(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4150161号
(P4150161)
(45)発行日　平成20年9月17日(2008.9.17)　(24)登録日　平成20年7月4日(2008.7.4)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 311/58 (2006.01)　C07D 311/58
C07D 405/12 (2006.01)　C07D 405/12

請求項の数 20　(全 45 頁)

(21)出願番号　特願2000-511761(P2000-511761)
(86)(22)出願日　平成10年9月9日(1998.9.9)
(65)公表番号　特表2001-516754(P2001-516754A)
(43)公表日　平成13年10月2日(2001.10.2)
(86)国際出願番号　PCT/SE1998/001603
(87)国際公開番号　WO1999/014212
(87)国際公開日　平成11年3月25日(1999.3.25)
審査請求日　平成15年1月10日(2003.1.10)
(31)優先権主張番号　9703377-3
(32)優先日　平成9年9月18日(1997.9.18)
(33)優先権主張国　スウェーデン(SE)

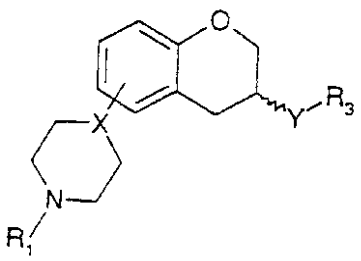
前置審査

(73)特許権者　391008951
アストラゼネカ・アクチエボラーグ
ＡＳＴＲＡＺＥＮＥＣＡ　ＡＫＴＩＥＢＯＬＡＧ
スウェーデン国エスエー－１５１　８５セーデルテイエ
(74)代理人　100091731
弁理士　高木　千嘉
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100105290
弁理士　三輪　昭次

最終頁に続く

(54)【発明の名称】置換されたクロマン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



(I)

［式中、
ＸはＮまたはＣＨであり；
ＹはＣＨ$_2$ＮＲ$_2$、ＮＲ$_2$ＣＯ、ＣＯＮＲ$_2$、ＮＲ$_2$ＳＯ$_2$またはＮＲ$_2$ＣＯＮＲ$_2$であり；
ここでＲ$_2$はＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；
Ｒ$_1$はＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルであり；
Ｒ$_3$はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルまたは（ＣＨ$_2$）$_n$－アリールであり；
ここでアリールはフェニルであるか、またはＮ、ＯおよびＳから選択される１または２個のヘテロ原子を含有する５－または６－員ヘテロ芳香族環であって、それらはＲ$_4$およ

び／またはR_5でモノ－またはジ－置換されることができ；
ここでR_4はH、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、ハロゲン、CN、CF_3、OH、C_1～C_6アルコキシ、NR_6R_7、OCF_3、SO_3CH_3、SO_3CF_3、$SO_2NR_6R_7$、フェニル、フェニル－C_1～C_6アルキル、フェノキシ、C_1～C_6アルキルフェニル、N、O、S、SOおよびSO_2から選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5－、6－または7－員複素環であって、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、フェニル－C_1～C_6アルキル、$(CH_2)_mOR_9$（ここでmは2～6であり、R_9はH、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキルまたはフェニル－C_1～C_6アルキルである）およびCOR_8から選択される基で置換されていてもよい複素環、N、OおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5－または6－員ヘテロ芳香族環であって、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキルおよびフェニル－C_1～C_6アルキルから選択される基で置換されていてもよいヘテロ芳香族環、またはCOR_8であり；
ここでR_6はH、C_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルであり；
R_7はH、C_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルであり；そして
R_8はC_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、CF_3、NR_6R_7、フェニル、N、OおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5－または6－員ヘテロ芳香族環、またはN、O、S、SOおよびSO_2から選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5－、6－または7－員複素環であり；
R_5はH、OH、CF_3、OCF_3、ハロゲン、C_1～C_6アルキルまたはC_1～C_6アルコキシであり；そして　nは0～4である］
を有する、遊離塩基形態での（R）－エナンチオマー、（S）－エナンチオマーもしくはラセミ体としての化合物またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】
YがNR_2COまたは$CONR_2$である請求項1記載の化合物。

【請求項3】
Xが窒素である請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】
R_1がHまたはC_1～C_6アルキルである請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】
R_3が$(CH_2)_n$－アリールである請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】
R_3が、R_4で置換されている$(CH_2)_n$－アリールであって、ここでR_4はN、OおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5－、6－または7－員複素環であって、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、フェニル－C_1～C_6アルキルおよび$(CH_2)_mOR_9$（ここでmは2～6であり、R_9はH、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキルまたはフェニル－C_1～C_6アルキルである）から選択される基で置換されていてもよい複素環、N、OおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5－または6－員ヘテロ芳香族環であって、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキルおよびフェニル－C_1～C_6アルキルから選択される基で置換されていてもよいヘテロ芳香族環、またはCOR_8である請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】
nが0である請求項5または6記載の化合物。

【請求項8】
R_8がNR_6R_7であるか、またはNおよびOから選択される2個のヘテロ原子を含有する5－、6－または7－員複素環である請求項6記載の化合物。

【請求項9】
Xが窒素であり、YがNR_2COである請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】
Xが窒素であり、YがNR_2COでありそしてR_4がモルホリノまたはCOR_8である請求項9記載の化合物。

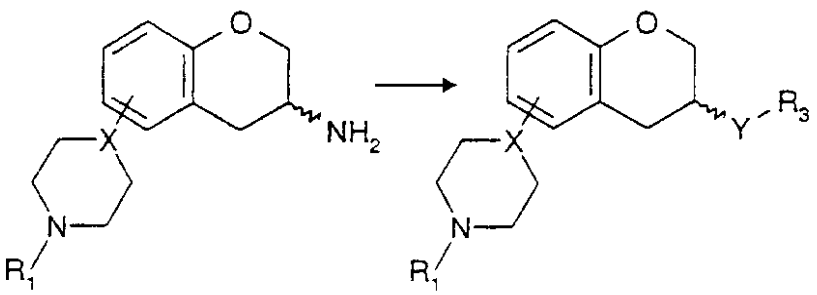
【請求項１１】
遊離塩基の形態である
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－モルホリノベンズアミド；
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－ピペリジノベンズアミド；
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－ブトキシベンズアミド；
（Ｓ）－Ｎ－［５－(４－メチルピペラジン－１－イル)－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－トリフルオロメチルベンズアミド;
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－Ｎ,Ｎ－ジエチルアミノベンズアミド；
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－トリフルオロメトキシベンズアミド；
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（４－ピペリドン－１－イル）ベンズアミド；または
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（ヘキサヒドロ－１,４－ジアゼピン－５－オン－１－イル）ベンズアミド
である化合物またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項１２】
遊離塩基の形態である（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ベンズアミドまたはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項１３】
遊離塩基の形態である（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ベンズアミドまたはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項１４】
請求項１記載の式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、R_1がC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルであり、ＹがＮR_2ＣＯであり、R_2が水素であり、そしてＸおよびR_3が請求項１記載の式（Ｉ）で定義したとおりである場合、
式（Ａ）の化合物を酸ハロゲン化物R_3－ＣＯＬg_1（ここでＬg_1は脱離基ハロゲンである）で、またはＮ,Ｎ’－カルボニルジイミダゾール、Ｎ,Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびジフェニルホスフィン酸クロリドからなる群より選択される活性化試薬と一緒にカルボン酸R_3－ＣＯＯＨを用いてアシル化することからなる前記製造方法。

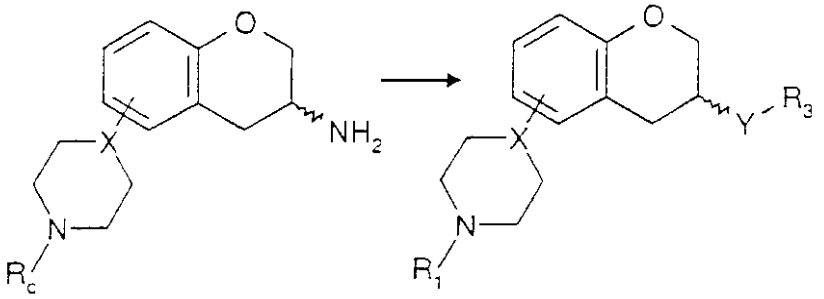
【化２】



(A) (I)

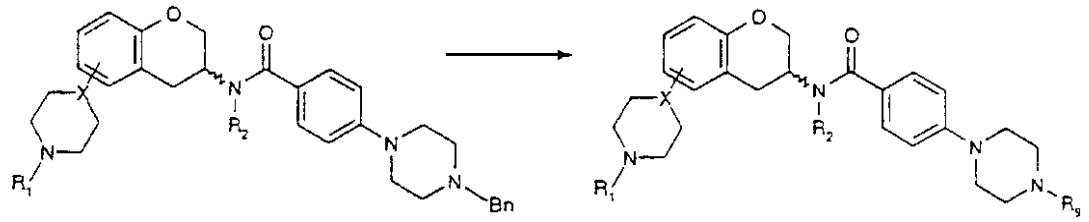
［式（Ａ）中、R_1およびＸは、前記で定義したとおりである。］

【請求項１５】
請求項１記載の式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、R_1が水素であり、ＹがＮR_2ＣＯであり、R_2が水素であり、そしてＸおよびR_3が請求項１記載の式（Ｉ）で定義したとおりである場合、
式（Ｂ）の化合物を酸ハロゲン化物R_3－ＣＯＬg_1（ここでLg_1は脱離基ハロゲンである)で、またはＮ,Ｎ’－カルボニルジイミダゾール、Ｎ,Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびジフェニルホスフィン酸クロリドからなる群より選択される活性化試薬と一緒にカルボン酸R_3－ＣＯＯＨを用いてアシル化し、次いでｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルである保護基R_cを除去することからなる前記製造方法。
【化３】



(B) (I)

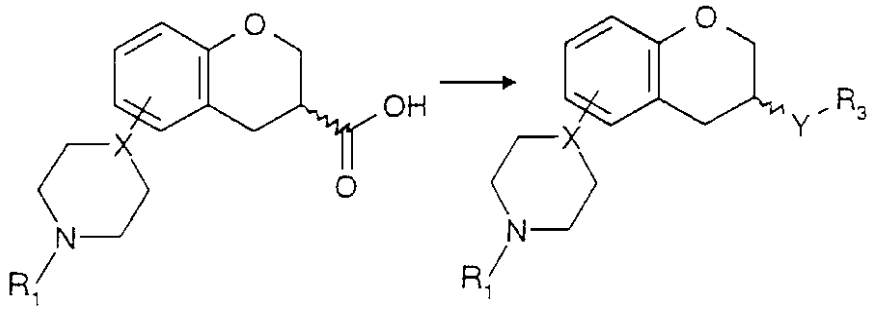
［式（Ｂ）中、R_CおよびＸは前記で定義したとおりである。］
【請求項１６】
請求項１記載の式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、R_1がC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルであり、ＸおよびR_2が請求項１記載の式（Ｉ）で定義したとおりである場合、
式Ｉａの化合物を脱ベンジル化し、次いでａ）水素化、ｂ）アルキル化、ｃ）アルキル化および保護基ベンジルの除去またはｄ）アシル化することからなる前記製造方法。
【化４】



(Ia) (I)

［式（Ｉａ）および式（Ｉ）中、R_1、ＸおよびR_2は前記で定義したとおりであり、Ｂｎはベンジル基であり、R_9はC_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、$(CH_2)_m$ＯＨ（ここでｍは２～６である）またはＣＯR_8（ここで、R_8は請求項１記載の式（Ｉ）で定義したとおりである）である。］
【請求項１７】
請求項１記載の式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、R_1がC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルであり、ＹがＣＯＮR_2であり、Ｘ、R_2およびR_3が請求項１記載の式（Ｉ）で定義したとおりである場合、
式（Ｃ）の化合物の酸ハロゲン化物、またはＮ,Ｎ’－カルボニルジイミダゾールおよびＮ,Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミドからなる群より選択される活性化試薬で活性化された活性化カルボン酸をアニリンまたはアミンＨＮR_2R_3と反応させることからなる前記製造方法。

【化５】



(C) (I)

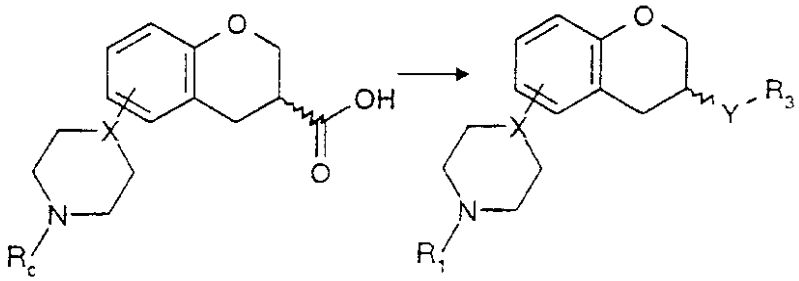
［式（Ｃ）中、R_1およびＸは前記で定義したとおりである。］

【請求項１８】

請求項１記載の式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、R_1が水素であり、ＹがＮR_2ＣＯであり、そしてＸ、R_2およびR_3が請求項１記載の式（Ｉ）で定義したとおりである場合、

式（Ｄ）の化合物の酸ハロゲン化物、またはＮ,Ｎ’－カルボニルジイミダゾールおよびＮ,Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミドからなる群より選択される活性化試薬で活性化された活性化カルボン酸をアニリンまたはアミンＨＮR_2R_3と反応させ、次いでｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルである保護基R_cを除去することからなる前記製造方法。

【化６】



(D) (I)

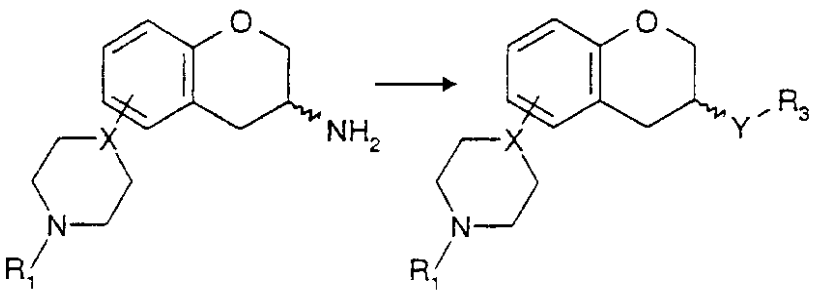
［式（Ｄ）中、R_cおよびＸは前記で定義したとおりである。］

【請求項１９】

請求項１記載の式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、R_1がC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルであり、ＹがNR_2CONR_2であり、R_2が水素であり、そしてＸおよびR_3が請求項１記載の式（Ｉ）で定義したとおりである場合、

式（Ａ）の化合物をカルボン酸R_3ＣＯＯＨの存在下でジフェニルホスホリルアジドと反応させることからなる前記製造方法。

【化７】



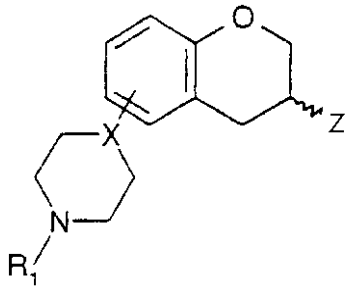
(A) (I)

［式（Ａ）中、R_1およびＸは前記で定義したとおりである。］

【請求項２０】

式

【化８】



（式中、ＸはＮまたはＣＨであり、ＺはR_1がC_3～C_6シクロアルキルであるとき、NH_2であり、R_1がC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルであるとき、ＣＯＯＨである）を有する化合物。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の分野】

本発明は遊離塩基形態での（Ｒ）－エナンチオマー、（Ｓ）－エナンチオマーもしくはラセミ体としての新規なピペリジル－またはピペラジニル置換ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン誘導体またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物、それらの製造方法、治療的に活性なそれらの化合物を含有する医薬組成物およびそれらの活性化合物の治療における使用に関する。

【０００２】

本発明の一つの目的は、治療用化合物、特にヒトを含む哺乳類においてｈ５－HT_{1B}－受容体（以前には５－$HT_{1D\beta}$－受容体と呼ばれていた）と定義された５－ヒドロキシトリプトアミン受容体のサブグループで選択的作用効果を有する化合物を提供することである。

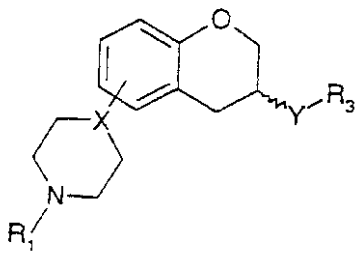
さらに、経口投与後に治療効果を有する化合物を提供することも本発明の目的である。

【０００３】

【発明の背景】

鬱病、不安症等のような種々の中枢神経系疾患は、神経伝達物質のノルアドレナリン（ＮＡ）および５－ヒドロキシトリプトアミン（５－ＨＴ）（これはまたセロトニンとしても知られている）の障害を伴うようである。鬱病の治療に最も頻繁に使用する薬剤は、これらの生理学的アゴニストのいずれか一方または双方の神経伝達を改善することにより作用するものと信じられている。５－ＨＴ神経伝達の強化は抑圧された気分および不安に主として影響を及ぼし、一方ノルアドレナリン神経伝達の強化は鬱病患者に起こる遅滞症状に影響を及ぼすものと思われる。本発明は５－ＨＴ神経伝達に作用を有する化合物に関する

。
【０００４】
セロトニンすなわち５－ＨＴの活性は、多くの種々のタイプの精神疾患に関係していると信じられている。例えば５－ＨＴ活性の増加は不安症に関連し、一方５－ＨＴ放出の減少は鬱病に関連してきたと信じられている。セロトニンはさらに、食事疾患、胃腸疾患、心臓血管調節疾患および性的障害のような多様な状態にも関係している。
【０００５】
５－ＨＴ受容体
５－ＨＴの種々の作用は、セロトニン作用性ニューロンが数種のホルモン例えばコルチゾール、プロラクチン、β－エンドルフィン、バソプレシン等の分泌を刺激するという事実に関係している可能性がある。これらのその他ホルモンのそれぞれの分泌は、特異的基準に基づいていくつかの種々の５－ＨＴ（セロトニン）受容体サブタイプにより調節されるようである。分子生物学的手法を用いて、今日までのところ、これらの受容体は５－ＨＴ$_1$、５－ＨＴ$_2$、５－ＨＴ$_3$、５－ＨＴ$_4$、５－ＨＴ$_5$、５－ＨＴ$_6$および５－ＨＴ$_7$として分類されており、その５－ＨＴ$_1$受容体はさらに５－ＨＴ$_{1A}$、５－ＨＴ$_{1B}$、５－ＨＴ$_{1D}$、５－ＨＴ$_{1E}$および５－ＨＴ$_{1F}$サブタイプに分けられている。各受容体サブタイプは種々のセロトニン機能に包含され、種々の性質を有する。
【０００６】
５－ＨＴ伝達の調節
５－ＨＴの放出は、５－ＨＴ受容体の２種の相異なるサブタイプによりフィードバック調節される。阻害性５－ＨＴ$_{1A}$自己受容体は縫線核の細胞体上に存在し、５－ＨＴによる刺激と同時に５－ＨＴニューロン中でインパルス伝播を減少させ、それにより神経末端に放出される５－ＨＴを減少させる。阻害性５－ＨＴ受容体の別のサブタイプは５－ＨＴ神経末端に存在し、そのｈ５－ＨＴ$_{1B}$受容体（げっ歯動物の場合にはｒ５－ＨＴ$_{1B}$受容体）は放出される５－ＨＴの量を調整することによりシナプスの５－ＨＴ濃度を調節する。このようにしてこれらの末端自己受容体のアンタゴニストは、神経インパルスにより放出される５－ＨＴの量を増加させるが、このことはインビトロおよびインビボ双方の実験で示されている。
【０００７】
したがって、末端ｈ５－ＨＴ$_{1B}$自己受容体のアンタゴニストの使用はシナプスの５－ＨＴ濃度を増加させ、５－ＨＴ系中で伝達を強化する。それ故にそれは鬱病用医薬として有用ならしめる抗鬱作用効果を生起させるのであろう。さらに、ｈ５－ＨＴ$_{1B}$受容体サブタイプのその他の局在もまた存在する。これらの後シナプス受容体の大部分は、その他の神経細胞系の神経末端に存在していると思われる（いわゆる異種受容体）。ｈ５－ＨＴ$_{1B}$受容体は阻害応答を媒介するので、この受容体サブタイプのアンタゴニストはまた５－ＨＴよりもその他の神経伝達物質の放出を増加させることもある。
よく知られかつ認識された諸薬理試験によれば、ｈ５－ＨＴ$_{1B}$活性を有する化合物は完全アゴニスト、部分アゴニストおよびアンタゴニストに分けられる。
【０００８】
【本発明の開示】
本発明の目的は、ｈ５－ＨＴ$_{1B}$受容体において選択的作用好ましくはアンタゴニスト性質並びに良好なバイオアベイラビリティーを有する化合物を提供することである。例えば５－ＨＴ$_{1A}$、５－ＨＴ$_{2A}$、Ｄ$_1$、Ｄ$_{2A}$、Ｄ$_3$、α$_1$およびα$_2$受容体から選択される他の受容体での作用は従来調査されている。
【０００９】
したがって、本発明はｈ５－ＨＴ$_{1B}$受容体で選択性の高い作用を有し、しかもまた経口投与後に十分なバイオアベイラビリティーを示す式Ｉ
【化９】



(I)

［式中、
ＸはＮまたはＣＨであり；
ＹはＮＲ$_2$ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＮＲ$_2$、ＮＲ$_2$ＣＯ、ＣＯＮＲ$_2$、ＮＲ$_2$ＳＯ$_2$またはＮＲ$_2$ＣＯＮＲ$_2$であり；
ここでＲ$_2$はＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり；
Ｒ$_1$はＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルであり；
Ｒ$_3$はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルまたは（ＣＨ$_2$）$_n$－アリールであり；
ここでアリールはフェニルであるか、またはＮ、ＯおよびＳから選択される１または２個のヘテロ原子を含有するヘテロ芳香族環であって、それらはＲ$_4$および／またはＲ$_5$でモノ－またはジ－置換されることができ；
ここでＲ$_4$はＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、ハロゲン、ＣＮ、ＣＦ$_3$、ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、ＮＲ$_6$Ｒ$_7$、ＯＣＦ$_3$、ＳＯ$_3$ＣＨ$_3$、ＳＯ$_3$ＣＦ$_3$、ＳＯ$_2$ＮＲ$_6$Ｒ$_7$、フェニル、フェニル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、フェノキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルフェニル、Ｎ、Ｏ、Ｓ、ＳＯおよびＳＯ$_2$から選択される１または２個のヘテロ原子を含有する場合により置換された複素環｛ここでその置換基はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、フェニル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＲ$_9$（ここでｍは２～６であり、Ｒ$_9$はＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルまたはフェニル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）およびＣＯＲ$_8$から選択される｝、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１または２個のヘテロ原子を含有する場合により置換されたヘテロ芳香族環｛ここでその置換基はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルおよびフェニル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択される｝またはＣＯＲ$_8$であり；
ここでＲ$_6$はＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルであり；
Ｒ$_7$はＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルであり；そして
Ｒ$_8$はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、ＣＦ$_3$、ＮＲ$_6$Ｒ$_7$、フェニル、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１または２個のヘテロ原子を含有するヘテロ芳香族環、またはＮ、Ｏ、Ｓ、ＳＯおよびＳＯ$_2$から選択される１または２個のヘテロ原子を含有する複素環であり；
Ｒ$_5$はＨ、ＯＨ、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシであり；そして
ｎは０～４である］
を有する、遊離塩基形態での（Ｒ）－エナンチオマー、（Ｓ）－エナンチオマーもしくはラセミ体としての化合物またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を提供することである。

【００１０】
ここでＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルは直鎖または分枝鎖であってよい。Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルとしてはメチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｉ－ペンチル、ｔ－ペンチル、ネオ－ペンチル、ｎ－ヘキシルまたはｉ－ヘキシルを挙げることができる。

【００１１】
ここでＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシは直鎖または分枝鎖であってよい。Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシとしてはメトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｉ－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ｎ－ペンチルオキシ、ｉ－ペンチルオキシ、ｔ－ペンチ

ルオキシ、ネオ－ペンチルオキシ、ｎ－ヘキシルオキシまたはｉ－ヘキシルオキシを挙げることができる。

【００１２】

ここでC_3～C_6シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、好ましくはシクロヘキシルを挙げることができる。

ここでハロゲンはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードであることができる。

【００１３】

ここでＮ、ＯおよびＳから選択される１または２個のヘテロ原子を含有するヘテロ芳香族環は５－または６－員ヘテロ芳香族環であるのが好ましい。その例としてはフリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、チアゾリルまたはチエニルを挙げることができる。このヘテロ芳香族環は置換されていてもよいしまたは非置換であってもよい。

【００１４】

ここでＮ、Ｏ、Ｓ、ＳＯおよびSO_2から選択される１または２個のヘテロ原子を含有する複素環は場合により１個のカルボニル官能を有し、５－、６－または７－員複素環であるのが好ましい。その例としてはイミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル、ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、好ましくはピペリジノ、１－ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノおよび４－ピペリドン－１－イルを挙げることができる。

【００１５】

本発明の好ましい態様は、式ＩにおいてＹがＮＨＣＯまたはＣＯＮＨである化合物、すなわちアミドに関する。これらの化合物のうち、R_3が非置換フェニル、またはモノ－もしくはジ－置換されたフェニル特にオルト－、メタ－またはパラ－置換されたフェニルである化合物並びに特に置換基R_4がフェニル、フェニル－C_1～C_6アルキル、シクロヘキシル、ピペリジノ、１－ピペラジニル、モルホリノ、CF_3、４－ピペリドン－１－イル、ｎ－ブトキシまたはCOR_8（ここでR_8はフェニル、シクロヘキシル、４－ピペリドン－１－イル、１－ピペラジニル、モルホリノ、CF_3、ピペリジノまたはNR_6R_7である）であるこれらの化合物が好ましい。

【００１６】

<u>置換基の組み合わせの例</u>

Ｘが Ｎ、Ｙが$CONR_2$、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3が（CH_2）$_2$－フェニル、R_4がピペリジノ、R_5がＨである；

Ｘが Ｎ、ＹがNR_2CO、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3が（CH_2）$_2$－フェニル、R_4がフェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル、R_5がＨである；

Ｘが Ｎ、ＹがNR_2CO、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がピペリジノ、R_5がＨである；

Ｘが Ｎ、Ｙが$CONR_2$、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がヒドロキシエチル－ピペラジニル、R_5がＨである；

【００１７】

Ｘが ＣＨ、Ｙが$CONR_2$、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がCH_2－フェニル、R_4がフェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル、R_5がＨである；

Ｘが ＣＨ、ＹがNR_2CO、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がピペリジノ、R_5がＨである；

Ｘが Ｎ、ＹがNR_2CO、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3が（CH_2）$_2$－フェニルである；

Ｘが ＣＨ、Ｙが$CONR_2$、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がCH_2－フェニルである；

Ｘが Ｎ、ＹがNR_2CO、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がCH_2－

フェニル、R_4がフェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル、R_5がＨである；
【００１８】
ＸがＣＨ、ＹがＮR_2ＣＯ、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がモルホリノ、R_5がＨである；
ＸがＣＨ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がモルホリノ、R_5がＨである；
ＸがＣＨ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がピペリジノ、R_5がＨである；
ＸがＮ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がCH_2－フェニル、R_4がモルホリノ、R_5がＨである；
ＸがＮ、ＹがＮR_2ＣＯ、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がCH_2－フェニル、R_4がモルホリノ、R_5がＨである；
【００１９】
ＸがＣＨ、ＹがＮR_2ＣＯ、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3が（CH_2）$_2$－フェニル、R_4がピペリジノ、R_5がＨである；
ＸがＮ、ＹがＮR_2ＣＯ、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がヒドロキシエチル－ピペラジニル、R_5がＨである；
ＸがＣＨ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニルである；
ＸがＮ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がモルホリノ、R_5がＨである；
ＸがＮ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がピペリジノ、R_5がＨである；
【００２０】
ＸがＮ、ＹがＮR_2ＣＯ、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がベンジルオキシエチル－ピペラジニル、R_5がＨである；
ＸがＣＨ、ＹがＮR_2ＣＯ、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3が（CH_2）－フェニルである；
ＸがＣＨ、ＹがＮR_2ＣＯ、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がフェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル、R_5がＨである；
ＸがＮ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3が（CH_2）$_2$－フェニルである；
ＸがＮ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がCH_2－フェニル、R_4がピペリジノ、R_5がＨである；
【００２１】
ＸがＮ、ＹがＮR_2ＣＯ、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3が（CH_2）$_2$－フェニル、R_4がピペリジノ、R_5がＨである；
ＸがＮ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がフェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル、R_5がＨである；
ＸがＮ、ＹがＮR_2ＣＯ、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がモルホリノ、R_5がＨである；
ＸがＣＨ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がCH_2－フェニル、R_4がピペリジノ、R_5がＨである；
ＸがＮ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がCH_2－フェニルである；
【００２２】
ＸがＮ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3が（CH_2）$_2$－フェニル、R_4がモルホリノ、R_5がＨである；
ＸがＮ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がベンジルオキシエチル－ピペラジニル、R_5がＨである；

XがN、Yが$CONR_2$、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がフェニル、R_4がCOR_8、R_8がモルホリノである；
XがCH、Y がNR_2CO、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がCH_2－フェニル、R_4がフェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル、R_5がHである；
XがCH、Y がNR_2CO、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3が$(CH_2)_2$－フェニル、R_4がモルホリノ、R_5がHである；

【００２３】

XがN、Yが$CONR_2$、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3が$(CH_2)_2$－フェニル、R_4がフェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル、R_5がHである；
XがN、Y がNR_2CO、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がフェニル、R_4がフェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル、R_5がHである；
XがCH、Y がNR_2CO、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がCH_2－フェニル、R_4がピペリジノ、R_5がHである；
XがCH、Y がNR_2CO、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がCH_2－フェニル、R_4がCOR_8、R_8がNR_6R_7、$R_6R_7CH_3$、C_2H_5またはC_3H_7である；

【００２４】

XがCH、Yが$CONR_2$、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がフェニル、R_4がフェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル、R_5がHである；
XがCH、Yが$CONR_2$、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3が$(CH_2)_2$－フェニル、R_4がモルホリノ、R_5がHである；
XがCH、Y がNR_2CO、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3が$(CH_2)_2$－フェニルである；
XがCH、Y がNR_2CO、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3が$(CH_2)_2$－フェニル、R_4がフェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル、R_5がHである；

【００２５】

XがCH、Y がNR_2CO、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がCH_2－フェニル、R_4がモルホリノ、R_5がHである；
XがN、Y がNR_2CO、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がフェニル、R_4がCOR_8、R_8がモルホリノである；
XがCH、Yが$CONR_2$、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3が$(CH_2)_2$－フェニルである；
XがCH、Yが$CONR_2$、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3が$(CH_2)_2$－フェニル、R_4がフェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル、R_5がHである；
XがCH、Yが$CONR_2$、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がCH_2－フェニル、R_4がモルホリノ、R_5がHである；

【００２６】

XがN、Yが$CONR_2$、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がフェニル、R_4がピペラジニル、R_5がHである；
XがCH、Y がNR_2CO、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がフェニルである；
XがN、Y がNR_2CO、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がフェニルである；
XがN、Y がNR_2CO、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がCH_2－フェニル、R_4がピペリジノ、R_5がHである；
XがN、Yが$CONR_2$、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3がCH_2－フェニル、R_4がフェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル、R_5がHである；

【００２７】

XがCH、Yが$CONR_2$、R_1がH、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がH、R_3が（C

$H_2)_2$－フェニル、R_4がピペリジノ、R_5がＨである；
ＸがＮ、ＹがＮR_2ＣＯ、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3が（CH_2
$)_2$－フェニル、R_4がモルホリノ、R_5がＨである；
ＸがＮ、ＹがＮR_2ＣＯ、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がピペラジニル、R_5がＨである；
ＸがＮ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニル、R_4がCOR_8、R_8がシクロヘキシルである；
ＸがＮ、ＹがＣＯＮR_2、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がフェニルである；
ＸがＮ、ＹがＮR_2ＣＯ、R_1がＨ、CH_3、C_2H_5またはC_3H_7、R_2がＨ、R_3がCH_2－フェニルである。

【００２８】

好ましい化合物は下記のとおりである。
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－モルホリノベンズアミド；
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－ピペリジノベンズアミド；
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－ブトキシベンズアミド；
（Ｓ）－Ｎ－［５－(４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－トリフルオロメチルベンズアミド;
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－Ｎ,Ｎ－ジエチルアミノベンズアミド；

【００２９】

（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－トリフルオロメトキシベンズアミド；
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（４－ピペリドン－１－イル）ベンズアミド；
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（ヘキサヒドロ－１,４－ジアゼピン－５－オン－１－イル）ベンズアミド；および
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ベンズアミド。

【００３０】

本発明化合物は遊離塩基形態でのラセミ体または（Ｒ）－エナンチオマーもしくは（Ｓ）－エナンチオマー、それらの医薬的に許容し得る塩または溶媒和物で存在する。（Ｓ）－エナンチオマー形態の化合物がより好ましいものである。

【００３１】

本発明化合物の無毒性の医薬的に許容し得る酸付加塩を形成するには有機酸および無機酸の両酸を用いることができる。具体的な酸の例としては硫酸、硝酸、リン酸、シュウ酸、塩酸、ギ酸、臭化水素酸、クエン酸、酢酸、乳酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、パルモン酸、エタンジスルホン酸、スルファミン酸、コハク酸、プロピオン酸、グリコール酸、リンゴ酸、グルコン酸、ピルビン酸、フェニル酢酸、４－アミノ安息香酸、アントラニル酸、サリチル酸、４－アミノサリチル酸、４－ヒドロキシ安息香酸、３,４－ジヒドロキシ安息香酸、３,５－ジヒドロキシ安息香酸、３－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、スルファニル酸、ナフタレンスルホン酸、アスコルビン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸を挙げることができる。これらの塩は本技術分野で知られた方法で容易に製造さ

れる。
本発明化合物の好ましい溶媒和物は水和物である。
【００３２】
製剤
第２の特徴において、本発明は、場合により希釈剤、賦形剤または不活性担体とともに、活性成分としての治療的に有効な量の、遊離塩基形態でのエナンチオマーまたはラセミ体としての式Ｉの化合物またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を含有する製剤を提供する。
【００３３】
本発明によれば、本発明化合物は通常、製薬的に許容し得る剤形中に遊離塩基または医薬的に許容し得る無毒性酸付加塩例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、乳酸塩、酢酸塩、リン酸塩、硫酸塩、スルファミン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩等のいずれかとしての活性成分を含有する製剤の形態で経口的に、直腸に、または注射により投与される。剤形は固形、半固形または液体の製剤であることができる。通常、活性物質は製剤重量の０．１～９９重量％からなる。さらに詳しく云えば、活性物質は注射用製剤の場合には０．５～２０重量％、経口投与用に適当な製剤の場合には０．２～５０重量％である。
【００３４】
経口用として投与量単位の形態で本発明化合物を含有する製剤を調製するには、選択した化合物を固形賦形剤例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン例えば馬鈴薯デンプン、コーンスターチもしくはアミロペクチン、セルロース誘導体、結合剤例えばゼラチンもしくはポリビニルピロリドン、および潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィン等と混合し、次いで圧縮して錠剤にすることができる。コーティング錠剤が必要とされる場合には、前記のように製造したコアを、例えばアラビアゴム、ゼラチン、タルク、二酸化チタン等を含有していてもよい濃縮糖溶液で被覆する。あるいはまた、錠剤を易揮発性有機溶媒または有機溶媒混合物中に溶解される、当業者に知られた重合体で被覆することができる。相異なる活性物質または相異なる量の活性化合物を含有する各錠剤を容易に区別するためにこれらのコーティングに染料を加えてもよい。
【００３５】
ソフトゼラチンカプセル剤を調製するには、活性物質を例えば植物油またはポリエチレングリコールと混合することができる。ハードゼラチンカプセル剤は錠剤用の前記賦形剤のいずれか、例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン（例えば馬鈴薯デンプン、コーンスターチまたはアミロペクチン）、セルロース誘導体またはゼラチンを用いて、活性物質の顆粒を含有することができる。また、薬物の液体または半固形をハードゼラチンカプセル剤中に充填させることもできる。
【００３６】
直腸用の投与量単位は溶液または懸濁液であることができるか、または中性脂肪塩基との混合物で活性物質を含有する坐剤、または植物油もしくはパラフィン油との混合物で活性物質を含有するゼラチン直腸カプセル剤の形態で調製され得る。経口用液体製剤はシロップ剤または懸濁液の形態であることができ、例えば本明細書中に記載の活性物質約０．１～約２０重量％を含有し、残りは糖並びにエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物である溶液である。場合により、このような液体製剤は着色剤、香味剤、サッカリンおよび濃化剤としてのカルボキシメチル－セルロースまたは当業者に知られた他の賦形剤を含有してもよい。
【００３７】
注射による非経口用溶液は、好ましくは約０．１～約１０重量％の濃度の活性物質の医薬的に許容し得る水溶性塩の水溶液として調製され得る。これらの溶液はまた安定化剤および／または緩衝剤を含有し、種々の投与量単位のアンプルとして提供されるのが好都合である。
【００３８】

ヒトの治療処置に適当な本発明化合物の１日当たりの投与量は、経口投与では体重１kg当たり約０．０１～１００mgであり、非経口投与では体重１kg当たり０．００１～１００mgである。

【００３９】

本発明化合物は５－ＨＴ再摂取阻害剤例えばフルオキセチン、パロキセチン、シタロプラム、クロミプラミン、セルトラリン、アラプロクレートまたはフルボキサミン、好ましくはパロキセチンまたはシタロプラムと組み合わせて使用できる。別の可能な組み合わせは、本発明化合物をモノアミンオキシダーゼ阻害剤例えばモクロベミド、トラニルシプラミン、ブロファロミドまたはフェネルジン、好ましくはモクロベミドまたはフェネルジンと一緒に使用することである。さらに別の可能な組み合わせは、５－HT_{1A}アンタゴニスト例えばWO 96／33710に開示された化合物、好ましくは（Ｒ）－５－カルバモイル－３－（Ｎ,Ｎ－ジシクロブチルアミノ）－８－フルオロ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピランと一緒にした本発明化合物である。

【００４０】

医療および医薬用途

さらに別の特徴において、本発明はｈ５－HT_{1B}アンタゴニスト、部分アゴニストまたは完全アゴニスト、好ましくはアンタゴニストとしての式Ｉの化合物の治療での使用並びに５－ヒドロキシトリプトアミン媒介疾患の治療での使用を提供する。このような疾患の例としては、ＣＮＳの疾患例えば気分障害（鬱病、主要な鬱性症状、気分変調、季節性感情障害、二極性疾患の鬱相）、不安障害（強迫疾患、広場恐怖症、社会恐怖症、特異的恐怖症を伴うかまたは伴わないパニック疾患、全身化された不安疾患、外傷後のストレス疾患）、人格障害（インパルス調節の疾患、抜毛癖）、肥満症、食欲不振、過食症、月経前症候群、性機能不全、アルコール症、タバコ乱用、自閉症、注意力不足、注意欠陥障害、偏頭痛、記憶障害（年齢に関連の記憶不全、老年前および老年の痴呆症）、異常攻撃、精神分裂病、内分泌疾患（例えば過プロラクチン血症）、卒中、ジスキネジー、パーキンソン病、体温調節障害、疼痛および高血圧がある。ヒドロキシトリプトアミン媒介疾患のその他の例としては、尿失禁、血管痙攣および腫瘍（例えば肺ガン）の増殖抑制がある。

【００４１】

製造方法

本発明はまた式Ｉの化合物の製造方法にも関する。この方法についての以下の記載中、適切な場合には、有機合成の当業者ならば容易に理解するであろう方法で適当な保護基を種々の反応成分または中間体に加え、次いでその後にそれらから除去する。このような保護基を用いる慣用の方法並びに適当な保護基の例は例えば“Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, Wiley-Interscience, New York, 1991に記載されている。

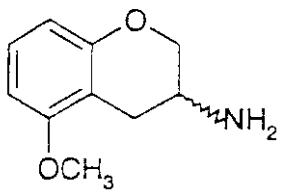
【００４２】

中間体の製造方法

１．ＹがＮR_2ＣＯであり、そしてＸがＮである場合

（ｉ） 式IIIの化合物を得るために、Thorberg S-O.; Hall H.; Åkesson C.; Svensson K.; Nilsson J.L.G. Acta Pharm. Suec. 1987, 24(4), 169-182にラセミ体としてまたは特許出願WO 93／07135にエナンチオマーとして記載されている式II

【化１０】



(II)

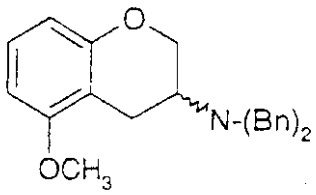
の化合物のベンジル化を、適当なベンジル化剤、例えばベンジルブロミドもしくはベンジルクロリドのようなベンジルハライドまたは例えばベンジルメシレートもしくはベンジルトシレートのような活性化されたアルコールとの反応により遂行する。この反応は適当な

溶媒例えばN,N－ジメチルホルムアミド、アセトンまたはアセトニトリル中で、適当な塩基例えばＮａＯＨ、ＮａＨＣＯ$_3$、K_2CO_3またはトリエチルアミンのようなトリアルキルアミンとともに化合物IIの塩または塩基を用いて＋２０℃～＋１５０℃の温度で遂行することができる。適当な触媒例えばヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウムの存在は、反応速度を増加させることができる。

【００４３】

(ii) 式IVの化合物を得るために、式III

【化１１】



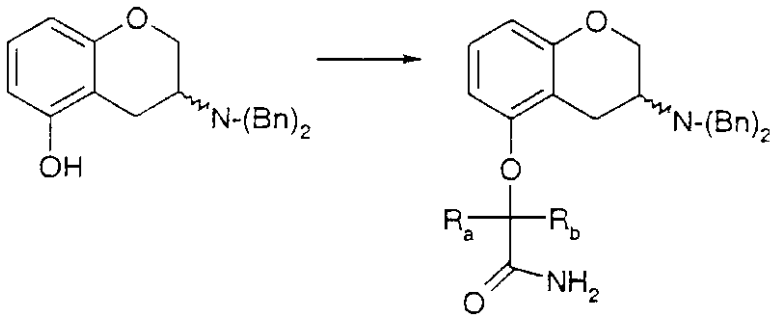
(III)

の化合物の脱メチル化を、この化合物を適当な溶媒中で例えばＨＢｒ、ＨＩ、ＨＢｒ／CH_3COOH、BBr_3、$AlCl_3$、ピリジン－ＨＣｌの水溶液のような酸性試薬または例えば$CH_3C_6H_4S^-$もしくは$C_2H_5S^-$のような塩基性求核試薬で処理することにより遂行する。適当な溶媒はメチレンクロリドまたはクロロホルムであり、その反応は－７８℃～＋６０℃で行うことができる。

【００４４】

(iii) 式IVの化合物の式Vの化合物への変換

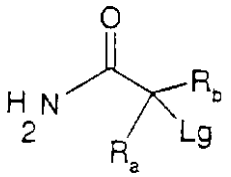
【化１２】



(IV) (V)

は、式VI

【化１３】



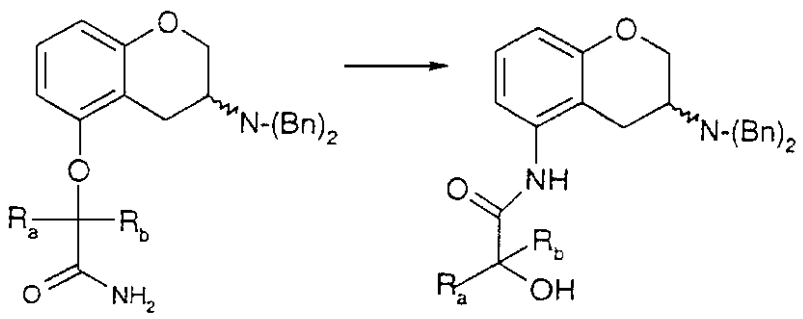
(VI)

（式中、Ｌｇは脱離基例えば塩素、臭素もしくはヨウ素のようなハロゲンまたは例えばｐ－トルエンスルホニルオキシ基のようなアルカン－またはアレンスルホニルオキシ基を意味し、R_aおよびR_bは水素または低級アルキル基例えばメチルである）の化合物との反応により遂行する。その方法は例えばK_2CO_3、Na_2CO_3、ＫＯＨ、ＮａＯＨ、ＢｕＬｉまたはＮａＨのような塩基との反応により得られた式IVの化合物の塩を用いて行うことができる。その反応は適当な溶媒例えばジオキサン、N,N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼンまたは石油エーテルのような非プロトン性溶媒中で行うことができ、その反応は＋２０℃～＋１５０℃でなされ得る。

【００４５】

(iv) 式Vの化合物の式VIIの化合物への転位

【化１４】



(V) (VII)

は、適当な溶媒例えばＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジオキサン、１,１,３,３－テトラメチル尿素、テトラヒドロフランまたはヘキサメチルリン酸トリアミドのような非プロトン性溶媒中で、適当な塩基例えばK_2CO_3、ＫＯＨ、カリウムtert－ブトキシドまたはＮａＨを用いて、＋２０℃～＋１５０℃で遂行する。溶媒中における適当な濃度の共溶媒、例えば１,３－ジメチル－３,４,５,６－テトラヒドロ－２（１Ｈ）－ピリミドンまたはヘキサメチルリン酸トリアミドの存在は、反応速度を増加させることができる。

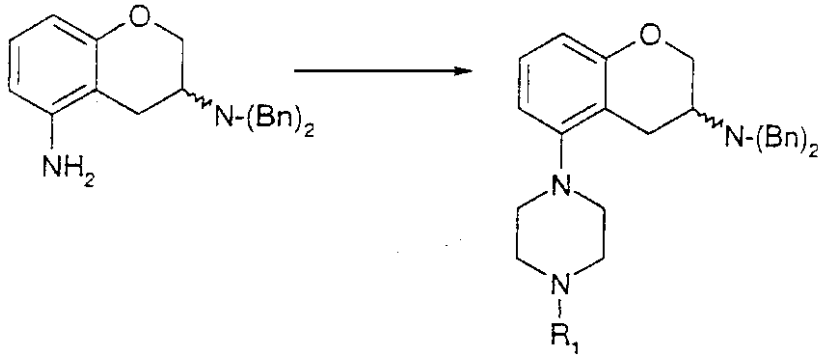
【００４６】

(ｖ) 式VIIの化合物の式VIIIの化合物への加水分解は、適当な溶媒例えばH_2O、エタノール、メタノールまたはそれらの混合物中でH_2SO_4、ＨＣｌまたはＨＢｒのような酸を用いる酸性条件下で＋２０℃～＋１００℃において遂行するか、または適当な溶媒例えばH_2O、エタノール、メタノールまたはそれらの混合物中でＮａＯＨまたはＫＯＨのような塩基を用いる塩基性条件下で＋２０℃～＋１００℃において遂行する。

【００４７】

(vi) 式VIIIの化合物の式IXの化合物への変換

【化１５】



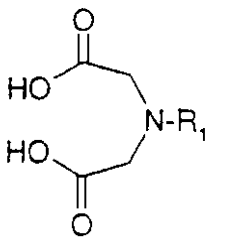
(VIII) (IX)

は、下記のａ）またはｂ）のようにして遂行する。

【００４８】

ａ）式Ｘ

【化１６】



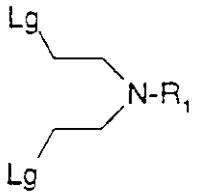
(X)

（式中、R_1はC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルである）の化合物との反応。この方法は適当な溶媒例えばテトラヒドロフランまたはＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミドのような非プロトン性／無水溶媒中で、例えばＮ,Ｎ′－カルボニルジイミダゾールのような結合試薬の存在下で行うことができ、その反応は＋２０℃～＋１３０℃において実施され得る。この反応の後にそのイミドを適当な溶媒例えばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン中で＋２０℃～還流温度において適当な還元剤例えば$LiAlH_4$で還元する。または

【００４９】

ｂ）式XI

【化１７】



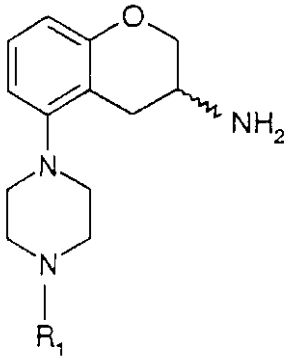
(XI)

（式中、Ｌｇは脱離基例えば塩素、臭素もしくはヨウ素のようなハロゲンまたは例えばｐ－トルエンスルホニルオキシ基のようなアルカン－またはアレンスルホニルオキシ基を意味し、そしてR_1は水素、C_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルである）の化合物との反応。この方法は適当な溶媒例えばエタノール、ブタノール、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリルまたは水とアセトニトリルとの混合物中で、適当な塩基例えばK_2CO_3、ＮａＨＣＯ$_3$またはＫＯＨを用いて行うことができ、その反応は＋２０℃～＋１５０℃において実施され得る。

【００５０】

(vii) 式IXの化合物の式XII

【化１８】



(XII)

（式中、R_1はC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルである）の化合物への変換は、

【００５１】

ａ）＋２０℃～＋１２０℃の反応温度において適当な溶媒例えば酢酸またはエタノール中で、パラジウム、白金、ロジウムまたはニッケルを含有する触媒を用いて水素化することにより、または

ｂ）＋２０℃～還流温度の反応温度でメタノールのような適当な溶媒中、ギ酸アンモニウムおよびＰｄ／Ｃの存在下で脱ベンジル化することにより遂行され得る。

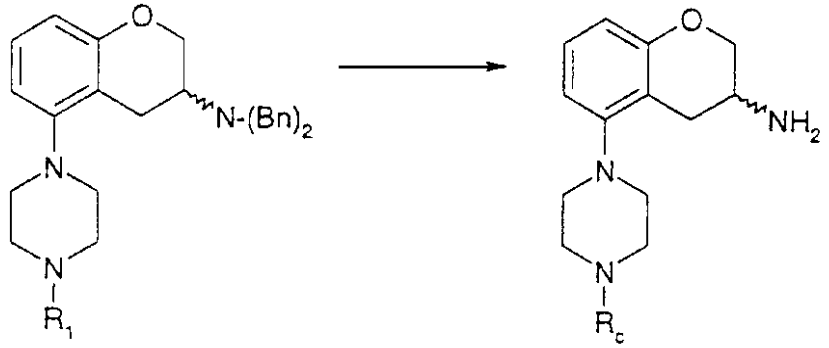
【００５２】

(viii) 式IX（ここでR_1は水素である）の化合物の式XIII（ここでR_cは適当な保護基である）の化合物への変換は、

ａ）＋２０℃～＋１２０℃の反応温度において適当な溶媒例えば酢酸またはエタノール中で、パラジウム、白金、ロジウムまたはニッケル含有触媒を用いて水素化することにより、または

ｂ）＋２０℃～還流温度の反応温度でメタノールのような適当な溶媒中、ギ酸アンモニウムおよびＰｄ／Ｃの存在下で脱ベンジル化することにより遂行する。

【化１９】



(IX) (XIII)

【００５３】

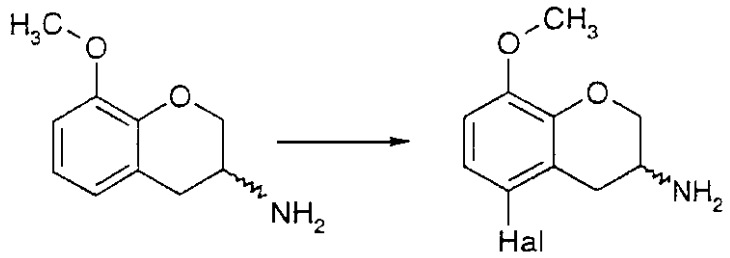
上記反応の後に、適当な溶媒例えばメチレンクロリドまたはクロロホルム中で適当な塩基例えばトリエチルアミンまたはK_2CO_3とともに適当な保護試薬例えばジ－tert－ブチルジカルボネートを用いて、－２０℃～＋６０℃の温度でピペラジン環を保護して、式XIIIの化合物を得る。

【００５４】

２．ＹがＮＲ$_2$ＣＯであり、そしてＸがＣＨである場合

（ｉ） 式XVの化合物を得るために、ラセミ体(Thorberg S-O.; Hall H.; Åkesson C.; Svensson K.; Nilsson J.L.G. Acta Pharm. Suec. 1987, 24(4), 169-182に記載された）としての、またはエナンチオマーとしての式XIVの化合物のハロゲン化を、例えばＢｒ$_2$、Ｃｌ$_2$、Ｉ$_2$、ＩＣｌまたはＳＯ$_2$Ｃｌ$_2$のような適当なハロゲン化剤を用いて、芳香族求電子置換により遂行する。この反応は適当な溶媒例えば酢酸、ＨＣｌ／エタノールまたは水中で、適当な塩基例えば酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩を用いるかまたは用いずに、化合物XIVの塩または塩基を用いて－２０℃～室温の反応温度で遂行することができる。

【化２０】

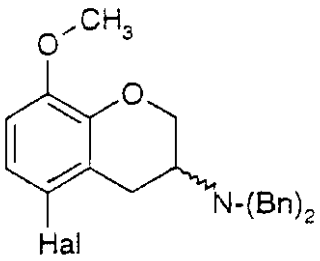


(XIV) (XV)

【００５５】

(ii) 式XVI

【化２１】



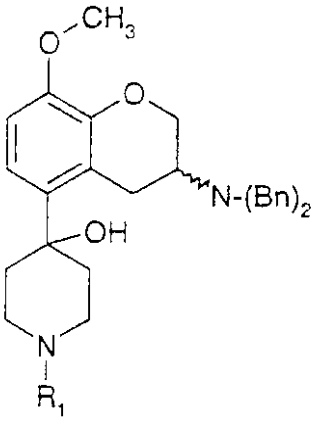
(XVI)

の化合物を得るために、ラセミ体またはエナンチオマーのいずれかとしての式XVの化合物のベンジル化を、適当なベンジル化剤例えばベンジルブロミドもしくはベンジルクロリドのようなベンジルハライドとの反応により遂行する。この反応は適当な溶媒例えばＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトンまたはアセトニトリル中で、適当な塩基例えばトリエチルアミン、ＮａＯＨ、$NaHCO_3$またはK_2CO_3とともに化合物XVの塩または塩基を用いて＋２０℃～＋１５０℃で遂行することができる。適当な触媒例えばヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウムのようなアルカリ金属ハライドの存在は、反応速度を増加させることができる。

【００５６】

(iii)　式XVIの化合物の式XVII

【化２２】



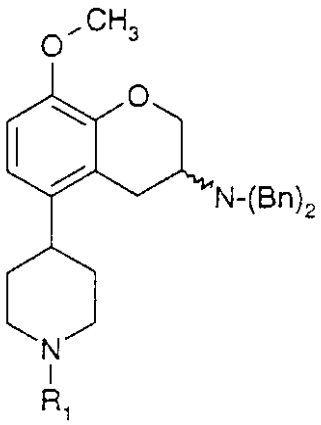
(XVII)

（ここでR_1はC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルである）の化合物への変換を、適当な無水溶媒例えばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル中で、適当なアルキルリチウムまたは金属例えばブチルリチウム、リチウムもしくはマグネシウム片を用いて、金属－ハロゲン交換により遂行し、次いで適当なピペリドン例えばＮ－メチル－４－ピペリドンで処理し、その後適当に後処理する。この反応は－７８℃～室温の反応温度で行うことができる。

【００５７】

(iv)　式XVIIの化合物を、適当な溶媒例えばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル中で適当な還元剤例えば水素化ホウ素ナトリウムおよびプロトン化剤例えばCF_3COOH、CF_3SO_3HまたはＨＣＯＯＨで処理することにより還元して式XVIII

【化２３】



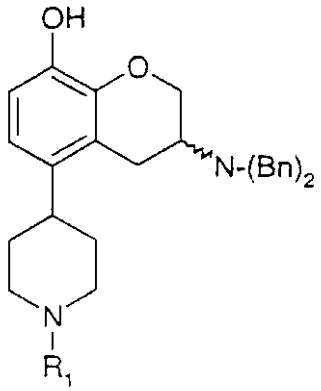
(XVIII)

の化合物を得る。この反応は０℃～還流温度の反応温度で行うことができる。

【００５８】

(ｖ) 式XIX

【化２４】



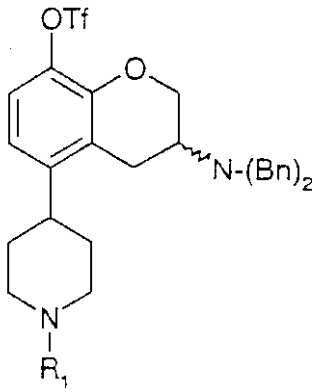
(XIX)

の化合物を得るために、式XVIIIの化合物の脱メチル化を、その化合物を適当な溶媒中において水性のＨＢｒ、ＨＩ、ＨＢｒ／酢酸、BBr_3、$AlCl_3$、ピリジン－ＨＣｌのような酸性試薬または$C_2H_5S^-$もしくは$CH_3C_6H_4S^-$のような塩基性求核試薬で処理することにより遂行する。適当な溶媒はメチレンクロリドまたはクロロホルムであり、その反応は－７８℃～＋６０℃で行うことができる。

【００５９】

(vi) 式XIXの化合物の式XX

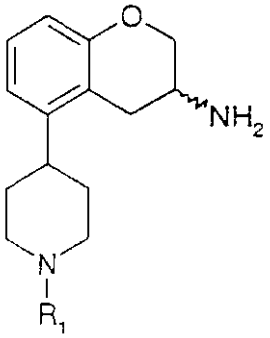
【化２５】



(XX)

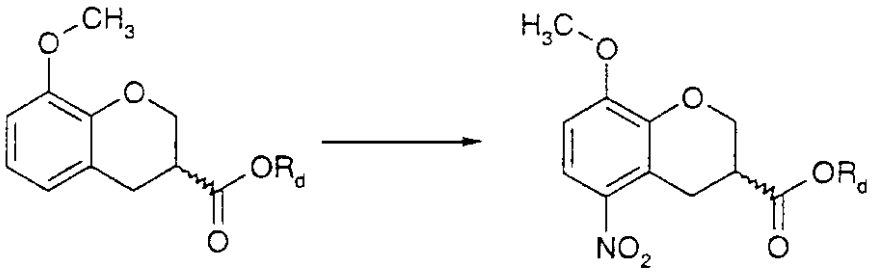
の化合物への変換は、適当な溶媒例えばメチレンクロリドまたは四塩化炭素中で、例えば２，４，６－コリジン、トリエチルアミンまたはピリジンのような塩基の存在下で－７８℃～室温の反応温度において、トリフルオロメタンスルホン酸無水物のような化合物を用いて遂行され得る。

【００６０】
(vii) 式XXの化合物の式XXI
【化２６】



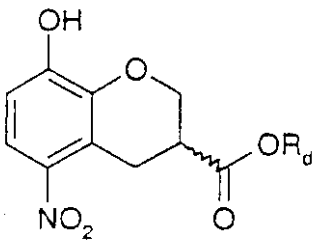
(XXI)

の化合物への変換は、
ａ）＋２０℃～＋１２０℃の反応温度において適当な溶媒例えば酢酸またはエタノール中で、パラジウム、白金、ロジウムまたはニッケルのような触媒を用いて水素化することにより、または
ｂ）＋２０℃～還流温度の反応温度でメタノールのような適当な溶媒中、ギ酸アンモニウムおよびＰｄ／Ｃの存在下で反応させることにより遂行され得る。
【００６１】
３．YがＣＯＮR_2であり、そしてXがNである場合
(ｉ) 式XXIIIの化合物を得るために、ラセミ体（Thorberg S-O.; Hall H.; Åkesson C.; Svensson K.; Nilsson J.L.G. Acta Pharm. Suec. 1987, 24(4), 169-182に記載された）としての、またはエナンチオマーとしての式XXII（ここでR_dはC_1～C_6アルキルである）の化合物のニトロ化を、－２０℃～室温の反応温度において適当な溶媒例えば酢酸、無水酢酸または水中で、適当なニトロ化剤例えば硝酸または硝酸と硫酸を用いる芳香族求電子置換により遂行する。
【化２７】



(XXII) (XXIII)

【００６２】
(ii) 式XXIV
【化２８】



(XXIV)

の化合物を得るために、式XXIIIの化合物の脱メチル化を、その化合物を水性のＨＢｒ、ＨＩ、ＨＢｒ／CH_3COOH、BBr_3、$AlCl_3$、ピリジン－ＨＣｌのような酸性試薬または$C_2H_5S^-$もしくは$CH_3C_6H_4S^-$のような塩基性求核試薬で処理することによ

り遂行する。適当な溶媒はメチレンクロリドまたはクロロホルムであり、その反応は－７８℃～＋６０℃で行うことができる。

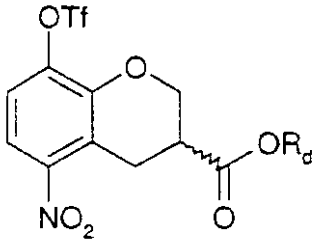
【００６３】

XXIIIの脱メチル化中、エステルの加水分解を行い、次いで酸官能を当業者に知られた方法（T.W. Greene, Wiley-Interscience, New York, 1991参照）で再びエステルに変換することができる。

【００６４】

(iii) 式XXIVの化合物の式XXV

【化２９】



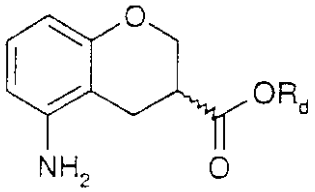
(XXV)

の化合物への変換は、適当な溶媒例えばメチレンクロリド、クロロホルムまたは四塩化炭素中で、例えばトリエチルアミン、ピリジンまたは２,４,６－コリジンのような適当な塩基の存在下で－７８℃～室温の反応温度において、活性化されたトリフルオロメタンスルホン酸試薬例えばトリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いて遂行され得る。

【００６５】

(iv) 式XXVの化合物の式XXVI

【化３０】



(XXVI)

の化合物への変換は、

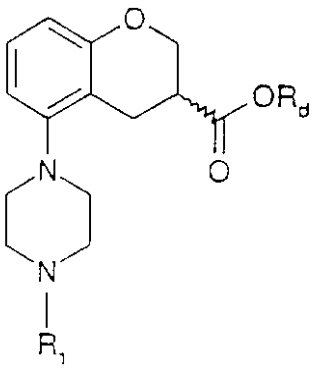
ａ）＋２０℃～＋１２０℃の反応温度において適当な溶媒例えばエタノール、メタノールまたは酢酸中で、パラジウム、白金またはニッケル含有触媒を用いて水素化することにより、または

ｂ）＋２０℃～還流温度の反応温度でメタノールのような適当な溶媒中、ギ酸トリエチルアンモニウムのようなギ酸アンモニウムおよびＰｄ／Ｃの存在下で反応させることにより遂行され得る。

【００６６】

(v) 式XXVIの化合物の式XXVII

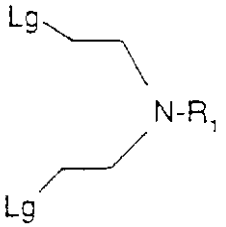
【化３１】



(XXVII)

の化合物への変換は、化合物XI

【化３２】



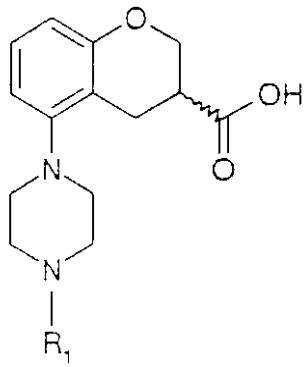
(XI)

（式中、Ｌｇは脱離基例えば塩素、臭素もしくはヨウ素のようなハロゲンまたは例えばｐ－トルエンスルホニルオキシ基のようなアルカン－またはアレンスルホニルオキシ基を意味し、R_1は水素、C_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルである）の化合物との反応により遂行され得る。その方法は例えばエタノール、ブタノール、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリルまたは水とアセトニトリルとの混合物のような適当な溶媒中で、K_2CO_3、ＮａＨＣＯ$_3$またはＫＯＨのような適当な塩基を用いて行うことができ、その反応は＋２０℃～＋１５０℃でなされ得る。XXVIの環化反応中にエステルの加水分解が起こることがある。

【００６７】

(vi)　式XXVIIの化合物の加水分解を、適当な溶媒例えばH_2O、エタノール、メタノール、酢酸またはそれらの混合物中でH_2SO_4、ＨＣｌまたはＨＢｒのような酸を用いる酸性条件下で＋２０℃～還流温度において遂行するか、または適当な溶媒例えばH_2O、エタノール、メタノールまたはそれらの混合物中でＮａＯＨまたはＫＯＨのような塩基を用いる塩基性条件下で＋２０℃～還流温度において遂行して、式XXVIII

【化３３】



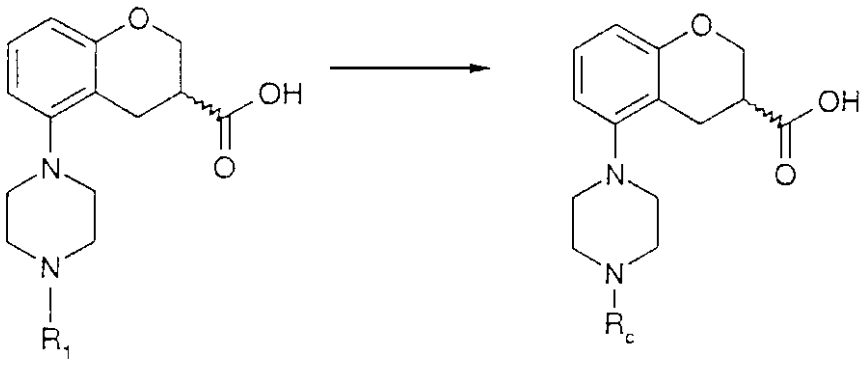
(XXVIII)

（ここでR_1は水素、C_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルである）の化合物を得る。

【００６８】

(vii)　R_1が水素である場合、式XXVIIIの化合物を式XXIX（ここでR_cは保護基である）の化合物のように保護するには、適当な溶媒例えばメチレンクロリドまたはクロロホルム中で、適当な塩基例えばトリエチルアミンまたはK_2CO_3を用いて－２０℃～＋６０℃で適当な保護試薬例えばジ－tert－ブチルジカルボネートとの反応により遂行することができる。

【化３４】



(XXVIII) (XXIX)

【００６９】

４．

(ｉ) 式XXXの化合物の式XXXIの化合物への変換は、

ａ）式XXXの化合物中のニトリルを、適当な溶媒例えばメタノールまたはエタノール水溶液中、適当な塩基例えばＮａＯＨまたはＫＯＨの存在下で室温～還流温度の反応温度において加水分解し、次いで

ｂ）上記で得られたアミドないしケタールを適当な溶媒例えばメタノール水溶液、エタノール水溶液または水中で、適当な酸例えばＨＣｌまたはＨＢｒの存在下、酸性条件の下で室温～還流温度の反応温度において加水分解することにより遂行され得る。

【化３５】

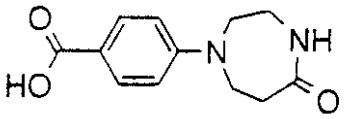


XXX XXXI

【００７０】

(ii) 式XXXIの化合物の式XXXII

【化３６】



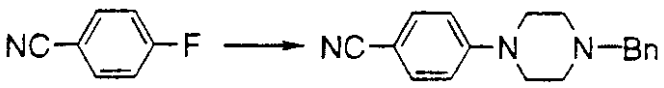
XXXII

の化合物への変換は、適当な酸または酸混合物例えばH_2SO_4および酢酸中で、０℃～＋５０℃の反応温度において適当なアジド例えばアジ化ナトリウムとの反応により遂行され得る。

【００７１】

(iii) 式XXXIIIの化合物の式XXXIVの化合物への変換

【化３７】



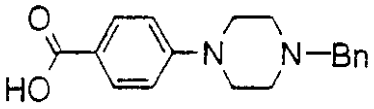
XXXIII XXXIV

は、適当な溶媒例えばＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはアセトニトリル中で、適当な塩基例えばＫＯＨまたはK_2CO_3の存在下、＋５０℃～＋１５０℃の反応温度において１－ベンジルピペラジンとの反応により遂行され得る。

【００７２】

(iv) 式XXXIVの化合物の式XXXV

【化３８】



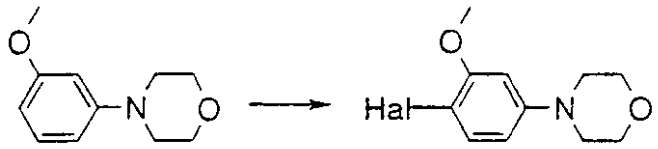
(XXXV)

の化合物への加水分解は、適当な溶媒例えばH_2O、エタノール、メタノールまたはそれらの混合物中でH_2SO_4、ＨＣｌまたはＨＢｒのような酸を用いる酸性条件下で＋２０℃～＋１００℃において実施するか、または適当な溶媒例えばH_2O、エタノール、メタノールまたはそれらの混合物中でＮａＯＨまたはＫＯＨのような塩基を用いる塩基性条件下で＋２０℃～＋１００℃において実施することができる。

【００７３】

(ｖ)　式XXXVIの化合物の式XXXVII（ここでＨａｌは臭素、塩素またはヨウ素を意味する）の化合物へのハロゲン化は、適当な溶媒例えば酢酸中で適当な塩基例えば酢酸ナトリウムを用いて、＋２０℃～＋５０℃の反応温度において例えばＩＣｌもしくはBr_2、Cl_2またはSO_2Cl_2のような試薬によって実施され得る。

【化３９】

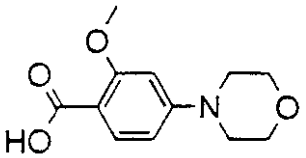


(XXXVI)　　(XXXVII)

【００７４】

(vi)　式XXXVIIの化合物の式XXXVIII

【化４０】



(XXXVIII)

の化合物への変換は、適当な無水溶媒例えばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル中で、適当なアルキル－リチウムまたは金属、例えばブチルリチウム、リチウムまたはマグネシウム片を用いて、金属－ハロゲン交換を行い、次いで－７８℃～室温の反応温度において二酸化炭素で処理することにより遂行され得る。

【００７５】

最終生成物の製造方法

本発明の別の目的は一般式Ｉの化合物を製造するための下記方法Ａ（ｉ）、Ａ（ii）、Ａ（iii）、Ｂ（ｉ）、Ｂ（ii）またはＣである。

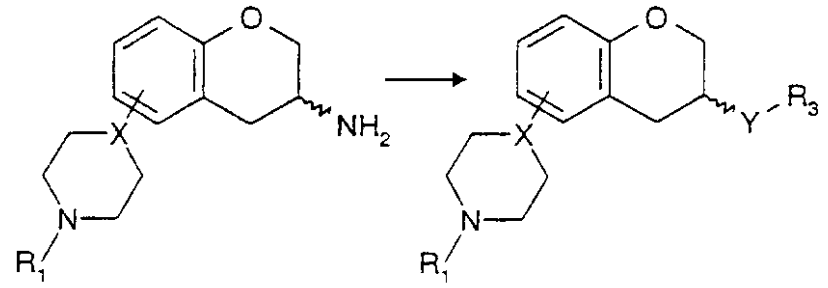
【００７６】

Ａ（ｉ）

R_1がC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルであり、ＹがＮR_2ＣＯであり、R_2が水素でありそしてＸおよびR_3が前記一般式Ｉで定義したとおりである場合には、式Ａの化合物を活性化カルボン酸R_3－ＣＯＬg_1（ここでLg_1は脱離基である）で、または活性化試薬と一緒にカルボン酸R_3－ＣＯＯＨを用いてアシル化する。

【００７７】

【化４１】

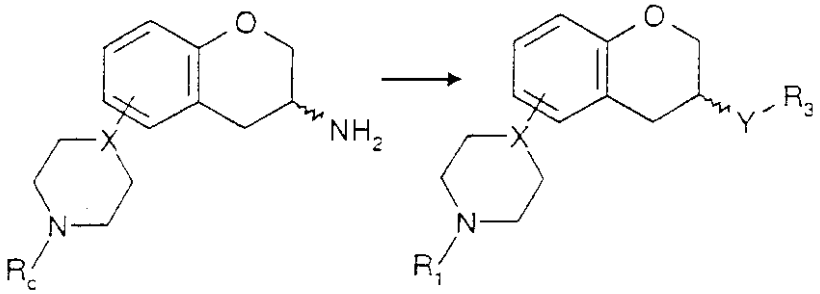


(A) (I)

【００７８】
すなわち、上記方法Ａ（ｉ）によるアシル化は適当な溶媒例えばメチレンクロリドまたはクロロホルム中で、適当な塩基例えばトリエチルアミンのようなトリアルキルアミンを用いて、－２０℃～還流温度において適当な活性化されたカルボン酸R_3COLg_1（ここでR_3は前述の定義を有し、Lg_1は脱離基例えばハロゲン例えば塩素である）で遂行されるか、または適当な溶媒例えばＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中で、適当な塩基例えばＮ－メチルモルホリンを用いて、＋２０℃～＋１５０℃において活性化試薬例えばＮ,Ｎ′－カルボニルジイミダゾール、Ｎ,Ｎ′－ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジフェニルホスフィン酸クロリドとともにカルボン酸R_3COOH（ここでR_3は前述の定義を有する）を使用することにより遂行され得る。

【００７９】
Ａ（ii）
R_1が水素であり、ＹがＮR_2ＣＯであり、R_2が水素であり、R_cが保護基でありそしてＸおよびR_3が前記の一般式Ｉで定義したとおりである場合には、式Ｂの化合物を活性化カルボン酸R_3－ＣＯＬg_1(ここでLg_1は脱離基である）で、または活性化試薬と一緒にカルボン酸R_3－ＣＯＯＨを用いてアシル化し、次いでその保護基R_cを除去する。

【００８０】
【化４２】



(B) (I)

【００８１】
すなわち、上記方法Ａ（ii）によるアシル化は適当な溶媒例えばメチレンクロリドまたはクロロホルム中で、適当な塩基例えばトリエチルアミンのようなトリアルキルアミンを用いて、適当な活性化されたカルボン酸R_3COLg_1（ここでR_3は前述の定義を有し、Lg_1は脱離基例えばハロゲン例えば塩素である）で遂行するか、または適当な溶媒例えばＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中で、適当な塩基例えばＮ－メチルモルホリンを用いて、活性化試薬例えばＮ,Ｎ′－カルボニルジイミダゾール、Ｎ,Ｎ′－ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジフェニルホスフィン酸クロリドとともにカルボン酸R_3COOH（ここでR_3は前述の定義を有する）を使用することにより遂行し、その反応は＋２０℃～＋１５０℃で行い、次いで適当な溶媒例えばメチレンクロリドまたはクロロホルム中で、＋２０℃～＋６０℃において適当な酸例えばトリフルオロ酢酸で加

水分解することにより保護基R_cを除去することができる。

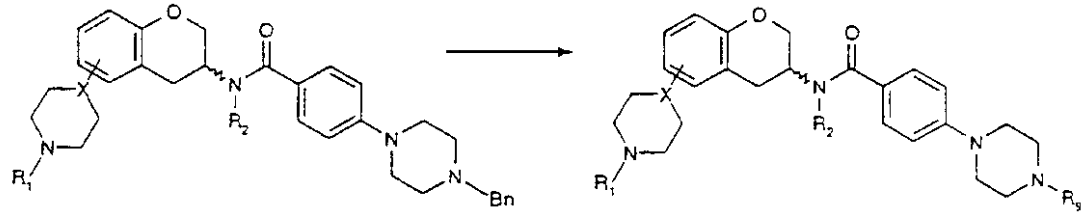
【００８２】

A（iii）

R_1がC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルであり、XおよびR$_2$が前記の一般式Ｉで定義したとおりであり、そして下記R_9がC_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、$(CH_2)_mOH$（ここでmは２～６である）またはCOR_8である場合には、式Ｉａの化合物を脱ベンジル化し、次いでａ）水素化、ｂ）アルキル化、ｃ）アルキル化と保護基除去またはｄ）アシル化する。

【００８３】

【化４３】



(Ia) (I)

【００８４】

すなわち、R_9がＨである場合には、式Ｉａの化合物の上記のａ）水素化は、適当な溶媒例えば酢酸またはエタノール中で、＋２０℃～＋１２０℃の反応温度においてパラジウム、白金、ロジウムまたはニッケルのような触媒を用いることにより遂行するか、または適当な溶媒例えばメタノール中で、ギ酸アンモニウムおよびＰｄ／Ｃの存在下、＋２０℃～還流温度の反応温度において反応を行うことにより遂行することができる。

【００８５】

R_9がC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルである場合には、脱ベンジル化の次に、適当なアルキル化試薬例えばR_1－Ｌｇ(ここでＬｇは適当な脱離基例えばハロゲン例えば塩素、臭素もしくはヨウ素またはアルカン－もしくはアレンスルホニルオキシ基例えばｐ－トルエンスルホニルオキシ基であり、R_1はC_1～C_6アルキルである）を用いて前記のｂ）アルキル化を行う。この反応は適当な溶媒例えばＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン中で、適当な塩基例えばK_2CO_3、$NaHCO_3$、ＮａＯＨ、またはトリエチルアミンのようなトリアルキルアミンを用いて遂行することができる。この反応は＋２０℃～＋１２０℃の温度で実施され得るか、またはこの反応は還元剤例えば水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムの存在下での化合物R_1－ＣＨＯ（ここでR_1は水素またはC_1～C_5アルキルである）またはC_3～C_6環状ケトンとの還元アルキル化であってもよいし、または適当な溶媒例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノールまたはエタノール中で、パラジウム、白金、ロジウムまたはニッケル含有の適当な触媒およびH_2を用いる接触水添であってもよい。イミン／エナミンの生成に触媒作用を付与するためにｐ－トルエンスルホン酸のようなプロトンドナーを使用することができるし、また酢酸のような適当な酸によりpHを若干酸性に調整して反応の速度を上げることも可能である。

【００８６】

R_9が$(CH_2)_mOH$であり、mが２～６である場合には、脱ベンジル化の後に適当なアルキル化試薬例えばＢｎＯ$(CH_2)_m$Ｌｇ（ここでＬｇは適当な脱離基例えばハロゲン例えば塩素、臭素もしくはヨウ素またはアルカン－もしくはアレンスルホニルオキシ基例えばｐ－トルエンスルホニルオキシ基であり、R_1はC_1～C_6アルキルである）を用いて前記のｃ）アルキル化を行う。この反応は適当な溶媒例えばＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン中で、適当な塩基例えばK_2CO_3、$NaHCO_3$、ＮａＯＨ、またはトリエチルアミンのようなトリアルキルアミンを用いて遂行され、＋２０℃～＋１２０℃の温度で実施され得る。この反応の後に保護基例えばベ

ンジル基を、適当な溶媒例えば酢酸またはエタノール中で＋２０℃～＋１２０℃の反応温度においてパラジウム、白金、ロジウムまたはニッケルのような触媒を用いて水素化するか、または適当な溶媒例えばメタノール中で、ギ酸アンモニウムおよびＰｄ／Ｃの存在下において＋２０℃～還流温度の反応温度で反応させることにより除去する。

【００８７】

R_9がCOR_8である場合には、脱ベンジル化の後に、適当な溶媒例えばメチレンクロリド、クロロホルムまたはＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド中で、適当な塩基例えばトリエチルアミンのようなトリアルキルアミンを用い、適当な活性化カルボン酸R_8COLg_1（ここでR_8は前述の定義を有し、Lg_1は脱離基例えばハロゲン例えば塩素である）を使用することにより、または適当な溶媒例えばＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中で、適当な塩基例えばＮ－メチルモルホリンを用い、活性化試薬例えばＮ,Ｎ′－カルボニルジイミダゾール、Ｎ,Ｎ′－ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジフェニルホスフィン酸クロリドと一緒にカルボン酸R_6COOH（ここでR_6は前述の定義を有する）を使用することにより前記のｄ）アシル化を行う。この反応は＋２０℃～＋１５０℃の温度で実施され得る。

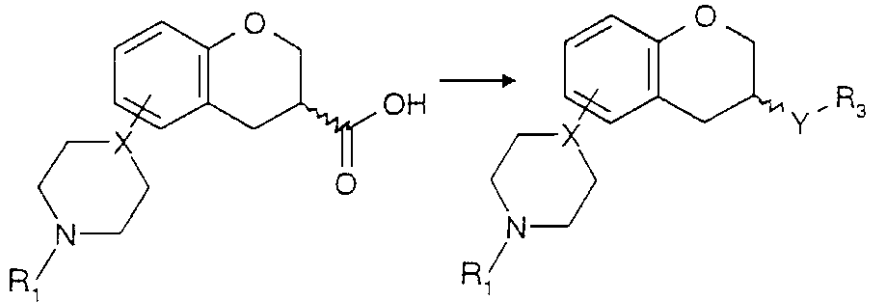
【００８８】

Ｂ（ｉ）

R_1がC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルであり、Ｙが$CONR_2$であり、Ｘ、R_2およびR_3が前記一般式Ｉで定義したとおりである場合には、式Ｃの化合物の活性化カルボン酸をアニリンまたはアミンHNR_2R_3と反応させる。

【００８９】

【化４４】



(C) (I)

【００９０】

すなわち、上記方法Ｂ（ｉ）による式Ｃの化合物の変換は、酸クロリドのような酸ハロゲン化物としての化合物の酸官能を活性化することにより、または適当な溶媒例えばメチレンクロリド、クロロホルム、トルエン、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン中で、活性化試薬例えばＮ,Ｎ′－カルボニルジイミダゾールまたはＮ,Ｎ－ジシクロヘキシルカルボジイミドを用いることにより、次いで適当なアミンまたはアニリンHNR_2R_3を加えることにより遂行され得る。その反応は０℃～＋１２０℃で行うことができる。

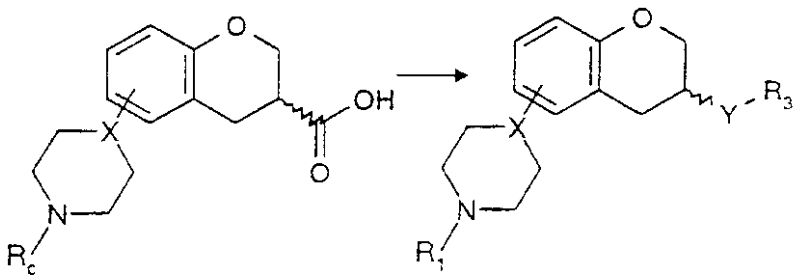
【００９１】

Ｂ（ii）

R_1が水素であり、ＹがNR_2COであり、R_cが保護基であり、そしてＸ、R_2およびR_3が前記一般式Ｉで定義したとおりである場合には、式Ｄの化合物の活性化カルボン酸をアニリンまたはアミンHNR_2R_3と反応させ、次いで保護基R_cを除去する。

【００９２】

【化４５】

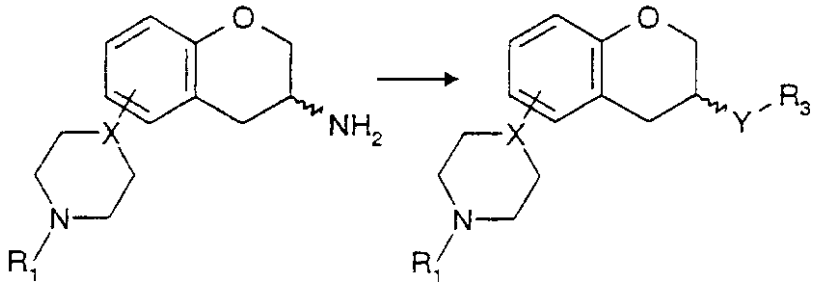


(D) (I)

【００９３】
すなわち、上記方法Ｂ（ｉｉ）による式Ｄの化合物の変換は、酸クロリドのような酸ハロゲン化物としての化合物の酸官能を活性化することにより、または適当な溶媒例えばメチレンクロリド、クロロホルム、トルエン、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン中で、活性化試薬例えばＮ,Ｎ′－カルボニルジイミダゾールまたはＮ,Ｎ－ジシクロヘキシルカルボジイミドを用いることにより、次いで適当なアミンまたはアニリンHNR_2R_3を加えることにより０℃～＋１２０℃の反応温度で遂行し、次いで当業者に知られた方法例えば適当な溶媒例えばメチレンクロリドまたはクロロホルム中で、適当な酸例えばトリフルオロ酢酸を用いて＋２０℃～＋６０℃の温度で行う加水分解により保護基R_cを除去する。

【００９４】
Ｃ
R_1がC_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキルであり、ＹがNR_2CONR_2であり、R_2が水素であり、そしてＸおよびR_3が前記一般式Ｉで定義したとおりである場合には、式Ａの化合物をカルボン酸R_3COOHの存在下で適当なアジドと反応させる。

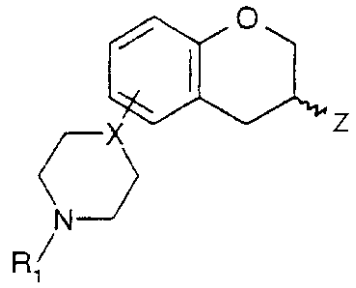
【００９５】
【化４６】



(A) (I)

【００９６】
すなわち、上記方法Ｃによる反応は、適当な溶媒例えばアセトニトリル中で、カルボン酸R_3COOH（ここでR_3は前述の定義を有する）の存在下において適当なアジド例えばジフェニルホスホリルアジドを用いて行うことができる。この反応は＋２０℃～還流温度で実施され得る。

【００９７】
中間体
本発明の別の目的は式
【化４７】



（式中、ＸはＮまたはＣＨであり、ＺはＮＨ$_2$またはＣＯＯＨであり、Ｒ$_1$はＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルである）を有する化合物である。

以下に本発明を実施例により説明するが、本発明はそれらに限定されない。

【００９８】

【実施例】

実施例１

（Ｒ）－３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－５－メトキシ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン

(Ｒ）－３－アミノ－５－メトキシ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（２.６ｇ、１４mmol）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（７.０ｇ、５１mmol）、ベンジルブロミド（６.０ｇ、３５mmol）および触媒量のヨウ化カリウムを窒素下アセトニトリル（１００ml）中で混合した。反応混合物を７２時間還流した。溶媒を真空除去し、残留物をジエチルエーテルと２ＭのＮＨ$_3$溶液との間に分配した。各層を分離し、水性相をジエチルエーテルで２回抽出した。エーテル層を一緒にし、乾燥した（ＭｇＳＯ$_4$)。溶媒を真空除去して黄色の油状残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤：メチレンクロリド）により精製して、３.２ｇ（６４％収率）の標記化合物を得た。ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）３５９（９１、Ｍ$^+$）。ＨＣｌ塩を０℃でジエチルエーテルから沈殿させ、次いでエタノール／ジエチルエーテルから再結晶した。結晶は吸湿性で、１００℃で融解し始め、１１８～１２０℃で最終的に融解した。［α］$_D^{21}$－２０°（ｃ ０.３、メタノール）。

【００９９】

実施例２

（Ｓ）－３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－５－メトキシ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン

標記化合物をその対応する（Ｒ）－エナンチオマーで記載した手順に従って合成した。［α］$_D^{21}$（遊離塩基で測定）＋１１６°（ｃ １.０、クロロホルム）。

【０１００】

実施例３

（Ｒ）－３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－５－ヒドロキシ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン

（Ｒ）－３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－５－メトキシ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン塩酸塩（１.６ｇ、４.０mmol）を窒素下、メチレンクロリド（４０ml）に溶解し、溶液を－７０℃に冷却した。メチレンクロリド(２５ml)中に溶解した三臭化ホウ素（１.８ｇ、７.３mmol）の溶液を５分間かけて滴加した。次いで、温度を徐々に０℃に上昇させ、反応混合物を一晩撹拌した。反応混合物を撹拌しながら飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液に注意深く注いだ。各層を分離し、水性相をメチレンクロリドで３回抽出した。有機層を一緒にし、乾燥させた（ＭｇＳＯ$_4$）。溶媒を真空除去して茶色がかった油状残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤：メチレンクロリド）により精製して、０.１４ｇ（９８％収率）の標記化合物を得た。［α］$_D^{21}$－９４°（ｃ ０.１、メタノール）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）３４５（１００、Ｍ$^+$）。

【０１０１】

実施例４

（Ｓ）－３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－５－ヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン
標記化合物をその対応する（Ｒ）－エナンチオマーで記載した手順に従って合成した。［α］$_D^{21}$＋１０９°（ｃ　１.０、クロロホルム）。
【０１０２】
実施例５
（Ｒ）－２－（３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－５－イルオキシ）－２－メチルプロパンアミド
（Ｒ）－３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－５－ヒドロキシ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（３５.４ｇ、１００mmol）を窒素下、無水１,４－ジオキサン（３５０ml）に溶解した。水素化ナトリウムの分散液（油中６０～６５％、５.３３ｇ、１３０mmol）を少しずつ加えた。混合物を２時間室温で撹拌した。２－ブロモ－２－メチルプロパンアミド（１７.９ｇ、１１０mmol；Cotts, I.G.C.；Southcott, M.R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1990、767～771に記載）を深緑色がかった溶液に加え、３時間撹拌しながら加熱還流した。冷却後、少量の水を加え、溶液を傾瀉し、溶媒を真空除去した。残留物を酢酸エチル（３５０ml）と飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（５０ml）との間に分配した。有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、溶媒を真空除去して茶色がかった残留物を得、それをシリカゲルの短カラムでクロマトグラフィー処理（溶離剤：ヘキサン／酢酸エチル；５５：４５）して２７.６ｇ（６４％収率）の標記化合物を白色の固体として得た。融点１３２～１３４°；［α］$_D^{22}$－９２°(ｃ　１.０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４３０（６、M^+）。
【０１０３】
実施例６
（Ｓ）－２－（３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－５－イルオキシ）－２－メチルプロパンアミド
標記化合物をその対応する（Ｒ）－エナンチオマーで記載した手順に従って合成した。［α］$_D^{21}$＋９９°（ｃ　１.０、クロロホルム）。
【０１０４】
実施例７
（Ｒ）－５－アミノ－３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン
１,３－ジメチル－３,４,５,６－テトラヒドロ－２（１Ｈ）－ピリミジノン（３１ml）を窒素下、無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（３１０ml）中に溶解した（Ｒ）－２－（３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－５－イルオキシ）－２－メチルプロパンアミド(３１.０ｇ、７２.０mmol）の撹拌溶液に加えた。水素化ナトリウム（油中６０～６５％、５.７６ｇ、１４４mmol）を少しずつ加えた。反応混合物を１００℃に加熱し、１６時間撹拌した。次いで、混合物を冷却し、溶液を酢酸エチル（５００ml）と２ＭのＮＨ$_3$溶液（３００ml）との間に分配した。各層を分離し、水性層を酢酸エチル（１５０ml）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、真空中濃縮して茶色がかった油状物を得た。得られた物質をエタノール（４００ml）に溶解した。６ＭのＨＣｌ溶液（５００ml）を加え、反応混合物を８５℃で加熱還流した。一晩撹拌した後、混合物を３５℃に冷却し、エタノール性溶媒を真空中濃縮し、トルエンを残余の水性溶液に加えた。混合物を氷で冷却し、濃ＮＨ$_3$の溶液を撹拌しながら徐々に加えた。殆ど不溶性の物質が生成した。アルカリ二相系を分液漏斗に移し、不溶性物質を２ＭのＮＨ$_3$溶液および酢酸エチルで処理した。最終的に全ての物質が溶解し、それをすでに得られている二相混合物と一緒にした。各層を分離し、水性層を別の部分の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$)、溶媒を真空除去して、茶色がかった油状物を得、それをシリカゲルの短カラムで精製して（溶離剤：ヘキサン／酢酸エチル；８０：２０)、１９.０ｇ（７２％収率）の所望の化合物を淡黄色の油状物として得た。生成物を冷蔵庫中で放置して徐々に結晶化させた。融点９９～１０１℃；［α］$_D^{21}$－１３１°（ｃ　１．０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）３４４（３８

、M^+）。

【０１０５】

実施例８

（Ｓ）－５－アミノ－３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン

標記化合物をその対応する（Ｒ）－エナンチオマーで記載した手順に従って合成した。［α］$_D^{21}$＋１２３°（ｃ　１.０、クロロホルム）。分析試料をジエチルエーテル／石油エーテルから再結晶させた。融点１０１～１０３℃。

【０１０６】

実施例９

（Ｒ）－３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン

アセトニトリル（１２０ml）中の水１５％の混合物中に溶解した（Ｒ）－５－アミノ－３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（２.８６ｇ、８.３０mmol）の溶液に、撹拌しながらヨウ化ナトリウム（６９mg、０.４２mmol）およびＮ－メチル－ビス(２－クロロエチル）アミン塩酸塩（３.２０ｇ、１６.６mmol）を加えた。清澄な溶液を加熱還流した。７時間加熱した後、$NaHCO_3$(７００mg、８.３０mmol)を添加し、反応混合物を更に１１時間撹拌した。別の部分の$NaHCO_3$（７００mg、８.３０mmol）を加え、還流を継続した。６時間後、最後の部分の$NaHCO_3$（３５０mg、４.１５mmol）を加え、反応混合物を更に６時間撹拌した（全部で３０時間）。混合物を氷浴上で冷却し、２MのＮａＯＨ溶液（２０ml）を撹拌しながら加えた。二相系を１０分間撹拌し、その後、沈殿が発生するまで溶媒を減圧下で除去した。水性の残留物をジエチルエーテル（１５０ml）で抽出し、各層を分離し、水性層をジエチルエーテル（２×５０ml）で抽出した。一緒にしたエーテル層を乾燥させ($MgSO_4$)、溶媒を真空除去した。粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；９５.５：４.５＋０.５％濃NH_3）により精製して、２.３９ｇ（６７％収率）の標記化合物を無色の油状物として得た。［α］$_D^{21}$－４５°（ｃ　１.０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４２７（０.３、M^+）。

【０１０７】

実施例１０

（Ｓ）－１－（３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－５－イル）－４－メチルピペラジン－２,６－ジオン

無水テトラヒドロフラン（５７５ml）中に分散したＮ－メチルイミノ二酢酸（６.９０ｇ、４６.９mmol）の分散液に１,１′－カルボニルジイミダゾール(１５.２ｇ、９３.９mmol）を加え、混合物を窒素下で２時間加熱還流した。テトラヒドロフラン（１２０ml）に溶解した（Ｓ）－５－アミノ－３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン(１５.０ｇ、４２.７mmol）の溶液を撹拌しながら０.５時間かけて加えた。反応混合物を２８時間加熱還流し、次いで冷却し、溶媒を真空除去した。残留物をシリカゲルの短カラムで精製して（溶離剤：メチレンクロリドおよび酢酸エチル）、１４.１ｇ（７１％収率）の標記化合物を淡黄色の固形物として得た。融点 焼結＞６０℃；［α］$_D^{21}$＋８９°（ｃ　１.０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度)４５５（８、M^+）。

【０１０８】

実施例１１

（Ｓ）－３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン

無水ジエチルエーテル（８００ml）に溶解した（Ｓ）－１－（３－Ｎ,Ｎ－ジベンジルアミノ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－５－イル）－４－メチルピペラジン－２,６－ジオン（２５.４ｇ、５５.８mmol）の撹拌溶液に水素化アルミニウムリチウム（９.３０ｇ、２４６mmol）を少しずつ加えた。反応混合物を窒素下で６.５時間加熱還流

し、一晩室温で撹拌した。混合物を冷却し（氷浴）、水（１０ml）、次いでＮａＯＨの１５％水溶液（１０ml）および別の部分の水（３０ml）を加えた。沈殿を濾去し、温テトラヒドロフランで数回洗浄した。有機層を一緒にし、溶媒を真空除去した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；９５：５＋０．５％濃NH_3）で精製し、１３．６ｇ（５７％収率）の標記化合物を淡黄色油状物として得た。$[\alpha]_D^{25}$＋６３°（ｃ　１．０、メタノール）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４２７（５、M^+）。

【０１０９】

実施例１２

（Ｒ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン

無水メタノール（１００ml）に溶解した（Ｒ)－３－Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノ－５－(４－メチルピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（２．３４ｇ、５．４７mmol）の溶液に活性炭素（０．８６ｇ）上のパラジウム（１０％）およびギ酸アンモニウム（２．７６ｇ、４３．８mmol）を窒素下で加えた。反応混合物を撹拌しながら一晩５０℃に加熱した。溶液をCelite(R)で濾過し、溶媒を真空除去した。残留物を２ＭのNH_3溶液（２０ml）と酢酸エチル（１００ml）との間に分配した。各層を分離し、水性層を酢酸エチル（３×５０ml）で抽出した。一緒にした有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を真空除去して、１．２１ｇ（９０％収率）の標記化合物を淡黄色の油状物として得た。$[\alpha]_D^{21}$＋１５°（ｃ　１．０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）２４７（６、M^+）。

【０１１０】

実施例１３

（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン

標記化合物をその対応する（Ｒ）－エナンチオマーで記載した手順に従って合成した。$[\alpha]_D^{21}$－１５°（ｃ　１．０、クロロホルム）。

【０１１１】

実施例１４

（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－モルホリノベンズアミド

無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１２ml）に溶解した４－モルホリノ安息香酸（３８０mg、１．８３mmol；Degutis, J.；Rasteikiene, L.；Degutiene, A. Zh. Org. Khim. 1978、14(10)、pp. 2060～2064に記載）および１，１′－カルボニルジイミダゾール（３１０mg、１．９２mmol）の溶液を７５℃で３０分間撹拌した。混合物を冷却し、次いでＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ml）中に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（４３０mg、１．７４mmol）の溶液を加えた。反応混合物を室温で３日間撹拌した。別の部分の１，１′－カルボニルイミダゾール（５７mg、０．３５mmol）を加え、その混合物を更に３．５時間撹拌した。溶媒を真空除去し、残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；９３：７＋０．５％NH_3）により精製して、５１３mg（６８％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点２１０～２１２℃；$[\alpha]_D^{22}$－１４５°（ｃ　１．０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４３６（６５、M^+）。

【０１１２】

実施例１５

（Ｒ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－モルホリノベンズアミド

標記化合物をその対応する（Ｓ）－エナンチオマーで記載した手順に従って合成した。$[\alpha]_D^{21}$＋１４５°（ｃ　１．０、クロロホルム）。

【０１１３】
実施例１６
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－ピペリジノベンズアミド
無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（１１ｍｌ）に懸濁された４－ピペリジノ安息香酸（２７６ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ；Weringa, W.D.；Janssen, M.J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1968、87(12)、pp.1372～1380に記載）および１,１′－カルボニルジイミダゾール（２２９ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の懸濁液を７５℃で油浴中に置いた。４５分間の撹拌の後、混合物を冷却した。Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍｌ）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（３１７ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、混合物を室温で４０時間撹拌した。別の部分の１,１′－カルボニルジイミダゾールを加え、反応混合物を３日間撹拌した。この時点で反応は完了しておらず、最終量の１,１′－カルボニルジイミダゾール（４２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を３時間５０℃に加熱し、次いで溶媒を真空除去した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；９２：８＋０．５％NH_3）により精製して、２０２ｍｇ（３６％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点１７８～１８０℃；［α］$_D^{22}$－１５９°（ｃ　１．０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４３４（３５、M^+）。
【０１１４】
実施例１７
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－ブトキシベンズアミド
塩化チオニル（１３ｍｌ）に溶解した４－ブトキシ安息香酸（６５０ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）の溶液を５０℃で１５分間加熱し、次いで混合物を室温にした。過剰量の塩化チオニルを減圧下で除去し、残留物をトルエンで２回蒸発させた。酸塩化物を茶色がかった油状物として得た。一部分の酸塩化物（１５０ｍｇ、０．７０５ｍｍｏｌ）をメチレンクロリド（５ｍｌ）に溶解し、無水メチレンクロリド（２０ｍｌ）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（１５９ｍｇ、０．６４３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１３４μｌ、０．９６０ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に加えた。氷浴を除去し、温度を室温にした。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（１０ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を真空除去した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；９２：８＋０．５％濃NH_3）により精製して、２００ｍｇ（７４％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点１９２～１９３．６℃；［α］$_D^{22}$－１１４°（ｃ　１．０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４２３（５２、M^+）。
【０１１５】
実施例１８
（Ｒ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－ブトキシベンズアミド
標記化合物をその対応する（Ｓ）－エナンチオマーで記載した手順に従って合成した。［α］$_D^{21}$＋１０４°（ｃ　１．０、クロロホルム）。
【０１１６】
実施例１９
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－トリフルオロメチルベンズアミド
塩化チオニル（５ｍｌ）中の４－トリフルオロメチル安息香酸（１９５ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で２０分間加熱し、次いで１０分間加熱還流した。混合物を冷却し、その後過剰量の塩化チオニルを真空除去し、残留物をトルエンで２回蒸発させた。次いで酸塩化物を無水メチレンクロリド（５ｍｌ）に溶解し、それを、無水メチレンクロリド（２０ｍｌ）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４

－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（２３０mg、０.９３０mmol）およびトリエチルアミン（１９４μl、１.３９mmol）の氷冷溶液に撹拌しながら添加した。反応混合物を室温にし、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄した。乾燥し（$MgSO_4$）次いで真空下で蒸発させた後に粗生成物を得、それをシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；９２：８＋０.５％濃NH_3）により精製した。この手順により２１４mg（５５％収率）の標記化合物が白色固形物として得られた。融点２１２～２１４℃；$[\alpha]_D^{22}$－７３°（ｃ １.０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ(７０ｅＶ)ｍ／ｚ（相対強度）４１９（１００、M^+）。

【０１１７】

実施例２０

（Ｒ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－トリフルオロメチルベンズアミド

標記化合物をその対応する（Ｓ）－エナンチオマーで記載した手順に従って合成した。$[\alpha]_D^{21}$＋７４°（ｃ １.０、クロロホルム）。

【０１１８】

実施例２１

（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－２,４－ジメトキシベンズアミド

塩化チオニル（５ml）に溶解した２,４－ジメトキシ安息香酸（１８５mg、１.０１mmol）の溶液を５５℃で１５分間加熱した。過剰量の塩化チオニルを真空除去し、残留物をトルエンで２回蒸発させた。次いで、酸塩化物を無水メチレンクロリド（５ml）に溶解し、それを、無水メチレンクロリド（２０ml）に溶解した(Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（２２８mg、０.９２０mmol）の氷冷溶液に撹拌しながら加えた。沈殿した生成物をトリエチルアミン（１９３μl、１.３８mmol）の添加により溶解して、清澄な淡黄色の溶液を得た。氷浴を除去し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を真空除去した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；９２：８＋０.５％濃NH_3）により精製して、２６８mg（７１％収率）の標記化合物を油状物として得た。$[\alpha]_D^{21}$－９１°（ｃ １.０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度)４１１（４、M^+）。この塩基（２３８mg、０.５７８mmol）を窒素下で無水ジエチルエーテル（１０ml）に溶解し、氷浴上で冷却した。ジエチルエーテル中のＨＣｌ溶液（３Ｍ、０.５ml）を、ジエチルエーテル（５ml）で希釈して、撹拌しながら滴加した。そのＨＣｌ塩を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空乾燥させて１８７mg（６９％収率）の生成物を白色の粉末として得た。融点 焼結＞４４℃。

【０１１９】

実施例２２

（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－Ｎ,Ｎ－ジエチルアミノベンズアミド

無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ml）に溶解した４－ジエチルアミノ安息香酸（１８９mg、０.９７８mmol）および１,１′－カルボニルジイミダゾール（１６６mg、１.０２mmol）の溶液を７５℃で４５分間撹拌した。混合物を冷却し、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ml）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（２３０mg、０.９３０mmol）の溶液を加えた。反応混合物を室温で７日間撹拌した。溶媒を真空除去し、残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；９２：８＋０.５％NH_3）により精製して、２３４mg（６０％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点２１８～２１９℃；$[\alpha]_D^{21}$－１７８°（ｃ １.０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ(７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４２２（２９、M^+）。

【０１２０】

実施例２３
（Ｒ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－Ｎ,Ｎ－ジエチルアミノベンズアミド
標記化合物をその対応する（Ｓ）－エナンチオマーで記載した手順に従って合成した。［α］$_D^{21}$＋１７２°（ｃ　１.０、クロロホルム）。
【０１２１】
実施例２４
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－フラン－２－カルボキサミド
無水メチレンクロリド（１０ml）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（２３０mg、０.９３０mmol）およびトリエチルアミン（１９４μl、１.３９mmol)の氷冷撹拌溶液に、窒素下で２－フロイルクロリド（１０１μl、１.０２mmol）を添加した。氷浴を除去し、反応混合物を室温にした。混合物を２MのＮＨ$_3$溶液で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、溶媒を真空除去した。残留物をクロマトトロン（加速薄層クロマトグラフィー、溶離剤：クロロホルム／エタノール；９２：８＋０.５％濃ＮＨ$_3$）で精製して２４９mg（７９％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点 焼結＞５０℃；［α］$_D^{21}$－８３°（ｃ　１.０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）３４１（５２、M^+)。
【０１２２】
実施例２５
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノベンズアミド
無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ml）に溶解した４－ジメチルアミノ安息香酸（１９０mg、１.１５mmol）および１,１′－カルボニルジイミダゾール（２０５mg、１.２６mmol）の溶液を７５℃で３５分間撹拌した。混合物を冷却し、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ml）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（２７１mg、１.１０mmol）の溶液を加えた。反応混合物を室温で４日間撹拌した。溶媒を真空除去し、残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；９２：８＋０.５％ＮＨ$_3$）により精製して、２９２mg（６７％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点２４８～２５０℃；［α］$_D^{21}$－１７５°（ｃ　１.０、クロロホルム)；ＥＩＭＳ(７０ｅＶ)ｍ／ｚ（相対強度）３９４（４６、M^+）。
【０１２３】
実施例２６
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－ピロール－２－カルボキサミド
無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ml）中の１,１′－カルボニルジイミダゾール（３６０mg、１.８５mmol）およびピロール－２－カルボン酸（２２５mg、２.０３mmol）の混合物を７５℃で４５分間撹拌した。混合物を冷却し、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ml）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（４５７mg、１.８５mmol）の溶液を加えた。反応混合物を７日間室温で窒素下において撹拌した。溶媒を真空除去し、残留物をジエチルエーテル（５０ml）および水（２０ml）で抽出した。水性層を別の部分のジエチルエーテル（５ml）で抽出した。一緒にしたエーテル層を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、溶媒を真空除去した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；９０：１０＋０.５％濃ＮＨ$_3$）により精製して標記化合物を油状物として得た。ジエチルエーテルで蒸発させて３００mg（４８％収率）の標記化合物を白色の粉末として得た。融点 焼結＞９６℃；［α］$_D^{21}$－８２.８°（ｃ　１.０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）３４０（１０、M^+）。
【０１２４】

実施例２７
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－５－メチルピリジン－３－カルボキサミド
無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ml）に溶解した５－メチルニコチン酸（１４１mg、１.０３mmol）および１,１′－カルボニルジイミダゾール（１８３mg、１.１３mmol）の溶液を７５℃で５５分間撹拌した。混合物を冷却し、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ml）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（２３２mg、０.９４mmol）の溶液を加えた。反応混合物を室温で２８時間撹拌した。溶媒を真空除去し、残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；８７：１３＋０.５％NH_3）により精製した。生成物は多量のイミダゾールで汚染されていたが、下記の手順により除去できた。混合物をジエチルエーテル（１００ml）に溶解し、水（２×２０ml）で洗浄し、ブライン（１０ml）で処理した。エーテル層を乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を真空除去して１１９mg（３５％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点 焼結＞６８℃；［α］$_D^{21}$－８２°（ｃ １.０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）３６６（２１、M^+）。

【０１２５】
実施例２８
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－２,４－ビス（トリフルオロメチル）ベンズアミド
塩化チオニル（４ml）に溶解した２,４－ビス（トリフルオロメチル）安息香酸（１９５mg、０.７５５mmol）の溶液を５５℃で４５分間加熱した。過剰量の塩化チオニルを真空除去し、残留物をトルエンで２回蒸発させた。次いで酸塩化物を無水メチレンクロリド（５ml）に溶解し、それを、無水メチレンクロリド（２０ml）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（１７０mg、０.６８７mmol）およびトリエチルアミン（１４４μl、１.０３mmol）の溶液に撹拌しながら添加した。反応混合物を一晩室温で放置し、２ＭのNH_3溶液（１０ml）、次いでブラインで１回洗浄した。有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を真空除去した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；９２：８＋０.５％濃NH_3）により精製して、１００mg（３０％収率）の標記化合物を白色の粉末として得た。融点２０２～２０３℃；［α］$_D^{21}$－５１°（ｃ １.０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４８７（１６、M^+）。

【０１２６】
実施例２９
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－２－ヒドロキシ－４－メトキシベンズアミド
塩化チオニル（５ml）に溶解した４－メトキシ－２－アセトキシ安息香酸（２３２mg、１.１０mmol；Schonhofer, F. Ber Deutsch Chem Ges 1951、84、13に記載）の溶液を５５℃で３０分間加熱した。過剰量の塩化チオニルを真空除去し、残留物をトルエンで２回蒸発させた。次いで酸塩化物を無水塩化メチレン（５ml）に溶解し、それを、無水メチレンクロリド（２０ml）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（２４８mg、１.００mmol）およびトリエチルアミン（２１０μl、１.５０mmol）の撹拌溶液に添加した。反応混合物を室温で２.５時間撹拌し、次いで混合物を飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を真空除去した。残留物を無水エタノール(２０ml）中に溶解し、濃NH_3（５ml）を添加した。混合物を一晩撹拌した。溶媒を真空除去し、残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール；９２：８＋０.５％濃NH_3）により精製して、１２０mg（３３％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点 焼結＞８０℃；［α］$_D^{21}$－９２°(ｃ １.０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）３９７（２７、M^+)。

【０１２７】
実施例３０
（Ｓ）－Ｎ－［５－(４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－トリフルオロメトキシベンズアミド
塩化チオニル（５ml）中に入れた４－トリフルオロメトキシ安息香酸（２５４mg、１.２３mmol）の混合物を６０℃で２５分間加熱した。過剰量の塩化チオニルを減圧除去し、残留物をトルエンで２回蒸発させた。次いで酸塩化物を無水メチレンクロリド（５ml）に溶解し、それを、メチレンクロリド（１０ml）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（２７７mg、１.１２mmol）およびトリエチルアミン（２３４μl、１.６８mmol）の撹拌溶液に添加した。反応混合物を２時間室温で撹拌し、$NaHCO_3$の飽和溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を真空除去した。生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール、９２：８＋０.５％濃NH_3）により精製して、２４８mg（５１％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点１９２～１９３℃；［α］$_D^{21}$－７５°（ｃ １.５、クロロホルム）；ＥＩＭＳ(７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４３５（６、M^+）。
【０１２８】
実施例３１
４－（４－ピペリドン－１－イル）安息香酸
２MのＮａＯＨ（１０ml）、４－（８－アザ－１,４－ジオキサスピロ［４,５］デカ－８－イル）ベンゾニトリル（８２０mg、３.３６mmol；Taylor E.C.；Skotnicki J.S. Synthesis 1981、8、pp. 606～608に記載）、およびエタノール（７.５ml)からなる溶液を３時間加熱還流した。外部加熱を中断し、反応混合物を一晩周囲温度で撹拌した。エタノール溶媒を真空除去し、残留物を２MのＨＣｌ溶液でpH４に酸性化し、次いで酢酸エチル（５０ml）で抽出した。各層を分離し、pHを２MのＮａＯＨ溶液でpH６に調整し、次いで酢酸エチル（５０ml）で更に抽出した。一緒にした有機層を真空中で濃縮し、固体残留物を６MのＨＣｌ溶液（１０ml）に溶解した。反応混合物を７５℃で２.５時間、次いで５５℃で一晩加熱した。その温度を２時間で７５℃に上昇させ、次いで反応混合物をそのままで冷却させた。そのpHを４に調整し、溶液を酢酸エチル（５０ml）で抽出した。各層を分離し、pH５で更に抽出した。一緒にした有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を真空除去した。粗生成物を酢酸エチルから再結晶して３００mg（４１％収率）の標記化合物を黄色がかった結晶として得た。融点 焼結＞２１５℃；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）２１９（１００、M^+）。
【０１２９】
実施例３２
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（４－ピペリドン－１－イル）ベンズアミド
無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ml）に溶解した１,１′－カルボニルジイミダゾール（１１６mg、０.７１６mmol）および４－（４－ピペリドン－１－イル）安息香酸（１５０mg、０.６８３mmol）の溶液を７５℃で５０分間撹拌した。混合物を冷却し、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ml）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（１６mg、０.６５１mmol）の溶液を加えた。反応混合物を室温で８日間撹拌した。溶媒を真空除去し、残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール、９０：１０＋０.５％濃NH_3）により精製して、５４mg（１９％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点２２２～２２５℃（分解）；［α］$_D^{22}$－１３６°（ｃ ０.３０、クロロホルム）；ＴＳＰＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ ４４９（Ｍ＋１）。
【０１３０】
実施例３３
（Ｓ）－Ｎ－［５－(４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－

ベンゾピラン－３－イル］－４－モルホリノベンゼンスルホンアミド
無水メチレンクロリド（１０ml）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（１２０mg、０.４８５mmol）の溶液に、トリエチルアミン（８１μl、０.５８２mmol）および４－（４－モルホリニル）ベンゼンスルホニル塩酸塩（１４０mg、０.５３４mmol；Galliani, G. Eur. Pat. Appl. EP335, 758、1989、Chem. Abstr. 1990、112、98374d［125393-22-8］に記載）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌し、２MのNH$_3$溶液で洗浄し、乾燥させ（MgSO$_4$）、真空濃縮した。粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール、９０：１０＋０.５％濃NH$_3$）により精製して、１４１mg（６１％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点 焼結＞１００℃；[α]$_D^{22}$＋１０°（ｃ １.０、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度)４７２（５６、M$^+$）。

【０１３１】
実施例３４
４－（ヘキサヒドロ－１,４－ジアゼピン－５－オン－１－イル）安息香酸
４－（ピペリドン－１－イル）安息香酸（２８１mg、１.２８mmol）、濃酢酸（２ml）、および濃H$_2$SO$_4$（１ml）からなる溶液を５℃に冷却した。アジ化ナトリウム（９２mg、１.４１mmol）を加え、反応混合物を７℃で４２時間撹拌した。２MのＮａＯＨ溶液を加えてpH５とし、得られた沈殿を濾過し、氷冷水で数回洗浄した。真空乾燥により２７２mg（９１％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点２８５～２８６℃；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）２３４（６６、M$^+$）。

【０１３２】
実施例３５
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（ヘキサヒドロ－１,４－ジアゼピン－５－オン－１－イル）ベンズアミド
無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（７ml）に溶解した１,１′－カルボニルジイミダゾール（１５１mg、０.０９３４mmol）および４－(ヘキサヒドロ－１,４－ジアゼピン－５－オン－１－イル）安息香酸（２１９mg、０.９３４mmol）の溶液を７５℃で５５分間撹拌した。混合物を冷却し、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（３.５ml）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（２１０mg、０.８５mmol）を加えた。反応混合物を室温で１４日間撹拌した。溶媒を真空除去し、残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール、９０：１０＋１％濃NH$_3$）により精製した。生成物をクロロホルム、エタノールおよび酢酸エチルの混合物から結晶化させ、８４mg（２１％収率）の標記化合物を白色の結晶として得た。融点２４４～２４７℃（分解）；[α]$_D^{21}$－１４８°（ｃ ０.５０、クロロホルム）；ＴＳＰＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ ４６４（Ｍ＋１）。

【０１３３】
実施例３６
（Ｓ）－Ｎ－［５－(４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－Ｎ’－４－（モルホリノ）フェニル尿素
アセトニトリル（５ml）に溶解した４－モルホリノ安息香酸（１２６mg、０.６０６mmol）および（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（１５０mg、０.６０６mmol）の撹拌溶液にジフェニルホスホリルアジド（１３１μl、０.６０６mmol）を加えた。反応混合物を１.５時間加熱還流し、次いで室温に一晩冷却した。溶媒を真空除去し、残留物を酢酸エチルと２MのNH$_3$溶液との間に分配した。有機層を乾燥させ（MgSO$_4$）、溶媒を真空除去した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール、９０：１０＋０.５％濃NH$_3$）により精製して、１００mg（３６％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点 焼結＞１１８℃；[α]$_D^{21}$－７１°（ｃ ０.５、クロロホルム）；

ＭＳＴＳＰ４５２（Ｍ＋１）。
【０１３４】
実施例３７
４－ブロモ－３－メトキシモルホリノベンゼン
１,４－ジオキサン（１００ml）に入れた４－（３－メトキシフェニル）モルホリン（１.５４ｇ、７.９７mmol；Skowronska-Ptasinska M.；Verboon W.；Reinhoudt D.N. J. Org. Chem. 1985、50(15)、pp. 2690～8に記載）および酢酸ナトリウム（０.７８４ｇ、９.５６mmol）の撹拌スラリーに、１,４－ジオキサン（３５.０ml、８.７７mmol）中における臭素の０.２５M溶液（３５.０ml、８.７７mmol）を４５分かけて添加した。別の部分の臭素溶液(１５.０ml、４.００mmol)および酢酸ナトリウム（０.５２３ｇ、６.３８mmol）を加え、反応混合物を５０℃に一晩加熱した。溶媒を真空除去し、残留物をジエチルエーテル(１００ml）と２MのＮH_3溶液との間に分配した。各層を分離し、水性層をジエチルエーテル（５０ml）で抽出した。一緒にした有機層を乾燥させ（ＭｇSO_4）、溶媒を真空除去した。残留物をシリカゲルのカラムに通して濾過し（溶離剤：クロロホルム／エタノール、１：１＋１.５％濃ＮH_3）、溶媒を真空除去した。残留物をメチレンクロリドと２MのＮH_3溶液との間に分配した。有機層を乾燥させ（ＭｇSO_4）、溶媒を真空除去した後に橙色の油状物を得、それをシリカでのクロマトグラフィー（溶離剤：メチレンクロリド＋０.５％濃ＮH_3）により精製して、４５０mg(２１％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点１０３.５～１０４.５℃；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）２７３／２７１（５６／５６、M^+）。
【０１３５】
実施例３８
２－メトキシ－４－モルホリノ安息香酸
－７８℃の無水テトラヒドロフラン（3ml）に溶解した４－ブロモ－３－メトキシ－１－モルホリノベンゼン（１０４mg、０.３８２mmol）の撹拌溶液に窒素下、ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中の１.３M溶液、３２５μl、０.４２０mmol）を徐々に加えた。冷却媒質を氷浴と交換し、混合物を5分間撹拌した。－７８℃に再冷却した後、ドライアイスから蒸発させた二酸化炭素をその溶液に１０分間泡立たせて通した。沈殿が生成し、反応混合物をそのままで室温にした。ジエチルエーテルおよび水を加えた。混合物を抽出し、各層を分離し、水性層をpH４に酸性化した。暗青色の水溶液をpH４～pH６においてジエチルエーテルおよび酢酸エチルで数回抽出した。一緒にした有機層を乾燥させ（ＭｇSO_4)、溶媒を真空除去して、６０mg（６６％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点１５８～１６０℃；ＥＩＭＳ ｍ／ｚ(相対強度）２３７(１００、M^+)。
【０１３６】
実施例３９
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－２－メトキシ－４－モルホリノベンズアミド
無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（5ml）に溶解した１,１′－カルボニルジイミダゾール（２２２mg、１.３７mmol）および２－メトキシ－４－モルホリノ安息香酸（１７６mg、０.７４０mmol）の撹拌溶液を７５℃で２時間加熱し、次いで冷却した。無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ml）に溶解した(Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（１８３mg、０.７４０mmol）の溶液を添加した。反応混合物を室温で5日間撹拌した。溶媒を真空除去し、残留物を酢酸エチル（５０ml）および２MのＮH_3溶液（１５ml）との間に分配した。有機層を乾燥させ（ＭｇSO_4）、溶媒を真空除去した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム／エタノール、９３：７＋０.５％濃ＮH_3）により精製して、１１３mg(３０％収率）の標記化合物を無色の泡状物として得た。$[\alpha]_D^{21}$－１４１°（ｃ ０.５、クロロホルム）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４６６（２０、M^+）。
【０１３７】

実施例４０
４－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル
Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ml）中の４－フルオロベンゾニトリル（３.０ｇ、２５mmol）の溶液に１－ベンジルピペラジン（４.３ml、２５mmol）および炭酸カリウム（３.４ｇ、２５mmol）を加えた。反応混合物を１２０℃で１３時間撹拌した。溶媒を真空除去し、残留物を酢酸エチル（１００ml）および水（１５ml）の間に分配した。水性相を酢酸エチル（３０ml）で抽出し、合わせた有機相をブライン（１０ml）で２回洗浄し、乾燥させた（$MgSO_4$）。溶媒を蒸発させて７.６ｇの粗生成物を得た。溶離剤として酢酸エチル／塩化メチレン（１：９）を用いたシリカゲルカラム上で残留物を精製することにより４.０ｇ（５９％収率）の標記化合物を白色の固体として得た。融点１０４～１０５℃；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）２７７（２０、M^+）。
【０１３８】
実施例４１
４－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）安息香酸
４－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル（４.０ｇ、１５mmol）を氷酢酸（４０ml）に溶解し、６M塩酸（５０ml）を添加し、反応混合物を１００℃で１７時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を水（１００ml）に懸濁し、２M水酸化ナトリウム（３５ml）を加えてpHを３に調整した。スラリーを５０℃で２時間撹拌し、冷却し、沈殿を濾過し、真空乾燥させて４.１ｇの粗生成物を得た。その固形物をメチレンクロリド（４０ml）と２M水酸化ナトリウム（８ml）含有水（２２０ml）との間に分配した。水性相をメチレンクロリド（４０ml）で洗浄し、２M塩酸でpHを５に調整した。水性相を冷却し、沈殿を濾過し、真空乾燥させて１.６ｇ(３８％収率）の標記化合物を得た。融点２２６℃（分解）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）２９６（４４、M^+）。
【０１３９】
実施例４２
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ベンズアミド
Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ml）に懸濁させた４－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）安息香酸（１.３ｇ、４.２mmol）および１,１′－カルボニルジイミダゾール（７４０mg、４.２mmol）の懸濁液を７５℃で１.５時間加熱した。反応混合物を５０℃に冷却し、（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピランの溶液（１.０ｇ、４.０mmol）を加えた。溶液を５０℃で２０時間撹拌し、溶媒を真空中蒸発させて３.５ｇの粗生成物を得た。溶離剤としてクロロホルム／メタノール／濃アンモニア９５：５：０.５を用いたシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーで精製して、１.７ｇ（８０％収率）の標記化合物を淡黄色の固形物として得た。融点 焼結＞８５℃；ＴＳＰＭＳ ｍ／ｚ（相対強度）５２６(１００、Ｍ＋１）；$[\alpha]_D^{22}$－１３０°（ｃ １.０、クロロホルム）。
【０１４０】
実施例４３
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ベンズアミド（１.７ｇ、３.２mmol）をメタノール（１００ml）に溶解した。活性炭素（５１０mg）上のパラジウム（１０％）およびギ酸アンモニウム（１.６ｇ、２６mmol）を添加し、反応混合物を５０℃で１９時間撹拌した。触媒を濾去し、溶媒を真空で蒸発させて１.３ｇ（９２％収率）の標記化合物を淡黄色の固形物として得た。融点＞１０２℃焼結；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４３５（８、M^+）；$[\alpha]_D^{22}$－１０２°（ｃ ０.１５、クロロホルム）。
【０１４１】

実施例４４
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ベンズアミド
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（４６０mg、１.０mmol）をＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ml）に溶解し、塩化アセチル（８２μl、１.２mmol）を加えた。溶液を周囲温度で１時間撹拌し、溶媒を真空で蒸発させた。残留物をメチレンクロリド（８０ml）および２MのＮａＯＨ（１０ml）との間に分配した。有機層をブライン（５ml）で洗浄し、乾燥させた（$MgSO_4$）。溶媒を真空で蒸発させて６６０mgの粗生成物を得た。溶離剤としてクロロホルム／エタノール（アンモニアで飽和した）１５：１を用いたシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して３３０mg（６６％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点８８℃（分解）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４７７（３、M^+）；［α］$_D^{22}$－１３８°（ｃ １.０５、クロロホルム）。

【０１４２】
実施例４５
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（モルホリノカルボニル）ベンズアミド
４－（モルホリノカルボニル）安息香酸（１００mg、０.４３mmol；J. Med. Chem. 1994、37(26)、pp. 4538～4554に記載）および１,１′－カルボニルジイミダゾール（７６mg、０.４７mmol）をＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ml）に溶解し、７５℃に３.５時間加熱した。追加の１,１′－カルボニルジイミダゾール（３６mg、０.２２mol）を添加し、溶液を３０分間撹拌した。Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ml）に溶解した（Ｓ）－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロピラン－２Ｈ－１－ベンゾピラン（１００mg、０.４０mmol）を加え、反応混合物を１８時間５０℃で撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル（３０ml）と水（５ml）との間に分配した。有機層を水（５ml）およびブライン（５ml）で洗浄し、乾燥させた（$MgSO_4$）。溶媒を真空で蒸発させて１８０mgの粗生成物を得た。溶離剤としてクロロホルム／メタノール／濃アンモニア（９５：５：０.５）およびクロロホルム／エタノール（NH_3で飽和した）（１２：１）を用いた２回の分取ＴＬＣにより精製して、９８mg（５３％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点２２２℃（分解）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４６４（６８、M^+）；［α］$_D^{22}$－１２°（ｃ ０.４４、クロロホルム）。

【０１４３】
実施例４６
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノカルボニル）ベンズアミド
４－（Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノカルボニル）安息香酸（１１０mg、０.５６mmol；米国特許3,607,918、1971に記載）に塩化チオニル（５００μｌ、６.９mmol）を滴加した。反応混合物を周囲温度で１分間撹拌し、次いで真空で濃縮した。過剰量の塩化チオニルを真空中でトルエンと共蒸発させた。粗酸塩化物をメチレンクロリド（８ml）に溶解し、０℃のメチレンクロリド（５ml）に溶解した（Ｓ)－３－アミノ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン（１３０mg、０.５３mmol）およびトリエチルアミン（１１０μｌ、０.８０mmol）の溶液に滴加した。反応混合物を０℃で３０分間および室温で更に３０分間撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させて３００mgの粗生成物を得た。溶離剤としてクロロホルム／エタノール(アンモニアで飽和した)１０：１を用いたシリカでの分取ＴＬＣにより精製して、１２０mg（５４％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点２１９℃（分解）；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）４２２（４７、M^+)；［α］$_D^{22}$－１２°（ｃ ０.４２、クロロホルム）。

【０１４４】

実施例４７
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－［４－(２－ベンジルオキシエチル)－ピペラジン－１－イル］ベンズアミド
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（５００mg、１.２mmol）をN,N－ジメチルホルムアミド（５ml）に溶解し、炭酸カリウム（１７０mg、１.３mmol）を添加した。この混合物に、N,N－ジメチルホルムアミド（５ml）に溶解した２－ベンジルオキシエチルメシレート（２９０mg、１.３mmol）(Beard, C；Edwards, J；Fried, J.米国特許3,929,824、1972に記載）の溶液を加えた。反応混合物を４０℃で２４時間撹拌した。溶媒を真空で蒸発させ９５０mgの粗生成物を得た。溶離剤としてクロロホルム／メタノール／濃アンモニア（９５：５：０.５）を用いたシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、１５４mg（２４％収率）の標記化合物を油状物として得た。ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度）５６９（３、M^+）。

【０１４５】
実施例４８
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－［４－（２－ヒドロキシエチル）－ピペラジン－１－イル］ベンズアミド
（Ｓ）－Ｎ－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－４－［４－（２－ベンジルオキシエチル）－ピペラジン－１－イル］ベンズアミド（１５０mg、０.２７mmol）を酢酸（１０ml）に溶解し、炭素（１２mg）上のパラジウム（１０％）を加えた。室温、大気圧で１４時間水素添加し、次いで溶媒を真空で濾過および蒸発させて、１８０mgの粗生成物を得た。残留物をメチレンクロリド（６０ml）と２MのNH_3（５ml）との間に分配し、ブライン（５ml）で洗浄した。溶液を乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を真空で蒸発させて１２０mgの粗製物質を得た。溶離剤としてクロロホルム／メタノール／濃アンモニア（９５：５：０.５）を用いたシリカでの分取ＴＬＣにより精製して、３７mg（２９％収率）の標記化合物を白色固形物として得た。融点２１１～２１２℃；ＥＩＭＳ（７０ｅＶ）ｍ／ｚ（相対強度)４７９（８、M^+）；$[\alpha]_D^{22}$－２６°（ｃ ０.２６、クロロホルム）。

【０１４６】
薬理学
モルモット後頭部皮質からの［^{3}H］－５－ＨＴ放出の電場刺激
［^{3}H］－５－ＨＴは、［^{3}H］－５－ＨＴで前培養されたモルモット後頭部皮質薄片から電場刺激により放出される。この放出は培養培地中のCa^{2+}の存在に左右され、神経刺激により惹起される放出すなわちセロトニン作用性神経末端からのエキソサイトーシス放出と同様である。この５－ＨＴ放出は、モルモット（ヒトと同様に）では$h5\text{-}HT_{1B}$受容体サブタイプに属する自己受容体により神経末端のレベルで調節される。すなわち、$h5\text{-}HT_{1B}$受容体のアゴニストは電場刺激により放出される［^{3}H］－５－ＨＴの量を減少し、一方その放出はこの受容体タイプのアンタゴニストにより増加される。したがって、この方法での試験化合物は、新規な$h5\text{-}HT_{1B}$受容体のアゴニストおよびアンタゴニストの効能および機能作用を測定するのに好都合なスクリーニング法である。

【０１４７】
手法および材料
バッファー組成（mM）$NaHCO_3$（２５）、$NaH_2PO_4.H_2O$（１.２）、ＮａＣｌ（１１７）、ＫＣｌ（６）、$MgSO_4\times 7H_2O$（１.２）、$CaCl_2$（１.３）、ＥＤＴＡNa_2（０.０３）。このバッファーは使用前少なくとも３０分間ガス処理する。このバッファーのpHは室温で約７.２であるが、しかし３７℃で約７.４に上昇する。

【０１４８】
後頭部皮質薄片の調製

モルモット（２００～２５０ｇ）を断頭し、全脳を除去した。後頭部皮質を切開し、McIlwainチョッパー機で０．４×４mmの薄片に切断した。組織の白色部分はスライスする前にピンセットで注意深く除去すべきである。各薄片を５mlバッファー中、５mMパルギリンクロリドの存在下でインキュベートした。さらに３０分間０．１mMの［^{3}H］－５－ＨＴでインキュベーションした後に、各薄片を試験管に移し、同容量のバッファーで３回洗浄した。これらの薄片をプラスチックピペットでそそぎかけ室に移し、流速０．５ml／分で取り込み阻害剤シタロプラム２．５μMの存在下においてバッファーで４０分間洗浄した。

【０１４９】

５－ＨＴ放出の電気刺激

そそぎかけされたバッファーを２ml／フラクションで集めた。各薄片を第４および第１３のフラクションにおいて３分間周波数３Ｈｚ、期間２ｍｓおよび電流３０ｍＡのパルスの列の電気により刺激した。供試薬剤を第８フラクションから実験の終了まで加えた。

【０１５０】

結果

第１の電気（またはK$^+$）刺激は、放出される［^{3}H]－５－ＨＴの標準量(Ｓ$_1$)をもたらす。第１と第２刺激の間にｈ５－ＨＴ$_{1B}$アンタゴニストを培地に加えると、第２刺激後に投与量に依存して増加する放出(Ｓ$_2$)をもたらす。図１参照。

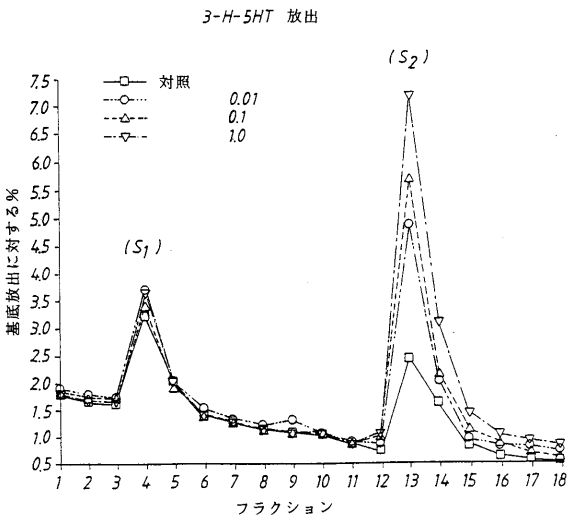
第２刺激で放出された［^{3}H］－５－ＨＴ（Ｓ$_2$）を第１刺激のそれ（Ｓ$_1$）で割った百分率であるＳ$_2$／Ｓ$_1$の比率を使用して、伝達物質の放出における薬剤の効果を評価した。

【図面の簡単な説明】

【図１】　第１の電気刺激でもたらされる［^{3}H］－５ＨＴの放出（Ｓ$_1$）（標準量）に対してｈ５－ＨＴ$_{1B}$アンタゴニストを培地に加え第２の電気刺激を与えたときにもたらされる増加する放出（Ｓ$_2$）を示す。

【図１】

図１



フロントページの続き

(72)発明者　ステファン・ベルイ
スウェーデン国エス－１５１　８５．セーデルテイエ．アストラゼネカ・アクチエボラーグ．アール・アンド・ディー・セーデルテイエ
(72)発明者　マーティン・ニュレーフ
スウェーデン国エス－１５１　８５．セーデルテイエ．アストラゼネカ・アクチエボラーグ．アール・アンド・ディー・セーデルテイエ
(72)発明者　スヴァーンテ・ロス
スウェーデン国エス－１５１　８５．セーデルテイエ．アストラゼネカ・アクチエボラーグ．アール・アンド・ディー・セーデルテイエ
(72)発明者　セト－オローフ・トゥールベルイ
スウェーデン国エス－１５１　８５．セーデルテイエ．アストラゼネカ・アクチエボラーグ．アール・アンド・ディー・セーデルテイエ

審査官　大野　晃

(56)参考文献　米国特許第０５５００４２５（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 311/58
C07D 405/12
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)