

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4553487号
(P4553487)

(45) 発行日 平成22年9月29日 (2010.9.29)

(24) 登録日 平成22年7月23日 (2010.7.23)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/135	(2006.01)	A 6 1 K 31/135
A 6 1 K 31/136	(2006.01)	A 6 1 K 31/136
A 6 1 K 31/138	(2006.01)	A 6 1 K 31/138
A 6 1 K 31/275	(2006.01)	A 6 1 K 31/275
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40

請求項の数 58 (全 121 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-562103 (P2000-562103)
(86) (22) 出願日	平成11年7月29日 (1999.7.29)
(65) 公表番号	特表2002-521463 (P2002-521463A)
(43) 公表日	平成14年7月16日 (2002.7.16)
(86) 国際出願番号	PCT/EP1999/005744
(87) 国際公開番号	W02000/006254
(87) 国際公開日	平成12年2月10日 (2000.2.10)
審査請求日	平成18年7月28日 (2006.7.28)
(31) 優先権主張番号	98401944.8
(32) 優先日	平成10年7月29日 (1998.7.29)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	98403351.4
(32) 優先日	平成10年12月31日 (1998.12.31)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	591100585
	ソシエテ シヴィル ビオプロジェ
	フランス国 75003 パリ リュ ド
	ゥ フラン-ブルジュワ 30
(74) 代理人	100092277
	弁理士 越場 隆
(72) 発明者	シュワルツ, ジャン-シャル
	フランス国 75014 パリ ビラ ス
	ラ 9
(72) 発明者	アラン, ジャン-ミシェル
	フランス国 91410 ドゥールダン
	アブニュ デ アカシア 3
(72) 発明者	ガルバーク, モニック
	フランス国 75017 パリ ブルバー
	ル グビヨン サン クリ 26
	最終頁に続く

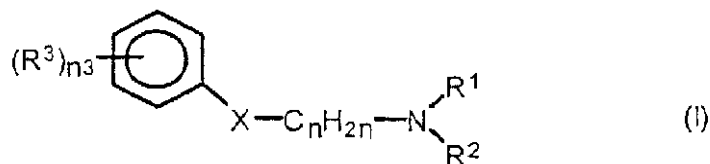
(54) 【発明の名称】 ヒスタミンH3-受容体リガンドとしての非イミダゾールアルキルアミンと、その治療への応用。

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(I)を有する化合物：

【化1】



(ここで、

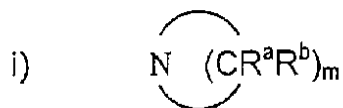
 C_nH_{2n} は直鎖または分岐した炭化水素鎖 (nは2~8の数) であり、

Xは酸素または硫黄原子であり、

 R^1 および R^2 は各々互いに独立して下記1)~5)のいずれかを表し、互いに同一でも異なってもよい：1) 1~6の炭素原子を有するアルキルまたは3~6の炭素原子を有する飽和炭素環、あるいは、 R^1 および R^2 が結合している窒素原子と一緒に、

2) 飽和窒素含有環：

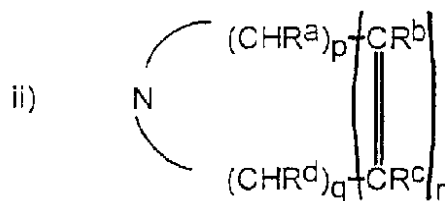
【化 2】



(ここで、mは2～8までの数を表す)

3) 非芳香族不飽和窒素含有環：

【化 3】



10

(ここで、pとqは互いに独立して0～3までの数を表し、rは0～4までの数を表し、ただし、pとqが同時に0になることはなく、 $2 \leq p + q + r \leq 8$ であり、

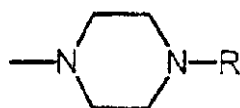
$R^a \sim R^d$ は互いに独立して水素原子、1～6の炭素原子を有するアルキル、3～6の炭素原子を有する飽和炭素環、カルボアルコキシ基を表す)、

4) モルホリノ基、

5) N-置換されたピペラジノ基：

20

【化 4】



(ここで、Rは1～6の炭素原子を有するアルキル、3～6の炭素原子を有する飽和炭素環、カルボアルコキシ、アリール、アリールアルキル、アルカノイルまたはアロイル基を表す)

n_3 は0～5までの整数であり、

R^3 は各々互いに独立して下記1)～3)のいずれかを表す：

30

1) ハロゲン原子、

2) 1～6の炭素原子を有するアルキル、3～6の炭素原子を有する飽和炭素環、トリフロロメチル、アリール、アルコキシ、痾-アルキルオキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、フォルミル、アルカノイル、アロイル、アリールアルカノイル、アミノ、カルボキシアミド、シアノ、アルキルオキシイミノ、アリールオキシイミノ、アルキルアルコキシイミノ、痾-ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、スルファミド、スルファモイル、スルホンアミド、カルボアミド、カルボニルシクロアルキル、アルキルカルボニルアルキル、カルボアルコキシ、アリールアルキルまたはオキシム基、

3) それが結合しているフェニル環の炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5-または6-員環またはベンゼン環を形成する)

40

上記化合物の薬学的に許容される塩、水化物、水和塩、これらの化合物の多形結晶構造体、光学異性体、ラセミ化合物、ジアステレオ異性体および鏡像異性体の、ヒスタミンH₃-受容体リガンドとして作用する医薬品の製造での使用。

【請求項 2】

R^1 と R^2 が互いに独立して1～6の炭素原子を有するアルキル基である請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

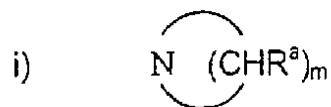
R^1 と R^2 が各々エチル基である請求項2に記載の使用。

【請求項 4】

-N R^1R^2 が飽和した窒素含有環である請求項1に記載の使用：

50

【化 5】



(ここで、mは請求項1で定義のもの)

【請求項 5】

mが4、5または6である請求項4に記載の使用。

【請求項 6】

-NR¹R²がピペリジル基を表す請求項5に記載の使用。

10

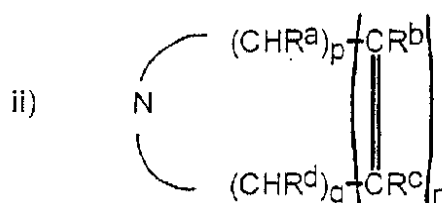
【請求項 7】

-NR¹R²がピロリジニル基を表す請求項5に記載の使用。

【請求項 8】

-NR¹R²が下記の非芳香不飽和窒素含有環である請求項1に記載の使用：

【化 6】



20

(ここで、p、q、rおよびR^{a-d}は請求項1に定義のもの)

【請求項 9】

p、qおよびrが1または2である請求項8に記載の使用。

【請求項 10】

pが2で、qおよびrが1である請求項9に記載の使用。

【請求項 11】

R^{a-d}が各々水素原子を表す請求項4～10のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 12】

窒素含有環i)またはii)がアルキル基でモノ置換またはジ置換された請求項4～11のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 13】

窒素含有環i)またはii)がアルキル基でモノ置換された請求項12に記載の使用。

【請求項 14】

窒素含有環i)またはii)がメチル基でモノ置換された請求項13に記載の使用。

【請求項 15】

置換基が窒素原子に対してメタ位である請求項12、13または14に記載の使用。

【請求項 16】

-NR¹R²がモルホリノ基である請求項1に記載の使用。

【請求項 17】

-NR¹R²がN-置換されたピペラジノ基である請求項1に記載の使用。

40

【請求項 18】

-NR¹R²がN-アセチルピペラジノである請求項17に記載の使用。

【請求項 19】

n₃が0である請求項1～18のいずれか一項に記載の使用：

【請求項 20】

n₃が1で、R³が請求項1に定義のものである、請求項1～18のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 21】

n₃が1で、R³がパラ位にある請求項20に記載の使用。

50

【請求項 2 2】

R³が低級アルキルである請求項 1 7 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 3】

R³がC1-C4アルキルである請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

R³がハロゲン原子、シアノ、ニトロ、アルカノイル、アルキルオキシイミノまたはヒドロキシアルキルである請求項 1 ~ 1 8 および 2 0 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 5】

R³がCN、NO₂、COCH₃、COC₂H₅、H₃C-C=N-OHまたはH₃C-CHOHまたはシクロアルキル-COである請求項 2 4 に記載の使用。

10

【請求項 2 6】

R³がフェニル基の炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の 5 - または 6 員環を形成する請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 7】

R³がフェニル基の炭素原子と一緒にあって5,6,7,8 tert-ヒドロナフチル基を形成する請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 8】

R³がフェニル基と一緒にあってナフチル基を形成する請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 9】

-CnH_{2n}-が直鎖の炭化水素鎖-(CH₂)_n-であり、nが請求項 1 に定義のものである請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 3 0】

Xが酸素原子である請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 1】

Xが硫黄原子である請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 2】

nが3~5である請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 3】

nが3である請求項 3 2 に記載の使用。

30

【請求項 3 4】

下記化合物の一つである請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の使用：

1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン

1-(5-フェノキシペンチル)-ピロリジン

N-メチル-N-(5-フェノキシペンチル)-エチルアミン

1-(5-フェノキシペンチル)-モルホリン

N-(5-フェノキシペンチル)-ヘキサメチレンイミン

N-エチル-N-(5-フェノキシペンチル)-プロピルアミン

1-(5-フェノキシペンチル)-2-メチルピペリジン

1-[3-(4-シクロプロパンカルボニルフェノキシ)プロピル]-ピペリジン

40

1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-R-メチルプロピル]ピペリジン

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン

1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-S-メチルプロピル]ピペリジン

1-{3-[4-(3-オキソブチル)フェノキシ]プロピル}ピペリジン

1-[3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)プロピル]ピペリジン

1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン

1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン

1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン

50

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2, 6-ジメチルピペリジン	
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン	
1-[3-(4-シクロブタンカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン	
1-[3-(4-シクロペンタンカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン	
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-シス-2-メチル-5-エチルピペリジン	
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-トランス-2-メチル-5-エチルピペリジン	
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-シス-3, 5-ジメチルピペリジン	
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン	
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン	
1-{3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル}-3-メチルピペリジン	10
1-{3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル}-4-メチルピペリジン	
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン	
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジンメトキシム	
1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-トランス-3,5-ジメチルピペリジン	
1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-トランス-3,5-ジメチルピペリジン	
1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-cis-3, 5-ジメチルピペリジン	
1-[3-(4-カルボメトキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン	
1-[3-(4-ブロペニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン	
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン	20
1-{3-[4-(1-エトオキシプロピル)フェノキシ]プロピル}-2-メチルピペリジン	
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン	
1-[3-(4-ブromoフェノキシ)プロピル]ピペリジン	
1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン	
1-[3-(4-N,N-ジメチルスルフォンアミドフェノキシ)プロピル]ピペリジン	
1-[3-(4-イソプロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン	
1-[3-(4-sec-ブチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン	
1-[3-(4-プロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン	
1-[3-(4-エチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン	
1-(5-フェノキシペンチル)-4-プロピル-ピペリジン	30
1-(5-フェノキシペンチル)-4-メチル-ピペリジン	
1-(5-フェノキシペンチル)-3-メチル-ピペリジン	
1-アセチル-4-(5-フェノキシペンチル)-ピペラジン	
1-(5-フェノキシペンチル)-3,5-トランス-ジメチル-ピペリジン	
1-(5-フェノキシペンチル)-3,5-シス-ジメチル-ピペリジン	
1-(5-フェノキシペンチル)-2,6-シス-ジメチル-ピペリジン	
4-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン	
3-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン	
1-(5-フェノキシペンチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン	
1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	40
1-[5-(4-クロロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-[5-(4-メトキシフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-15-(4-メチルフェノキシ)-ペンチル)-ピロリジン	
1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-[5-(2-ナフチルオキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-[5-(1-ナフチルオキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-[5-(3-クロロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-[5-(4-フェニルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-{5-[2-(5,6,7,8-tert-ヒドロナフチル)-オキシ]-ペンチル}-ピロリジン	
1-[5-(3-フェニルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	50

1-(5-フェノキシペンチル)-2,5-ジヒドロピロール	
1-{5-[1-(5,6,7,8-tert-ヒドロナフチル)-オキシ]}-ペンチル}-ピロリジン	
1-(4-フェノキシブチル)-ピロリジン	
1-(6-フェノキシヘキシル)-ピロリジン	
1-(5-フェニルチオペンチル)-ピロリジン	
1-(4-フェニルチオブチル)-ピロリジン	
1-(3-フェノキシプロピル)-ピロリジン	
1-[5-(3-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-[5-(4-フルオロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-3-メチル-ピペリジン	10
1-[5-(4-アセチルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-[5-(4-アミノフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-[5-(3-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
N-[3-(4-ニトロフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン	
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン	
1-[5-(4-ベンゾイルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-{5-[4-(フェニルアセチル)-フェノキシ]}-ペンチル}-ピロリジン	
N-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン	
1-[5-(4-アセタミドフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-[5-(4-フェノキシフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	20
1-[5-(4-N-ベンズアミドフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン	
1-{5-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]}-ペンチル}-ピロリジン	
1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ジエチルアミン	
1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ピペリジン	
N-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ジメチルアミン	
N-[2-(4-シアノフェノキシ)-エチル]-ジエチルアミン	
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジメチルアミン	
N-[4-(4-シアノフェノキシ)-ブチル]-ジエチルアミン	
N-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ジプロピルアミン	
1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピロリジン	30
1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン	
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ヘキサメチレンジアミン	
N-[6-(4-シアノフェノキシ)-ヘキシル]-ジエチルアミン	
N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジプロピルアミン	
N-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-プロピル-ジエチルアミン	
4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-アセトフェノン-オキシム	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3-メチル-ピペリジン	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3,5-トランス-ジメチル-ピペリジン	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-4-メチル-ピペリジン	40
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3,5-cis-ジメチル-ピペリジン	
1-[3-(4-フォルミルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン	
1-[3-(4-イソブチリルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン	
N-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン	
1-[3-(4-ブチリルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル] 1,2,3,6-テトラヒドロピリジン	
上記化合物の薬学的に許容される塩、水化物、水和塩、これらの化合物の多形結晶構造体、光学異性体、ラセミ化合物、ジアステレオ異性体および鏡像異性体。	
【請求項 35】	50

下記の化合物の一つである請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の使用：

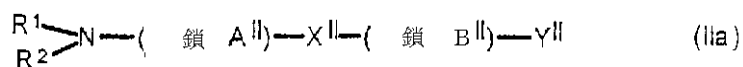
- 1-[5-(4-ニトロフェノキシ)ーペンチル]ーピロリジン
 1-{5-[4-(1-ヒドロキシエチル)ーフェノキシ]ーペンチル}ーピロリジン
 1-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ーピペリジン
 N-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ーヘキサメチレンジアミン
 N-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)ーフェノキシ]ープロピルージエチルアミン
 4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)ーアセトフェノンーオキシム
 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]-3-メチルーピペリジン
 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]-4-メチルピペリジン
 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)ープロピル]ーピペリジン
 N-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ージエチルアミン
 N-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]ージエチルアミン
 N-[4-(4-シアノフェノキシ)ーブチル]ージエチルアミン

上記化合物の薬学的に許容される塩、水化物、水和塩、これらの化合物の多形結晶構造体、光学異性体、ラセミ化合物、ジアステレオ異性体および鏡像異性体。

【請求項 3 6】

下記一般式 (I1a) の化合物：

【化 9】



(ここで、

R^1 と R^2 は請求項 1 ～ 1 8 で定義のものであり、

鎖 A^{II} は、硫黄原子のようなヘテロ原子によって中断されていてもよい 1 ～ 6 つの炭素原子を含む飽和または不飽和の直鎖または分岐した炭化水素鎖を表し、

X^{II} は酸素原子、硫黄原子、-NH-、-NHCO-、-N(アルキル)CO-、-NHCONH-、-NH-CS-NH-、-NHCS-、-O-CO-、-CO-O-、-OCONH-、-OCON(アルキル)-、-OCON(アルケン)-、-OCONH-CO-、-CONH-、-CON(アルキル)-、-SO-、-CO-、-CHOH-、-N(飽和または不飽和アルキル)を表し、

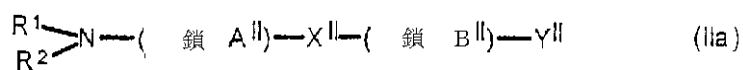
鎖 B^{II} はアリール、アリールアルキル、アリールアルカノイル基、1 ～ 5 の炭素原子を含む直鎖のアルキレン鎖、2 ～ 8 の炭素原子を含む分岐したアルキレン鎖 (アルキレン鎖は必要に応じて 1 または複数の酸素または硫黄原子によって中断されていてもよい)、

Y^{II} は 1 ～ 8 の炭素原子を含む直鎖または分岐したアルキル基、3 ～ 6 の炭素原子を含むシクロアルキル、ビシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、窒素および硫黄原子の中から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含む 5 員環または 6 員環の複素環基、または、ベンゼン環と上記定義のヘテロ環とが縮合して生じる二環式の基を表す) 上記化合物の薬学的に許容される塩、水化物、水和塩、これらの化合物の多形結晶構造体、光学異性体、ラセミ化合物、ジアステレオ異性体および鏡像異性体の、ヒスタミン H 3-受容体リガンドとして作用する医薬品の製造での使用。

【請求項 3 7】

下記一般式 (I1a) の化合物：

【化 1 0】



(ここで、

R^1 と R^2 は請求項 1 ～ 1 8 で定義のものであり、

A^{II} 鎖は分岐したまたは分岐していない不飽和アルキル基-(CH_2) n_{11} - (n_{11} は 1 ～ 8 の整数)、1 ～ 8 の炭素原子を有する分岐したまたは分岐していないアルケン基、または 1 ～ 4 の炭素原子を有する分岐したまたは分岐していないアルキン基を表し、

X^{II} は-OCONH-、-OCON(アルキル)-、-OCON(アルケン)-、-OCO-、-OCSNH-、-CH₂-、-O-、-OCH₂CO-、-S-、-CO-、-CS-、アミン、飽和または不飽和アルキルを表し、

鎖 B¹¹は1～8の炭素原子を有する分岐したまたは分岐していない不飽和低級アルキル、または-(CH₂)_{n₁₁}(ヘテロ原子)(n₁₁は1～5の整数)を表し、

Y¹¹は未置換またはハロゲン原子、OCF₃、CHO、CF₃、SO₂N(アルキル)₂、NO₂、S(アルキル)、S(アリール)、SCH₂(フェニル)の中から選択される一つ以上の互いに同一かまたは異なる置換基でモノ置換または多置換されたフェニル基、分岐したまたは分岐していないアルケン、必要に応じてトリアルキルシリル基で置換されていてもよい分岐したまたは分岐していないアルキン、-O(アルキル)、-O(アリール)、-CH₂CN、ケトン、アルデヒド、スルホン、アセタール、アルコール、低級アルキル、-CH=CH-CHO、-C(アルキル)=N-OH、-C(アルキル)=NO(アルキル)、-CH=NOH、-CH=NO(アルキル)、-C(アルキル)=NH-NH-CONH₂、0-フェニルまたは-OCH₂(フェニル)基、-C(シクロアルキル)=NOH、-C(シクロアルキル)=N-O(アルキル)、必要に応じて置換されていてもよいヘテロ環、シクロアルキル、二環式基、1～8つの炭素原子を有する分岐したまたは分岐していない低級アルキル、1～8の炭素原子を有する分岐したまたは分岐していないアルキン、未置換であるか、モノ置換または多置換されたフェニル基でモノまたは多置換された直鎖または分岐したアルキル、アルキル基が分岐しているかまたは分岐していないか環式であるフェニルアルキルケトン、置換されまたは未置換のベンゾフェノン、置換されまたは未置換の分岐したまたは分岐していない環状フェニルアルコール、分岐したまたは分岐していないアルケン、ピペリジル基、フェニルシクロアルキル基、多環式基、フェノール基、ケトン基、ジフェニル基、フェノキシフェニル基、またはベンジルオキシフェニル基を表す)

上記化合物の薬学的に許容される塩、水化物、水和塩、これらの化合物の多形結晶構造体、光学異性体、ラセミ化合物、ジアステレオ異性体および鏡像異性体の、ヒスタミンH₃-受容体リガンドとして作用する医薬品の製造での使用。

【請求項38】

X¹¹が-O-、-NH-、-CH₂-、-OCONH-、-NHCO-、-NHCONH-から選択される請求項36または37に記載の使用。

【請求項39】

X¹¹が酸素原子を表す請求項38記載の使用。

【請求項40】

Y¹¹が、直鎖または分岐したアルキル基、シクロアルキル基、モノ置換されたフェニル基、複素環基、二環式基の中から選択される請求項36～39のいずれか一項に記載の使用。

【請求項41】

Y¹¹がケト置換基でモノ置換されたフェニル基、オキシムまたはハロゲン原子を表す請求項36～39のいずれか一項に記載の使用。

【請求項42】

Y¹¹が1～8つの炭素原子を有する必要に応じて水酸基を有する直鎖または分岐鎖を有する脂肪族ケトン、シクロアルキルケトン、アリールアルキルケトンまたはアリールアルケニルケトン、ヘテロアリールケトンでモノ置換されたフェニル基を表す請求項41に記載の使用。

【請求項43】

Y¹¹が-CHO、ケトン、アルデヒド、-CH=CH-CHO、-C(アルキル)=N-OH、-C(アルキル)=N-O(アルキル)、-CH=N-OH、-CH=NO(アルキル)、-C(シクロアルキル)=NOH、-C(シクロアルキル)=N-O(アルキル)で置換されたフェニル基である請求項36～39のいずれか一項に記載の使用。

【請求項44】

鎖 A¹¹が鎖-(CH₂)_{n₁₁}-で、nが1～6である請求項36～43のいずれか一項に記載の使用。

【請求項45】

鎖 B¹¹が-(CH₂)₂-または-(CH₂)₃-である請求項36～44のいずれか一項に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 4 6】

Xが酸素原子で、式 (IIa) の化合物の A が $-(CH_2)_3-$ を表し、鎖 B が $-(CH_2)_3-$ を表す請求項 3 6 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 7】

化合物が下記の化合物の一つである請求項 3 6 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の使用：

- 3,3-ジメチルブチル3-ピペリジノプロピルエーテル
 3-フェニルプロピル3-ピペリジノプロピルエーテル
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-ピペリジノプロピルエーテル
 2-ベンゾチアゾリル3-ピペリジノプロピルエーテル
 3-フェニルプロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル 10
 3-フェニルプロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル
 3-フェニルプロピル3-(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル
 3-フェニルプロピル3-(3-メチルピペリジノ)プロピルエーテル
 3-フェニルプロピル3-ピロリジノプロピルエーテル
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-シス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル
 3-フェニルプロピル3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルエーテル
 N-フェニル-3-ピペリジノプロピルカルバメート
 N-ペンチル-3-ピペリジノプロピルカルバメート 20
 (S) -(+)-N-[2-(3,3-ジメチル)ブチル]-3-ピペリジノプロピルカルバメート
 3-シクロペンチル-N-(3-(1-ピロリジニル)プロピル)プロパンアミド
 N-シクロヘキシル-N'-(1-ピロリジニル-3-プロピル)尿素
 2-((2-ピペリジノエチル)アミノ)ベンゾチアゾール
 5-ピペリジノペンチルアミン
 2-ニトロ-5-(6-ピペリジノヘキシル)ピリジン
 3-ニトロ-2-(6-ピペリジノヘキシルアミン)ピリジン
 2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)ピリミジン
 N-(6-フェニルヘキシル)ピペリジン
 N-フェニル-N'-(ジエチルアミノ-3-プロピル)尿素 30
 N-ベンジル-N'-(3-ピペリジノプロピル)グアニジン
 N-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)N'-フェニル尿素
 N-シクロヘキシルメチル-N'-(3-ピペリジノプロピル)グアニジン
 上記化合物の薬学的に許容される塩、水化物、水和塩、これらの化合物の多形結晶構造体、光学異性体、ラセミ化合物、ジアステレオ異性体および鏡像異性体。

【請求項 4 8】

ヒスタミンH3-受容体リガンドが拮抗薬である請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 9】

中枢神経系障害の治療での請求項 4 8 の使用。

40

【請求項 5 0】

アルツハイマー病、注意力および記憶力の疾患の治療での請求項 4 9 の使用。

【請求項 5 1】

精神病理学上の認識欠乏の治療での請求項 4 9 の使用。

【請求項 5 2】

高齢者の認識障害、抑うつ病、無気力の治療での請求項 4 9 の使用。

【請求項 5 3】

肥満症、眩暈、動揺病の治療での請求項 4 9 の使用。

【請求項 5 4】

ヒスタミンH3-受容体リガンドが作動薬または部分作動薬である請求項 1 ~ 4 8 のい

50

ずれか一項に記載の使用。

【請求項 5 5】

神経系、呼吸系、心臓系、消化系、泌尿器系、生殖器系の疾患の治療での請求項 5 4 の使用。

【請求項 5 6】

不眠、片頭痛、頭痛、痛み、向神経病、喘息、気管支炎、鼻炎、気管炎、心筋機能不全、潰瘍性梗塞形成、胃または十二指腸潰瘍、大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、膀胱炎、子宮筋層炎、糞尿失禁、じんま疹、痒み、関節炎、結膜炎、月経前症候群の治療での請求項 5 5 の使用。

【請求項 5 7】

化合物が3-(4-クロロフェニル)プロピル-3-ピペリジノプロピルエーテル、その薬学的に許容される塩、水化物、水和塩、これらの化合物の多形結晶構造体、光学異性体、ラセミ化合物、ジアステレオ異性体または鏡像異性体である請求項 1 ～ 5 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 5 8】

化合物が薬学的に許容される塩であり、この塩が塩酸塩、臭化水素酸塩、ハロゲン金属塩、水素化砒酸塩手ある請求項 1 ～ 5 7 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、以下で定義する式(A)のアルキルアミンと、その製造方法と、その治療への応用とに関するものである。

【0002】

【従来の技術】

ヒスタミンH₃-受容体の拮抗薬は公知であり、特に、大脳のヒスタミン合成および放出を増加させるということは知られている。このヒスタミンH₃-受容体拮抗薬によって不眠症改善し、認識過程が良くなり、過食症が減少し、内耳前庭反射が通常に戻る (Schwartz達、Physiol. Rev. (1991) 71:1-51)。

この医薬がいくつかの中樞神経系障害、例えばアルツハイマー病、気分および注意力の不定、精神病理学上の認識欠乏、肥満症、眩暈、乗物酔いにおいて有用であることは潜在的には知られている。

ヒスタミンH₃-受容体作動薬がいくつかの神経伝達物質、例えばヒスタミン、モノアミンおよび神経ペプチドの放出を抑制し、それによって脳の鎮静化と睡眠促進効果とを有することは公知である。すなわち、H₃-受容体作動薬は末しょう組織中で抗炎症、坑侵害受容、胃-腸管で坑分泌、坑平滑筋収縮活性を示す。

【0003】

公知の全てのH₃受容体拮抗薬または作動薬化合物は、一般に4(5)-位置がモノ置換されたイミダゾール環を有するヒスタミン類縁体である (Ganellin達Ars Pharmaceutica、1995、36 3、455 468; Stark達Drug Future、1996、21(5)、507-520)

この構造を有する拮抗薬および／または作動薬化合物に関する特許は多数出願されている (特に、EP 197 840、EP 494010、WO 93/14070、WO 96/29315、WO 92/15 567、WO 93/200 61、WO 93/20062、WO 95/11894、US 5 486 526、WO 93/12107、WO 93/12108、WO 95/1400 7、WO 95/06037、WO 97/29092、EP 680 960、WO 96/38141、WO 96/38142、WO 96/40126)。

この点に関してはPlazzi 達 Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 881、Clitherow 達, Bioorg. & Med. Chem. Left. 6 (7), 833-838 (1996)、Wolin 達 Bioorg. & Med. Chem. Left; 8, 2157 (1998)も参照。

しかし、このイミダゾール誘導体は血液／脳バリア通過性が低く、チトクロームP-450蛋白および／またはいくつかのハプテンとの交互作用があり、視覚毒性を有するという欠点がある。

10

20

30

40

50

【0004】

非イミダゾール化合物のニューロ-活性体も公知である。例えばベタヒスチン (J-M. Arrang 達., Eur. J. Pharmacol. 1985, 111: 72-84), phencyclidine (J-M. Arrang 達., Eur. J. Pharmacol. 1988, 157: 31-35), ディマプリット (dimaprit) (J-C Schwartz 達., gents Actions 1990, 30: 13-23), コロザピン (clozapine) (M. Kathmann 達., Psychopharmacology 1994, 116: 464-468), およびセスキテルペン (sesquiterpenes) (M. Takigawa 達., JP 06 345 642 (20 Dec 1994))。これらの化合物H3-受容体拮抗作用を表すが、その作用は極めて低い。

これらの化合物はヒスタミンH3-受容体の発見およびその特徴付け前は神経活性剤、特に神経弛緩 (クロザピン) または精神異常 (フェンシクリジン) の治療薬として知られていた。これらの化合物をH3-受容体としてテストした場合には、上記特許に記載のイミダゾール-含有化合物に比べてはるかに低い活性しか示さない。

10

【0005】

これまでのイミダゾール環を代える試みは成功しなかった。この環を含まないH3-受容体リガンドは今まで報告されていない。これまでの研究ではイミダゾール4(5)-部分の重要性が示されていた。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、上記の欠点を少なくすることができる新規なH3-受容体リガンドを提供することにある。

20

本発明は、ヒスタミンH3受容体リガンドとして有用な、イミダゾール部分を含まない構造の新規な化合物を提供する。

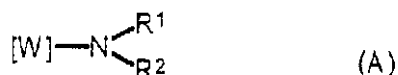
【0007】

【課題を解決する手段】

本発明の化合物は下記一般式(A)を有する：

【0008】

【化70】



30

【0009】

(ここで、

Wはイミダゾール環の4(5)位置に結合したときにヒスタミンH3-受容体に拮抗活性および/またはアゴニスト活性を与える残基であり、

R¹およびR²は各々互いに独立して下記1)～5)のいずれかを表し、互いに同一でも異なってもよい：

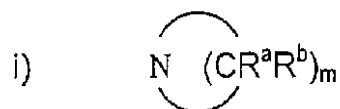
1) 低級アルキルまたはシクロアルキル、

あるいは、R¹およびR²が結合している窒素原子と一緒にあって、

2) 飽和窒素含有環：

【0010】

【化71】



40

【0011】

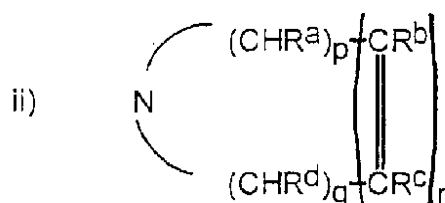
(ここで、mは2～8までの数を表す)、

3) 非芳香族不飽和窒素含有環：

【0012】

【化72】

50



【0013】

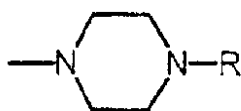
(ここで、 p と q は互いに独立して0～3までの数を表し、 r は0～4までの数を表し、ただし、 p と q が同時に0になることはなく、 $2 \leq p + q + r \leq 8$ であり、 $R^a \sim d$ は互いに独立して水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、カルボアルコキシ基を表す)、

4) モルホリノ基、

5) N-置換されたピペラジノ基：

【0014】

【化73】



【0015】

(ここで、 R は低級アルキル、シクロアルキル、カルボアルコキシ、アリール、アリールアルキル、アルカノイルまたはアロイル基を表す)

【0016】

発明者は、驚くことに、公知の拮抗薬および／または作動薬のイミダゾール誘導体においてイミダゾール環を上記定義のようなジ(アルキル)、(シクロアルキル)アミンまたは非芳香族窒素含有環-NR¹R²で置換することによって拮抗薬および／または作動薬化合物が得られるということを見出した。

さらに、先行技術でH3拮抗薬または作動薬であると示唆されたイミダゾール誘導体のW残基を有する上記式(A)の化合物、さらには、実質的なH3拮抗および／または作動活性を有するイミダゾール誘導体に将来属するであろう上記W残基を有するものにも、同じく拮抗作用または作動作用があるであろうと予測される。

発明者はさらに、この種の非イミダゾール類縁体が強力な拮抗活性および／または作動活性を示すことを確認している。

発明者は公知のイミダゾール誘導体に対応する式(A)の新規な非イミダゾールアルキルアミン類縁体を上記先行技術から製造した。

【0017】

本発明はさらに、上記化合物の薬学的に許容される酸の付加塩にも関するものである。この薬学的に許容される塩は無機酸または有機酸の非毒性塩から成る。これらの塩の例は塩酸塩、水素酸塩またはマレイン酸水素塩または脛酸水素エステルである。本発明は上記化合物の水和物、水加塩および多結晶構造体を含むものである。

化合物が分子の非対称中心の数に応じた複数の異性体の形で存在する場合には、本発明は全ての光学異性体、そのラセミ体、対応するジアステレオ異性体にも関するものである。ジアステレオ異性体および／または光学異性体の分離は公知の方法に従って行うことができる。

本発明はさらに、上記化合物の全ての可能な互変異性型を含む。この互変異性体は単離された形または混合物の形にすることができる。

【0018】

本発明で「低級アルキルまたはシクロアルキル」は1～6つの炭素原子を含む直鎖または分枝したアルキル基または3～6つの炭素原子を含む飽和炭素環式化合物を意味する。低級アルキルの典型例はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル基である。

本発明の好ましい化合物は、 R^1 および R^2 が低級アルキル基、特にエチル基を表すもので

10

20

30

40

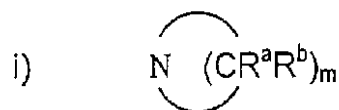
50

ある。

本発明の他の好ましい化合物は、式(A)で R^1 および R^2 が窒素原子と一緒にになって飽和した下記窒素含有環を形成する場合である：

【0019】

【化74】



【0020】

10

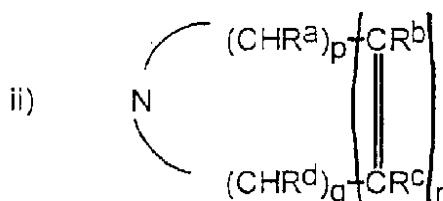
(ここで、 m は2～8の数、特に4,5または6を表す)、
アルキル基 (R^a) は必要に応じて置換されていてもよく、特にメチル基で置換することができる。

R^a および R^b 基は各 (CR^aR^b) 部分で互いに同一でも異なってもよい。ピペリジルおよびピロリジニルが特に好ましい。

本発明の他の好ましい化合物は、式(A)で R^1 および R^2 が窒素原子と一緒にになって下記の不飽和の非芳香族窒素含有を形成する場合である：

【0021】

【化75】



20

【0022】

(ここで、 p と q は互いに独立して0～3までの数、特に1または2を表す)

この基で好ましい化合物は p が2で、 q と r が各々1である化合物である。

この基の一つのサブクラスは、 $R^a \sim R^d$ の各々が水素原子である化合物である。

NR^1R^2 が上記の窒素含有環i)またはii)の場合には、これらの環は1つまたは2の低級アルキル基、特に一つのメチル基で置換されているのが好ましい。置換基の位置は下記の順序が好ましい：

30

メタ> パラ> オルト

この基で窒素含有環が1つの置換基だけを有する場合には置換基は窒素原子に関してメタ位にあるのが好ましい。窒素含有環が2つの置換基を有する場合には、メタ-メタ置換が好ましい (特に、これらの2つの置換基がtrans関係にある場合)。

本発明では、ピペリジルまたはピロリジニル部分がメタ位またはメタ-メタ位にある置換、特に一つのメチル基で置換したものが特に好ましい化合物を与える。

【0023】

NR^1R^2 がN-置換されたピペラジノ基を表す場合には、 R は低級アルキル (例えばメチル) にすることができる。基 R の典型的な例はアリールであり、また、アリールアルキル部分はフェニルおよびベンジルである。 R はアルカノイルまたはアロイル基、例えばアセチルまたはベンゾイルにすることもできる。

40

可能な全ての R 基で、アルキル部分は1～6の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖を意味する。シクロアルキル基は3～7つの炭素原子を有する飽和炭素環式化合物を意味する。

R がアリールまたはアリールアルキル基を表す場合には、アリール部分はフェニル基であり、このフェニル基は必要に応じて一つ以上の置換基、特にハロゲン原子 (弗素、塩素と臭素から有利には選ばれる)、低級アルキル、シクロアルキル、トリフロロメチル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、フォルミル、アルカノイル、アロイル、アリールアルカノイル、アミノ、カルボキシアミド、シアノ、アルキルオキシイミノ、アリ

50

ールオキシイミノ、 α -ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、スルファミド、スルファモイル、カルボアミド、カルボアルコキシ、アリールアルキルまたはオキシム基の中から選択された置換基で置換されていてもよい。

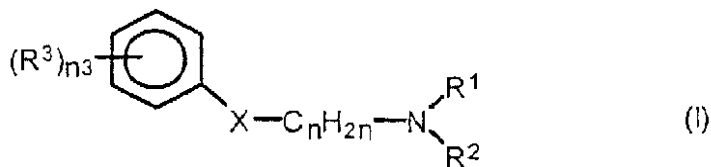
Rは必要に応じて置換されていてもよいベンゾイルでもよい。置換基はフェニル基に関して上記定義のものである。

NR^1R^2 の典型例はN-置換されたピペラジノ基がN-置換アセチルピペラジノの場合である。

本発明の1つの観点から、本発明化合物は下記一般式(1)を有する：

【0024】

【化76】



10

【0025】

(ここで、

C_nH_{2n} は直鎖または分岐した炭化水素鎖(n は2~8の数)であり、

Xは酸素または硫黄原子であり、

n_3 は0~5までの整数であり、

R^3 は各々互いに独立して下記1)~3)のいずれかを表し：

20

1) ハロゲン原子、

2) 低級アルキル、シクロアルキル、トリフロロメチル、アリール、アルコキシ、 α -アルキルオキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、フォルミル、アルカノイル、アロイル、アリールアルカノイル、アミノ、カルボキシアミド、シアノ、アルキルオキシイミノ、アリールオキシイミノ、アルキルアルコキシイミノ、 α -ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、スルファミド、スルファモイル、スルホンアミド、カルボアミド、カルボニルシクロアルキル、アルキルカルボニルアルキル、カルボアルコキシ、アリールアルキルまたはオキシム基

3) それが結合しているフェニル環の炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5-または6-員環またはベンゼン環を形成する、

30

R^1 と R^2 は上記の式(A)で定義のものである。

【0026】

本発明化合物の一つの好ましい基はXが酸素原子である式(1)の化合物から成る基である。

化合物の他の好ましい基は $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ が線状鎖 $-(\text{CH}_2)_n-$ で、 n が上記定義のものとなる化合物(1)から成るものである。

さらに好しい化合物は n が3~5、より好ましくは n が3のものである。

本発明化合物の一つのサブクラスは、式(1)の化合物で n_3 がゼロであるフェニル部分が未置換のものである。

本発明化合物の他のグループは置換基 R^3 (同一でも異なってもよい)を含む化合物である。モノーまたはジ-置換フェニル部分($n_3 = 1$ または2)を有する化合物が好ましく、パラ-位で R^3 が上記定義のモノ置換されたものが特に好ましい。この種の化合物(n_3 が1である)では R^3 はハロゲン原子か、シアノ、ニトロ、アルカノイル、アルキルオキシイミノ、 α -ヒドロキシアルキル基が好ましい。さらに好しい化合物は、 R^3 がCN、 NO_2 、 COC 、 H_3 、 COC_2H_5 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{OH}$ 、シクロアルキル-CO、例えばシクロプロピル-COであるものである。 R^3 のハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素から選ぶのが好ましい。

40

置換基 R^3 はアリール基、特にフェニル基にすることもできる。

他の置換基 R^3 ではアリール部分はフェニル部分が有利である。

R^3 がアリールオキシ基の場合には、それはフェノキシ基にすることができる。

【0027】

50

本発明では、「アルカノイル」は上記定義のアルキル部分を含む基を意味する。

R³がアルカノイル、アロイルまたはアリアルカノイル基である場合の典型的な例はアセチル、ブチリル、プロピオニル基、ベンゾイル基またはフェニルアセチル基である。フェニル環の炭素原子と結合してR³を形成する典型的な例は、飽和環が5,6,7,8 テトラヒドロナフチルになるか、ベンゼン環がナフチル部分になる場合である。

本発明のアルケニルまたはアルキニル基は1~8つの炭素原子、特に1~6つの炭素原子、さらに好ましくは1~4つの炭素原子を含むことができる。

カルボアルコキシ、カルボキシアミド、カルボニルシクロアルキル、アルキルカルボニルアルイルまたはカルボアミド基では、炭化水素鎖は飽和した直鎖または分岐鎖で、上記定義のアルキル部分を含む。

アルコキシ、アルキルアルコキシイミノ、アルキルイミノ α -アルキルオキシアルキル、アリアルアルキルまたは α -ヒドロキシアルキル基でのアルキル部分は上記定義のものである。

【0028】

特に好しい化合物は以下のものである：

1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン

1-(5-フェノキシペンチル)-ピロリジン

N-メチル-N-(5-フェノキシペンチル)-エチルアミン

1-(5-フェノキシペンチル)-モルホリン

N-(5-フェノキシペンチル)-ヘキサメチレンイミン

N-エチル-N-(5-フェノキシペンチル)-プロピルアミン

1-(5-フェノキシペンチル)-2-メチルピペリジン

1-(5-フェノキシペンチル)-4-プロピル-ピペリジン

1-(5-フェノキシペンチル)-4-メチル-ピペリジン

1-(5-フェノキシペンチル)-3-メチル-ピペリジン

1-アセチル-4-(5-フェノキシペンチル)-ピペラジン

1-(5-フェノキシペンチル)-3,5-トランス-ジメチル-ピペリジン

1-(5-フェノキシペンチル)-3,5-シス-ジメチル-ピペリジン

1-(5-フェノキシペンチル)-2,6-シス-ジメチル-ピペリジン

4-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン

3-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン

【0029】

1-[3-(4-シクロプロパンカルボニルフェノキシ)プロピル]-ピペリジン

1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-R-メチルプロピル]ピペリジン

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン

1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-S-メチルプロピル]ピペリジン

1-{3-[4-(3-オキソブチル)フェノキシ]プロピル}ピペリジン

1-[3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)プロピル]ピペリジン

1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン

1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン

1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2, 6-ジメチルピペリジン

1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン

1-[3-(4-シクロブタンカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン

1-[3-(4-シクロペンタンカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-シス-2-メチル-5-エチルピペリジン

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-トランス-2-メチル-5-エチルピペリジン

【0030】

10

20

30

40

50

1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-シス-3, 5-ジメチルピペリジン
 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン
 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン
 1-{3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル}-3-メチルピペリジン
 1-{3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル}-4-メチルピペリジン
 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン
 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジンメトキシム
 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-トランス-3,5-ジメチルピペリジン
 1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-トランス-3,5-ジメチルピペリジン

10

1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-cis-3, 5-ジメチルピペリジン
 一つの-[3-(4-カルボメトキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-プロペニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン
 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン
 1-{3-[4-(1-エトオキシプロピル)フェノキシ]プロピル}-2-メチルピペリジン
 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン
 1-[3-(4-ブロモフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-N,N-ジメチルスルフォンアミドフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-イソプロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-sec-ブチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-プロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-エチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン

20

【0031】

1-(5-フェノキシペンチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
 1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン
 1-[5-(4-クロロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン
 1-[5-(4-メトキシフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン
 1-15-(4-メチルフェノキシ)-ペンチル)-ピロリジン
 1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン
 1-[5-(2-ナフチルオキシ)-ペンチル]-ピロリジン
 1-[5-(1-ナフチルオキシ)-ペンチル]-ピロリジン
 1-[5-(3-クロロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン
 1-[5-(4-フェニルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン
 1-{5-[2-(5,6,7,8-tert-ヒドロナフチル)-オキシ]-ペンチル}-ピロリジン
 1-[5-(3-フェニルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン
 1-(5-フェノキシペンチル)-2,5-ジヒドロピロール
 1-{5-[1-(5,6,7,8-tert-ヒドロナフチル)-オキシ]-ペンチル}-ピロリジン
 1-(4-フェノキシブチル)-ピロリジン
 1-(6-フェノキシヘキシル)-ピロリジン
 1-(5-フェニルチオペンチル)-ピロリジン
 1-(4-フェニルチオブチル)-ピロリジン
 1-(3-フェノキシプロピル)-ピロリジン
 1-[5-(3-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン
 1-[5-(4-フルオロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン

30

40

【0032】

1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-3-メチルピペリジン
 1-[5-(4-アセチルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン
 1-[5-(4-アミノフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン
 1-[5-(3-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン

50

N-[3-(4-ニトロフェノキシ)ープロピル]ージエチルアミン	
N-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ージエチルアミン	
1-[5-(4-ベンゾイルフェノキシ)ーペンチル]ーピロリジン	
1-{5-[4-(フェニルアセチル)ーフェノキシ]ーペンチル}ーピロリジン	
N-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]ージエチルアミン	
1-[5-(4-アセタミドフェノキシ)ーペンチル]ーピロリジン	
1-[5-(4-フェノキシフェノキシ)ーペンチル]ーピロリジン	
1-[5-(4-N-ベンズアミドフェノキシ)ーペンチル]ーピロリジン	
1-{5-[4-(1-ヒドロキシエチル)ーフェノキシ]ーペンチル}ーピロリジン	
1-[5-(4-シアノフェノキシ)ーペンチル]ージエチルアミン	10
1-[5-(4-シアノフェノキシ)ーペンチル]ーピペリジン	
N-[5-(4-シアノフェノキシ)ーペンチル]ージメチルアミン	
N-[2-(4-シアノフェノキシ)ーエチル]ージエチルアミン	
N-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ージメチルアミン	
N-[4-(4-シアノフェノキシ)ーブチル]ージエチルアミン	
N-[5-(4-シアノフェノキシ)ーペンチル]ージプロピルアミン	
1-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ーピロリジン	
1-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ーピペリジン	
N-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ーヘキサメチレンジアミン	
N-[6-(4-シアノフェノキシ)ーヘキシル]ージエチルアミン	20
N-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ージプロピルアミン	
N-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)ーフェノキシ]ープロピルージエチルアミン	
4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)ーアセトフェノンーオキシム	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]ーピペリジン	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]-3-メチルーピペリジン	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]-3,5-トランスージメチルーピペリジン	
【0033】	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]-4-メチルーピペリジン	
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)ープロピル]ーピペリジン	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]-3,5-cis-ジメチルーピペリジン	30
1-[3-(4-フォルミル・フェノキシ)ープロピル]ーピペリジン	
1-[3-(4-イソブチリルフェノキシ)ープロピル]ーピペリジン	
N-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)ープロピル]ージエチルアミン	
1-[3-(4-ブチリルフェノキシ)ープロピル]ーピペリジン	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル] 1,2,3,6-テトラヒドロピリジン	
【0034】	
さらに好ましい化合物は以下のものである：	
1-[5-(4-ニトロフェノキシ)ーペンチル]ーピロリジン	
N-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ージエチルアミン	
N-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]ージエチルアミン	40
1-{5-[4-(1-ヒドロキシエチル)ーフェノキシ]ーペンチル}ーピロリジン	
N-[4-(4-シアノフェノキシ)ーブチル]ージエチルアミン	
1-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ーピペリジン	
N-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ーヘキサメチレンジアミン	
N-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)ーフェノキシ]ープロピルージエチルアミン	
4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)ーアセトフェノンーオキシム	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]-3-メチルーピペリジン	
1-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]-4-メチルピペリジン	
1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)ープロピル]ーピペリジン	
【0035】	50

式(1)の化合物で下記化合物は公知である：

- 1) $-NR^1R^2$ がピロリジニル基で、 C_nH_{2n} が直鎖 $-(CH_2)_n$ で、 n_3 がゼロで、Xで酸素原子で、nが3～5であるか、Xが硫黄原子で、nが4または5であるもの。
- 2) $-NR^1R^2$ がピペリジニル基で、 C_nH_{2n} が直鎖 $-(CH_2)_n$ で、Xで酸素原子で、 n_3 がゼロで、nが2、5または8であるか、 n_3 が1で、 R^3 が4-CNで且つnが5であるもの。
- 3) $-NR^1R^2$ がジエチルアミン基で、Xが酸素原子で、 C_nH_{2n} が直鎖 $-(CH_2)_n$ で、 n_3 が1で、 R^3 が4-NO₂または4-COCH₃で、nが3であるか、 R^3 が4-CNで、nが2～4であるもの。
- 4) $-NR^1R^2$ がジメチルアミン基で、Xが酸素原子で、 C_nH_{2n} が直鎖 $-(CH_2)_n$ で、 n_3 が1で、 R^3 が4-CNで、nが3であるもの。

【0036】

10

本発明の対象は、これらの化合物のヒスタミンH₃－受容体リガンドとしての使用にあり、特に、H₃－拮抗薬、作動薬および／または部分作動薬、特に、ヒスタミンH₃－受容体のリガンドとして働く医薬品、特に下記治療用のH₃－拮抗薬および／または作動薬の製造での使用にある。

【0037】

本発明の第2の観点から、本発明の対象はWO 96/29315およびWO 93/14070に開示された化合物に似た非イミダゾール化合物にある。

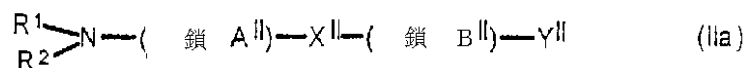
【0038】

従って、本発明の化合物(A)の第1のサブクラスは下記の一般式(IIa)および(IIb)を有する化合物である：

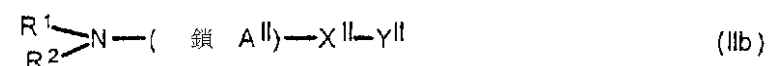
20

【0039】

【化77】



【化78】



【0040】

(ここで、

R^1 と R^2 は請求項1の一般式(A)で定義のものであり、
鎖 A^{II} は1～6つの炭素原子を含む飽和または不飽和の直鎖または分岐した炭化水素鎖を表し、飽和した炭化水素鎖は硫黄原子のようなヘテロ原子によって中断されていてもよく、

30

【0041】

X^{II} は酸素原子、硫黄原子、-NH-、-NHCO-、-N(アルキル)CO-、-NHCONH-、-NH-CS-NH-、-NHCS-、-O-CO-、-CO-O-、-OCONH-、-OCON(アルキル)-、-OCON(アルケン)-、-OCONH-CO-、-CONH-、-CON(アルキル)-、-SO-、-CO-、-CHOH-、-N(飽和または不飽和アルキル)、-S-C(=NY媒)-NH-Y媒-(Y^{II}は上記の定義のもので、互いに同一でも異なってもよい)または-NR_{II}-C(=NR_{II})-NR_{II}- (R_{II}およびR_{II}は水素原子または低級アルキル基を表し、R_{II}は水素原子または強い電気陰性基、例えばシアノまたはCOY_{II}^{II}基(Y_{II}^{II}はアルコキシ基)を表し、

40

【0042】

鎖 B^{II} はアリール、アリールアルキル、アリールアルカノイル基、直鎖のアルキレン鎖 $-(CH_2)_{n_{II}}-$ (nは1～5の整数を表す)、2～8つの炭素原子を含む分岐したアルキレン鎖(アルキレン鎖は必要に応じて1または複数の酸素または硫黄原子によって中断されていてもよい)、 $-(CH_2)_{n_{II}}-O-$ または $-(CH_2)_{n_{II}}-S-$ (n_{II}は1または2の整数)を表し、

【0043】

Y^{II}は1～8の炭素原子含む直鎖または分岐したアルキル基、3～6の炭素原子を含むシクロアルキル、ビスシクロアルキル基、シクロアルケニル基、必要に応じて置換されていてもよいフェニル基のようなアリール基、窒素および硫黄原子の中から選択される1つまた

50

は2つのヘテロ原子を含む5員環または6員環の複素環基（この複素環基は必要に応じて置換されていてもよい）、または、ベンゼン環と上記定義のヘテロ環とが縮合して生じる二環式の基を表す）

【0044】

鎖Aは直鎖アルキレン鎖 $-(CH_2)_{n_{11}}-$ （ n_{11} は1～6の整数の炭素原子、好ましくは1～4の炭素原子）を表すか、分岐したアルキレン鎖、好ましくは一つまたは複数のメチルまたはエチル基で置換したアルキレン鎖を表す。

鎖A¹¹は直鎖または分岐した不飽和アルキレン鎖、例えばアリル基にすることができる。Y¹¹がシクロアルキル基を表す場合には、例えばシクロペンチル、シクロヘキシルまたはビスシクロアルキル基にするにすることができる。

10

【0045】

Y¹¹が置換されたフェニル基を表す場合には、フェニル基は例えば、ハロゲン、低級アルキル（例えばCH₃）、CF₃、CN、COCH₃、COOR¹¹₁でモノまたはポリ置換されていてもよい。R¹¹₁は低級アルキル、例えばCOOCH₃、NO₂基またはNR¹¹₂R¹¹₃を表す。NR¹¹₂およびR¹¹₃は水素原子および／または低級アルキル基を表す。「低級アルキル」とは6以下の炭素原子を含むアルキル基を意味する。

Y¹¹が複素環式基を表す場合には、例えばピリジル基、ピリジルN-オキサイド基またはピラジニル基を表すことができる。これらは必要に応じてNO₂、CF₃、CH₃、NH₂、Cl等のハロゲン、COOCH₃基またはチアゾリル基によってモノまたは多置換されていてもよい。

Y¹¹が芳香族またはヘテロ芳香族の縮合で得られる多環基を表す場合には、例えばベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル基またはその他の基にすることができる。

20

本発明化合物(A)の第2のサブクラスは上記の式(IIa)および(IIb)で下記を特徴とする化合物である：

【0046】

- 1) R¹とR²は請求項1の一般式(A)で定義のものであり、
- 2) 鎖A¹¹は直鎖または分岐した不飽和アルキル基 $-(CH_2)_{n_{11}}-$ （ n_{11} は1～8の整数、好ましくは1～4の整数）、1～8の炭素原子、好ましくは1～4の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルケン基、1～4の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキン（alkyn）基であり、
- 3) X¹¹基が-OCONH-、-OCON(アルキル)-、-OCON(アルケン)-、-OCO-、-OCSNH-、-CH₂-、-O-、；-OCH₂CO-、-S-、-CO-、-CS-、アミンまたは飽和不飽和アルキルを表し、
- 4) B¹¹は1～8の炭素原子、好ましくは1～5の炭素原子を有する直鎖または分岐した不飽和低級アルキル、 $-(CH_2)_{n_{11}}(ヘテロ原子)-$ （ヘテロ原子は好ましくは硫黄または酸素原子であり、 n_{11} は好ましくは1～4、好ましくは1～5の整数である）を表し、

30

【0047】

- 5) Y¹¹基は未置換または同一または異なる置換基でモノまたは多置換されたフェニル基（置換基はハロゲン原子、OCF₃、CHO、CF₃、SO₂N(アルキル)₂、例えばSO₂N(CH₃)₂、NO₂、S(アルキル)、S(アリール)、SCH₂(フェニル)、直鎖または分岐したアルケン、必要に応じてトリアルキルシリル基で置換された直鎖または分岐したアルキン、-O(アルキル)、-O(アリール)、-CH₂CN、ケトン、アルデヒド、スルホン、アセタール、アルコール、低級アルキル、-CH=CH-CHO、C(アルキル)=N-OH、-C(アルキル)=N-O(アルキル)、他のケト誘導体、-CH=NOH、-CH=NO(アルキル)、他のアルデヒド誘導体、-C(アルキル)=NH-NH-CONH₂、O-フェニル、または、-OCH₂(フェニル)基、-C(シクロアルキル)=NOH、-C(シクロアルキル)=N-O(アルキル)、必要に応じて置換されたヘテロ環；硫黄ヘテロ原子を有するヘテロ環；シクロアルキル；二環式基、好ましくはノルボルニル基；窒素ヘテロ原子を有するヘテロ環または炭素環式化合物またはケト基を有するヘテロ環に結合したフェニル環；1～8の炭素原子を有する直鎖または分岐した低級アルキル；1～8つの炭素原子、好ましくは1～5の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキン；未置換またはモノまたは多置換したフェニル基でモノまたは多置換された直鎖または分岐したアルキル；アルキル基が分岐しているか、分岐していないか、環式であるフェニルアルキルケトン；未置換または置換された

40

50

ベンゾフェノン；未置換または置換された直鎖または分岐した環式フェニルアルコール；直鎖または分岐したアルケン；ピペリジル基；フェニルシクロアルキル基；多環状基、特にフルオレニル基、ナフチルまたはイリヒドロナフチル基またはインダニル基；フェノール基；ケトンまたはケト誘導体；ジフェニル基；フェノキシフェニル基；ベンジルオキシフェニル基を表す。

【0048】

本発明で X^{11} 基がアミンを表す場合には第二または第三アミンを意味する。

上記および特許請求の範囲と以下の説明でアルキル、アルケン、アルキン、ケト、アルデヒド、シクロアルキル、S-アルキル、O-アルキル、フェニルアルコールおよびフェニルシクロアルキル基とは1~8の炭素原子、好ましくは1~5の炭素原子を有するものをいう。同様に、ケト誘導体とはオキシム、アルキルオキシム、ヒドラゾン、アセタール、アミナール、ケタール、チオン類、カルバゾンまたはセミカルバゾン基およびこれら誘導体のチオ類縁体を意味する。

10

【0049】

同様に、モノまたは多置換されたフェニルおよび／またはベンゾフェノン基とは、これらの基がハロゲン原子、 OCF_3 、 CHO 、 CF_3 、 SO_2N （アルキル）₂、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 S （アルキル）、 S （アリール）、 SCH_2 （フェニル）、直鎖または分岐したアルケン、必要に応じてトリアルキルシリル基で置換した直鎖または分岐したアルキン、 $-O$ （アルキル）、 $-O$ （アリール）、 $-CH_2CN$ 、ケトン、アルデヒド、スルホン、アセタール、アルコール、低級アルキル、 $-CH=CH-CHO$ 、 $-C$ （アルキル） $=N-OH$ 、 $-C$ （アルキル） $=N-O$ （アルキル）、他のケト誘導体、 $-CH=NOH$ 、 $-CH=NO$ （アルキル）、他のアルデヒド誘導体、 $-C$ （アルキル） $=NH-NH-CONH_2$ 、O-フェニルまたは $-OCH_2$ （フェニル）基、 $-C$ （シクロアルキル） $=NOH$ 、 $-C$ （シクロアルキル） $=N-O$ （アルキル）、必要に応じて置換させていてもよいヘテロ環から選ばれる一つ以上の同一または異なる置換基で置換されたものを意味する。

20

【0050】

ケト置換基は必要に応じて水酸基を有する1~8の炭素原子を有する直鎖または分岐した脂肪族ケトン、シクロアルキルケトン、アリールアルキルケトンまたはアリールアルケニルケトン（アリール基は未置換かモノまたは多置換されている）、ヘテロアリールケトン（ヘテロアリール単位は一環であるのが好ましい）から選ぶのが好ましい。

アセタール置換基は必要に応じて水酸基を有する1~8の炭素原子を有する脂肪族アセタールから成るのが好ましい。

30

ケトンを表す Y^{11} 基は、アルキルまたはアリール基で置換されたケトンを意味し、これらの置換基は未置換でも置換されていてもよい。

ヘテロ環は1~3のヘテロ原子、好ましくは硫黄、酸素または窒素原子を有するものを意味する。ヘテロ環置換基はオキサジアゾールまたはイミダゾールから選択するのが好ましい。

好ましい化合物（IIa）および（IIb）は X^{11} が $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHC(ONH-)$ から選ばれるものであり、 X^{11} が酸素原子を表すものが好ましい。

【0051】

他の好ましい化合物（IIa）および（IIb）は、 Y^{11} が上記定義の直鎖または分枝アルキル基、上記シクロアルキル基、特にシクロペンチルまたはシクロヘキシル基、上記定義の未置換またはハロゲン原子、特に塩素でモノ置換されたフェニル基；複素環式基、特にピリジルN-オキサイドまたはピラジニル基、；ベンゾチアゾリル基のような二環式基から選ばれるものである。

40

Y^{11} は $-CHO$ 、ケトン、アルデヒド、 $-CH=CH-CHO$ 、 $-C$ （アルキル） $=N-OH$ 、 $-C$ （アルキル） $=N-O$ （アルキル）およびその他のケト誘導体、 $-CH=N-OH$ 、 $-CH=NO$ （アルキル）およびその他のアルデヒド誘導体、 $-C$ （シクロアルキル） $=NOH$ 、 $-C$ （シクロアルキル） $=N-O$ （アルキル）で少なくともモノ置換されたフェニル基が好ましい。

【0052】

本発明では、 Y^{11} はケト-置換基またはオキシム置換基またはハロゲン原子で少なくともモ

50

ノ置換されたフェニル基を表す。特に好しいケト-置換基はシクロアルキルケトンである。

本発明の他の好しい化合物は、 Y^{11} がケト基を有する炭素環式化合物に結合したフェニル基を表すものである。

本発明のさらに他の好しい化合物は、 Y^{11} がアルキル基が分岐しているか、直鎖か、環式であるフェニルアルキルケトン、必要に応じて置換されていてもよいベンゾフェノン、ケトンである。特に好ましい Y^{11} 基は未置換または上記のモノ置換されたフェニル基である。

A^{11} 鎖は $-(CH_2)_n$ -鎖であるのが好ましい。 n は1~6、好ましくは1~4である。 A^{11} 鎖は特に $-(CH_2)_3$ -であるのが好ましい。

B^{11} 鎖は $-(CH_2)_2$ -または $-(CH_2)_3$ -であるのが好ましい。

【0053】

化合物 (IIa) および (IIb) の化合物で特に好ましいものは、 X^{11} が酸素原子で、 A^{11} 鎖が $-(CH_2)_3$ -であり、式 (IIa) の化合物の場合には B^{11} 鎖が $-(CH_2)_3$ -を表すものである。このグループの中では Y^{11} がアリアル基であるものが好ましい。 R^1 および R^2 は式(A)で上記定義のものである。

化合物 (IIa) および (IIb) の例は以下のものである：

【0054】

3,3-ジメチルブチル3-ピペリジノプロピルエーテル
 3-フェニルプロピル3-ピペリジノプロピルエーテル
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-ピペリジノプロピルエーテル
 2-ベンゾチアゾリル3-ピペリジノプロピルエーテル
 3-フェニルプロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル
 3-フェニルプロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル
 3-フェニルプロピル3-(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル
 3-フェニルプロピル3-(3-メチルピペリジノ)プロピルエーテル
 3-フェニルプロピル3-ピロリジノプロピルエーテル
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-シス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル
 3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

【0055】

3-フェニルプロピル3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルエーテル
 N-フェニル-3-ピペリジノプロピルカルバメート
 N-ペンチル-3-ピペリジノプロピルカルバメート
 (S) -(+)-N-[2-(3,3-ジメチル)ブチル]-3-ピペリジノプロピルカルバメート
 3-シクロペンチル-N-(3-(1-ピロリジニル)プロピル)プロパンアミド
 N-シクロヘキシル-N'-(1-ピロリジニル-3-プロピル)尿素
 2-((2-ピペリジノエチル)アミノ)ベンゾチアゾール
 5-ピペリジノペンチルアミン
 2-ニトロ-5-(6-ピペリジノヘキシル)ピリジン
 3-ニトロ-2-(6-ピペリジノヘキシルアミン)ピリジン
 2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)ピリミジン
 N-(6-フェニルヘキシル)ピペリジン
 N-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)N'-フェニル尿素
 N-シクロヘキシルメチル-N'-(3-ピペリジノプロピル)グアニジン

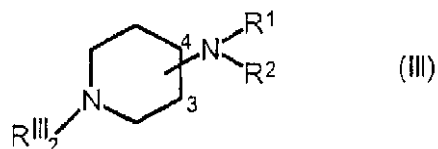
【0056】

本発明の第3の観点から、本発明の対象はEP 197 840に開示の化合物に似た非イミダゾル化合物にある。

従って、本発明の化合物(A)の別のサブクラスは下記の式 (III) を有する化合物にある：

【0057】

【化 7 9】



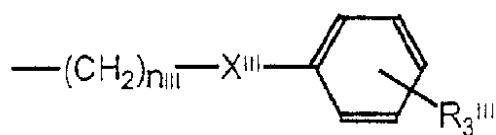
【0058】

[ここで、

NR¹R²はピペリジル部分の3-位置または4-位置のいずれかにあり、R¹とR²は請求項1の式(A)で定義のものであり、R₂^{III}は1～6つの炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基、ピペロニル基、3-(1-ベンズイミダゾロニル)プロピル基または下記に式：

【0059】

【化 8 0】



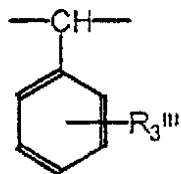
【0060】

[ここで、n₁₁₁は0、1、2または3であり、X¹¹¹は単結合か、-O-、-S-、-NH-、CO-、-CH=C

H-または下記を表す：

【0061】

【化 8 1】



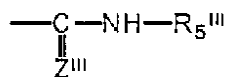
【0062】

(ここで、

R₃¹¹¹はH、CH₃、ハロゲン、CN、CF₃またはアシル基-COR₄¹¹¹を表し、R₄¹¹¹は1～6つの炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基、3～6の炭素原子を有するシクロアルキル基またはCH₃またはCF₃置換基を有することができるフェニル基であるか、下記の式を表す：

【0063】

【化 8 2】



【0064】

(ここで、Z¹¹¹はOまたはS原子を表すか、二価の基NH、N-CH₃またはNCNを表し、R₅¹¹¹は1～8つの炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基、フェニル置換基を有することができる3～6つの炭素原子を有するシクロアルキル基、(C3-C6シクロアルキル)(直鎖または分岐した、C1-C3アルキル)基、CH₃、ハロゲンまたはCF₃置換基を有することができるフェニル基、フェニル(直鎖または分岐したC1-C₃アルキル)基またはナフチル、アダマンチルまたはpトルエンスルホニル基を表す))]

好ましい化合物(III)はR¹¹¹が下記の基：

【0065】

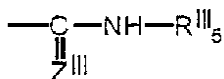
【化 8 3】

10

20

30

40



【0066】

(ここで、 Z^{111} および R_5^{111} は上記定義のもの)を表すものであり、特に Z^{111} がO、SまたはNHである化合物である。

好ましい R_5^{111} は(C₃-C₆)シクロアルキル基である。

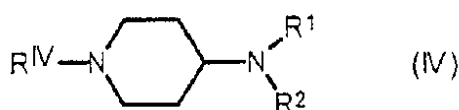
R^1 と R^2 の基は式(A)に記載のものが好ましい。

この化合物(III)の例はN'-シクロヘキシルチオカルバモイルN-14'-ビピペリジン(化合物123)である。

本発明の第4の観点から、化合物(A)の別のサブクラスはEP 494010に開示された化合物に類似した下記の式(IV)の化合物である：

【0067】

【化84】



【0068】

(ここで、

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものを表し、

R^{IV} は水素原子または COR_3^{IV} 基を表し、 R_3^{IV} 基は下記(a)～(f)のいずれかを表す：

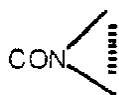
- (a) 1～11の炭素原子、特に1～9の炭素原子を有する直鎖または分岐した脂肪族基、
- (b) シクラン(cyclane)環構造、例えばシクロプロパン、フェニルシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ノルボルナン、アダマンタン、ノルアダマンタン、クロロオキシノルボルナン、クロルエチレンジオキシノルボルナン、ブromoエチレンジオキシノルボルナン、ヒドロキシカルボキシ-1,2,2-トリメチルシクロペンタンカルボン酸無水物、
- (c) 未置換またはパラ位が3～5つの炭素原子を有する直鎖または分岐した脂肪族基およびハロゲンで置換されたベンゼン環、

(d) $(\text{CH}_2)_{m_{IV}}R_4^{IV}$ 基

[ここで、 m_{IV} は1～10の数、 R_4^{IV} はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ノルボルナン、ノルアダマンタン、アダマンタン、6,6-ジメチルビスシクロ[3.1.1]ヘプテン、未置換またはフッ素原子、塩素原子、メチル基またはメトキシ基ではモノ置換されたベンゼン環、環の2位置または3位置でグラフトしたチオフエン環、カルボン酸エステル基 COOR_5^{IV} (ここで、 R_5^{IV} はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはノルボルナンである)、 CONHR_6^{IV} 構造のカルボン酸アミド基(ここで、 R_6^{IV} はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはノルボルナン)、下記構造：

【0069】

【化85】



のカルボン酸アミド基(ここで、

【0070】

【化86】



【0071】

基はピロリジン、ピペリジンまたは2,6-ジメチルモルホリンを表す)、エーテル基-O-R₇^{IV}(ここで、R₇^{IV}は未置換または塩素またはフッ素原子でモノ置換されるか、塩素原子とメチル基でジ置換されたベンゼン環を表す)を表す]

(e) -CH=CH R₈^{IV}基

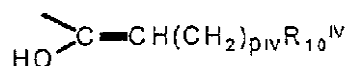
(ここで、R₈^{IV}はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ノルボルナンまたはノルボルネンを表す)

(f) 第二アミン基-NH(CH₂)_{n_{IV}}R₉^{IV}、

[ここで、n_{IV}は1~5の数であり、R₉^{IV}はシクラン環構造、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはノルボルナン、または未置換か弗素、塩素原子またはメトキシ基でモノ置換されるか、メトキシ基でトリ置換されたベンゼン環を表し、R^{IV}は下記のヒドロキシアルケニル基を表す：

【0072】

【化87】



【0073】

(ここで、p_{IV}は2~9の数を表し、R₁₀^{IV}はベンゼン環、フェノキシ基または、CSNH(CH₃)_{n_{IV}}R₉^{IV}基を表す(ここで、n_{IV}は1~5の数を表し、R₉^{IV}は上記の意味を有する))]

好ましい化合物(IV)はR^{IV}がCOR₃^{IV}基(R₃^{IV}脂肪族基を表す)を表すものである。

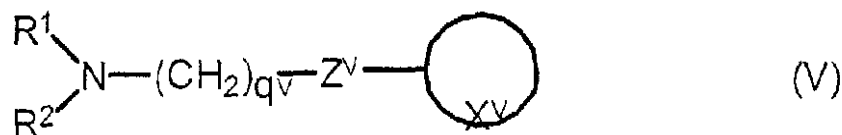
化合物(IV)の例はN-ヘプタノニル-1,4'-ビピペリジンまたは1-(5-シクロヘキシルペンタノニル)-1,4-ビピペリジンである。

本発明の第5の観点から、本発明はPlazzi達(Eur. J. Med. Chem. 1995、30、881)が開示したものに類似した非イミダゾール化合物にある。

従って、本発明化合物(A)のさらに他のサブクラスは下記の式(V)を有する化合物である：

【0074】

【化88】



【0075】

(ここで、

R¹とR²は一般式(A)で定義のものを表し、

q^Vは2~5であり、

Z^VはNH、OまたはSを表し、

X^Vは一つまたは複数の窒素、酸素または硫黄のようなヘテロ原子を有するヘテロ環を表し、未置換でも、アリール、低級アルキル、ハロゲンのような一つまたは複数の基で置換されていてもよく、必要に応じて凝縮されていてもよい)

好ましい化合物はX^Vが下記のヘテロ環の場合である：

【0076】

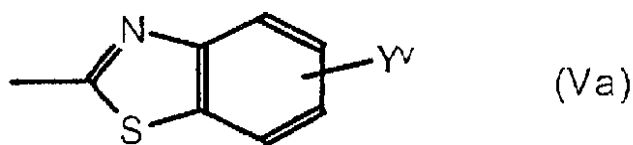
【化89】

10

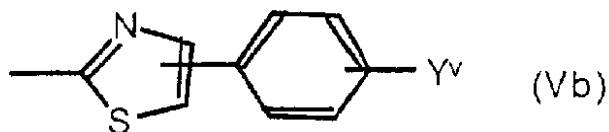
20

30

40

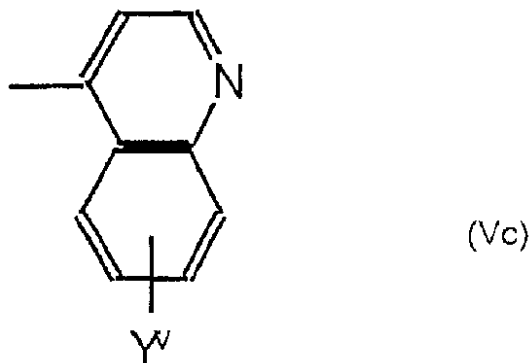


【化 9 0】



または

【化 9 1】



【0077】

(ここで、 Y^v は水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表す)

化合物 (V) の例は以下の通りである：

2-((2-ピペリジノエチル)アミノ)ベンゾチアゾール

2-(6-ピペリジノヘキシルアミン)ベンゾチアゾール

4-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)キノリン

2-メチル4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン

2-メチル4-(6-ピペリジノヘキシルアミン)キノリン

7-クロル-4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン

7-クロル-4-(4-ピペリジノブチルアミノ)キノリン

7-クロル-4-(8-ピペリジノオクチルアミノ)キノリン

7-クロル-4-(10-ピペリジノデシルアミノ)キノリン

7-クロル-4-(12-ピペリジノドデシルアミノ)キノリン

7-クロル-4-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニルアミノ)キノリン

7-クロル-4-(2-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル)エチルアミノ)キノリン

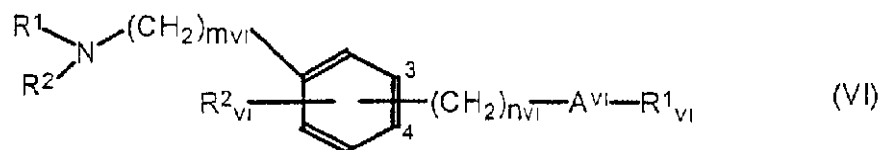
【0078】

本発明の第6の観点から、本発明はW0 95/14007に開示のイミダゾール化合物に類似した非イミダゾール化合物の関するものである。

従って、化合物(A)の他のサブクラスは下記の式 (VI) を有する化合物にある：

【0079】

【化 9 2】



【0080】

(ここで、

 A^{VI} は $-O-CO-NR^1_{VI}-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-NR^1_{VI}-$ 、 $-CO-NR^1_{VI}-$ 、 $-NR^1_{VI}-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^1_{VI}-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-N$

10

20

30

40

50

R^1_{VI} 、 $-CO-O-$ と $-C(=NR^1_{VI})-NR^1_{VI}$ から選択され、
 R^1_{VI} 基は同一でも異なってもよく、式V1の分子中に2または3つの基がある場合には水素、低級アルキル、アリール、シクロアルキル、複素環、複素環アルキル基および式
 $-(CH_2)_{y_{VI}}-G^{VI}$ 基の中から選択され、 G^{VI} は $CO_2R^3_{VI}$ 、 COR^3_{VI} 、 $CONR^3_{VI}R^4_{VI}$ 、 OR^3_{VI} 、 SR^3_{VI} 、 $NR^3_{VI}R^4_{VI}$ 、ヘテロアリール、フェニル（フェニルは必要に応じてハロゲン、低級アルコキシまたはポリハロ低級アルキルで置換されていてもよい）の中から選択され、 y_{VI} は1～3の整数）、

R^2_{VI} は水素、ハロゲン原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、トリフルオロメチル基、式 OR^3_{VI} 、 SOR^3_{VI} 、 $NR^3_{VI}R^4_{VI}$ 基の中から選択され、

R^3_{VI} および R^4_{VI} は水素、低級アルキル、シクロアルキル基の中から独立して選択されるか、 R^3_{VI} および R^4_{VI} が窒素原子と一緒にあって1～2の低級アルキル基で置換可能な4～6の炭素原子を有する飽和環を形成し、

$-(CH_2)_{n_{VI}}-A^{VI}-R^1_{VI}$ 基は3-位置または4-位置にあり、 R^2_{VI} 基は任意の位置にあり、

m_{VI} は1～3の整数であり、

n_{VI} は1～3の整数である）

【0081】

ここでも各用語は下記の意味を有する：

低級アルキル（低級アルコキシのアルキル部分を含む）は1～6、好ましくは1～4の炭素原子を有する飽和した直鎖または分岐した炭化水素鎖を表し、

低級アルケニル（ R^2_{VI} 中の）は少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐した2～6の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基を表し（好ましくは R^2 基が置換するベンゼン環と共役）、

低級アルキニル（ R^2_{VI} 中の）は少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐した2～6の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基を表し（好ましくは R^2 基が置換するベンゼン環と共役）、

アリールは少なくとも一つのベンゼノイド環を有する6～14の炭素原子を有する炭素環式基を表し、置換可能な点は炭素環式基の利用可能な全ての置換可能な芳香族炭素原子であり、炭素環式基は必要に応じて1～3の Y_{VI} 基で置換でき、この Y_{VI} 基はアルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フェノキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、ポリハロアルキルから各々独立して選択される。好ましいアリール基は1-ナフチル、2-ナフチル、インダニル、特にフェニルおよび置換されたフェニルである。

【0082】

シクロアルキルは3～8の炭素原子、好ましくは5または6の炭素原子を有する飽和した炭素環を表す

ハロゲンは弗素、塩素、臭素、沃素を表す。

複素環式は下記で定義のヘテロアリール基の他に、1つの環または2つの縮合環から成る炭素環式の環構造を中断する少なくとも1つのO、Sおよび／またはN原子を有する飽和したまたは不飽和の環式有機基を表し、上記の各環は5-、6-または7-員環で、非局在パイ電子のない二重結合を有しているのいなくてもよき、2～8の炭素原子、好ましくは3～6の炭素原子を有する環構造を有し、例えば、2-または3-ピペリジニル、2-または3-ピペラジニル、2-または3-モルホリニルまたは2-または3-チオモルホリニルを表す。

ヘテロアリールは縮合環炭素環の環構造を中断する少なくとも1つのO、Sおよび／またはN原子を有する環式有機基を表し、芳香族の特性を与えるのに十分な数の非局在パイ電子を有し、2～14、好ましくは4または5の炭素原子を有する芳香族ヘテロ基、例えば2-、3-または4-ピリジニル、2-または3-フリル、2-または3-チエニル、2-、4-または5-チアゾリル、2-、4-または5-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-または4-ピリダジニル等を有する。好ましいヘテロアリール基は2-、3-、4-ピリジニルである。

ヘテロ環式アルキルは上記定義のアルキル基を置換する複素環基を表し、例えば2-(3-ピペリジニル)-エチル、(2-ピペラジニル)-メチル、3-(2-モルホリニル)-プロピル、(3-チオモルホリニル)-メチル、(2-(4-ピリジニル)-エチル、(3-ピリジニル)-メチルま

10

20

30

40

50

たは(2-チエニル)ーメチルを表す。

【0083】

好ましい A^{VI} は $-O-CO-NR^1_{VI}-$ 、特に $-C(=NH)-NR^1_{VI}-$ であり、 m_{VI} は1または2であり、 n_{VI} は0、1または2である。

他の好ましい A^{VI} は $-CO-NR^1_{VI}-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-O-$ である。これらの化合物で R^1_{VI} 基は上記定義のものであり、側鎖は4-位置にあるのが好ましい。式VIの化合物の R^1_{VI} 基は水素、2-フェニルエチル、4-クロロフェニルメチル、4-メトキシフェニルメチル、4-トリフロロメチルフェニルメチル、4-ピリジルメチル、特に4-クロロフェニルメチルから選択するのが好ましい。存在する他の R^1_{VI} 基は水素原子またはメチル基であるのが好ましい。特に好ましい化合物は n_{VI} および m_{VI} の各々が1で、 A_{VI} が酸素原子を表すものである。

R^1_{VI} はアリールまたは $-(CH_2)_y_{VI}-G^{VI}$ であるのが好ましい(G^{VI} はフェニル)。

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものを表す。

化合物(A)の他のサブクラスは R^1_{VI} がアリール基、ケト置換基を有するフェニルを表し、 R^2_{VI} 、 n_{VI} 、 m_{VI} および A_{VI} が上記の意味を有する式(VI)の化合物から成る。好ましい化合物は n_{VI} および m_{VI} の各々が1で、 A_{VI} が酸素原子を表すものである。

【0084】

化合物VIの例は下記のものである：

α -(アセチルフェノキシ)- α' -ピペリジノ-p-キシロール

α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(1-ピロリジニル)-p-キシロール

α -(3-フェニルプロポキシ)- α' -ピペリジノ-p-キシロール

α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(4-メチルピペリジノ)-p-キシロール

α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)-p-キシロール α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ)-p-キシロール

α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(2-メチルピロリジノ)-p-キシロール

α -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- α' -ピペリジノ-p-キシロール α -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- α' -(4-メチルピペリジノ)-P-キシロール

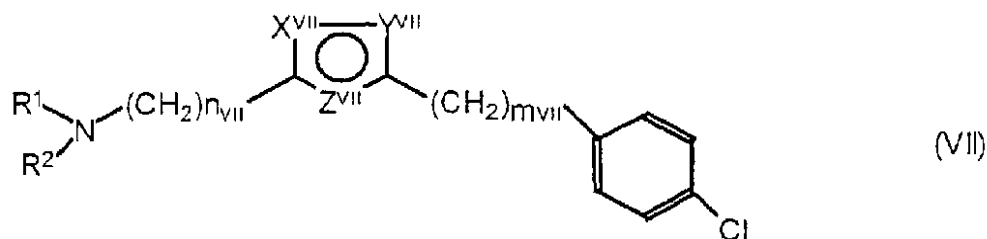
α -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- α' -ピロリジノ-p-キシロール N-(4-クロロベンジル)-2-(4-ピペリジノメチル)フェニル)-エタンアミジン

【0085】

本発明の第7の観点から、本発明の化合物(A)の他のサブクラスは、クリゼロウ達 (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6 (7), 833, 1996) が開示した化合物に類似した下記の式(VII)を有する非イミダゾール化合物にある：

【0086】

【化93】



【0087】

(ここで、

R^1 および R^2 は一般式(A)で定義したもの、

X^{VII} 、 Y^{VII} および Z^{VII} は0、NまたはSを表し、互いに同一でも異なってもよく、

n_{VII} は1~3であり、

m_{VII} は1または2である)

n_{VII} は好ましくは2または3であり、特に2で、 m_{VII} は好ましくは1である。

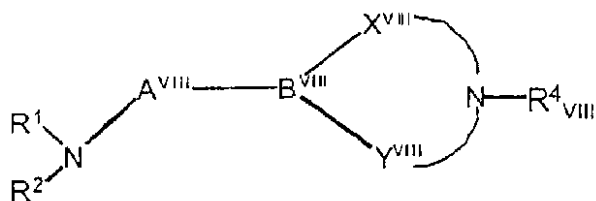
好ましい化合物は X^{VII} が0で、 Y^{VII} および Z^{VII} が各々Nである1、2、4-オキサジアゾリル基の場合である。

その例は実施例130に示されている。

本発明の第8の観点から、本発明化合物(A)の他のサブクラスはWO 95/06037に開示された化合物に類似した下記の式(VIII)を有するイミダゾール化合物にある：

【0088】

【化94】



10

【0089】

{ここで、

R^1 および R^2 が一般式(A)で定義のものであり、

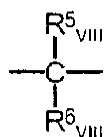
A^{VIII} は下記(1)～(7)の式のいずれかの基であり、

(1) 式： $(CH_2)_{m_{VIII}}$ (m_{VIII} は0～9)、

(2) 式：

【0090】

【化95】



20

【0091】

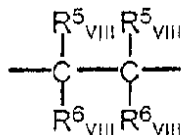
(ここで、 R^5_{VIII} は水素、(C1-C3)アルキル、アリール(C1-C3)アルキル、必要に応じて置換されていてもよいアリール、ヒドロキシル、(C1-C3)アルコキシ、ハロゲン、アミノ、シアノまたはニトロを表し、 R^6_{VIII} は水素、(C1-C3)アルキル、アリール(C1-C3)アルキルまたは必要に応じて置換されていてもよいアリールを表す)

30

(3) 式：

【0092】

【化96】



(ここで、 R^5_{VIII} と R^6_{VIII} は上記定義のもの)

(4) 式：

【0093】

【化97】



40

【0094】

[B^{VIII} が下記の式：

【0095】

【化98】

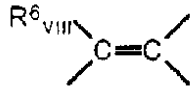


【 0 0 9 6 】

の場合には、 A^{VIII} と B^{VIII} とが一緒になって下記の式を表す：

【 0 0 9 7 】

【 化 9 9 】



10

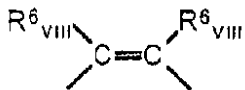
【 0 0 9 8 】

(ここで、 R^6_{VIII} は上記定義のもの)]

(5) 式：

【 0 0 9 9 】

【 化 1 0 0 】



【 0 1 0 0 】

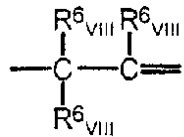
(ここで、 R^6_{VIII} は上記定義のもの)

20

(6) 式：

【 0 1 0 1 】

【 化 1 0 1 】



【 0 1 0 2 】

[B^{VIII} が下記の式：

【 0 1 0 3 】

【 化 1 0 2 】

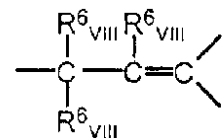


【 0 1 0 4 】

の場合には、 A^{VIII} と B^{VIII} とが一緒になって下記の式を表す：

【 0 1 0 5 】

【 化 1 0 3 】



40

【 0 1 0 6 】

(ここで、 R^6_{VIII} は上記定義のもの)]

(7) 式： $-(CH_2)_{x_{VIII}}-S-(CH_2)_{y_{VIII}}-$

(ここで、 $x_{VIII} + y_{VIII} = m_{VIII} - 1$)

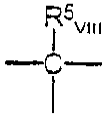
B^{VIII} は下記 (1) ~ (3) のいずれかであり：

(1) 式：

【 0 1 0 7 】

【 化 1 0 4 】

50



【0108】

(ここで、 R^5_{VIII} は上記定義のもの)

(2) 式：

【0109】

【化105】



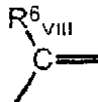
10

【0110】

[Aが下記の式：

【0111】

【化106】



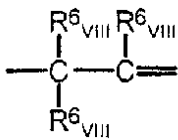
20

【0112】

または

【0113】

【化107】



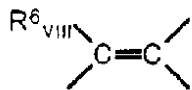
【0114】

の場合には、AとBが一緒になって下記の式のいずれか一つの基を表す：

30

【0115】

【化108】

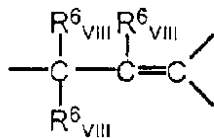


【0116】

または

【0117】

【化109】



40

【0118】

(ここで、 R^6_{VIII} は上記定義のもの)]

(3) 式：

【0119】

【化110】

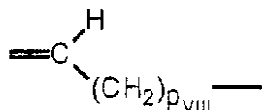


【0120】

[X^{VIII}が下記の式：

【0121】

【化111】



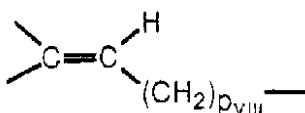
10

【0122】

の場合には、B^{VIII}とX^{VIII}とが一緒になって下記の式を表す：

【0123】

【化112】



【0124】

(ここで、p_{VIII} = 1~3)]

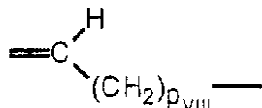
X^{VIII}は下記一般に(1)~(4)のいずれかであり：

(1) 式：(CH₂)_{n_{VIII}}の基 (ここで、n_{VIII} = 2-4)

(2) 式：

【0125】

【化113】



30

【0126】

[B^{VIII}が下記の式：

【0127】

【化114】

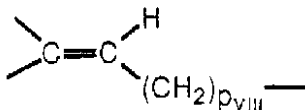


の場合には、X^{VIII}とB^{VIII}とが一緒になって下記の式を表す：

【0128】

【化115】

40



【0129】

(ここで、p_{VIII} = 1~3)]

(3) 2つの水素(1つは炭素上、他の1つは窒素上)、または

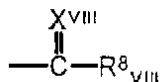
(4) 一つは炭素原子上の水素で、他は窒素原子上のR⁷_{VIII}基(ここで、R⁷_{VIII}は水素、(C1-C10)アルキル、アリール(C1-C10)アルキルまたはアリールを表す(アリールは必要に応じて置換されていてもよい)

50

Y^{VIII} は式 $(CH_2)_{k_{VIII}}$ の基であり(ここで、 k_{VIII} は0-2)、
 $R^{4_{VIII}}$ は水素、(C1-C10) アルキル、(C1-C3) アルキルスルホンアミド、アリー
 ル(C1-C10) アルキル、アリール(アリールは必要に応じて置換されていてもよい)ま
 たは下記の式の基を表す：

【0130】

【化116】

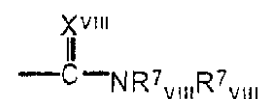


【0131】

または

【0132】

【化117】



【0133】

(ここで、

X^{VIII} は0、SまたはNHを表し、

$R^{7_{VIII}}$ は上記定義のものであり、

$R^{8_{VIII}}$ は(C1-C10) アルキル、アリール(C1-C10) アルキルまたはアリール(アリー
 ルは必要に応じて置換されていてもよい)を表す)、

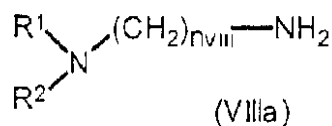
(アリールはフェニル、置換されたフェニル、ナフチル置換されたナフチルピリジルであ
 る) }

上記の本発明化合物は直鎖および環構造の両方の化合物から成る。

直鎖の化合物の例は下記である：

【0134】

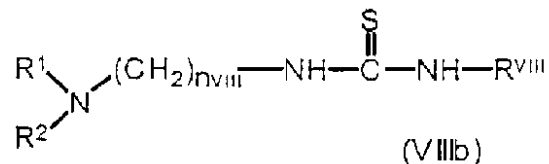
【化118】



または

【0135】

【化119】



【0136】

R^1 および R^2 は一般式(A)で上記定義のものである。

化合物(VIII)の例は実施例132と169に記載されている。

本発明の第9の観点から、本発明化合物(A)の一つのサブクラスはWO 97/29092に記載され
 ている化合物に類似した下記の式(IX)を有する化合物である：

【0137】

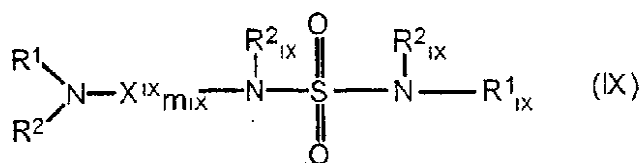
【化120】

10

20

30

40



【0138】

[ここで、

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものを表し、

R^1_{IX} はC4～C20ヒドロカルビル基であり（その一つまたは複数の水素原子がハロゲンで置換されていてもよく、4以下の炭素原子[特0～3の炭素原子]が酸素、窒素または硫黄原子で置換されていてもよい。ただし、 R^1_{IX} は-0-0-基を含まない）、

10

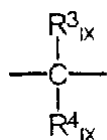
R^2_{IX} は互いに同一でも異なってもよく、HまたはC1～C15ヒドロカルビル基であり（その一つまたは複数の水素原子はハロゲンで置換されていてもよく、3以下の炭素原子は酸素、窒素または硫黄原子で置換されていてもよい。ただし、 R^2_{IX} は-0-0-基を含まない）、

m_{IX} は1～15（好ましくは1～10、さらに好ましくは3～10、例えば4～9）であり、

各 X^{IX} 基は互いに独立して下記の基：

【0139】

【化121】



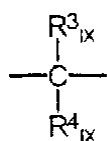
20

【0140】

であるか、一つの X^{IX} 基が $-\text{N}(\text{R}^4_{\text{IX}})-$ 、-0-または-S-であり（ただし、 X^{IX} 基は $-\text{NR}^2_{\text{IX}}$ 基に隣接することはない）且つ残りの X^{IX} 基がそれと独立して下記の基である：

【0141】

【化122】



30

【0142】

（ここで、 R^3_{IX} はH、C1～C6アルキル、C2～C6アルケニル、 $-\text{CO}_2\text{R}^5_{\text{IX}}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^5_{\text{IX}})_2$ 、 $-\text{CR}^5_{\text{IX}2}\text{OR}^6_{\text{IX}}$ または $-\text{OR}^5_{\text{IX}}$ である（ここで、 R^5_{IX} および R^6_{IX} はHまたはC1～C3アルキルであり、 R^4_{IX} はHまたはC1～C6アルキルである））]

【0143】

用語「ヒドロカルビル」は炭素と水素から成る一価の基を表す。従って、ヒドロカルビル基にはアルキル、アルケニル、アルキニル基（直鎖および分岐鎖の両方の形）、シクロアルキル（ポリシクロアルキルを含む）、シクロアルケニル、アリール基、これらの組み合わせ、例えばアルキルアリール、アルケニルアリール、アルキニルアリール、シクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール基が含まれる。

40

「炭素環式」の用語はここでは一つ以上の閉じた鎖または環から成る完全に炭素原子から成る基にたいして用いられる。この基には脂環式基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル）、アルキルとシクロアルキル部分とを含む基（例えばアダマンタンメチル）、芳香族基（フェニル、ナフチル、インダニル、フルオレニル、(1,2,3,4)-テトラヒドロナフチル、インデニル、イソインデニル）が含まれる。

50

【0144】

用語「アリール」は上記を含む芳香族炭素環基を意味する。

置換された炭素環基（例えば、置換したフェニル）または置換された複素環基に関しては、置換基の総計は1～3であるのが好ましく、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6アルキルチオ、カルボキシ、C1～C6カルボアルコキシ、ニトロ、トリハロメチル、ヒドロキシ、アミノ、C1～C6アルキルアミノ、ジ（C1～C6アルキル）アミノ、アリール、C1～C6アルキルアリール、ハロ、スルファモイルおよびシアノが含まれる。

用語「ハロゲン」は弗素、塩素、臭素、沃素のいずれかを表すのに用いられる。

好ましい R^2_{IX} はH、C1～C6アルキル、C1～C6シクロアルキル、C1～C6ヒドロキシアルキル、C1～C6アルキルヒドロキシアルキル、アリールC1～C6アルキル、置換されたアリールC1～C6アルキルから選ばれる。 R^2_{IX} の例はHまたはC1～C3アルキルである。

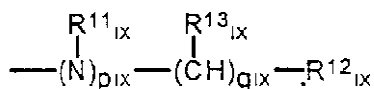
一つの実施例では $-X^{1x}_{m1x}$ がC1～C8アルキレン基（例えばブチレン基）である。

R^1_{IX} にはアリール-含有基（例えばフェニル、置換されたフェニル、ナフチル、置換されたナフチル）、（シクロアルキル）アルキル基（例えばシクロヘキシルプロピル、アダマンチルプロピル）が含まれる。

R^1_{IX} は下記の式であるのが好ましい：

【0145】

【化123】



【0146】

（ここで、

p_{IX} は0または1であり、

R^{11}_{IX} はHまたはC1～C3アルキルであり、

q_{IX} は0～4であり、

R^{12}_{IX} はカルボキシ基、置換された炭素環、複素環式基、置換された複素環基であり、

R^{13}_{IX} はH、C1～C6アルキル、C1～C6シクロアルキル、C1～C6ヒドロキシアルキル、C1～C6アルキルヒドロキシアルキル、アリールC1～C6アルキル、置換されたアリールC1～C6アルキルを表す）

好ましい R^{13}_{IX} は水素である。

好ましい化合物（IX）は R^1_{IX} が $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ 基で、Phが置換されたフェニルを表すものである。

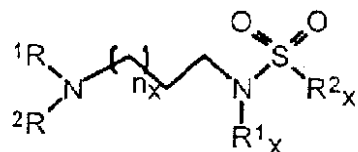
R^1 と R^2 は一般式（A）で定義のものを表し、

この実施例は化合物173である。

本発明の第10の観点から、本発明化合物（A）の他のサブクラスはWolin 達、(Bioorg. & Med. Chem. Left., 8, 2157 (1998))が開示した化合物に類似した下記の式（X）を有する化合物である：

【0147】

【化124】



(X)

【0148】

（ここで、

R^1 と R^2 は一般式（A）で定義のものを表し、

R^1_x はHまたはCH₃であり、

R^2_x は必要に応じてハロゲン原子、好ましくは塩素、（C1-C4）アルキル、（C1-C4）アル

コキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NH_2 で置換されていてもよいフェニルまたは必要に応じて上記置換基で置換された CH_2 -フェニルから選択され、
 n_x は0~3である)

n_x は好ましくは1である。 R^2 は好ましくはフェニル基、特に置換フェニル基である。好ましい R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものである。

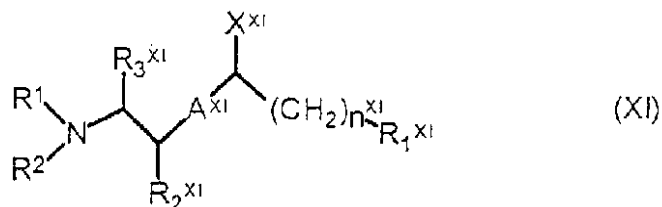
化合物(X)の例は化合物174である。

本発明の第11の観点から、本発明はWO 96/38142に開示の化合物に類似した非イミダゾール化合物にある。

従って、本発明化合物(A)の他のサブクラスは下記の式(XI)を有する化合物にある：

【0149】

【化125】



【0150】

(ここで、

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものを表し、

A^{XI} は $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 CH_2CH_2- 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ または $-\text{C}=\text{C}-$ であり、

X^{XI} はH、 CH_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、OH、 OCH_3 またはSHであり、

R_2^{XI} は水素、メチルまたはエチル基であり、

R_3^{XI} は水素、メチルまたはエチル基であり、

n^{XI} は0、1、2、3、4、5または6であり、

R_1^{XI} はC3~C8シクロアルキル、フェニルまたは置換フェニル、デカヒドロナフタレンおよびオクタヒドロインデンから成る群の中から選択され、

X^{XI} が0、Sまたは SO_2 の場合には、 R_1^{XI} と X^{XI} とが一緒になって5,6-または6,6-飽和二環構造を形成することもできる)

【0151】

式(XI)の好ましい化合物は以下のものである：

A^{XI} が $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 CH_2CH_2- 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ または $-\text{C}=\text{C}-$ で、

X^{XI} がH、 CH_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、OH、 OCH_3 またはSHで、

R_2^{XI} が水素、メチルまたはエチル基で、

R_3^{XI} が水素、メチルまたはエチル基で、

n^{XI} が0、1、2、3、4、5または6で、

R_1^{XI} が(a) C3~C8シクロアルキル、(b)フェニルまたは置換フェニル、(d)複素環式基、(e)デカヒドロナフタレンおよび(f)オクタヒドロインデンから成る群の中から選択されか

X^{XI} が0、Sまたは SO_2 の場合には、 R_1^{XI} と X^{XI} とが一緒になって5,6-または6,6-飽和二環構造を形成する場合である。

【0152】

さらに好ましい本発明化合物は下記のものである：

A^{XI} が $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ または $-\text{C}=\text{C}-$ で、

X^{XI} がH、 CH_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、OH、 OCH_3 またはSHで、

R_2^{XI} が水素、メチルまたはエチル基で、

R_3^{XI} が水素、メチルまたはエチル基で、

n^{XI} が0、1、2、3、4、5または6で、

R_1^{XI} が (a) C3~C8シクロアルキル、(b)フェニルまたは置換フェニル、(d)複素環式基、(e)デカヒドロナフタレンおよび(f)オクタヒドロインデンから成る群の中から選択されか、

X^{XI} が0、Sまたは SO_2 の場合には、 R_1^{XI} と X^{XI} とが一緒になって5,6-または6,6-飽和二環構造を形成する場合である。

【0153】

最も好ましい本発明化合物は下記のものである：

A^{XI} が $-CH=CH$ または $-C=C-$ で、

X^{XI} がH、 CH_3 または NH_2 で、

R_2^{XI} および R_3^{XI} が水素で、

n^{XI} が0、1、2、3で、

R_1^{XI} が (a) C3~C8シクロアルキル、(b)フェニルまたは置換フェニル、(d)複素環式基、(e)デカヒドロナフタレンおよび(f)オクタヒドロインデンから成る群の中から選択されか、

X^{XI} が0、Sまたは SO_2 の場合には、 R_1^{XI} と X^{XI} とが一緒になって5,6-または6,6-飽和二環構造を形成する場合である。

【0154】

用語「置換したフェニル」は例えばアルキル、ハロゲン、アミノ、メトキシ、シアノ基のような一つ以上の基によって置換されたフェニル基を意味する。

用語「アルキル」は直鎖または分岐鎖の基を意味し、アルキル基の代表例はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルである。

好ましい化合物(XI)は A^{XI} が $-CH=CH$ または $-C=C-$ で、 X^{XI} 、 R_2^{XI} および R_3^{XI} が水素で、 n^{XI} が1で、 R_1^{XI} がC3~C8シクロアルキルであるかである。

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものを表すのが好ましい。

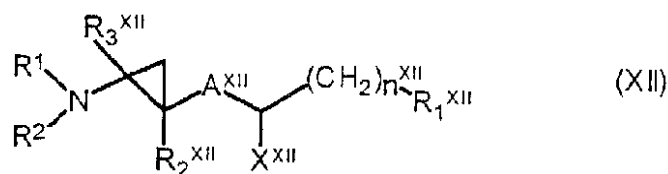
この化合物の代表例は化合物177、178または179である。

本発明の第12の観点から、本発明はW0 96/38141に開示の化合物の類似した非イミダゾール化合物に関するものである。

従って、本発明は下記の式(XII)を有する化合物にある：

【0155】

【化126】



【0156】

(ここで、

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものを表し、

R_2^{XII} は水素、メチルまたはエチル基を表し、

n^{XII} は0、1、2、3、4、5または6であり、

R_1^{XII} は(a)C3~C8シクロアルキル、(b)一つ以上の基で置換されていてもよいフェニル(置換基が例えばハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、トリフロロメチル、アリール、アルコキシ、 α -アルキルオキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、フォルミル、アルカノイル、アロイル、アリールアルカノイル、アミノ、カルボキシアミド、シアノ、アルキルオキシイミノ、アルキルアルコキシイミノ、アリールオキシイミノ、 α -ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、スルファミド、スルファモイル、スルホンアミド、カルボアミド、カーボシクロアルキル、アルキルカルボニルアルキルオニル、カルボニ

10

20

30

40

50

ルアルコキシ、アリールアルキル、オキシム基原子等を表すか、それが結合しているフェニル環と一緒に5-または6-員環の飽和または不飽和環またベンゼン環を作ること(できる)、(c)アルキル、(d)複素環基、(e)デカヒドロナフタレン、(f)オクタヒドロインデンから選択される、

ただし、

X^{XII} がHである場合には、 A^{XII} は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ または $-\text{NHCOO}-$ を表すことができ、

X^{XII} が NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 OH 、 OCH_3 、 CH_3 、 SH または SCH_3 である場合には、 A^{XII} は $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ または $-\text{C}=\text{C}-$ を表すことができ、

R^{XII} および X^{XII} が一緒になって飽和した5,6または6,6-二環構造を示す場合には、 X^{XII} はNH、OまたはSでもよい。

【0157】

用語「アルキル」は飽和炭化水素から1つの水素原子を除いて得られる直鎖または分岐鎖基を意味する。アルキル基の代表例はメチル、エチル、n-pプロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル等である。

用語「置換したフェニル」は一つ以上の基、例えばアルキル、ハロゲン、アミノ、メトキシ、シアノ基で置換されたフェニル基を意味する。

用語「二環式アルキル」はアルキル基に結合している2つの環構造を有する有機化合物を意味する。同じ種類の環であってもなくてもよく、環は一つ以上の基によって置換されていてもよい。代表的な二環式アルキル基はアダマンチル、デカヒドロナフタレン、ノルボルナンである。

NR^1R^2 に結合したシクロプロパンはトランス配置であるのが好ましい。

【0158】

一般式(XII)の好ましい本発明化合物は下記のものである：

A^{XII} が $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHCOO}-$ または $-\text{C}=\text{C}-$ で、

X^{XII} がHまたは NH_2 で、

R_2^{XII} および R_3^{XII} がHで、

n^{XII} が0、1、2、3で、

R_1^{XII} がシクロヘキシル、フェニルまたは置換されたフェニルであるもの。

一般式(XII)の化合物では特に下記ものが好ましい：

A^{XII} が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}=\text{C}-$ で、

R_2^{XII} 、 R_3^{XII} および X^{XII} がHで、

n^{XII} が1で、

R_1^{XII} がアルキルであるもの。

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものを表すのが好ましい。

化合物(XII)の代表例は化合物180である。

本発明の第13の観点から、本発明はW0 95/11894に開示の化合物に類似した非イミダゾール化合物を対象にする。

従って、本発明化合物(A)の他のサブクラスは下記の式(XIII)を有する化合物から成る：

【0159】

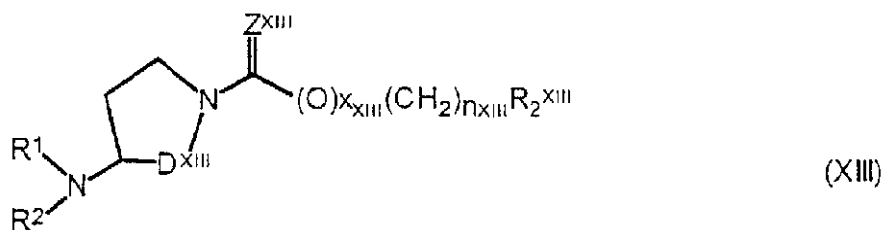
【化127】

10

20

30

40



【0160】

(ここで、

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものを表し、

D^{XIII} は CH_2 または CH_2-CH_2 をであり、

Z^{XIII} は硫黄(S)または酸素(O)、好ましくはOを表し、

X_{XIII} は0または1であり、

n_{XIII} は0～6の整数であり、

R_2^{XIII} は約20までの炭素原子を有する置換された未置換の直鎖または分岐したアルキル基、単環式または二環式部分を含む約20までの炭素原子を有する置換されたまたは未置換の炭素環式基、約20までの炭素原子を有する置換されえまたは未置換のアリール基、これらの基を組み合わせたものまたは塩を表し、置換基はハロゲン原子、低級アルキル、シクロアルキル、トリフロロメチル、アリール、アルコキシ、 α -アルキルオキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、フォルミル、アルカノイル、アロイル、アリールアルカノイル、アミノ、カルボキシアミド、シアノ、アルキルオキシイミノ、アルキルアルコキシイミド、アリールオキシイミド、 α -ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、スルホアミド、スルファモイル、スルホンアミド、カルボアミド、カルボニルシクロアルキル、アルキルカルボニルアルキル、カルボアルコキシ、アリールアルキル、オキシム基であるか、それが結合されたフェニル環の炭素原子と一緒に5-または6-員環の飽和または不飽和の環またベンゼン環を形成することができる)

【0161】

一つの実施例では R_2^{XIII} は2置換のメチル、例えばジシクロヘキシルメチル($-CH(C_6H_{11})_2$)、ジフェニルメチル($-CH(C_6H_5)_2$)等にすることができるが、これに制限されない。

R_2^{XIII} がtert-ブチル、シクロヘキシルまたはジシクロヘキシルメチルの場合には、 X_{XIII} または n_{XIII} は0であってはならない。 R_2^{XIII} がアダマンタンの場合には、 X_{XIII} と n_{XIII} の合計は1以上でなければならない。

一つの好ましい実施例では、 D^{XIII} が CH_2-CH_2 で、ピペリジン環構造になる。

しかし、 D^{XIII} が CH_2 で、ピロリジン環構造でもよい。他の実施例では、 D^{XIII} が $(CH_2)_3$ で、シクロヘプトイミド(1つの窒素有する7員環のヘテロ環)である。

本発明の一つの実施例では、アミドまたはカルバミン酸エステル基に結合したテトラメチレン基が用いられる。アミドまたはカルバミン酸エステルには直鎖アルキル基を介して環式アルキルまたはアリール基が結合しているのが好ましい。一つ実施例ではテトラメチレンシクロブタン(シクロヘキシルブチル)がアミドに結合している。疎水性のアルキルおよびアリール基を記載したが、当業者は本発明では多くの疎水基を用いることができると

【0162】

従って、 R_2^{XIII} は一つ以上の大きな置換基であることができる。既に述べたように、本発明の好ましい態様では n_{XIII} を増加させることによってピペリジン上のアミドまたはカルバミン酸エステル基から大きな置換基は除去されている。一実施例では、 R_2^{XIII} は $CHR_3^{XIII}R_4^{XIII}$ である。ここで、 n_{XIII} は3または4で、 R_3^{XIII} および R_4^{XIII} はシクロヘキシル、フェニル等である。 R_3^{XIII} および R_4^{XIII} は同じ基または異なる基でよい。別の実施例では R_2^{XIII} はデカリンまたはアダマンタン等である。 R_2^{XIII} がアダマンタンの場合、 n_{XIII} は1より大きいのが好ましい。しかし、 X_{XIII} と n_{XIII} の合計は1より大きくなければならない。

炭素原子数が約20までの直鎖または分岐鎖のアルキル基という用語は任意の置換したまたは未置換の非環式炭素含有化合物を意味し、アルカン、アルケン、アルキンを含む。アルキル基の例は低級アルキル（例えばメチル、エチル、*n*プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルまたは*tert*-ブチル）；高級アルキル（例えばオクチル、ノニル、デシルなど）；低級アルキレン（例えばエチレン、プロピレン、プロピリデン、ブチレン、ブチリデン等である。当業者は多くの直鎖および分枝アルキル基を知っており、それらは本発明の範囲に入る。

【0163】

更に、この種のアルキル基は多様な置換基を含むことができ、一つ以上の水素原子を官能基で置換することができる。官能基にはヒドロキシル、アミノ、カルボキシル、アミド、エステル、エーテル、ハロゲン（弗素、塩素、臭素、沃素）が含まれるが、これに限定されるものではない。

10

炭素原子数が約20までの置換されたまたは未置換の炭素環式基という用語は環式の炭素含有化合物を意味し、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルを含むが、これらに限定されるものではない。この種の環式基は多様な置換基を含むことができ、一つ以上の水素原子を官能基で置換できる。この官能基は上記のもの、低級アルキル基を含む。本発明の環式基はヘテロ原子を含むことができる。例えば、一つの実施例では R_2^{XII} はシクロヘキサノールである。

置換されたまたは未置換のアリール基とは共役二重結合を有する、特に6つまたは偶数のパイ電子を有する炭化水素環を意味する。アリール基の例はフェニル、ナフチル、アニシル、トルイル、キシレニル等を含むが、これに限定されるものではない。本発明ではアリールがヘテロアリール（例えばピリミジンまたはチオフェン）を含む。これらのアリール基は任意の官能基で置換されていてもよい。置換したアルキル基および炭素環式基に関して上記した官能基のほかに、アリール基の官能基はニトロ基でもよい。

20

【0164】

既に述べたように、 R_2^{XII} はアルキル、炭素環式またはアリール基の組み合わせたもの、例えば1-シクロヘキシルプロピル、ベンジルシクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルプロピル、2,2-メチルシクロヘキシルプロピル、2,2-メチルフェニルプロピル、2,2-メチルフェニルブチルでもよい。

一つの実施例では、 R_2 がシクロヘキサンの、 n_{XIII} が4-シクロヘキシルバレロイルを表す。他の実施例では、 R_2^{XII} はシンナモイルを表す。

30

特に好ましいアール化合物 (XIII) は、 Z^{XII} が酸素原子で、あると。そこにおいて、 X_{XIII} が0または1で、 n_{XIII} が0~6の整数のものである。より好ましくは、 n_{XIII} が=3-6で、最も好ましくは n_{XIII} が4で R_2^{XII} が上記定義のものである。 R_2^{XII} の好ましいアルキル基の例はシクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンタンメチレン、ジシクロヘキシルメチル、デカニル、*t*-ブチリル等を含むが、これらに限定されるものではない。好ましいアリールおよび置換されたアリール基の例はフェニル、アリールシクロヘキシルメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

R^1 と R^2 は一般式 (A) で定義のものを表すのが好ましい。

この化合物の代表例は化合物123と176である。

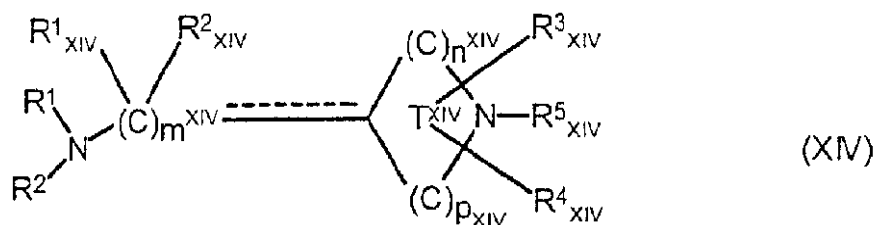
40

本発明の第14の観点から、本発明はWO 93/12107に開示された化合物に類似した化合物にある。

従って、本発明化合物 (A) の別のサブクラスは下記の式 (XIV) を有する化合物である：

【0165】

【化128】



【0166】

(ここで、

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものを表し、

(A) m_{xIV} は1または2の整数であり、

(B) n_{xIV} および p_{xIV} は互いに独立して0、1、2、3と4の中から選択され、 n_{xIV} と p_{xIV} との合計は4であり、 T^{xIV} は6-員環であり、

(C) R^3_{xIV} および R^4_{xIV} は互いに独立して T^{xIV} 環の同じまたは異なる炭素原子に結合し、 T^{xIV} 環中には R^3_{xIV} および R^4_{xIV} は一つだけ存在し、 R^1_{xIV} 、 R^2_{xIV} 、 R^3_{xIV} および R^4_{xIV} の各々は下記(1)～(3)から成る群の中から選択し：

(1) H、

(2) C1～C6アルキル、

(3) $-(CH_2)_{q_{xIV}}-R^6_{xIV}$

[ここで、 q_{xIV} は1～7の整数であり、 R^6_{xIV} はフェニル、置換されたフェニル、 $-OR^7_{xIV}$ 、 $-C(0)OR^7_{xIV}$ 、 $-C(0)R^7_{xIV}$ 、 $-OC(0)R^7_{xIV}$ 、 $-C(0)NR^7_{xIV}R^8_{xIV}$ 、CN、 $-SR^7_{xIV}$ から選択され(ここで、 R^7_{xIV} および R^8_{xIV} は以下で定義のものであり、置換されたフェニルの置換基は互いに独立して-OH、-O-(C1～C6)アルキル、ハロゲン、C1～C6アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ から成る群の中から選択され、置換されたフェニルは1～3の置換基を含む)]

【0167】

(D) R^5_{xIV} は下記(1)～(9)から成る群の中から選択し：

(1) H、

(2) C1～C20アルキル、

(3) C3～C6シクロアルキル、

(4) $-C(0)OR^{7'}_{xIV}$ 、(ここで、 $R^{7'}_{xIV}$ はHでないことを除いて上記 R^7_{xIV} と同じものを意味する)、

(5) $-C(0)R^{7'}_{xIV}$ 、

(6) $-C(0)NR^{7'}_{xIV}R^8_{xIV}$ 、

(7) アリル、

(8) プロパラギル、

(9) $-(CH_2)_q-R^6_{xIV}$ (ここで、 q_{xIV} および R^6_{xIV} は上記定義のものであり、 q_{xIV} は1であり、 R^6_{xIV} はOHまたはSHではない)、

(E) R^7_{xIV} および R^8_{xIV} は各々互いに独立してH、C1～C6アルキル、C3～C6シクロアルキルの中から選択される)

(F) 点線(-----)は、 m_{xIV} が1である場合、 n_{xIV} が0でない場合場合、 p が0でない場合(すなわち、環の窒素が二重結合を有している炭素原子へ直接結合していない場合)には必要に応じて存在する二重結合で、この二重結合が存在するときには R^2_{xIV} は存在しない、

(G) m_{xIV} が2の場合には各 R^1_{xIV} は各 m_{xIV} に対して同一か異なった置換基で、各 R^2_{xIV} は各 m_{xIV} に対して同一か異なった置換基で、 R^1_{xIV} および各 R^2_{xIV} の少なくとも二つはHである。

【0168】

当業者には、 $-(C)n^{xIV}-$ と $-(C)p^{xIV}-$ 基上の各置換の総数は2であり、この置換基は水素、 R^3_{xIV} および R^4_{xIV} の中から選ばれ、 T^{xIV} 環中には全体で単一の R^3_{xIV} と単一の R^4

10

20

30

40

50

X_{IV} だけが存在するということは理解できよう。

特に断らない限り、以下の用語は以下の意味を有する：

「アルキル」 1～20の炭素原子を有する直鎖または分岐した飽和した炭化水素鎖を表す。

「シクロアルキル」 1～3の炭素原子を有する飽和した炭素環を表す。

「ハロゲン（ハロ）」 フルオロ、クロロ、ブロモまたは沃素を表す。

【0169】

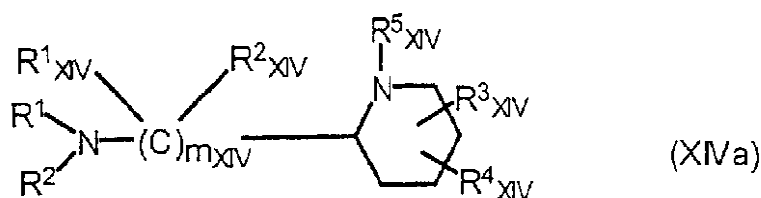
好ましい式 (XIV) の化合物は m が1で、 R^5_{XIV} がHまたはC1～C15アルキルで、 R^1_{XIV} および R^4_{XIV} がH、C1～C6アルキル、 $-(CH_2)_{q_{XIV}}-R^6_{XIV}$ の中から選択される (R^6_{XIV} はフェニル) 場合である。最も好ましい化合物は R^5_{XIV} がHまたはC1～C5アルキル (特にHまたはメチル) で、 R^3_{XIV} および R^4_{XIV} がHまたはメチルから選択される場合である。

10

本発明の代表者化合物は下記の式の化合物である：

【0170】

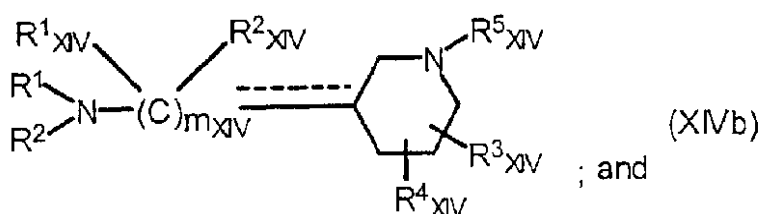
【化129】



20

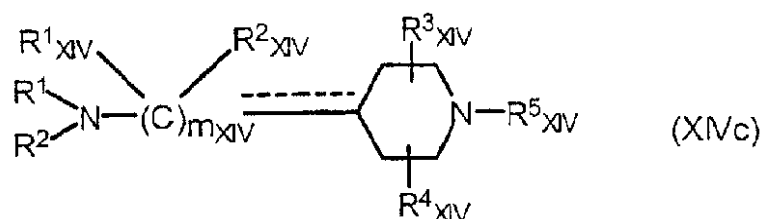
【0171】

【化130】



【0172】

【化131】



30

【0173】

(ここで、

R^5_{XIV} は好ましくはHまたはCH₃であり、 R^3_{XIV} および R^4_{XIV} は好ましくはHである)

R^1 と R^2 は一般式 (A) で定義のものを表す。

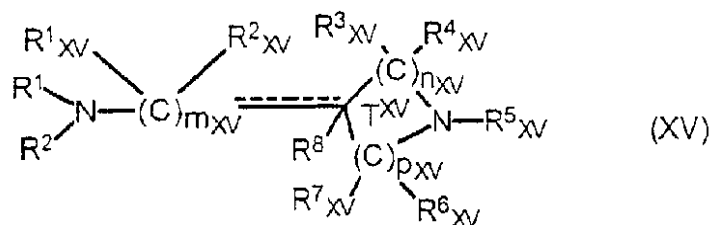
40

本発明の第15の観点から、本発明はW0 93/12108に開示された化合物に類似した化合物を対象とする。

従って、本発明は下記の式 (XV) を有する化合物に関するものである：

【0174】

【化132】



【0175】

(ここで、

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものを表し、

10

(A) m_{xv} は0、1、2から選択される整数であり、

(B) n_{xv} と p_{xv} は0、1、2と3から選択される互いに独立した整数であり、 n_{xv} と p_{xv} の合計は2または3であり、 n_{xv} と p_{xv} の合計が2の場合には T^{xv} は4員環であり、 n_{xv} と p_{xv} の合計が3の場合には T^{xv} は5員環であり、

(C) R^1_{xv} 、 R^2_{xv} 、 R^3_{xv} 、 R^4_{xv} 、 R^5_{xv} 、 R^6_{xv} 、 R^7_{xv} 、 R^8_{xv} の各々は下記の(1)～(4)の中から互いに独立して選択され：

(1) H、

(2) C1～C6アルキル、

(3) C3～C6シクロアルキル、

(4) $-(CH_2)_{q_{xv}}-R^9_{xv}$

20

(ここで、 q_{xv} は1～7であり、 R^9_{xv} はフェニル、置換されたフェニル、 $-OR^{10}_{xv}$ 、 $-C(O)OR^{10}_{xv}$ 、 $-C(O)R^{10}_{xv}$ 、 $-OC(O)R^{10}_{xv}$ 、 $-C(O)NR^{10}_{xv}R^{11}_{xv}$ 、 $-CN$ および $-SR^{10}_{xv}$ から成る群の中から選択され、 R^{10}_{xv} および R^{11}_{xv} は下記で定義のものであり、置換されたフェニルの置換基は-OH、-O-(C1～C6アルキル)、ハロゲン、C1～C6アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ から成る群から互いに独立して選択され、置換されたフェニルは1～3の置換基を含み、 $-(CH_2)_{q_{xv}}R^9_{xv}$ の例はベンジル、置換されたベンジル等であり、置換されたベンジルの置換基は置換されたフェニルで定義のものであり、

【0176】

(D) R^5_{xv} は下記(1)～(9)の中から選択され：

(1) H、

30

(2) C1～C20アルキル、

(3) C3～C6シクロアルキル、

(4) $-C(O)OR^{10}_{xv}$ 、

(ここで、 R^{10}_{xv} はHでないことを除いては下記定義の R^{10}_{xv} と同じものである)

(5) $-C(O)R^{10}_{xv}$ 、

(6) $-C(O)NR^{10}_{xv}R^{11}_{xv}$ 、

(7) アリル、

(8) プロパギル、

(9) $-(CH_2)_{q_{xv}}-R^9_{xv}$ 、

(ここで、 q_{xv} と R^9_{xv} は上記定義のものを表し、ただし、 q_{xv} が1のときは R^9_{xv} は-OHまたは-SHではない)、

40

(E) R^{10}_{xv} および R^{11}_{xv} の各々は互いに独立してH、C～C6アルキル、C3～C6シクロアルキルから選択され、置換基 $-C(O)NR^{10}_{xv}R^{11}_{xv}$ の場合には、 R^{10}_{xv} と R^{11}_{xv} がそれらが結合した窒素と一緒にあって5、6、7員環を形成することができ、

(F) 点線(----)は、 m_{xv} が1のとき、 T^{xv} が5員環のとき、 n_{xv} が0でないときおよび p_{xv} が0でないとき(すなわち、環の窒素が二重結合を有する炭素原子に直接結合されていないとき)に必要な応じて存在する二重結合を表し、この二重結合が存在するときには R^{10}_{xv} および R^{11}_{xv} は存在しない、

(G) m_{xv} が2の時は、各 m_{xv} に対して各 R^1_{xv} は同一か異った置換基であり、各 R^2_{xv} は同一か異った置換基であり、

50

(H) n_{xv} が2または3のときは、各 n_{xv} に対して各 R^3_{xv} は同一か異った置換基であり、各 R^4_{xv} は同一か異った置換基であり、

(I) p_{xv} が2または3であるときには、各 p_{xv} に対して各 R^6_{xv} は同一か異った置換基であり、各 R^7_{xv} は同一か異った置換基である)

【0177】

以下で使用する用語は特にことわらない限り、以下の意味を有する：

アルキルは1～20の炭素原子を有する直鎖または分岐した飽和した炭化水素鎖を表す。

シクロアルキルは3～6の炭素原子を有する飽和した炭素環を表す。

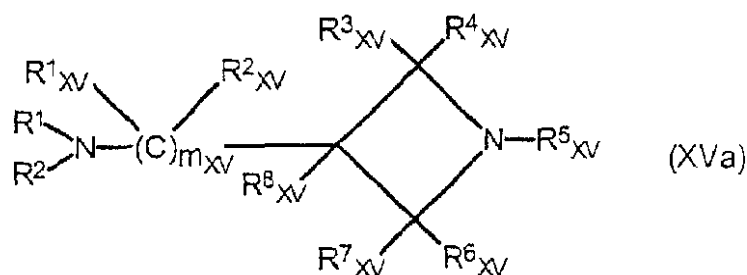
ハロゲン（ハロ）はフルオロ、クロロ、ブロモまたは沃素を表す。

式（XV）の化合物の好まし化合物は m_{xv} が0または1で、 R^5_{xv} がHまたはC1～C20アルキルから選ばれ、 $R^1_{xv} \sim R^4_{xv}$ および $R^6_{xv} \sim R^8_{xv}$ の各々がそれぞれH、C1～C6アルキル、 $-(CH_2)_{q_{xv}}-R^9_{xv}$ （ここで、 R^9_{xv} はフェニル）の場合である。最も好ましい化合物は、 R^5_{xv} がHまたはメチルから選ばれ、 R^1_{xv} 、 R^2_{xv} 、 R^3_{xv} 、 R^4_{xv} 、 R^6_{xv} 、 R^7_{xv} および R^8_{xv} の各々がそれぞれH、メチル、エチル、ペンチル、ベンジル、2-フェニルエチルから選択されるものである。

本発明のこの化合物の代表例は下記の式の化合物である：

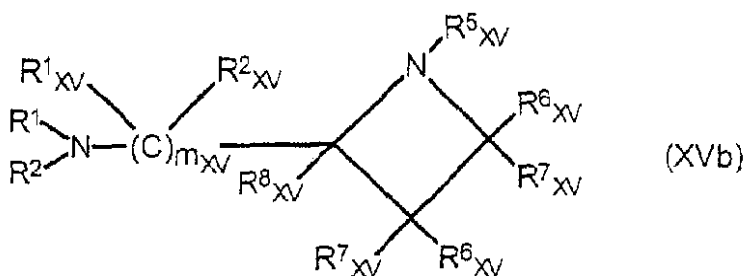
【0178】

【化133】



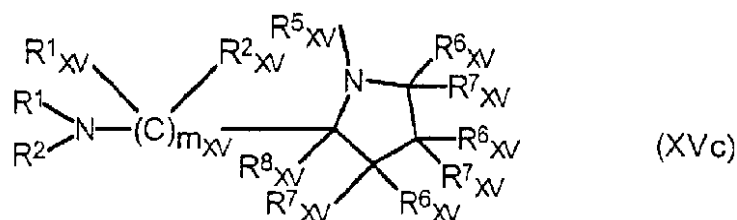
【0179】

【化134】



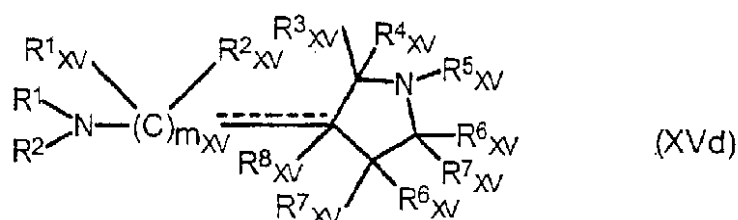
【0180】

【化135】



【0181】

【化136】



【0182】

(ここで、

R^1_{xv} および R^8_{xv} は式 (XV) で定義のものである。

式 (XVc) および (XVd) の化合物が好ましい。

10

R^3_{xv} 、 R^4_{xv} 、 R^6_{xv} 、 R^7_{xv} および R^8_{xv} の 1 つまたは 2 つだけが水素ではなく、 CH_3 を表すのが好ましい。

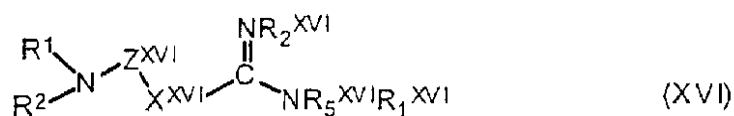
R^1 と R^2 は一般式 (A) で定義のものを表し、

本発明の第16の観点から、本発明はW0 92/15567に開示されている化合物に類似した化合物を対象とする。

従って、本発明化合物 (A) の一つのサブクラスは下記の式 (XVI) を有する化合物にある：

【0183】

【化137】



20

【0184】

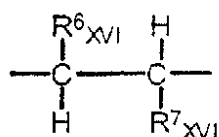
(ここで、

R^1 と R^2 は一般式 (A) で定義のものを表し、

Z^{xvi} は $(CH_2)_{mxvi}$ ($mxvi = 1 \sim 5$) であるか、下記の式を表す：

【0185】

【化138】



30

【0186】

(ここで、

R^6_{xvi} は (C1-C3) アルキル、

R^7_{xvi} は (C1-C3) アルキル

を表し、

Z^{xvi} は誘導体の活性に負の影響を与えない置換基から選択される他の置換基で必要に応じて置換されていてもよく、

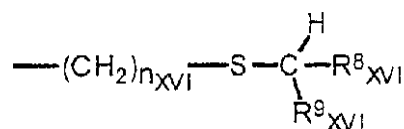
40

X^{xvi} は S、NH または CH_2 を表し、

R^1_{xvi} は水素、(C1-C3) アルキル、アリール (C1-C10) アルキル (ここで、アリールは必要に応じて置換されていてもよい)、アリール、(C5-C7) シクロアルキル (C1-C10) アルキルまたは下記の式の基を表し、：

【0187】

【化139】



50

【0188】

(ここで

$n_{XVI} = 1-4$ 、 R^8_{XVI} はアリール、アリール(C1-C10)アルキル、(C5-C7)シクロアルキル、(C5-C7)シクロアルキル(C1-C10)アルキルを表し、 R^9_{XVI} は水素、(C1-C10)アルキルまたはアリールを表し、 R^2_{XVI} および R^5_{XVI} は水素、(C1-C3)アルキル、アリールまたはアリールアルキルを表す(ここで、アリールは必要に応じて置換されていてもよく、アリールはフェニル、置換されたフェニル、ナフチル、置換されたナフチル、ピリジルまたは置換されたピリジルである)]

R^2_{XVI} および R^5_{XVI} は水素原子であり、

n_{XVI} は2または3を表し、

X_{XVI} はSまたはNHを表し、

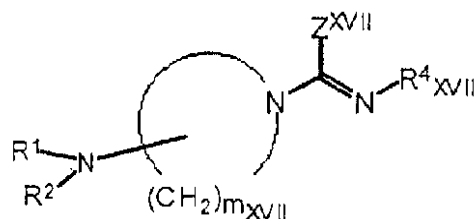
R^1_{XVI} は水素または必要に応じて置換されていてもよいアリールを表すものである。

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものを表すのが好ましい。

本発明の第17の観点から、本発明化合物(A)の一つのサブクラスはEP 680 960に開示された化合物に類似した下記の式(XVII)有する化合物にある：

【0189】

【化140】



XVII

【0190】

(ここで、

m_{XVII} は6~4~の整数を表し、

R^4_{XVII} は水素原子、直鎖または分岐したアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されたまたは未置換のアリール基、置換されたまたは未置換のアラルキル基を表し、 Z^{XVII} は R^5_{XVII} または $A^{XVII}-R^6_{XVII}$ を表し、ここで、 A^{XVII} はSまたは0を表し、 R^5_{XVII} は水素原子、低級アルキル基、置換されたまたは未置換のアリール基または置換されたまたは未置換のアラルキル基を表し、 R^6_{XVII} は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基または置換されたまたは未置換のアラルキル基を表す)

低級アルキル基は1~6の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基であるのが好ましく、それ例はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、nヘキシル基である。

直鎖または分岐したアルキル基は1~8の炭素原子を有するものが好ましく、その例はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル基である。

シクロアルキル基は3~10の炭素原子を有するものが好ましい。シクロアルキル基にはモノシクロアルキル基(例えばシクロペンチル、シクロヘキシルとシクロヘプチル)だけでなく、ポリシクロアルキル基(例えばビスシクロアルキルとトリシクロアルキル)が含まれる。ビスシクロアルキル基の例にはノルボルニル(例えばエクソ-2-ノルボルニルとエンド-2-ノルボルニル)、3-ピナニルおよびビスシクロ[2.2.2]オクト-2-イル基が含まれる。トリシクロアルキル基の例にはアダマンチル基(例えば1-アダマンチルおよび2-アダマンチル)等が含まれる。シクロアルキル基はアルキル基、その他によって置換されていてもよい。

【0191】

シクロアルキルアルキル基は1~3の炭素原子を有する直鎖の分枝アルキル基を有する3

10

20

30

40

50

～10の炭素原子を有するシクロアルキル基から成るのが好ましく、その例は1-シクロヘキシルエチルおよび1-シクロプロピルエチル基である。

低級アルケニル基は3～6の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルケニル基であるのが好ましい。その例はアリル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、cis-2-ブテニル、trans-2-ブテニルおよび3-メチル-2-ブテニル基である。

低級アルキニル基は3～6の炭素原子を有するものが好ましく、その例は2-プロピニル基である。

置換されたアリール基はハロゲン原子、トリフロロメチル、アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、シアノ、ニトロ基で置換されていてもよいフェニルおよびナフチル基であるのが好ましい。その例はフェニル、1-ナフチル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-トリルおよび3-トリル基である。

10

アラルキル基はベンジル、ジアリールメチルまたはトリチル基であるのが好ましい。

置換されたアラルキル基は置換されたフェニルまたはナフチル基から成るアリールアルキル基であるのが好ましく、置換基はハロゲン原子、トリフロロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、シアノおよびニトロ基、1～4の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基にすることができる。その例はベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、4-クロロベンジル、4-フルオロベンジル、4-メトキシベンジル、4-クロロ- α -メチルベンジル、4-フルオロ- α -メチルベンジルおよび4-メトキシ- α -メチルベンジル基がある。

20

【0192】

一般式 (XVII) で表される化合物の中で好ましい例は下記のものである：

m_{XVII} が4～6の整数を表し、

$R^{4_{XVII}}$ が水素原子、1～8の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル基、3～10の炭素原子を有するシクロアルキル基、3～10の炭素原子を有するシクロアルキル基部分と1～3の炭素原子を有するを有するアルキルとからなるシクロアルキルアルキル基、置換されまたは未置換のアリール基、1～4の炭素原子を有するアルキル部分を有する置換されたまたは未置換のアラルキル基で、

$R^{5_{XVII}}$ が水素原子、1～6の炭素原子を有するアルキル基、置換されたまたは未置換のアリール基、1～4の炭素原子を有するアルキル部分を有する置換されたまたは未置換のアラルキル基で、

30

$R^{6_{XVII}}$ が1～6の炭素原子を有するアルキル基、3～6の炭素原子を有するアルケニル基、3～6の炭素原子を有するアルキニル基または置換されたまたは未置換のアリール基であるもの。

【0193】

一般式 (XVII) で表される好ましい例は以下の条件を満たす化合物である：

(1) m_{XVII} が5で、 R^1 、 R^2 と R^3 の各々が水素原子である化合物。

(2) $R^{4_{XVII}}$ がシクロアルキル基、例えばモノシクロアルキル、ビシクロアルキル、トリシクロアルキル基である化合物。モノシクロアルキル基の好ましい例はシクロヘキシル基であり、ビシクロの好ましい例はノルボルニル基、より好ましくは2-オキソ-ノルボルニル基であり、トリシクロアルキル基の好ましい例はアダマンチル基、より好ましくは1-アダマンチル基である化合物。

40

(3) $R^{4_{XVII}}$ が置換されたまたは未置換のフェニル基または置換されたまたは未置換のフェニルアルキル基である化合物。

(4) $R^{4_{XVII}}$ が水素原子である一つの化合物。

(5) A^{XVII} がSで $R^{6_{XVII}}$ が低級アルキル基である化合物。

(6) 低級アルキル基がメチル基である化合物。

R^1 と R^2 は一般式 (A) で定義のものを表すのが好ましい。

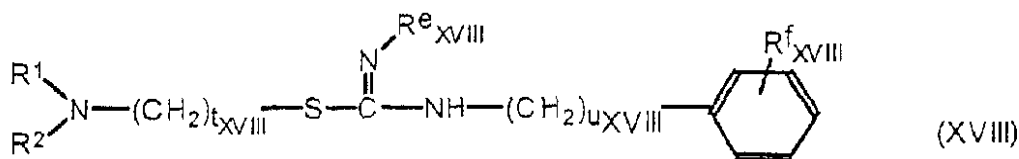
【0194】

50

本発明の第18の観点から、本発明はVan der Goot 達 (Eur. J. Med. Chem. (1992) 27, 5 11-517)が開示した化合物に類似した下記の式 (XVIII) を有する非イミダゾール化合物にある：

【0195】

【化141】



10

【0196】

(ここで、

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものを表し、

R^e_{XVIII} はH、アルキルまたはシクロアルキルを表し、

R^f_{XVIII} はHまたはハロゲン、特にCl、F、Brまたはアルキルを表し、

t_{XVIII} は1～3であり、

u_{XVIII} は1～4である)

R^1 と R^2 は一般式(A)で定義のものが好ましい。

代表的な例は化合物122と167である。

【0197】

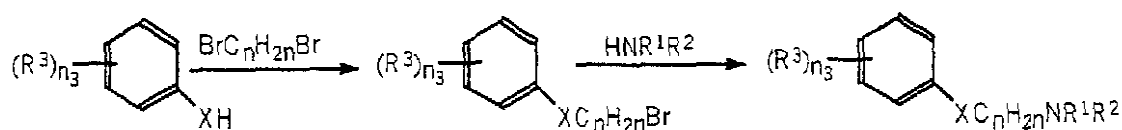
20

本発明の残基Wは式(A)で定義の通り、特に式(1)～(XVIII)に示すように、4(5)-位に結合したイミダゾール部分を含まず、好ましくは残基Wはイミダゾール部分を含まない。本発明の化合物は下記的方式の1つに従って製造することができる。すなわち、式(1)の化合物は下記的方式1～5のいずれかで得られる(下記の説明で R^1 、 R^2 、 R^3 、Xおよびnは一般式(1)で定義のものであり、MeおよびEtはメチルおよびエチルを意味する)：

方式1 (方法A、B、C、D、H、K)：

【0198】

【化142】

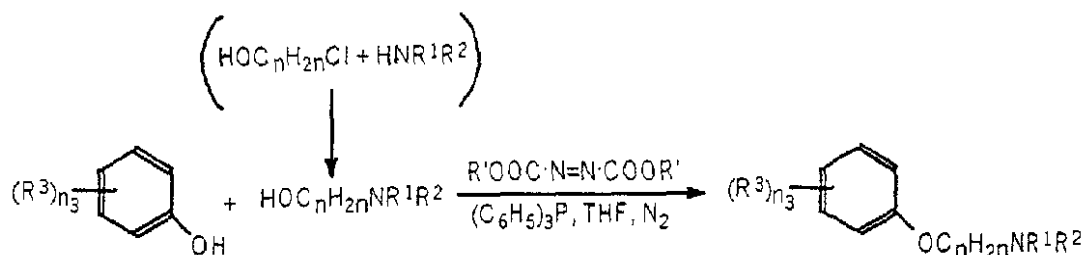


30

方式2 (方法FとQ)：

【0199】

【化143】

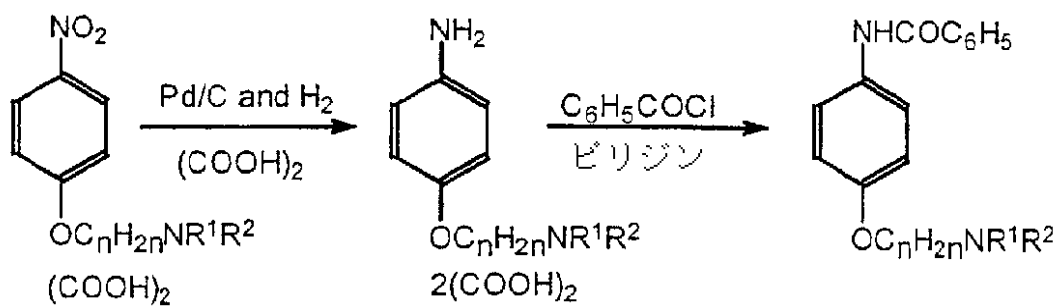


40

方式3 (方法E)：

【0200】

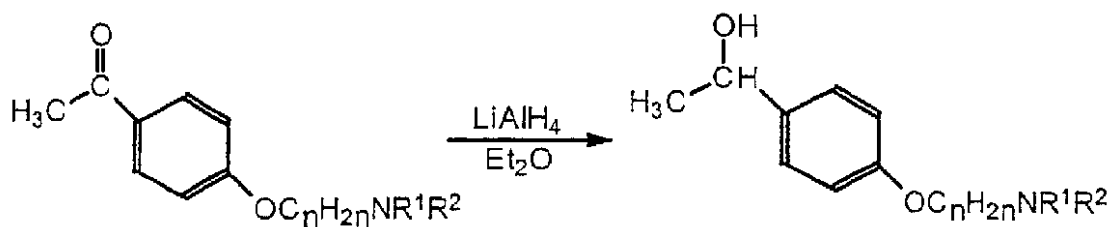
【化144】



方式 4 (方法G) :

【0 2 0 1】

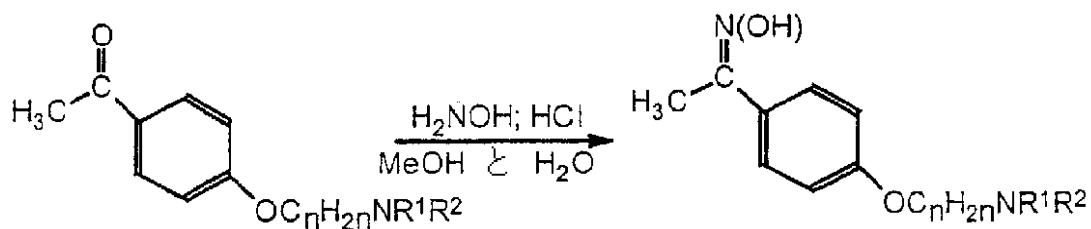
【化 1 4 5】



方式 5 (方法J) :

【0 2 0 2】

【化 1 4 6】



方式 6 :

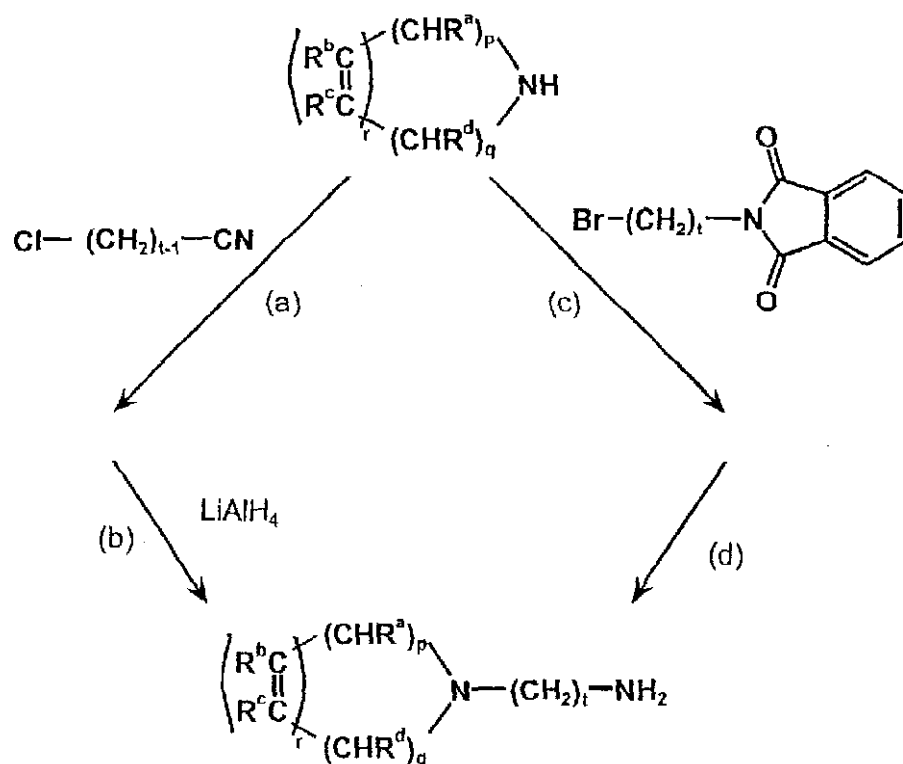
【0 2 0 3】

【化 1 4 7】

10

20

30



10

20

$\text{R}^{\text{a-d}} = \text{H}$ または低級アルキル

$p, q, r = 0 - 3$ (互いに独立して)

$t = 2 - 8$

例 : (a) $\text{KI}, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{EtOH}$, 6 時間、還流 ; (b) THF , 3 時間、還流

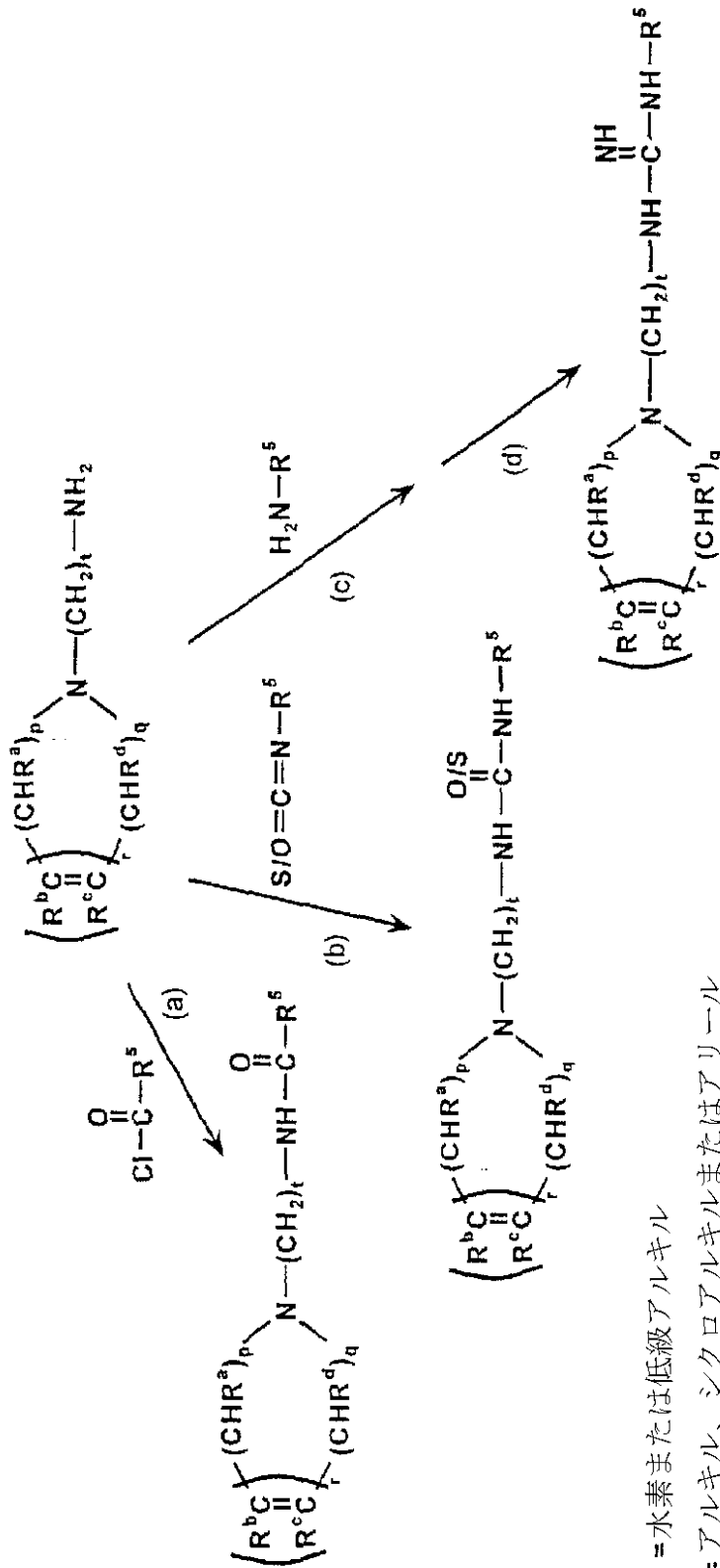
(c) $\text{KI}, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{EtOH}$, 3 h, 60°C ; (d) 6N HCl , 2 h, 100°C .

方式 7 :

【 0 2 0 4 】

【 化 1 4 8 】

30



R^{a-d} = 水素または低級アルキル

R^5 = アルキル、シクロアルキルまたはアリール

$p, q, r = 0-3$

$t = 2-5$

例 (a) ジオキサン/ H_2O (1+1), 4 h, 0 °C;

(b) アセトニトリル、5分間、r.t.;

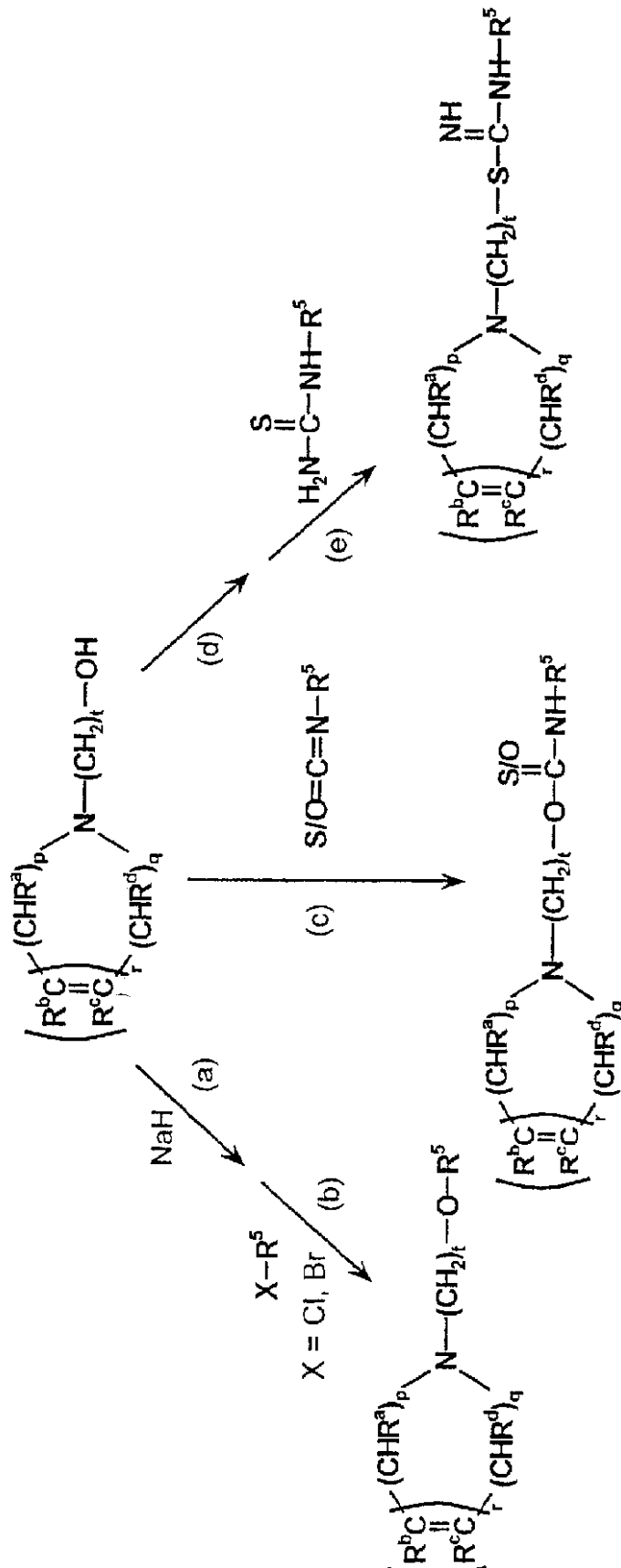
(c) N-Boc-ジフェニルイミドカーボネート 10時間、還流

(d) 1N HCl, 0.5時間、還流

方式 8 :

【0205】

【化149】



方式 9 :
 【 0 2 0 6 】
 【 化 1 5 0 】

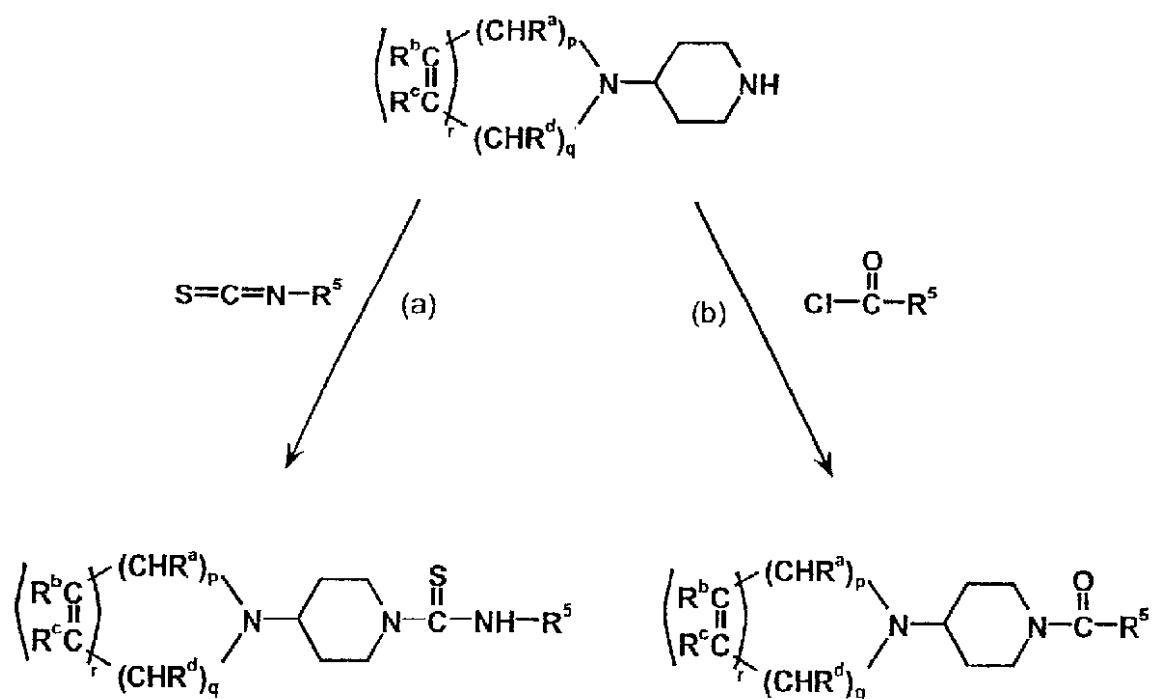
$\text{R}^{a,d}$ = 水素または低級アルキル R^5 = アルキル、シクロアルキルまたはアリール

$p, q, r = 0 - 3$ (互いに独立して) $t = 2 - 5$.

例 (a) トルエン、12時間 r.t.;

(b) トルエン、テトラブチル銨化アンモニウム 15-クラウン-5, 12 h, 80 °C; (c) アセトニトリル

(d) 塩化チオニル、THF, 12 h, 50 °C; (e) K_2CO_3 , H_2O , EtOH, 2日間、還流



10

$\text{R}^{\text{a-d}}$ = 水素または低級アルキル R^5 = アルキル、シクロアルキルまたはアリール
 $p, q, r = 0 - 3$ (互いに独立して)

20

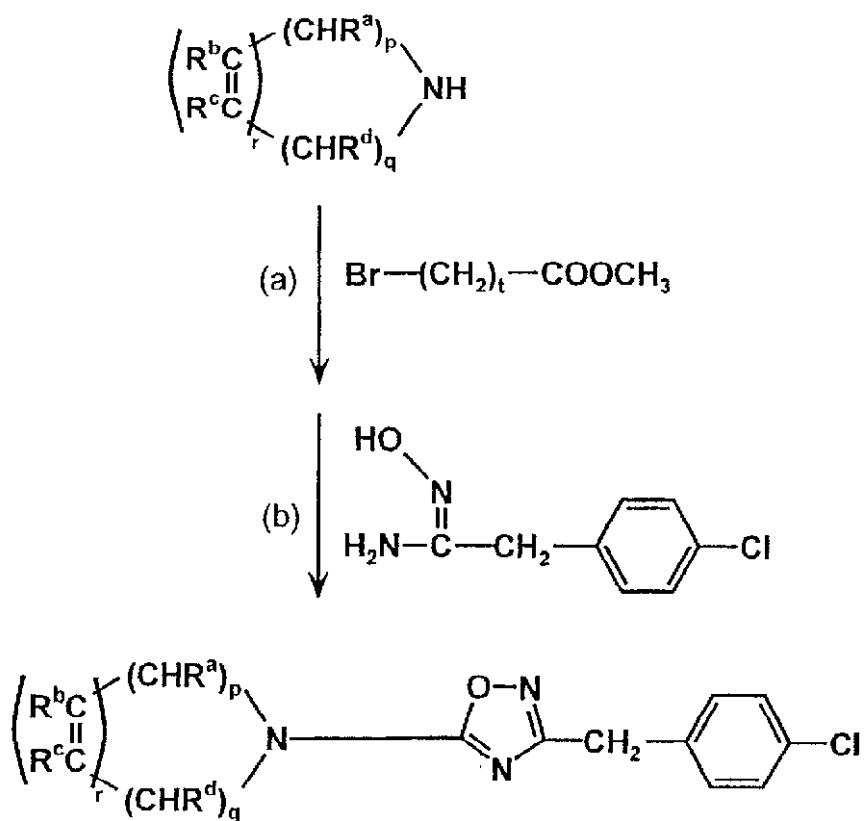
(a) ジエチルエーテル、2時間、r.t.;

(b) ジオキサン/ H_2O (1+1), 4 h, 0 °C.

方式10：

【 0 2 0 7 】

【 化 1 5 1 】



R^{a-d} = 水素または低級アルキル

$p, q, r = 0 - 3$ (互いに独立して) $t = 2 - 5$.

例 (a) アセトン、トリエチルアミン、8時間、 50°C

(b) NaH, MeOH, DMF, 6時間、 80°C

方式11:

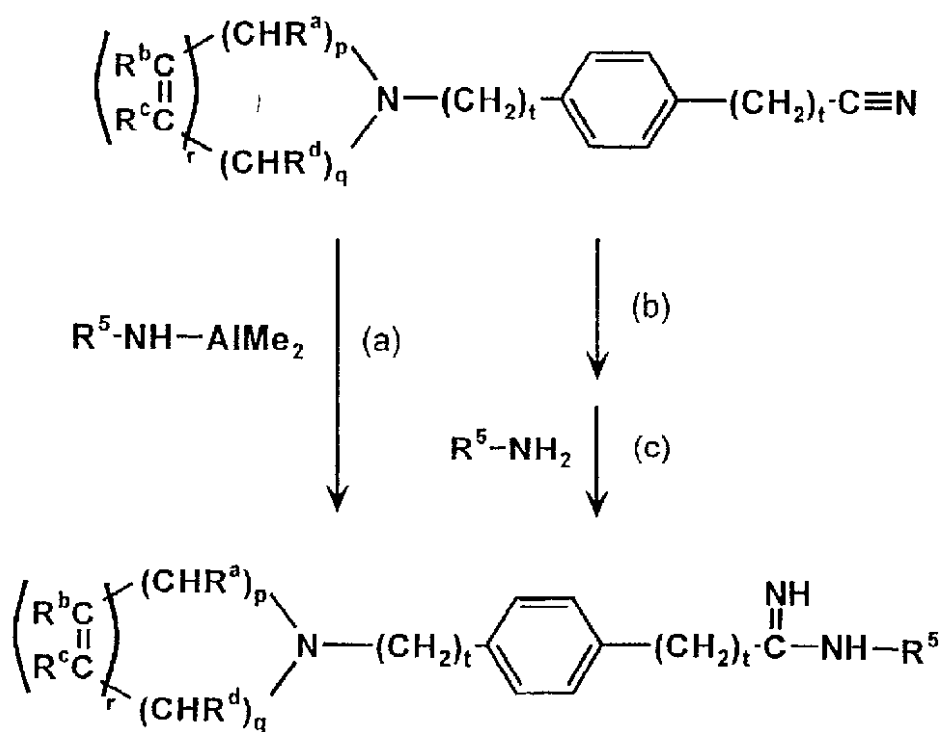
【0208】

【化152】

10

20

30



R^{a-d} = 水素またはアルキル R^5 : アルキル、シクロアルキルまたはアリール

$p, q, r = 0 - 3$ (互いに独立して) $t = 0 - 2$ (互いに独立して)

例 (a) トルエン、100℃、窒素雰囲気、12時間

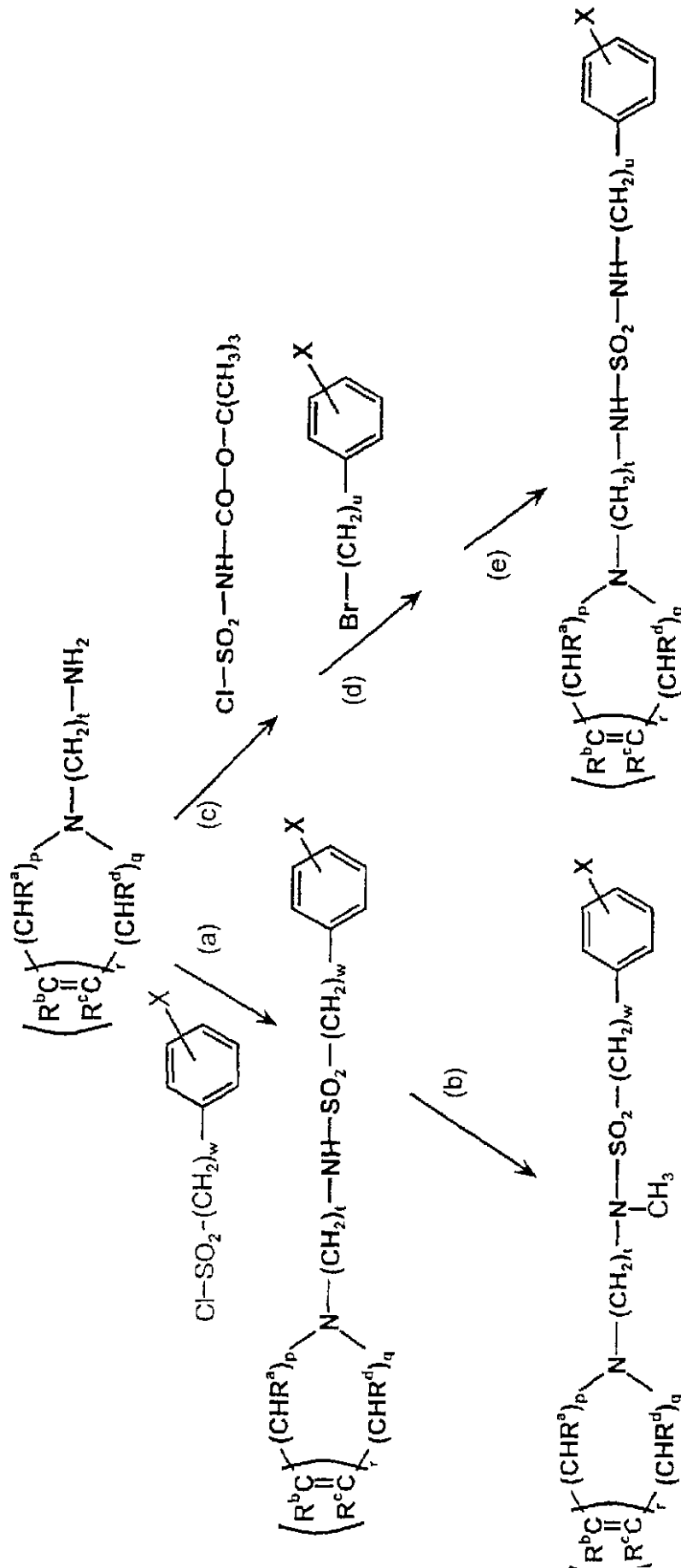
(b) MeOH, SOCl₂;

(c) トリエチルアミン、MeOH

方式12

【 0 2 0 9 】

【化 1 5 3】



$\text{R}^{\text{a,d}}$ = 水素または低級アルキル

$\text{X} = \text{Cl, Br, 等}$

$p, q, r = 0 - 3$ (互いに独立して)

$t = 2 - 5;$

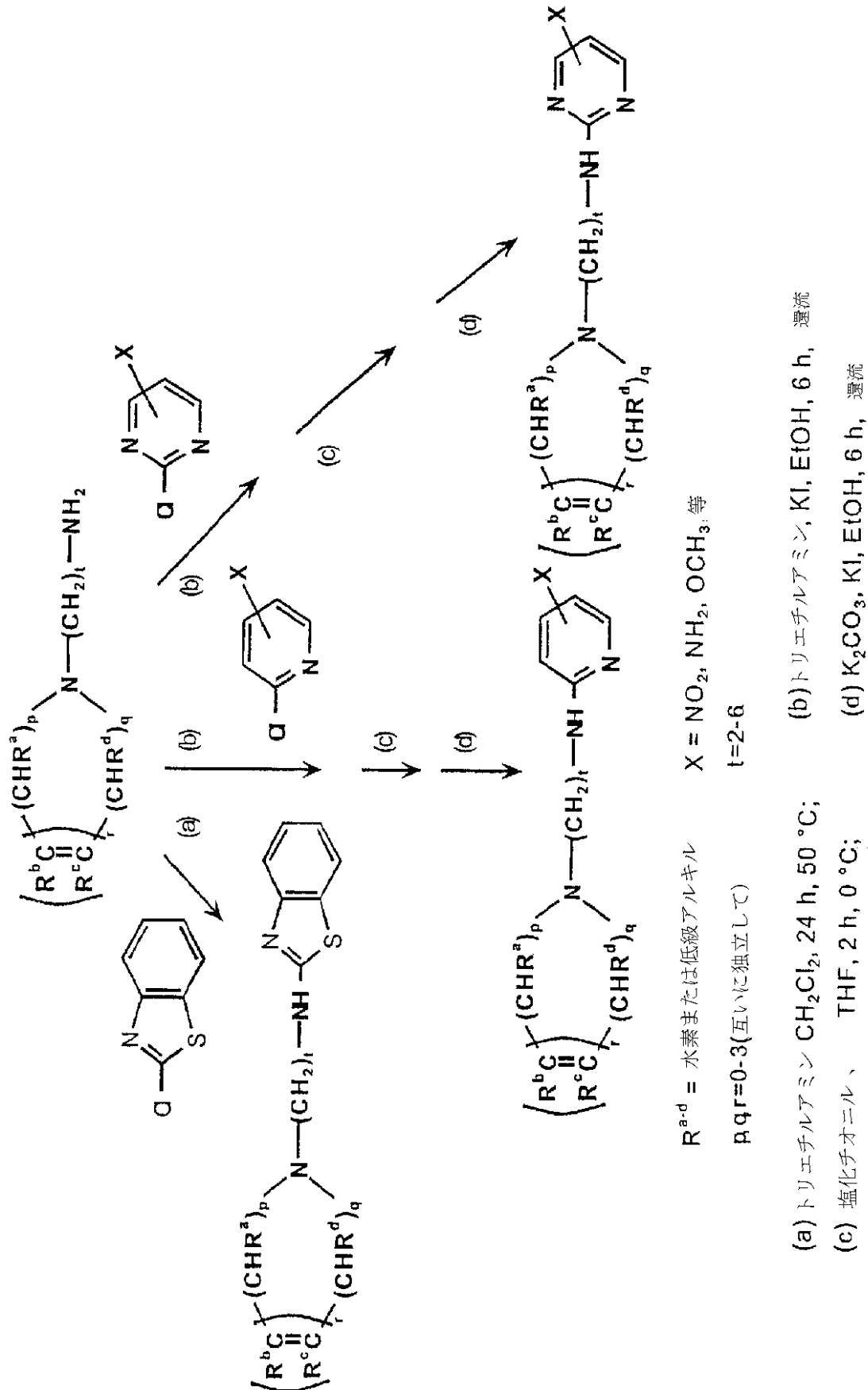
$u = 1 - 5;$

$w = 0 - 2.$

例 (a) トリメチルアミン CH_2Cl_2 , 24 h, r.t.; (b) N,N,N',N' -テトラメチルアルゾジカルボアミド, トリブチルフォスフィン, MeOH , ベンゼン r.t.;

(c) トリメチルアミン, CH_2Cl_2 , アルゴン雰囲気, 0°C , 18 h; (d) NaH , DMF , アルゴン雰囲気 -15°C ; (e) 1N HCl , MeOH , 18 h, 還流

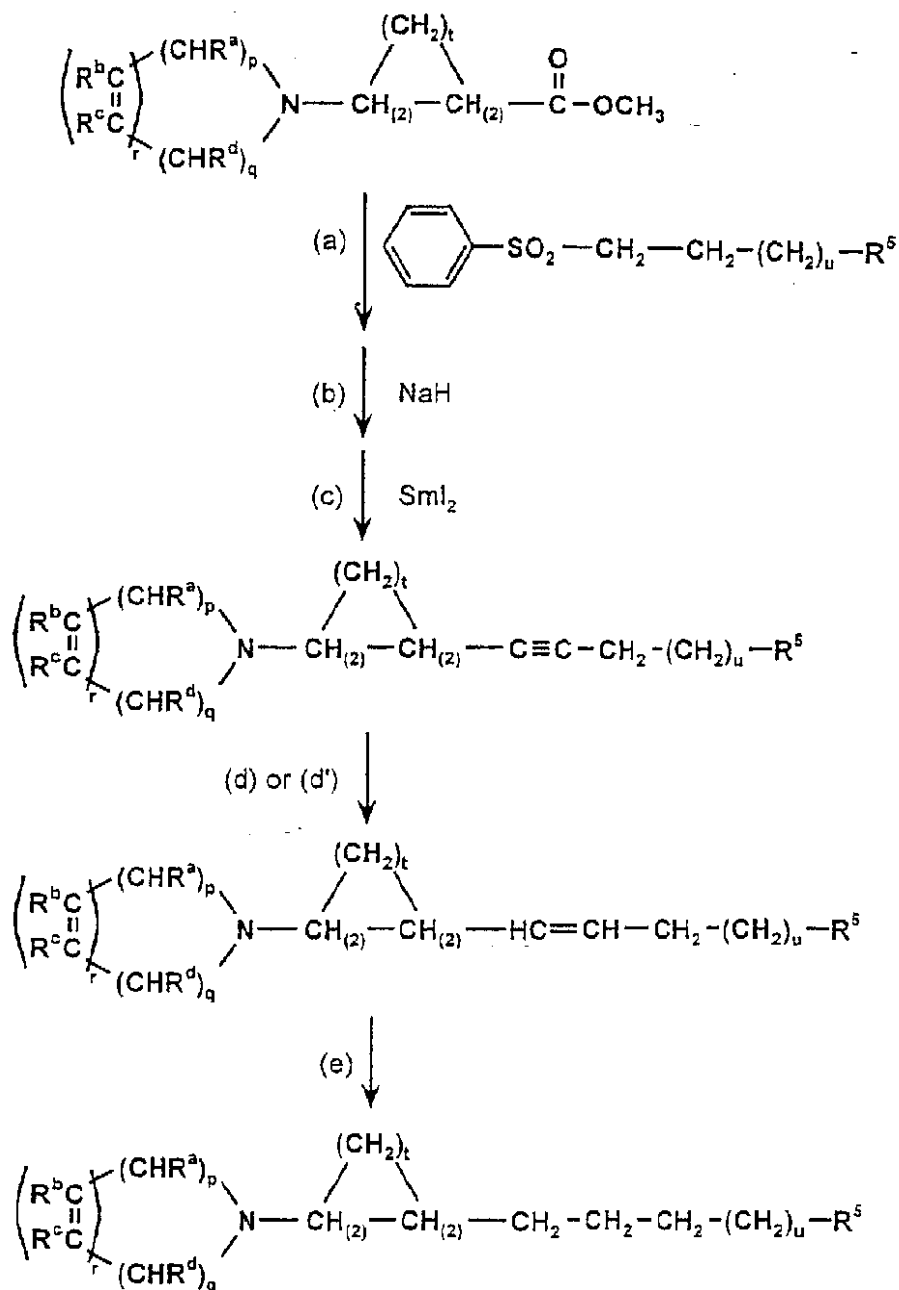
【化 1 5 4】



方式 14 :

【 0 2 1 1 】

【化 1 5 5】



R^{a-d} = 水素または低級アルキル R^5 = アルキル、シクロアルキルまたはアリール
 $p, q, r = 0 - 3$ (互いに独立して) $t, u = 0 - 3$.

(a) $n\text{-BuLi}$, -78°C ; (b) THF, $\text{ClP}(\text{O})\text{OEt}_2$; (c) THF, 4 モル% HMPA;
 (d) H_2 , キノリン, 酢酸エチル(cis) (d') Na/NH_3 (trans); (e) H_2 , Pd (ブラック), MeOH.

【0212】

合成の詳細な手順は実施例に記載してある。

本発明の式(A)の化合物はヒスタミンH3-受容体に拮抗特性および／またはアゴニステイックな特性を有し、脳および末しょう組織におけるヒスタミンモノアミンまたは神経ペプチドの合成および放出に影響する。

この特性からこの化合物はヒトまたは獣医学上で有用な誘導体になる。

本発明化合物の治療用途は、H3-拮抗薬および／または作動薬の場合に公知のものであり、特に中枢神経障害に対するものである。

拮抗活性に関しては、本発明化合物はアルツハイマー病、気分および注意力の変動、精神医学上の認識欠乏、肥満症、眩暈および乗物酔いの治療に用いられる。

アゴニステイック活性に関しては、本発明化合物は各種のアレルギー病および炎症の治療と、鎮静剤として用いることができる。

従って、本発明の式(A)の化合物はヒスタミンのH₃-受容体のリガンドとして働く医薬品の活性成分として有用であり、特に、ヒスタミンのH₃-受容体の拮抗薬および／または作動薬として有用である。

【0213】

本発明はさらに、ヒスタミンH₃-受容体のリガンドとして働く医薬、特にヒスタミンH₃-受容体の拮抗薬および／または作動薬として働く医薬品の製造での下記化合物の少なくとも一つの使用にある：

- 1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン 10
- 1-(5-フェノキシペンチル)-ピロリジン
- N-メチル-N-(5-フェノキシペンチル)-エチルアミン
- 1-(5-フェノキシペンチル)-モルホリン
- N-(5-フェノキシペンチル)-ヘキサメチレンジアミン
- N-エチルN-(5-フェノキシペンチル)-プロピルアミン
- 1-(5-フェノキシペンチル)-2-メチルピペリジン
- 1-(5-フェノキシペンチル)-4-プロピルピペリジン
- 1-(5-フェノキシペンチル)-4-メチル-ピペリジン
- 1-(5-フェノキシペンチル)-3-メチル-ピペリジン
- 1-アセチル-4-(5-フェノキシペンチル)-ピペラジン 20
- 1-(5-フェノキシペンチル)-3,5-トランス-ジメチル-ピペリジン
- 1-(5-フェノキシペンチル)-3,5-cis-ジメチル-ピペリジン
- 1-(5-フェノキシペンチル)-2,6-cis-ジメチル-ピペリジン
- 4-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン
- 3-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン
- 1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]-ピペリジン
- 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-R-メチルプロピル]ピペリジン

【0214】

- 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン
- 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン 30
- 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-S-メチルプロピル]ピペリジン
- 1-{3-[4-(3-オキシブチル)フェノキシ]プロピル}ピペリジン
- 1-[3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)プロピル]ピペリジン、
- 1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン
- 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン
- 1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン
- 1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン
- 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2,6-ジメチルピペリジン
- 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン
- 1-[3-(4-シクロブチルカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 40
- 1-[3-(4-シクロペンチルカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン
- 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-cis-2-メチル-5-エチルピペリジン
- 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-trans-2-メチル-5-エチルピペリジン
- 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-cis-3,5-ジメチルピペリジン
- 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン
- 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン
- 1-{3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル}-3-メチルピペリジン
- 1-{3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル}-4-メチルピペリジン
- 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン
- 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジンメトキシム 50

- 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]ートランス-3,5-ジメチルピペリジン
 1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]ートランス-3,5-ジメチルピペリジン
 1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]ーシス-35-ジメチルピペリジン
【0215】
 1-[3-(4-カルボメトキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-プロペニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン
 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン
 1-{3-[4-(1-エトキシプロピル)フェノキシ]プロピル}-2-メチルピペリジン
 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン 10
 1-[3-(4-ブromフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-N,N-ジメチルスルホンアミドフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-イソプロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-sec-ブチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-プロピルフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-[3-(4-エチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン
 1-(5-フェノキシペンチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
 1-[5-(4-ニトロフェノキシ)ーペンチル]ーピロリジン
 1-[5-(4-クロロフェノキシ)ーペンチル]ーピロリジン 20
 1-[5-(4-メトキシフェノキシ)ーペンチル]ーピロリジン
 1-[5-(4-メチルフェノキシ)ーペンチル]ーピロリジン
 1-[5-(4-シアノフェノキシ)ーペンチル]ーピロリジン
 1-[5-(2-ナフチルオキシ)-ペンチル]ーピロリジン
 1-[5-(1-ナフチルオキシ)-ペンチル]ーピロリジン
 1-[5-(3-クロロフェノキシ)-ペンチル]ーピロリジン
 1-[5-(4-フェニルフェノキシ)-ペンチル]ーピロリジン
 1-{5-[2-(5,6,7,8-tert-ヒドロナフチル)ーオキシ]ーペンチル}ーピロリジン
 1-[5-(3-フェニルフェノキシ)-ペンチル]ーピロリジン
 1-(5-フェノキシペンチル)-2,5-ジヒドロピロール 30
 1-{5-[1-(5,6,7,8-tert-ヒドロナフチル)ーオキシ]-ペンチル}ーピロリジン
【0216】
 1-(4-フェノキシブチル)ーピロリジン
 1-(6-フェノキシヘキシル)ーピロリジン
 1-(5-フェニルチオペンチル)ーピロリジン
 1-(4-フェニルチオブチル)ーピロリジン
 1-(3-フェノキシプロピル)ーピロリジン
 1-[5-(3-ニトロフェノキシ)-ペンチル]ーピロリジン
 1-[5-(4-フルオロフェノキシ)-ペンチル]ーピロリジン
 1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-3-メチルーピペリジン 40
 1-[5-(4-アセチルフェノキシ)-ペンチル]ーピロリジン
 1-[5-(4-アミノフェノキシ)-ペンチル]ーピロリジン
 1-[5-(3-シアノフェノキシ)-ペンチル]ーピロリジン
 N-[3-(4-ニトロフェノキシ)ープロピル]ージエチルアミン
 N-[3-(4-シアノフェノキシ)ープロピル]ージエチルアミン
 1-[5-(4-ベンゾイルフェノキシ)-ペンチル]ーピロリジン
 1-{5-[4-(フェニルアセチル)ーフェノキシ]ーペンチル}ーピロリジン
 N-[3-(4-アセチルフェノキシ)ープロピル]ージエチルアミン
 1-[5-(4-アセタミドフェノキシ)-ペンチル]ーピロリジン
 1-[5-(4-フェノキシフェノキシ)-ペンチル]ーピロリジン 50

1-[5-(4-N-ベンズアミドフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン

1-15-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-ペンチル]-ピロリジン

【0217】

1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ジエチルアミン

1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ピペリジン

N-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ジメチルアミン

N-[2-(4-シアノフェノキシ)-エチル]-ジエチルアミン

N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジメチルアミン

N-[4-(4-シアノフェノキシ)-ブチル]-ジエチルアミン

N-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ジプロピルアミン

10

1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピロリジン

1-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン

N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ヘキサメチレンイミン

N-[6-(4-シアノフェノキシ)-ヘキシル]-ジエチルアミン

N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジプロピルアミン

N-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-プロピル-ジエチルアミン

4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-アセトフェノン-オキシム

1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン

1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3-メチル-ピペリジン

1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3,5-trans-ジメチル-ピペリジン

20

1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-4-メチル-ピペリジン

1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン

1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-3,5-cis-ジメチル-ピペリジン

1-[3-(4-フォルミルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン

1-[3-(4-イソブチリルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン

N-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン

1-[3-(4-ブチリルフェノキシ)-プロピル]-ピペリジン

1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-プロピル]-2,3,6-テトラヒドロピリジン

α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(4-メチルピペリジノ)p-キシロール

α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)p-キシロール

30

【0218】

α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(3,5-trans-ジメチルピペリジノ)p-キシロール

α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(2-メチルピロリジノ)p-キシロール

α -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- α' -(ピペリジノ)p-キシロール

α -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- α' -(4-メチルピペリジノ)p-キシロール

α -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- α' -(ピロリジノ)p-キシロール

3-フェニルプロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル

3-フェニルプロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

3-フェニルプロピル3-(3,5-トランス-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

3-フェニルプロピル3-(3-メチルピペリジノ)プロピルエーテル

40

3-フェニルプロピル3-ピロリジノプロピルエーテル

3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル

3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-trans-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

4-(6-ピペリジノヘキシルアミン)キノリン

2-メチル4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン

2-メチル4-(6-ピペリジノヘキシルアミン)キノリン

7-クロル-4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン

7-クロル-4-(4-ピペリジノブチルアミノ)キノリン

7-クロル-4-(8-ピペリジノオクチルアミノ)キノリン

50

7-クロル-4-(10-ピペリジノデシルアミノ)キノリン
 7-クロル-4-(12-ピペリジノドデシルアミノ)キノリン
 7-クロル-4-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニルアミノ)キノリン
 7-クロル-4-(2-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル)エチルアミノ)キノリン

【0219】

4-(6-ピペリジノヘキサノイル)フェニル3-ピペリジノプロピルエーテル
 5-ニトロ-2-(5-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン
 3-ニトロ-2-(6-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン
 5-アミノ-2-(6-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン
 2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)キノリン
 N-(4-クロロベンジル)-N-シクロヘキシル-3-ピペリジノプロピルイソチオ尿素
 2-(6-ピペリジノヘキシルアミン)ベンゾチアゾール
 10-ピペリジノデシルアミン
 3-フェニルプロピル3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルエーテル
 N-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)N'-フェニル尿素
 N-シクロヘキシルメチル-N'-(3-ピペリジノプロピル)グアニジン
 N-(4-ブロモベンジル)-N'-(4-ピペリジノブチル)スルファミド
 3-クロル-N-(4-ピペリジノブチル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド
 N-(4-クロロベンジル)-2-(4-ピペリジノメチル)フェニル)エタンアミジン
 1-(5-シクロヘキシルペンタノニル)(1,4-ビピペリジン
 シス-1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキセン-1-イル)ピペリジン
 トランス-1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキセン-1-イル)ピペリジン
 1-(2-(5,5-ジメチル-1-ヘキシン-1-イル)シクロプロピル)ピペリジン

【0220】

本発明の拮抗薬は向神経効果を有する医薬品として有利に用いられ、特に、不眠症、注意力および記憶を改善し、気分を改善し、アルツハイマー病およびその他高齢者の病理学的認識障害、抑うつ病または単なる無力性状態の治療に有用である。

そのノートロピック(nootropic)な効果は健康な人の注意力および暗記能力の刺激にも有用である。

この医薬は肥満治療、眩暈および乗物酔いにも有用である。

本発明化合物を神経弛緩薬のような他の精神医学医薬と組み合わせることで、効率を増加させ、副作用を減ことができる。

ある種の癲癇への応用も期待できる。

この化合物は末しょう器官への治療(すなわち分泌の刺激または消化器一腸管の活性化)にも応用できる。

本発明化合物は高齢者のCNS障害の治療に特に有用である。

本発明化合物はヒスタミン受容体での作動薬または部分作動薬作用として用いることができる。

H3受容体作用薬および部分作動薬は脳作用を介して主として鎮静、安定、抗ストレスおよび鎮痛作用を示し、温かな鎮静、向精神剤、特に各種心身症の治療に使用することができる。

片頭痛およびその他の頭痛の治療にもH3作動薬および部分作動薬として使える。

上記H3受容体はその末しょう効果によって、呼吸器、アレルギーまたは炎症(喘息、気管支炎、鼻炎、気管炎等)、心臓(心筋機能不全および梗塞)、胃腸およびその分泌および消炎(胃および十二指腸の潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏腸、糞便失禁等)、泌尿器、生殖器系(膀胱炎、子宮筋層炎、月経前症候群、前立腺の炎症、尿失禁、性器障害)および皮膚(じんま疹、痒)のの治療に拮抗作用および部分作動作用を示す。抗炎症作用および鎮痛効果は関節炎治療およびその他のリウマチ、結膜炎およびその他の眼の炎症、唾液過剰分泌の治療に有効である。

【0221】

ヒスタミンH3受容体作用薬または部分作動薬である化合物は医薬製品の有効成分として用いられる。特に、温和な鎮静、坑分泌、抗炎症、眠り調節、抗痙攣効果、低体温精神作用減退分泌、坑抑制効果、脳循環の調節効果、免疫系の調節効果、抗アレルギーおよび抗片頭痛効果を有する医薬に用いられる。

従って、本発明は活性成分としての治療として効果的な量の一般式(A)の拮抗薬または部分作動薬化合物と、薬学的に許容される賦形剤とからなる医薬組成物に関するものである。

本発明は活性成分としての治療として効果的な量の一般式(A)の化合物を含む医薬品に関するものである。

本発明は特に、式(1)～(XVIII)の化合物を含む医薬品に関するものである。

10

本発明は活性成分として治療に効果的な量の化合物(A)と、薬学的に許容されるベヒクルまたは付形剤とからなる医薬組成物に関するものである。

本発明は活性成分として式(1)～(XVIII)の化合物を含む薬の組成物に関するものである。

本発明の医薬品または医薬組成物は活性成分を治療に適した付形剤またはベヒクルと組み合わせて経口、非経口または局所投与で投与できる。

本発明では経口投与が有利は用いられる。

本発明の他の対象は、式(A)の化合物の上記の形のH3-拮抗薬および／または作動薬の医薬品製造での使用にある。

本発明は上記効果を有する医薬品の製造での式(A)の化合物の使用に関するものである。

20

【0222】

本発明はさらに、式(1)～(XVIII)の化合物の使用に係るものである。

本発明のさらに他の対象は、化合物(1)の治療に効果的な服用量を必要に応じて治療上許容されるベヒクルまたは付形剤と組み合わせて投与することから成る上記疾患の治療方法にある。

本発明はさらに、式(1)～(XVIII)の化合物の治療に効果的な服用量を投与することから成る方法に関するものである。

上記の場合、各活性成分の量は患者の状態に依存するが、適切な有効量は一般に10～500mg/日、活性体の場合には1～10mg/日である。この服用量は化合物を基礎としたもので、塩、水化物またはその水和塩の場合には変える必要がある。

30

以下、本発明の実施例を示す。

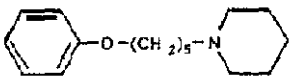
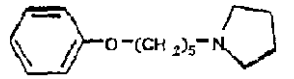
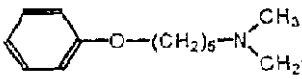
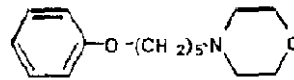
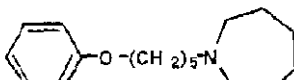
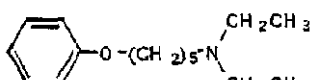
【0223】

【実施例】

合成された化合物の構造、その調整法、融解点、再結晶溶剤および元素分析結果は〔表1〕に要約してある。

【0224】

【表1】

N	化学式 構造 名称	融点 (再結晶溶媒)	分析値 (計算値)	方法
1	$C_{16}H_{23}NO; C_2H_2O_4$  1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン 水素オキシサレート	143-145°C (絶対エタノール)	C: 64.06 (64.07) H: 8.09 (8.16) N: 4.14 (4.15)	A
2	$C_{15}H_{23}NO; C_2H_2O_4$  1-(5-フェノキシペンチル)-ピペリジン 水素オキシサレート	153-155°C (絶対エタノール)	C: 63.06 (63.14) H: 7.78 (7.79) N: 4.42 (4.33)	A
3	$C_{14}H_{23}NO; C_2H_2O_4$  N-メチル-1-(5-フェノキシペンチル)-エチルアミン 水素オキシサレート	122-124°C (絶対エタノール)	C: 61.74 (61.72) H: 8.24 (8.09) N: 4.52 (4.50)	A
4	$C_{15}H_{23}NO_2; C_2H_2O_4$  1-(5-フェノキシペンチル)-ヘキサメチレンイミン 水素オキシサレート	166-168°C (絶対エタノール)	C: 60.10 (60.16) H: 7.45 (7.31) N: 4.08 (4.13)	A
5	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  N-(5-フェノキシペンチル)-ヘキサメチレンイミン 水素オキシサレート	132-134°C (絶対エタノール)	C: 64.70 (64.93) H: 8.34 (8.32) N: 3.85 (3.99)	A
6	$C_{16}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  t-エチル-N-(5-フェノキシペンチル)-プロピルアミン 水素オキシサレート	90-91°C (イソプロピル)	C: 63.60 (63.69) H: 8.81 (8.61) N: 3.97 (4.13)	B

【0225】

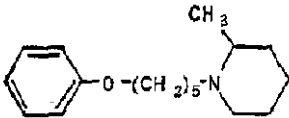
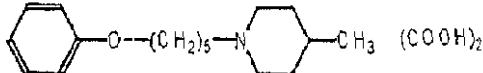
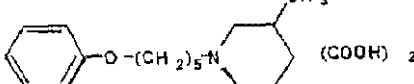
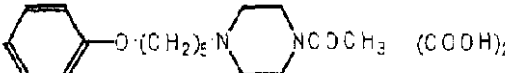
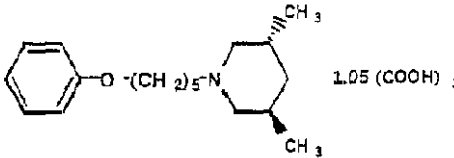
【表2】

10

20

30

40

7	$C_{17}H_{27}NO$; 1.1 $C_2H_2O_4$  1.1 $(COOH)_2$ 1-(5-フェノキシペンチル)-2-メチル-ピペリジン 水素オキシサレート	80-83°C (イソプロピル アルコール)	C: 64.15 (63.98) H: 8.42 (8.17) N: 3.97 (3.89)	B
8	$C_{19}H_{31}NO$; $C_2H_2O_4$  1.1 $(COOH)_2$ 1-(5-フェノキシペンチル)-4-プロピル-ピペリジン 水素オキシサレート	165-166°C 絶対エタノール	C: 66.27 (66.46) H: 8.94 (8.76) N: 3.72 (3.69)	B
9	$C_{17}H_{27}NO$; $C_2H_2O_4$  1.1 $(COOH)_2$ 1-(5-フェノキシペンチル)-4-メチル-ピペリジン 水素オキシサレート	151-152°C 絶対エタノール	C: 64.87 (64.93) H: 8.41 (8.32) N: 4.01 (3.99)	B
10	$C_{17}H_{27}NO$; $C_2H_2O_4$  1.1 $(COOH)_2$ 1-(5-フェノキシペンチル)-3-メチル-ピペリジン 水素オキシサレート	140-141°C (イソプロピル アルコール)	C: 65.35 (64.93) H: 8.49 (8.32) N: 4.00 (3.99)	B
11	$C_{17}H_{26}N_2O_2$; $C_2H_2O_4$  1.1 $(COOH)_2$ 1-アセチル-4-(5-フェノキシペンチル)-ピペラジン 水素オキシサレート	186-188°C 絶対エタノール	C: 59.78 (59.99) H: 7.47 (7.42) N: 7.35 (7.36)	B
12	$C_{18}H_{29}NO$; 1.05 $C_2H_2O_4$  1.05 $(COOH)_2$ 1-(5-フェノキシペンチル)-3,5-trans-ジメチル-ピペリジン 水素オキシサレート	154-155°C 絶対エタノール	C: 65.16 (65.25) H: 8.61 (8.47) N: 3.66 (3.79)	B

【0226】

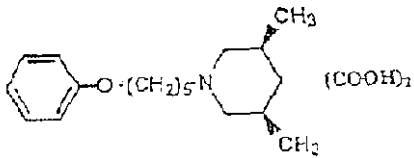
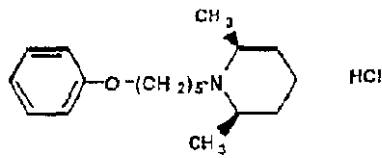
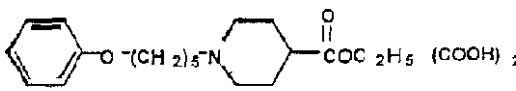
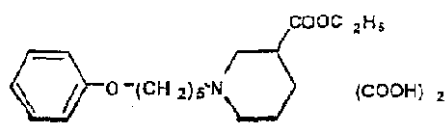
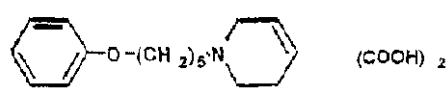
【表3】

10

20

30

40

13	$C_{18}H_{29}NO; C_2H_2O_4$  1-(5-フェノキシペンチル)-3,5-ジイソプロピル-2-ピペリジン 水素オキシサレート	154-155°C (イソプロピル アルコール)	C: 65.62 (65.73) H: 8.64 (8.55) N: 3.63 (3.83)	B
14	$C_{18}H_{29}NO; HCl$  1-(5-フェノキシペンチル)-2,6-ジメチル-2-ピペリジン 水素オキシサレート	135-136°C (アセトン)	C: 69.18 (69.32) H: 9.79 (9.70) N: 4.28 (4.49)	B
15	$C_{19}H_{29}NO_3; C_2H_2O_4$  4-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシペンチル)-2-ピペリジン 水素オキシサレート	149-150°C	C: 61.16 (61.60) H: 7.76 (7.63) N: 3.40 (3.42)	B
16	$C_{19}H_{29}NO_3; C_2H_2O_4$  3-カルボエトキシ-1-(5-フェノキシペンチル)-2-ピペリジン 水素オキシサレート	117-118°C (ノソブコビル アルコール)	C: 61.54 (61.60) H: 7.87 (7.63) N: 3.29 (3.42)	B
17	$C_{16}H_{23}NO; C_2H_2O_4$  1-(5-フェノキシペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2H-ピペリジン 水素オキシサレート	177-179°C (メタノール)	C: 64.19 (64.46) H: 7.49 (7.51) N: 4.25 (4.18)	B

【0227】

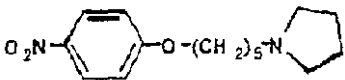
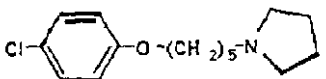
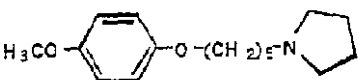
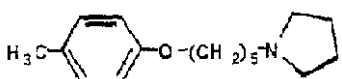
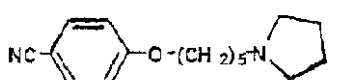
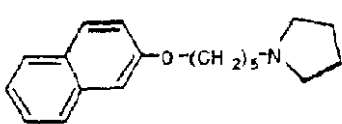
【表4】

10

20

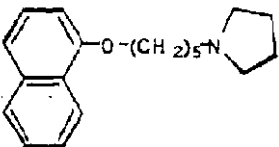
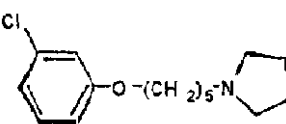
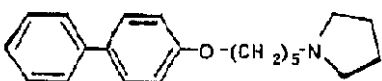
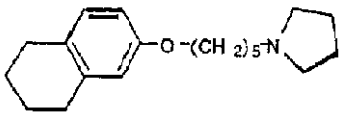
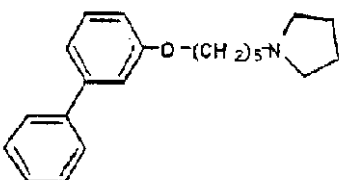
30

40

18	$C_{15}H_{22}N_2O_3, C_2H_2O_4; 0.2 H_2O$  1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	145-147°C (絶対エタノール)	C: 54.89 (54.89) H: 6.68 (6.61) N: 7.41 (7.53)	C
19	$C_{15}H_{22}ClNO; C_2H_2O_4$  1-[5-(4-クロロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	139-141°C (絶対エタノール)	C: 57.00 (57.06) H: 6.63 (6.76) N: 3.79 (3.91) Cl: 10.24 (9.91)	C
20	$C_{16}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[5-(4-メトキシフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	115-116°C (絶対エタノール)	C: 61.22 (61.17) H: 7.72 (7.70) N: 4.03 (3.96)	C
21	$C_{16}H_{25}NO; C_2H_2O_4$  1-[5-(4-メチルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	138-140°C (絶対エタノール)	C: 64.05 (64.07) H: 8.00 (8.07) N: 4.10 (4.15)	C
22	$C_{16}H_{22}N_2O; 1.1 C_2H_2O_4$  1-[5-(4-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	129-130°C (絶対エタノール)	C: 61.24 (61.16) H: 6.81 (5.82) N: 7.95 (7.84)	C
23	$C_{19}H_{25}NO; C_2H_2O_4$  1-[5-(8-ナフチルオキシ)-ペンチル]-ピロリジン	166-167°C (メタノール)	C: 67.42 (67.54) H: 7.26 (7.29) N: 3.66 (3.75)	C

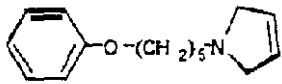
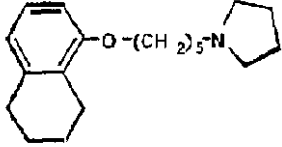
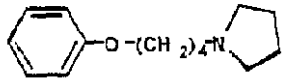
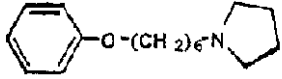
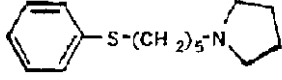
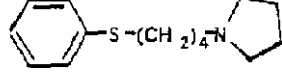
【0228】

【表5】

24	$C_{19}H_{25}NO$; $1.25 C_2H_2O_4$  $1.25 (COOH)_2$ 1-[5-(1ナフチルオキシ)ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	$160-163^{\circ}C$ (メタノール)	$C: 65.12 (65.22)$ $H: 7.17 (7.00)$ $N: 3.52 (3.54)$	C
25	$C_{15}H_{22}ClNO$; $C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[5-(2-クロロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	$131-132^{\circ}C$ (絶対エタノール)	$C: 56.94 (57.06)$ $H: 6.67 (6.76)$ $N: 3.74 (3.91)$ $Cl: 9.64 (9.91)$	C
26	$C_{21}H_{27}NO$; $C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[5-(4-フェニルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	$189-190^{\circ}C$ (絶対エタノール)	$C: 69.16 (69.15)$ $H: 7.39 (7.32)$ $N: 3.39 (3.51)$	C
27	$C_{19}H_{29}NO$; $C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[5-(5,6,7,8-テトラヒドロナフチル)-オキシ]- ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	$131-132^{\circ}C$ (絶対エタノール)	$C: 66.73 (66.82)$ $H: 8.37 (8.28)$ $N: 3.68 (3.71)$	C
28	$C_{21}H_{27}NO$; $1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[5-(3-フェニルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	$155-157^{\circ}C$ (絶対エタノール)	$C: 68.40 (68.22)$ $H: 7.04 (7.21)$ $N: 3.45 (3.43)$	C

【0229】

【表6】

29	$C_{15}H_{21}NO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-(5-フェノキシペンチル)-2,5-ピロリジン 水素オキシレート	140-141°C (絶対エタノール)	C: 63.45 (63.54) H: 7.26 (7.21) N: 4.26 (4.36)	B
30	$C_{19}H_{29}NO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-(5-[1-((5,6,7,8-テトラヒドロナフチル)-オキシ)-ベンチル]- ピロリジン 水素オキシレート	148-149°C (絶対エタノール)	C: 66.99 (66.82) H: 8.47 (8.28) N: 3.72 (3.71)	C
31	$C_{14}H_{21}NO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-(4-フェノキシペンチル)-ピロリジン 水素オキシレート	143-144°C (絶対エタノール)	C: 62.25 (62.12) H: 7.46 (7.49) N: 4.49 (4.53)	C
32	$C_{16}H_{25}NO; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-(6-フェノキシヘキシル)-ピロリジン 水素オキシレート	146-147°C (絶対エタノール)	C: 63.06 (63.10) H: 8.03 (7.91) N: 4.32 (4.04)	C
33	$C_{15}H_{23}NS; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 水素オキシレート	150-152°C (絶対エタノール)	C: 59.52 (59.29) H: 7.44 (7.29) N: 4.06 (4.02)	C
34	$C_{14}H_{21}NS; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-(4-フェニルチオペンチル)-ピロリジン 水素オキシレート	114-115°C (絶対エタノール)	C: 59.24 (59.05) H: 7.16 (7.12) N: 4.15 (4.30) S: 9.79 (9.85)	C

【0230】

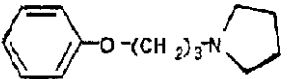
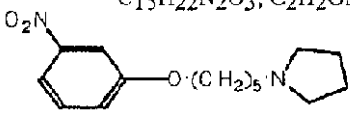
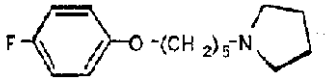
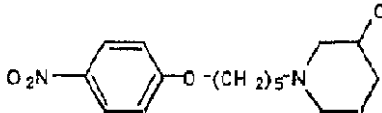
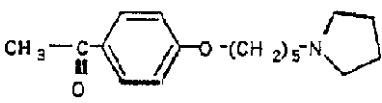
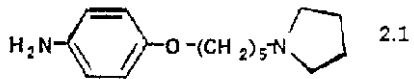
【表7】

10

20

30

40

35	$C_{13}H_{19}NO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-(3-フェノキシプロピル)-ピロリジン 水素オキシサレート	169-170°C (絶対エタノール)	C: 60.93 (61.00) H: 7.14 (7.17) N: 4.64 (4.74)	C
36	$C_{15}H_{22}N_2O_3; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[5-(3-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	130-131°C (絶対エタノール)	C: 55.30 (55.43) H: 6.55 (6.57) N: 7.49 (7.60)	C
37	$C_{15}H_{22}FNO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[5-(4-フルオロフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	149-150°C (絶対エタノール)	C: 59.52 (59.81) H: 7.12 (7.09) N: 4.05 (4.10)	C
38	$C_{17}H_{26}N_2O_3; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[5-(4-ニトロフェノキシ)-ペンチル]-3-メチル-ピロリジン 水素オキシサレート	148-149°C (絶対エタノール)	C: 57.32 (57.55) H: 7.19 (7.12) N: 6.89 (7.07)	C
39	$C_{17}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[5-(4-アセチルフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	130-134°C (絶対エタノール)	C: 62.43 (62.45) H: 7.41 (7.45) N: 3.75 (3.83)	D
40	$C_{15}H_{24}N_2O; 2.1 C_2H_2O_4$  $2.1 (COOH)_2$ 1-[5-(4-アミノフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジンジ-(水素オキシサレート)	120-122°C (絶対エタノール)	C: 52.49 (52.72) H: 6.74 (5.50) N: 6.32 (5.40)	E

【0231】

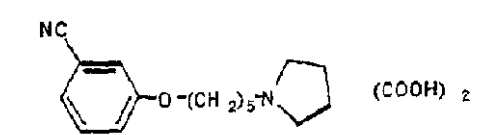
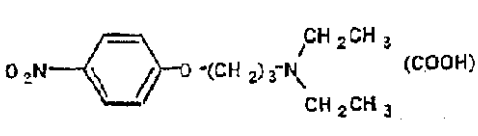
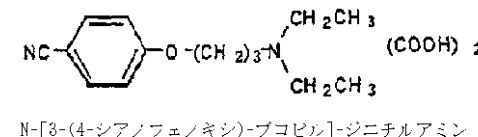
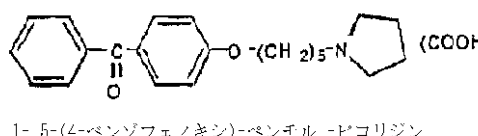
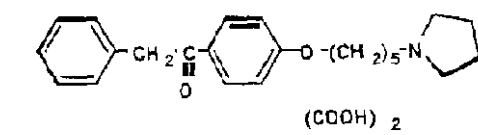
【表8】

10

20

30

40

41	$C_{15}H_{22}N_2O_4$; $C_2H_2O_4$  1-[5-(3-シアノフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	119-120°C (絶対エタノール)	C: 61.95 (62.05) H: 6.88 (6.94) N: 8.00 (8.04)	C
42	$C_{13}H_{20}N_2O_3$; $C_2H_2O_4$  N-[3-(4-ニトロフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン 水素オキシサレート	160-161°C (絶対エタノール/ メタノール) 1:1	C: 52.46 (52.63) H: 6.49 (6.48) N: 8.10 (8.12)	F
43	$C_{14}H_{20}N_2O_4$; $C_2H_2O_4$  N-[3-(4-シアノフェノキシ)-プロピル]-ジエチルアミン 水素オキシサレート	148-150°C (絶対エタノール)	C: 59.40 (59.62) H: 6.82 (6.88) N: 8.60 (8.69)	F
44	$C_{22}H_{27}NO_2$; $C_2H_2O_4$  1-[5-(4-ベンゾフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	141-142°C (絶対エタノール)	C: 67.17 (67.43) H: 6.80 (6.84) N: 3.18 (3.28)	D
45	$C_{23}H_{29}NO_2$; $C_2H_2O_4$  1-[5-(4-(ベンチルアセチル)フェノキシ)-ペンチル] ピロリジン水素オキシサレート	177-178°C (絶対エタノール)	C: 67.77 (68.01) H: 7.09 (7.08) N: 3.26 (3.17)	D

【0232】

【表9】

10

20

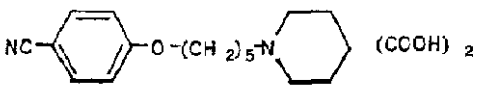
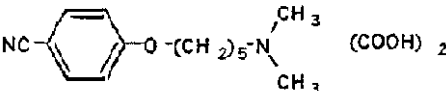
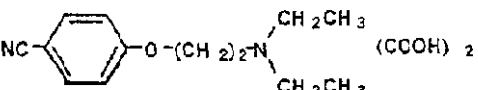
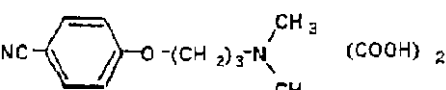
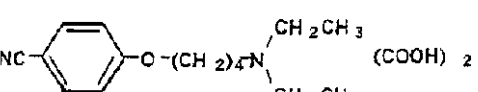
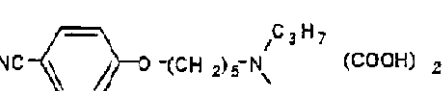
30

40

46	ペンチル ジエチルアミン $C_{15}H_{23}NO_2$; 1.1 $C_2H_2O_4$ 1.1 (COOH)₂ N-[5-(4-アセチルフェノキシ)-ペンチル]-ジアミン 水素オキシサレート	108-110°C (絶対ニタノール)	C: 59.30 (59.30) H: 7.47 (7.29) N: 4.18 (4.02)	F
47	$C_{17}H_{26}N_2O_2$; $C_2H_2O_4$ (COOH)₂ 1-[5-(4-アセチルアミドフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	142-144°C (絶対ニタノール)	C: 59.67 (59.99) H: 7.55 (7.42) N: 7.25 (7.36)	C
48	$C_{21}H_{27}NO_2$; $C_2H_2O_4$ (COOH)₂ 1-[5-(4-フェノキシフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	135-136°C (絶対ニタノール)	C: 66.49 (66.49) H: 7.05 (7.04) N: 3.24 (3.37)	D
49	$C_{22}H_{28}N_2O_2$; 1.1 $C_2H_2O_4$ 1.1 (COOH)₂ 1-[5-(4-N-エチルアミドフェノキシ)-ペンチル]-ピロリジン 水素オキシサレート	176-178°C (絶対エタノール)	C: 64.56 (64.38) H: 6.89 (6.74) N: 6.26 (6.20)	E2
50	$C_{17}H_{27}NO_2$; $C_2H_2O_4$ (COOH)₂ 1-[5-(4-(1-ヒドロキシエチル)-フェノキシ)-ペンチル] ピロリジン 水素オキシサレート	102-104°C (絶対エタノール)	C: 61.89 (62.11) H: 7.94 (7.96) N: 3.77 (3.81)	G
51	$C_{16}H_{24}N_2O$; $C_2H_2O_4$ (COOH)₂ 水素オキシサレート	120-122°C (絶対エタノール)	C: 61.56 (61.70) H: 7.54 (7.48) N: 7.87 (7.99)	H

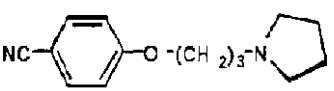
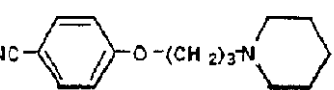
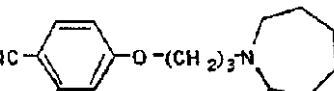
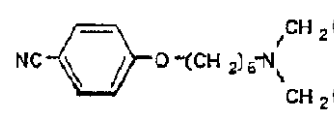
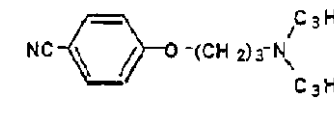
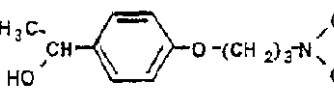
【0233】

【表10】

52	$C_{17}H_{24}N_2O_4$; $C_2H_2O_4$  1-[5-(4-シアノフェノキシ)ペンチル]ピペリジン 水素オキシサレート	115-116°C (絶対エタノール)	C: 62.62 (62.97) H: 7.20 (7.23) N: 7.76 (7.73)	H
53	$C_{14}H_{20}N_2O_4$; $C_2H_2O_4$  N-[5-(4-シアノフェノキシ)-2,2-ジメチルペンチル]-ジメチルアミン 水素オキシサレート	148-149°C (絶対エタノール)	C: 59.68 (59.62) H: 6.76 (6.88) N: 8.57 (8.69)	H
54	$C_{13}H_{18}N_2O_4$; $C_2H_2O_4$  N-[2-(4-シアノフェノキシ)エチル]-ジエチルアミン 水素オキシサレート	124-125°C (絶対エタノール)	C: 58.15 (58.43) H: 6.30 (6.54) N: 8.95 (9.09)	H
55	$C_{12}H_{16}N_2O_4$; $C_2H_2O_4$  N-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-ジメチルアミン 水素オキシサレート	166-167°C (絶対エタノール /メタノール) 1:1	C: 57.01 (57.14) H: 6.02 (6.16) N: 9.46 (9.52)	H
56	$C_{15}H_{22}N_2O_4$; $C_2H_2O_4$  N-[4-(4-シアノフェノキシ)ブチル]-ジエチルアミン 水素オキシサレート	143-145°C (絶対エタノール)	C: 60.80 (60.70) H: 7.11 (7.19) N: 8.22 (8.23)	H
57	$C_{18}H_{28}N_2O_4$; $C_2H_2O_4$  N-[5-(4-シアノフェノキシ)ペンチル]-ジイソプロピルアミン 水素オキシサレート	134-136°C (絶対エタノール)	C: 63.38 (63.47) H: 8.11 (7.99) N: 7.29 (7.40)	H

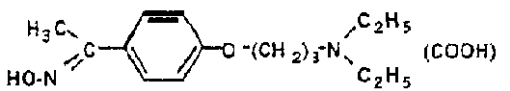
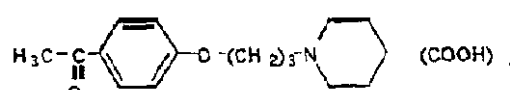
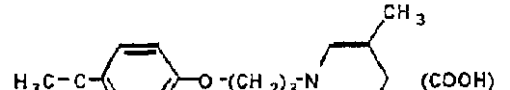
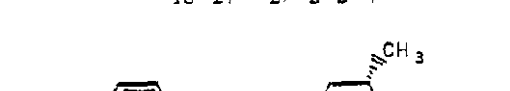
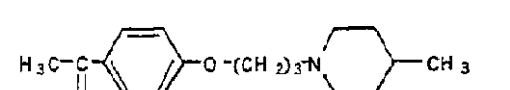
【0234】

【表11】

58	$C_{14}H_{18}N_2O$; 1.1 $C_2H_2O_4$  1.1 (COOH) ₂ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-ピロリジン 水素オキシレート	163-165°C (絶対エタノール)	C: 58.95 (59.08) H: 6.23 (6.18) N: 8.43 (8.51)	H
59	$C_{15}H_{20}N_2O$; 1.05 $C_2H_2O_4$  1.05 (COOH) ₂ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-ピペリジン 水素オキシレート	151-153°C (絶対エタノール)	C: 60.62 (60.61) H: 6.66 (6.57) N: 8.25 (8.27)	H
60	$C_{16}H_{22}N_2O$; 1.05 $C_2H_2O_4$  1.05 (COOH) ₂ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-ヘプタメレンイミン 水素オキシレート	124-125°C (絶対エタノール)	C: 61.62 (61.60) H: 6.94 (6.88) N: 7.87 (7.94)	H
61	$C_{17}H_{26}N_2O$; $C_2H_2O_4$  (COOH) ₂ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-ジエテルアミン 水素オキシレート	110-112°C (絶対エタノール)	C: 62.90 (62.62) H: 7.76 (7.74) N: 7.61 (7.69)	H
62	$C_{16}H_{24}N_2O$; $C_2H_2O_4$  (COOH) ₂ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-ジプロピルアミン 水素オキシレート	127-128°C (絶対エタノール)	C: 61.57 (61.70) H: 7.57 (7.48) N: 7.91 (7.99)	H
63	$C_{15}H_{25}NO_2$; $C_2H_2O_4$; 0.5 H_2O  (COOH) ₂ 0.5 H_2O 1-[3-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)プロピル]-ジエテルアミン	33-36°C (n-プロピル アルコール)	C: 58.15 (58.27) H: 8.15 (8.05) N: 4.21 (4.00)	G

【0235】

【表12】

64	$C_{15}H_{24}N_2O_2; C_2H_2O_4$  4'-[3-ジエチルアミノプロポキシ]アセトフェン-オキシム 水素オキサレート	99-100°C (絶対エタノール)	C: 57.26 (57.61) H: 7.47 (7.39) N: 7.72 (7.90)	J
65	$C_{16}H_{23}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-アセチルフェノキシ)プロピル]-ピペリジン 水素オキサレート	159-160°C (絶対エタノール)	C: 61.18 (61.52) H: 7.11 (7.17) N: 3.96 (3.99)	K
66	$C_{17}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-アセチルフェノキシ)プロピル]-3-メチル-ピペリジン 水素オキサレート	143-144°C (絶対エタノール)	C: 62.11 (62.45) H: 7.41 (7.45) N: 3.79 (3.83)	K
67	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-アセチルフェノキシ)プロピル]-3,5-trans-ジメチル- ピペリジン 水素オキサレート	171-172°C (絶対エタノール)	C: 63.06 (63.31) H: 7.44 (7.70) N: 3.64 (3.69)	K
68	$C_{17}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-アセチルフェノキシ)プロピル]-4-メチル-ピペリジン 水素オキサレート	160-161°C (絶対エタノール)	C: 62.47 (62.45) H: 7.46 (7.45) N: 3.77 (3.83)	K

【 0 2 3 6 】

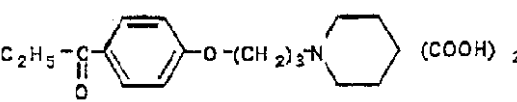
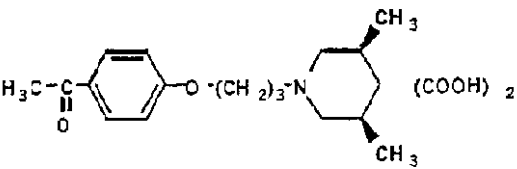
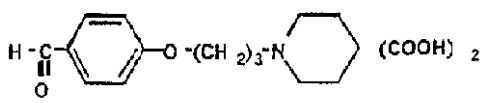
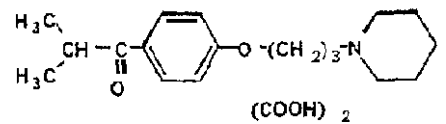
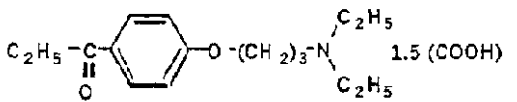
【 表 1 3 】

10

20

30

40

69	$C_{17}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキサルレート	148-149°C (絶対エタノール)	C: 62.54 (62.45) H: 7.51 (7.45) N: 3.79 (3.83)	L
70	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-イソブチルフェノキシ)プロピル]-3,5-ジメチルピペリジン 水素オキサルレート	174-175°C (絶対エタノール)	C: 63.22 (63.31) H: 7.60 (7.70) N: 3.64 (3.69)	K
71	$C_{15}H_{21}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-ホルミルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキサルレート	152-153°C (絶対エタノール)	C: 60.23 (60.52) H: 6.81 (6.87) N: 4.15 (4.15)	L
72	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-イソブチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキサルレート	121-122°C (絶対エタノール)	C: 63.02 (63.31) H: 7.73 (7.70) N: 3.66 (3.69)	L
73	$C_{16}H_{25}NO_2; 1.5 C_2H_2O_4$  N-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]トリエチルアミン 水素オキリレート	118-120°C (絶対エタノール)	C: 57.27 (57.28) H: 7.00 (7.08) N: 3.47 (3.52)	L

【0237】

【表14】

10

20

30

40

74	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$ $(COOH)_2$ 1-[3-(4-プロチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキシレート	138-139°C (絶対エタノール)	C: 63.09 (63.31) H: 7.78 (7.70) N: 3.75 (3.69)	L
75	$C_{16}H_{21}NO_2; 1.1 C_2H_2O_4$ $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)プロピル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 水素オキシレート	143-144°C (絶対エタノール)	C: 61.21 (61.00) H: 6.25 (6.52) N: 4.00 (3.91)	K
76	$C_{18}H_{25}NO_2; 1.05 C_2H_2O_4$ $1.05 (COOH)_2$ 1-[3-(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキシレート	177-179°C (絶対エタノール)	C: 63.10 (63.21) H: 7.28 (7.15) N: 3.61 (3.67)	L
77	$C_{17}H_{25}NO_2; 1.1 C_2H_2O_4$ $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-アセチルフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピペリジン 水素オキシレート	149-151°C (絶対エタノール)	C: 61.72 (61.59) H: 7.59 (7.32) N: 3.74 (3.74)	M
78	$C_{16}H_{22}N_2O; HCl; 0.1 H_2O$ $HCl; 0.1 H_2O$ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン	200-202°C (絶対エタノール ジエチルエーテル) 1:1	C: 64.57 (64.79) H: 8.02 (7.88) N: 9.30 (9.44)	N

【0238】

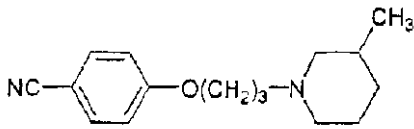
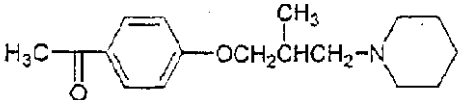
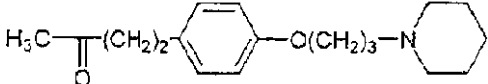
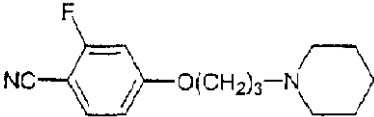
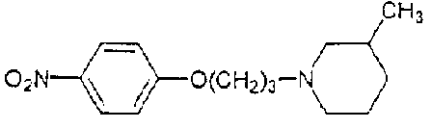
【表15】

10

20

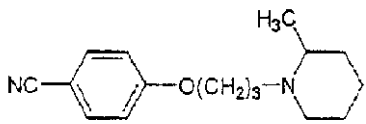
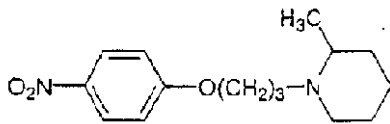
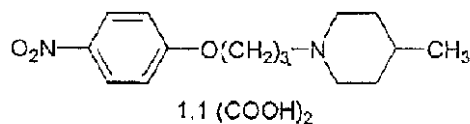
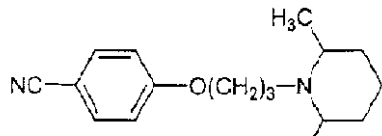
30

40

79	$C_{16}H_{22}N_2O; HCl$  HCl 1 「3-(4-シアノフェノキシ)プロピル」2-メチルピペリジン塩酸	$171-173^{\circ}C$ (絶対エタノール /ジエチルエーテル) 1:1	$C: 64.87 (65.18)$ $H: 8.01 (7.86)$ $N: 9.40 (9.50)$	N
80	$C_{17}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1 「3-(4-アセチルフェノキシ)-2-メチルプロピル」ピペリジン水素オキシレート	$148-150^{\circ}C$ (絶対エタノール)	$C: 62.20 (62.45)$ $H: 7.46 (7.45)$ $N: 3.73 (3.83)$	M
81	$C_{18}H_{27}NO_2; HCl$  HCl 1 「3-(4-(4-オキシブチル)フェノキシ)プロピル」ピペリジン塩酸	$148-150^{\circ}C$ アセトン	$C: 66.10 (66.34)$ $H: 8.92 (8.66)$ $N: 4.16 (4.30)$	O
82	$C_{15}H_{19}FN_2O; HCl; 0.25 H_2O$  $HCl; 0.25 H_2O$ 1 「3-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)プロピル」ピペリジン塩酸	$157-159^{\circ}C$ (絶対エタノール /ジエチルエーテル) 1:1	$C: 59.13 (59.40)$ $H: 6.60 (6.81)$ $N: 8.94 (9.24)$	L
83	$C_{15}H_{22}N_2O_3; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 水素オキシレート	$172-174^{\circ}C$ (絶対エタノール)	$C: 55.45 (55.43)$ $H: 6.53 (6.57)$ $N: 7.58 (7.60)$	N

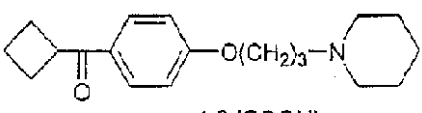
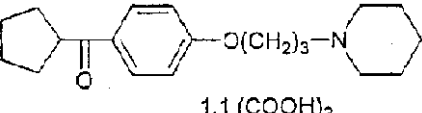
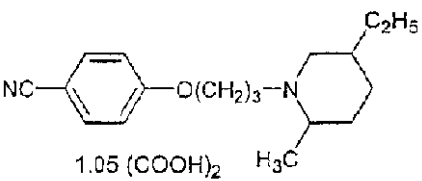
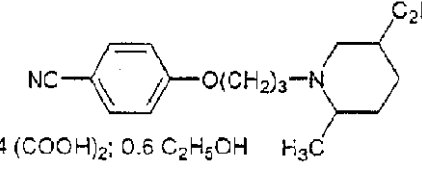
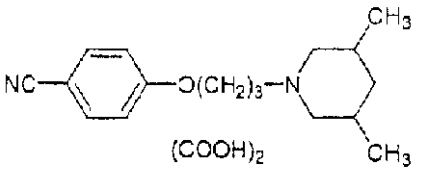
【0239】

【表16】

84	$C_{16}H_{22}N_2O; HCl$  HCl 1-[3-(4-シクロフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン 塩酸	177-180°C (絶対エタノール/ ジエチルエーテル 1:5)	C: 64.96 (65.18) H: 7.79 (7.86) N: 9.44 (9.50)	N
85	$C_{15}H_{22}N_2O_3; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン 水素オキシサレート	151-153°C (絶対エタノール)	C: 55.38 (55.43) H: 6.57 (6.57) N: 7.40 (7.60)	N
86	$C_{15}H_{22}N_2O_3; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン 水素オキシサレート	119-121°C (絶対エタノール)	C: 54.52 (54.74) H: 6.55 (6.46) N: 7.19 (7.42)	N
87	$C_{16}H_{22}N_2O; 1.4 HCl; 1.5 H_2O$  $1.4 HCl; 1.5 H_2O$ 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-2,6-ジメチルピペリジン 塩酸	180-1825°C (絶対エタノール/ ジエチルエーテル 1:5)	C: 58.52 (58.26) H: 8.20 (8.17) N: 7.90 (7.99)	N
88	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-プロピオキシフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン 水素オキシサレート	135-136°C (メタノール/ 絶対エタノール 1:1)	C: 63.34 (63.31) H: 7.63 (7.70) N: 3.65 (3.69)	N

【0240】

【表17】

89	$C_{19}H_{27}NO_2$; 1.8 $C_2H_2O_4$  1.8 $(COOH)_2$ 1-[3-(4-シクロブタンカルボニルフェノキシ)プロピル] ピペリジン 水素オキサレート	80-82°C (絶対エタノール)	C: 58.54 (58.57) H: 6.57 (6.65) N: 2.97 (3.02)	L
90	$C_{20}H_{29}NO_2$; 1.1 $C_2H_2O_4$  1.1 $(COOH)_2$ 1-[3-(4-シクロペンタンカルボニルフェノキシ) プロピル] ピペリジン 水素オキサレート	143-145°C (絶対エタノール ジエチルエーテル 1:1)	C: 64.39 (64.33) H: 7.78 (7.59) N: 3.36 (3.38)	L
91	$C_{18}H_{26}N_2O$; 1.05 $C_2H_2O_4$  1.05 $(COOH)_2$ 1-[3-(4-シクロフェノキシ) プロピル] - cis -2-メチル -5-エチル-ピペリジン 水素オキサレート	158-159°C (絶対エタノール)	C: 63.38 (63.37) H: 7.19 (7.43) N: 7.22 (7.35)	N
92	$C_{18}H_{26}N_2O$; 1.4 $C_2H_2O_4$; 0.6 C_2H_5OH  1.4 $(COOH)_2$; 0.6 C_2H_5OH 1-[3-(4-シクロフェノキシ) プロピル] -trans-2-メチル -5-エチル-ピペリジン 水素オキサレート	粘着オイル (絶対エタノールの 除去後)	C: 59.89 (60.04) H: 7.39 (7.42) N: 6.31 (6.37)	N
93	$C_{17}H_{24}N_2O$; $C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-シクロフェノキシ) プロピル] - cis 3,5 ジメチルピペリジン 水素オキサレート	161-163°C (絶対エタノール)	C: 62.73 (62.97) H: 7.28 (7.23) N: 7.64 (7.73)	N

【0241】

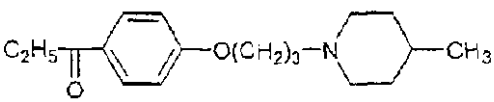
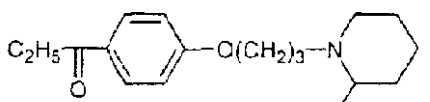
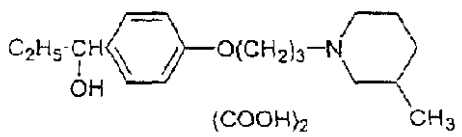
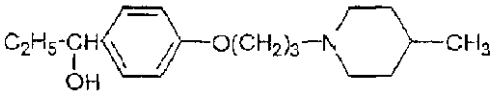
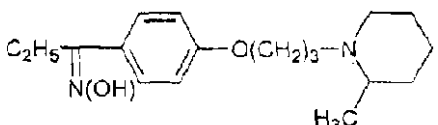
【表18】

10

20

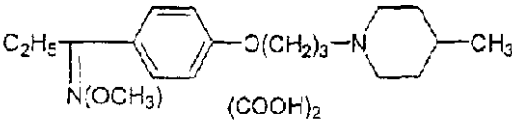
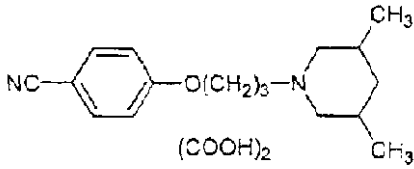
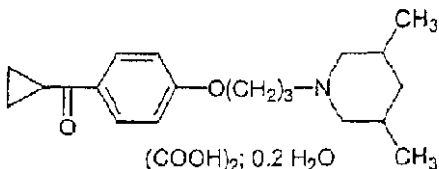
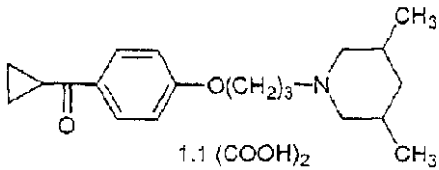
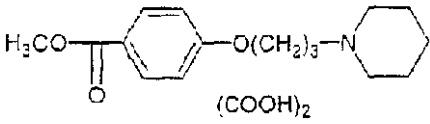
30

40

94	$C_{18}H_{27}NO_2; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン 水素オキサレート	163-165°C メタノール/ 絶対エタノール 1:1	C: 62.43 (62.46) H: 7.67 (7.58) N: 3.53 (3.61)	N
95	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ H ₃ C 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン 水素オキサレート	92-94°C メタノール/ 絶対エタノール 1:1	C: 63.01 (63.31) H: 7.79 (7.70) N: 3.61 (3.69)	N
96	$C_{18}H_{29}NO_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ CH ₃ 1-[3-(4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)プロピル]-3- メチルピペリジン水素オキサレート	144-145°C メタノール/ 絶対エタノール 1:1	C: 62.95 (62.97) H: 8.13 (8.19) N: 3.54 (3.67)	P
97	$C_{18}H_{29}NO_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ CH ₃ 1-[3-(4-(1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)プロピル]-4- メチルピペリジン水素オキサレート	162-183°C メタノール/ 絶対エタノール 1:1	C: 62.64 (62.97) H: 8.31 (8.19) N: 3.62 (3.67)	P
98	$C_{18}H_{28}N_2O_2; HCl; 0.1 H_2O$  $HCl; 0.1 H_2O$ H ₃ C 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン オキシム塩酸	151-153°C 絶対エタノール/ ジエチルエーテル 1:1	C: 62.91 (63.09) H: 8.64 (8.59) N: 8.28 (8.17)	J

【 0 2 4 2 】

【 表 1 9 】

99	$C_{19}H_{30}N_2O_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-(1-プロポビニルフェノキシ)プロピル)]-4-メチル ピペリジン メトキシム水素オキサレート	179-181°C メタノール / 絶対エタノール 1:1	C: 61.86 (61.75) H: 7.81 (7.90) N: 6.82 (6.86)	Q
100	$C_{17}H_{24}N_2O; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-trans-3,5-ジメチル ピペリジン 水素オキサレート	163-165°C 絶対エタノール	C: 63.04 (62.97) H: 7.10 (7.23) N: 7.53 (7.73)	N
101	$C_{20}H_{29}NO_2; C_2H_2O_4; 0.2 H_2O$  1-[3-(4-シノプロピルカルボニルフェノキシ)ベンチル]-trans- 3,5-ジメチルピペリジン 水素オキサレート	136-138°C 絶対エタノール / ジエチルエーテル 1:1	C: 64.54 (64.59) H: 7.70 (7.74) N: 3.44 (3.42)	N
102	$C_{20}H_{29}NO_2; 1.1 C_2H_2O_4$  1-[3-(4-シアノプロピルカルボニルフェノキシ)ベンチル]-cis- 3,5-ジメチルピペリジン 水素オキサレート	130-132°C 絶対エタノール / ジエチルエーテル 1:1	C: 64.50 (64.33) H: 7.82 (7.59) N: 3.33 (3.38)	N
103	$C_{16}H_{23}NO_3; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-カルボメトキシフェノキシ)ベンチル]ピペリジン 水素オキサレート	156-158°C メタノール	C: 59.03 (58.85) H: 6.76 (6.86) N: 3.77 (3.81)	L

【 0 2 4 3 】

【表 2 0】

104	$C_{18}H_{27}NO$; $C_7H_8SO_3$ $CH_3C_6H_4SO_3H$ H_3C 1-[3-(4-プロペニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン 水素 p-トルエンスルホネート	118-120°C (絶対エタノール/ ジエチルエーテル 1:3)	C: 67.26 (67.38) H: 7.83 (7.92) N: 3.08 (3.14)	R
105	$C_{19}H_{30}N_2O_2$; HCl $N(OCH_3)$ HCl H_3C 1-[3-(4-プロポニルフェノキシ)プロピル]-2-メチルピペリジン メトキシ塩酸	185-187°C (絶対エタノール/ ジエチルエーテル 1:3)	C: 64.28 (64.30) H: 8.77 (8.80) N: 7.80 (7.89)	Q
106	$C_{20}H_{33}NO_2$; $C_7H_8SO_3$; 0.3 H_2O $CH_3C_6H_4SO_3H$; 0.3 H_2O 1-[3-(4-(1-エトキシプロピル)フェノキシ)プロピル]-2-メチル ピペリジン 水素 p-トルエンスルホネート	105-107°C (絶対エタノール/ ジエチルエーテル 1:3)	C: 65.25 (65.24) H: 8.44 (8.44) N: 2.80 (2.82)	S
107	$C_{18}H_{28}N_2O_2$; $C_2H_2O_4$; 0.5 CH_3OH $N(OH)$ $(COOH)_2$; 0.5 CH_3OH 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-4-メチルピペリジン オキシム 水素オキシレート	157-160°C メタノール	C: 59.92 (59.98) H: 8.00 (7.86) N: 6.74 (6.82)	J
108	$C_{14}H_{20}BrNO$; $C_2H_2O_4$ $(COOH)_2$ 1-[3-(4-ブロモフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキシレート	175-177°C 絶対エタノール	C: 49.52 (49.50) H: 5.62 (5.71) N: 3.50 (3.61)	L

【 0 2 4 4 】

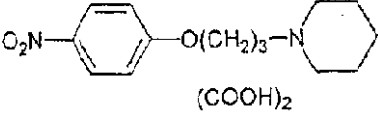
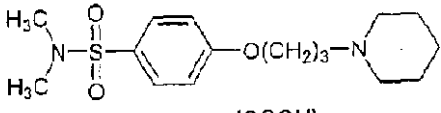
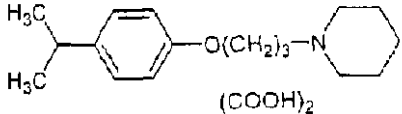
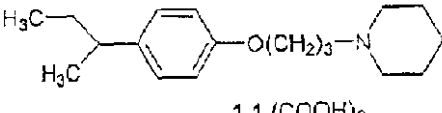
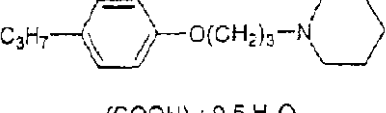
【表 2 1】

10

20

30

40

109	$C_{14}H_{20}N_2O_3; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-ニトロフェニル)プロピル]ピペリジン 水素オキサレート	148-151°C 絶対エタノール	C: 54.14 (54.23) H: 6.26 (6.26) N: 7.88 (7.91)	L
110	$C_{16}H_{26}N_2O_3; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-(NN-ジメチルスルホニル)フェニル)プロピル]ピペリジン 水素オキサレート	149-153°C 絶対エタノール	C: 51.58 (51.91) H: 6.80 (6.78) N: 6.84 (6.73)	L
111	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-イソプロピルフェニル)プロピル]ピペリジン 水素オキサレート	131-134°C 絶対エタノール	C: 64.68 (64.93) H: 8.50 (8.32) N: 3.96 (3.99)	L
112	$C_{18}H_{29}NO; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-iso-ブチルフェニル)プロピル]ピペリジン 水素オキサレート	133-136°C 絶対エタノール	C: 64.67 (64.79) H: 8.47 (8.40) N: 3.76 (3.74)	L
113	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4; 0.5 H_2O$  $(COOH)_2; 0.5 H_2O$ 1-[3-(4-プロピルフェニル)プロピル]ピペリジン 水素オキサレート	121-124°C 絶対エタノール	C: 63.46 (63.31) H: 8.36 (8.39) N: 3.92 (3.89)	L

【 0 2 4 5 】

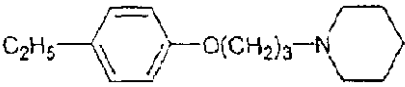
【 表 2 2 】

10

20

30

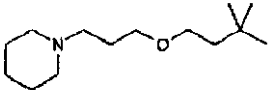
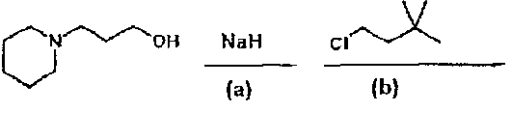
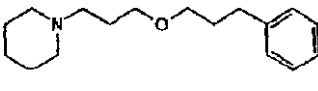
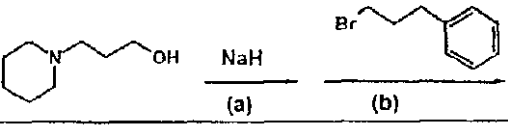
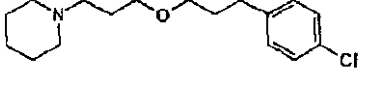
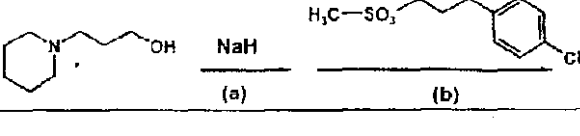
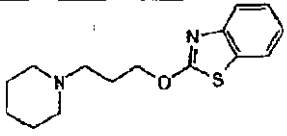
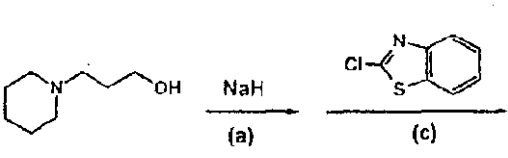
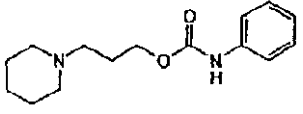
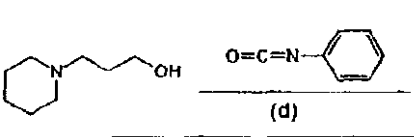
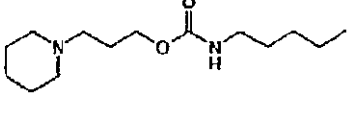
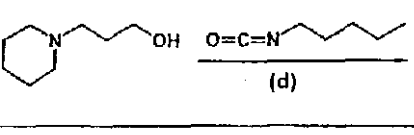
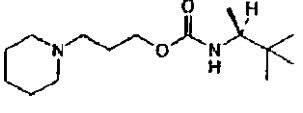
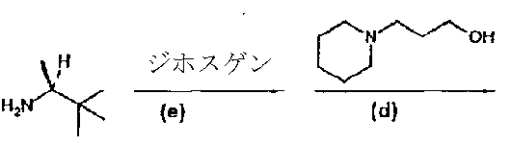
40

114	$C_{16}H_{25}NO$; $C_2H_2O_4$; $0.5 H_2O$  $(COOH)_2 \cdot 0.5 H_2O$ 1-[3-(4-エチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン 水素オキシサレート	148-151°C (絶対エタノール)	C: 62.65 (62.41) H: 7.88 (8.15) N: 4.42 (4.04)	L
-----	---	------------------------	--	---

【0246】

10

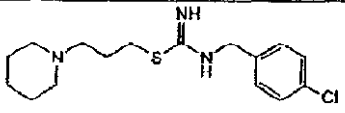
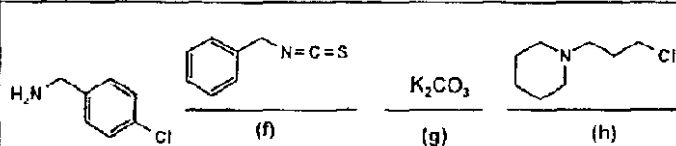
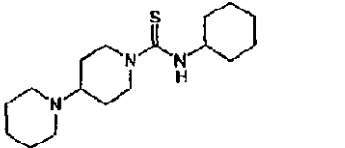
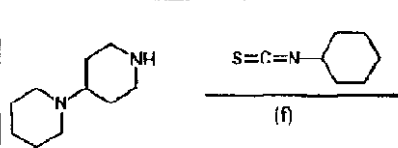
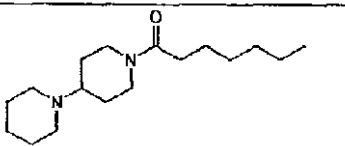
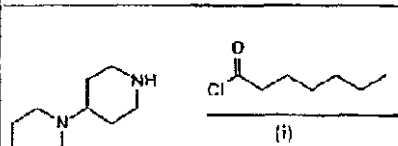
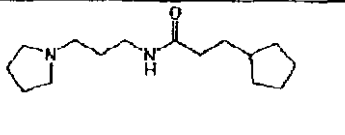
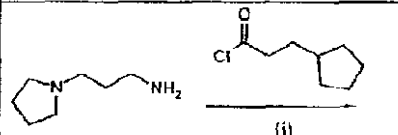
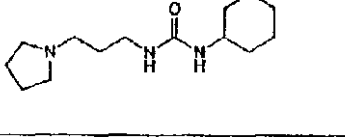
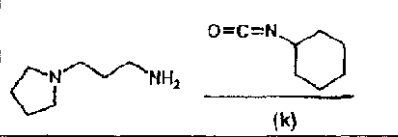
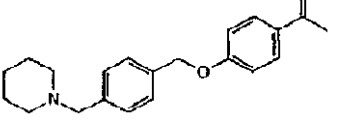
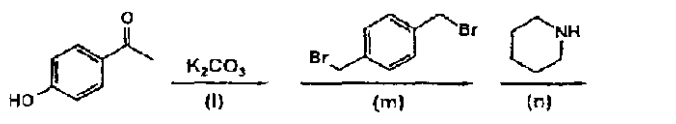
【表23】

No	構造	合成
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		

【0247】

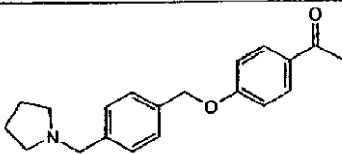
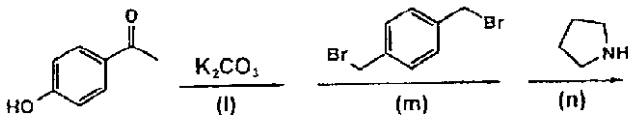
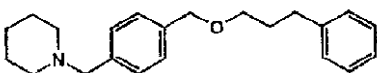
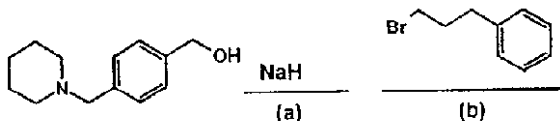
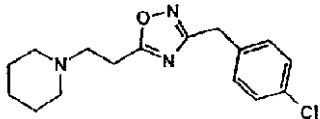
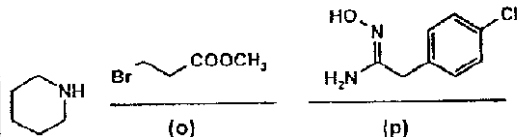
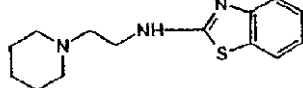
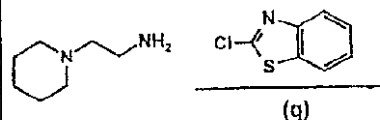
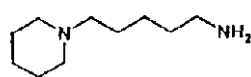
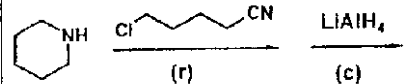
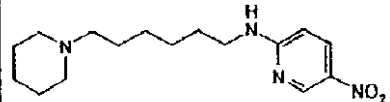
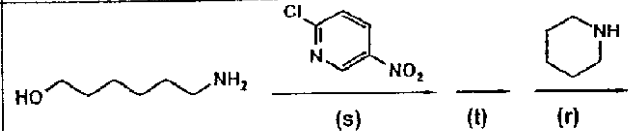
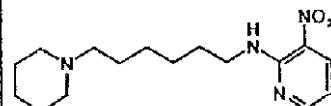
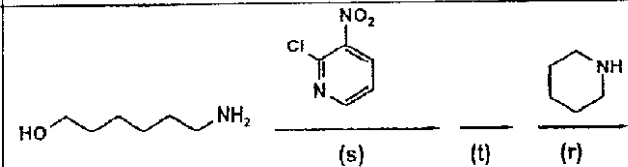
40

【表24】

No	構造	合成
122		
123		
124		
125		
126		
127		

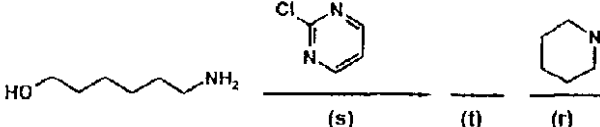
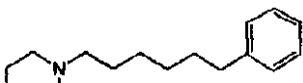
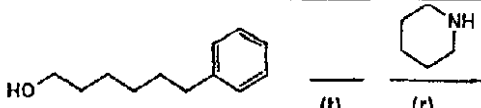
【 0 2 4 8 】

【表 2 5】

No	構造	合成
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		

【 0 2 4 9 】

【表 2 6】

No	構造	合成
135		
136		

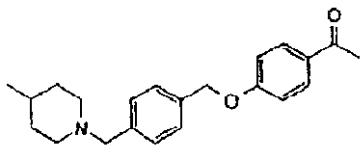
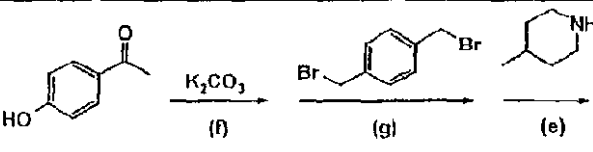
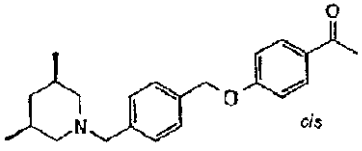
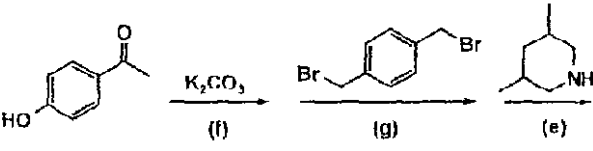
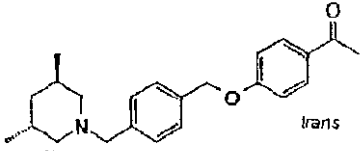
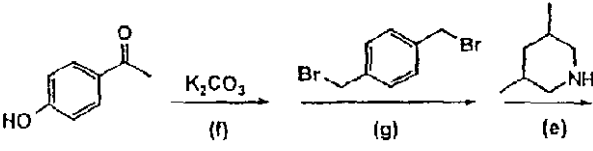
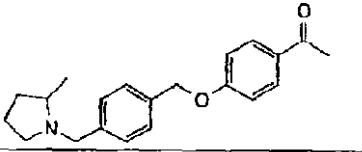
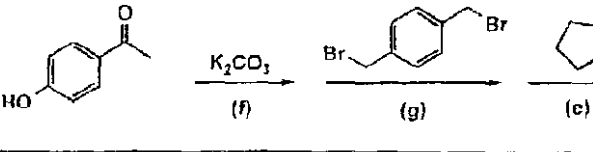
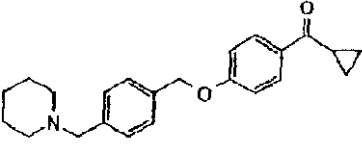
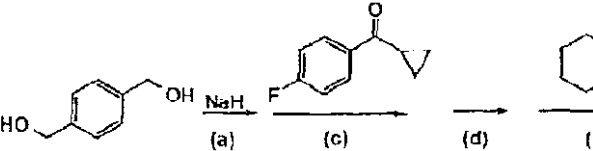
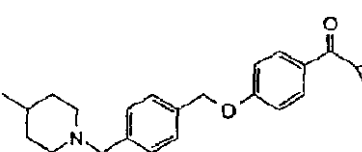
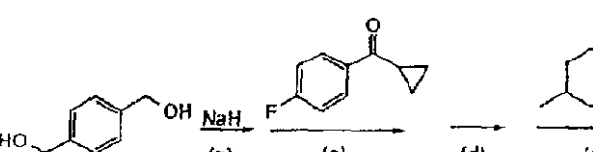
【 0 2 5 0 】

- (a) トルエン、12時間、r.t。
(b) トルエン、テトラブチル沃化アンモニウム、15-クラウン-5、12時間、80℃。
(c) THF、12時間、還流。
(d) アセトニトリル、4時間、80℃。
(e) 酢酸エチル、3時間、60℃。
(f) ジエチルエーテル、2時間、r.t。

- (g) H₂O/EtOH、2時間、還流。
 (h) KI、EtOH、2d、還流。
 (i) ジオキサン/H₂O (1+1)、4時間、0℃。
 (k) アセトニトリル、5分、r.t。
 (l) アセトン/DMF (10:1)、10分、r.t。
 (m) 12時間、r.t。
 (n) 1時間、還流。
 (o) トリエチルアミン、アセトン、8時間、50℃。
 (p) Na、MeOH、DMF、6時間、80℃。
 (q) トリエチルアミン、MeOH、24時間、50℃。
 (r) K₂CO₃、KI、EtOH、6時間、還流。
 (S) トリエチルアミン、KI、EtOH、12時間、還流。
 (t) 塩化チオニル、THF、2時間、0℃。

【0251】

【表27】

No	構造	合成
137		
138		
139		
140		
141		
142		

【0252】

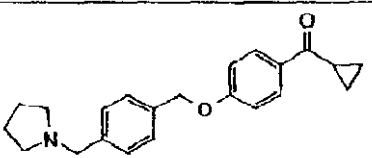
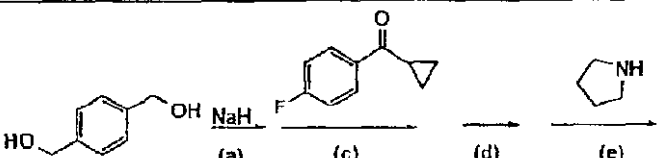
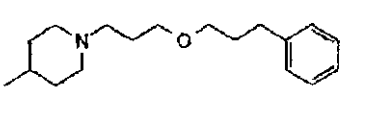
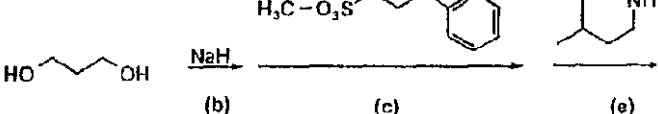
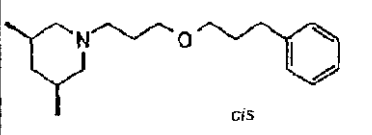
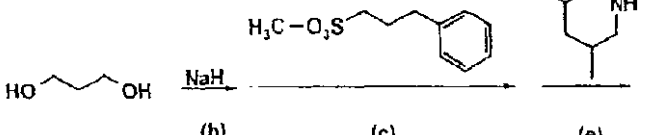
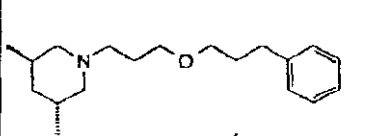
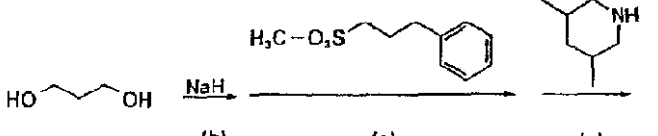
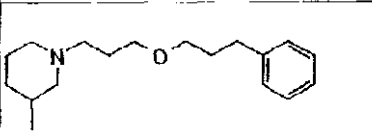
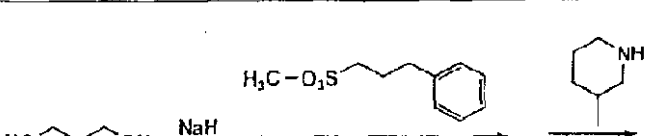
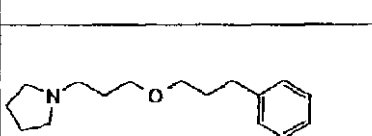
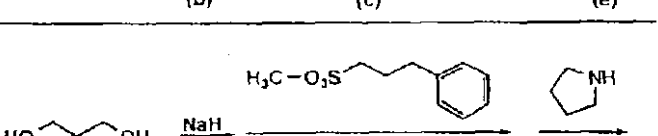
【表28】

10

20

30

40

No	構造	合成
143		 (a) (c) (d) (e)
144		 (b) (c) (e)
145	 <i>cis</i>	 (b) (c) (e)
146	 <i>trans</i>	 (b) (c) (e)
147		 (b) (c) (e)
148		 (b) (c) (e)

【 0 2 5 3 】

【表 2 9】

10

20

30

No	構造	合成
149		
150		
151		
152		
153		
154		

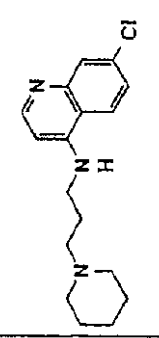
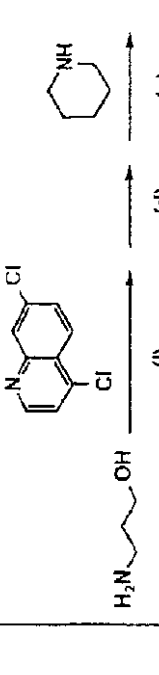
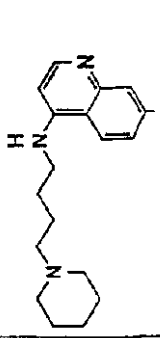
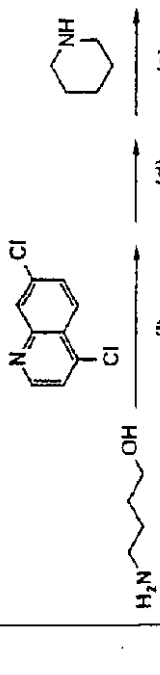
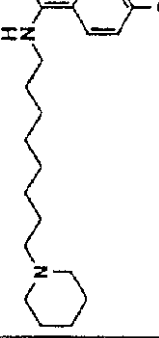
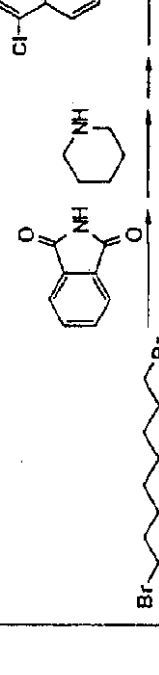
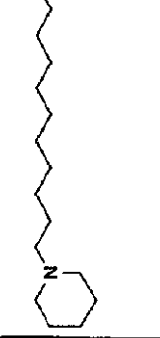
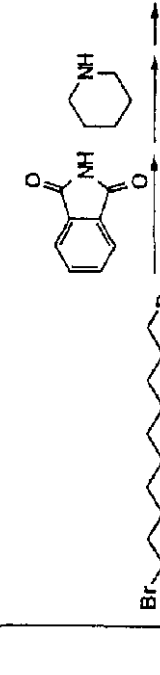
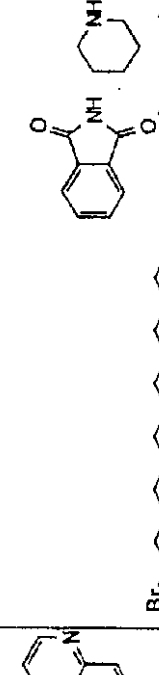
【 0 2 5 4 】

【表 3 0】

10

20

30

No	構造	合成
155		
156		
157		
158		
159		

【 0 2 5 5 】

【表 3 1】

10

20

30

No	構造	合成
160		
161		
162		
163		
164		

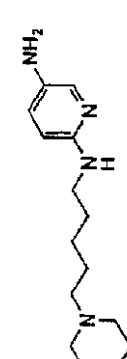
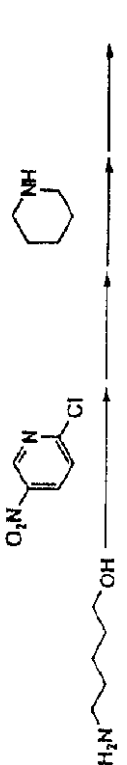
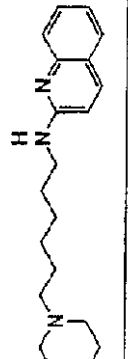
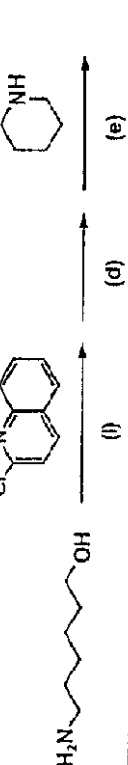
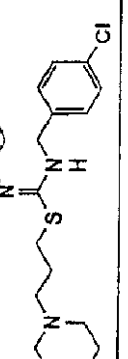
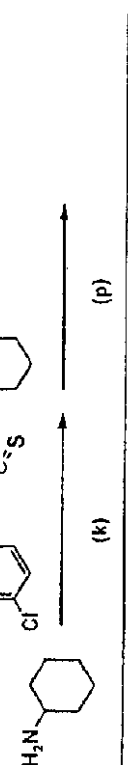
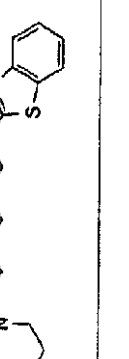
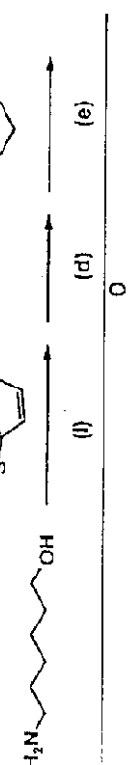
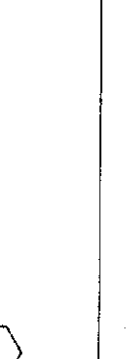
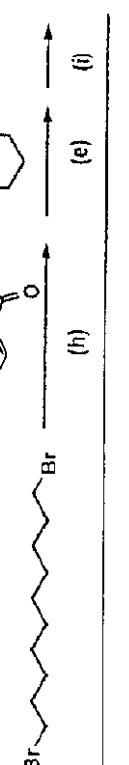
【 0 2 5 6 】

【表 3 2】

10

20

30

No	構造	合成
165		
166		
167		
168		
169		
170		

【 0 2 5 7 】

- a) THF、10時間、r.t。
b) THF、10時間、還流。
c) THF、テトラブチル沃化アンモニウム、15-クラウン-5、24時間、還流。
d) 塩化チオニル、3時間、0℃～70℃。
e) アセトン、KI、12時間、還流
f) アセトン、10分、r.t。
g) アセトン、12時間、還流。
h) アセトン、KI、3d、還流。
i) 6N HCl、12時間、還流。
k) エーテル、2時間、r.t。
l) エタノール、KI、トリエチルアミン、12時間、還流。
m) ニトロベンゾール、AlCl₃、3d、r.t。
n) DMF、KI、K₂CO₃、22時間、還流
o) アセトン、KI、K₂CO₃、22時間、還流。
p) エタノール、KI、6d、還流。
q) THF、Pd/C、1パール、12時間。

10

20

30

40

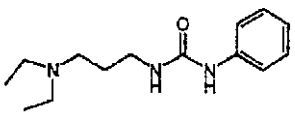
50

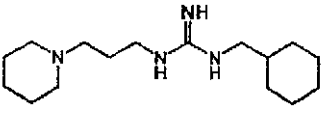
r) フェノール、KI、12時間、150℃。

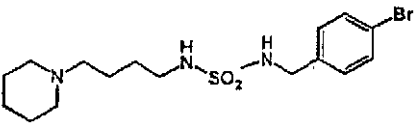
以下の化合物は下記の合成方式に従って合成できる

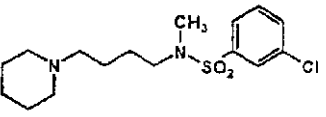
【0258】

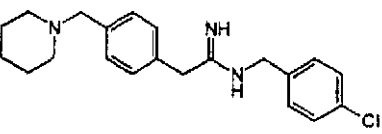
【表33】

No.	構造	合成
171		方式 7
N-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)N'-フェニル尿素		10

172		方式 7
N-シクロヘキシルメチル-N'-(3-ピペリジノプロピル)グアニジン		

173		方式 12	20
N-(4-ブロモベンジル-N'-(3-ピペリジノブチル)スルファミド			

174		方式 12	30
3-クロロ-N-(4-ピペリジノブチル)-N-メチル-ベンゼン スルファミド			

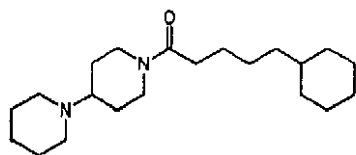
175		方式 11	
-----	---	-------	--

N-(4-クロロベンジル)-2-(4-ピペリジノメチル)フェニル)エタンアמיד

【0259】

【表34】

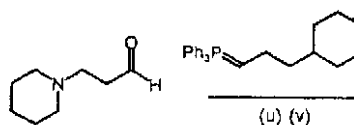
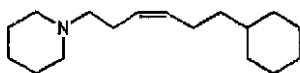
176



方式 9

1-(5-シクロヘキシルペンタノイル)-1,4-ビピペリジン

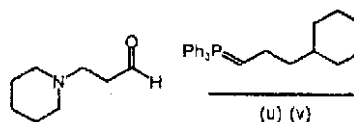
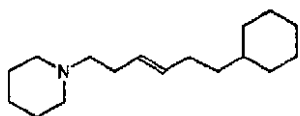
177



10

cis-1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキシン-1-イル)ピペリジン

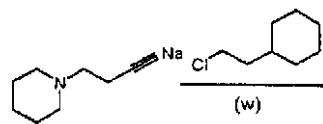
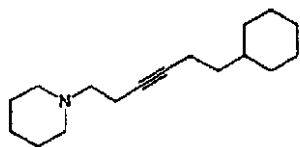
178



20

trans-1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキシン-1-イル)ピペリジン

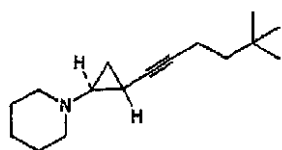
179



30

1-(6-シクロヘキシル-3-ヘキシン-1-イル)ピペリジン

180



方式 14

1-2-(5,5-ジメチル-1-ヘキシン-1-イル)シクロプロピル)ピペリジン

(u) tert-ブタノレートカリ, THF, 24時間、0~50°C

(v) クラマトグラフで分離

(w) NH₃ (fl.), MeOH, -78 - 0 °C.

40

【0260】

化合物1~114は下記方法で製造した。

方法A:

1-ブromo-5-フェノキシペンタン (1.4~3.5ミリモル) を適当な第二アミンの10当量に溶かした溶液を還流温度で攪拌下に48時間 (化合物1、3、4)、24時間 (化合物2) または4時間 (化合物5) 加熱した。冷却後、過剰な塩基を減圧除去し、残留物を溶苛性ソーダ水で希釈した。得られた化合物をジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残留するオイルを少量の絶対エタノ

50

ールに溶かし、絶対エタノールに2当量の蔞酸を溶かした溶液を加えて蔞酸塩に変換した。形成された析出物はジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノールから再結晶化した。

【0261】

方法B:

1-ブロモ-5-フェノキシペンタン (0.9~1.7ミリモル) と適当な第2 アミンの過剰量とを10mlの絶対エタノールに溶した溶液を攪拌下に48時間 (10の当量への2.3) (化合物6) または24時間 (化合物7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、29) 還流温度に加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物を苛性ソーダ水溶液で希釈した。得られた化合物はジエチルエーテルで抽出し、有機の抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。シスとトランス異性体12と13をシリカゲルカラムクロマトグラフィで分離した (溶出液は石油オイル (bp 60~80°C)、ジエチルエーテル、トリエチルアミン (比率66:33:1) の混合物)。溶出液は減圧除去して、オイルを残した。化合物14と16はジエチルエーテルとトリエチルアミン (比率99:1) を溶出剤としてシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、溶出液を減圧除去してオイルを残した。オイルは少量の絶対エタノールに溶かし、絶対エタノールに2当量の蔞酸のを溶かした溶液を加えて蔞酸塩に変換した (化合物6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、29)。析出物が現れない場合には、ジエチルエーテルを加えて、析出物を形成した。固形物をジエチルエーテルで洗浄し、イソプロピルアルコール (化合物6、7、10、13と16)、絶対エタノール (化合物8、9、11、12、15、29) またはメタノール (化合物17) から再結晶化した。2N HClを加えることによってオイルを塩酸塩に変換したものもある (化合物14)。析出物をクロロホルムとジエチルエーテルの混合物 (1:1) 中に形成し、アセトンから再結晶化した。

【0262】

方法C:

適切な α -ブロモ- ω -アリーールオキシアルカン (0.4~1.4ミリモル) または ω -ブロモアルキルフェニルスルフィド (1ミリモル、化合物33、34) と過剰量のピロリジン (10~15の当量) または3-メチルピペリジン (10当量、化合物38) の絶対エタノールの溶液10mlを攪拌下に24時間または16時間 (化合物47) 還流温度に加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物を苛性ソーダ水溶液で希釈した。得られた化合物をジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残留するオイルを少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノールに2当量の蔞酸を加えた溶液を加えて蔞酸塩に変換した。析出物が現れない場合にはジエチルエーテルを加えて析出物を形成した。固形物をジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノールから再結晶化した。

【0263】

方法D:

適切な4'-(5-ブロモペントオキシ)フェニルケトン (0.7~1ミリモル、化合物39、44、45) または1-ブロモ、5-(4-フェノキシフェノキシ)ペンタン (0.6 ミリモル、化合物48) と過剰量のピロリジン (10~15当量) の絶対エタノール10ml溶液を攪拌下に16時間 (化合物39、44、48) または24時間 (化合物45) 還流温度に加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物を水酸化ナトリウム水溶液で希釈した。得られた化合物をクロロホルム (化合物39、45と48) またはジクロロメタン (化合物44) で抽出し、有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残留するオイルを少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノールに2当量蔞酸を加えた溶液を加えて蔞酸塩に変換した。析出物をジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノールから再結晶化した (化合物39の場合は絶対エタノールから二度再結晶した)。

【0264】

方法E:

1. 方法Cによって蔞酸塩化合物18を調製した。化合物18 (0.57のミリモル) の10mlメタノール/10ml絶対エタノールの溶液を100mgの炭素触媒上のパラジウム (5%) とを水素が充填されたバルーンを有する二口丸底フラスコに一緒に入れた。混合物を強く室温で攪拌し後、フラスコから空気を追放し、水素を充填した。3時間以後、触媒を濾過し、溶剤を

減圧除去した。残留固形物をメタノールに溶解し、絶対エタノールに蓚酸（2当量）を加えた溶液を加えて蓚酸塩に変換した。析出物を形成するためにジエチルエーテルを加えた。得られた化合物を絶対エタノールから再結晶化した。

2. ピリジン化合物40（0.35ミリモル）の溶液を0℃で強く攪拌しながら、わずかに過剰量の塩化ベンゾイル（0.ミリモル）を滴下した。添加終了後も攪拌を20分間続け、その後、混合物を冷蔵庫に一晩（16時間）置いた。溶剤を減圧除去し、残留物を苛性ソーダ水溶液で希釈した。得られた化合物をクロロホルムで抽出し、有機の抽出物は硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残留するオイルを少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノール／2当量の蓚酸溶液を加えて、蓚酸塩に変換した。析出物をメタノールに溶かし、濾過し、減圧濃縮した。固形物は絶対エタノールから再結晶化した。

10

【0265】

方法 F:

窒素雰囲気下の三つ口フラスコ中で、新たに蒸留したテトラヒドロフラン10mlにフェノール（1.6ミリモル）と、3-(ジエチルアミノ)プロパノール（1.5ミリモル）と、トリフェニルフォスフィン（1.9のミリモル）とを溶かした溶液を入れ、得られた混合物を攪拌し、氷／塩水浴で0℃に冷却した。10mlのテトラヒドロフランに溶かしたジイソプロピルアゾジカルボキシレート（2ミリモル）の溶液を非常にゆっくり加えた（典型的には40分で）

。混合物を室温へ温めた後、一晩室温で攪拌した（16時間）。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸エチル（20ml）に溶解し、2N HCl（WO ml）で抽出した。水相の溶液は苛性ソーダで中和し、ジクロロメタンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、溶剤を減圧除去した。残留物を少量の絶対エタノール見よにおいて溶解し、絶対エタノール／2当量蓚酸溶液を加えて蓚酸塩に変換した。析出物が現れない場合にはジエチルエーテルを加えて析出物を形成した。固形物をジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノール（化合物43、46）または、メタノールと絶対エタノールの混合物（1:1）化合物42）から再結晶した。

20

【0266】

方法 G:

乾燥した20mlのジエチルエーテルに溶かした化合物39（0.6のミリモル）または化合物46（0.8ミリモル）の遊離塩基の溶液を、窒素雰囲気下にの保たれた乾燥した20mlジエチルエーテルに溶解した水素化アルミニウムリチウム（0.6または0.8ミリモル）の懸濁液に攪拌下に滴下した。混合物を室温で窒素下で2時間攪拌した。氷冷した水を慎重に加え、有機層を沈降分離した。水相をジエチルエーテルで抽出した。合せた有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮すると黄色のオイルが残る。このオイルをは、少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノール／2当量蓚酸溶液を加えて蓚酸塩に変換した。析出物をジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノール（化合物50）またはイソプロピルアルコール（化合物63）から再結晶すると、非常に吸湿性のある固形物になる。

30

【0267】

方法 H:

適当な α -ブromo- ω -(4-シアノフェノキシ)アルカン（0.5~0.7ミリモル）と過剰量の適当な第二アミンとの絶対エタノール溶液10mlを攪拌下に還流温度で24時間（12の当量への8）20時間（化合物52）、16時間（化合物56、58、59、61）（化合物54、55、57、60）または8時間（化合物51）または室温で48時間（化合物53）または24時間（化合物60）加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物を苛性ソーダ水溶液で希釈した。得られた化合物をジエチルエーテルで抽出し、有機の抽出物は水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。化合物62はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、酢酸エチルで溶出し、減圧濃縮した。方法Hの化合物全てでは、残留するオイルを少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノール／2当量蓚酸溶液を加えて蓚酸塩へ変えた。析出物が現れない場合にはジエチルエーテルを加えて析出物を形成した。固形物をジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノールから再結晶するか（化合物58と59の場合には2回再結晶した）、メタノールと絶対エタノールの混合物（1:1）から再結晶した（化合物55）。

40

50

【0268】

方法J:

化合物46 (1つのミリモル) のメタノール溶液10mlを室温で攪拌し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2当量) の水溶液2mlを加えた。混合物をウォーターバスの50℃で20分攪拌した。メタノールを減圧除去した。残留物を苛性ソーダ水溶液で希釈し、得られた化合物をジエチルエーテルで抽出した。有機抽出物は水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。化合物64はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、酢酸エチルで溶出し、減圧濃縮した。残留するオイルは少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノール/2当量 蔞酸溶液を加えて蔞酸塩に変換した。析出物を形成するためにジエチルエーテルを加えた。固形物をジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノールから再結晶した。実施例98の場合には得られた化合物に2N HClを添加して塩酸塩に変換した。この塩は絶対エタノール/ジエチルエーテル (1:1) から再結晶した。

10

【0269】

方法K:

4'-(3-プロモプロポキシ)アセトフェノン (0.8~1.9ミリモル) と過剰量のピペリジン (3~10当量) の絶対エタノール溶液10mlを攪拌下に16時間還流温度で加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物を苛性ソーダ水溶液で希釈した。得られた化合物をジエチルエーテルで抽出し、有機の抽出物は水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。シスおよびトランス異性体67、70はシリカゲルカラムクロマトグラフィで分離した。溶出液はジエチルエーテル、ミネラルスピリット (bp 60℃) およびトリエチルアミンの混合物 (比率66:33:1) で、溶出液を減圧除去して、オイルを残した。化合物75はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、クロロホルムとメタノール (1:1) で溶出し、減圧濃縮した。残留するオイルは少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノール/蔞酸 (2当量) 溶液を加えて蔞酸塩に変換した。析出物が現れない場合には、析出物を形成するためにジエチルエーテルを加えた。固形物をジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノールから再結晶化した。

20

【0270】

方法L:

窒素雰囲気下の三つ口フラスコ中に、4'-ヒドロキシフェニルケトン (0.9~3ミリモル)、3-(1-ピペリジニル)プロパノール (0.9~3ミリモル) およびトリフェニルフォスフィン (1~3.5ミリモル) の新たに蒸留したテトラヒドロフラン溶液10mlを入れ、混合物を攪拌下に0℃で氷/塩水浴で冷却した。アゾジカルボン酸ジエチル (1~3.6ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液10mlを非常にゆっくり加え (典型的には40分) て、混合物を室温に放置し、その後一晩室温で攪拌した (16時間)。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸エチル (20ml) に溶解し、得られた化合物を2N HCl (2×10 ml) で抽出した。水相溶液は苛性ソーダで中和し、ジクロロメタンで抽出した。硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した後、溶剤を減圧除去した。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、1%のジエチルエーテルを含むトリエチルアミンで溶出し、減圧濃縮した。残留物を少量の絶対エタノールに溶解し、絶対エタノール/2当量 蔞酸溶液を加えて蔞酸塩に変換した。析出物が現れない場合には析出物を形成するためにジエチルエーテルを加えた。固形物はジエチルエーテルで洗浄し、絶対エタノールから再結晶した。実施例82の場合には、2N HClを添加してアミンを塩酸塩に変換した。この塩は絶対エタノール/ジエチルエーテル (1:14) から再結晶された。

30

40

【0271】

方法M:

3-(4-アセチルフェノキシ)-2-(RまたはS)-メチルプロピルパラートルエンスルホン酸エステル (0.55~0.66ミリモル) と、ピペリジン (5~6ミリモル) 絶対エタノール溶液10mlを攪拌し、2時間還流温度に加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物をNaOH (10ml) 水溶液で希釈し、オイルをジエチルエーテル (3×10ml) で抽出した。合せた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤は減圧除去した。黄色のオイルをシリカゲルカラムクロ

50

マトグラフィで精製し、クロロホルムと絶対エタノールの混合物(1:1)で溶出した(実施例80)。濃縮後、オイルを約2mlの絶対エタノールに溶解し、絶対エタノール/蔞酸(1~1.1ミリモル)溶液を加えた。析出物は絶対エタノールから再結晶した。

【0272】

方法N:

1-ブロモ-3-(4-置換フェノキシ)プロパン(0.4~2ミリモル)および置換ピペリジン(2.5~8ミリモル)を10mlの絶対エタノールに溶かした溶液を攪拌下に6~24時間還流温度に加熱した。冷却後、溶剤を減圧除去し、残留物をNaOH水溶液(10ml)で希釈した。オイルはジエチルエーテル(3×10ml)で抽出した。合せた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を減圧除去した。残った油を5mlのジエチルエーテルに溶解し、10mlのジエチルエーテルのHCl溶液を加えた。析出物は絶対エタノールとジエチルエーテルの混合物(1:1または1:5)を再結晶した(実施例78、79、84、87)。オイルはシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、33%の石油エーテル(60~80℃)、66%のジエチルエーテル、1%のトリエチルアミンの混合物(実施例101、102)または99%のジエチルエーテルと1%トリエチルアミンとの混合物で溶出し(実施例88、94、95)、濃縮した。残油を5ml絶対エタノールに溶解し、5mlの絶対エタノールに溶かした蔞酸(1~1.6ミリモル)の溶液を加えた。析出物は絶対エタノールまたはメタノールと絶対エタノールの1:1混合物から再結晶した(実施例83、85、86、91、93、100、101、102)。絶対エタノールを除去した後得られた化合物は粘着性オイルとして得られた(実施例92)。

【0273】

方法O:

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルエチルケトン(1.2ミリモル、200mg)と、3-クロロプロピルピペリジン塩酸塩(200mg、1ミリモル)と、炭酸カリウム(830mg、6ミリモル)との混合物を10mlの絶対エタノールに溶かした溶液を攪拌し、8時間還流温度に加熱した。冷却後、反応液を濾過し、減圧濃縮した。残留物を苛性ソーダ水溶液で希釈し、ジエチルエーテル(3×10ml)で抽出した。合せた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を減圧除去した。遊離塩基はジエチルエーテルに溶かし、ジエチルエーテルのHCl溶液を加えた。析出物はアセトンから再結晶した。

【0274】

方法P:

10mlメタノールにケトン(0.4ミリモル)を溶かした溶液を氷バス内で0℃で攪拌した。この溶液にNaBH₄を少しずつ加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。溶剤を除去した後、水(10ml)を残留物に加え、得られた化合物をクロロホルム(4×10ml)で抽出した。合せた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を減圧除去した。遊離塩基は絶対エタノール(5ml)に溶かし、5mlの絶対エタノールに溶かした蔞酸(1ミリモル)溶液を加えた。析出物は絶対エタノールから再結晶した。

【0275】

方法Q:

ヒドロキシルアミンの代わりにメトキシルアミンを用いた以外は方法Jと同じ操作を行った。実施例105の場合には得られた化合物に2N HClを添加して塩酸塩に変換した。この塩は絶対エタノール/ジエチルエーテル(1:3)から再結晶した。

【0276】

方法R:

方法Pと同様にして、得られた化合物に2N HClを添加して塩酸塩に変換した。次いで、得られた化合物に10% NaOH水溶液を加えて遊離塩基に変換した。さらに、得られた化合物に5mlの絶対エタノールにパラ-トルエンスルホン酸(1ミリモル)を溶かした溶液を添加してパラ-トルエンスルホン酸塩に変換した。析出物は絶対エタノール/ジエチルエーテル(1:3)から再結晶した。

【0277】

方法S:

方法Pと同様にして、得られた化合物に5mlの絶対エタノールに溶かしたパラ-トルエンスルホン酸（1ミリモル）溶液を添加してパラトルエンスルホン酸塩に変換した。析出物は絶対エタノール/ジエチルエーテル（1:3）から再結晶した。

【0278】

中間生成物：

(4-ヒドロキシフェニル)シクロプロピルケトン（実施例76, 101 and 102の中間生成物）S . N. Rastogi 達. J. Med. Chem. 15, 286-291 (1972)

4'-(3-ヒドロキシ-2-(R)-メチルプロポキシ)アセトフェノンおよび4'-(3-ヒドロキシ2-(S)-メチルプロポキシ)アセトフェノン（実施例77と80の場合の中間生成物）

4'-ヒドロキシアセトフェノン（1.3～2.8ミリモル）と、3-ブロモ-2-(RまたはS)-メチル-1-プロパノール（1.3～2.6ミリモル）と、炭酸カリウム（1.7～3.6ミリモル）との混合物をアセトン（20ml）中で24時間攪拌し、還流温度に加熱した。得られた熱い懸濁液を濾過し、溶剤を減圧除去してオイルを残した。このオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、ジエチルエーテル/石油エーテル（60-80℃）の混合物で溶出した。濃縮後、無色なオイルが得られた。NMR：7.91（2H, m）；6.92（2H, m）；4.01（2H, m）；3.71（2H, br）；2.54（3H, s）；2.21（1H, m）；2.10（1H, br）；1.06（3H, d）
NMR：7.91（2H, m）；6.93（2H, m）；4.01（2H, m）；3.71（2H, br）；2.55（3H, s）；2.23（1H, m）；2.09（1H, br）；1.06（3H, d）

10

【0279】

3-(4-アセチルフェノキシ)-2-(S)-メチルプロピルパラトルエンスルホン酸塩および3-(4アセチルフェノキシ)-2-(R)-メチルプロピルパラトルエンスルホン酸塩（実施例77と80の中間生成物）

20

4'-(3-ヒドロキシ-2-(RまたはS)-メチルプロポキシ)アセトフェノン（0.7～1.2ミリモル）のピリジン5ml溶液を0℃で攪拌し、パラ-トルエンスルホンクロリド（1～1.6ミリモル）を少しずつ加えた。混合物を一晩冷蔵庫に置いた後、溶剤を減圧除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、50%ジエチルエーテルと50%石油エーテル（60～80℃）との混合物で0℃で溶出した。濃縮後、無色なオイルが得られた。R異性体の場合にはオイルは白い固形物を形成した。この固体は絶対エタノールから再結晶した。
NMR：7.91（2H, m）；7.74（2H, m）；7.23（2H, m）；6.79（2H, m）；4.11（2H, m）；3.87（2H, m）；2.57（3H, s）；2.38（3H, s）；2.33（1H, m）；1.07（3H, d）
NMR：7.88（2H, m）；7.71（2H, m）；7.21（2H, m）；6.75（2H, m）；4.07（2H, m）；3.83（2H, m）；2.53（3H, s）；2.34（3H, s）；2.30（1H, m）；1.04（3H, d）

30

【0280】

1-ブロモ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロパン（実施例83、85、86の中間生成物）（J. N. Ashley 達. J. Chem. Soc. 3298-3304, 1958）

1-ブロモ-3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロパン（実施例88、94、95の中間生成物）

熱い1,3-ジブロモプロパン（80ミリモル）と炭酸カリウム（50ミリモル）とのアセトン（200ml）混合物を攪拌し、アセトン（80ml）に溶解したヒドロキシケトン（40ミリモル）溶液を滴下した。反応は一晩続く。熱い混合物を濾過し、溶剤を減圧除去してオイルを残し、このオイルを酢酸エチルに溶解した。ミネラルスピリット（60-80℃）の添加で析出物を形成した。固形物を濾過し、減圧乾燥した。

40

NMR：7.96（2H, m）；6.93（2H, m）；4.18（2H, t）；3.62（2H, t）；2.96（2H, q）；2.34（2H, m）；1.22（3H, t）

【0281】

(4-ヒドロキシフェニル)シクロブチルケトンおよび(4-ヒドロキシフェニル)シクロペンチルケトン（実施例89と90の中間生成物）

シクロブチル塩化カルボニル（5ミリモル）またはシクロペンチル塩化カルボニル（7ミリモル）と塩化アルミニウム（15ミリモル）の乾燥ジクロロメタン（40ml）溶液混合物を0℃で攪拌し、フェノール（8ミリモル）を乾燥したジクロロメタン（20ml）に溶かした溶液を滴下した。混合物を攪拌し、3時間還流加熱した。0℃への冷却後、水を加え、強く攪

50

拌した。有機層を沈降分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。得られた粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、石油エーテル/ジエチルエーテル (2:1) で溶出した。

NMR: 7.72 (2H, m) ; 6.80 (2H, m) ; 3.95 (1H, m) ; 2.45 (2H, m) ; 2.15 (4H, m)

NMR: 7.92 (2H, m) ; 7.25 (s (1 H)) ; 6.92 (2H, m) ; 3.70 (m (1 H)) ; 2.00 (4H, m) ; 1.75 (4H, m)

【0282】

1-ブロモ-3-(4-シクロプロパンカルボニルフェノキシ)プロパン (実施例101と102の中間生成物)

アセトン (40ml) に溶かした1,3-ジブロモプロパン (5 ミリモル) と炭酸カリウム (3.4 ミリモル) の熱い混合物を攪拌し、それに4-シクロプロパンアセトン (20ml) に溶かしたカルボニルフェノール (5ミリモル) の溶液を滴下した。反応を一晩放置された。熱い混合物を濾過し、溶剤を減圧除去してオイルを残した。オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精し、石油エーテル/酢酸エチル (15:1) で溶出した。

4-(N, N-ジメチルスルホンアミド)フェノール (実施例110の中間生成物) (N. Eliel J. Org. Chem. 20,1657-1660, 1955)

【0283】

化合物 115 ~ 170 は以下の手順で製造した。

実施例115

3,3-ジメチルブチル3-ピペリジノプロピルエーテル

10mlの乾燥したジメチルスルホキシド中で3-ピペリジノナトリウムプロパノレート (5ミリモル) と、3,3-ジメチル塩化ブチル (5ミリモル) と、触媒量のテトラブチルヨウ化アンモニウムと、0.5ミリモルの15-クラウン-5とを12時間還流加熱した。水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。溶出液: 塩化メチレン/メタノール (90/10) (アンモニア雰囲気)。溶剤を減圧除去し、残留物は酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化した。

SF: $C_{14}H_{29}NO_x$ 1.1 $C_2H_2O_4$ (326.4)

mp: 143°C

CHN分析

計算値: C 59.6, H 9.63, N 4.29

実測値: C 59.7, H 9.61, N 4.30

【0284】

実施例116

3-フェニルプロピル3-ピペリジノプロピルエーテル

30mlの乾燥したトルエン中で3-ピペリジノナトリウムプロパノレート (20ミリモル) と、20ミリモルの3-フェニルプロピル臭化物、と、0.5ミリモルの15-クラウン-5とを4時間還流温度に加熱した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶出液: 塩化メチレン/メタノール/アンモニア水 (90/10/0.5))。溶剤を減圧除去した後に残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶した。

SF: $C_{17}H_{27}NO_x$ $C_2H_2O_4$ (351.4)

mp: 125°C

CHN分析

計算値: C 64.9, H 8.32, N 3.99

実測値: C 64.9, H 8.13, N 4.02

【0285】

実施例117

3-(4-クロロフェニル)プロピル3-ピペリジノプロピルエーテル

3-ピペリジノナトリウムプロパノレート (20ミリモル) と、7ミリモルの3-(4-クロロフェニル)プロピルメシラートと、0.5ミリモルの15-クラウン-5とを30mlの乾燥したトルエン中で4時間還流した。溶剤を蒸発し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール（90/10））。溶剤を減圧除去した後、残留物を蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{17}H_{26}NOCl_x \cdot C_2H_2O_4$ (385.9)

mp: 147°C

CHN分析

計算値: C 59.1、H 7.31、N 3.63

実測値: C 59.0、H 7.34、N 3.60

【0286】

実施例 118

2-ベンゾチアゾリル3-ピペリジノプロピルエーテル

10

3-ピペリジノナトリウムプロパノレート（5ミリモル）と、52のミリモルのクロロベンゾチアゾールとを20mlの乾燥したテトラヒドロフラン中で12時間還流した。懸濁液を濾過し、溶剤は減圧蒸発した。得られた化合物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{15}H_{20}N_2OS_x \cdot C_2H_2O_4$ (366.4)

mp: 178.2-178.8 °C

CHN分析

計算値: C 55.7、H 6.05、N 7.64

実測値: C 55.6、H 6.03、N 7.51

【0287】

20

実施例119

N-フェニル-3-ピペリジノプロピルカーバメート

40mlの乾燥したアセトニトリル中で3-ピペリジノプロパノール塩酸塩（10ミリモル）と、10ミリモルのフェニルイソシアネートとを3時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物は乾燥したエタノールから再結晶させた。

SF: $C_{15}H_{22}N_2O_2 \times HCl_x \cdot 0.1 H_2O$ (300.6)

mp: 169-170 °C

CHN分析

計算値: C 59.9、H 7.78、N 9.32

実測値: C 59.9、H 7.64、N 9.05

30

【0288】

実施例120

N-ペンチル-3-ピペリジノプロピルカーバメート

3-ピペリジノプロパノール塩酸塩（4ミリモル）と、4ミリモルのペンチルイソシアネートとを乾燥した20mlのアセトニトリル中で3時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール/アンモニア水（90/10/0.5））。溶剤を減圧除去した後、残留物を2-プロパノール中で塩化水素酸で結晶化させた。

SF: $C_{14}H_{28}N_2O_2 \times HCl \times 0.5 H_2O$ (301.9)

mp: 88-89 °C

CHN分析

計算値: C 55.7、H 10.0、N 9.28

実測値: C 55.7、H 9.84、N 9.18

40

【0289】

実施例121

(S) -(+)-N-[2-(3,3-ジメチル)ブチル]-3-ピペリジノプロピルカーバメート

3-ピペリジノプロパノール塩酸塩（5ミリモル）と、5ミリモルの(S) -2-(3,3ジメチル)ブチルイソシアネートとを10mlの乾燥したアセトニトリル中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール（90/10））（アンモニア雰囲気）。溶剤を除去し、残留物は蓚酸でジエチル

50

エーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{15}H_{30}N_2O_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$ (365.0)

mp: 148°C

$[\alpha]^{23}_D = +10.4$ (c = 0.495、メタノール)

CHN分析

計算値: C 56.0、H 8.98、N 7.68

実測値: C 56.0、H 9.01、N 7.64

【0290】

実施例122

N-(4-クロロベンジル)-S-(3-ピペリジノプロピル)イソチオ尿素

10

4-クロロベンジルアミン (10 ミリモル) を20mlの乾燥したエーテルに溶解した10ミリモルのベンジルイソチオシアン酸に滴下し、2時間攪拌する。得られた化合物を濾過し、酢酸エチルから結晶する (収率: 60%)。得られた化合物5ミリモルを20mlのエタノールに溶かしたものに、30mlの水に溶かした炭酸カリウム (10ミリモル) を滴下し、2時間還流した。得られた化合物を濾過し、酢酸エチル/石油エーテルから結晶する (収率: 65%)。得られた化合物3ミリモルと、3-ピペリジノ塩化プロピル塩酸塩 (3ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとを20mlのエタノール中で2日還流した。その後、エタノールを蒸発させ、残留物をメタノール/酢酸エチル (2/8) を溶出液として用いてカラムクロマトグラフィで精製した。溶剤の蒸発後、得られた化合物を塩化水素酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

20

SF: $C_{16}H_{24}ClN_3S \times 2HCl \times H_2O$ (416.8)

mp: 104-107.5 °C

CHN分析

計算値: C 46.1、H 6.77、N 10.1

実測値: C 45.9、H 6.87、N 9.69

【0291】

実施例123

N'-シクロヘキシルチオカルバモイル-N-14'-ビピペリジン

10mlの乾燥のエーテルに溶かした1,4'-ビピペリジン (5ミリモル) を30mlの乾燥したエーテルに溶かした5ミリモルのシクロヘキシルイソチオシアネートに滴下し、2時間攪拌した。濾過で得られた残留物をエタノールに溶かし、蔭乾で結晶した。再結晶で純粋な化合物が得られた。

30

SF: $C_{17}H_{31}N_3S \times H_2C_2O_4 \times 0.25 H_2O$ (404.1)

mp: 225-226 °C

CHN分析

計算値: C 56.5、H 8.35、N 10.39

実測値: C 56.2、H 8.25、N 10.33

【0292】

実施例124

N-ヘプタノイル-1,4'-ビピペリジン

40

5mlの水に溶かした1,4'-ビピペリジン (10ミリモル) を20mlのジオキサンに溶かした5ミリモルの塩化ヘプタノイル溶液に滴下した。15分攪拌した後、溶剤を減圧蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した (溶出液: 塩化メチレン/メタノール/アンモニア水 (90/10/0.5))。溶剤は減圧除去し、残留物は蔭乾で結晶化させた。

SF: $C_{17}H_{32}N_2O \times H_2C_2O_4$ (370. '5)

mp: 131-132 °C

CHN分析

計算値: C 61.6、H 9.25、N 7.56

実測値: C 61.6、H 9.36、N 7.50

【0293】

50

実施例125

3-シクロペンチル-N-(3-(1-ピロリジニル)プロピル)プロパンアミド

10mlのジオキサンに溶かした3-シクロペンチル塩化プロピオニル（5ミリモル）を、10ミリモルの1-(3-のアミノプロピル)ピロリジン水溶液に滴下した。4時間攪拌後、溶剤を減圧蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール/アンモニア水（90/10/1））。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{17}H_{28}N_2O \times H_2C_2O_4 \times 0.5 H_2O$ (351.2)

mp: 89.5 °C

CHN分析

計算値: C 58.1、H 8.83、N 7.97

実測値: C 58.1、H 8.76、N 7.87

【0 2 9 4】

実施例126

N-シクロヘキシル-N'-(1-ピロリジニル-3-プロピル)尿素

アルゴン雰囲気中に10ミリモルのシクロヘキシルイソシアネートを10mlのアセトニトリルに溶かした10ミリモルの1-(3-アミノプロピル)ピロリジンにゆっくりと添加した。得られた化合物は、直ちに純粋な白固形物が沈殿する。溶剤を減圧除去し、得られた化合物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{14}H_{27}N_3O \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$ (347.7)

収率: 83%

mp: 113.3°C

CHN分析

計算値: C 56.0、H 8.45、N 12.2

実測値: C 55.6、H 8.27、N 12.0

【0 2 9 5】

実施例127 α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -ピペリジノp-キシロール

2mlのDMFを含む20mlのアセトン中でヒドロキシアセトフェノン（2ミリモル）と、5ミリモルの K_2CO_3 とを10分間攪拌した。3.5ミリモルの α 、 α ジブromoオキシロールを添加した後、室温で12時間攪拌し、7ミリモルのピペリジンを添加した後、1時間還流した。溶剤を減圧蒸発させ、残留物を水に懸濁し、塩化メチレンで抽出した。合せた有機抽出物を酢酸で結晶化させた。再結晶によって純粋な化合物が得られた。

SF: $C_{21}H_{25}NO_2 \times C_2H_2O_4$ (413.5)

mp: 136-137 °C

CHN分析

計算値: C 66.8、H 6.58、N 3.39

実測値: C 66.7、H 6.70、N 3.40

【0 2 9 6】

実施例128 α -(4-アセチルフェノキシ)-(α' -(1-ピロリジニル) p-キシロール

ヒドロキシアセトフェノン（2ミリモル）と5ミリモルの K_2CO_3 を2mlのDMFを添加した20mlのアセトン中で10分間攪拌した。3.5ミリモルの α 、 α ジブromoオキシロールを添加後、室温で12時間攪拌した。7ミリモルのピロリジンを添加後、1時間還流した。溶剤を減圧蒸発させ、残留物を水に懸濁し、塩化メチレンで抽出した。合せた有機抽出物を酢酸で結晶化させた。再結晶によって純粋な化合物が得られた。

SF: $C_{20}H_{23}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$ (404.0)

mp: 136-137°C

CHN分析

計算値: C. 65.4、H 6.36、N 3.47

実測値：C 65.6、H 6.29、N 3.47

【0297】

実施例129

α -(3-フェニルプロポキシ)- α' -ピペリジノp-キシロール

乾燥したテトラヒドロフランに溶かした4-(ピペリジノメチル)安息香酸メチル(22ミリモル)を30 mlの乾燥したテトラヒドロフランに溶かした44ミリモルのリチウムアルミニウム水加物の懸濁液に0℃で滴下した。2時間還流した後に水に溶かした塩化アンモニウムの飽和溶液を滴下した。室温で12時間攪拌した後、有機層を単離し、水相を塩化メチレンで抽出した。有機抽出物を合せ、溶剤を減圧蒸発させた。残留物はマレイン酸でジエチルエーテル/2-プロパノールから結晶化させた(収率：91%)。10mlの乾燥したトルエンに溶かした4-(ピペリジノメチル)ベンジルナトリウムアルコラート(5ミリモル)と6ミリモルの3-フェニル臭化プロピルとを6時間還流した。溶剤は減圧蒸発させた。残留物を塩化メチレン/アンモニア雰囲気をも溶出液として用いてシリカゲル回転クロマトグラフィーで精製した。得られた化合物を蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF：C₂₂H₂₉NO x C₂H₂O₄ x 0.5 H₂O (422.5)

mp：104-105 °C

CHN分析

計算値：C 68.2、H 7.63、N 3.32

実測値：C 68.3、H 7.26、N 3.36

【0298】

実施例130

3-(4-クロロベンジル)-5-(2-ピペリジノエチル)-1,2,4-オキサジアゾール

ヒドロキシルアミン塩酸塩(20ミリモル)を50mlのメタノールに溶かした20ミリモルのナトリウム溶液に0℃で滴下した。室温で30分間攪拌した後、10ミリモルの4-クロロベンジルシアナイドを0℃で滴下した。6時間還流した後に懸濁液を濾過した。溶剤を減圧蒸発した。残留物はジエチルエーテルから結晶化させた(収率：41%)。15mlの乾燥したメタノールに溶かした4ミリモルの得られた化合物と6ミリモルの3-ピペリジノプロピオン酸メチルエステルとの溶液に20mlのメタノールに溶かした5ミリモルのナトリウムを0℃で滴下した。アルゴン雰囲気下で1時間攪拌した後、18時間還流し、溶剤は減圧蒸発させた。残留物はDMFに懸濁し、6時間80℃で攪拌した。溶剤を減圧蒸発させ、残留物を水に懸濁し、塩化メチレンで抽出した。有機層の残留物はシリカゲルの回転クロマトグラフィーによって精製した。塩化メチレン/アンモニア雰囲気をも溶出液として用いた。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF：C₁₆H₂₀ClN₃O x C₂H₂O₄ (395.8)

mp：152-154 °C

CHN分析

計算値：C 54.6、H 5.60、N 10.6

実測値：C 54.3、H 5.60、N 10.5

【0299】

実施例131

2-((2-ピペリジノエチル)アミノ)ベンゾチアゾール

50mlの乾燥したエタノール中で2-クロロベンゾチアゾール(10ミリモル)と、10ミリモルの2-ピペリジノエタンアミンと、30ミリモルのトリエチルアミンとを6時間還流した。得られた化合物は2-プロパノールの塩化水素酸で結晶化させ、メタノールから再結晶した。

SF：C₁₄H₁₉N₃S x 2HCl x 0.25 H₂O (338.8)

収率：95%

mp：225°C

CHN分析

計算値：C 49.6、H 6.40、N 12.4

実測値：C 49.5、H 6.49、N 12.3

【0300】

実施例132

5-ピペリジノペンチルアミン

5-クロロバレロニトリル（10ミリモル）と、20ミリモルのピペリジンと、20ミリモルの炭酸カリウムと、触媒量のヨウ化カリウムとを50mlのエタノール中で6時間還流した。溶剤は減圧除去した。残留物は水に懸濁し、塩化メチレンで抽出した。有機層はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。塩化メチレン/メタノール/アンモニア水（90/10/1）を溶出液として用いた（収率：59%）。得られた化合物を25mlの乾燥したテトラヒドロフランに溶かした25ミリモルのアルミニウムリチウム水加物の懸濁液に0℃で滴下した。1時間還流した後、10mlの酒石酸ナトリウム/カリウム飽和水溶液を滴下した。残留物を濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。塩化メチレン/メタノール/アンモニア水（90/10/1）を溶出液として用いた。残留物は塩化水素酸でジエチルエーテル/2-プロパノールから結晶化させた。

SF： $C_{10}H_{22}N_2 \times 2 HCl \times 0.5 H_2O$ （252.2）

mp：187℃

CHN分析

計算値：C 47.6、H 9.99、N 11.1

実測値：C 47.8、H 9.70、N 11.0

【0301】

実施例133

5-ニトロ-2-(6-ピペリジノヘキシル)ピリジン

6-アミノヘキサノール（15ミリモル）と、15ミリモルの2-クロロ-5-ニトロピリジンと、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを30mlのエタノール中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール（95/5）（アンモニア雰囲気））。溶剤は減圧除去した（収率：66%）。得られた化合物（5ミリモル）をテトラヒドロフランに溶かし、0℃で攪拌し、10ミリモルの塩化チオニルを滴下した。室温で1時間放置した後、混合物を60℃で2時間暖めた。塩化チオニルと溶剤の過剰量を蒸発させた。油の残留物は塩化水素酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた（収率：95%）。得られた化合物（5ミリモル）と、10ミリモルのピペリジンと、15ミリモルの炭酸カリウムと、触媒作用量のヨウ化カリウムとを30mlのエタノール中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィで精製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール（95/5）（アンモニア雰囲気））。溶剤は減圧除去した。残留物

蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化した。

SF： $C_{16}H_{26}N_4O_2 \times C_2H_2O_4$ （396.4）

mp：118.6-119.7℃

CHN分析

計算値：C 54.5、H 7.12、N 14.1

実測値：C 54.4、H 7.18、N 14.2

【0302】

実施例134

3-ニトロ-2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)ピリジン

6-アミノヘキサノール（15ミリモル）と、15ミリモルの2-クロロ-3-ニトロピリジンと、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを30mlのエタノール中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール（98/2）（アンモニア雰囲気））。溶剤を減圧除去した（収率：55%）。得られた化合物（5ミリモル）をテトラヒドロフランに溶かし、0℃で攪拌し、10ミリモルの塩化チオニルを滴下した。室温で1時間放置後、混合物を60℃に2時間暖めた。塩化チオニルと溶剤の過剰量とを蒸発させられた。油性残留物を塩化水素酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶させた（収率：95%）。得られた化合物（5ミリモ

ル) と、10ミリモルのピペリジンと、15ミリモルの炭酸カリウムと、触媒量のヨウ化カリウムとを30mlのエタノール中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィで精製した(溶出液:塩化メチレン/メタノール(95/5)(アンモニア雰囲気))。溶剤は減圧除去した。残留物はジエチルエーテル/エタノールからの蔭酸で結晶化させた。

SF: $C_{16}H_{26}N_4O_2 \cdot X \cdot C_2H_2O_4$ (396.4)

mp: 130.3-130.7 °C

CHN分析

計算値: C 54.5、H 7.12、N 14.1

実測値: C 54.3、H 7.14、N 13.9

10

【0303】

実施例135

2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)ピリミジン

6-アミノヘキサノール(15ミリモル)と、15ミリモルの2-クロロピリミジンと、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを30mlのエタノール中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した(溶出液:塩化メチレン/メタノール(98/2)(アンモニア雰囲気))。溶剤は減圧除去した(収率:40%)。得られた化合物(5ミリモル)をテトラヒドロフランに溶かし、0°Cで攪拌し、10ミリモルの塩化チオニルを滴下した。室温で1時間放置した後、混合物を60°Cに2時間の暖めた。塩化チオニルと溶剤の過剰量とは蒸発させた。油性残留物は塩化水素酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた(収率:95%)。得られた化合物(5ミリモル)と10ミリモルのピペリジンと、15ミリモルの炭酸カリウムと、触媒量のヨウ化カリウムとを30mlのエタノール中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィで精製した(溶出液:塩化メチレン/メタノール(95/5)(アンモニア雰囲気))。溶剤を減圧除去し、残留物は蔭酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

20

SF: $C_{15}H_{26}N_4 \cdot X \cdot C_2H_2O_4$ (352.4)

mp: 150.3-150.9 °C

CHN分析

計算値: C 57.9、H 8.00、N 15.9

実測値: C 58.0、H 8.14、N 15.8

30

【0304】

実施例136

N-(6-フェニルヘキシル)ピペリジン

6-フェニルヘキサノール(5ミリモル)を0°Cで攪拌し、塩化チオニル系(10ミリモル)を滴下した。1時間放置した後、周囲温度で混合物を60°Cに2時間暖めた。塩化チオニルの過剰量を蒸発させた。油性残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した(溶出液:塩化メチレン)(収率:98%)。得られた化合物を50mlのエタノールに溶解し、10ミリモルの K_2CO_3 と、1ミリモルのKIと、10ミリモルのピペリジンとを加えた。6時間還流した後に、溶剤を減圧蒸発させた。残留物を水に懸濁し、塩化メチレンで抽出した。有機抽出物を合せ、 $MgSO_4$ で乾燥し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した(溶出液:塩化メチレン/メタノール/アンモニア水(90/10/1))。残留物は蔭酸でジエチルエーテル/メタノールから結晶化させた。

40

SF: $C_{17}H_{27}N \cdot X \cdot C_2H_2O_4$ (335.5)

mp: 152°C

CHN分析

計算値: C 68.0、H 8.71、N 4.18

実測値: C 68.0、H 8.67、N 4.05

【0305】

実施例137

α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(4-メチルピペリジノ)p-キシロール

50

α 、 α -ジブロモパラキシレン（30ミリモル）と、4-ヒドロキシアセトフェノン（20ミリモル）と、炭酸カリウム（50ミリモル）とを50mlのアセトン中で12時間還流した。溶剤を減圧除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：塩化メチレン/石油エーテル/メタノール（60/38/2））。得られた化合物（2ミリモル）と、4-メチルピペリジン（6ミリモル）と、炭酸カリウム（8ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤は蒸発させた。残留物は水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。溶剤を減圧除去し、得られた化合物を蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{22}H_{27}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.75 H_2O$ (440.7)

mp: 145°C

CHN分析

計算値: C 65.41、H 6.92、N 3.18

実測値: C 65.12、H 6.69、N 3.17

【0306】

実施例138

α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)p-キシロール
実施例137に記載の手順に従って得られたエーテル（2ミリモル）と、3,5-ジメチルピペリジン（シスおよびトランスの混合物、8ミリモル）と、炭酸カリウム（8ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤を蒸発させた後、得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、対応するジアステレオマーから分離した（溶出液：ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン（66/33/1））。得られた化合物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{23}H_{29}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.5 H_2O$ (450.2)

mp: 148°C

CHN分析

計算値: C 66.69、H 7.11、N 3.11

実測値: C 66.95、H 7.30、N 3.20

【0307】

実施例139

α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(3, 5-トランス-ジメチルピペリジノ)p-キシロール
実施例137に記載の手順に従って得たエーテル（2ミリモル）と、3,5-ジメチルピペリジン（シスとトランスとの混合物、8ミリモル）と、炭酸カリウム（8ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して対応するジアステレオマーから分離した（溶出液：ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン（66/33/1））。得られた化合物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{23}H_{29}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.5 H_2O$ (450.2)

mp: 141°C

CHN分析

計算値: C 66.69、H 7.11、N 3.11

実測値: C 66.94、H 7.17、N 3.19

【0308】

実施例140

α -(4-アセチルフェノキシ)- α' -(2-メチルピロリジノ)p-キシロール
実施例137に記載の手順に従って得られたエーテル（2ミリモル）と、2-メチルピロリジン（6ミリモル）と、炭酸カリウム（8ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤を蒸発し、残留物を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。溶剤は減圧除去した。得られた化合物は塩化水素酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。再結晶によって純粋な化合物が得られた。

SF: $C_{21}H_{25}NO_2 \times HCl \times 0.25 H_2O$ (361.1)

mp : 324°C

CHN分析

計算値 : C 69.26、H 7.00、N 3.85

実測値 : C 69.52、のH 7.12、N 3.85

【0309】

実施例141

α -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- α' -ピペリジノ-p-キシロール

1,4-ベンゼンジメタノール (30ミリモル) と、ナトリウムヒドライド (25ミリモル) と、触媒量の沃化化テトラブチルアンモニウムと、15-クラウン-5 (0.ミリモル) とのテトラヒドロフラン溶液を10分間攪拌した。シクロプロピル-4-フルオロフェニルケトン (20ミリモル) を滴下した後、溶液を24時間還流した。溶剤は減圧除去した。残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 塩化メチレン/メタノール (98/2))。0°Cで得られた化合物 (4ミリモル) を塩化チオニル (8ミリモル) に加え、温度を70°Cに3時間で上げた。過剰量の塩化チオニルを蒸発させ、残留物はうシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液 : 塩化メチレン/メタノール (95/5))。得られた化合物 (2ミリモル) と、ピペリジン (4ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムと、炭酸カリウム (6ミリモル) とをアセトンに溶解し、12時間還流した。溶剤は蒸発させた。得られた粗化合物を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層は減圧除去した。残留物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF : $C_{23}H_{27}NO_2 \cdot X C_2H_2O_4$ (439.2)

mp : 194°C

CHN分析

計算値 : C 68.33、H 6.61、N 3.19

実測値 : C 68.38、H 6.78、N 3.29

【0310】

実施例142

α -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- α -(4-メチルピペリジノ)p-キシロール

実施例141に記載の手順に従って得た塩化物 (2ミリモル) と、4-メチルピペリジン (4ミリモル) と、炭酸カリウム (6ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤は蒸発させた。得られた粗化合物は水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧除去し、残留物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF : $C_{24}H_{29}NO_2 \cdot X C_2H_2O_4 \times 0.75 H_2O$ (466.7)

mp : 169-170°C

CHN分析

計算値 : C 66.91、H 6.96、N 2.99

実測値 : C 66.85、H 6.83、N 2.96

【0311】

実施例143

α -(4-シクロプロピルカルボニルフェノキシ)- α' -ピロリジノ-p-キシロール

実施例141に記載の手順に従って得られた塩化物 (2ミリモル) と、ピロリジン (4ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムと、炭酸カリウム (6ミリモル) とをアセトン中で12時間還流した。溶剤は蒸発させた。得られた粗化合物を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧除去し、残留物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF : $C_{22}H_{25}NO_2 \cdot X C_2H_2O_4 \cdot X 0.5 H_2O$ (434.2)

mp : 179°C

CHN分析

計算値 : C 66.38、H 6.45、N 3.22

実測値 : C 66.61、H 6.45、N 3.22

【0312】

実施例144

3-フェニルプロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル

3-フェニルプロピルメシレート (18ミリモル) と、触媒量の沃化テトラブチルアンモニウムと、15-クラウン-5 (0.5ミリモル) とをアルゴン雰囲気下で、1,3-テトラヒドロフランのプロパンジオール (25のミリモル) とナトリウムハイドライド (25のミリモル) との溶液に加え、一晚攪拌した。混合物を24時間還流した。溶剤を蒸発させ、油性の残留物はカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液: 塩化メチレン/メタノール (95/5)) 。0℃で得られた化合物 (8ミリモル) を塩化チオニル (16ミリモル) に加えた。温度を3時間かけて70℃に上げた。過剰量の塩化チオニルは蒸発させた。残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した (溶出液: 塩化メチレン) 。溶剤は減圧蒸発させた。得られた塩化物 (5ミリモル) と、4-メチルピペリジン (10ミリモル) と、炭酸カリウム (15ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトンに溶かし、12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し (溶出液: ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン (66/33/1)) 、蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化した。

SF: $C_{18}H_{29}NO \times C_2H_2O_4$ (365.4)

mp: 119-120℃

CHN分析

計算値: C 65.73、H 8.55、N 3.83

実測値: C 65.44、H 8.83、N 3.79

【0313】

実施例145

3-フェニルプロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

実施例144に記載の手順に従って得られた塩化物 (5ミリモル) と、3,5-ジメチルピペリジン (シスおよびトランスの混合物、10ミリモル) と、炭酸カリウム (15のミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトンに溶かし、12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して対応するジアステレオマーから分離した (溶出液: ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン (66/33/1)) 。得られた化合物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{19}H_{31}NO \times C_2H_2O_4$ (379.5)

mp: 107-108 °C

CHN分析

計算値: C 66.46、H 8.76、N 3.69

実測値: C 66.42、H 8.54、N 3.67

【0314】

実施例146

3-フェニルプロピル3-(3,5-trans-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

実施例143に記載の手順に従って得た塩化物 (5ミリモル) と、3,5-ジメチルピペリジン (シスとトランスの混合物、10ミリモル) と、炭酸カリウム (15のミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して対応するジアステレオマーから分離した (溶出液: ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン (66/33/1)) 。得られた化合物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{19}H_{31}NO \times C_2H_2O_4$ (379.5)

mp: 123.5℃

CHN分析

計算値: C 66.46、H 8.76、N 3.69

実測値: C 66.35、H 8.72、N 3.75

【0315】

実施例147

3-フェニルプロピル3-(3-メチルピペリジノ)プロピルエーテル

実施例143に記載の手順に従って得た塩化物（5ミリモル）、3-メチルピペリジン（10ミリモル）と、炭酸カリウム（15ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトンに溶かし、12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン（66/33/1））。得られた化合物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF : $C_{18}H_{29}NO \times C_2H_2O_4$ (365.4)

mp : 123°C

CHN分析

計算値 : C 65.73、H 8.55、N 3.83

実測値 : C 65.39、H 8.72、N 3.79

【0 3 1 6】

実施例148

3-フェニルプロピル-3-ピロリジノプロピルエーテル

実施例143に記載の手順に従って得た塩化物（5ミリモル）と、ピロリジン（10ミリモル）と、炭酸カリウム（15ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとを溶解させたアセトンを12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した（溶出液：ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン（66/33/1））。得られた化合物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF : $C_{15}H_{25}NO \times C_2H_2O_4$ (337.4)

mp : 105.5°C

CHN分析

計算値 : C 64.07、H 8.07、N 4.15

実測値 : C 63.85、H 7.84、N 4.13

【0 3 1 7】

実施例149

3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(4-メチルピペリジノ)プロピルエーテル

3-(4-クロロフェニル)プロピルメシレート（18ミリモル）と、触媒量のテトラブチルヨウ化アンモニウムと、15-クラウン-5（0.5ミリモル）とを一晩攪拌した1,3-プロパンジオール（25ミリモル）とナトリウムハイドライド（25のミリモル）とのテトラヒドロフラン溶液へアルゴン雰囲気下に加えた。混合物を24時間還流した。溶剤を蒸発させ、油性の残留物をカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール（9/5/5））。0°Cで得られた化合物（8ミリモル）を塩化チオニル（16ミリモル）に加えた。温度は3時間かけて70°Cに上げた。過剰量の塩化チオニルを蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：塩化メチレン）。溶剤は減圧蒸発させた。得られた塩化物（5ミリモル）と、4-メチルピペリジン（10ミリモル）、炭酸カリウム（15のミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトンに溶かし、12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し（溶出液：ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン（66/33/1））、蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化した。SF : $C_{18}H_{28}NOCl \times C_2H_2O_4$ (399.9)

mp : 116°C

CHN分析

計算値 : C 60.08、H 7.56、N 3.50

実測値 : C 59.78、H 7.33、N 3.49

【0 3 1 8】

実施例150

3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-cis-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

10

20

30

40

50

実施例149に記載の手順に従って得た塩化物（5ミリモル）と、3,5-ジメチルピペリジン（シスとトランスとの混合物、10ミリモル）と、炭酸カリウム（15のミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとを溶かしたアセトンを12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して対応するジアステレオマーから分離した（溶出液：ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン（66/33/1））。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{19}H_{30}NOCl \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$ (418.5)

mp: 117.5°C

CHN分析

計算値: C 66.46、H 8.76、N 3.69

実測値: C 66.42、H 8.54、N 3.67

【0319】

実施例151

3-(4-クロロフェニル)プロピル3-(3,5-trans-ジメチルピペリジノ)プロピルエーテル

実施例149に記載の手順に従って得た塩化物（5ミリモル）と、3,5-ジメチルピペリジン（シスとトランスとの混合物、10ミリモル）と、炭酸カリウム（15のミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとを溶かしたアセトンを12時間還流する。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して対応するジアステレオマーから分離する（溶出液：ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン（66/33/1））。得られた化合物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{19}H_{30}NOCl \times C_2H_2O_4$ (413.4)

mp: 150°C

CHN分析

計算値: C 60.93、H 7.79、N 3.38

実測値: C 60.95、H 7.39、N 3.34

【0320】

実施例152

4-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)キノリン

6-アミノヘキサノール（15ミリモル）と、4-クロロキノリン（15ミリモル）と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとをエタノールに溶かし、12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製した（溶出液：塩化メチレン/メタノール（98/2）（アンモニア雰囲気））。溶剤を減圧除去し、0°Cで得られた化合物（5ミリモル）を塩化チオニル（10ミリモル）に加えた。温度を3時間かけて70°Cに上げた。過剰量の塩化チオニルを蒸発させた。残留物をジエチルエーテル/エタノールから再結晶させた。得られた化合物（5ミリモル）と、ピペリジン（10ミリモル）と、炭酸カリウム（15ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトンに溶かし、12時間還流させた。溶剤を蒸発させた後、残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン（95/5/2））。溶剤を減圧除去し、残留物は蔞酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{20}H_{29}N_3 \times 2 C_2H_2O_4 \times 0.5 H_2O$ (500.6)

mp: 167.3-168.1°C

CHN分析

計算値: C 57.6、H 6.85、N 8.39

実測値: C 57.7、H 6.55、N 8.42

【0321】

実施例153

2-メチル4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン

3-アミノプロパノール（15ミリモル）と、4-クロロ-2-メチルキノリン（15ミリモル）と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて、実施例152に記載の合成および精製手順に従って実行した。最終生産物をフラッシュクロマトグラフィによって

10

20

30

40

50

精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン（95/5））。溶剤を減圧除去した。残留物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{18}H_{25}N_3 \times 2C_2H_2O_4$ (463.5)

mp: 185.5-186.3 °C

CHN分析

計算値: C 57.0、H 6.31、N 9.07

実測値: C 56.9、H 6.19、N 8.98

【0 3 2 2】

実施例154

2-メチル4-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)キノリン

10

6-アミノヘキサノール（15ミリモル）と、4-クロロ-2-メチルキノリン（15のミリモル）と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて、実施例152に記載の合成および精製手順に従って実行した。最終生産物をカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン（95/5））。溶剤は減圧除去した。残留物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{21}H_{31}N_3 \times 2C_2H_2O_4 \times 0.75 H_2O$ (519.1)

mp: 193.6-194.0 °C

CHN分析

計算値: C 57.9、H 7.09、N 8.10

実測値: C 57.8、H 7.08、N 7.85

20

【0 3 2 3】

実施例155

7-クロロ-4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キノリン

3-アミノヘキサノール（15ミリモル）と、4,7-ジクロロキノリン（15ミリモル）と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成および精製を実行した。最終生産物はカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン（90/10））。溶剤は減圧除去した。残留物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた：

SF: $C_{17}H_{22}ClN_3 \times 2C_2H_2O_4$ (483.9)

mp: 202.9-204.0 °C

30

CHN分析

計算値: C 52.1、H 5.42、N 8.68

実測値: C 51.9、H 5.25、N 8.65

【0 3 2 4】

実施例156

7-クロロ-4-(4-ピペリジノブチルアミノ)キノリン

3-アミノブタノール（15ミリモル）と、4,7-ジクロロキノリン（15のミリモル）と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成と浄化を実行した。最終生産物はカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン（90/10））。溶剤は減圧除去した。残留物は蓚酸で

40

SF: $C_{18}H_{24}ClN_3 \times 2C_2H_2O_4 \times 0.5 H_2O$ (506.9)

mp: 162.6-163.5 °C

CHN分析

計算値: C 52.1、H 5.76、N 8.28

実測値: C 52.2、H 5.64、N 8.15

【0 3 2 5】

実施例157

7-クロロ-4-(8-ピペリジノオクチルアミノ)キノリン

1,8-ジブロモオクタン（30ミリモル）と、カリウムフタルイミド（15ミリモル）と、触媒

50

量のヨウ化カリウムとをアセトン中で3日間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製した（溶出液：塩化メチレン/石油エーテル（60/40））。溶剤を減圧除去して得られた化合物（12,5ミリモル）と、ピペリジン（50ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤とピペリジンとを蒸発させ、残留物を塩化水素酸（2N）と炭酸カリウム溶液とで処理し、塩化メチレンで抽出した。溶剤を減圧除去し、残留物を塩化水素酸（6N）で12時間還流した。溶液を炭酸カリウム溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を蒸発させ、得られた化合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製した（溶出液：塩化メチレン/トリエチルアミン/メタノール（90/10/2））。得られた化合物（5ミリモル）と、4,7-ジクロロキノリン（5ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとを10gのフェノールと12時間溶融した。残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン（95/5））。溶剤を減圧除去し、残留物を蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶させた。

SF: $C_{22}H_{32}ClN_3 \cdot 2C_2H_2O_4$ (554.0)

mp: 150.7-150.9°C

CHN分析

計算値: C 56.4、H 6.55、N 7.58

実測値: C 56.2、H 6.48、のN 7.42

【0326】

実施例158

7-クロロ-4-(10-ピペリジノデシルアミノ)キノリン

1,10-ジブロモデカン（30のミリモル）と、カリウムフタルイミド（15ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとを用いる実施例157に記載の手順に従って合成と精製とを実行した。最終生産物はカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン95/5）。溶剤は減圧除去した。残留物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{24}H_{36}ClN_3 \cdot 2C_2H_2O_4$ (582.1)

mp: 151.2-151.5 °C

CHN分析

計算値: C 57.8、H 6.93、N 7.22

実測値: C 57.4、H 6.81N 7.07

【0327】

実施例159

7-クロロ-4-(12-ピペリジノドデシルアミノ)キノリン

1,12-ジブロモドデカン（30ミリモル）と、カリウムフタルイミド（15ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例157に記載の手順で合成と精製とを実行した。残留物はフラッシュクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン（95/5））。溶剤は減圧除去した。残留物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{26}H_{40}ClN_3 \cdot 2C_2H_2O_4$ (610.2)

mp: 141.6-142.9°C

CHN分析

計算値: C 59.1、H 7.27、N 6.89

実測値: C 58.7、H 7.30、N 6.78

【0328】

実施例160

7-クロロ-4-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニルアミノ)キノリン

4-ヒドロキシアニリン（11ミリモル）と、4,7-ジクロロキノリン（10のミリモル）と、1mlの2N塩化水素酸と、触媒量のはヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。得られた化合物を濾過した。得られた化合物（5ミリモル）と、3-ピペリジノ塩化プロピル塩

10

20

30

40

50

酸塩（5ミリモル）と、炭酸カリウム（15のミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で22時間還流した。得られた化合物は濾過され、フラッシュクロマトグラフィによって精製された（溶出液：塩化メチレン/石油エーテル/トリエチルアミン（95/25/5））。溶剤は減圧除去した。残留物は蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{23}H_{26}ClN_3O \times 2C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$ (580-5)

mp: 189.8-190.3 °C

CHN分析

計算値: C 55.9、H 5.29、N 7.23

実測値: C 55.7、H 5.43、N 7.14

10

【0329】

実施例161

7-クロロ-4-(2-(4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル)エチルアミノ)キノリン
 チラミン（10ミリモル）と、4,7-ジクロロキノリンと、触媒量のヨウ化カリウムとを10gのフェノールと150°Cで12時間溶融した。残留物は塩化水素酸で酢酸エチル/水から結晶化させた。得られた化合物（5ミリモル）と、3-ピペリジノ塩化プロピル塩酸塩（5ミリモル）と、炭酸カリウム（15のミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをN、N-ジメチルホルムアミド中で22時間還流した。溶剤は蒸発させた。残留物はフラッシュクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/石油エーテル/トリエチルアミン（95/50/5））。溶剤は減圧除去した。残留物は蓚酸でジエチル2oエーテル/エタノールから結晶化させた。

20

SF: $C_{25}H_{30}ClN_3O \times 2C_2H_2O_4 \times H_2O$ (622.1)

mp: 149.8-150.2 °C

CHN分析

計算値: C 56.0、H 5.83、N 6.75

実測値: C 55.7、H 5.77、N 6.46

【0330】

実施例162

4-(6-ピペリジノヘキサノイル)フェニル3-ピペリジノプロピルエーテル
 3-フェノキシ臭化プロピル（10のミリモル）と、ピペリジン（20のミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物を酢酸エチルで処理した。溶剤を減圧除去し、得られた化合物を塩化水素酸でイソプロパノール/ジエチルエーテルから結晶化させた。得られた化合物（5ミリモル）を6-ブロモ塩化ヘキサノイル（7.5ミリモル）と、三塩化アルミニウム（22.5のミリモル）の10mlのニトロベンゾール溶液に加えた。混合物を室温で3日間攪拌した。酢酸エチルを加え、混合物を塩化水素酸（6N）で抽出した。溶液を炭酸カリウム溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した。溶剤は減圧除去した。得られた化合物（2.5のミリモル）と、ピペリジン（5ミリモル）と、炭酸カリウム（7.5ミリモル）と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトン中で12時間還流した。溶剤を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した（溶出液：塩化メチレン/石油エーテル/メタノール（96/3/3））。溶剤を減圧除去し、残留物を蓚酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

30

40

SF: $C_{25}H_{40}N_2O_2 \times 2C_2H_2O_4$ (580.7)

mp: 149.1-149.5 °C

CHN分析

計算値: C 60.0、H 7.64、N 4.82

実測値: C 59.9、H 7.59、N 4.81

【0331】

実施例163

5-ニトロ-2-(5-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン

5-アミノペンタノール（15ミリモル）と、2-クロロ-5-ニトロピリジン（15ミリモル）と

50

、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成と精製とを実行した。最終生産物はカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン（90/10））。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{15}H_{24}N_4O_2 \times C_2H_2O_4$ (382.4)

mp: 95.7-96.0 °C

CHN分析

計算値: C 53.4、H 6.85、N 14.65

実測値: C 53.6、H 7.00、N 14.55

【0 3 3 2】

10

実施例164

3-ニトロ-2-(6-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン

5-アミノペンタノール（15ミリモル）と、2-クロロ-3-ニトロピリジン（15ミリモル）と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成と精製とを実行した。最終生産物はカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン（95/5）（アンモニア雰囲気））。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{15}H_{24}N_4O_2 \times C_2H_2O_4 \times 0.25 H_2O$ (386.9)

mp: 148.5-149.2 °C

CHN分析

20

計算値: C 52.8、H 6.90、N 14.48

実測値: C 52.8、H 6.80、N 14.51

【0 3 3 3】

実施例165

5-アミノ-2-(6-ピペリジノペンチルアミノ)ピリジン

5-アミノペンタノール（15ミリモル）と、2-クロロ-5-ニトロピリジン（15ミリモル）と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成と精製とを実行した。得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し（溶出液：塩化メチレン/メタノール（95/5）（アンモニア雰囲気））、20mlのテトラヒドロフランに溶解した。100mgのパラジウム/活性炭（10%）を加え、混合物を1バールの H_2 で12時間水素化した。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

30

SF: $C_{15}H_{26}N_4 \times 2C_2H_2O_4$ (442.5)

mp: 85.7-87.3 °C

CHN分析

計算値: C 51.6、H 6.83、N 12.66

実測値: C 51.4、H 6.81、N 12.83

【0 3 3 4】

実施例166

2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)キノリン

40

6-アミノヘキサノール（15ミリモル）と、2-クロロキノリン（15ミリモル）と、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順に従って合成と精製とを実行した。最終生産物はフラッシュクロマトグラフィによって精製した（溶出液：酢酸エチル/トリエチルアミン（95/5））。溶剤を減圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{20}H_{29}N_3 \times 2C_2H_2O_4 \times 0.75 H_2O$ (505.1)

mp: 90.7-91.5 °C

CHN分析

計算値: C 57.1、H 6.88、N 8.32

実測値: C 57.1、H 6.54、N 8.17

50

【0335】

実施例167

N-(4-クロロベンジル)-N-シクロヘキシル-3-ピペリジノプロピルイソチオ尿素
シクロヘキシルアミン (10ミリモル) を乾燥した20mlのエーテルに溶解した4-クロロベン
ジルイソチオシアネート (10ミリモル) に滴下した。溶液を2時間室温で攪拌した。沈殿
で得られた化合物を濾過し、酢酸エチルから結晶した。得られた化合物 (3ミリモル) と
、3-ピペリジノ塩化プロピル塩酸 (3ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをエタノ
ール中で6日間還流した。その後、エタノールを蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラ
フィによって精製した (溶出液：塩化メチレン/メタノール (95/5))。溶剤を蒸発させ
た後、得られた化合物を塩化水素酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

10

SF : $C_{22}H_{34}ClN_3S \times 2HCl \times H_2O$ (499.0)

mp : 103.0-107.0°C

CHN分析

計算値 : C 53.0、H 7.68、N 8.42

実測値 : C 52.6、H 7.88、N 8.24

【0336】

実施例168

2-(6-ピペリジノヘキシルアミノ)ベンゾチアゾール
6-アミノヘキサノール (15ミリモル) と、2-クロロベンゾチアゾール (15ミリモル) と
、5mlのトリエチルアミンと、触媒量のヨウ化カリウムとを用いて実施例152に記載の手順
に従って合成と精製とを実行した。最終生産物をフラッシュクロマトグラフィによって精
製した (溶出液：塩化メチレン/メタノール (95/5) (アンモニア雰囲気))。溶剤を減
圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

20

SF : $C_{18}H_{27}N_3S \times 1.9 C_2H_2O_4$ (488.6)

mp : 98.5-101.8 °C

CHN分析

計算値 : C 53.6、H 6.35、N 8.60

実測値 : C 54.0、H 6.43、N 8.33

【0337】

実施例169

10-ピペリジノデシルアミン
1,10-ジブロモデカン (30ミリモル) と、カリウムフタルイミド (15ミリモル) と、触媒
量のヨウ化カリウムとを用いて実施例157に記載の手順に従って合成を実行した。得られ
た化合物 (12.5ミリモル) と、ピペリジン (50ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムと
をアセトン中で12時間還流した。溶剤とピペリジンを蒸発させ、残留物を塩化水素酸 (2N)
と炭酸カリウム溶液とで処理し、塩化メチレンで抽出した。溶剤を減圧除去し、残留物
を塩化水素酸 (6N) 中で12時間還流した。溶液を炭酸カリウム溶液で中和し、塩化メチ
レンで抽出した。有機層を蒸発させ、最終生産物をフラッシュクロマトグラフィによって精
製した (溶出液：塩化メチレン/トリエチル・アミン/メタノール (90/10/2))。溶剤を
減圧除去し、残留物を酢酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

30

40

SF : $C_{15}H_{32}N_2 \times 2C_2H_2O_4 \times 0.75 H_2O$ (434.0)

mp : 116.1-117.2 °C

CHN分析

計算値 : C 52.6、H 8.71、N 6.45

実測値 : C 52.5、H 8.70、N 6.35

【0338】

実施例170

3-フェニルプロピル3-(N, N-ジエチルアミノ)プロピルエーテル
実施例144に記載の手順で得られた塩化物 (5ミリモル) と、ジエチルアミン (10ミリモル)
と、炭酸カリウム (15ミリモル) と、触媒量のヨウ化カリウムとをアセトンに溶解し、

50

12時間還流した。溶剤を蒸発させた後に得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した（溶出液：ジエチルエーテル/石油エーテル/トリエチルアミン（66/33/1））。得られた化合物は稀酸でジエチルエーテル/エタノールから結晶化させた。

SF: $C_{16}H_{27}NO \times C_2H_2O_4$ (340.3)

mp: 80°C

CHN分析

計算値: C 63.69、H 8.61、N 4.13

実測値: C 63.52、H 8.40、N 4.06

【0339】

薬理学的研究

三重水素化したヒスチジンで予め培養したラットの大脳皮質シナプトソームから新たに合成された三重水素化ヒスタミン放出量を測定してH3受容体と各化合物との交互作用をインビトロで立証した。(Garbarg 達., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 263 : 304-310)。作動薬のH3力価は三重水素化したヒスタミンの放出抑制から測定され、拮抗薬のH3力価は選択的H3作動薬 (R) α -メチルヒスタミンによる放出禁止の順次反転によって測定される (Arrang 達., Nature, 1987, 327: 117 123)。

Ligneau 達., J. Pharmacol. Exp. Ther. 271, 452-459 (1994)に記載の手順でモルモットでH3受容体と各化合物との交互作用がインビトロで立証された。

要約すると、モルモットの小腸からの縦走筋ストリップを切り出し、H1受容体をブロックするための1 μ Mメピラミン (mepyramine) の存在下でO₂/CO₂ (95%/5%) ガスを供給して修正したKrebs-Ringerの重炭酸塩培地で+37°Cで培養した。平衡に達した後に、刺激下の収縮活動を記録した (15V、0.5ミリ秒、0.1Hzの矩形パルス)。

(R) α -メチルヒスタミン単独または各拮抗薬と一緒にした場合の効果の濃度 - 反応曲線を求めた。

マウスの脳のtele-メチルヒスタミンレベルの偏差のインビボ測定から作動および拮抗効果が推定された (Garbarg 達., J. Neurochem., 1989, 53: 1724-1730)。経口投与後の種々の時間に生じたtele-メチルヒスタミンレベルの増減から、各化合物の作動および拮抗効果が立証される。

変化は、参照化合物を多量に投与したときに生じる変化と比較して、本発明化合物の最大効果の半分を表すED₅₀値を計算した。

【0340】

結果は下記の通りで、[表36] および [表37] にも示してある。

実施例59 1-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]ピペリジン、

ED₅₀=0.02 mg/kg

実施例74 1-[3-(4-ブチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン、

ED₅₀=0.21 mg/kg

実施例76 1-[3-(4-シクロプロパンカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン、

ED₅₀=0.18mg/kg

実施例88 1-[3-(4-プロピオニルフェノキシ)プロピル]-3-メチルピペリジン、

ED₅₀=0.14 mg/kg

実施例101 1-[3-(4-シクロプロパンカルボニルフェノキシ)プロピル]-trans-3,5-ジメチルピペリジン、

ED₅₀=0.17 mg/kg

【0341】

【表35】

10

20

30

40

Ex No.	X	n	R ¹ R ²	R ³ (n ₃ = 1)	Ki (nM)	ED ₅₀ (mg/kg/p.o.)
18	O	5	-(CH ₂) ₄ -	p-NO ₂	39 ± 11	1.1
43	O	3	Et, Et	p-CN	95 ± 28	0.50
46	O	3	Et, Et	p-CH ₃ CO	20 ± 7	0.44
50	O	5	-(CH ₂) ₄ -	p-CH ₃ CH(OH)	28 ± 7	1.0
56	O	4	Et, Et	p-CN	62 ± 15	1.1
59	O	3	-(CH ₂) ₅ -	p-CN	11 ± 2	0.20
60	O	3	-(CH ₂) ₆ -	p-CN	8.7 ± 2.1	0.64
63	O	3	Et, Et	p-CH ₃ CH(OH)	60 ± 18	0.45
64	O	3	Et, Et	p-CH ₃ C=N(OH)	2.7 ± 0.9	0.8
66	O	3	-(3-Me)-(CH ₂) ₅ -	p-CH ₃ CO	3.7 ± 0.5	0.3
68	O	3	-(4-Me)-(CH ₂) ₅ -	p-CH ₃ CO	4.6 ± 2.0	0.5
69	O	3	-(CH ₂) ₅ -	p-C ₂ H ₅ CO	4.7 ± 0.8	0.6

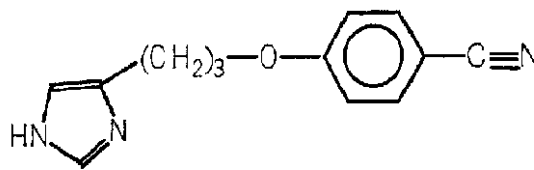
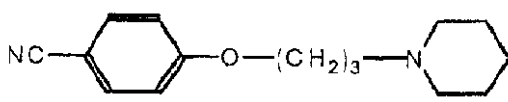
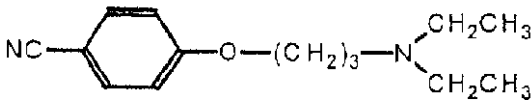
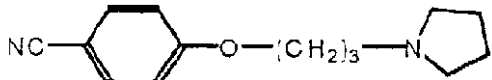
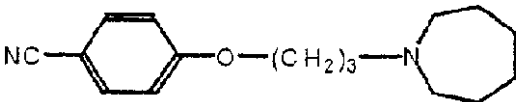
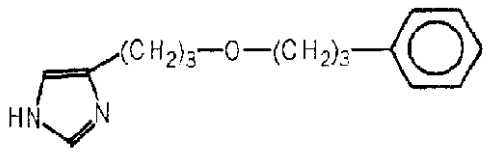
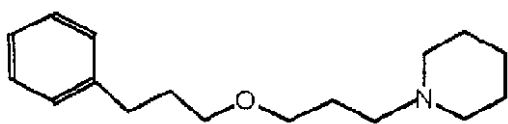
【0342】

【表36】

実施例 No.	H ₃ - 受容体拮抗活性 pA ₂ (1モルモット 回腸)
120	6.3
124	6.4
130	7.2
131	6.6
136	6.5

【0343】

【表37】

イミダゾール誘導体	本発明の類似非イミダゾール誘導体
 Ki = 12 nM ED₅₀ = 0.54 mg/kg	実施例59  Ki = 11 nM ED₅₀ = 0.20 mg/kg 実施例43  Ki = 95 nM ED₅₀ = 0.50 mg/kg 実施例58  Ki = 20 nM 実施例60  Ki = 9 nM
 Ki = 17 nM	実施例116  Ki = 15 nM

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/428 (2006.01)
A 6 1 K 31/44 (2006.01)
A 6 1 K 31/445 (2006.01)
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)
A 6 1 K 31/4523 (2006.01)
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
A 6 1 K 31/495 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
A 6 1 P 1/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)
A 6 1 P 11/02 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 13/00 (2006.01)
A 6 1 P 15/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 C 217/18 (2006.01)
C 0 7 C 217/16 (2006.01)
C 0 7 C 251/48 (2006.01)
C 0 7 C 255/54 (2006.01)
C 0 7 D 207/18 (2006.01)
C 0 7 D 211/14 (2006.01)
C 0 7 D 211/58 (2006.01)
C 0 7 D 211/60 (2006.01)
C 0 7 D 211/62 (2006.01)
C 0 7 D 211/70 (2006.01)
C 0 7 D 213/74 (2006.01)
C 0 7 D 215/38 (2006.01)
C 0 7 D 215/46 (2006.01)
C 0 7 D 239/42 (2006.01)
C 0 7 D 271/06 (2006.01)
C 0 7 D 277/82 (2006.01)
C 0 7 D 295/02 (2006.01)
C 0 7 D 295/08 (2006.01)
C 0 7 D 295/18 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/4453
A 6 1 K 31/4523
A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/5375
A 6 1 K 31/55
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 43/00 1 0 1
A 6 1 P 43/00 1 1 3
C 0 7 C 217/18
C 0 7 C 217/16
C 0 7 C 251/48
C 0 7 C 255/54
C 0 7 D 207/18
C 0 7 D 211/14
C 0 7 D 211/58
C 0 7 D 211/60
C 0 7 D 211/62
C 0 7 D 211/70
C 0 7 D 213/74
C 0 7 D 215/38
C 0 7 D 215/46
C 0 7 D 239/42
C 0 7 D 271/06
C 0 7 D 277/82
C 0 7 D 295/02 Z
C 0 7 D 295/08 Z

C 0 7 D 295/18

A

- (72)発明者 ルコント, ジャンヌーマリー
フランス国 7 5 0 0 3 パリ リュ デ フランーブルジュワ 3 0
- (72)発明者 リノー, イクサビル
フランス国 7 5 0 1 3 パリ リュ デ テネリ 1 0
- (72)発明者 シュナック, ヴァルター ゲー.
ドイツ国 1 4 1 2 9 ベルリン スパニッシュ アレ 9 5
- (72)発明者 スターク, ホルガー
ドイツ国 1 4 1 9 9 ベルリン ハインリッヒダンメル シュトラーセ 1 1
- (72)発明者 ガネリーン, シャロン ロビン
イギリス国 エーエル6 0 ティーディー ハート ウエルウイン キンウッド ブリアリー ウ
ッド エンド (番地なし)
- (72)発明者 ルールクイン, ファビアン
イギリス国 イー2 6 ディーゼット ロンドン チルトン ストリート 4 9
- (72)発明者 シグード, エルツ
ドイツ国 1 2 1 0 7 ベルリン アルブラヴェック 7 エー

審査官 清野 千秋

- (56)参考文献 BRANDES L J, BIOCHEM.BIOPHYS.RES SOMMUN, 1 9 8 6 年 1 月 2 9 日, V134 N2, P601-608
ARRANG J M, EUR.J.PHARMACOL, 1 9 8 5 年 1 月 1 日, V111 N1, P73-84
IMAIZUMI M, CHEMICAL ABSTRACTS, 1 9 9 6 年 6 月 3 日, V124 N23, P254
CHENEY L C, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY WASHINGTON DC, 1 9 4 9 年 1 2 月 3
1 日, V71 1 9 4 9 年発行, P60-64

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/00
C07C 217/00
C07C 251/00
C07C 255/00
C07D 207/00
C07D 211/00
C07D 213/00
C07D 215/00
C07D 239/00
C07D 271/00
C07D 277/00
C07D 295/00
CA/REGISTRY(STN)