

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011年2月10日(10.02.2011)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 2011/016468 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 405/06 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/063148
- (22) 国際出願日: 2010年8月4日(04.08.2010)
- (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 2009-181550 2009年8月4日(04.08.2009) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社(Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 豊田 知宏(Toyoda, Tomohiro) [JP/JP]; 〒5640053 大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 西田 友明(Nishida, Tomoaki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 吉永 英史(Yoshinaga

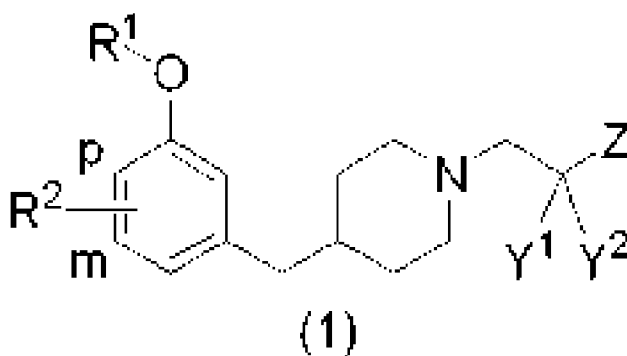
Hidefumi) [JP/JP]; 〒5640053 大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

- (74) 代理人: 五十部 穰, 外(ISOBE, Yutaka et al.); 〒5640053 大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF,

[続葉有]

(54) Title: BENZYL PIPERIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称: ベンジルピペリジン化合物



(57) Abstract: Provided is a new serotonin-reuptake inhibitor that exhibits affinity for serotonin-1A receptors. Said serotonin-reuptake inhibitor is a compound represented by formula (1) or a pharmacologically-permitted salt thereof. In the formula, R¹ represents a hydrogen atom, a 2-hydroxyethyl group, or a 2-methoxyethyl group. R² represents one of the following bonded to a methylene group which is bonded to a piperidine ring: a chlorine atom bonded in a p-position; a bromine atom bonded in a p-position; a methyl group bonded in a p-position; a chlorine atom bonded in an m-position; or a bromine atom bonded in an m-position. Either Y¹ represents a hydrogen atom and Y² represents a hydrogen atom or a hydroxyl group, or Y¹ and Y² together represent an oxo group. Z represents a group represented by one of the following formulas: formula (3-1-1), formula (3-1-2), formula (3-2-1), formula (3-2-2), formula (3-3-1), formula (3-3-2), formula (3-4-1), or formula (3-4-2). However, if R¹ represents a 2-hydroxyethyl group or a 2-methoxyethyl group and Y¹ and Y² both simultaneously represent hydrogen atoms, then Z represents a group represented by one of the following formulas: formula (3-1-2), formula (3-2-1), formula (3-2-2), formula (3-3-1), formula (3-3-2), formula (3-4-1), or formula (3-4-2).

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2011/016468 A1



BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, 添付公開書類:
SN, TD, TG).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

式 (1) [式中、 R^1 は、水素原子、2-ヒドロキシエチル基又は2-メトキシエチル基を表し、 R^2 は、 p 位に結合した塩素原子、臭素原子又はメチル基、 m 位に結合した塩素原子又は臭素原子を表し、 Y^1 は、水素原子を表し、 Y^2 は、水素原子又は水酸基を表すか、あるいは Y^1 及び Y^2 が一緒になってオキシ基を表し、 Z は、4位がオキシ基又は水酸基で置換された、クロマン-6-イル基又は4Hクロマン-6-イル基を表す。ここで、 Z の4位がオキシ基である場合には、 Z の2又3位は水酸基で置換されていてもよい。ただし、 R^1 が2-ヒドロキシエチル基または2-メトキシエチル基を表し、且つ Y^1 及び Y^2 が同時に水素原子を表す場合、 Z は、4位がオキシ基で置換されたクロマン-6-イル基ではない。]で表される化合物、又はその薬学上許容される塩であつて、セロトニン1A受容体に対する親和性を併せ持つセロトニン再取り込み阻害剤を提供する。

明 細 書

発明の名称：ベンジルピペリジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、セロトニン再取り込み阻害剤として有用な、新規なベンジルピペリジン化合物又はその薬学上許容される塩に関する。さらに詳しくは、本発明のベンジルピペリジン化合物は、ベンゼン環部分の3位に酸素原子を有する4-ベンジルピペリジンを共通の化学構造とする化合物であり、さらに水酸基および/またはオキソ基で置換された2-(クロマン-6-イル)エチル基または2-(4H-クロメン-6-イル)エチル基をピペリジンの1位に有する。本発明のベンジルピペリジン化合物は、セロトニン再取り込み阻害作用を有することから、例えば抗うつ薬として有用である。

背景技術

[0002] うつ病はあらゆる年齢の人に影響を与える慢性病である。現在、使用されている各種の抗うつ薬のうち最も成功を収めているのは、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective serotonin reuptake inhibitor、以下SSRIと略すこともある) である。SSRIは、ドーパミン及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用よりも高いセロトニン再取り込み阻害作用を有する。SSRIとして市販された最初の薬剤はジメリジン (zimelidine) であった。その後上市された又は開発下にある他のSSRIとしては、例えば、フルオキセチン (fluoxetine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、シタロプラム (citalopram)、セルトラリン (sertraline) およびパロキセチン (paroxetine) が挙げられる。

[0003] このようなSSRIはうつ病の治療薬として広く用いられているものの、まだいくつかの問題点を有することが指摘されている。全うつ病患者の約1/3を占める難治性の患者に対しては、SSRIでも十分な治療効果を上げられないことや、十分な抗うつ作用が発現するまでに3~8週間もの長い期間を必要とすることが、代表的な問題として挙げられる。このようにSSR

Iの抗うつ作用の発現が緩慢である一方、その副作用は直ちに起こり得る。すなわち、患者が薬剤の治療効果を得ることなく副作用のみを経験する易損性期(vulnerable period)を招くという問題が生じる。このため、この期間中も同じ薬剤の服用を続けるように患者を説得することが治療医師にとってしばしば重い負担になる。更に、自殺を図る恐れのある患者にとっては、抗うつ作用の発現が緩慢であるため、十分なうつ症状の改善を経験する前に自発性(initiative)を回復することから、自殺の危険性やたびたびの入院の必要性などが生じる。従って、抗うつ作用が素早く発現するような抗うつ薬の開発が望まれている。

[0004] SSRIが抗うつ作用を発現するまでに数週間もの長い期間を必要とする理由は、以下のように考えられている。

SSRIはセロトニン代謝回転の急性セロトニン再取り込みを阻害する。この阻害作用がセロトニンニューロンの神経終末において起こることにより、セロトニンによる神経伝達が強化され抗うつ作用が発現する。しかしながら、同阻害作用は縫線核に存在するセロトニンニューロン細胞体や樹状突起においても起こるため、縫線核ではセロトニン1A自己受容体を介するセロトニンニューロンの自己発火抑制(negative feedback反応)を強化してしまう。この結果、SSRI投与後の初期においては、セロトニンニューロンにおける神経伝達は全体として期待されるほど強化されないことになる。一方、数週間SSRIの服用を続けるうちに、縫線核のセロトニンニューロン細胞体や樹状突起上にあるセロトニン1A自己受容体は脱感作され、negative feedback反応が消失する。この結果、セロトニンニューロンの活動性の亢進と神経終末でのセロトニン取り込み阻害が協調して奏効し、セロトニン神経伝達が強化され、十分な抗うつ作用が発現する。

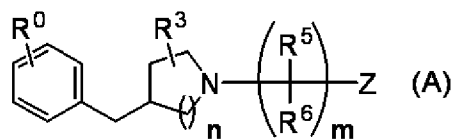
[0005] 従って、セロトニン1A受容体アンタゴニストの併用によりセロトニン1A自己受容体を遮断してセロトニンのnegative feedback反応を止めるか、あるいはセロトニン1A受容体アゴニストの併用によりセロトニン1A自己受容体を積極的に刺激し脱感作までの期間を短縮することで、SSRIの作用

発現までの期間の短縮や、抗うつ作用の増強が可能となる。実際、セロトニン 1 A 受容体に対して高い親和性を有するピンドロール (pindolol) を SSRI と併用すると、うつ病患者におけるセロトニン再取り込み阻害薬の作用を増強すること、また作用発現までの期間を短縮することが報告されている (非特許文献 1)。

[0006] 患者が薬剤を服用する際、その薬剤の数や種類はより少ないことが望ましい。従って、上記知見に基づき、セロトニン再取り込み阻害作用とセロトニン 1 A 受容体への親和性を併せ持つ化合物は、他の薬剤と併用することなく単剤で、抗うつ作用が強く、作用発現までの期間が短縮された新しい抗うつ薬となり得ると考えられ、このような化合物の薬剤としての開発が望まれている。

[0007] セロトニン再取り込み阻害作用とセロトニン 1 A 受容体への親和性を併せ持つ化合物としては、これまでに、4 位に置換ベンジル基を、1 位に置換フェニルエチル基を有するベンジルピペリジン誘導体が報告されている (例えば、特許文献 1 参照)。具体的には、式 (A) :

[0008] [化1]



[式中、 R^0 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、置換アルコキシ基などを表し、 R^0 は独立して複数存在し、 R^3 は水素原子などを表し、 n は整数2などを表し、 m は整数2などを表し、 R^5 および R^6 は各々独立して水素原子などを表し、 Z は置換アリール基などを表す。]

で表される環状アミンなどを有効成分とするセロトニン再取り込み阻害剤が開示されている。さらにこれらのセロトニン再取り込み阻害剤がセロトニン 1 A 拮抗作用を有することも開示されている。

[0009] 一方、ピペリジンの4位に置換ベンジル基を有する化合物は、複数の文献で報告されている。例えば、脳血管障害治療薬として作用する環状アミン誘

導体を開示する文献（特許文献2参照）や、NMDA受容体アンタゴニストとして作用する4-置換ピペリジンを開示する文献（特許文献3参照）が挙げられる。

- [0010] さらに、ピペリジンの1位に置換フェニルエチル基を有する化合物も、いくつかの文献で報告されている。フェニルエチル基上の置換基として環状ケトン構造を持つピペリジン環を有するインドール誘導体が5-HT_{1A}アンタゴニストとして報告されている（例えば、特許文献4参照）。これらのインドール誘導体は、ピペリジンの4位に置換ベンジル基を有するベンジルピペリジン化合物とは骨格が異なる。また、同インドール誘導体がセロトニン再取り込み阻害作用を併せ持つとは報告されていない。
- [0011] これらの特許文献の何れにおいても、ベンゼン環部分の3位に酸素原子を有するベンジル基をピペリジンの4位に有し、さらに水酸基および/またはオキソ基で置換された2-(クロマン-6-イル)エチル基または2-(4-クロメン-6-イル)エチル基をピペリジンの1位に有するベンジルピペリジン化合物については具体的な開示や示唆はない。
- [0012] また三環系抗うつ薬（Tricyclic antidepressants、TCA）やSSRIなどの抗うつ薬の多くは薬の代謝に関与する酵素であってヒトチトクロームP450分子種の一つであるCYP2D6への阻害作用が強いことが知られている。一方、うつ病や不安症状の治療においてTCAやSSRIと併用される精神系疾患治療剤の多くがCYP2D6によって代謝されることも知られている。従って、これらの薬剤の併用においては、一方の薬剤によるCYP2D6の阻害作用に基づき他方の薬剤の代謝が阻害されることによって、後者の薬剤の血中濃度が上昇し、その結果重篤な副作用が発現する可能性がある。従って、抗うつ薬のCYP2D6の阻害作用がより弱い程、CYP2D6によって代謝される併用の精神系疾患治療剤との薬物相互作用がより小さくなることから、このような抗うつ薬は安全性が高い薬剤となり得ることが期待され、その開発が望まれている。
- [0013] 更にCYP2D6は遺伝的多型による酵素活性の個体間変動が大きいこと

が知られている。CYP2D6によって代謝される割合の高い薬剤は、生体内薬物濃度に大きな個人差を生じ、通常代謝者（Extensive Metabolizer、EM）の場合と比較して代謝欠損者（Poor Metabolizer、PM）の場合、血中薬物濃度が大きく上昇する危険性が高い。またこのような薬剤は、CYP2D6を阻害する薬剤またはCYP2D6により代謝を受ける薬剤との薬物相互作用がより強く現れる危険性もある。従って、薬剤の代謝におけるCYP2D6の寄与率がより低いほど、CYP2D6の遺伝多型による薬物動態的影響がより小さくなることから、このような薬剤は安全性が高くなり得ることが期待され、その開発も望まれている。

先行技術文献

特許文献

- [0014] 特許文献1：米国特許第6787560号
特許文献2：国際公開第88/02365号パンフレット
特許文献3：国際公開第97/23216号パンフレット
特許文献4：国際公開第2005/108389号パンフレット

非特許文献

- [0015] 非特許文献1：Arch. Gen. Psychiatry, (1994), 51, 248-251

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0016] 本発明が解決しようとする課題は、セロトニン1A受容体に対する親和性を併せ持つ新しいセロトニン再取り込み阻害剤を提供することにある。このようなセロトニン再取り込み阻害剤は、例えばうつ病や不安（不安障害）などの治療薬になることが期待されることから、治療効果に優れ、さらに安全性の高い薬剤を提供することが本発明の課題である。具体的な課題としては、ヒトセロトニン再取り込み阻害活性が向上し、セロトニン1A受容体に対する親和性を有し、ヒトチクロームP450分子種の一つであるCYP2D6に対する阻害作用が弱く、またはヒトにおける薬物代謝においてCYP

2D6の寄与が小さい薬剤を提供することが挙げられる。

課題を解決するための手段

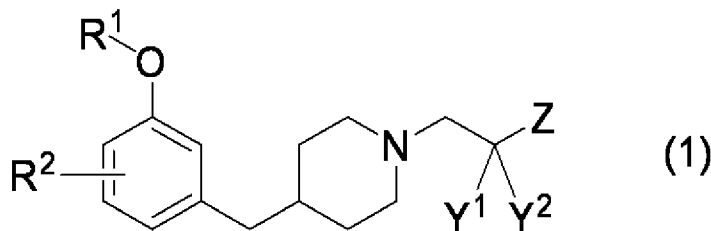
[0017] 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、化学構造上の特徴として、ベンゼン環部分の3位が水酸基、2-メトキシエトキシ基または2-ヒドロキシエトキシ基で置換されている置換ベンジル基を有し、且つ水酸基および/またはオキシ基で置換された2-(クロマン-6-イル)エチル基または2-(4H-クロメン-6-イル)エチル基をピペリジンの1位に有するベンジルピペリジン化合物またはその薬学上許容される塩が、高いヒトセロトニン再取り込み阻害作用とヒト5-HT_{1A}受容体に対する結合親和性を併せ持つのみならず、該化合物または該塩が、CYP2D6阻害が弱く、また代謝におけるCYP2D6の寄与が小さいことも見出した。これらの知見を基に、本発明を完成させるに至った。

本発明は、以下の〔1〕～〔11〕で表される、セロトニン再取り込み阻害剤として有用な、ベンジルピペリジン化合物またはその薬学上許容される塩に関するものである。すなわち、本発明は、以下の通りである。

〔1〕

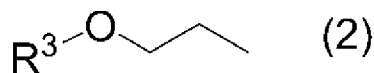
式(1) :

[0018] [化2]



[式中、R¹は、水素原子または、式(2) :

[0019] [化3]



(式中、R³は水素原子またはメチル基を表す)

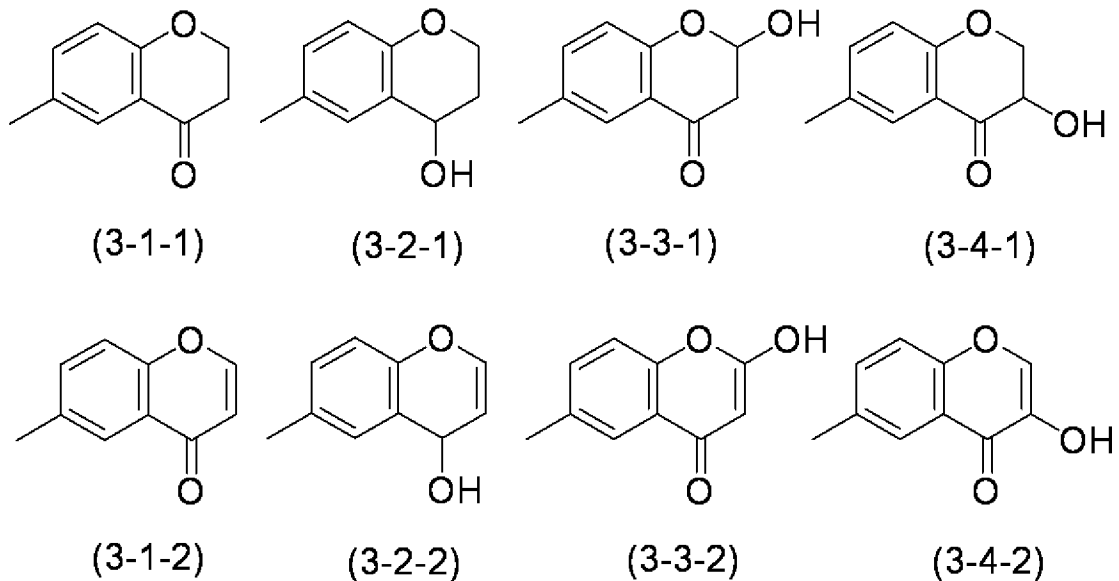
で表される基を表し、

R²は、ピペリジン環に結合したメチレン基に対して、p位に結合した塩素原子、p位に結合した臭素原子、p位に結合したメチル基、m位に結合した塩素原子またはm位に結合した臭素原子を表し、

Y¹は、水素原子を表し、Y²は、水素原子または水酸基を表すか、あるいはY¹およびY²が一緒になってオキシ基を表し、

Zは、式(3-1-1)、式(3-1-2)、式(3-2-1)、式(3-2-2)、式(3-3-1)、式(3-3-2)、式(3-4-1)または式(3-4-2)：

[0020] [化4]



で表される基を表し、ここにおいて、R¹が式(2)で表される基を表し、且つY¹およびY²が同時に水素原子を表す場合、Zは式(3-1-2)、式(3-2-1)、式(3-2-2)、式(3-3-1)、式(3-3-2)、式(3-4-1)および式(3-4-2)からなる群より選択される基を表す]で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

[2]

R²がp位に結合した臭素原子である、[1]に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[3]

Zが式(3-1-1)、式(3-2-1)、式(3-3-1)または式(3-4-1)で表される基である〔1〕～〔2〕のいずれかに記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

〔4〕

Zが式(3-1-1)、式(3-2-1)、式(3-4-1)または式(3-4-2)で表される基である〔1〕～〔2〕のいずれかに記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

〔5〕

Y¹およびY²がいずれも水素原子である、〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

〔6〕

Y¹が水素原子であり、Y²が水酸基である、〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

〔7〕

式(1)で表される化合物が、以下の化合物(01)～(11)からなる群：

(01) 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン

(02) 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン

(03) 6-{2-[4-(4-ブromo-3-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-1-イル]エチル}-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン

(04) 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-4H-クロメン-4-オン

(05) 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-ヒドロキシエトキシ)

ベンジル] ピペリジン-1-イル] エチル) -4 H-クロメン-4-オン

(06) 6 - { 2 - [4 - (4-ブromo-3-ヒドロキシベンジル) ピペリジン-1-イル] エチル] -4 H-クロメン-4-オン

(07) 6 - (2 - { 4 - [4-ブromo-3- (2-メトキシエトキシ) ベンジル] ピペリジン-1-イル] -1-ヒドロキシエチル) -2, 3-ジヒドロ-4 H-クロメン-4-オン

(08) 6 - (2 - { 4 - [4-ブromo-3- (2-メトキシエトキシ) ベンジル] ピペリジン-1-イル] エチル) -3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-オール

(09) 6 - (2 - { 4 - [4-ブromo-3- (2-メトキシエトキシ) ベンジル] ピペリジン-1-イル] エチル) -3-ヒドロキシ-4 H-クロメン-4-オン

(10) 6 - (2 - { 4 - [4-ブromo-3- (2-ヒドロキシエトキシ) ベンジル] ピペリジン-1-イル] エチル) -3-ヒドロキシ-4 H-クロメン-4-オン

(11) (-) -6 - (2 - { 4 - [4-ブromo-3- (2-メトキシエトキシ) ベンジル] ピペリジン-1-イル] エチル) -3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-オール

から選択される化合物である、[1]に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[8]

R²がp位に結合した臭素原子であり、Zが式(3-2-1)、式(3-3-1)または式(3-4-1)で表される基であり、Y¹およびY²がいずれも水素原子である[1]に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[9]

R²がp位に結合した臭素原子を表し、Zが式(3-2-1)、式(3-3-1)または式(3-4-1)で表される基を表し、Y¹およびY²がいずれも水素原子を表し、R¹が式(2)で表される基を表す[1]に記載の化合物

、またはそれらの薬学上許容される塩。

[10]

R^2 がp位に結合した臭素原子であり、Zが式(3-2-1)、式(3-4-1)または式(3-4-2)で表される基であり、 Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子である[1]に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[11]

R^2 がp位に結合した臭素原子を表し、Zが式(3-2-1)、式(3-4-1)または式(3-4-2)で表される基を表し、 Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子を表し、 R^1 が式(2)で表される基を表す[1]に記載の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

[12]

[1] ~ [11]のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[13]

[1] ~ [11]のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するセロトニン再取り込み阻害剤。

[14]

[1] ~ [11]のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する抗うつ薬または抗不安薬。

発明の効果

[0021] 本発明により、うつ病等の治療薬となり得るセロトニン再取り込み阻害剤として有用な、ベンジルピペリジン化合物またはその薬学上許容される塩を提供することが可能になった。詳しくは、本発明により、高いヒトセロトニン再取り込み阻害活性とヒト5-HT_{1A}受容体に対する結合親和性を有し、CYP2D6阻害が弱く、また代謝におけるCYP2D6の寄与が小さいベンジルピペリジン化合物またはその薬学上許容される塩を提供することが可能になった。

発明を実施するための形態

[0022] 以下に、本発明をさらに具体的に説明する。

本発明の式(1)で表されるベンジルピペリジン化合物(以下、「本発明の化合物」と記載することがある)は、化学構造上の特徴として、ベンゼン環部分の3位が水酸基、2-メトキシエトキシ基または2-ヒドロキシエトキシ基で置換されている置換ベンジル基を有し、且つ水酸基および/またはオキシ基で置換された2-(クロマン-6-イル)エチル基または2-(4H-クロメン-6-イル)エチル基をピペリジンの1位に有するものである。

本発明の化合物が、不斉炭素を有する場合(例えば、Y¹が水素原子であり、Y²が水酸基である場合、或いはZが式(3-2-1)、式(3-2-2)、式(3-3-1)または式(3-4-1)である場合等)、本発明の化合物はそれぞれの不斉炭素におけるR体、S体およびラセミ体の全ての化合物を含む。

本発明において、「置換スルホニルオキシ基」は、アルキル基または置換されていてもよいフェニル基で置換されたスルホニルオキシ基を意味する。ここにおいて、アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、トリフルオロメチル基などが挙げられる。置換されていてもよいフェニル基の置換基としては、ハロゲン原子(ここで、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。)、アルキル基(ここで、アルキル基は、炭素数1~6の直鎖状又は分枝鎖状アルキル基を表し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。)、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、またはアルコキシ基(ここで、アルコキシ基は、炭素数1~6の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基を表し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソ

プトキシ基、sec-プトキシ基、tert-プトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。)が挙げられる。好ましい置換スルホニルオキシ基としては、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基およびp-トルエンスルホニルオキシ基が挙げられ、さらに好ましい置換スルホニルオキシ基としては、ベンゼンスルホニルオキシ基およびp-トルエンスルホニルオキシ基が挙げられる。

[0023] 式(1)において、R¹として好ましくは2-メトキシエチル基または2-ヒドロキシエチル基が挙げられる。より好ましくは2-メトキシエチル基が挙げられる。

式(1)において、R²として好ましくは、メチレン基に対して、p位に結合した塩素原子、p位に結合した臭素原子、p位に結合したメチル基が挙げられる。より好ましくは、メチレン基に対してp位に結合した臭素原子が挙げられる。R²が「p位に結合した臭素原子」である式(1)の化合物の具体例としては、例えば、後記実施例1に記載の式(5-1)の化合物が挙げられる。

式(1)において、好ましいY¹およびY²は、Y¹およびY²が共に水素原子であるもの、或いはY¹が水素原子であってY²が水酸基であるものが挙げられる。より好ましくは、Y¹およびY²が共に水素原子であるものである。

式(1)において、好ましいZとしては、式(3-1-1)、式(3-2-1)および式(3-4-1)が挙げられる。さらに好ましいZとしては式(3-4-1)が挙げられる。また、他の好ましいZとしては、式(3-2-1)、式(3-3-1)および式(3-4-1)が挙げられる。また、他の好ましいZとしては、式(3-2-1)、式(3-4-1)および式(3-4-2)が挙げられる。

[0024] 本発明の化合物は、公知化合物から、以下に示す製造方法1~5に示す方法、下記の製造方法に類似の方法、または当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせることで製造することができる。原料化合物(11)、(12)、(13)、(20)、(22)および(25)は、後記の実施例に記載の方法、ま

たは実施例に類似の方法、または当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせ
て製造することもできる。

また、本明細書において、記載の簡略化のために次の略号を使用する場
合がある。

A c : アセチル基

B o c : tert-ブトキシカルボニル基

M e : メチル基

t - B u : tert-ブチル基

P h : フェニル基

M s : メタンスルホニル基

T s : p-トルエンスルホニル基

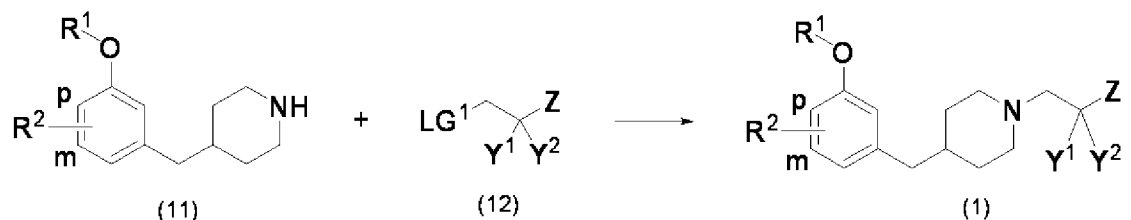
p : パラ (例えば、「p-Br」はパラ位に結合した臭素原子を意味する
。)

m : メタ (例えば、「m-Br」はメタ位に結合した臭素原子を意味する
。)

[0025] [製造方法 1 : 化合物 (1) の製造方法]

式 (1) で表される化合物またはその塩は、例えば下記の方法によっても
製造できる。

[0026] [化5]



[式中、R¹、R²、Z、Y¹およびY²は、前記と同義である。(ただし、R¹
が水素原子または2-ヒドロキシエチル基を表す場合の水酸基は、必要に応
じて、メトキシメチル基やベンジル基などの保護基で保護されてもよい) L
G¹は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、置換スルホニルオキシ基等を表す
。]

[0027] 目的化合物（１）またはその塩は、化合物（１１）またはその塩を化合物（１２）と反応させることにより得ることができる。反応は、必要に応じ塩基の存在下、また、必要に応じ相間移動触媒の存在下、適当な不活性溶媒中で約−２０℃～用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、１０分間～４８時間反応させることにより行うことができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、りん酸二水素カリウム、りん酸水素二カリウム、りん酸カリウム、りん酸二水素ナトリウム、りん酸水素二ナトリウム、りん酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、またはナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

相間移動触媒としては、例えば硫酸水素テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。

不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、１，４-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒、またはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド（DMSO）等の非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。より好ましい溶媒としてはアセトニトリルが挙げられる。

脱離基であるLG¹としては臭素基などのハロゲン基または置換スルホニルオキシ基が好ましく、p-トルエンスルホニルオキシ基やベンゼンスルホニルオキシ基がさらに好ましい。

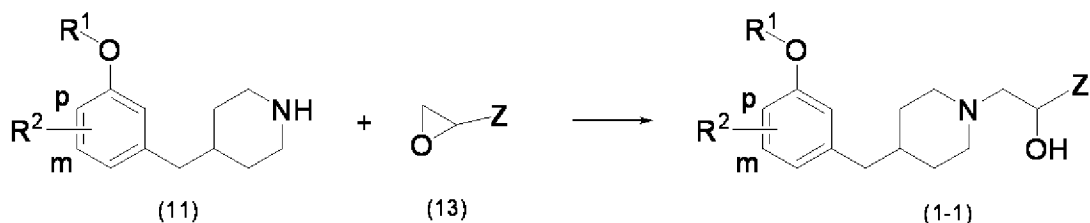
水酸基が保護されている場合は、通常の前保護反応によって水酸基に変換できる。例えば保護基がメトキシメチル基の場合、適当な不活性溶媒中で約−２０℃～用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、塩酸や硫酸などの無機酸

や、p-トルエンスルホン酸やトリフルオロ酢酸などの有機酸で処理することにより脱保護が行える。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒、またはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド（DMSO）等の非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0028] [製造方法2：化合物（1-1）の製造方法]

式（1）で表される化合物において、Y¹が水素原子を表し、Y²が水酸基を表す化合物（1-1）は、下記の方法によっても製造することができる。

[0029] [化6]



[式中、R¹、R²およびZは前記と同義である。]

[0030] 目的化合物（1-1）またはその塩は、化合物（11）またはその塩と化合物（13）を、必要に応じて酸または塩基の存在下、適当な不活性溶媒中で約-20℃～用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10分間～48時間反応させることにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒、またはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸

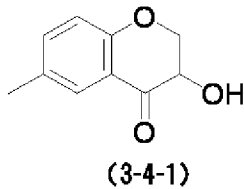
ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、りん酸二水素カリウム、りん酸水素二カリウム、りん酸カリウム、りん酸二水素ナトリウム、りん酸水素二ナトリウム、りん酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、またはナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。酸としては、塩酸、硫酸などの無機酸、またはp-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸が挙げられる。

[0031] [製造方法3：化合物(1-2)の製造方法]

式(1)で表される化合物において、 Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子を表し、

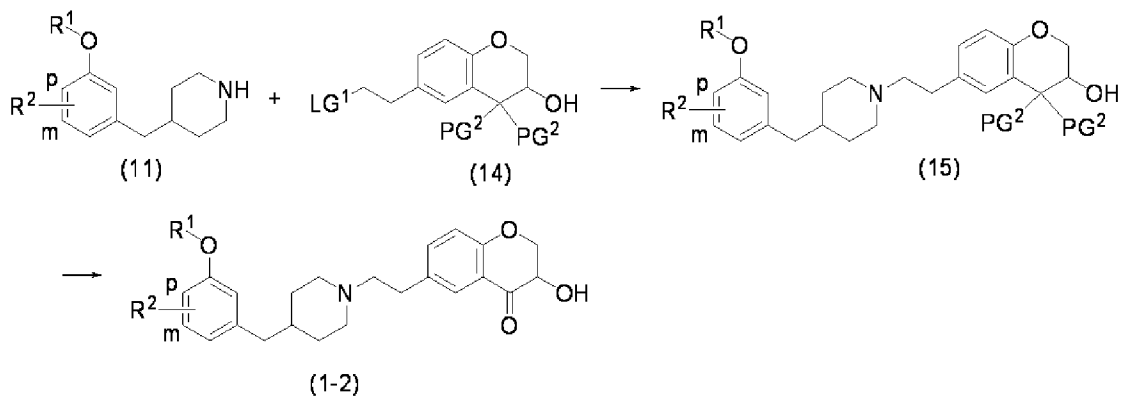
Zが式(3-4-1)：

[0032] [化7]



を表す化合物(1-2)は、下記の方法によっても製造することができる。

[0033] [化8]



[式中、 R^1 、 R^2 および LG^1 は、前記と同義である。 PG^2 は低級アルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基等を表す。]

[0034] 目的化合物(1-2)またはその塩は、化合物(11)またはその塩と化合物(14)を製造方法1と同様の方法によって反応させることにより得られ

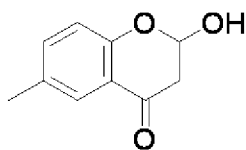
た化合物（15）を、適当な方法により脱保護することによって得ることができる。化合物（15）を、適当な不活性溶媒中で -20°C から用いた溶媒の沸点までの間の温度において塩酸や硫酸などの無機酸や、p-トルエンスルホン酸、酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機酸で処理することにより脱保護が行える。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒または水、あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0035] [製造方法4：化合物（1-3）の製造方法]

式（1）で表される化合物において、 Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子を表し、

Zが式（3-3-1）：

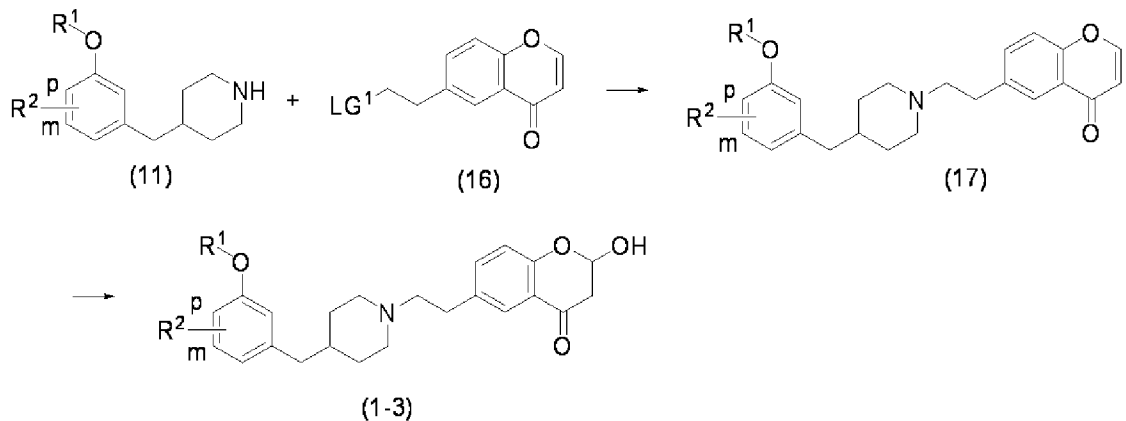
[0036] [化9]



(3-3-1)

を表す化合物（1-3）は、下記の方法によっても製造することができる。

[0037] [化10]



[式中、 R^1 、 R^2 および LG^1 は、前記と同義である。]

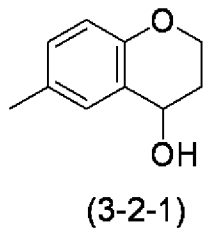
[0038] 化合物(11)またはその塩と化合物(16)を製造方法1と同様の方法によって反応させることで化合物(17)を得ることができる。化合物(17)を適当な不活性溶媒中で、約 -20°C ~用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどと10分間~48時間反応させることにより化合物(1-3)を得ることができる。適当な不活性溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、*N*-メチル-2-ピロリジノン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒または水、あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0039] [製造方法5：化合物(1-4)の製造方法]

式(1)で表される化合物において、 Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子を表し、

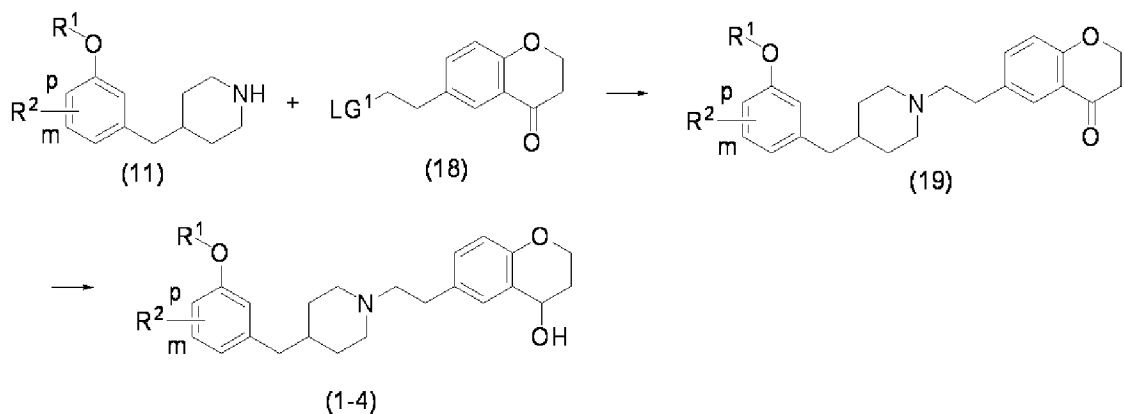
Zが式(3-2-1)：

[0040] [化11]



を表す化合物(1-4)は、下記の方法によっても製造することができる。

[0041] [化12]



[式中、 R^1 、 R^2 および LG^1 は、前記と同義である。]

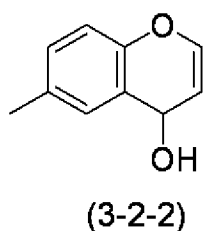
[0042] 化合物(11)またはその塩と化合物(18)を製造方法1と同様の方法によって反応させることで化合物(19)を得ることができる。化合物(19)を適当な不活性溶媒中で、約 -20°C ~用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、適当な還元剤を用いることで目的化合物(1-4)を製造することができる。適当な不活性溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒または水、あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。適当な還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウムおよび、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムが挙げられる。

[0043] [製造方法6：化合物(1-5)の製造方法]

式(1)で表される化合物において、 Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子を表し、

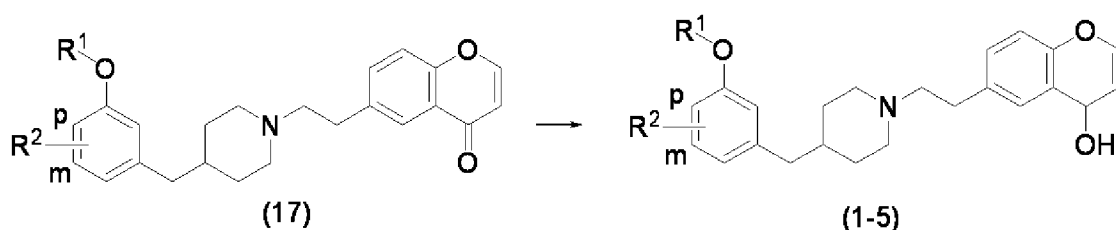
Zが式(3-2-2)：

[0044] [化13]



を表す化合物(1-5)は、下記の方法によっても製造することができる。

[0045] [化14]



[式中、 R^1 および R^2 は前記と同義である。]

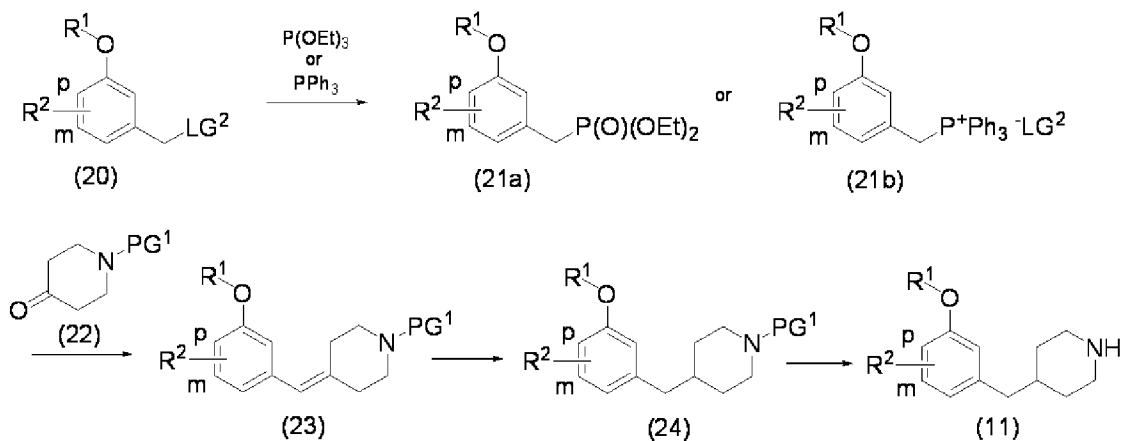
[0046] 製造方法4で得られる化合物(17)を製造方法5と同様に還元反応を行

うことにより、化合物（１－５）を得ることができる。

[0047] [製造方法 7 : 化合物（１１）の製造方法]

製造方法 1 等の出発原料として用いられる化合物（１１）またはその塩は、例えば米国特許第 6 7 8 7 5 6 0 号などの文献の方法を参考にして、下記の方法によっても製造できる。

[0048] [化15]



[式中、R¹およびR²は、前記と同義である（ただし、R¹が水素原子または 2-ヒドロキシエチル基を表す場合の水酸基は、必要に応じて、メトキシメチル基やベンジル基などの保護基で保護されてもよい）。PG¹は窒素原子の保護基を、LG²は脱離基を表す。窒素原子の保護基PG¹としては、例えば t-ブチルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基などのアルキルオキシカルボニル基が挙げられる。脱離基LG²としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、または p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基などの置換スルホニルオキシ基が挙げられる。]

[0049] 化合物（２０）をホスホン酸エステル（２１ a）またはホスホニウム塩（２１ b）に変換する。この変換はホスホン酸エステル（２１ a）の場合、亜リン酸トリエチルを無溶媒もしくは不活性溶媒中、氷冷から用いた溶媒もしくは亜リン酸トリエチルの沸点までの間の温度で、１時間～３日間反応させることにより行うことができる。ホスホニウム塩（２１ b）の場合、トリフェニルホスフィンを不活性溶媒中、氷冷から用いた溶媒の沸点までの間の温

度で、1時間～3日間反応させることにより行うことができる。

このホスホン酸エステル(21a)またはホスホニウム塩(21b)とケトン(22)を塩基の存在下、適当な不活性溶媒中で約-20℃から用いた溶媒の沸点までの温度で、10分間～48時間反応させることにより、化合物(23)に変換することができる。

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

上記の化合物(20)をホスホン酸エステル(21a)またはホスホニウム塩(21b)に変換する工程およびさらに該化合物を化合物(23)に変換する工程における不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒、またはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0050] 化合物(23)を接触還元することにより化合物(24)に変換することができる。R²がp位に結合した臭素原子またはm位に結合した臭素原子を表す場合には、この還元反応の触媒としてロジウム炭素等のロジウム系の触媒、白金炭素等の白金系の触媒、ルテニウム炭素等のルテニウム系の触媒、または塩化パラジウムなどを用い、常圧もしくは加圧水素雰囲気下、適当な不活性溶媒中で0℃～50℃にて反応させることにより行うことができる。適当な不活性溶媒としてはベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン

、DMSO等の非プロトン性極性溶媒、または酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。より好ましい触媒としてはロジウム炭素や白金炭素が挙げられる。またこの場合、より好ましい溶媒としては酢酸エチルが挙げられる。R²がp位に結合した塩素原子またはメチル基および、m位に結合した塩素原子の場合は、上述の条件に加えて、パラジウム炭素や水酸化パラジウムなどを用いた通常の接触還元反応により化合物(24)に変換することができる。

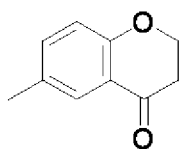
[0051] 化合物(24)を常法により脱保護することにより目的とする化合物(11)を得ることができる。保護基がt-ブチルオキシカルボニル基の場合は適当な不活性溶媒中で-20°Cから用いた溶媒の沸点までの間の温度において塩酸や硫酸などの無機酸、またはトリフルオロ酢酸などの有機酸で処理することにより脱保護が行える。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒、またはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。保護基が9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基の場合は適当な不活性溶媒中で-20°Cから用いた溶媒の沸点までの間の温度において、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基で処理することにより脱保護が行える。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒、またはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。なお、保護基で

水酸基が保護基されている場合は、通常の脱保護反応により、水酸基に変換できる。

[0052] [製造方法 8 : 化合物 (1 8) の製造方法]

製造方法 1 の出発原料として用いられる化合物 (1 2) において、 Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子を表し、 Z が式 (3-1-1) :

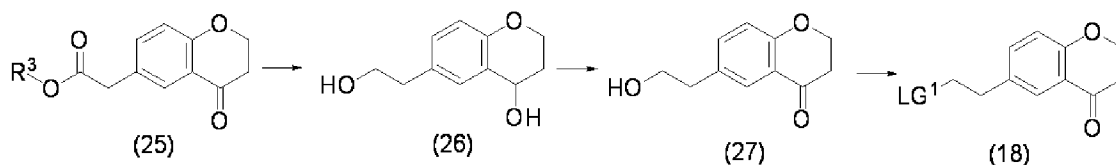
[0053] [化16]



(3-1-1)

を表す化合物 (1 8) は以下の製造法によっても製造することができる。

[0054] [化17]



[式中、 LG^1 は、前記と同義であり、 R^3 は水素原子またはアルキル基を表す。該アルキル基としては、直鎖状または分枝上の炭素原子数が 1 ~ 6 のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、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、1-メチルブチル基、ヘキシル基などを挙げる事ができる。]

[0055] 化合物 (2 5) を適当な還元剤 (例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジボランなど) を用いて、適当な不活性溶媒 (例えばジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒など) 中で、 -20°C から用いた溶媒の沸点までの間の温度で、10分間~48時間反応させることにより、化合物 (2 6) を得ることができる。

化合物 (2 6) を二酸化マンガンなどの酸化剤を用いて、適当な不活性溶

媒中で酸化することにより化合物（27）を得ることができる。適当な不活性化溶媒としては、クロロホルムやジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、またはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。

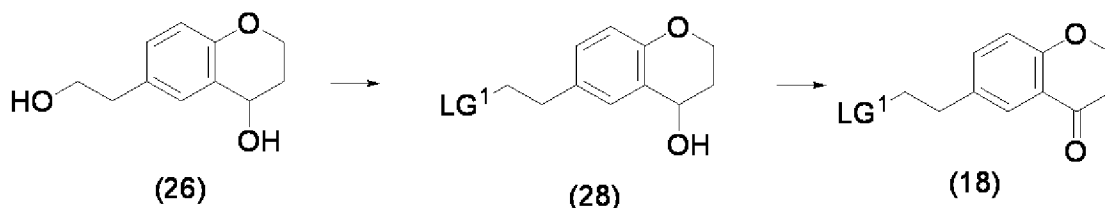
[0056] 化合物（27）の水酸基を常法により塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子のハロゲン原子や、例えばp-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基などの置換スルホニルオキシ基に変換することにより化合物（18）を得ることができる。具体的には化合物（27）を例えばメタンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライドなどと不活性化溶媒中で塩基の存在下、 -20°C から用いた溶媒の沸点までの間の温度で、10分間～48時間反応させることにより、化合物（18）を得ることができる。適当な不活性化溶媒としてはクロロホルムやジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、またはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。適当な塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、または炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基が挙げられる。またLG¹が塩素原子、臭素原子などのハロゲンの場合は、LG¹がp-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基などの置換スルホニルオキシ基である化合物（18）を、不活性化溶媒中で例えば臭化リチウムなどと -20°C から用いた溶媒の沸点までの間の温度で10分間～48時間反応させることにより得ることができる。適当な不活性化溶媒としてはクロロホルムやジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、またはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、DMSO等の非

ロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。また別法として化合物(27)を例えば適切な不活性溶媒中でトリフェニルホスフィン存在下、四塩化炭素または四臭化炭素と反応させることにより化合物(18)を得ることができる。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0057] [製造方法9:化合物(18)の製造方法]

原料化合物(18)は、例えば下記の方法によっても製造できる。

[0058] [化18]



[上記式中、LG¹は前記と同義である。]

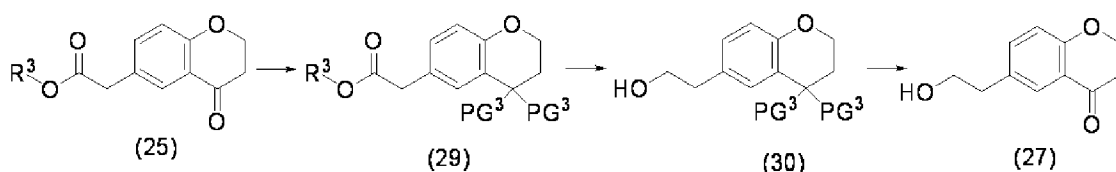
[0059] 化合物(26)の一級水酸基を常法によりp-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基などの置換スルホニルオキシ基に変換することにより化合物(28)を得ることができる。化合物(28)を適当な不活性溶媒中で、例えば二酸化マンガ酸化やジメチルスルホキシド(DMSO)酸化などの常法により、水酸基を酸化することにより、化合物(18)を得ることができる。二酸化マンガ酸化における適当な不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等の非プロトン性極性溶媒を挙げることができる。ジメチルスルホキシド(DMSO)酸化における適当な不活性溶媒としては不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等

の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒またはDMSO、あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0060] [製造方法10：化合物(27)の製造方法]

製造方法8における中間体化合物(27)は、例えば下記の方法によっても製造できる。

[0061] [化19]



[式中、 R^3 は前記と同義である。 PG^3 は、メトキシ基、メチルチオ基などを表すか、または2つの PG^3 が環を形成して、1,3-ジオキサラン基、1,3-ジオキサン基などの環状アセタール基を表してもよい。]

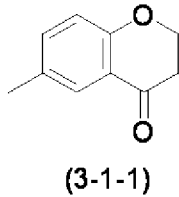
[0062] 化合物(25)のケトン常法によりジアルキルアセタールやジアルキルチオアセタールに変換して化合物(29)とする。これを適当な不活性溶媒中、適当な還元剤(例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムあるいはジボランなど)を用いて還元して化合物(30)とする。化合物(30)を適当な方法により脱保護することにより化合物(27)を得ることができる。化合物(29)の還元反応における不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒および、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール系溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。化合物(30)において PG^3 がメトキシ基の場合は、その脱保護は、製造方法3に記載の化合物(15)の脱保護における方法と同様にして行うことができる。

化合物(25)は例えばフランス特許第2672601号の方法により合成することができる。

[0063] [製造方法 11 : 化合物 (13-1) の製造方法]

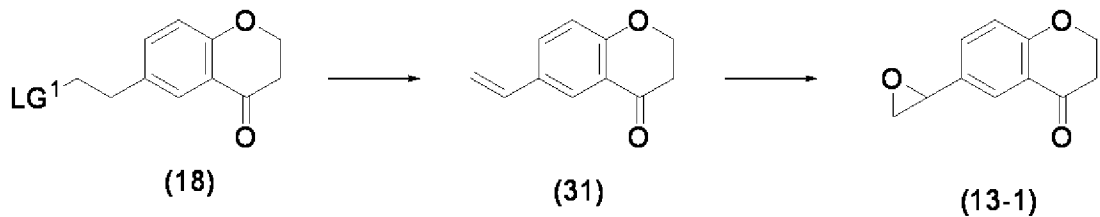
製造方法 2 における化合物 (13) の Z が式 (3-1-1) :

[0064] [化20]



を表す化合物 (13-1) は、下記の方法によっても製造できる。

[0065] [化21]



[式中、LG¹は前記と同義である。]

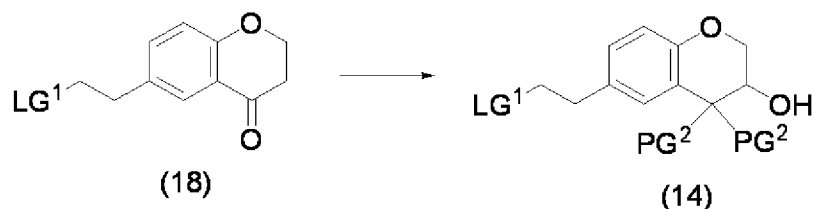
[0066] 化合物 (18) を適当な不活性溶媒中、 -20°C から用いた溶媒の沸点までの間の温度において、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン (DBU) や 1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABCO) などの有機塩基で処理することにより化合物 (31) を得ることができる。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒またはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等の非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。これを適当な不活性溶媒中、 -20°C から用いた溶媒の沸点までの間の温度において、m-クロロ過安息香酸や過酢酸等の有機過酸と反応させることにより化合物 (13-1) を得ることができる。不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒およびジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶

媒が挙げられる。

[0067] [製造方法 12 : 化合物 (14) の製造方法]

製造方法 3 における化合物 (14) は、文献記載の方法 (例えば、*Tetrahedron Lett.*, 2005, 46 (3), 447. および *Heterocycles*, 2007, 74 (1), 803) を参考にして、下記の方法によっても製造することができる。

[0068] [化22]



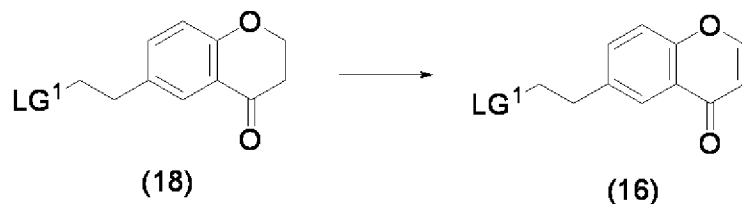
[式中、LG¹およびPG²は前記と同義である。]

[0069] 化合物 (18) を適当な溶媒中、-20°Cから用いた溶媒の沸点までの間の温度において、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどの塩基の存在下、例えばヨウ素やジアセトキシロードベンゼンと反応させることによって化合物 (14) を得ることができる。適当な溶媒としてはメタノールやエタノール等の低級アルコールが挙げられる。

[0070] [製造方法 13 : 化合物 (16) の製造方法]

製造方法 4 における化合物 (16) は、文献 (例えば、*Synth Commun.*, 24 (18), 2637. および *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 6161.) 記載の下記の方法によっても製造できる。

[0071] [化23]



[式中、LG¹は前記と同義である。]

[0072] 化合物 (18) を適当な不活性溶媒中、-20°Cから用いた溶媒の沸点までの間の温度において、適当な酸や塩基の存在下、例えば [ヒドロキシ (ト

シルオキシ) ヨード] ベンゼンやピロリドン、ヒドロトリブロミドなどと反応させることによって化合物(16)を得ることができる。

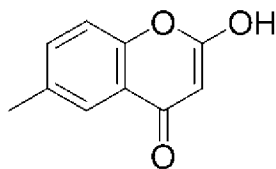
[ヒドロキシ(トシルオキシ) ヨード] ベンゼンを用いる製造方法の場合、適当な酸としてはp-トルエンスルホン酸などの有機酸があげられる。また適当な不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、N-メチル-2-ピロリジノン等の非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0073] [製造方法14: 化合物(1-6)の製造方法]

式(1)で表される化合物において、 Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子を表し、

Zが式(3-3-2):

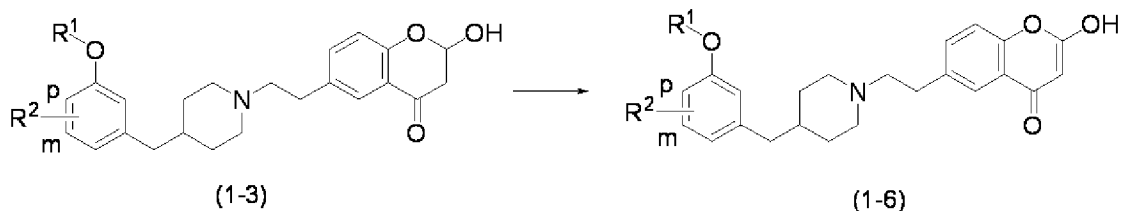
[0074] [化24]



(3-3-2)

を表す化合物(1-6)は、下記の方法によっても製造することができる。

[0075] [化25]



[式中、 R^1 および R^2 は、前記と同義である。]

[0076] 化合物(1-3)を適当な不活性溶媒中、 -20°C から用いた溶媒の沸点までの間の温度において、例えばSwern酸化、Pfitzner-Moffatt酸化、三酸化硫黄・ピリジン錯体を用いるDMSO酸化、Des

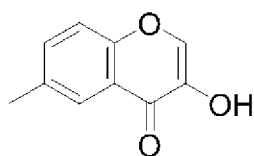
s-Martin 試薬やo-ヨードキシ安息香酸 (IBX) などの超原子価ヨウ素化合物を用いた酸化反応などの一般的な方法を用いて水酸基を酸化することによって化合物 (1-6) を得ることができる。DMSO 酸化酸化における適当な不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒またはDMSOおよび、これらの混合溶媒が挙げられる。超原子価ヨウ素化合物を用いた酸化反応における適当な不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒またはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等の非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0077] [製造方法15: 化合物(1-7)の製造方法]

式(1)で表される化合物において、 Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子を表し、

Zが式(3-4-2):

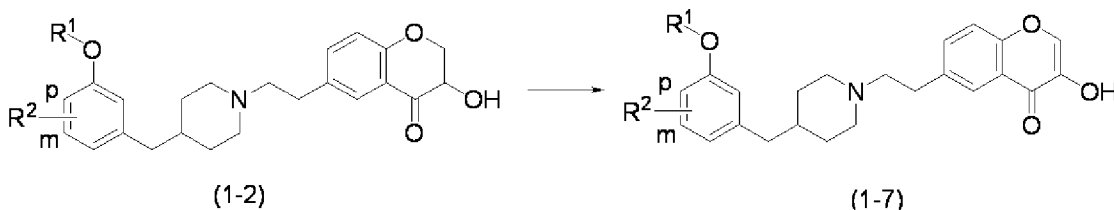
[0078] [化26]



(3-4-2)

を表す化合物(1-7)は、下記の方法によっても製造することができる。

[0079] [化27]



(1-2)

(1-7)

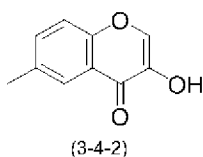
[式中、R¹およびR²は、前記と同義である。]

[0080] 化合物(1-2)を適当な不活性溶媒中、-20°Cから用いた溶媒の沸点までの間の温度において、例えばSwern酸化、Pfitzner-Moffatt酸化、三酸化硫黄・ピリジン錯体を用いるDMSO酸化、Desse-Martin試薬やo-ヨードキシ安息香酸(IBX)などの超原子価ヨウ素化合物を用いた酸化反応など一般的な酸化方法を用いて水酸基を酸化することによって化合物(1-7)を得ることができる。DMSO酸化酸化における適当な不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒またはDMSOおよび、これらの混合溶媒が挙げられる。超原子価ヨウ素化合物を用いた酸化反応における適当な不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒またはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等の非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0081] [製造方法16：化合物(33)の製造方法]

製造方法1における化合物(12)において、Y₁およびY₂がいずれも水素原子を表し、Zが式(3-4-2)：

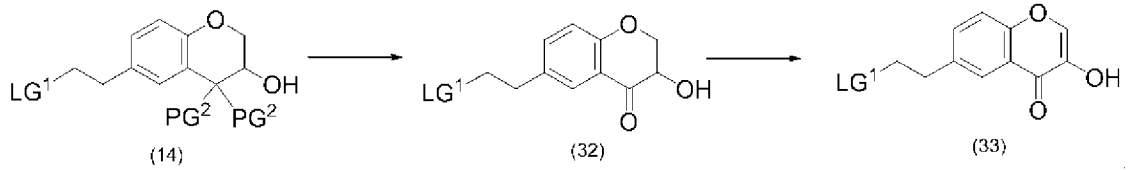
[0082] [化28]



を表す化合物(33)は以下の製造法によっても製造することができる。

[0083]

[化29]

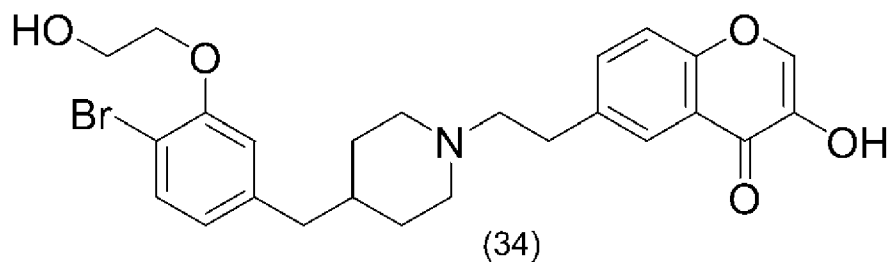


[式中、LG1、PG2は前記と同義である。]

化合物(14)を適当な不活性溶媒中で -20°C から用いた溶媒の沸点までの間の温度において、塩酸、リン酸、硫酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸などの有機酸、またはp-トルエンスルホン酸ピリジニウム塩などの弱酸性の塩で処理することにより化合物(32)が得られる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の低級アルコール溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等の非プロトン性極性溶媒または水、あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。化合物(32)を製造方法15に記載の方法と同様にして、水酸基を酸化することによって化合物(33)を得ることができる。

[0084] [製造方法17：化合物(34)；6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-4H-クロメン-4-オンの製造方法]

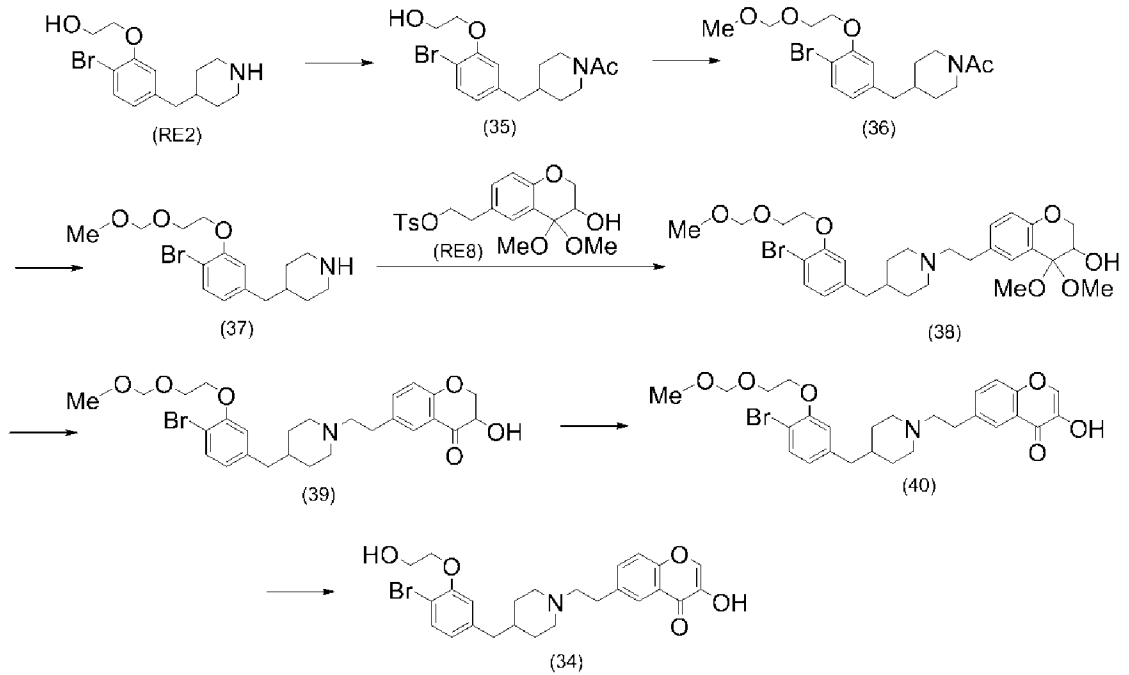
[0085] [化30]



化合物(34)は、下記の製造方法によって合成できる。

[0086]

[化31]



[0087] 化合物 (RE2) を、例えばショットンバウマン条件で無水酢酸と反応させることで化合物 (35) に変換できる。化合物 (35) を例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中で塩基として水素化ナトリウム存在下、メトキシメチルクロライドと反応させることで化合物 (36) に変換できる。これを例えば1, 4-ジオキサンやテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒または水、あるいはそれらの混合溶媒中で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどと反応させることで化合物 (37) に変換できる。化合物 (37) を化合物 (RE8) と製造方法1と同様にして反応させることで化合物 (38) とし、これを例えば1, 4-ジオキサンやテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒やメタノールやエタノールなどのアルコール溶媒中でピリジニウム p-トルエンスルホネートあるいはシリカゲルと反応させることで化合物 (39) を得ることができる。これを製造方法15と同様にしてDMSO酸化することで化合物 (40) とし、化合物 (40) を、塩酸や硫酸などの無機酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸と反応させることで化合物 (34) を得ることができる。

[0088] 前記の製造方法において使用する原料や試薬などは、特に断らない限り、市販の化合物であるか、または公知の化合物から公知の方法を用いて製造することができる。また、前記式(1)の化合物において、官能基を適宜変換することによって、式(1)の別の化合物としてもよい。官能基の変換は、通常行われる一般的方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、アール・シー・ラロック(R. C. Larock)著(1989年)等参照]によって行うことができる。

[0089] 前記製造方法において、反応点以外の何れかの官能基が説明した反応条件下で変化するかまたは説明した方法を実施するのに不適切な場合は、当該官能基を予め適当な保護基で保護した上で、反応を実施し、その後、脱保護することにより、目的化合物を得ることができる。保護基としては、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、ティー・ダブリュー・グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(1981年)等に記載されているような通常の保護基を用いることができる。具体的には、アミンの保護基としてはエトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等を、また水酸基の保護基としてはトリアルキシルシリル、アセチル、メトキシメチル、ベンジル等を挙げることができる。ケトンの保護基としてはジメチルアセタール、1,3-ジオキサソラン、1,3-ジオキサソラン、S,S'-ジメチルジチオアセタール、1,3-ジチアソラン、オキシム等をあげることができる。

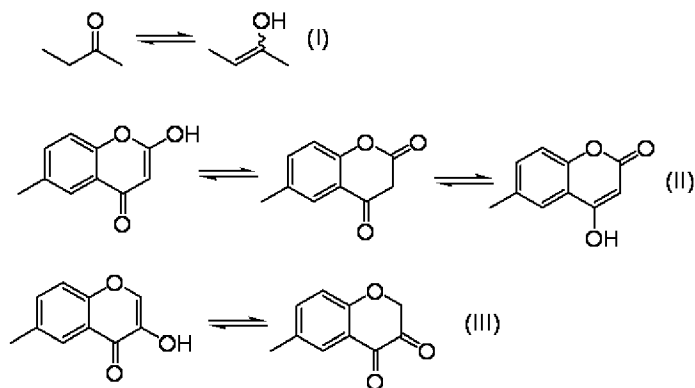
保護基の導入および脱保護は、有機合成化学で常用される方法(例えば、上記のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)参照)またはそれらに準じた方法により行うことができる。

前記製造方法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製方法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種

クロマトグラフィー等により、単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

[0090] 本発明の化合物の中には、互変異性体が存在し得るものがある。互変異性の例としては、式 (I) ~ (III) などが挙げられる。

[0091] [化32]



[0092] 本発明は、当該互変異性体を含め、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体等の全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。例えば、式 (1) で表される化合物に光学異性体が存在する場合には、それぞれの光学異性体も式 (1) に包含される。これらの異性体は、クロマトグラフィーや再結晶などの公知の分離手法により分離・精製することができる。

化合物 (1) の各光学異性体への分離は、当業者に公知の光学分割法を用いればよく、例えば光学活性な酸を用い常法に従ってジアステレオマー塩を形成させた後、2種のジアステレオマー塩に分離し、次いでこれを遊離塩基に変換させることにより行われる。光学活性な酸としては、例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、α-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、ブロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類が挙げられる。塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。

式 (1) で表される化合物には、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I などの同位元素で標識された化合物および、 ^1H が ^2H (D) に変換された重水素置換体も包

含まれる。

[0093] 式(1)で表される化合物の薬学上許容される塩は、慣用の無毒性塩であり、有機酸塩(例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、蟻酸塩、トルエンスルホン酸塩)もしくは無機酸塩(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)のような酸付加塩、アミノ酸(例えばアルギニン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸)との塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩)もしくはアルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩)などの金属塩、アンモニウム塩、または有機塩基塩(例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩)が挙げられる。

式(1)で表される化合物の薬学上許容される塩を取得するには、化合物(1)が薬学上許容される塩の形で得られる場合そのまま精製すればよく、一方、遊離の形で得られる場合、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸又はアルカリと混合することで、塩にすることができる。

また、式(1)で表される化合物およびその薬学上許容される塩は、水との水和物またはエタノールなどの各種溶媒との溶媒和物として存在することもあるが、これら水和物や溶媒和物も本発明に包含される。

結晶として得られる式(1)で表される化合物およびその薬学上許容される塩には、結晶多形が存在する場合があります、その結晶多形も本発明に包含される。

[0094] 本発明の化合物およびその薬学上許容される塩は、ヒトセロトニン再取り込み阻害作用を有する。それゆえ、当該化合物および塩は、セロトニン神経系が介在する疾患の治療薬として有用である。セロトニン神経系が介在する疾患としては、例えば、うつ病や不安などが挙げられる。うつ病は、精神疾

患の分類においては気分障害に含まれる。この気分障害の中には、主にはうつ病性障害と双極性障害がある。一般的なうつ病として、より詳細には、(i) 大うつ病性障害、気分変調性障害もしくは特定不能なうつ病性障害を含むうつ病性障害、(ii) うつ病、または(iii) 季節的情動障害などが挙げられる。これらの治療薬または再発予防薬として当該化合物および塩は有用である。

[0095] さらに(iv) 双極性障害における大うつ病エピソードの治療薬または再発予防薬としても当該化合物および塩は有用である。一方、不安(不安障害)の中には、主に不安障害と恐怖症がある。当該化合物および塩が治療薬または再発予防薬として有用な不安(不安障害)としては、(v) パニック障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害もしくは一般身体疾患による不安障害、(vi) 物質誘発性不安障害を含む不安障害、(vii) 広場恐怖症、(viii) 社会的恐怖症、(ix) 回避的人格異常、または(x) 心身症などが挙げられる。また、他の疾患(統合失調症、認知症など)に伴ううつ症状または不安症状に対しても当該化合物および塩は有用である。さらに、当該化合物および塩は、痴呆、健忘症および加齢に関係した記憶障害を含む記憶障害；神経性食欲不良および神経性飢餓を含む摂食行動の障害；肥満症；睡眠障害；統合失調症；アルコール、たばこ、ニコチン、麻薬、覚せい剤、向精神薬等の薬物依存症；群発性頭痛；片頭痛；痛み；アルツハイマー病；慢性発作片頭痛；血管障害に関係した頭痛；パーキンソン病の痴呆、抑うつ、不安、神経弛緩薬誘導パーキンソン症候群および晩発性ジスキネジーを含むパーキンソン病；過プロラクチン血症などの内分泌異常；血管痙攣(特に、脳血管系の)；高血圧症；運動性および分泌の変化が関与している胃腸管の障害；早発射精を含む性的機能不全などの治療または予防にも有用である。

[0096] 本発明の化合物およびその薬学上許容される塩の用量は患者の年齢および状態に応じて増減するが、化合物(1)の平均一回量約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび100

0 mg が、例えば前記のうつ病や不安などの疾患に対して有効である。一般には、ヒトに投与する場合、1日当り 0.1 mg / 個体ないし約 1,000 mg / 個体、好ましくは1日当り 1 mg / 個体ないし約 100 mg / 個体の量を投与することができる。1日の投与回数は、1回又は1日に数回、例えば各回 1、2又は3用量を与える。

[0097] 本発明の化合物およびその薬学上許容される塩は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄腔内、局所的、経直腸的、経皮的、経鼻的または経肺的）に投与することができる。経口投与のための投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤、シロップ剤、懸濁剤などの剤形が挙げられ、非経口投与のための投与形態としては、例えば、水性注射剤、非水性注射剤、坐剤、経鼻剤、経皮吸収剤 [ローション剤、乳液剤、軟膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、ゲル剤、貼付剤（テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤等）、外用散剤等] 等などの形態の製剤が挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

[0098] 製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ式（1）で表される化合物又はその薬学上許容される塩と反応しない物質が用いられる。すなわち、式（1）で表される化合物又はその薬学上許容される塩を含有する医薬組成物は、賦形剤、結合剤、滑沢剤、安定剤、崩壊剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、界面活性剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、沈殿防止剤、増粘剤、粘度調節剤、ゲル化剤、無痛化剤、保存剤、可塑剤、経皮吸収促進剤、老化防止剤、保湿剤、防腐剤、香料等の製剤用担体を含有することができ、2種以上の製剤用担体添加物を適宜選択して用いることもできる。

[0099] 製剤用担体添加物として、具体的には、例えば乳糖、イノシトール、ブドウ糖、ショ糖、果糖、マンニトール（マンニット）、デキストラン、ソルビトール（ソルビット）、シクロデキストリン、デンプン（馬鈴薯デンプン、

コーンスターチ、アミロペクチン等)、部分アルファー化デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ワックス、タルク、トラガント、ベントナイト、ビーガム、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、スクワラン、シリコーンオイル、植物油（ごま油、オリーブ油、大豆油、綿実油、ヒマシ油など）、液体パラフィン（流動パラフィン）、軟パラフィン、白色ワセリン、黄色ワセリン、パラフィン、ロウ（蜜蝋、カルナウバロウ、サラシミツロウなど）、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、エタノール、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、ラウリル酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ベンジルアルコール、グルタミン酸、グリシン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、*p*-ヒドロキシ安息香酸エステル類、コレステロールエステル、エチレングリコールモノアルキルエステル、プロピレングリコールモノアルキルエステル、モノステアリン酸グリセリン、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、カルボキシポリメチレン、サッカリン、ストロベリーフレーバー、ペパーミントフレーバー、カカオ脂、ポリイソブチレン、酢酸ビニル共重合体、アクリル系共重合体、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチル、セバ

シン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド、ジエチレングリコール、ドデシルピロリドン、尿素、ラウリル酸エチル、エイゾン、カオリン、酸化亜鉛、アガロース、カラギーナン、アカシアゴム、キサンタンガム、ラウリン酸カリウム、パルミチン酸カリウム、ミリスチン酸カリウム、セチル硫酸ナトリウム、ヒマシ油硫酸化物（ロート油）、Span（ステアリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン等）、Tween（ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80、ポリソルベート85、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（いわゆるHCO）、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポロキサマー（いわゆるプルロニック）、レシチン（ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリンなどレシチンから単離された精製リン脂質をも含む）、レシチンの水素添加物等が挙げられる。

[0100] 本発明の化合物およびその薬学上許容される塩を、上記の如き医薬用途に使用する場合、通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与され、製剤は通常の方法に従って調製される。例えば、本発明のベンジルピペリジン化合物およびその薬学上許容される塩を有効成分として0.051~99重量%、好ましくは0.05~80重量%、更に好ましくは0.1~70%重量%、更に好ましくは0.1~50重量%含有する医薬組成物とすることができる。これらの製剤はまた、治療上価値ある他の成分を含有していてもよい。

[0101] 本発明の化合物およびその薬学上許容される塩は、その作用の増強を目的として、抗うつ薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、ドパミン受容体作動薬、パーキンソン病治療薬、抗癲癇薬、抗痙攣薬、鎮痛薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、アドレナリン β 受容体拮抗薬、認知症治療薬、気分障害治療薬などの薬剤（併用薬剤）と組み合わせて用いることができる。また、その副作

用抑制を目的として、制吐剤、睡眠導入剤、抗痙攣薬などの薬剤（併用薬剤）と組み合わせて用いることができる。本発明化合物及び併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明化合物と併用薬剤の合剤としても良い。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01～1000 重量部用いればよい。

実施例

[0102] 以下に本発明を、参考例、実施例及び試験例によりさらに詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない。

[0103] 化合物の同定には水素核磁気共鳴吸収スペクトル（¹H-NMRスペクトル）等を用いた。いくつかの化合物については¹H-NMRスペクトルデータを示した。

[0104] 参考例 1

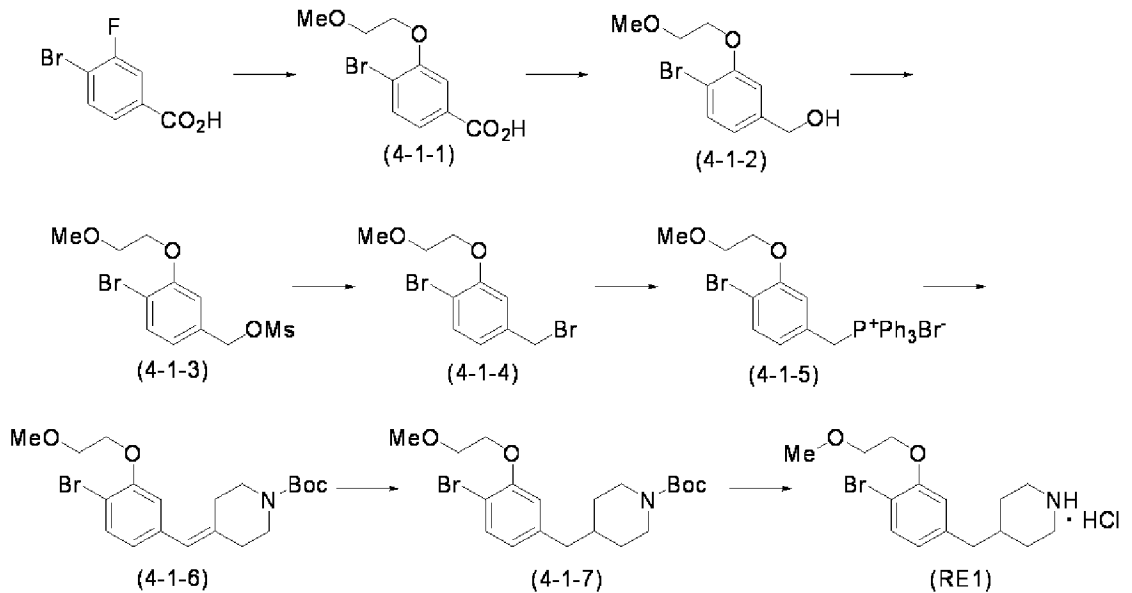
化合物（RE 1）：4-[4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン塩酸塩 (4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidine hydrochloride)

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0105]

[化33]



[0106] 化合物 (4-1-1) : 4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)安息香酸
(4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzoic acid)

窒素雰囲気下、2-メトキシエタノール (16.48 g, 217 mmol) の無水N-メチル-2-ピロリジノン (175 mL) 溶液に室温でカリウムt-ブトキシド (24.29 g, 217 mmol) を加えた。目視にて溶解を確認後、4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸 (19.00 g, 86.8 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を90°Cで6時間攪拌した。室温まで冷却後、濃塩酸 (36%, 25 mL)、水 (500 mL) の溶液に水冷しながら40分間で滴下し、内温20~25°Cで1時間攪拌後、生じた沈殿をろ取し、ろ上物を水 (20 mL × 2)、アセトニトリル (20 mL × 2) で洗浄し、ろ上物を減圧乾燥して白色固体 (26.41 g) を得た。これをアセトニトリル (380 mL) に加え、還流温度付近まで加温し、目視にて溶解を確認後冷却し、75°C付近で結晶の析出が始まったら65~70°Cに保ちながら1時間攪拌後、再び2.5時間かけて30°C付近まで冷却し、引き続き水冷し内温20°Cを保ちながら1時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、ろ上物をアセトニトリル (20 mL × 2) で洗浄することで、表記化合物 (4-1-1) (20.09 g, 85%) を淡褐色針状晶として得た。

[0107] 化合物 (4-1-2) : [4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]メタノール ([4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]methanol)

水素化ホウ素ナトリウム (8.08 g, 213.5 mmol) の無水THF (100 mL) 懸濁溶液に水冷しながら三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (35 mL, 285 mmol) を滴下し、そのまま1時間攪拌した。化合物 (4-1-1) (19.50 g, 71.2 mmol) の無水THF (300 mL) 溶液を水冷により内温25°C以下に保ちながら30分間で滴下した。反応混合物を3時間攪拌後、氷冷して内温20°C以下に保ちながら水 (200 mL) を20分間で滴下した。トルエン (200 mL) を加えて分液し、水層をトルエン (200 mL) で再抽出した。全有機層を3%重曹水 (200 mL)、水 (200 mL) で洗浄後、トルエンを減圧留去し、濃縮残渣にトルエン (200 mL) を加えてトルエンを減圧留去することで、表記化合物 (4-1-2) (18.18 g) を得た。

[0108] 化合物 (4-1-3) : 4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジルメタンサルホネート (4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl methanesulfonate)

化合物 (4-1-2) (18.00 g, 71.17 mmol 相当)、トリメチルアミン塩酸塩 (467 mg, 7.12 mmol) とトリエチルアミン (19.8 mL, 142 mmol) のトルエン (90 mL) 溶液に、食塩-氷浴で内温を5°C以下に保ちながらメタンサルホニルクロライド (8.56 g, 74.7 mmol) のトルエン (18 mL) 溶液を30分間で滴下し、反応混合物を内温5°C以下で2時間攪拌した。反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液 (180 mL) に氷浴で冷却して10°C以下に保ちながら注ぎ、30分間攪拌した。室温に昇温させて分液し、水層をトルエン (90 mL) で再抽出した。全有機層を水 (180 mL) で洗浄し、トルエンを減圧留去することで、表記化合物 (4-1-3) (22.43 g) を得た。

[0109] 化合物 (4-1-4) : 1-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-(2-メトキシエトキシ)ベンゼン (1-Bromo-4-(bromomethyl)-2-(2-methoxyethoxy)

benzene)

化合物(4-1-3) (22.43 g, 71.17 mmol 相当)の無水THF (100 mL) 溶液に室温で無水臭化リチウム (18.54 g, 214 mmol) を加え、反応混合物を1時間加熱還流した。室温に冷却後、水 (100 mL) およびトルエン (100 mL) を加えて分液し、水層をトルエン (100 mL) で再抽出した。全有機層を5%重曹水 (100 mL)、水 (100 mL) の順に洗浄し、トルエンを減圧留去することで、表記化合物(4-1-4) (19.54 g) を白色固体として得た。

また、本表記化合物(4-1-4)は、化合物(4-1-3)を経由することなく、次に示すように、化合物(4-1-2)から直接合成することもできる。

化合物(4-1-2) (16.0 g, 61.3 mmol) のトルエン (80 g) と臭化水素水 (47%, 53 g) の混合溶液を内温65-70°Cで2時間攪拌した。室温に冷却後、水 (16 g) を加えて分液し、有機層を5%重曹水 (48 g)、水 (48 g) の順に洗浄した。有機層を減圧下濃縮することにより表記化合物(4-1-4) (17.9 g, 90%) を得た。

[0110] 化合物(4-1-5) : [4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル] (トリフェニル) ホスホニウム ブロマイド ([4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl] (triphenyl)phosphonium bromide)

化合物(4-1-4) (19.54 g, 71.17 mmol 相当) のトルエン (100 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (18.67 g, 71.17 mmol) を加え、反応混合物を3.5時間加熱還流した。室温まで冷却後、水冷しながら20°Cに保って1時間攪拌後、生じた沈殿をろ取り、ろ上物をトルエン (40 mL × 3) で洗浄し、減圧乾燥することで、表記化合物(4-1-5) (32.44 g, 78%) を得た。

[0111] 化合物(4-1-6) : tert-ブチル 4-[4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジリデン]ピペリジン-1-カルボキシレート (tert-Butyl 4-[4-bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzylidene]piperidine-1-carboxylate)

化合物(4-1-5) (32.00 g, 54.6 mmol)、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン(11.42 g, 57.3 mmol)と炭酸カリウム(11.30 g, 81.9 mmol)の2-プロパノール(160 mL)溶液を時間加熱還流した。室温に冷却後、塩をろ別し、ろ上の塩を2-プロパノール(30 mL×2)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、濃縮残渣(41.08 g)を得た。トルエンを加えて減圧留去し(200 mL×2)、引き続き濃縮残渣にトルエン(96 mL)を加え、水冷して20-25°Cに保ちながらn-ヘキサン(290 mL)を30分間で滴下した。そのまま混合物を1時間攪拌後、氷冷で1時間攪拌し、生じた沈殿をろ別した。ろ上物をトルエン/n-ヘキサン(トルエン:n-ヘキサン~1:3, 20 mL×2)で洗浄し、ろ液を減圧留去することで、表記化合物(4-1-6) (27.93 g)を淡黄色油状物として得た。

[0112] 化合物(4-1-7) : tert-ブチル 4-[4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-カルボキシレート (tert-Butyl 4-[4-bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidine-1-carboxylate)

化合物(4-1-6) (27.93 g, 54.6 mmol相当)を酢酸エチル(232 mL)中で5%ロジウム炭素(5.80 g)を用いて、内温15~20°Cで3時間常圧水素添加反応を行った。触媒をセライトろ過後、酢酸エチルを減圧留去することで、表記化合物(4-1-7) (25.73 g)を白色固体として得た。

[0113] 化合物(RE1) : 4-[4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン塩酸塩 (4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidine hydrochloride)

化合物(4-1-7) (25.73 g, 54.6 mmol相当)の2-プロパノール(115 mL)溶液を内温55~60°Cに加温し、濃塩酸(36%, 23.2 mL)を5分間で滴下し、反応混合物を内温55~60°Cで4時間攪拌した。室温まで冷却後、2-プロパノールを減圧留去して濃縮残渣(42.91 g)を得た。これに水(115 mL)とトルエン(115 mL

)を加えて分液し、有機層を水(50 mL)で再抽出した。全水層を水酸化ナトリウムでpH10程度に調製し、トルエン(200+100+100 mL)で抽出した。有機層を水(50 mL)で洗浄し、トルエンを減圧留去して濃縮残渣(18.57 g)を得た。これを2-プロパノールに溶解させ、室温で濃塩酸(36%, 5.58 g, 54.6 mmol)を加えて、2-プロパノールを減圧留去し、濃縮残渣に2-プロパノール(200 mL×2)を加えて減圧留去することで濃縮残渣(18.61 g)を白色粉末として得た。これに2-プロパノール(115 mL)を加え、内温65~70°C付近で均一溶液になったことを目視にて確認後、徐冷した。60°C付近で結晶の析出を確認したところで、内温55~60°Cでn-ヘキサン(60 mL)を20分間で滴下し、懸濁溶液を内温55~60°Cで1時間攪拌後、再び徐冷し、内温30°C以下になったところで水冷により内温15~20°Cに保ちながら1時間攪拌し、さらに氷冷して内温5°C以下で1時間攪拌した。析出物をろ取り、ろ上物を冷n-ヘキサン(23 mL)と2-プロパノール(12 mL)の混合溶液で洗浄後、減圧乾燥することで、目的化合物(RE1)(17.30 g)を白色粉末として得た。

融点: 171-172°C

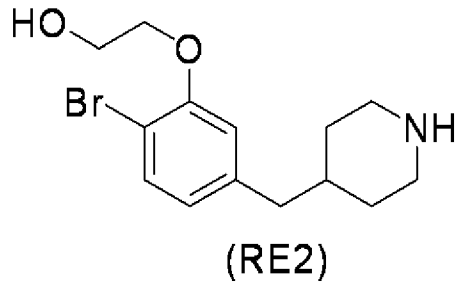
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.47-1.94 (5H, m), 2.55 (2H, d, J = 5.5 Hz), 2.79 (2H, t like, J = 12 Hz), 3.47 (2H, d like, J = 13 Hz), 3.51 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.15 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.50 (2H, br s).

[0114] 参考例2

化合物(RE2): 2-[2-ブロモ-5-(ピペリジン-4-イルメチル)フェノキシ]エタノール (2-[2-Bromo-5-(piperidin-4-ylmethyl)phenoxy]ethanol)

[0115]

[化34]



[0116] 4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン塩酸塩 (RE1) (3.00 g、8.3 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を食塩-氷浴で冷却し、0°Cで1M-三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (7.8 mL、7.8 mmol) を30分間で滴下し、反応混合物を氷冷下1.5時間攪拌した。メタノール (20 mL) を加え、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮残渣に5%炭酸カリウム水溶液 (50 mL) を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで、表記化合物 (RE2) (3.03 g、定量的) を得た。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.15-1.30 (2H, m), 1.40-1.55 (1H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 2.49 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.58 (2H, dt, J = 2.4, 12 Hz), 3.11 (2H, d like, J = 12 Hz), 3.98 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.14 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 6.70 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.0 Hz).

[0117] 参考例3

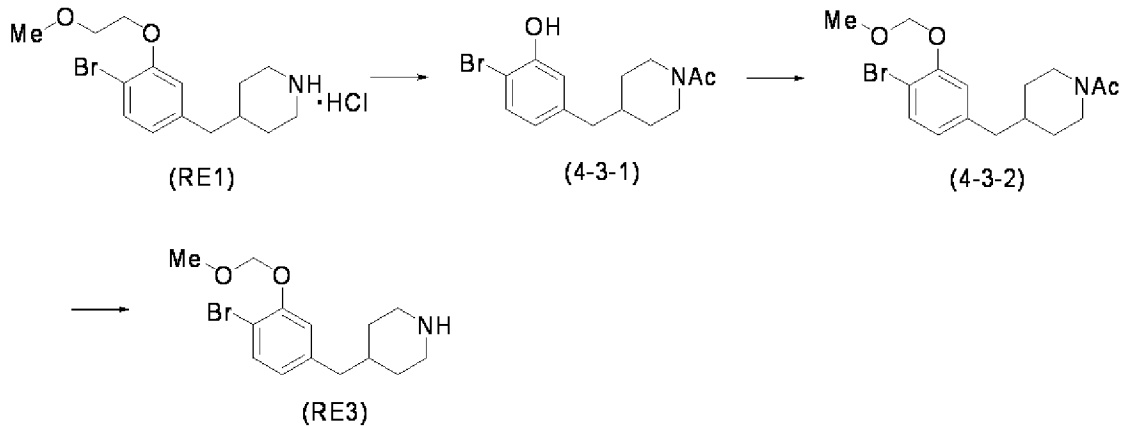
化合物 (RE3) : 4-[4-ブromo-3-(メトキシメトキシ)ベンジル]ピペリジン (4-[4-Bromo-3-(methoxymethoxy)benzyl]piperidine)

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0118]

[化35]



[0119] 化合物 (4-3-1) : 1-[4-(4-ブロモ-3-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-1-イル]エタノン (1-[4-(4-Bromo-3-hydroxybenzyl)piperidin-1-yl]ethanone)

4-[4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン塩酸塩 (RE1) (3.00 g (8.25 mmol)) のジクロロメタン (50 mL) 溶液を氷浴で冷却し、三臭化ホウ素 (1.0 M ジクロロメタン溶液, 33 mL, 33 mmol) を1時間で滴下し、反応溶液をゆっくり室温に昇温させながら1夜間攪拌した。再び氷浴で冷却しながら、メタノール (10 mL) を30分間で滴下し、反応混合物を室温に昇温後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣をさらに精製することなく10%炭酸カリウム水溶液 (75 mL) および1,4-ジオキサン (75 mL) を加え、激しく攪拌しながら無水酢酸 (785 μ L, 8.3 mmol) の1,4-ジオキサン (15 mL) 溶液を室温で1時間かけて滴下し、反応混合物をそのまま1時間攪拌した。水 (300 mL) を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を0.5 Nの塩酸水溶液および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣にn-ヘキサン/酢酸エチル (2:1, 30 mL) を加えて懸濁させ、生じた沈殿をろ取り、n-ヘキサン/酢酸エチル (2:1, 3 mL \times 2) で洗浄後、減圧乾燥することで表記化合物 (4-3-1) (2.05 g, 80%) を淡褐色粉末として得た。

[0120] 化合物 (4-3-2) : 1-[4-[4-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)

) ベンジル] ピペリジン-1-イル] エタノン (1-[4-[4-Bromo-3-(methoxymethoxy)benzyl]piperidin-1-yl]ethanone)

化合物 (4-3-1) (2.00 g, 6.4 mmol) と炭酸カリウム (1.80 g, 13 mmol) のジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に室温でクロロメチルメチルエーテル (735 μ L, 9.7 mmol) を加え、反応混合物を3日間攪拌後、室温で炭酸カリウム (900 mg, 6.5 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (370 μ L, 4.3 mmol) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。水 (100 mL) を加えてトルエン/酢酸エチル (1:2, 300 mL) で抽出し、有機層を水洗後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで表記化合物 (4-3-2) (2.23 g, 定量的) を淡黄色固体として得た。

[0121] 化合物 (RE3) : 4-[4-ブromo-3-(メトキシメトキシ)ベンジル]ピペリジン (4-[4-Bromo-3-(methoxymethoxy)benzyl]piperidine)

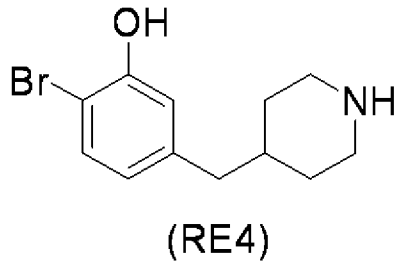
化合物 (4-3-2) (2.20 g, 6.4 mmol) の4N-水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL)、1,4-ジオキサン (30 mL) およびエタノール (15 mL) 溶液を2.5日間加熱還流した。1,4-ジオキサンおよびエタノールを減圧留去し、濃縮残渣に水 (100 mL) を加えてトルエン (150 mL \times 3) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで目的化合物 (RE3) (1.97 g, 98%) を無色結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.07-1.19 (2H, m), 1.53-1.63 (3H, m), 2.47 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.48-2.60 (2H, m), 2.99-3.09 (2H, m), 3.53 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.68 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0122] 参考例4

化合物 (RE4) : 2-ブromo-5-(ピペリジン-4-イルメチル)フェノール (2-Bromo-5-(piperidin-4-ylmethyl)phenol)

[0123] [化36]



[0124] tert-ブチル 4-(4-ブロモ-3-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (4-5-1) (1.20 g, 3.2 mmol) の 10%塩化水素-メタノール (30 mL) 溶液を室温で 3.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣に飽和重曹水を加えて pH 8 に調整後、水を減圧留去した。得られた濃縮残渣に水 (30 mL) を加えて懸濁させ、生じた沈殿をろ取し、水 (1 mL) で洗浄後、減圧乾燥することで表記化合物 (RE4) (787 mg, 90%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.86-1.09 (2H, m), 1.36-1.57 (3H, m), 2.24-2.43 (4 H, m), 2.77-2.95 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 6.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz).

[0125] 参考例 5

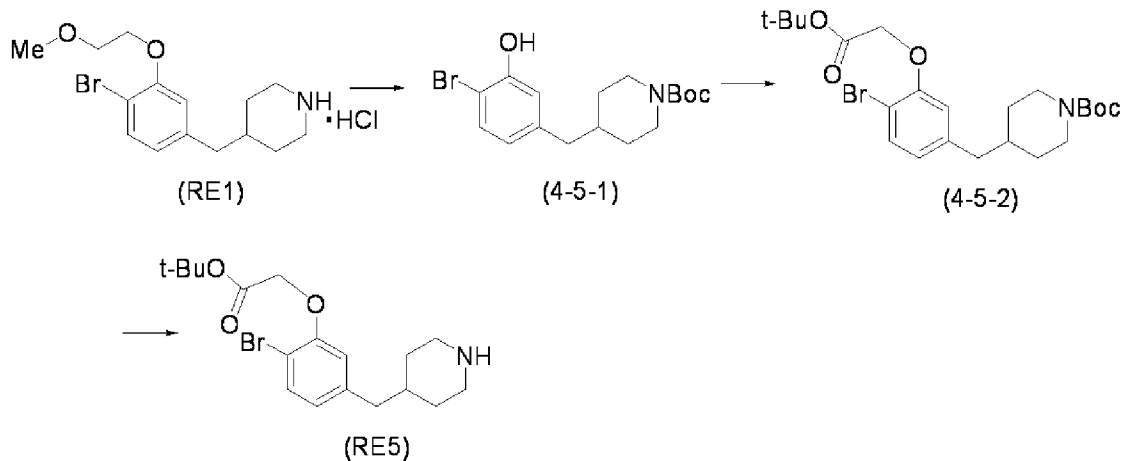
化合物 (RE5) : tert-ブチル [2-ブロモ-5-(ピペリジン-4-イルメチル)フェノキシ]アセテート (tert-Butyl [2-bromo-5-(piperidin-4-ylmethyl)phenoxy]acetate)

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0126]

[化37]



[0127] 化合物 (4-5-1) : tert-ブチル 4-(4-ブromo-3-ヒドロキシベンジル) ピペリジン-1-カルボキシレート (tert-Butyl 4-(4-bromo-3-hydroxybenzyl)piperidine-1-carboxylate)

4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン塩酸塩 (RE1) (5.00 g (13.8 mmol)) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を氷浴で冷却し、三臭化ホウ素 (1.0 M ジクロロメタン溶液, 55 mL, 55 mmol) を35分間で滴下し、反応溶液をゆっくり室温に昇温させながら1日間攪拌した。再び氷浴で冷却しながら、メタノール (20 mL) を20分間で滴下し、反応混合物を室温に昇温後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣をさらに精製することなく10%炭酸カリウム水溶液 (100 mL) および1,4-ジオキサン (100 mL) を加え、激しく攪拌しながら Boc_2O (3.00 g, 13.8 mmol) の1,4-ジオキサン (20 mL) 溶液を室温で30分間かけて滴下し、反応混合物をそのまま1夜間攪拌した。1,4-ジオキサンを減圧留去後、濃縮残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣にn-ヘキサン/酢酸エチル (2:1, 20 mL) を加えて懸濁させ、生じた沈殿をろ取し、n-ヘキサン/酢酸エチル (2:1, 5 mL \times 2) で洗浄後、減圧乾燥することで表記化合物 (4-5-1) (4.25 g, 83%) を白色粉末として得た。

[0128] 化合物 (4-5-2) : tert-ブチル 4-[4-ブromo-3-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-カルボキシレート (tert-Butyl 4-[4-bromo-3-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)benzyl]piperidine-1-carboxylate)

化合物 (4-5-1) (3.50 g, 9.5 mmol) と炭酸カリウム (2.62 g, 19 mmol) のアセトニトリル (70 mL) 懸濁溶液に室温でブromo酢酸t-ブチルエステル (1.35 mL, 10 mmol) を加え、反応混合物を室温で3夜間攪拌した。水 (200 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することで表記化合物 (4-5-2) (4.24 g, 92%) を白色固体として得た。

[0129] 化合物 (RE5) : tert-ブチル [2-ブromo-5-(ピペリジン-4-イルメチル)フェノキシ]アセテート (tert-Butyl [2-bromo-5-(piperidin-4-ylmethyl)phenoxy]acetate)

化合物 (4-5-2) (4.20 g, 9.0 mmol) の1,4-ジオキサン (5 mL) 溶液に室温で4Nの塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (40 mL) を加えて室温で20分間攪拌後、反応混合物を炭酸水素ナトリウム (20 g) の水 (200 mL) 懸濁溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで目的化合物 (RE5) (2.34 g, 70%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.09-1.17 (2H, m), 1.42-1.66 (3H, m), 1.48 (9H, s), 2.45 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.46-2.60 (2H, m), 2.97-3.10 (2H, m), 4.59 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0130] 参考例 6

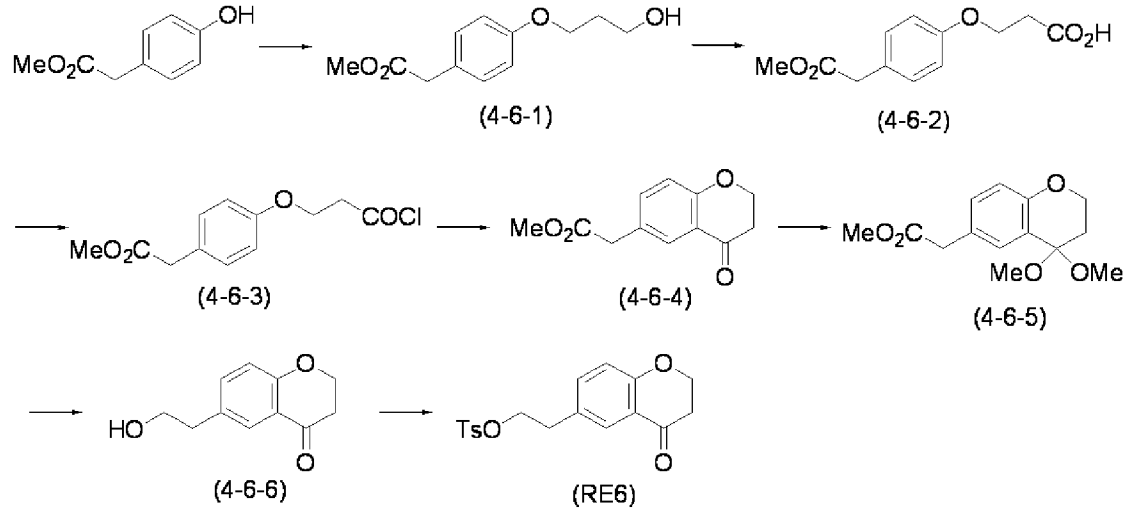
化合物 (RE6) : 2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (2-(4-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate)

o-2H-chromen-6-yl) ethyl 4-methylbenzenesulfonate)

下記の製造方法に従い、合成した。

製造方法

[0131] [化38]



[0132] 化合物 (4-6-1) : メチル [4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]アセテート (Methyl [4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]acetate)

4-ヒドロキシフェニル酢酸メチルエステル (50.0 g, 301 mmol) のアセトニトリル (1000 mL)、水 (10 mL) 溶液に、室温で炭酸カリウム (91.5 g, 662 mmol)、3-ブロモ-1-プロパノール (35.3 mL, 391 mmol) の順で加え、反応混合物を3時間加熱還流した。室温に冷却後、塩をろ別し、ろ上物をアセトニトリル (50 mL × 2) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣にトルエン (500 mL)、水 (250 mL) を加えて分液した。水層をトルエン (125 mL × 2) で再抽出し、全有機層を0.5N-水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL)、1%硫酸水素カリウム水溶液 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで、表記化合物 (4-6-1) (70.2 g) を黄色油状物として得た。

[0133] 化合物 (4-6-2) : 3-[4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]プロパノイックアシッド (3-[4-(2-Methoxy-2-oxoethyl)phenoxy]propanoic acid)

2, 2, 6, 6-テトラメチルー1-ピペリジニルオキシ、ラジカル (TEMPO) (4.71 g, 30.1 mmol) のアセトニトリル (160 mL) 溶液に、0.25 M リン酸二水素カリウム水溶液 (400 mL)、0.25 M リン酸水素ナトリウム水溶液 (400 mL)、80% 亜塩素酸ナトリウム (54.5 g, 482 mmol)、5% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (6.52 mL, 4.82 mmol) を順に加え、引き続き水冷して内温 20~25°C に保ちながら化合物 (4-6-1) (56.2 g, 241 mmol 相当) のアセトニトリル (800 mL) 溶液を約 1 時間で滴下した。反応混合物をそのまま 2 時間攪拌後、氷浴により内温 15°C 以下に保ちながら 20% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (400 mL) を 30 分間で滴下した。溶液をゆっくり室温に昇温し、アセトニトリルを減圧留去した。水 (400 mL) を加えて室温で 30 分間攪拌し、生じた沈殿をろ取し、水 (100 mL × 2) で洗浄した。ろ上物を酢酸エチル (400 mL) に溶解させて、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで、表記化合物 (4-6-2) (47.87 g) を得た。

[0134] 化合物 (4-6-3) : メチル [4-(3-クロロ-3-オキソプロポキシ)フェニル]アセテート (Methyl [4-(3-chloro-3-oxopropoxy)phenyl]acetate)

化合物 (4-6-2) (47.0 g, 197 mmol) のトルエン (470 mL) 溶液に室温で塩化チオニル (42.7 mL, 592 mmol) を加え、反応混合物を 60°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却後、トルエンを留去することで、表記化合物 (4-6-3) (56.52 g) を淡黄色油状物として得た。

[0135] 化合物 (4-6-4) : メチル (4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)アセテート (Methyl (4-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)acetate)

塩化アルミニウム (52.5 g, 394 mmol) のジクロロメタン (330 mL) 溶液に化合物 (4-6-3) (56.52 g, 197 mmol) 相

当) のジクロロメタン (140 mL) 溶液を水冷により内温 20~25°C に保ちながら 30 分間で滴下し、反応混合物をそのまま 1.5 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、2 N 塩酸水溶液 (470 mL) を氷浴で冷却して内温 15°C 以下に保ちながら加えた。室温に昇温後、分液し、水層をクロロホルム (120 mL) で再抽出した。全有機層を水 (240 mL)、飽和重曹水 (240 mL) の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで、表記化合物 (4-6-4) (38.91 g) を褐色固体として得た。

[0136] 化合物 (4-6-5) : メチル (4,4-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル) アセテート (Methyl (4,4-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)acetate)

化合物 (4-6-4) (35.0 g, 159 mmol) のメタノール (105 mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸・1水和物 (3.02 g, 15.9 mmol)、オルトギ酸メチル (210 mL) を加え、反応混合物を室温 (15~20°C) で 20 時間攪拌した。5% 重曹水 (175 mL) を氷冷して内温 15°C 以下に保ちながら反応溶液を 15 分間で滴下し、トルエン (175 mL)、水 (88 mL) を加えて分液した。水層をトルエン (88 mL) で再抽出し、全有機層を水 (44 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することで、表記化合物 (4-6-5) (46.49 g) を黄色油状物として得た。

[0137] 化合物 (4-6-6) : 6-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン (6-(2-Hydroxyethyl)-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one)

水素化リチウムアルミニウム (9.05 g, 239 mmol) の THF (600 mL) 懸濁溶液に化合物 (4-6-5) (46.0 g, 159 mmol 相当) の THF (90 mL) 溶液を水冷し内温 30°C 以下に保ちながら 30 分間で滴下し、反応混合物をそのまま 1 時間攪拌した。氷冷して内温 15°C 以下に保ちながら THF-水 (1:2, 12 mL) を滴下した (途中で不

溶物が析出し、攪拌が困難となった)。引き続き3 N塩酸水(460 mL)を内温15°C以下に保ちながら滴下した。そのまま1.5時間20~25°Cで攪拌し、トルエン(460 mL)を加えて分液した。水層をトルエン(230 mL)で再抽出した。全有機層を3 N塩酸水(230 mL×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで、表記化合物(4-6-6)(30.0 g)を無色油状物として得た。

[0138] 化合物(RE6) : 2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (2-(4-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate)

化合物(4-6-6)(10.0 g, 52 mmol相当)のアセトニトリル(150 mL)溶液に、トリメチルアミン塩酸塩(497 mg, 5.20 mmol)およびトリエチルアミン(14.4 mL, 104 mmol)を加え、氷浴で冷却して内温15°C以下でp-トルエンスルホニルクロライド(11.9 g, 62.4 mmol)を少しずつ加え、反応混合物を内温5°C以下で1.5時間攪拌した。内温10°C以下で5%重曹水(75 mL)を加え、室温に昇温してからトルエン(75 mL)を加えて分液し、水層をトルエン(75 mL)で再抽出した。全有機層を1%硫酸水素カリウム水溶液(38 mL×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで濃縮残渣(16.61 g)を得た。トルエン(50 mL)を加えて50°Cで1.5時間攪拌し、引き続き30分間で室温(20~25°C)まで冷却した。水冷し内温20~25°Cで1時間攪拌後、析出物をろ取し、トルエン(10 mL×2)で洗浄し、減圧乾燥することで、目的化合物(RE6)(10.65 g)を淡黄色粉末として得た。

融点 : 121-122°C

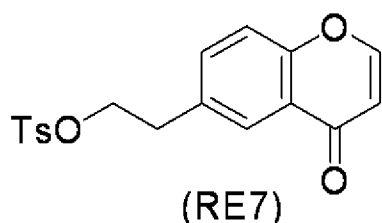
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.44 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.18 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.51 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.3 H

z).

[0139] 参考例 7

化合物 (RE7) : 2-(4-オキソ-4H-クロメン-6-イル) エチル
4-メチルベンゼンスルホネート (2-(4-Oxo-4H-chromen-6-yl) ethyl 4-me
thylbenzenesulfonate)

[0140] [化39]



[0141] 文献 (Synth Commun., 1994, 24 (18), 2637) 記載の方法を参考に製造した。2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (RE6) (15.0 g, 43 mmol)、[ヒドロキシ(トシルオキシ)ヨード] ベンゼン (20.4 g, 52 mmol) と p-トルエンスルホン酸・1水和物 (375 mg) のアセトニトリル (750 mL) 溶液を 50°C で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣に酢酸エチル (500 mL) を加えて飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 → 1:2) で精製することで表記化合物 (RE7) (4.92 g, 33%) を淡黄色固体として得た。

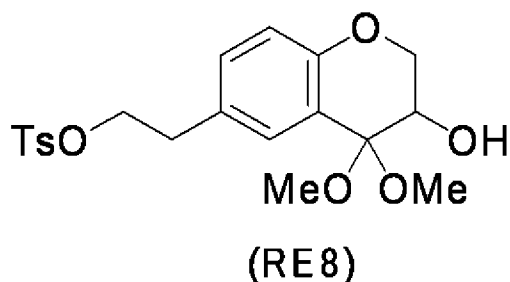
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.05 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.25 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.33 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 1.8$ Hz).

[0142] 参考例 8

化合物 (RE8) : 2-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル) エチル 4-メチルベンゼンスルホ

ネート (2-(3-Hydroxy-4,4-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate)

[0143] [化40]



[0144] 水酸化カリウム (4.86 g, 87 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に氷冷下 2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (RE6) (10.0 g, 29 mmol) のメタノール (200 mL) 懸濁溶液を加えた。反応混合物にジアセトキシドベンゼン (10.2 g, 32 mmol) を 5°C 以下に保ちながら 5 分間で少しずつ加え、反応混合物をゆっくり室温に昇温させ 1 日間攪拌した。さらに室温でビスアセトキシドベンゼン (2.00 g, 6.2 mmol) を加え 3 時間攪拌後、メタノールを減圧留去した。得られた濃縮残渣に水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣にジエチルエーテル (50 mL) を加えて懸濁させ、生じた沈殿をろ取り、ジエチルエーテル (5 mL × 2) で洗浄後、減圧乾燥することで表記化合物 (RE8) (8.99 g, 76%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.00 (1H, dd, $J = 4.6, 0.9$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.12 (3H, s), 3.42 (3H, s), 4.02–4.08 (1H, m), 4.10–4.24 (2H, m), 4.26–4.33 (1H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 11.9, 2.8$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.30 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

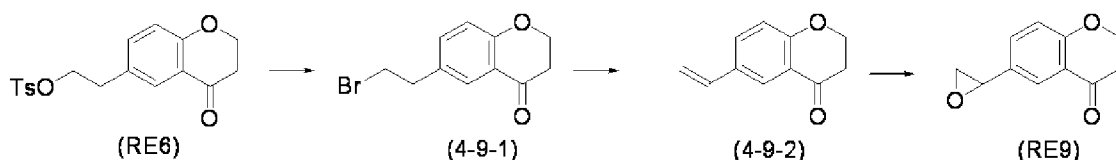
[0145] 参考例 9

化合物 (RE9) : 6-(オキシラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン (6-(Oxiran-2-yl)-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one)

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0146] [化41]



[0147] 化合物 (4-9-1) : (2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン (6-(2-Bromoethyl)-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one)

2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (RE6) (700 mg, 2.0 mmol) と臭化リチウム (877 mg, 10 mmol) のジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を 50°C で 1 時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (40 mL) で抽出し、有機層にトルエン (40 mL) を加えて水 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで表記化合物 (4-9-1) (551 mg, 定量的) を得た。

[0148] 化合物 (4-9-2) : 6-エテニル-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン (6-Ethenyl-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one)

化合物 (4-9-1) と DBU (2.3 mL, 15.6 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出し、全有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製することで表記化合物 (4-9-2) (334 mg, 80%) を無色油状物として得た。

[0149] 化合物 (RE9) : 6-(オキシラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン (6-(Oxiran-2-yl)-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one)

化合物(4-9-2) (258 mg, 1.5 mmol) のジクロロメタン (7 mL) 溶液に室温で α -クロロ過安息香酸 (65%, 393 mg, 1.5 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。飽和重曹水 (30 mL) を加えてクロロホルム (20 mL \times 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製することで目的化合物 (RE9) (230 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.86 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H, Ar), 7.35 (dd, $J=2.3, 8.6$ Hz, 1 H, Ar), 6.97 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H, Ar), 4.54 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H, CH_2), 3.85 (dd, $J=2.6, 4.0$ Hz, 1 H, CH), 3.14 (dd, $J=4.0, 5.3$ Hz, 1 H, CH), 2.85–2.78 (m, 3 H).

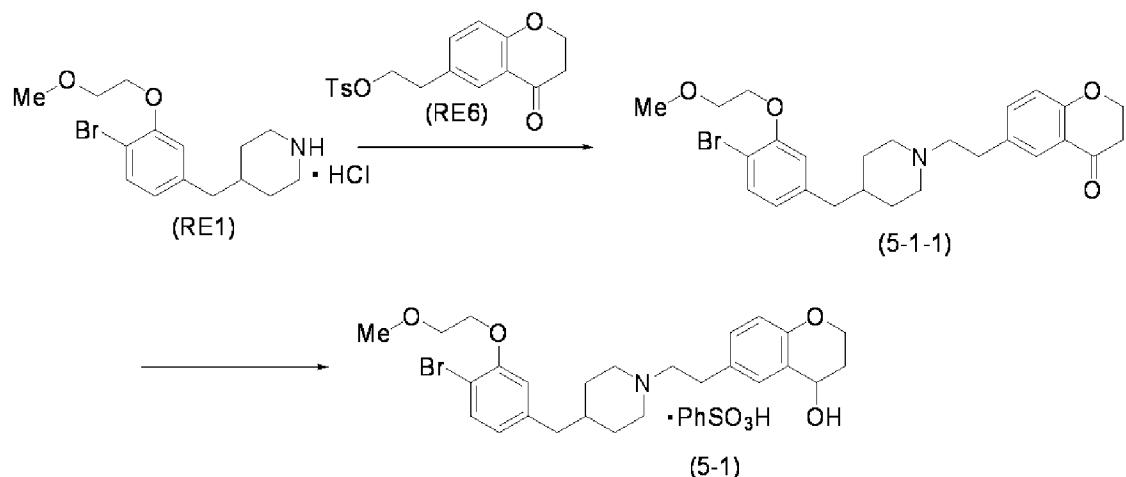
[0150] 実施例 1

化合物(5-1) : 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-オール ベンゼンスルホネート (6-(2-{4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}ethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol benzenesulfonate (salt))

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0151] [化42]



[0152] 化合物 (5-1-1) : 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン

4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン塩酸塩 (RE1) (52.0 g, 143 mmol) を5%炭酸カリウム水溶液 (350 mL) に加え、トルエン (700 mL × 3) で抽出した。全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで、4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン (48.1 g) を得た。次に、4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン (2.00 g, 6.1 mmol)、2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート (RE6) (2.01 g, 5.8 mmol) および炭酸カリウム (1.66 g, 12 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液を70~80°C で7時間攪拌した。室温に冷却後、水 (100 mL) を加えて、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1→クロロホルム:メタノール=20:1) で精製することで、表記化合物 (5-1-1) (3.07 g, 定量的) を得た。

[0153] 化合物 (5-1) : 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-オール ベンゼンスルホネート (6-(2-{4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}ethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol benzenesulfonate (salt))

化合物 (5-1-1) (502 mmol, 1.0 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (38 mg, 1.0 mmol) を加え、反応混合物をそのまま氷冷下1.5時間攪拌した。水 (30 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル→クロロホルム／メタノール）で精製することで、表記化合物のフリーアミン（412 mg）を得た。これをアセトン（10 mL）に溶解させ、室温でベンゼンスルホン酸・1水和物（140 mg, 0.79 mmol）を加えた。溶解を確認後、溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣にジエチルエーテル（50 mL）を加えて懸濁させ、生じた沈殿をろ取し、ジエチルエーテル（5 mL × 2）で洗浄し、減圧乾燥することで目的化合物（5-1）（425 mg, 64%）を白色粉末として得た。¹H-NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ : 1.53-2.22 (7H, m), 2.45 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.50-2.70 (2H, m), 2.88-3.23 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.52-3.69 (2H, m), 3.80 (2H, t, *J* = 4.8 Hz), 4.14 (2H, t, *J* = 4.8 Hz), 4.17-4.29 (2H, m), 4.71 (1H, t, *J* = 4.3 Hz), 6.55 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz), 6.63 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 6.70 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.92 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz), 7.33-7.48 (5H, m), 7.86-7.95 (2H, m), 10.14 (1H, br s).

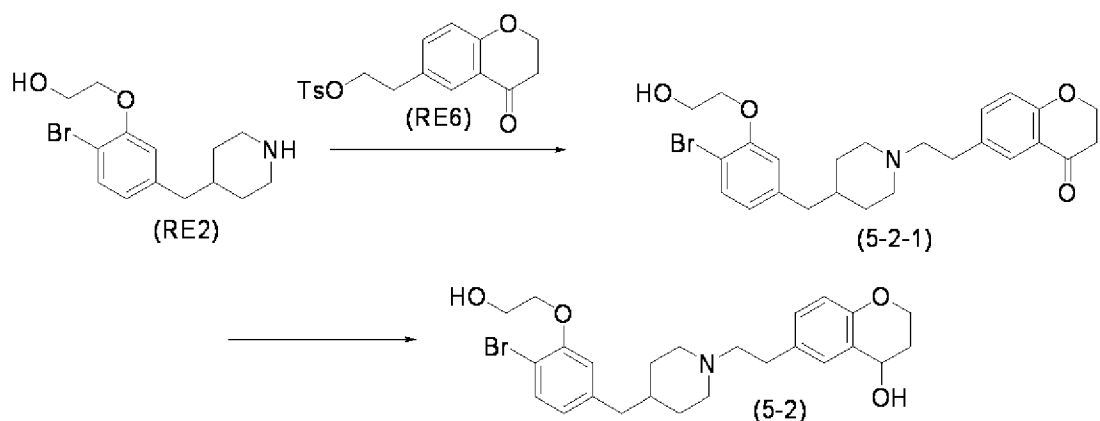
[0154] 実施例 2

化合物（5-2）：6-（2-〔4-〔4-ブromo-3-（2-ヒドロキシエトキシ）ベンジル〕ピペリジン-1-イル〕エチル）-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-オール（6-(2-[4-[4-Bromo-3-(2-hydroxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl]ethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol）

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0155] [化43]



[0156] 化合物 (5-2-1) : 6-(2-{4-[4-bromo-3-(2-hydroxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}ethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-on

2-[2-bromo-5-(piperidin-4-ylmethyl)phenoxy]ethanol (1.70 g, 5.5 mmol) (RE2)、2-(4-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (RE6) (1.98 g, 5.7 mmol) と炭酸カリウム (1.57 g, 11 mmol) のアセトニトリル (40 mL) 溶液を 3.5 時間加熱還流した。室温に冷却後、水 (100 mL) を加えて、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル→クロロホルム/メタノール) で精製することで、表記化合物 (5-2-1) (2.21 g, 83%) を無色油状物として得た。

[0157] 化合物 (5-2) : 6-(2-{4-[4-bromo-3-(2-hydroxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}ethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol

化合物 (5-2-1) (2.20 g, 4.5 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液に、氷冷しながら水素化ホウ素ナトリウム (171 mg, 4.5 mmol) を加え、反応混合物をそのまま 30 分間攪拌した。水 (80 mL) を加えてゆっくり室温に昇温させてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することで、目的化合物 (5-2) (1.54 g, 70%) を無色泡沫状固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.25-1.42 (2H, m), 1.42-1.57 (1H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 1.89-2.19 (4H, m), 2.50 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.52-2.61

(2H, m), 2.67–2.80 (2H, m), 2.92–3.06 (2H, m), 3.93–4.03 (2 H, m), 4.10–4.18 (2H, m), 4.19–4.31 (2H, m), 4.76 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 6.71 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.9 Hz).

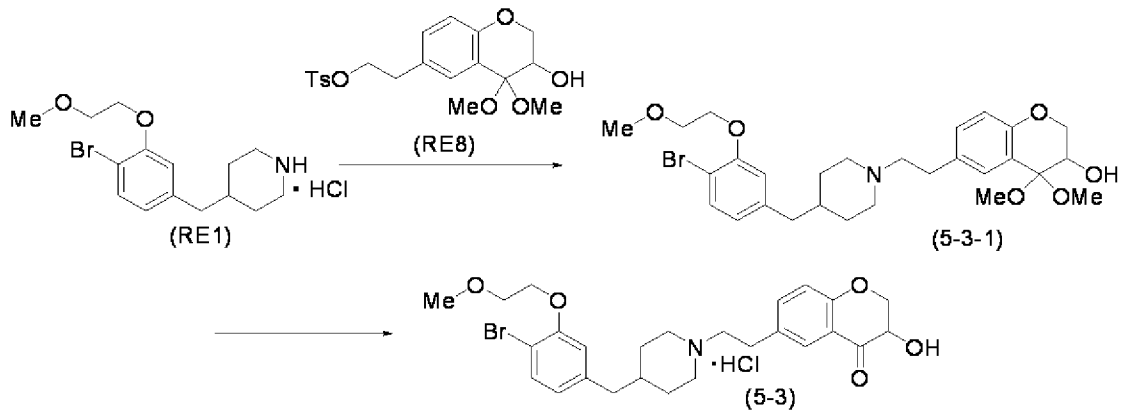
[0158] 実施例 3

化合物 (5-3) : 6-(2-{4-[4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩 (6-(2-[4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl]ethyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one hydrochloride)

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0159] [化44]



[0160] 化合物 (5-3-1) : 6-(2-{4-[4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-4,4-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-3-オール (6-(2-[4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl]ethyl)-4,4-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-3-ol)

化合物 (RE1) を実施例 1 と同様にしてフリー体とした 4-[4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン (3.00 g, 9.2

mmol)、2-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(RE8)(3.75g, 9.2mmol)および炭酸カリウム(2.54g, 18mmol)のアセトニトリル(30mL)懸濁溶液を3時間加熱還流した。室温まで冷却後、水(100mL)を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製することで、表記化合物(5-3-1)(4.46g)を無色油状物として得た。

[0161] 化合物(5-3): 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩 (6-(2-{4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}ethyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one hydrochloride)

化合物(5-3-1)(4.46g, mmol)をメタノール(450mL)に溶解させ、1Nの塩酸水溶液(100mL)を室温で10分間かけて滴下した。メタノールを減圧留去し、濃縮残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製することで表記化合物のフリー体(3.80g)を得た。これをアセトン(40mL)に溶解させて室温で1Nの塩化水素-ジエチルエーテル溶液(10mL, 10mmol)を加え、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮残渣にアセトン(50mL)を加え、混合溶液を50°Cで1時間攪拌後、ゆっくり室温まで冷却しながら1夜間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、アセトン(4mL×2)で洗浄後、ろ上物を減圧乾燥することで目的化合物(5-3)(3.62g, 71%)を白色粉末として得た。

融点: 155-160°C (分解)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.38-1.64 (2H, m), 1.65-2.06 (3H, m), 2.6

5 and 2.50 (2H, d, J= 7.3 Hz), 2.77–2.95 (2H, m), 2.96–3.08 (2H, m), 3.13–3.29 (2H, m), 3.44–3.60 (2H, m), 3.69 (2H, t, J= 4.5 Hz), 4.12–4.27 (3H, m), 4.34–4.54 (2H, m), 6.01 and 6.03 (total 1H, d, J= 5.0 Hz), 6.73 (1H, d, J= 8.1), 6.94–7.08 (2H, m), 7.43–7.54 (2H, m), 7.67 and 7.71 (total 1H, d, J= 2.2 Hz), 10.06 and 10.18 (total 1H, br s)

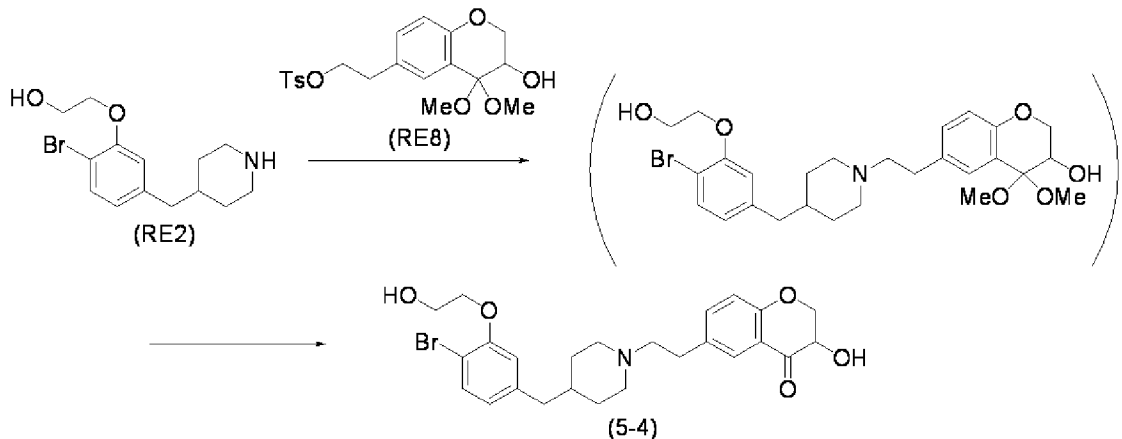
[0162] 実施例 4

化合物 (5-4) : 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン (6-(2-{4-[4-Bromo-3-(2-hydroxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}ethyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one)

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0163] [化45]



[0164] 2-[2-ブromo-5-(ピペリジン-4-イルメチル)フェノキシ]エタノール(RE2) (200mg, 0.64mmol)、2-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(RE8) (261mg, 0.64mmol) および炭酸カリウム (179mg, 1.3mmol) のアセトニトリル (4mL) 懸濁溶液を2時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧

留去後、得られた濃縮残渣をメタノール（4 mL）に溶解させ、室温で1 Nの塩酸水溶液（2 mL）を加えて、反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製することで、表記目的化合物（5-4）（226 mg, 70%）を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.21-1.41 (2H, m), 1.42-1.72 (3H, m), 1.88-2.03 (2H, m), 2.49 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.49-2.62 (2H, m), 2.71-2.85 (2H, m), 2.90-3.04 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.03-4.16 (1H, m), 4.17 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.54-4.69 (2H, m), 6.60-6.68 (1H, m), 6.68-6.74 (1H, m), 6.88-6.93 (1H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.67-7.70 (1H, m).

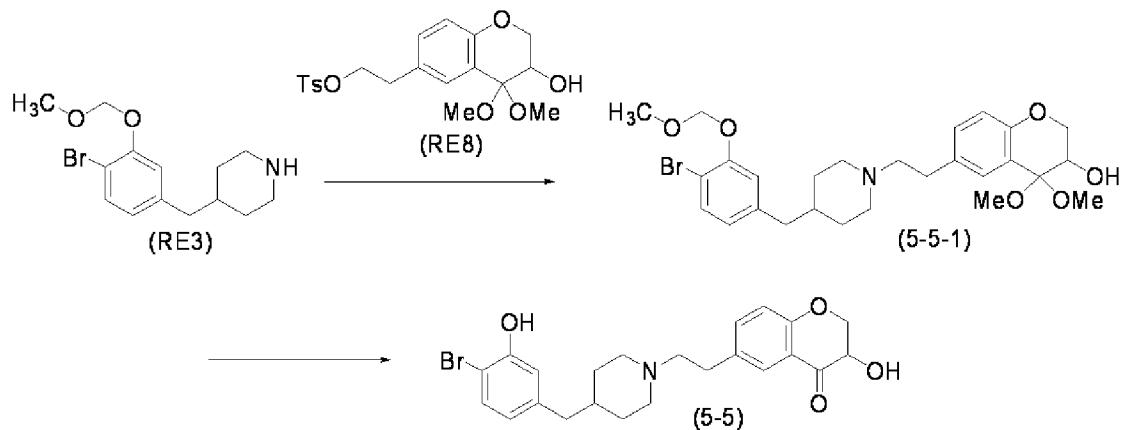
[0165] 実施例 5

化合物（5-5）：6-〔2-〔4-（4-ブロモ-3-ヒドロキシベンジル）ピペリジン-1-イル〕エチル〕-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン（6-〔2-〔4-（4-Bromo-3-hydroxybenzyl）piperidin-1-yl〕ethyl〕-3-hydroxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one）

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0166] [化46]



[0167] 化合物（5-5-1）：6-（2-〔4-〔4-ブロモ-3-（メトキシメ

トキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル]エチル)-4,4-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-3-オール (6-(2-[4-[4-Bromo-3-(methoxymethoxy)benzyl]piperidin-1-yl]ethyl)-4,4-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-3-ol)

4-[4-ブromo-3-(メトキシメトキシ)ベンジル]ピペリジン(RE 3) (100 mg, 0.32 mmol)、2-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(RE 8) (130 mg, 0.32 mmol)と炭酸カリウム (88 mg, 0.64 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 懸濁溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、水 (50 mL) を加えてクロロホルムで抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することで、表記化合物 (5-5-1) (139 mg, 79%) を淡黄色油状物として得た。

[0168] 化合物 (5-5) : 6-{2-[4-(4-ブromo-3-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-1-イル]エチル}-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン (6-{2-[4-(4-Bromo-3-hydroxybenzyl)piperidin-1-yl]ethyl}-3-hydroxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one)

化合物 (5-5-1) (139 mg, 0.25 mmol) の0.5 Nの塩酸水溶液 (2 mL) と1,4-ジオキサン (2 mL) の混合溶液を室温で4時間攪拌した。さらに1 Nの塩酸水溶液 (1 mL) を加えて室温で3日間攪拌した。飽和重曹水を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することで、目的化合物 (5-5) (71 mg, 62%) を淡褐色泡沫状固体として得た。

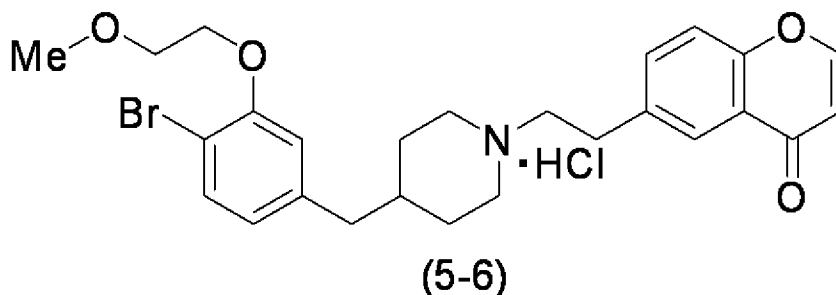
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.40 (2H, m), 1.45-1.58 (1H, m), 1.60-1.71 (1H, m), 1.89-2.02 (1H, m), 2.47 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.48-2.63

(2H, m), 2.70–2.84 (2H, m), 2.89–3.06 (2H, m), 4.01–4.17 (1H, m), 4.54–4.68 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.2 Hz).

[0169] 実施例 6

化合物 (5-6) : 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩 (6-(2-{4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}ethyl)-4H-chromen-4-one hydrochloride)

[0170] [化47]



[0171] 化合物 (RE 1) を実施例 1 と同様にしてフリー体とした 4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン (2.50 g, 7.7 mmol)、2-(4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (RE 7) (3.16 g, 9.2 mmol) および炭酸カリウム (2.53 g, 18 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 懸濁溶液を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈して水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することで表記化合物のフリー体 (2.76 g) を黄色油状物として得た。これをジクロロメタン (30 mL) に溶解させて、室温で 1 N の塩化水素-ジエチルエーテル溶液 (10 mL, 10 mmol) を加え、溶液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にジエチルエーテル (100 mL) を加えて懸濁させて、生じた沈殿をろ取り、ジエチルエ

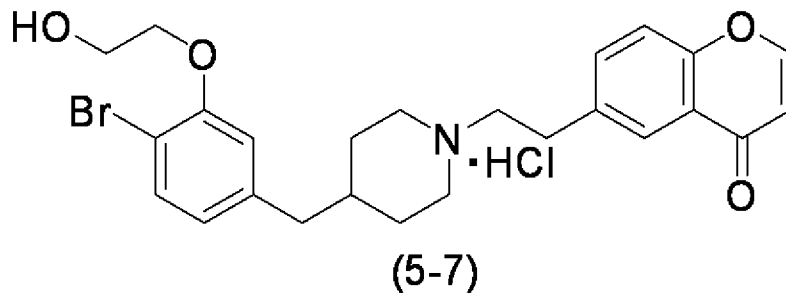
ーテルで洗浄後、減圧乾燥することで表記目的化合物（5-6）（2.10 g, 51%）を淡褐色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.42-1.66 (2H, m), 1.67-2.06 (3H, m), 2.66 and 2.53 (2H, d, J= 7.5 Hz), 2.78-2.98 (2H, m), 3.15-3.34 (4H, m), 3.47-3.60 (2H, m), 3.69 (2H, br t, J= 4.6 Hz), 4.18 (2H, br t, J= 4.6 Hz), 6.36 and 6.38 (1H, d, J= 5.9 Hz), 6.73 (1H, br d, J= 7.7 Hz), 6.98 (1H, br s), 7.48 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.61-7.79 (2H, m), 7.96 and 8.01 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.31 and 8.33 (total 1H, d, J= 5.9 Hz), 10.33 and 10.22 (total 1H br s)

[0172] 実施例 7

化合物（5-7）：6-（2-〔4-〔4-ブromo-3-（2-ヒドロキシエトキシ）ベンジル〕ピペリジン-1-イル〕エチル）-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩（6-(2-{4-[4-Bromo -3-(2-hydroxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}ethyl)-4H-chromen-4-one hydrochloride)

[0173] [化48]



[0174] 2-〔2-ブromo-5-（ピペリジン-4-イルメチル）フェノキシ〕エタノール（RE 2）と2-（4-オキソ-4H-クロメン-6-イル）エチル 4-メチルベンゼンスルホネート（RE 7）を用いて実施例 6 と同様にして製造した。

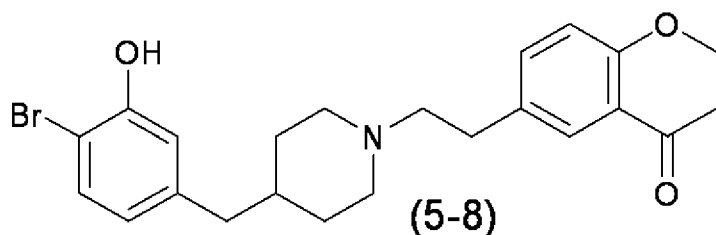
フリー塩基：¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.20-1.43 (2H, m), 1.44-1.83 (3H, m), 1.89-2.09 (2H, m), 2.49 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.56-2.70 (2H, m), 2.85-3.08 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.17 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.33 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 8.0, 1

. 7 Hz), 6.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.2 Hz).

[0175] 実施例 8

化合物 (5-8) : 6- {2- [4- (4-ブロモ-3-ヒドロキシベンジル) ピペリジン-1-イル] エチル} -2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン (6-{2-[4-(4-Bromo-3-hydroxybenzyl)piperidin-1-yl]ethyl}-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one)

[0176] [化49]



[0177] 2-ブロモ-5-(ピペリジン-4-イルメチル)フェノール (RE 4) (500 mg, 1.9 mmol)、2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (RE 6) (612 mg, 1.8 mmol) および炭酸カリウム (489 mg, 3.5 mmol) のアセトニトリル (50 mL) とジメチルホルムアミド (20 mL) との懸濁溶液を 55-60°C で 6 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1→クロロホルム:メタノール=20:1) で精製することで表記化合物の粗精製物を得た。これに少量の酢酸エチルを加えて生じた沈殿をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することで表記目的化合物 (5-8) (37 mg, 5%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.21-1.41 (2H, m), 1.48-1.67 (3H, m), 1.87-2.03 (2H, m), 2.47 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.50-2.60 (2H, m), 2.69-2.85

(4H, m), 2.90–3.04 (2H, m), 4.51 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.4 Hz).

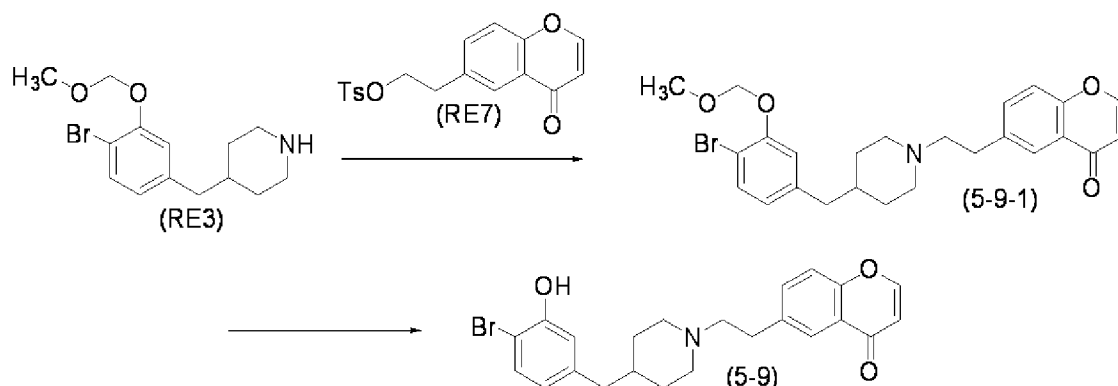
[0178] 実施例 9

化合物 (5-9) : 6- {2- [4- (4-ブロモ-3-ヒドロキシベンジル) ピペリジン-1-イル] エチル} -4H-クロメン-4-オン (6-{2-[4-(4-Bromo-3-hydroxybenzyl)piperidin-1-yl]ethyl}-4H-chromen-4-one)

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0179] [化50]



[0180] 化合物 (5-9-1) : 6- (2- {4- [4-ブロモ-3- (メトキシメトキシ) ベンジル] ピペリジン-1-イル} エチル) -4H-クロメン-4-オン (6-(2-{4-[4-Bromo-3-(methoxymethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}ethyl)-4H-chromen-4-one)

4- [4-ブロモ-3- (メトキシメトキシ) ベンジル] ピペリジン (RE 3) (96 mg, 0.31 mmol)、2- (4-オキソ-4H-クロメン-6-イル) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (RE 7) (100 mg, 0.29 mmol) および炭酸カリウム (80 mg, 0.58 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液を 55–60°C で 1 夜間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することにより表記化合物（5-9-1）（46 mg, 33%）を黄色油状物として得た。

[0181] 化合物（5-9）：6-〔2-〔4-（4-ブromo-3-ヒドロキシベンジル）ピペリジン-1-イル〕エチル〕-4H-クロメン-4-オン（6-〔2-〔4-（4-Bromo-3-hydroxybenzyl）piperidin-1-yl〕ethyl〕-4H-chromen-4-one）

化合物（5-9-1）（46 mg, 0.095 mmol）の10%塩化水素-メタノール溶液（5 mL）を室温で4.5時間攪拌した。5%炭酸カリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮残渣 n-ヘキサン／酢酸エチル（3：1, 4 mL）を加えて生じた沈殿をろ取し、減圧乾燥することで表記目的化合物（5-9）（30 mg, 71%）を白色粉末として得た。

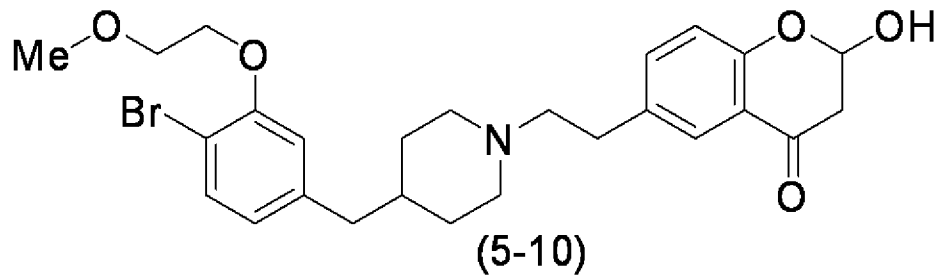
¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ：1.06-1.20（2H, m），1.34-1.47（1H, m），1.48-1.58（2H, m），1.81-1.93（2H, m），2.38（2H, d, J = 7.1 Hz），2.82-2.91（4H, m），3.33（2H, t, J = 9.8 Hz），6.33（1H, d, J = 6.1 Hz），6.54（1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz），6.73（1H, d, J = 1.7 Hz），7.33（1H, d, J = 8.0 Hz），7.56（1H, d, J = 8.8 Hz），7.66（1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz），7.85（1H, d, J = 2.2 Hz），8.28（1H, d, J = 5.9 Hz）。

[0182] 実施例 10

化合物（5-10）：6-（2-〔4-〔4-ブromo-3-（2-メトキシエトキシ）ベンジル〕ピペリジン-1-イル〕エチル）-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン（6-〔2-〔4-〔4-Bromo-3-（2-methoxyethoxy）benzyl〕piperidin-1-yl〕ethyl〕-2-hydroxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one）

[0183]

[化51]



[0184] 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩 (5-6) (60 mg, 0.12 mmol) の1,4-ジオキササン (3 mL) 溶液に室温で2N-水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水を加えて硫酸水素ナトリウムでpH 3に調製後、炭酸水素ナトリウムを加えてpH 8に調製してクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、得られた濃縮残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) によって精製することで表記目的化合物 (5-10) (27 mg, 44%) を淡褐色泡沫状固体として得た。

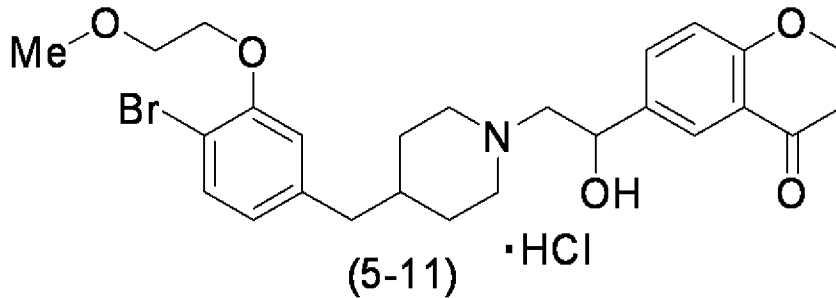
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.22-1.43 (2H, m), 1.44-1.59 (1H, m), 1.60-1.74 (2H, m), 1.90-2.09 (2H, m), 2.49 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.50-2.58 (2H, m), 2.64-3.09 (6H, m), 3.50 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.17 (2H, t, J = 4.8 Hz), 5.85 (1H, br s), 6.63 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 6.71 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[0185] 実施例 11

化合物 (5-11) : 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}-1-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩 (6-(2-{4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}-1-hydroxyethyl)-2,3-dihydro

-4H-chromen-4-one hydrochloride)

[0186] [化52]



[0187] 化合物 (RE 1) を実施例 1 と同様にしてフリー体とした 4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン (588 mg, 1.8 mmol) と 6-(オキシラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン (RE 9) (227 mg, 1.2 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液を 80°C で 4.5 日攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 → 酢酸エチル) で精製し、得られた留分をさらに薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 2-プロパノール: トリエチルアミン = 10:1:0.5) で精製することで表記化合物 (175 mg, 23%) を淡黄色油状物として得た。これをクロロホルム (1 mL) に溶解させ、室温で 1 N の塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (1 mL) を加えた。溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣にジエチルエーテル (4 mL) およびアセトン (0.2 mL) を加えて結晶化させ、溶媒を減圧留去することで表記目的化合物 (5-11) (202 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.56 (1H, s), 7.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.59 (dd, $J=2.0, 8.5$ Hz, 1H, Ar), 7.48 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, Ar), 7.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Ar), 6.97 (brs, 1H, Ar), 6.73 (brd, $J=8.7$ Hz, 1H, Ar), 6.26 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, OH), 5.11 (brs, 1H, CH), 4.53 (t, $J=6.2$ Hz, 2H, CH₂), 4.17 (t, $J=4.3$ Hz, 2H, CH₂), 3.69 (t, $J=$

4. 3 Hz, 2H, CH₂), 3. 66–3. 48 (m, 2H), 3. 35 (s, 3H, CH₃), 3. 18–3. 09 (m, 2H), 3. 01–2. 85 (m, 2H), 2. 80 (t, J=6. 2 Hz, 2H, CH₂), 2. 53 (brs, 2H, CH₂), 1. 85–1. 42 (m, 5H).

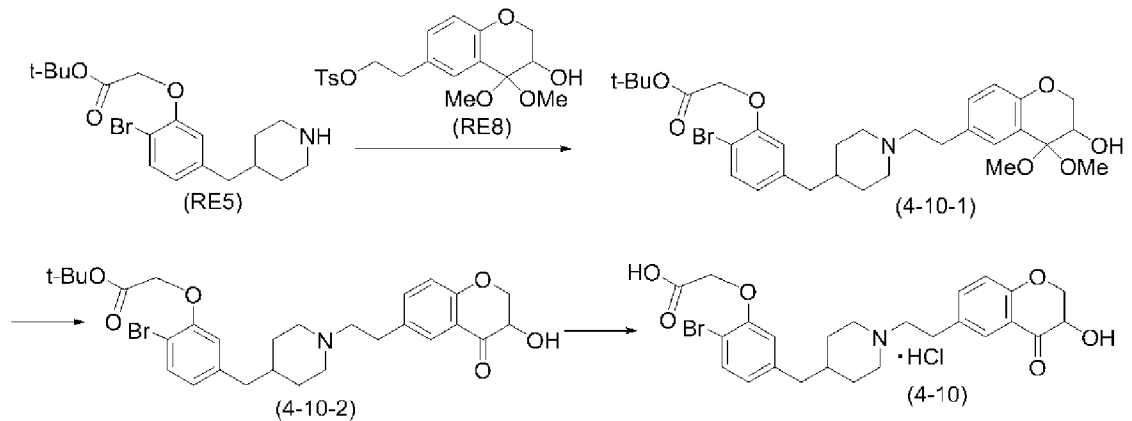
[0188] 参考例 10

化合物 (4-10) : [2-ブロモ-5- ({1- [2- (3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル) エチル] ピペリジン-4-イル} メチル) フェノキシ] アセティックアシッド 塩酸塩
([2-Bromo-5-({1-[2-(3-hydroxy-4-oxo-3, 4-dihydro-2H-chromen-6-yl) ethyl] piperidin-4-yl} methyl) phenoxy] acetic acid hydrochloride)

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0189] [化53]



[0190] 化合物 (4-10-1) : tert-ブチル [2-ブロモ-5- ({1- [2- (3-ヒドロキシ-4, 4-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル) エチル] ピペリジン-4-イル} メチル) フェノキシ] アセテート (tert-Butyl [2-bromo-5-({1-[2-(3-hydroxy-4, 4-dimethoxy-3, 4-dihydro-2H-chromen-6-yl) ethyl] piperidin-4-yl} methyl) phenoxy] acetate)

tert-ブチル [2-ブロモ-5- (ピペリジン-4-イルメチル) フェノキシ] アセテート (RE5) (470 mg, 1. 2 mmol)、2-

3-ヒドロキシ-4, 4-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (RE8) (500 mg, 1.2 mmol) および炭酸カリウム (345 mg, 2.5 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 懸濁溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水 (20 mL) を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することで、表記化合物 (4-10-1) (639 mg, 84%) を無色泡沫状固体として得た。

[0191] 化合物 (4-10-2) : tert-ブチル [2-ブromo-5-({1-[2-(3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル) エチル] ピペリジン-4-イル} メチル) フェノキシ] アセテート (tert-Butyl [2-bromo-5-({1-[2-(3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl]piperidin-4-yl}methyl)phenoxy]acetate)

化合物 (4-10-1) (585 mg, 1.0 mmol) の1, 4-ジオキササン (20 mL) および水 (20 mL) 混合溶液に室温でp-トルエンスルホン酸・1水和物 (190 mg, 1.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。飽和重曹水を加えて中和し、クロロホルムで抽出して、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することで、表記化合物 (4-10-2) (485 mg, 77%) を淡黄色油状物として得た。

[0192] 化合物 (4-10) : [2-ブromo-5-({1-[2-(3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル) エチル] ピペリジン-4-イル} メチル) フェノキシ] アセティックアシッド 塩酸塩 ([2-Bromo-5-({1-[2-(3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl]piperidin-4-yl}methyl)phenoxy]acetic acid hydrochloride)

化合物 (4-10-2) (100 mg, 0.174 mmol) の4 Nの塩

化水素－１，４－ジオキサン（２ｍＬ）溶液を室温で２．５時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣にｔ－ブチルメチルエーテル（１０ｍＬ）を加えて懸濁させ、生じた沈殿をろ取し、ｔ－ブチルメチルエーテル（２ｍＬ）で洗浄後、減圧乾燥することで表記目的化合物（４－１０）（８８ｍｇ，９１％）を淡褐色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.36-1.62 (2H, m), 1.63-1.85 (3H, m), 2.37-2.67 (2H, m), 2.72-3.86 (7H, m), 4.10-4.29 (1H, m), 4.33-4.56 (2H, m), 4.80 (2H, s), 5.90-6.12 (1H, m), 6.67-6.92 (2H, m), 6.96-7.09 (1H, m), 7.40-7.56 (2H, m), 7.60-7.76 (1H, m), 10.05 (1H, br s), 13.12 (1H, br s).

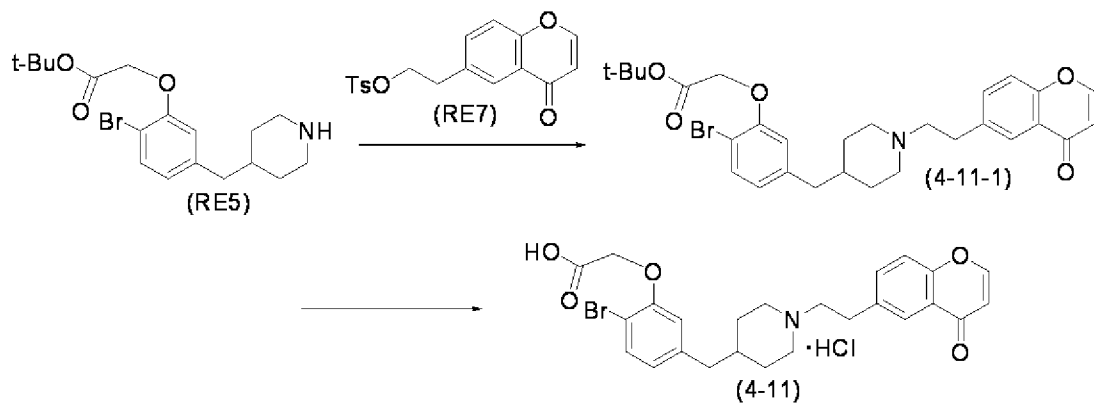
[0193] 参考例 11

化合物（４－１１）： [2-ブロモ-5-（{1-[2-（4-オキソ-4H-クロメン-6-イル）エチル]ピペリジン-4-イル}メチル）フェノキシ]アセティックアシッド 塩酸塩（[2-Bromo-5-（{1-[2-(4-oxo-4H-chromen-6-yl)ethyl]piperidin-4-yl}methyl)phenoxy]acetic acid hydrochloride）

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0194] [化54]



[0195] 化合物（４－１１－１）： tert-ブチル [2-ブロモ-5-（{1-[2-（4-オキソ-4H-クロメン-6-イル）エチル]ピペリジン-4-

イル}メチル)フェノキシ]アセテート (tert-Butyl [2-bromo-5-({1-[2-(4-oxo-4H-chromen-6-yl)ethyl]piperidin-4-yl)methyl}phenoxy]acetate

tert-ブチル [2-ブロモ-5-(ピペリジン-4-イルメチル)フェノキシ]アセテート (800 mg, 2.5 mmol) (RE5)、2-(4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (RE7) (844 mg, 2.5 mmol) および炭酸カリウム (676 mg, 4.9 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 懸濁溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水 (30 mL) を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することで、表記化合物 (4-11-1) (643 mg, 47%) を無色泡沫状固体として得た。

[0196] 化合物 (4-11) : [2-ブロモ-5-({1-[2-(4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}メチル)フェノキシ]アセティックアシッド塩酸塩 ([2-Bromo-5-({1-[2-(4-oxo-4H-chromen-6-yl)ethyl]piperidin-4-yl)methyl}phenoxy]acetic acid hydrochloride)

化合物 (4-11-1) (640 mg, 1.2 mmol) の4Nの塩化水素-1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁させ、溶媒をデカンテーションして除き、得られた沈殿を減圧乾燥することで表記目的化合物 (4-11) (571 mg, 92%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.41-1.64 (2H, m), 1.66-1.86 (3H, m), 2.43-2.59 (2H, m), 2.77-2.97 (2H, m), 3.17-3.34 (4H, m), 3.46-3.61 (2H, m), 4.80 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 5.9$ Hz).

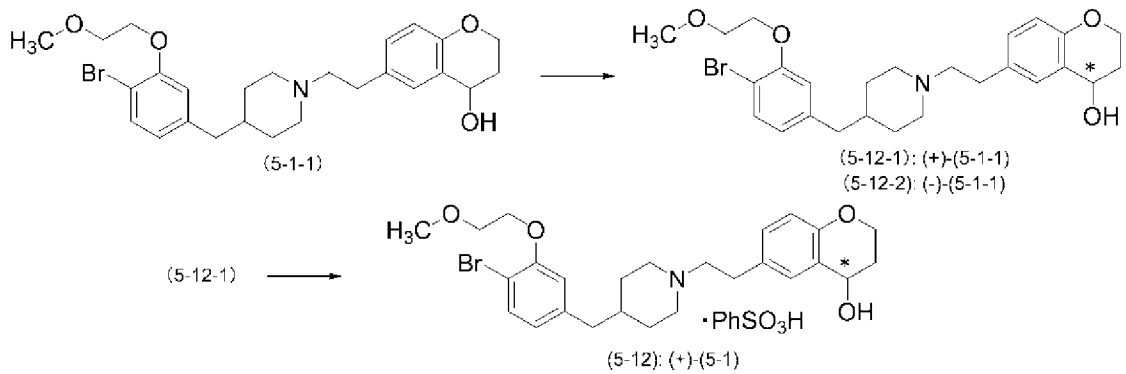
[0197] 実施例 12

化合物（5-12）：（+）-6-（2-〔4-〔4-ブromo-3-（2-メトキシエトキシ）ベンジル〕ピペリジン-1-イル〕エチル）-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-オール ベンゼンスルホネート（(+)-6-(2-[4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl]ethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol benzenesulfonate (salt)）

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0198] [化55]



（式中、不斉炭素が*で示される化合物は光学活性体であることを示す）

[0199] 化合物（5-12-1）：（+）-6-（2-〔4-〔4-ブromo-3-（2-メトキシエトキシ）ベンジル〕ピペリジン-1-イル〕エチル）-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-オールおよび、

化合物（5-12-2）：（-）-6-（2-〔4-〔4-ブromo-3-（2-メトキシエトキシ）ベンジル〕ピペリジン-1-イル〕エチル）-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-オール

化合物（5-1-1）を、液体カラムクロマトグラフィー（条件は下記参照）を用いて分離し、より短い保持時間で溶出する低親和性光学異性体（5-12-1）および、引き続いて溶出する高親和性光学異性体（5-12-2）をいずれも淡褐色油状物として得た。

液体カラムクロマトグラフィー条件を以下に記す。

カラム：CHIRALPAK（登録商標）IA

5 cm I. D. × 25 cm

移動相：メタノール：ジエチルアミン＝100：0.1 (v/v)

流速：35 mL/分

温度：40°C

観測UV波長：279 nm

[0200] 化合物(5-12-1)および化合物(5-12-2)は、以下に記すHPLC分析条件によって、いずれも光学純度99%以上であることを確認した。

カラム：CHIRALPAK (登録商標) AD-H

4.6 mm I. D. × 25 cm

移動相：0.1% (v/v) ジエチルアミン-2-プロパノール：0.1% (v/v) ジエチルアミン-n-ヘキサン＝50：50

流速：1 mL/分

温度：25°C

観測UV波長：230 nm

化合物(5-12-1)：保持時間8.57分

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.23-1.40 (2H, m), 1.42-1.56 (1H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 1.87-2.17 (4H, m), 2.46-2.55 (2H, m), 2.48 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.68-2.76 (2H, m), 2.86-3.01 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.17 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.22-4.27 (2H, m), 4.76 (1H, br t, J = 3.3 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 6.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.1 Hz).

比旋光度：[α]_{D²⁶} +8.8 (c. 1.00, CHCl₃)

化合物(5-12-2)：保持時間13.14分

比旋光度：[α]_{D²⁶} -9.1 (c. 1.06, CHCl₃)

[0201] 化合物(5-12)：(+)-6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-オール ベンゼンスルホネート ((+)-6-(2-

{4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}ethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol benzenesulfonate (salt))

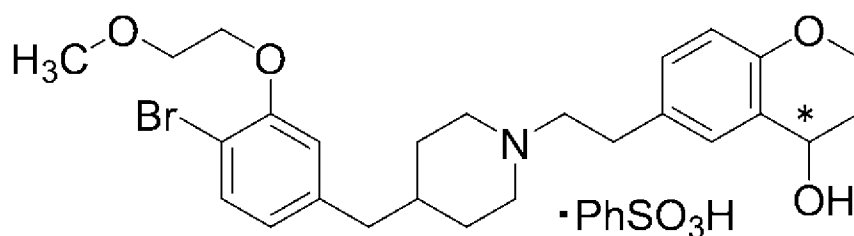
化合物(5-12-1)(2.50g, 5.0mmol)のアセトン(50mL)溶液に室温でベンゼンスルホン酸・1水和物(881mg, 5.0mmol)のアセトン(10mL)溶液を5分間で滴下し、混合溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣に少量のジエチルエーテルを加えて、デカンテーションすることで表記化合物(5-12)の粗生成物を得た。これをアセトン(30mL)中、室温で30分間攪拌後、固形物をろ取り、アセトン(3mL×2)で洗浄し、減圧乾燥することで表記化合物(5-12)(3.11g, 95%)を白色粉末として得た。

比旋光度: $[\alpha]_{D^{25}} +12.6$ (c. 1.02, CHCl_3)

[0202] 実施例13

化合物(5-13): (-)-6-(2-{4-[4-bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}ethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol benzenesulfonate ((-)-6-(2-{4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl}ethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol benzenesulfonate (salt))

[0203] [化56]



(5-13): (-)-(5-1)

(*は前述と同義を表す)

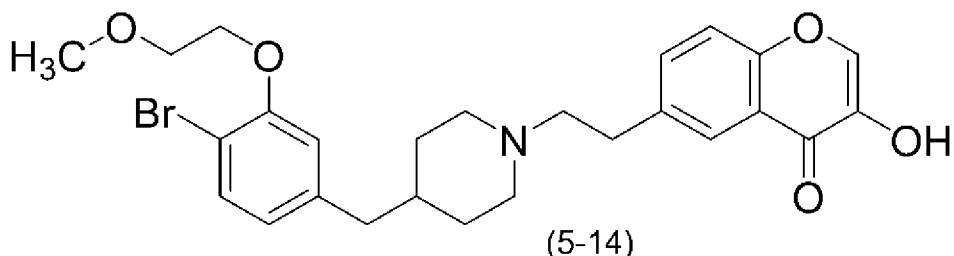
[0204] 実施例12で得られた化合物(5-12-2)を用いて、実施例12と同様にして表記化合物(5-13)を白色粉末として得た。

比旋光度: $[\alpha]_{D^{25}} -12.2$ (c. 1.03, CHCl_3)

[0205] 実施例14

化合物(5-14) : 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-4H-クロメン-4-オン (6-(2-[4-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzyl]piperidin-1-yl]ethyl)-3-hydroxy-4H-chromen-4-one)

[0206] [化57]



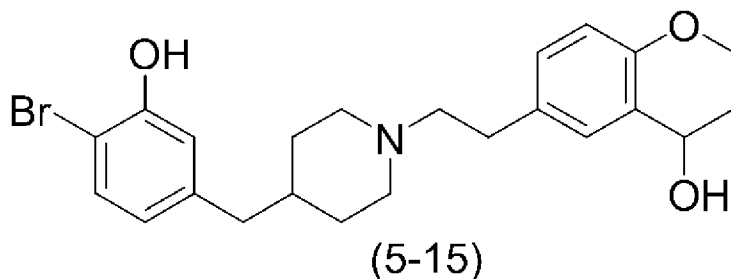
[0207] 化合物(5-3) (100 mg) を飽和重曹水に加えて、混合溶液をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで化合物(5-3)のフリー塩基(102 mg)を淡黄色油状物として得た。化合物(5-3)のフリー塩基(19 mg, 0.037 mmol) およびトリエチルアミン(41 μ L, 0.30 mmol) のジメチルスルホキシド(1 mL) 溶液に室温で三酸化硫黄・ピリジン錯体(23 mg, 0.15 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶液に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=96:4 \rightarrow 90:10)で精製することで表記化合物(5-14) (11 mg, 59%)を黄色泡状固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.41 (2H, m), 1.33-1.50 (1H, m), 1.50-1.62 (2H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 2.49 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.60-2.67 (2H, m), 2.87-3.05 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.81 (2H, t like, $J = 4.9$ Hz), 4.17 (2H, t like, $J = 4.9$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.33-7.45 (2H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.97 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

[0208] 実施例15

化合物(5-15) : 6-[2-[4-(4-ブromo-3-ヒドロキシベン

ジル) ピペリジン-1-イル] エチル} -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-オール (6-[2-[4-(4-Bromo-3-hydroxybenzyl)piperidin-1-yl]ethyl]-3, 4-dihydro-2H-chromen-4-ol)

[0209] [化58]



[0210] 化合物(5-8) (50 mg, 0.11 mmol) のメタノール(1 mL) 溶液に氷冷しながら水素化ホウ素ナトリウム(13 mg, 0.34 mmol) を加え、反応混合物を氷冷下30分間攪拌後、室温で45分間攪拌した。引き続き、メタノール(3 mL) を加えて氷冷しながら水素化ホウ素ナトリウム(13 mg, 0.34 mmol) を加え、反応混合物をさらに30分間攪拌した。水(1 mL) を加え、メタノールを減圧留去し、濃縮残渣に水(2 mL) を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することで表記化合物(5-15) (60 mg, 定量的) を白色固体として得た。

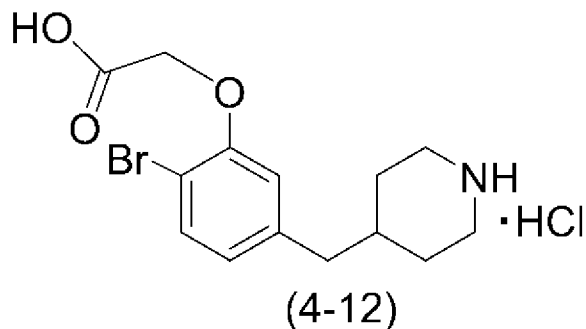
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.23-1.71 (5H, m), 1.88-2.19 (4H, m), 2.46-2.55 (4H, m), 2.73 (2H, m), 2.98 (2H, d, J = 11.6 Hz), 4.23 (2H, m), 4.76 (1H, t, J = 3.9 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.80 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.1 Hz).

[0211] 参考例12

化合物(4-12): [2-ブロモ-5-(ピペリジン-4-イルメチル)フェノキシ]アセティックアシッド塩酸塩 ([2-Bromo-5-(piperidin-4-ylmethyl)phenoxy]acetic acid hydrochloride)

[0212]

[化59]



[0213] 化合物（４－５－２）（２１５ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）を、室温で４Ｎの塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（５ｍＬ）に加え、反応混合物を４０℃で４時間攪拌後、室温で１夜間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣に少量のアセトンを加えて生じた固体をろ取し、減圧乾燥することによって表記化合物（４－１２）（１５２ｍｇ，９４％）を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.65-1.83 (3H, m), 2.49 (2H, d, J = 5.9 Hz), 2.73-2.83 (2H, m), 3.16-3.25 (2H, m), 4.79 (2H, s), 6.73 (1H, dd, J = 8.1, 1.7Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.61 and 8.84 (total 2H, br s), 13.13 (1H, br s)

[0214] 参考例 13

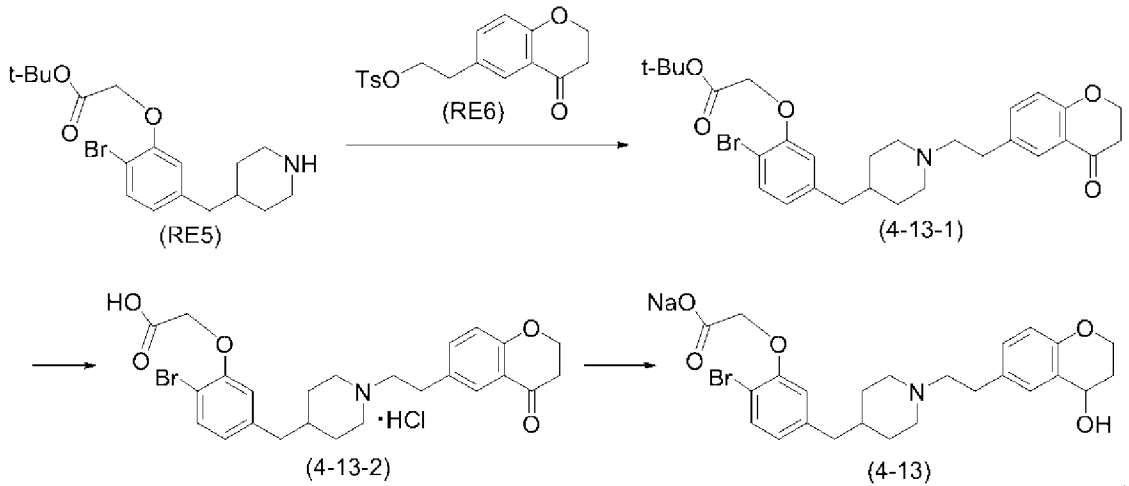
化合物（４－１３）：ソジウム [2-ブロモ-5-({1-[2-(4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}メチル)フェノキシ]アセテート (Sodium [2-bromo-5-({1-[2-(4-hydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl]piperidin-4-yl}methyl)phenoxy]acetate)

下記の製造方法に従い合成した。

製造方法

[0215]

[化60]



[0216] 化合物 (4-13-1) : tert-ブチル [2-ブromo-5-({1-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}メチル)フェノキシ]アセテート (tert-Butyl [2-bromo-5-({1-[2-(4-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl]piperidin-4-yl}methyl)phenoxy]acetate)

化合物 (RE5) (2.30 g, 6.0 mmol)、化合物 (RE6) (1.97 g, 5.7 mmol) および炭酸カリウム (1.57 g, 11 mmol) のアセトニトリル (25 mL) 溶液を 55-60°C で 19.5 時間攪拌した。室温に冷却後、水 (100 mL) を加えて、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 → クロロホルム: メタノール = 20:1) で精製することで化合物 (4-13-1) (3.51 g, 定量的) を得た。

[0217] 化合物 (4-13-2) : [2-ブromo-5-({1-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}メチル)フェノキシ]アセティックアシッド 塩酸塩 ([2-Bromo-5-({1-[2-(4-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl]piperidin-4-yl}methyl)phenoxy]acetic acid hydrochloride)

化合物 (4-13-1) (3.50 g, 6.8 mmol) に 4 N の塩化水

素-1, 4-ジオキサン溶液 (35 mL) を加え、反応混合物を 50°C で 1.5 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却後、溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣にアセトン (35 mL) を加えて生じた沈殿をろ取し、アセトン (5 mL × 2) で洗浄することで化合物 (4-13-2) の粗生成物 (2.34 g) を得た。これをアセトン (50 mL) に加えて、混合溶液を 1 時間加熱還流後、1.5 時間で室温までゆっくり冷却し、20°C で 1 時間攪拌後、沈殿物をろ取し、アセトン (5 mL × 2) で洗浄することで化合物 (4-13-2) (2.20 g, 60%) を白色粉末として得た。

[0218] 化合物 (4-13) : ソジウム [2-ブromo-5-({1-[2-(4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}メチル)フェノキシ]アセテート
(Sodium [2-bromo-5-({1-[2-(4-hydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl]piperidin-4-yl}methyl)phenoxy]acetate)

化合物 (4-13-2) (20 mg, 0.037 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に室温で水素化ホウ素ナトリウム (10 mg, 0.26 mmol) を加え、反応混合物を室温で 3.5 時間攪拌後、水 (0.5 mL) を加えて室温で 3 日間攪拌した。メタノールを減圧留去し、得られた濃縮残渣にエタノール (10 mL × 2) を加えて濃縮し、得られた固形物に室温でエタノール (3 mL) を加えて塩をろ別し、ろ液を濃縮することで表記化合物 (4-13) (18 mg, 92%) を白色固体として得た。

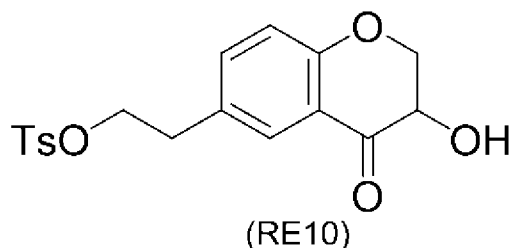
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05-1.25 (2H, m), 1.30-1.45 (1H, m), 1.45-1.58 (2H, m), 1.75-2.00 (4H, m), 2.33-2.45 (4H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 4.09-4.14 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.50-4.60 (1H, m), 5.33 (1H, br s), 6.53-6.59 (2H, m), 6.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[0219] 参考例 14

化合物 (RE10) : 2-(3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒド

ロ-2H-クロメン-6-イル) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート
(2-(3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl) ethyl 4-methylbenzenesulfonate)

[0220] [化61]



[0221] 化合物 (RE 8) (400 mg, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に室温で 1 N の塩酸 (0.5 mL) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた濃縮残渣に n-ヘキサン (2 mL) と酢酸エチル (2 mL) を加え、生じた沈殿をろ取り、減圧乾燥することで表記化合物 (RE 10) (314 mg, 86%) を白色粉末として得た。

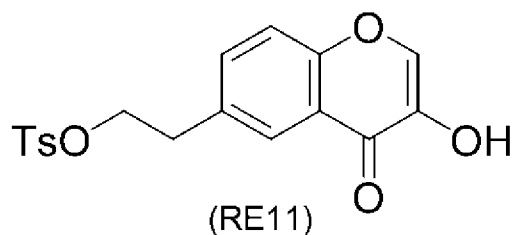
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.44 (3H, s), 2.93 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 12.5, 9.9 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.59 (1H, ddd, J = 12.7, 6.4, 2.0 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 9.9, 6.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.27-7.33 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.71 (2H, d, J = 7.8 Hz).

[0222] 参考例 15

化合物 (RE 11) : 2-(3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-6-イル) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (2-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-chromen-6-yl) ethyl 4-methylbenzenesulfonate)

[0223]

[化62]



[0224] 化合物 (RE10) (300 mg, 0.83 mmol) とトリエチルアミン (922 μ L, 6.6 mmol) のジメチルスルホキシド (6 mL) 溶液に室温で三酸化硫黄・ピリジン錯体 (527 mg, 3.3 mmol) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。5%硫酸水素カリウム水溶液 (30 mL) を加えて酢酸エチルで抽出し、全有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣にn-ヘキサン (2 mL) と酢酸エチル (2 mL) を加え、生じた沈殿をろ取り、ろ上物をn-ヘキサン (0.5 mL) と酢酸エチル (0.5 mL) の混合溶液で洗浄後、減圧乾燥することで表記化合物 (RE11) (145 mg, 48%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.27 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.13 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.00 (1H, s).

[0225] 試験例 1

ヒトセロトニン再取り込み阻害作用を評価するための [^3H] シタロプラム結合を用いたスクリーニング試験

[0226] 1-1 使用細胞および膜標品の調製

実験にはヒトセロトニントランスポーター (h-SERT) を発現させた CHO細胞 (h-SERT/CHO) を用いた。細胞は5% CO_2 インキュベーター中で、10% FCS、500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Geneticin および 100 U/ml ペニシリン-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ストレプトマイシンを含む F12 (すべて Sigma Aldrich 製) にて培養し、SERT

バッファー（120mM NaClおよび5mM KClを含む50mM Tris-HCl（pH=7.4））にて剥離・採取した細胞をテフロン（登録商標）製ホモジナイザーでホモジナイズした後、遠心操作（50,000×g、30min、4℃）を行なった。沈渣は適量のSERT バッファーに再懸濁し、使用まで-80℃で保存した。膜標品中のタンパク質量は、標準物質にウシ血清アルブミン（Sigma Aldrich製）を用いて、Dye Reagent Concentrate（BIO-RAD製）により定量した。

[0227] 1-2 受容体結合実験

[³H] シタロプラム結合の測定はOwensらの方法 [Owens M. J. et al., J. Pharm. Exp. Ther., 283, 1305-1322(1997)] に準じて行った。すなわち、SERTバッファーで希釈した [³H] シタロプラム（最終濃度約2nM）50μl、h-SERT/CHO膜標品（蛋白量として40μg/well）149μl、およびDMSOに溶解した被験薬溶液1μlを加え全量を200μlとした。この液を室温で60分間反応させた後、0.05%ポリエチレンイミン水溶液でコーティングしたガラス繊維濾紙を用い速やかに低圧吸引ろ過した。ガラス繊維濾紙をSERT バッファー250μlで2回洗浄した後、ACS-11（Amersham製）4ml入りのガラスバイアルに移し、濾紙上に残存する放射活性を液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。 [³H] シタロプラムの非特異的結合は1μM クロミプラミン存在下での結合量とした。

IC₅₀値をHill解析 [Hill A. V., J. Physiol., 40, 190-200 (1910) 参照] により算出し、h-SERT結合阻害定数（K_i）の算出は、式：

$$h-SERT結合阻害定数(K_i) = IC_{50} / (1 + S / K_d)$$

[Sは添加した [³H] シタロプラム濃度を示す。また、K_d値は [³H] シタロプラムの結合解離定数であり、別途同じ細胞膜を用いて実施した飽和結合実験より算出された値（2.16nM）を用いた。]

によって算出した。h-SERT結合阻害定数K_i値の数値が小さいほど、

ヒトセロトニン再取り込み阻害作用が高いことを意味する。

[0228] 試験例 2

ヒトセロトニン 1A 受容体に対する親和性を評価するための [^3H] 8-OH-DPAT 結合試験

[0229] 2-1 使用細胞および膜標品の調製

実験にはヒトセロトニン 1A 受容体 ($h-5-HT_{1A}$) を発現させた CHO 細胞 ($h-5-HT_{1A}/CHO$) を用いた。細胞は 5% CO_2 インキュベーター中で、10% FCS、 $500 \mu\text{g}/\text{ml}$ Geneticin および $100 \text{U}/\text{ml}$ ペニシリン- $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ ストレプトマイシンを含む F12 (すべて Sigma Aldrich 製) にて培養し、膜標品は Yabuuchi らの方法³⁾ に従って調製した。すなわち、 50mM Tris-HCl ($\text{pH}=7.4$) にて剥離・採取した細胞を、テフロン (登録商標) 製ホモジナイザーでホモジナイズした後、遠心操作 ($48,000 \times g$ 、 20min 、 4°C) を行なった。沈渣は適量の 50mM Tris-HCl ($\text{pH}=7.4$) に再懸濁し、使用まで -80°C で保存した。膜標品中のタンパク質量は、標準物質にウシ血清アルブミン (Sigma Aldrich 製) を用いて、Dye Reagent Concentrate (BIO-RAD 製) により定量した。

[0230] 2-2 受容体結合実験

実験は Yabuuchi らの方法 [Yabuuchi K. et al., Biogenic Amines, 18, 319-328 (2004)] に準じて実施した。 50mM Tris-HCl ($\text{pH}=7.4$)、 4mM CaCl_2 を含む緩衝液中に、 ^3H] 8-OH-DPAT (最終濃度 0.5nM) を $50 \mu\text{l}$ 、被検薬溶液を $1 \mu\text{l}$ 、 $h-5-HT_{1A}/CHO$ 膜標品 (蛋白質量として $25 \mu\text{g}/\text{well}$) $149 \mu\text{l}$ を加え、全量 $200 \mu\text{l}$ の反応液を用いて測定した。反応液を室温で 30 分間反応させた後、ガラス繊維濾紙上に速やかに低圧吸引濾過した。ガラス繊維濾紙を、 50mM Tris-HCl ($\text{pH}=7.4$) $250 \mu\text{l}$ で 2 回洗浄した後、ACS-II (Amersham 社製) 4ml 入りのカウンテ

ィングバイヤルに添加し、濾紙上に残存した受容体結合放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合は $10 \mu\text{M}$ 8-OH-DPAT 存在下での結合量とした。

IC_{50} 値を Hill 解析 [Hill A. V., J. Physiol., 40, 190-200 (1910) 参照] により算出し、 $h\text{-}5\text{-HT}_{1A}$ 結合阻害定数 (K_i) の算出は、式：

$$h\text{-}5\text{-HT}_{1A} \text{ 結合阻害定数 } (K_i) = IC_{50} / (1 + S / K_d)$$

[S は添加した $[^3\text{H}]$ 8-OH-DPAT 濃度を示す。また、 K_d 値は $[^3\text{H}]$ 8-OH-DPAT の結合解離定数であり、別途同じ細胞膜を用いて実施した飽和結合実験より算出された値 (1.28 nM) を用いた。]

によって算出した。 $h\text{-}5\text{-HT}_{1A}$ 結合阻害定数 K_i 値の数値が小さいほど、ヒトセロトニン $1A$ 受容体に対する親和性が高いことを意味する。

[0231] 実施例および参考例で得た本発明の化合物、参考化合物および中間体化合物について、上記の試験例 1 および 2 の試験を行い、結果を表 1 に示した。これらの試験結果から、本発明の化合物またはその薬学上許容される塩が、ヒトセロトニン再取り込み阻害作用とヒト 5-HT_{1A} 受容体に対する結合親和性を併せ持つだけでなく、ヒトセロトニン再取り込み阻害作用が高いことが明らかとなった。

[0232]

[表1]

化合物 (化合物番号)	試験例 1 : h-SERT 結合阻害 定数 (Ki) [nM]	試験例 2 : h-5-HT _{1A} 結合阻害 定数 (Ki) [nM]
5-1	6.3	12
5-2	72	33
5-3	2.7	7.4
5-4	18	5.5
5-5	11	1.1
5-6	0.27	2.0
5-7	3.5	2.1
5-8	6.5	1.3
5-9	1.7	0.27
5-10	1.3	33
5-11	2.2	17
RE1	376	IC ₅₀ >10 μM
RE2	228	IC ₅₀ >10 μM
4-10	700	91
4-11	IC ₅₀ >10 μM	67
4-12	IC ₅₀ >10 μM	IC ₅₀ >10 μM
5-12	8.2	184
5-13	4.6	22
5-14	0.88	2.5
5-15	41	8.5

[0233] 試験例 3

CYP2D6 阻害スクリーニング試験

[0234] 3-1 材料

ブフラロール (Bufuralol Hydrochloride) は Toronto Research Chemicals Inc. より、Poled Human Liver Microsomes は Xenotech, LLC より購入した。

[0235] 3-2-1 0.5Mリン酸カリウムBuffer (pH 7.4) の調製
0.5Mリン酸一カリウム溶液 150mLと0.5Mリン酸二カリウ

ム溶液 700 mLを混合してpH7.4に調整した。

[0236] 3-2-2 165 mM塩化マグネシウム溶液の調製

塩化マグネシウム六水和物、 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 3.35 g / 100 mLになるよう純水に溶解した。

[0237] 3-2-3 ヒト肝ミクロソーム溶液の調製

Pooled Human Liver Microsomes (20 mg / mL) 150 μ L、0.5 M リン酸カリウムバッファー12 mL、165 mM 塩化マグネシウム溶液1.2 mLおよび純水34.65 mLを混合して調製した。

[0238] 3-2-4 13 mM β -NADPH溶液の調製

β -NADPHを11.75 mg / mLになるよう純水に溶解し調製した。

[0239] 3-2-5 基質溶液の調製

ブフラロールを1.0 mMとなるようDMSOで溶解した後、純水で20倍に希釈した。

[0240] 3-3 実験方法

1. 被検薬物の10 mM DMSO溶液をDMSOで5倍ずつ4段階希釈し、10、2、0.4、0.08 mMのDMSO溶液を調製した。
2. 1. の被検薬物溶液およびDMSOをヒト肝ミクロソーム溶液で160倍に希釈し、80 μ Lずつマイクロプレートに分注した。
3. 2. に基質溶液10 μ Lおよび β -NADPH溶液10 μ Lを添加し、37°Cで10 minインキュベートした。
4. メタノール300 μ Lを添加し、反応を停止させた。
5. 反応混合物をフィルターろ過し、LC-MS/MSにて分析を行った。

[0241] 3-4 定量および計算

LC-MS/MSにて1'-ヒドロキシブフラロールの生成量を定量し、これを各ウェルにおけるCYP2D6の活性値とした。被検薬物としてDM

S Oを用いたウェルの活性と比較し、各サンプル添加群の残存活性を求め、被検薬物濃度よりCYP2D6阻害のIC₅₀値を求めた。IC₅₀値は残存活性50%をはさむ2点を結ぶ直線より算出した。CYP2D6阻害のIC₅₀値の数値が大きいほど、CYP2D6阻害が弱いことを意味する。

[0242] 試験例 4

ヒト肝ミクロソーム代謝におけるCYP2D6寄与率スクリーニング試験

[0243] 終濃度として3mMのNADPH（オリエンタル酵母工業製）、1mg/mLのヒト肝ミクロソーム（XENOTECH, LLC製）および1μMの被験物質を含む0.2mLの50mMリン酸カリウム緩衝液（pH7.4）を37°Cの水浴上で加温することにより代謝反応を行った。15分または30分反応した後、反応液の3倍容のメタノールを添加して攪拌することにより反応を停止させた。この反応液を遠心分離して蛋白を沈殿させた後、上清を採取しLC-MS/MS分析に供した。結果の解析は以下の通り実施した。

被験物質の定量を行い、その残存量の経時変化を対数プロットしその傾きより代謝速度を算出した。

反応溶液に終濃度4μMのキノジンを添加しなかった場合の代謝速度に対する添加した場合の代謝速度の割合をCYP2D6以外の酵素の寄与率とし、その残りをCYP2D6の寄与率とした。すなわち、式：

寄与率（%） = { 1 - (代謝速度 [キノジン添加有] / 代謝速度 [キノジン添加なし]) } × 100

によって算出した。CYP2D6の寄与率の数値が小さいほど、CYP2D6の寄与が小さいことを意味する。

[0244] 実施例で得た本発明の化合物について、試験例3および4の試験を行い、結果を表2に示した。これらの試験結果から、本発明の化合物またはその薬学上許容される塩については、CYP2D6阻害が弱く、また代謝におけるCYP2D6の寄与が小さいことが明らかとなった。

[0245]

[表2]

(化合物番号)	試験例 3 : CYP2D6 阻害 IC ₅₀ [μ M]	試験例 4 : CYP2D6 寄与率 [%]
5-1	34.0	39 ^{*)}
5-2	40.7	— ^{**)}
5-3	36.2	0 ^{*)}
5-4	>50	0 ^{*)}
5-5	23.0	24
5-6	28.3	31
5-7	34.9	9.2 ^{*)}
5-8	9.9	98
5-9	16.8	46
5-10	44.9	N. T.
5-11	17.8	19
5-12	42.5	0
5-13	>50	0
5-14	37.6	8
5-15	40.3	0 ^{*)}

「N. T.」は未実施を表す。

) ヒトミクロソーム代謝に対して比較的安定であるため、参考値である。

*) ヒトミクロソーム代謝に対して安定であるため、本試験ではCYP2D6の

寄与率は判定不能であった。

[0246] 製剤例 1

錠剤の製造

6- (2- {4- [4-ブromo-3- (2-メトキシエトキシ) ベンジル] ピペリジン-1-イル} エチル) -3-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン (5 g)、乳糖 (80 g)、コーンスターチ (30 g)、結晶セルロース (25 g)、ヒドロキシプロピルセルロース (3 g)、軽質無水ケイ酸 (0.7 g) を、常法により混合、造粒し、さらにステアリン酸マグネシウム (1.3 g) を混合し、1錠あたり145mgで打錠し、

1000錠を製する。

[0247] 製剤例 2

散剤の製造

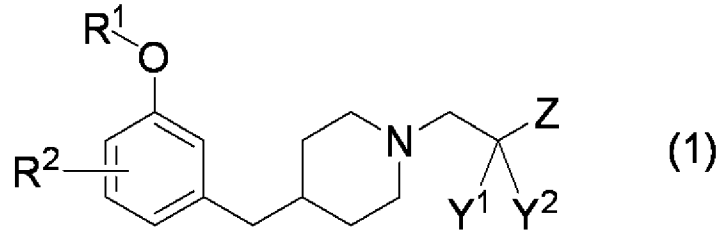
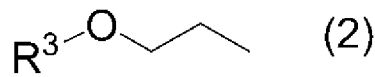
6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン(10g)、乳糖(960g)、ヒドロキシプロピルセルロース(25g)及び軽質無水ケイ酸(5g)を、常法により混合した後、散剤に製する。

産業上の利用可能性

[0248] 式(1)で表される本発明の化合物及びその薬学上許容される塩は、ベンゼン環部分の3位が水酸基、2-メトキシエトキシ基または2-ヒドロキシエトキシ基で置換されているジ置換ベンジル基を有し、且つ水酸基および/またはオキシ基で置換された2-(クロマン-6-イル)エチル基または2-(4H-クロメン-6-イル)エチル基をピペリジンの1位に有する、という化学構造上の特徴を有する。そして、本発明の化合物及びその薬学上許容される塩は、セロトニン1A受容体に対する親和性を併せ持ち、ヒトセロトニン再取り込み阻害活性が向上し、ヒトチトクロームP450分子種の一つであるCYP2D6に対する阻害作用が弱く、もしくはヒトにおける薬物代謝においてCYP2D6の寄与が小さな、新しいセロトニン再取り込み阻害剤であることから、例えばうつ病や不安(不安障害)などの疾患に対し、治療効果に優れ安全性の高い治療薬または予防薬として使用しうる。

請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

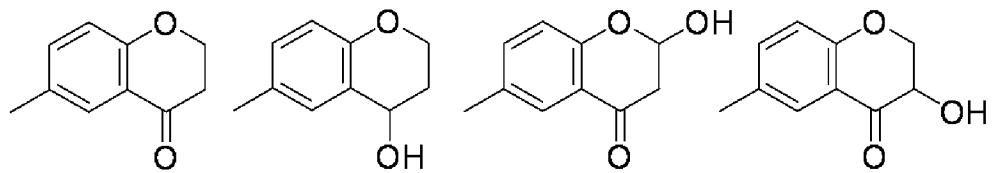
[式中、R¹は、水素原子または、式(2) :(式中、R³は水素原子またはメチル基を表す)

で表される基を表し、

R²は、ピペリジン環に結合したメチレン基に対して、p位に結合した塩素原子、p位に結合した臭素原子、p位に結合したメチル基、m位に結合した塩素原子またはm位に結合した臭素原子を表し、

Y¹は、水素原子を表し、Y²は、水素原子または水酸基を表すか、あるいはY¹およびY²が一緒になってオキソ基を表し、

Zは、式(3-1-1)、式(3-1-2)、式(3-2-1)、式(3-2-2)、式(3-3-1)、式(3-3-2)、式(3-4-1)または式(3-4-2) :

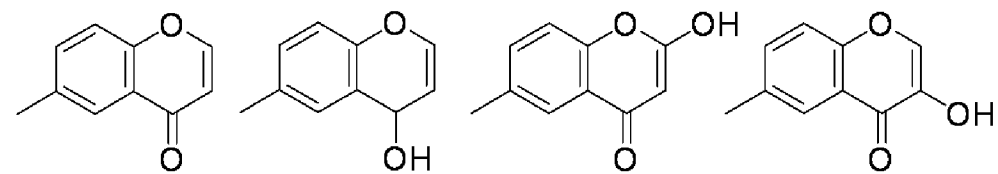


(3-1-1)

(3-2-1)

(3-3-1)

(3-4-1)



(3-1-2)

(3-2-2)

(3-3-2)

(3-4-2)

で表される基を表し、ここにおいて、 R^1 が式(2)で表される基を表し、且つ Y^1 および Y^2 が同時に水素原子を表す場合、 Z は式(3-1-2)、式(3-2-1)、式(3-2-2)、式(3-3-1)、式(3-3-2)、式(3-4-1)および式(3-4-2)からなる群より選択される基を表す]で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項2] R^2 がp位に結合した臭素原子である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項3] Z が式(3-1-1)、式(3-2-1)、式(3-3-1)または式(3-4-1)で表される基である請求項1~2のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項4] Z が式(3-1-1)、式(3-2-1)、式(3-4-1)または式(3-4-2)で表される基である請求項1~2のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項5] Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子である、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項6] Y^1 が水素原子であり、 Y^2 が水酸基である、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項7] 式(1)で表される化合物が、以下の化合物(01)~(11)からなる群:

(01) 6-[2-{4-[4-ブロモ-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン

(02) 6-[2-{4-[4-ブロモ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン

(03) 6-[2-{4-(4-ブロモ-3-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒド

ロー4H-クロメン-4-オン

(04) 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-4H-クロメン-4-オン

(05) 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-4H-クロメン-4-オン

(06) 6-{2-[4-(4-ブromo-3-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-1-イル]エチル}-4H-クロメン-4-オン

(07) 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}-1-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン

(08) 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-オール

(09) 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-4H-クロメン-4-オン

(10) 6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3-ヒドロキシ-4H-クロメン-4-オン

(11) (-)-6-(2-{4-[4-ブromo-3-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]ピペリジン-1-イル}エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-オール

から選択される化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項8]

R^2 がp位に結合した臭素原子であり、Zが式(3-2-1)、式(3-3-1)または(3-4-1)で表される基であり、 Y^1 およ

び Y^2 がいずれも水素原子である請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項9] R^2 がp位に結合した臭素原子を表し、Zが式(3-2-1)、式(3-3-1)または(3-4-1)で表される基を表し、 Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子を表し、 R^1 が式(2)で表される基を表す請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

[請求項10] R^2 がp位に結合した臭素原子であり、Zが式(3-2-1)、式(3-4-1)または(3-4-2)で表される基であり、 Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子である請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項11] R^2 がp位に結合した臭素原子を表し、Zが式(3-2-1)、式(3-4-1)または(3-4-2)で表される基を表し、 Y^1 および Y^2 がいずれも水素原子を表し、 R^1 が式(2)で表される基を表す請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

[請求項12] 請求項1～請求項11のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項13] 請求項1～請求項11のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するセロトニン再取り込み阻害剤。

[請求項14] 請求項1～請求項11のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する抗うつ薬または抗不安薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063148

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D405/06(2006.01)i, A61K31/453(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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)

C07D405/06, A61K31/453, A61P25/22, A61P25/24, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/006231 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 24 January 2002 (24.01.2002), claims; pages 1 to 4; page 92, lines 22 to 23; page 93, lines 8 to 9 & US 2003/0191126 A1 & EP 1304324 A1 & DE 60130766 D	1-14
A	WO 2003/053928 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 03 July 2003 (03.07.2003), claims; pages 1 to 4; examples 1 to 6 & US 2005/0065140 A1 & EP 1466901 A1	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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 application or patent 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
26 October, 2010 (26.10.10)

Date of mailing of the international search report
09 November, 2010 (09.11.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063148

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-500773 A (Warner-Lambert Co.), 25 January 2000 (25.01.2000), claims; page 42; example 148 & WO 1997/023216 A1	1-14
P,A	WO 2009/099087 A1 (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 13 August 2009 (13.08.2009), claims; examples & US 2010/0113792 A	1-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D405/06(2006.01)i, A61K31/453(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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. C07D405/06, A61K31/453, A61P25/22, A61P25/24, A61P43/00

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2010年
日本国実用新案登録公報	1996-2010年
日本国登録実用新案公報	1994-2010年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY (STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

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 請求項の番号
A	WO 2002/006231 A1 (住友製薬株式会社) 2002.01.24, 請求の範囲, 第1頁-第4頁, 第92頁第22行-第23行, 第93頁第8行-第9行 & US 2003/0191126 A1 & EP 1304324 A1 & DE 60130766 D	1-14
A	WO 2003/053928 A1 (住友製薬株式会社) 2003.07.03, 請求の範囲, 第1頁-第4頁, 実施例1-6 & US 2005/0065140 A1 & EP 1466901 A1	1-14

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

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
「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
「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)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「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
「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
「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
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 10. 2010

国際調査報告の発送日

09. 11. 2010

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
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)

深谷 良範

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

3852

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 請求項の番号
A	JP 2000-500773 A (ワーナーランバート・カンパニー) 2000.01.25, 特許請求の範囲, 第42頁, 実施例148 & WO 1997/023216 A1	1-14
P, A	WO 2009/099087 A1 (大日本住友製薬株式会社) 2009.08.13, 請求の範囲, 実施例 & US 2010/0113792 A	1-14