホニルオキシ)エチルベンゼン (230mg, 1mmol) を炭酸ナトリウム (233mg)、ヨウ化ナトリウム (165mg) 存在下 N,N-ジメチルホルムアミド中 80℃ で 8 時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し水洗した後、溶媒を減圧留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン-メタノール) により精製し、表題化合物を得た。

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.75 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (m, 2H), 6.99-6.81 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.03 (brd,  $J=11.5\text{Hz}$ , 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.04 (t,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 1.80 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H)

20

b) 2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-メトキシイソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 165a で得られた化合物を用いて、実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率 46%) 融点 204-207℃

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.12 (brs, 1H), 7.58 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.28-7.17 (m, 3H), 7.05-6.89 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.41 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ ),

3.20-3.12 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 4H), 1.98 (m, 1H),  
1.83-1.78 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H)

5 実施例 166 : 5-クロロ-2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・3/2  
フマル酸塩 (表1の化合物153)

a) 5-クロロ-2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン

10 実施例 8e で得た化合物 (250mg, 0.83mmol) と実施例 26a で得た  
化合物 (191mg, 0.83mmol) を用いて実施例 26b と同様の反応  
を行い、表記化合物の粗生成物 270mg を淡褐色固体として得  
た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

15 b) 5-クロロ-2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリ  
ジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・1.5フマル酸塩  
実施例 166a で得た化合物 270mg を用いて実施例 36c と同様の  
反応を行い、表記化合物 269mg (収率 60%、2steps) を無色固体  
として得た。融点 165-185℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.69 (2H, t, J=7.5Hz),  
7.54 (1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 7.23-7.14 (2H, m),  
20 6.96 (1H, d, J=7.8Hz), 6.87 (1H, d, J=7.5Hz), 6.57 (3H, s),  
4.50 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.42 (2H, d, J=7.2Hz),  
3.20 (2H, brd, J=12.0Hz), 2.81 (2H, brs),  
2.43 (2H, brt, J=11.1Hz), 1.86 (1H, brs),  
1.69 (2H, brd, J=11.4Hz), 1.36 (2H, brdd, J=22.5, 10.8Hz).

25

実施例 167 : 2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリ  
ジン-4-イルメチル]-5-プロモイソインドリン-1-オン 塩酸  
塩 (表1の化合物148)

a) 2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-プロモイソインドリン-1-オン

実施例 3d で得られた化合物を用いて、実施例 165a と同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率 43%)

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.59 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.02 (brd,  $J=11.7\text{Hz}$ , 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.04 (t,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 1.82 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H)

10

b) 2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-プロモイソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 167a で得られた化合物を用いて、実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率 81%) 融点 240-245°C

15

実施例 168: 5-シアノ-2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物155)

20 a) 5-シアノ-2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン

実施例 10c で得た化合物 (300mg, 1.03mmol) と実施例 26a で得た化合物 (237mg, 1.03mmol) を用いて実施例 26b と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 174mg を淡褐色固体として得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

25 b) 5-シアノ-2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 168a で得た化合物 174mg を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 202mg (収率 39%, 2steps) を無色固体として得た。融点 201-208°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.14 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=8.1Hz),  
 7.85 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22-7.14 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz),  
 6.86 (1H, t, J=7.5Hz), 6.57 (2H, s), 4.57 (2H, s), 3.77 (3H, s),  
 3.45 (2H, d, J=7.2Hz), 3.09 (2H, brd, J=10.8Hz), 2.80-  
 5 2.75 (2H, m), 2.66 (2H, brd, J=8.7Hz), 2.24 (2H, brt, J=11.0Hz),  
 1.82 (1H, brs), 1.65 (2H, bed, J=12.0H), 1.29 (2H, brdd,  
 J=21.8, 11.6Hz).

実施例 169 : 5-フルオロ-2-[[1-[2-(2-メチルオキシフェ  
 10 ニル)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-  
 オン フマル酸塩

実施例 154 c で得られた化合物を用いて実施例 26b, 36c と  
 同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 69%)。融点  
 210-216℃

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.30 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.76 (m,  
 1H), 2.27 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.10 (m,  
 2H), 3.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.49 (s, 2H),  
 6.56 (s, 2H), 6.87 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1  
 Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.47 (dd, J =  
 20 2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 5.3, 8.3 Hz, 1H).

実施例 170 : 5-シアノ-2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチ  
 ル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマ  
 ル酸塩 (表 1 の化合物 152)

25 a) 5-シアノ-2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリ  
 ジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン

実施例 10c で得た化合物 (300mg, 1.05mmol) と実施例 26a で得  
 た化合物 (242mg, 1.05mmol) を用いて実施例 26b と同様の反  
 応を行い、表記化合物の粗生成物 308mg を淡褐色固体として



得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

b) 5-シアノ-2-[1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩

実施例 170a で得た化合物 308mg を用いて実施例 36c と同様の  
5 反応を行い、表記化合物 346mg (収率 86%, 2steps) を無色固体として得た。融点 242-247℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.57-7.54 (2H, m), 7.47-7.42 (1H, m),  
7.22-7.14 (1H, m), 6.95 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.89-6.87 (1H, m),  
6.56 (2H, s), 4.58 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.43 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
10 3.13 (2H, brd,  $J=11.8\text{Hz}$ ), 2.82-2.68 (4H, m),  
2.32 (2H, brt,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 1.86 (1H, brs),  
1.67 (2H, brd,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 1.38-1.27 (2H, m).

実施例 171 : (R, S)-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-4-フルオロイソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表1の化合物83)

a) (R, S)-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-4-フルオロイソインドリン-  
20 1-オン

実施例 6 で得られた化合物を用いて、実施例 16a と同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率 85%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.66 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (m, 1H),  
7.35-7.30 (m, 2H), 7.22 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.04-6.99 (m,  
25 2H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.53 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H),  
3.15 (brd,  $J=11.7\text{Hz}$ , 1H), 2.82 (brd,  $J=10.2\text{Hz}$ , 1H),  
2.51-2.31 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.80-1.65  
(m, 2H), 1.49-1.22 (m, 2H)

b) (R, S)-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-4-フルオロイソインドリン-1-オン・塩酸塩

5 実施例 171a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率 78%) 融点 221-224°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.63 (brs, 1H), 7.56-7.42 (m, 5H), 7.20 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.24 (brs, 1H), 5.11 (brs, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.55-2.90 (m, 8H), 2.00 (m, 1H), 1.86-1.56 (m, 4H)

10 実施例 172: (R, S)-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-クロロイソインドリン-1-オン・塩酸塩 (表 1 の化合物 84)

15 a) (R, S)-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-クロロイソインドリン-1-オン

実施例 8 で得られた化合物を用いて、実施例 16a と同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率 82%)

20  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  7.78 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (brs, 1H), 3.51 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.15 (brd,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 2.81 (brd,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H), 2.49-2.30 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 4H)

25 b) (R, S)-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-クロロイソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 172a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率 90%) 融点 254-256°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.59 (brs, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.27 (brs, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.64-2.95 (m, 8H), 1.99-1.57 (m, 5H)

5

実施例 173: (R, S)-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-フルオロイソインドリン-1-オン・塩酸塩

10 a) (R, S)-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-フルオロイソインドリン-1-オン

実施例 154 で得られた化合物を用いて、実施例 16a と同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率 61%)

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.83 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (brs, 1H), 3.51 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.15 (brd,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H), 2.82 (brs,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H), 2.49-2.28 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.77-1.25 (m, 4H)

20 b) (R, S)-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-フルオロイソインドリン-1-オン・塩酸塩

実施例 173a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率 70%) 融点 243-245°C

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.66 (brs, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.34-7.17 (m, 3H), 6.24 (d,  $J=3.9\text{Hz}$ , 1H), 5.11 (brs, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.66-2.91 (m, 8H), 1.97-1.52 (m, 5H)

実施例 174: (R, S)-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-シアノイソイン

ドリン-1-オン・塩酸塩 (表1の化合物87)

a) (R,S)-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-シアノイソインドリン-1-オン

5 実施例10で得られた化合物を用いて、実施例16aと同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率37%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.55 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.14 (brd,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 2.81 (brd,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 2.79-2.29 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.95-1.35 (m, 5H)

b) (R,S)-2-[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-シアノイソインドリン-1-オン・塩酸塩

15 実施例174aで得られた化合物を用いて実施例1fと同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率74%) 融点255-262°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.66 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.27 (brs, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.60-2.92 (m, 8H), 1.98-1.54 (m, 5H)

実施例175: (R,S)-5-[1-[2-(フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-4,5-ジヒドロ-6*H*-チエノ[2,3-*c*]ピロール-6-オン・フマル酸塩 (表2の化合物780)

a) (R,S)-5-[1-[2-(フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-4,5-ジヒドロ-6*H*-チエノ[2,3-*c*]ピロール-6-オン

実施例22で得られた化合物を用いて、実施例16aと同様の

操作を行い表記化合物を得た。(収率 87%)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 7.63 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.01 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.11 (brs, 1H), 3.47 (d, J=6.9Hz, 2H), 3.15 (brd, J=11.1Hz, 1H), 2.82 (brd, J=10.8Hz, 1H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 3H), 1.47-1.37 (m, 1H)

b) (R,S)-5-[1-[2-(フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-イルメチル]-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オン・フマル酸塩

10 実施例 176a で得られた化合物 70mg をエタノール (1ml)、酢酸エチル (3ml) に溶解し、フマル酸 26mg を加えた。全溶した後析出してきた結晶を炉取し表記化合物を得た。(収率 87%)  
融点 174-176°C

15 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.95 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 3H), 6.57 (s, 2H), 4.76 (brs, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.33-2.15 (m, 8H), 1.72-1.57 (m, 3H), 1.25-1.15 (m, 2H)

20 実施例 176 2-[1-[2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-メトキシインドリン-1-オン 塩酸塩 (表 1 の化合物 214)

a) 2-[1-[2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-メトキシインドリン-1-オン

25 実施例 9c で得られた化合物と 1-フルオロ-4-(2-プロモエトキシ)ベンゼンを用い、実施例 165a と同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率 78%)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 7.75 (d, J=8.4Hz), 7.00-6.91 (m, 4H), 6.85-6.80 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.47 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.98 (brd, J=11.7Hz,

2H), 2.76 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.09 (t, J=9.3Hz, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H)

b) 2-[1-[2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-メトキシイソインドリン-1-オン 塩酸塩

- 5 実施例 176a で得られた化合物を用いて実施例 1f と同様の操作を行い、表記化合物を得た。(収率 47%) 融点 216-219°C  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.44 (brs, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz), 7.19-7.13 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.37 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.59-3.45 (m, 2H),  
 10 3.45-3.30 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H)

実施例 177: 2-[1-[2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-プロモイソインドリン-1-オン

- 15 塩酸塩 (表 1 の化合物 208)

a) 2-[1-[2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-プロモイソインドリン-1-オン

実施例 3d で得られた化合物と 1-フルオロ-4-(2-プロモエトキシ)ベンゼンを用い、実施例 165a と同様の操作を行い表

- 20 記化合物を得た。(収率 66%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.48 (d, J=4.9Hz), 2.99 (brd, J=11.7Hz), 2.77 (t, J=6.0Hz), 2.10 (t, J=11.7Hz), 1.80 (m, 1H),

- 25 1.78-1.70 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H)

b) 2-[1-[2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-プロモイソインドリン-1-オン 塩酸塩

実施例 177a で得られた化合物を用いて、実施例 1f と同様の操作を行い表記化合物を得た。(収率 86%) 融点 222-225°C

実施例 178 : 5-クロロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物213)

- 5 a) 5-クロロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン

実施例 8e で得た化合物 (250mg, 0.83mmol) と実施例 32a で得た化合物 (182mg, 0.83mmol) を用いて実施例 26b と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 321mg を淡褐色固体として得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

- 10 b) 5-クロロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩  
実施例 178a で得た化合物 321mg を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 320mg (収率 74%, 2steps) を無色固体として得た。融点 172-176℃

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.68 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.93-6.79 (2H, m), 6.59 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.08 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.40 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, brd,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 2.80 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.21-  
20 2.14 (2H, m), 1.76-1.72 (1H, m), 1.60 (2H, brd,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 1.26 (2H, brdd,  $J=21.4, 11.3\text{Hz}$ ).

実施例 179 : 5-シアノ-2-[1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物215)

- 25 a) 5-シアノ-2-[1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン

実施例 8e で得た化合物 (300mg, 1.03mmol) と実施例 10c で得た化合物 (226mg, 1.03mmol) を用いて実施例 26b と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 314mg を淡褐色固体として得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

- 5 b) 5-シアノ-2-[1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩  
 実施例 179a で得た化合物 314mg を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 331mg (収率 63%, 2steps) を無色固体として得た。融点 194-198℃

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.13 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ),  
 7.84 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.14-7.07 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, m),  
 6.59 (2H, s), 4.57 (2H, s), 4.11 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ),  
 3.44 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.06 (2H, brd,  $J=11.6\text{Hz}$ ),  
 2.87 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 2.27 (2H, brt,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 1.83-  
 15 1.77 (1H, m), 1.63 (2H, brd,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 1.36-1.23 (2H, m).

実施例 180 : 5-フルオロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン フマル酸塩

- 20 実施例 154 c で得られた化合物を用いて実施例 26b, 36c と同様の操作を行い表記化合物を得た (収率 88%)。融点 174-176℃

- $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.25 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.79 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.50 (m, 2H),  
 25 3.39 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.07 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 4.47 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.10 (t,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (m, 1H), 7.46 (dd,  $J=1.9, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (dd,  $J=5.2, 8.3\text{Hz}$ , 1H).



実施例 181 : 4-フルオロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩 (表1の化合物212)

- 5 a) 4-フルオロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン

実施例 6d で得た化合物 (300mg, 1.05mmol) と実施例 32a で得た化合物 (230mg, 1.05mmol) を用いて実施例 26b と同様の反応を行い、表記化合物の粗生成物 356mg を淡褐色固体として得た。得た粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

10

b) 4-フルオロ-2-[1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イルメチル]イソインドリン-1-オン・フマル酸塩  
実施例 181a で得た化合物 356mg を用いて実施例 36c と同様の反応を行い、表記化合物 412mg (収率 89%、2steps) を無色固体として得た。融点 196-198℃

15

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.56-7.53 (2H, m), 7.46 (1H, m), 7.13-7.07 (2H, m), 6.97-6.92 (2H, m), 6.60 (2H, s), 4.57 (2H, s), 4.07 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.99 (2H, brd,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 2.78 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 2.16 (2H, brt,  $J=10.9\text{Hz}$ ),  
20 1.80-1.75 (1H, m), 1.61 (2H, brd,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 1.32-1.23 (2H, m).

20

実施例 182 : 2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 2水和物

25

2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オン 塩酸塩 (実施例 1 の化合物) (39.4 mmol) に水 (30 mL) とアセトン (210 mL) を加え、60℃ に加熱して溶解させ、これに酢酸エチル (100

mL)を滴下後、室温に放冷した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄後、減圧下で乾燥させ、表記化合物を得た(収率79%)。

元素分析:(計算値)C, 60.20; H, 6.43; N, 6.38; Cl, 8.08

5 (分析値)C, 60.02; H, 6.24; N, 5.97; Cl, 7.74

水分分析:(カールフィッシャー法)(計算値)8.2%(分析値)8.3%

試験例:シグマ結合部位結合阻害実験

- 10 シグマ2選択的な受容体結合阻害実験は、放射性リガンドとして [ $^3\text{H}$ ]-ジオートリルグアニジン(DTG, 最終濃度1nM, 37Ci/mmol, New England Nuclear, Dupont de Nemours)を用いて行った。雄性ラット(Sprague-Dawley系)の肝臓から粗P2膜画分を文献記載
- 15 の方法で調製した(X. He, et al., J. Med. Chem., 36, pp. 566-571, 1993)。500 nMのペントゾシン並びに種々の濃度の対照化合物(ハロペリドール( $10^{-10}$ ないし $10^{-6}$  M)もしくは被検リガンド( $10^{-10}$ ないし $10^{-5}$  M)及び放射性リガンドの存在下で、
- 20 P2画分(0.4 ml)を25℃の50mM Tris-HCl(pH7.4, 最終容量0.5 ml)中で2時間インキュベートした。使用前に0.5%のポリエチレンイミンに1時間浸漬したワットマン製GF/B濾紙を用い、ブランデル・セルハーベスターで反応液を急速濾過して反応を停止させた。濾紙
- 25 を氷冷したインキュベーション緩衝液で4回洗浄した。非特異的な結果はハロペリドール1  $\mu\text{M}$ を用いて評価し、シンチレーション分析及び曲線分析を前記のように行った。なお、 [ $^3\text{H}$ ]-DTGのKd値は6.9nMであった。結果を以下の表-3及び表-4に示す。

表 - 3

被験化合物	シクマ2 Ki (nM)
実施例 1	13
実施例 2	2.8
実施例 3	7
実施例 4	7.6
実施例 6	8.7
実施例 7	16
実施例 8	3.1
実施例 9	4.9
実施例 13	6.6
実施例 17	24
実施例 22	22
実施例 24	13
実施例 26	10
実施例 30	22
実施例 31	22
実施例 32	2.8
実施例 36	50
実施例 50	14
実施例 84	3.4
実施例 137	7.8
実施例 154	16
実施例 159	25
実施例 160	10

表 - 4

被験化合物	シクマ2阻害率 (%, 10nM)
実施例 48	59
実施例 50	52
実施例 51	74
実施例 53	57
実施例 72	55
実施例 76	84
実施例 77	80
実施例 78	86
実施例 84	58
実施例 85	59
実施例 94	83
実施例 95	69
実施例 96	66
実施例 97	59
実施例 109	68
実施例 110	68
実施例 111	51
実施例 112	60
実施例 113	64
実施例 114	51
実施例 117	52
実施例 118	50
実施例 158	57
実施例 167	62
実施例 170	52
実施例 177	55
実施例 178	50
実施例 181	70

## 処方例

- 5 本発明の医薬組成物は、当業界で慣用の方法及び製剤用添加物を用いて製造することができる。本発明の薬剤の典型的な処方例を下記に示すが、本発明の医薬

組成物はこれらに限定されることはない。

1) 錠剤

	実施例 2 の化合物	0.1 ~ 50 mg
	リン酸カルシウム	20 mg
5	ラクトース	30 mg
	タルク	10 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
	バレイショデンプン	ad 200 mg

2) 懸濁剤

- 10 実施例 2 の化合物 1 ~ 5 mg、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム 50 mg、安息香酸ナトリウム 1 mg、及びソルビトール 500 mg に水を加え、全量で 1 ml の経口投与用の水性懸濁剤を製造する。

3) 注射剤

- 15 10 容量 % のプロピレングリコール及び注射用蒸留水の混合物に有効成分量として 1.5 重量 % の実施例 2 の化合物を攪拌・混合し、得られた溶液をメンブレンフィルターで濾過滅菌して注射用組成物を製造する。

4) 軟膏

20	実施例 2 の化合物	1 ~ 1,000 mg
	ステアリルアルコール	3 g
	ラノリン	5 g
	白色ワセリン	15 g
	水	ad 100 g

25

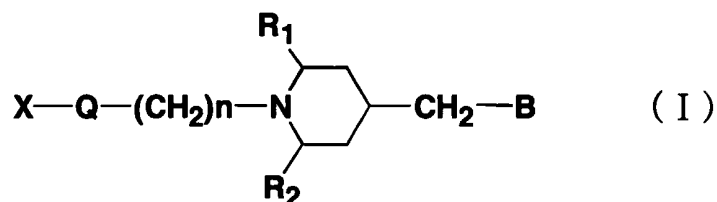
産業上の利用可能性

本発明の化合物はシグマ結合部位に対して高い親和性を有している。更に、本発明の化合物は経口吸収性が良く、代謝速度も小さい等優れた薬物動態のプロフ

ァイルを有し、安全性に優れ、動物モデルを用いた薬理試験においても高い薬効を有している。従って、本発明の化合物はシグマリガンダとして、シグマリガンダが関与する各種の疾患や症状の治療及び／又は予防に有用である。

## 請求の範囲

1. 下記式 (I) :



5 [式中、

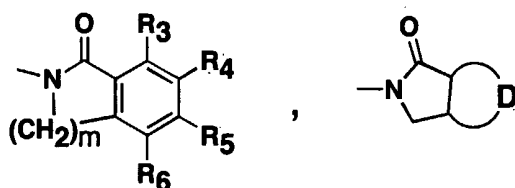
Xはアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール置換アルキル基、アリール置換アルケニル基、アリール置換アルキニル基、アルキル基で置換されていてもよい単環もしくは多環のシクロアルキル基、アリール基、複素環基、又は置換もしくは無置換のアミノ基を示し；

10 Qは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}_7)-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 又は $-\text{C}(=\text{NR}_8)-$ で表される基（式中、 $\text{R}_7$ は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基又はアシル基を示し、 $\text{R}_8$ は水酸基、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルアミノ基又はアルコキシカルボニルアミノ基を示す）を示し；

nは0ないし5のいずれかの整数を示し；

20  $\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ はそれぞれ独立に水素原子もしくはアルキル基を示すか、又は $\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ が一緒になってアルキレン基を示し；

Bは下記のいずれかの基：



(式中、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、及び $\text{R}_6$ はそれぞれ独立に水

素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる置換基を示す)を示し;

5 m は 1 又は 2 を示し;



は置換基を有していてもよい 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む原子数 5 又は 6 の芳香族複素環を示す)を示す。]

10 で表される化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

2.  $R_1$  及び  $R_2$  がそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基である請求項 1 に記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

15

3. X がアルキル基、アリール置換アルキル基、アリール置換アルケニル基、アリール置換アルキニル基、アリール基、単環性シクロアルキル基、単環性複素環基、1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含む原子数 8 ないし 10 の二環性ヘテロアリール基、又はアルキル基もしくはアリール基で置換されたアミノ基であり;

20

Q が  $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH(OR_7)-$  又は  $-C(=NR_8)-$  で表される基 (式中、 $R_7$  は水素原子、アルキル基又はアシル基であり、 $R_8$  は水酸基、アルコキシ基、又はアシルアミノ基である) であり;

25

n が 0 ないし 4 のいずれかの整数であり;

$R_1$  及び  $R_2$  が共に水素原子であり;

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる置換基であり；mが1又は2であ

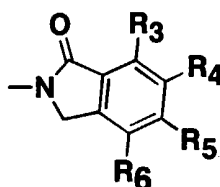
5 り；



10 がフラン環、チオフェン環及びピリジン環からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい複素環である請求項1に記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

15 4. Xが置換もしくは無置換のフェニル基（該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、及びシアノ基からなる群から選ばれる1もしくは2個以上の置換基である）、原子数5もしくは6の単環性複素環基、又は、1もしくは2個のヘテロ原子を含む原子数8ないし10の2環性ヘテロアリアル基である請求項3に記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水  
20 和物もしくは溶媒和物。

5. Bが下記の式：



25 （式中、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> のうち3つが水素原子であり、残りの1つが水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、



アルキル基、水酸基、アルコキシ基及びシアノ基からなる群より選ばれる置換基である)である請求項3に記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

- 5 6. Xが置換もしくは無置換のフェニル基(該置換基はハロゲン原子及びアルコキシ基からなる群から選ばれる1個又は2個以上の置換基である)であり;
- Qが $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、又は $-CH(OH)-$ であり;
- 10 nが1ないし3のいずれかの整数であり;
- $R_1$ 及び $R_2$ が共に水素原子であり;
- $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ のうち3つが水素原子であり、残りの1つが水素原子、ハロゲン原子又はアルコキシ基であり;
- 15 mが1又は2であり;



がチオフェン環又はフラン環である請求項1に記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

20

7. Xがp-フルオロフェニル基であり、nが1であり、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ のうち3つが水素原子であり、残りの1つが水素原子、ハロゲン原子又はメトキシ基であり、mが1である請求項6に記載の化合物もしくはその塩、又は
- 25 それらの水和物もしくは溶媒和物。

8. Qが $-CH_2-$ である請求項7に記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

9. Qが-CO-である請求項7に記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

5 10. Qが-O-である請求項7に記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

11. Qが-CH(OH)-である請求項7に記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

10

12. 2 - ((1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) イソインドリン - 1 - オンもしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

15

13. 4 - フルオロ - 2 - ((1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) イソインドリン - 1 - オンもしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

20

14. 5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) イソインドリン - 1 - オンもしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

25

15. 5 - ((1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 6H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 6 - オンもしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

16. 5-フルオロ-2-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]イソインドリン-1-オンもしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

17. 5-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン-4-イル]メチル]-4,5-ジヒドロ-6Hフロ[2,3-c]ピロール-6-オンもしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物。

18. 請求項1ないし17のいずれか1項に記載の化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

15

19. シグマリガンドの神経調節作用により治療及び/又は予防される疾患に用いられる請求項18に記載の医薬。

20. シグマリガンドの神経調節作用により治療及び/又は予防される疾患が、不安、鬱病もしくは情緒異常症、精神分裂病、麻薬中毒もしくは麻薬耽溺、疼痛、運動異常、脳血管障害、てんかん、アルツハイマー病を含む痴呆症、パーキンソン症候群、脳腫瘍、及び注意障害からなる群より選ばれる中枢神経系疾患、過敏性大腸症候群、過敏結腸、痙攣性結腸、粘膜性大腸炎、小腸結腸炎、憩室炎及び赤痢からなる群より選ばれる胃腸疾患、又は、高血圧症、不整脈及び狭心症からなる群より選ばれる心臓血管系疾患であることを特徴とする請求項19に記載の医薬。

25

21. 請求項1ないし17のいずれか1項に記載の化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質からなるシグマリガンド。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01413

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl <sup>7</sup> C07D401/06, 401/14, 405/14, 413/14, 471/04, 491/048, 495/04, A61K31/454, 4709, 4725, A61P43/00, 25/00, 9/10, 35/00, 1/04, 1/06, 9/06, 9/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D401/06, 401/14, 405/14, 413/14, 471/04, 491/048, 495/04, A61K31/454, 4709, 4725, A61P43/00, 25/00, 9/10, 35/00, 1/04, 1/06, 9/06, 9/12		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 91/06297, A1 (DU PONT DE NEMOURS, E. I., AND CO., LTD.), 16 May, 1991 (16.05.91), Full text, & IL, 96144, A & AU, 9066265, A & ZA, 9008641, A & EP, 497843, A1 & JP, 6-504980, A & NO, 9201594, A & FI, 9201856, A	1-21
X	WO, 93/22310, A1 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY), 11 November, 1993 (11.11.93), Full text, & US, 5356906, A & AU, 9340345, A	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 April, 2001 (16.04.01)		Date of mailing of the international search report 24 April, 2001 (24.04.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/06, 401/14, 405/14, 413/14, 471/04, 491/048, 495/04, A61K31/454, 4709, 4725, A61P43/00, 25/00, 9/10, 35/00, 1/04, 1/06, 9/06, 9/12

B. 調査を行った分野  
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/06, 401/14, 405/14, 413/14, 471/04, 491/048, 495/04, A61K31/454, 4709, 4725, A61P43/00, 25/00, 9/10, 35/00, 1/04, 1/06, 9/06, 9/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 91/06297, A1 (DU PONT DE NEMOURS, E. I., AND CO., LTD.), 16. 5月. 1991 (16. 05. 91), 全文& IL, 96144, A&AU, 9066265, A& ZA, 9008641, A&EP, 497843, A1& JP, 6-504980, A&NO, 9201594, A& FI, 9201856, A	1-21

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 16. 04. 01	国際調査報告の発送日 24.04.01
--------------------------	------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4P 9159
--	---	---------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 93/22310, A1 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY), 11. 11月. 1993 (11. 11. 93), 全文& US, 5356906, A&AU, 9340345, A	1-21