

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-526715

(P2008-526715A)

(43) 公表日 平成20年7月24日 (2008.7.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 209/14 (2006.01)	C O 7 D 209/14	4 C O 3 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 3 4
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 C O 3 7
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	4 C O 5 0
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	4 C O 5 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 136 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-548841 (P2007-548841)	(71) 出願人	507223498
(86) (22) 出願日	平成18年1月2日 (2006.1.2)		ユニベルシタ デグリ ストゥディ ディ
(85) 翻訳文提出日	平成19年9月3日 (2007.9.3)		シエナ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/050001		イタリア国 アイ - 5 3 1 0 0 シエ
(87) 国際公開番号	W02006/072608		ナ、バンキ ディ ソット 5 5
(87) 国際公開日	平成18年7月13日 (2006.7.13)	(74) 代理人	100066692
(31) 優先権主張番号	PA200500004		弁理士 浅村 皓
(32) 優先日	平成17年1月3日 (2005.1.3)	(74) 代理人	100072040
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		弁理士 浅村 肇
(31) 優先権主張番号	60/641, 006	(74) 代理人	100102897
(32) 優先日	平成17年1月4日 (2005.1.4)		弁理士 池田 幸弘
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100088926
			弁理士 長沼 暉夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 神経精神障害の治療のためのアリールピペラジン誘導体

(57) 【要約】

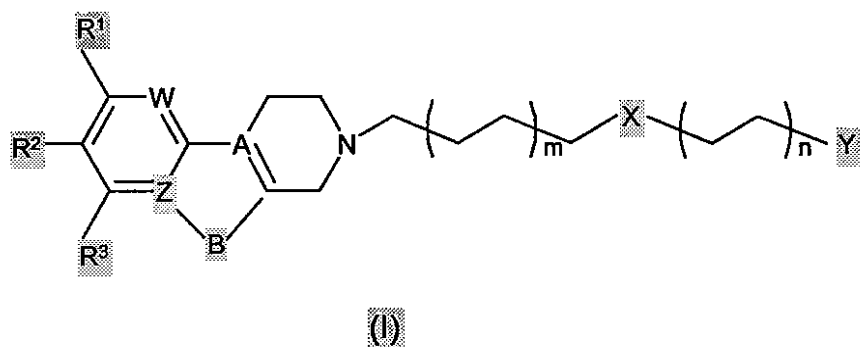
本発明は、特にドーパミン及びセロトニン受容体、好ましくは D_3 、 D_2 様及び 5 - H T_2 受容体サブタイプの修飾因子として医薬品用に有用であり、統合失調症を含む神経精神障害の治療に特に有用な新規アリールピペラジン誘導体を提供する。式 I、その鏡像異性体若しくはその鏡像異性体の混合物、又は薬剤として許容されるその塩、或いはその N - オキシド。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I で表されるアリールピペラジン誘導体、その鏡像異性体若しくはその鏡像異性体の混合物、又は薬剤として許容されるその塩、或いはその N - オキシド

【化 1】



10

(式中、

R¹、R²及びR³は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロシアノ及び/又はカルボキシを表し、

20

【化 2】



は任意選択の二重結合を表し、

【化 3】



30

が単結合を表す場合、AはC H又はNを表し、

【化 4】



が二重結合を表す場合、AはCを表し、

【化 5】



40

は存在していなくてもいてもよく、

【化 6】



が存在せず、 Z は C H 又は N を表し、或いは

50

【化 7】

--B--

が存在し、図に示すように結合したメチレン架橋 ($-CH_2-$)、エチレン架橋 ($=CH-$)、又は架橋 $-NH-$ を表し、

Z は C (炭素) を表し、

W は CH、N 又は CR^4 を表し、但し R^4 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、

10

m 及び n は互いに独立に、0、1 又は 2 であり、

X は存在していなくてもいてもよく、

X が存在し、

【化 8】

O, S, NR' , CO, SO_2 , CH_2 , CH_2-O , $O-CH_2$, CH_2-S , $S-CH_2$, CH_2-NR' , CH_2-CO , CH_2-SO_2 , $NR'-CO$, $CO-NR'$, $NR'-SO_2$, SO_2-NR' , CH_2-CH_2 , $O-CO$, $CO-O$, $O-CH=CH$, $S-CH=CH$, $NR'-CH=CH$, $CO-CH=CH$, $SO_2-CH=CH$, $CH_2-O-CH=CH$, $CH_2-S-CH=CH$, $CH_2-NR'-CH=CH$, $CH_2-CO-CH=CH$, $CONHCH_2CH_2$ 又は $CH_2-SO_2-CH=CH$,

20

を表し、但し R' は水素又はアルキルを表し、

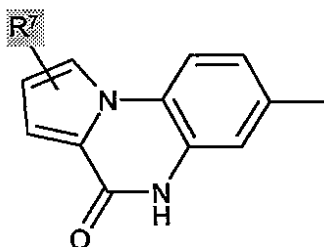
Y はフェニル又は芳香族系の単環式若しくは多環式複素環基を表し、前記フェニル又は複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は

30

Y は水素化複素環基を表し、前記水素化複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は

Y は式 I I I の基

【化 9】

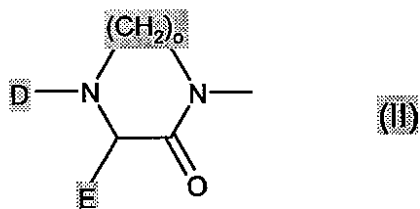


40

を表し、但し R^7 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表し、或いは X が存在せず、

Y は式 I I のジアザ環基

【化 1 0】



10

を表し、但し α は 1、2 又は 3 であり、

D はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、

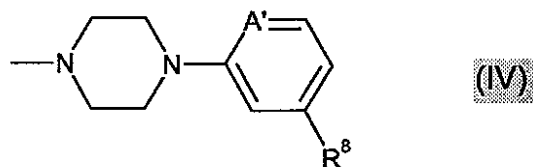
E はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表すか、又は

D と E はジアザ環基と一緒にあって縮合環系を形成しており、前記縮合環系は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、

20

又は Y は式 I V の基

【化 1 1】



30

を表し、但し A' は CH 又は N を表し、

R⁸ は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表す)。

【請求項 2】

【化 1 2】



40

が単結合を表し、

A が CH 又は N を表す、

請求項 1 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 3】

【化 1 3】



が二重結合を表し、

50

A が C (炭素) を表す、

請求項 1 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 4】

W が CH、N 又は CR⁴ を表し、但し R⁴ が水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表す、請求項 1 から 3 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 5】

【化 1 4】

--B--

10

が存在しておらず、

Z が CH 又は N を表す、

請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 6】

【化 1 5】

--B--

20

が存在していて、図に示すように結合したメチレン架橋 (-CH₂-)、エチレン架橋 (=CH-) 及び架橋 -NH- を表し、

Z が C (炭素) を表す、

請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 7】

【化 1 6】

--B--

30

が存在していて、図に示すように結合したメチレン架橋 (-CH₂-)、エチレン架橋 (=CH-) 又は架橋 -NH- を表し、

Z が C (炭素) を表し、

W が CR⁴ を表し、但し R⁴ は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表す、請求項 6 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 8】

m 及び n が互いに独立に、0、1 又は 2 である、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

40

【請求項 9】

m が 1 又は 2 であり、

n が 0 又は 2 である、

請求項 8 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 10】

R¹、R² 及び R³ が互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロシアノ及び / 又はカルボキシを表す、請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

50

【請求項 1 1】

R¹ がアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ又はカルボキシを表し、

R² 及び R³ が水素を表す、

請求項 1 0 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 1 2】

R² がアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、

R¹ 及び R³ が水素を表す、

請求項 1 0 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 1 3】

X が存在していて

【化 1 7】

O, S, NR', CO, SO₂, CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-S, S-CH₂, CH₂-NR', CH₂-CO, CH₂-SO₂, NR'-CO, CO-NR', CH₂-CH₂, O-CO, CO-O, O-CH=CH, S-CH=CH, NR'-CH=CH, CO-CH=CH, SO₂-CH=CH, CH₂-O-CH=CH, CH₂-S-CH=CH, CH₂-NR'-CH=CH, CH₂-CO-CH=CH, CONHCH₂CH₂ 又は CH₂-SO₂-CH=CH,

を表し、但し R' は水素又はアルキルを表す、請求項 1 から 1 2 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 1 4】

X が O、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-S、S-CH₂、CH₂-NR'、CH₂-CO、CH₂-SO₂、NR'-CO、CO-NR'、NR'-SO₂、SO₂-NR'、O-CO、又は CH₂-O-CH=CH を表し、但し R' は水素又はアルキルを表す、請求項 1 3 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 1 5】

X が O、CH₂-O、NR'-CO、CO-NR'、NR'-SO₂ 又は O-CO を表し、但し R' は水素又はアルキルを表す、請求項 1 4 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 1 6】

Y がフェニル又は芳香族系の単環式若しくは多環式複素環基を表し、前記フェニル又は複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は

Y が水素化複素環基を表し、前記水素化複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 1 3 から 1 5 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 1 7】

Y がフェニルを表し、前記フェニル基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 1 6 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 18】

Y がフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリダジニル及びピリミジニルから選択される芳香族単環式複素環基を表し、前記芳香族単環式複素環基が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 13 から 15 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 19】

Y がフラニル、チエニル又はピリジルを表し、前記芳香族単環式複素環基が、アルキル、アルコキシ、クロロ、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 18 に記載のアリールピペラジン誘導体。

10

【請求項 20】

Y がインドリル、イソインドリル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリニル及びイソキノリニルから選択される芳香族二環式複素環基を表し、前記芳香族二環式複素環基が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 13 から 15 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

20

【請求項 21】

Y がインドリル、特にインドール-2-イル又はインドール-3-イル；ベンゾ [b] フラニル、特にベンゾ [b] フラン-2-イル又はベンゾ [b] フラン-3-イル；ベンゾ [b] チエニル、特にベンゾ [b] チエン-2-イル又はベンゾ [b] チエン-3-イル；キノリニル、特にキノリン-2-イル、キノリン-3-イル又はキノリン-4-イル；或いはイソキノリニル、特にイソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、又はイソキノリン-4-イルを表し、前記芳香族二環式複素環基が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノから選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 20 に記載のアリールピペラジン誘導体。

30

【請求項 22】

Y がインドリル、特にインドール-2-イル又はインドール-3-イル；ベンゾ [b] フラニル、特にベンゾ [b] フラン-2-イル又はベンゾ [b] フラン-3-イル；キノリニル、特にキノリン-2-イル、キノリン-3-イル又はキノリン-4-イル；或いはイソキノリニル、特にイソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、又はイソキノリン-4-イルを表し、前記ベンゾ [b] フラニル又はイソキノリニルが、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ及びシアノから選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 21 に記載のアリールピペラジン誘導体。

40

【請求項 23】

Y がインドール-2-イル、ベンゾ [b] フラン-2-イル又はイソキノリン-3-イルを表し、前記ベンゾ [b] フラニル又はイソキノリニルが、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ及びシアノから選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 22 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 24】

Y がインドリル、ベンゾ [b] フラニル又はイソキノリニルを表す、請求項 23 に記載のアリールピペラジン誘導体。

50

【請求項 25】

Y が水素化複素環基を表し、前記水素化複素環基が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 13 から 15 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 26】

Y がテトラヒドロキノリニル又はテトラヒドロイソキノリニルを表し、前記複素環基が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 25 に記載のアリールピペラジン誘導体。

10

【請求項 27】

Y がテトラヒドロキノリニル又はテトラヒドロイソキノリニルを表す、請求項 26 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 28】

X が O、 $\text{CH}_2 - \text{O}$ 、 $\text{NH} - \text{CO}$ 、 $\text{CO} - \text{NH}$ 、 $\text{NR}' - \text{SO}_2$ 又は $\text{CO} - \text{O}$ を表し、Y がフェニル、メチル - フェニル、ピリジル、インドリル、メチル - インドリル、ベンゾ [b] フラニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、又はテトラヒドロイソキノリニルを表す、請求項 13 に記載のアリールピペラジン誘導体。

20

【請求項 29】

X が O、 $\text{CH}_2 - \text{O}$ 、 $\text{NH} - \text{CO}$ 、 $\text{CO} - \text{NH}$ 、 $\text{NR}' - \text{SO}_2$ 又は $\text{CO} - \text{O}$ を表し、Y がフェニル、メチル - フェニル、ピリジル、メチル - ピリジル、インドリル、メチル - インドリル、ベンゾ [b] フラニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、又はテトラヒドロイソキノリニルを表し、

R^1 がアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、

R^2 及び R^3 が水素を表す、

請求項 28 に記載のアリールピペラジン誘導体。

30

【請求項 30】

N - [4 - [4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] インドール - 2 - カルボキサミド ;

N - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチル] - 3 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド ;

N - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチル] - 3 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロパンアミド ;

ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

N - [4 - [4 - (3 - シアノフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

40

ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - カルボキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

N - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリ

50

ン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

3 - [5 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ペンチルオキシ] イソキノリン ;

3 - { 5 - [4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチルオキシ } - イソキノリン ;

3 - [5 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ペンチルオキシ] イソキノリン ;

3 - { 5 - [4 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチルオキシ } - イソキノリン ;

N - [4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - カルボリン - 2 - イル) ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 (1 H) - イル) ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - アミド ;

(S) - (-) - N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド ;

(R) - (+) - N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド ;

1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブトキシ } - イソキノリン ;

3 - { 5 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチルオキシ } - イソキノリン ;

4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート ;

N - (4 - (4 - (フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 , 3 - ジメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - (4 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド ;

(S) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ;

N - (4 - (4 - (キノリン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド ;

N - (4 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド ;

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ニコチンアミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ; 又は

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ;

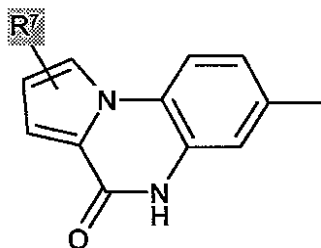
又は薬剤として許容されるその塩である、

請求項 28 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 31】

Y が式 I I I の基

【化 18】



を表し、但し R⁷ が水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表す、請求項 13 から 15 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 32】

7 - [4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブトキシ] - ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン ; 7 - (5 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ペンチルオキシ) ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン ; 又は

7 - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ) ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン ; 或いは

薬剤として許容されるその塩である、請求項 3 1 に記載のアリールピペラジン誘導体。

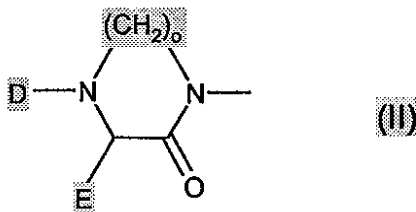
【請求項 3 3】

X が存在しておらず、

Y が式 I I のジアザ環基

10

【化 1 9】



20

を表し、但し o は 1、2 又は 3 であり、

D はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、

E はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表すか、或いは

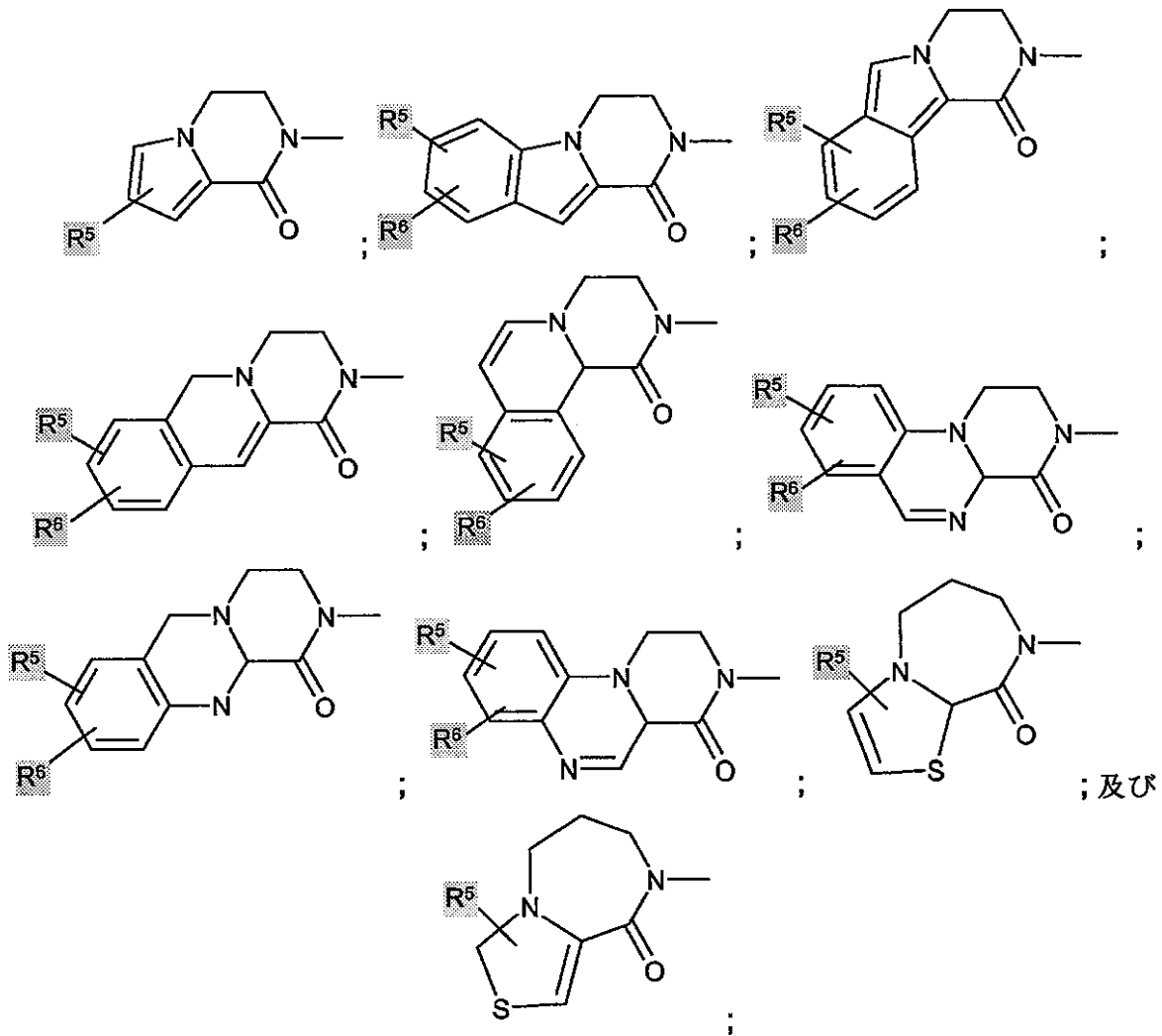
D と E はジアザ環基と一緒にあって縮合環系を形成しており、前記縮合環系は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 1 から 1 2 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

30

【請求項 3 4】

Y が以下の群

【化 2 0】



10

20

30

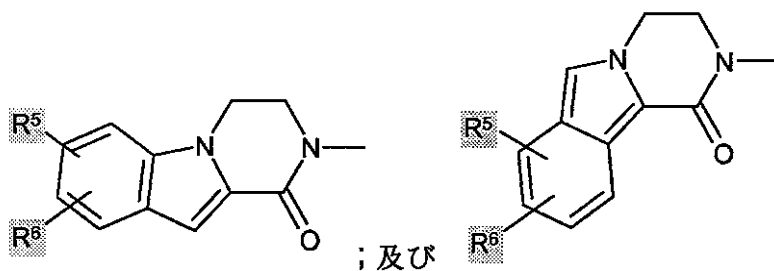
(式中、R⁵ 及び R⁶ は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及び/又はシアノを表す)

から選択される二環式複素環基(即ち、縮合環系)を表す、請求項 33 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 35】

Y が

【化 2 1】



40

50

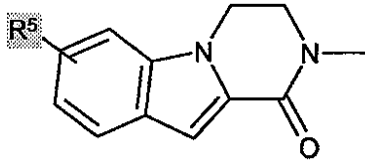
(式中、 R^5 及び R^6 は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及び / 又はシアノを表す)

から選択される二環式複素環基を表す、請求項 34 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 36】

Y が

【化 22】



10

(式中、 R^5 は水素、アルキル、ハロ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシを表す)

を表す、請求項 35 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 37】

20

2 - { 4 - [4 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン ;

2 - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン ;

2 - { 4 - [4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン ;

2 - [4 - (4 - m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン ;

3 , 4 - ジヒドロ - 2 - [4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 (1 H) - イル) ブチル] ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン ;

30

2 - { 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン ; 又は

2 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン ;

又は薬剤として許容されるその塩である、請求項 36 に記載のアリールピペラジン誘導体。

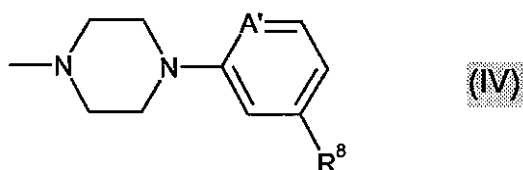
【請求項 38】

X が存在しておらず、

Y が式 IV の基

40

【化 23】



(式中、 A' は CH 又は N を表し、

50

R⁸ は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表す)

を表す、請求項 1 から 12 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 39】

- 1, 6 - ビス (4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキサン ;
 1, 6 - ビス (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキサン ;
 1, 6 - ビス (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキサン ;
 1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (6 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;
 1 - フェニル - 4 - (6 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;
 1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;
 1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;
 1 - フェニル - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;
 4 - (4 - (6 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン - 1 - イル) キノリン ;
 1, 6 - ビス (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキサン ;
 4 - (4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン - 1 - イル) キノリン ;
 1, 6 - ビス (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキサン ;
 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ; 又は
 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;

10

20

又は薬剤として許容されるその塩である、請求項 38 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 40】

少なくとも 1 種の薬剤として許容される担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 から 39 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体又は薬剤として許容されるその付加塩或いはそのプロドラッグを治療有効量で含む医薬品組成物。

30

【請求項 41】

医薬品組成物の製造のための請求項 1 から 39 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体又は薬剤として許容されるその塩或いはそのプロドラッグの使用。

【請求項 42】

ヒトを含む哺乳動物の疾患、障害又は状態を治療、予防又は緩和するための、医薬品組成物を製造する請求項 1 から 39 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体又は薬剤として許容されるその塩の使用であって、疾患、障害又は状態がドーパミン及びセロトニン受容体の調節に応答する使用。

40

【請求項 43】

前記疾患、障害又は状態が、神経障害又は精神障害、特に精神病性障害、統合失調症、うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、運動障害、ジストニア、不安神経症、情動不安、強迫障害、躁病、老人性障害、認知症、性機能障害、筋骨格疼痛症状、線維筋痛に付随する疼痛、睡眠障害、薬物の乱用又は依存症、及び麻薬中毒者の禁断症状、コカイン乱用又は依存症である、請求項 42 に記載の使用。

【請求項 44】

前記疾患、障害又は状態が神経障害又は精神障害、特に精神病性障害、好ましくは統合失調症である、請求項 43 に記載の使用。

【請求項 45】

50

ヒトを含む動物の生体の疾患、障害又は状態を診断、治療、予防又は緩和する方法であって、前記障害、疾患又は状態がドーパミン及びセロトニン受容体、特にD₃、D₂様及び5-HT₂受容体サブタイプ、好ましくはドーパミンD₃受容体サブタイプ及び/又はD₃/5-HT_{1A}若しくはD₃/5-HT_{2A}受容体サブタイプの調節に応答し、それを必要とするそうした動物の生体に、請求項1から39までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体又は薬剤として許容されるその塩、或いはそのプロドラッグを治療有効量で投与するステップを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品として、特にドーパミン及びセロトニン受容体、好ましくはD₃、D₂様及び5-HT₂受容体サブタイプの修飾因子として有用性を有する統合失調症を含む神経精神障害の治療に特に有用な新規アリールピペラジン誘導体を提供する。

【背景技術】

【0002】

ドーパミンは、中枢及び末梢神経系におけるドーパミン作動性受容体を介して、複数の重要な機能（興奮性及び抑制性）に関与している。ドーパミン受容体は当初2つの主要グループ、即ちD₁及びD₂に分類された。現在5つのクローン化ドーパミン受容体がこの部類に含まれる。したがって、D₁様受容体はD₁及びD₅を含み、D₂様受容体はD₂、D₃及びD₄を含む。

【0003】

ドーパミン受容体、特にD₂様受容体は、様々な神経障害及び精神障害、特に統合失調症を含む精神病性障害のための潜在的治療標的として評価されている。ドーパミン受容体に関連する他の治療適応症には、うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、ジストニアなどの運動障害、不安神経症、情動不安、強迫障害、躁病、老人性障害、認知症、性機能障害、筋骨格系疼痛症状、例えば線維筋痛に付随する疼痛、薬物乱用（コカイン乱用及び依存症）、麻薬中毒者の禁断症状及び睡眠障害が含まれる。

【0004】

最後に、受容体選択性リガンドは、診断法における診断手段として、特にインビボでの受容体画像処理（神経画像処理）のために用いられる。

【0005】

ドーパミン受容体選択性リガンドは、例えばWO2004024878、i. a. Leopoldo等（J. Med. Chem. 2002 45 5727-5733）、Campiani等（J. Med. Chem. 2003 46 3822-3839）及びHackling等（J. Med. Chem. 2003 46 3883-3899）の文献に記載されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明によれば、ある種のアリールピペラジン誘導体は、ドーパミン及びセロトニン受容体、好ましくはD₃、D₂様及び5-HT₂受容体サブタイプの修飾因子として優れた活性を示し、したがって、抗精神病剤として特に有用であることを見出した。

【課題を解決するための手段】

【0007】

したがって、その第1の態様では、本発明は、式Iで表される新規アリールピペラジン誘導体、その鏡像異性体若しくはその鏡像異性体の混合物、又は薬剤として許容されるその塩、或いはそのN-オキシドを提供する

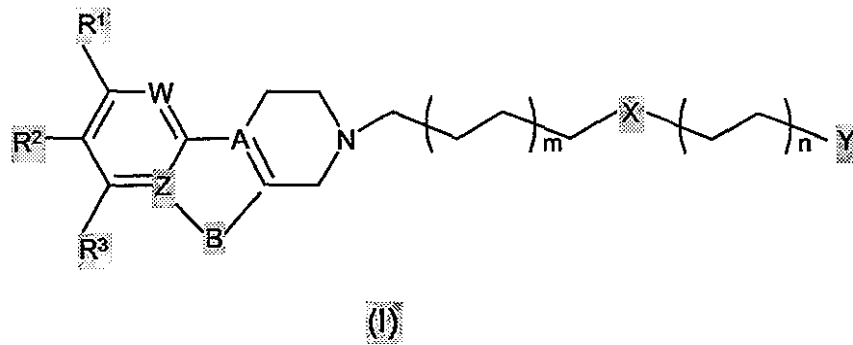
10

20

30

40

【化 1】



10

(式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロシアノ及び/又はカルボキシを表し、

【化 2】



20

は任意選択の二重結合を表し、

【化 3】



が単結合を表す場合、A は CH 又は N を表し、

【化 4】



30

が二重結合を表す場合、A は C を表し、

【化 5】



40

は存在していなくてもいてもよく、

【化 6】



が存在せず、Z は CH 又は N を表し、或いは

【化 7】

--B--

が存在し、図に示すように結合したメチレン架橋 ($-CH_2-$)、エチレン架橋 ($=CH-$)、又は架橋 $-NH-$ を表し、Z は C (炭素) を表し、

W は CH 、N 又は CR^4 を表し、但し R^4 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、

10

m 及び n は互いに独立に、0、1 又は 2 であり、

X は存在していなくてもいてもよく、

X が存在し、

【化 8】

O, S, NR' , CO, SO_2 , CH_2 , CH_2-O , $O-CH_2$, CH_2-S , $S-CH_2$, CH_2-NR' , CH_2-CO , CH_2-SO_2 , $NR'-CO$, $CO-NR'$, $NR'-SO_2$, SO_2-NR' , CH_2-CH_2 , $O-CO$, $CO-O$, $O-CH=CH$, $S-CH=CH$, $NR'-CH=CH$, $CO-CH=CH$, $SO_2-CH=CH$, $CH_2-O-CH=CH$, $CH_2-S-CH=CH$, $CH_2-NR'-CH=CH$, $CH_2-CO-CH=CH$, $CONHCH_2CH_2$ 又は $CH_2-SO_2-CH=CH$,

20

を表し、但し R' は水素又はアルキルを表し、

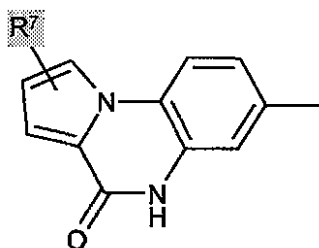
Y はフェニル又は芳香族系の単環式若しくは多環式複素環基を表し、前記フェニル又は複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は

Y は水素化複素環基を表し、前記水素化複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は

30

Y は式 I I I の基

【化 9】

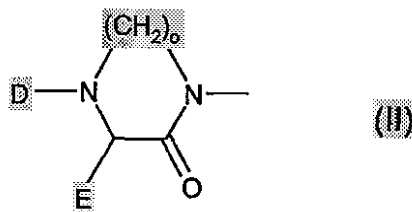


40

を表し、但し R^7 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表し、或いは X が存在せず、

Y は式 I I のジアザ環基

【化 1 0】



10

を表し、但し o は 1、2 又は 3 であり、

D はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、

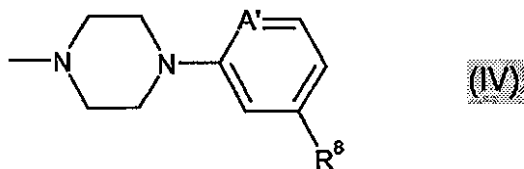
E はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表すか、又は

D と E はジアザ環基と一緒にあって縮合環系を形成しており、前記縮合環系は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、

20

又は Y は式 I V の基

【化 1 1】



30

を表し、但し A' は CH 又は N を表し、

R^8 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表す)。

【0 0 0 8】

他の態様では、本発明は、医薬品組成物の製造のための、本発明のアリールピペラジン誘導体又は薬剤として許容されるその塩、或いはそのプロドラッグの使用に関する。

【0 0 0 9】

さらに他の態様では、本発明は、ヒトを含む哺乳動物の疾患、障害又は状態の治療、予防又は緩和する医薬品組成物の製造のための、本発明のアリールピペラジン誘導体又は薬剤として許容されるその塩、或いはそのプロドラッグの使用であって、その疾患、障害又は状態がドーパミン及びセロトニン受容体の調節に応答する使用に関する。

40

【0 0 1 0】

最後の態様では、本発明は、ヒトを含む動物の生体の疾患、障害又は状態の診断、治療、予防又は緩和の方法であって、その障害、疾患又は状態が、ドーパミン及びセロトニン受容体、特に D_3 、 D_2 様及び 5 - HT₂ 受容体サブタイプ、好ましくはドーパミン D_3 受容体サブタイプ及び / 又は D_3 / 5 - HT_{1A} 若しくは D_3 / 5 - HT_{2A} 受容体サブタイプの調節に応答し、それを必要とするそうした動物の生体に、治療有効量の本発明のアリールピペラジン誘導体、又は薬剤として許容されるその塩或いはそのプロドラッグを投与するステップを含む方法を提供する。

50

【 0 0 1 1 】

当業者には、以下の詳細な説明及び実施例から、本発明の他の目的が明らかであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 2 】

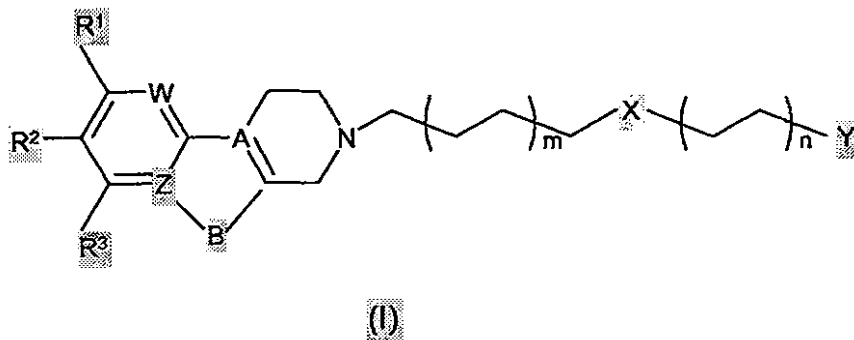
本発明によれば、特定の群のアリールピペラジン誘導体はドーパミン及びセロトニン受容体の修飾因子として優れた生物学的プロファイルを示すことをここに見出した。

【 0 0 1 3 】

したがって、その第 1 の態様では、本発明は、式 I で表される新規アリールピペラジン誘導体、その鏡像異性体若しくはその鏡像異性体の混合物、又は薬剤として許容されるその塩、或いはその N - オキシドを提供する

10

【化 1 2 】



20

(式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ及び / 又はカルボキシを表し、

【化 1 3 】



30

は任意選択の二重結合を表し、

【化 1 4 】



が単結合を表す場合、A は CH 又は N を表し、

40

【化 1 5 】



が二重結合を表す場合、A は C を表し、

【化 1 6 】



50

は存在していなくてもいてもよく、

【化 1 7】

--B--

が存在せず、Z は C H 又は N を表し、或いは

【化 1 8】

--B--

10

が存在し、図に示すように結合したメチレン架橋 (- C H ₂ -)、エチレン架橋 (= C H -)、又は架橋 - N H - を表し、Z は C (炭素) を表し、

W は C H、N 又は C R ⁴ を表し、但し R ⁴ は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、

m 及び n は互いに独立に、0、1 又は 2 であり、

X は存在していなくてもいてもよく、

20

X が存在し、

【化 1 9】

O, S, NR', CO, SO₂, CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-S, S-CH₂, CH₂-NR', CH₂-CO, CH₂-SO₂, NR'-CO, CO-NR', NR'-SO₂, SO₂-NR', CH₂-CH₂, O-CO, CO-O, O-CH=CH, S-CH=CH, NR'-CH=CH, CO-CH=CH, SO₂-CH=CH, CH₂-O-CH=CH, CH₂-S-CH=CH, CH₂-NR'-CH=CH, CH₂-CO-CH=CH, CONHCH₂CH₂ 又は CH₂-SO₂-CH=CH,

30

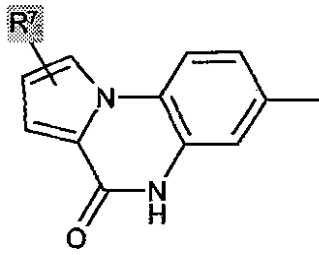
を表し、但し R' は水素又はアルキルを表し、

Y はフェニル又は芳香族系の単環式若しくは多環式複素環基を表し、前記フェニル又は複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は Y は水素化複素環基を表し、前記水素化複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は

40

Y は式 I I I の基

【化 2 0】

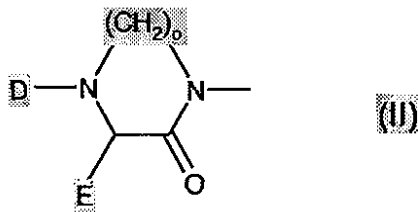


10

を表し、但し R^7 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表し、或いは
X が存在せず、

Y は式 I I のジアザ環基

【化 2 1】



20

を表し、但し o は 1、2 又は 3 であり、

D はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、

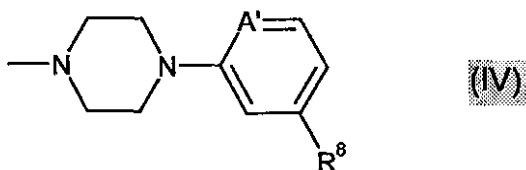
E はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表すか、又は

30

D と E はジアザ環基と一緒にあって縮合環系を形成しており、前記縮合環系は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、

又は Y は式 I V の基

【化 2 2】



40

を表し、但し A' は CH 又は N を表し、

R^8 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表す)。

【0014】

より好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式 I の化合物である。
但し、

50

R^1 、 R^2 及び R^3 は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びノ又はシアノ、カルボキシを表し、
【化 2 3】



は任意選択の二重結合を表し、
【化 2 4】



が単結合を表す場合、A は CH 又は N を表し、
【化 2 5】



が二重結合を表す場合、A は C (炭素) を表し、
【化 2 6】



は存在していなくてもいてもよく、
【化 2 7】



が存在せず、Z は CH 又は N を表し、或いは
【化 2 8】



が存在し、図に示すように結合したメチレン架橋 ($-\text{CH}_2-$)、エチレン架橋 ($=\text{CH}-$) 又は架橋 - NH - を表し、

Z は C (炭素) を表し、

W は CH、N 又は CR^4 を表し、但し R^4 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、

m 及び n は互いに独立に、0、1 又は 2 であり、

X は存在していなくてもいてもよく、

X は存在し、

10

20

30

40

【化 2 9】

O, S, NR', CO, SO₂, CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-S, S-CH₂, CH₂-NR', CH₂-CO, CH₂-SO₂, NR'-CO, CO-NR', NR'-SO₂, SO₂-NR', CH₂-CH₂, O-CO, CO-O, O-CH=CH, S-CH=CH, NR'-CH=CH, CO-CH=CH, SO₂-CH=CH, CH₂-O-CH=CH, CH₂-S-CH=CH, CH₂-NR'-CH=CH, CH₂-CO-CH=CH, CONHCH₂CH₂又は CH₂-SO₂-CH=CH,

10

を表し、但し R' は水素又はアルキルを表し、

Y はフェニル又は芳香族系の単環式若しくは多環式複素環基を表し、そのフェニル又は複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、或いは

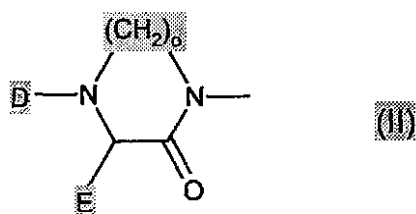
Y は水素化複素環基を表し、前記水素化複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、或いは

20

X は存在せず、

Y は式 I I のジアザ環基を表す

【化 3 0】



30

(式中、o は 1、2 又は 3 であり、

D はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、

E はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、或いは

40

D と E はジアザ環基と一緒にあって縮合環系を形成しており、前記縮合環系は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい)。

【0015】

他の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式 I の化合物であり、式中、

【化 3 1】

==

は単結合を表し、AはCH又はNを表す。

【0016】

より好ましい実施形態では、

【化 3 2】

==

10

は単結合を表し、AはNを表す。

【0017】

最も好ましい実施形態では、

【化 3 3】

==

20

は二重結合を表し、AはC（炭素）を表す。

【0018】

第3の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式Iの化合物であり、式中、WはCH、N又はCR⁴を表し、但しR⁴は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表す。

【0019】

より好ましい実施形態では、WはCR⁴を表し、但しR⁴は水素、アルキル、特にメチル、アルコキシ、特にメトキシ又はハロ、特にクロロを表す。

30

【0020】

さらにより好ましい実施形態では、WはCR⁴を表し、但しR⁴は水素、メチル、エチル、メトキシ、フルオロ又はクロロを表す。

【0021】

最も好ましい実施形態では、WはCH又はNを表す。

【0022】

第4の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式Iの化合物であり、式中、

【化 3 4】

--B--

40

は存在しておらず、ZはCH又はNを表す。

【0023】

より好ましい実施形態では、

【化 3 5】

--B--

50

が存在し、図に示すように結合したメチレン架橋 ($-CH_2-$)、エチレン架橋 ($=CH-$)、又は架橋 $-NH-$ を表し、Z は C (炭素) を表す。

【0024】

さらにより好ましい実施形態では、

【化36】

--B--

10

が存在し、図に示すように結合したメチレン架橋 ($-CH_2-$)、エチレン架橋 ($=CH-$)、又は架橋 $-NH-$ を表し、Z は C (炭素) を表し、W は CR^4 を表し、但し R^4 は水素、アルキル、特にメチル、アルコキシ、特にメトキシ、ハロ、特にクロロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表す。

【0025】

第4の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式Iの化合物であり、式中、W は CR^4 を表し、但し R^4 は水素、アルキル、特にメチル、アルコキシ、特にメトキシ又はハロ、特にクロロを表す。

【0026】

より好ましい実施形態では、W は CR^4 を表し、但し R^4 は水素、メチル、エチル、メトキシ、フルオロ又はクロロを表す。

20

【0027】

さらにより好ましい実施形態では、W は CR^4 を表し、但し R^4 は水素、アルキル又はアルコキシ [メトキシ] を表す。

【0028】

第5の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式Iの化合物であり、式中、m 及び n は互いに独立に、0、1 又は 2 である。

【0029】

より好ましい実施形態では、m は 1 又は 2 であり、n は 0 又は 2 である。

【0030】

さらにより好ましい実施形態では、m は 1 であり、n は 0 である。

30

【0031】

他の好ましい実施形態では、m は 1 であり、n は 1 である。

【0032】

第3の好ましい実施形態では、m は 1 であり、n は 2 である。

【0033】

さらにより好ましい実施形態では、m は 2 であり、n は 0 である。

【0034】

第6の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式Iの化合物であり、式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は互いに独立に、水素、アルキル、特にメチル、エチル又はプロピル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、シクロアルコキシ、ハロ、特にフルオロ、クロロ又はプロモ、ハロアルキル、特にトリフルオロメチル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロシアノ及び / 又はカルボキシを表す。

40

【0035】

より好ましい実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^3 は水素を表す。

【0036】

さらにより好ましい実施形態では、 R^1 はアルキル、特にメチル、エチル又はプロピル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、シクロアルコキシ、ハロ、特にフルオロ、クロロ又はプロモ、ハロアルキ

50

ル、特にトリフルオロメチル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ又はカルボキシを表し、 R^2 及び R^3 は水素を表す。

【0037】

さらにより好ましい実施形態では、 R^1 はアルキル、特にメチル、エチル又はプロピル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、シクロアルコキシ、ハロ、特にフルオロ、クロロ又はブロモ、ハロアルキル、特にトリフルオロメチル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、 R^2 及び R^3 は水素を表す。

【0038】

さらにより好ましい実施形態では、 R^1 はアルキル、特にメチル、エチル又はプロピル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、シクロアルコキシ、ハロ、特にフルオロ、クロロ又はブロモ、ハロアルキル、特にトリフルオロメチル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表す。

10

【0039】

他の好ましい実施形態では、 R^1 はアルキル、特にメチル、エチル又はプロピル、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、ハロ、特にフルオロ、クロロ又はブロモ、ハロアルキル、特にトリフルオロメチル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表す。

【0040】

さらに他の好ましい実施形態では、 R^1 はメチル、エチル、メトキシ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はシアノを表す。

20

【0041】

さらに他の好ましい実施形態では、 R^1 はメチル、エチル、メトキシ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ又はカルボキシを表す。

【0042】

他の好ましい実施形態では、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、特にクロロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、 R^1 及び R^3 は水素を表す。

【0043】

より好ましい実施形態では、 R^2 はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表す。

30

【0044】

さらにより好ましい実施形態では、 R^2 はメチル、エチル、メトキシ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はシアノを表す。

【0045】

第7の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式Iの化合物であり、式中、Xは存在し、

【化37】

O, S, NR',

40

CO, SO₂, CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-S, S-CH₂, CH₂-NR', CH₂-CO, CH₂-SO₂, NR'-CO, CO-NR', CH₂-CH₂, O-CO, CO-O, O-CH=CH, S-CH=CH, NR'-CH=CH, CO-CH=CH, SO₂-CH=CH, CH₂-O-CH=CH, CH₂-S-CH=CH, CH₂-NR'-CH=CH, CH₂-CO-CH=CH, CONHCH₂CH₂ 又は CH₂-SO₂-CH=CH,

を表し、但し R' は水素又はアルキルを表す。

【0046】

より好ましい実施形態では、XはO、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-S、S-CH

50

$\text{CH}_2 - \text{NR}'$ 、 $\text{CH}_2 - \text{CO}$ 、 $\text{CH}_2 - \text{SO}_2$ 、 $\text{NR}' - \text{CO}$ 、 $\text{CO} - \text{NR}'$ 、 $\text{NR}' - \text{SO}_2$ 、 $\text{SO}_2 - \text{NR}'$ 、 $\text{O} - \text{CO}$ 、又は $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH} = \text{CH}$ を表し、但し R' は水素又はアルキルを表す。

【0047】

さらにより好ましい実施形態では、 X は O 、 $\text{CH}_2 - \text{O}$ 、 $\text{O} - \text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2 - \text{S}$ 、 $\text{S} - \text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2 - \text{NR}'$ 、 $\text{CH}_2 - \text{CO}$ 、 $\text{CH}_2 - \text{SO}_2$ 、 $\text{NR}' - \text{CO}$ 、 $\text{CO} - \text{NR}'$ 、 $\text{O} - \text{CO}$ 、又は $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH} = \text{CH}$ を表し、但し R' は水素又はアルキルを表す。

【0048】

さらにより好ましい実施形態では、 X は O 、 $\text{CH}_2 - \text{O}$ 、 $\text{NR}' - \text{CO}$ 、 $\text{CO} - \text{NR}'$ 、 $\text{NR}' - \text{SO}_2$ 又は $\text{O} - \text{CO}$ を表し、但し R' は水素又はアルキルを表す。

10

【0049】

さらにより好ましい実施形態では、 X は O 、 $\text{CH}_2 - \text{O}$ 、 $\text{NR}' - \text{CO}$ 、 $\text{CO} - \text{NR}'$ 又は $\text{O} - \text{CO}$ を表し、但し R' は水素又はアルキルを表す。

【0050】

最も好ましい実施形態では、 X は O 、 $\text{CH}_2 - \text{O}$ 、 $\text{NH} - \text{CO}$ 、 $\text{CO} - \text{NH}$ 又は $\text{O} - \text{CO}$ を表す。

【0051】

第8の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式Iの化合物であり、式中、 Y はフェニル又は芳香族系の単環式若しくは多環式複素環基、特にピリジル、ベンゾ[b]フラニル、インドリル、キノリニル又はイソキノリニルを表し、前記フェニル又は複素環基は、アルキル、特にメチル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、特にクロロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよく、或いは Y は水素化複素環基、特にテトラヒドロキノリニルを表し、前記水素化複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよい。

20

【0052】

より好ましい実施形態では、 Y はフェニルを表し、前記フェニル基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、特にクロロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよい。

30

【0053】

さらにより好ましい実施形態では、 Y はアルキル、アルコキシ、クロロ、トリフルオロメチル及び/又はトリフルオロメトキシで1回又は2回任意選択で置換されたフェニルを表す。

【0054】

最も好ましい実施形態では、 Y はフェニルを表す。

40

【0055】

第9の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式Iの化合物であり、式中、 Y はフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリダジニル及びピリミジニルから選択される芳香族単環式複素環基を表し、前記芳香族単環式複素環基は、アルキル、特にメチル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよい。

【0056】

より好ましい実施形態では、 Y はフラニル、チエニル又はピリジルを表し、前記芳香族

50

単環式複素環基は、アルキル、特にメチル、アルコキシ、クロロ、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよい。

【0057】

最も好ましい実施形態では、Yは、メチル、エチル、メトキシ、クロロ又はトリフルオロメチルで任意選択で置換されたピリジルを表す。

【0058】

第10の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式Iの化合物であり、式中、Yはインドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリニル及びイソキノリニルから選択される芳香族二環式複素環基を表し、前記芳香族二環式複素環基は、アルキル、特にメチル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、特にクロロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよい。

10

【0059】

より好ましい実施形態では、Yはインドリル、特にインドール-2-イル又はインドール-3-イル；ベンゾ[b]フラニル、特にベンゾ[b]フラン-2-イル又はベンゾ[b]フラン-3-イル；ベンゾ[b]チエニル、特にベンゾ[b]チエン-2-イル又はベンゾ[b]チエン-3-イル；キノリニル、特にキノリン-2-イル、キノリン-3-イル又はキノリン-4-イル；或いはイソキノリニル、特にイソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、又はイソキノリン-4-イルを表し、前記芳香族二環式複素環基は、アルキル、特にメチル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、特にクロロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノから選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよい。

20

【0060】

さらにより好ましい実施形態では、Yはインドリル、特にインドール-2-イル又はインドール-3-イル；ベンゾ[b]フラニル、特にベンゾ[b]フラン-2-イル又はベンゾ[b]フラン-3-イル；キノリニル、特にキノリン-2-イル、キノリン-3-イル又はキノリン-4-イル；或いはイソキノリニル、特にイソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、又はイソキノリン-4-イルを表し、前記ベンゾ[b]フラニル又はイソキノリニルは、アルキル、特にメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ及びシアノから選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよい。

30

【0061】

さらにより好ましい実施形態では、Yはインドール-2-イル、ベンゾ[b]フラン-2-イル又はイソキノリン-3-イルを表し、前記ベンゾ[b]フラニル又はイソキノリニルは、アルキル、特にメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ及びシアノから選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよい。

40

【0062】

さらにより好ましい実施形態では、Yはインドール-2-イル、ベンゾ[b]フラン-2-イル又はイソキノリン-3-イルを表し、前記ベンゾ[b]フラニル又はイソキノリニルは、アルキル、特にメチル、ハロ、特にクロロ、又はトリフルオロメチルで任意選択で置換されていてよい。

【0063】

他の好ましい実施形態では、Yはインドール-2-イル、ベンゾ[b]フラン-2-イル又はイソキノリン-3-イルを表し、前記ベンゾ[b]フラニル又はイソキノリニルは、メチル、エチル、フルオロ、クロロ又はトリフルオロメチルで任意選択で置換されていてよい。

50

【 0 0 6 4 】

最も好ましい実施形態では、Yはインドリル、ベンゾ[b]フラニル、又はイソキノリニルを表す。

【 0 0 6 5 】

第11の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式Iの化合物であり、式中、Yは水素化複素環基、特にテトラヒドロキノリニルを表し、前記水素化複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよい。

10

【 0 0 6 6 】

より好ましい実施形態では、Yはテトラヒドロキノリニル又はテトラヒドロイソキノリニルを表し、前記複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよい。

【 0 0 6 7 】

最も好ましい実施形態では、Yはテトラヒドロキノリニル又はテトラヒドロイソキノリニルを表す。

【 0 0 6 8 】

他の好ましい実施形態では、XはO、CH₂-O、NH-CO、CO-NH、NR'-SO₂又はCO-Oを表し、Yはフェニル、メチル-フェニル、ピリジル、インドリル、メチル-インドリル、ベンゾ[b]フラニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、又はテトラヒドロイソキノリニルを表す。

20

【 0 0 6 9 】

より好ましい実施形態では、XはCH₂-O、NH-CO、CO-NH又はCO-Oを表し、Yはインドリル、ベンゾ[b]フラニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、又はテトラヒドロイソキノリニルを表す。

【 0 0 7 0 】

さらにより好ましい実施形態では、XはO、CH₂-O、NH-CO、CO-NH、NR'-SO₂又はCO-Oを表し、Yはフェニル、メチル-フェニル、ピリジル、メチル-ピリジル、インドリル、メチル-インドリル、ベンゾ[b]フラニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、又はテトラヒドロイソキノリニルを表し、R¹はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、R²及びR³は水素を表す。

30

【 0 0 7 1 】

さらにより好ましい実施形態では、XはCH₂-O、NH-CO、CO-NH又はCO-Oを表し、Yはインドリル、ベンゾ[b]フラニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、又はテトラヒドロイソキノリニルを表し、R¹はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、R²及びR³は水素を表す。

40

【 0 0 7 2 】

最も好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は、

N-[4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]ブチル]インドール-2-カルボキサミド；

N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-3-(4-m-トリルピペラジン-1-イル)プロパンアミド；

N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-3-[4-(3-メトキシフェ

50

- ニル) ピペラジン - 1 - イル] プロパンアミド ;
 ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;
 N - [4 - [4 - (3 - シアノフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;
 ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;
 ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - カルボキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;
 N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;
 イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;
 N - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;
 3 - [5 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ペンチルオキシ] イソキノリン ;
 3 - { 5 - [4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチルオキシ } - イソキノリン ;
 3 - [5 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ペンチルオキシ] イソキノリン ;
 3 - { 5 - [4 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチルオキシ } - イソキノリン ;
 N - [4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - カルボリン - 2 - イル) ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 (1 H) - イル) ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - アミド ;
 (S) - (-) - N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド ;
 (R) - (+) - N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド ;
 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;
 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;
 イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;
 3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブトキシ } - イソキノリン ;
 3 - { 5 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチルオキシ } - イソキノリン ;
 4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート ;

10

20

30

40

50

N - (4 - (4 - (フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 , 3 - ジメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

10

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド ;

20

(S) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ;

N - (4 - (4 - (キノリン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 3 - カルボキサミド ;

30

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド ;

N - (4 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド ;

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ニコチンアミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド ;

40

N - (4 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ; 又は

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ;

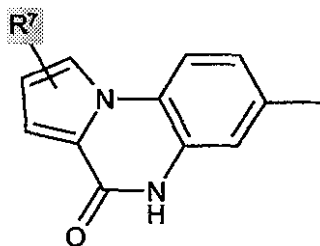
又は薬剤として許容されるその塩である。

【 0 0 7 3 】

第 1 2 の好ましい実施形態では、本発明のアリアルピペラジン誘導体は式 I の化合物であり、式中、Y は式 I I I の基

50

【化 3 8】



10

を表し、但し R^7 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表す。

【0074】

最も好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は、

7 - [4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブトキシ] - ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン ;

7 - (5 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ペンチルオキシ) ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン ; 又は

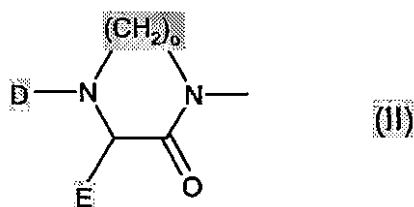
7 - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ) ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン ; 或いは薬剤として許容されるその塩である。

20

【0075】

第13の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式Iの化合物であり、式中、Xは存在しておらず、Yは式IIのジアザ環基

【化 3 9】



30

を表し、但し、 o は 1、2 又は 3 であり、

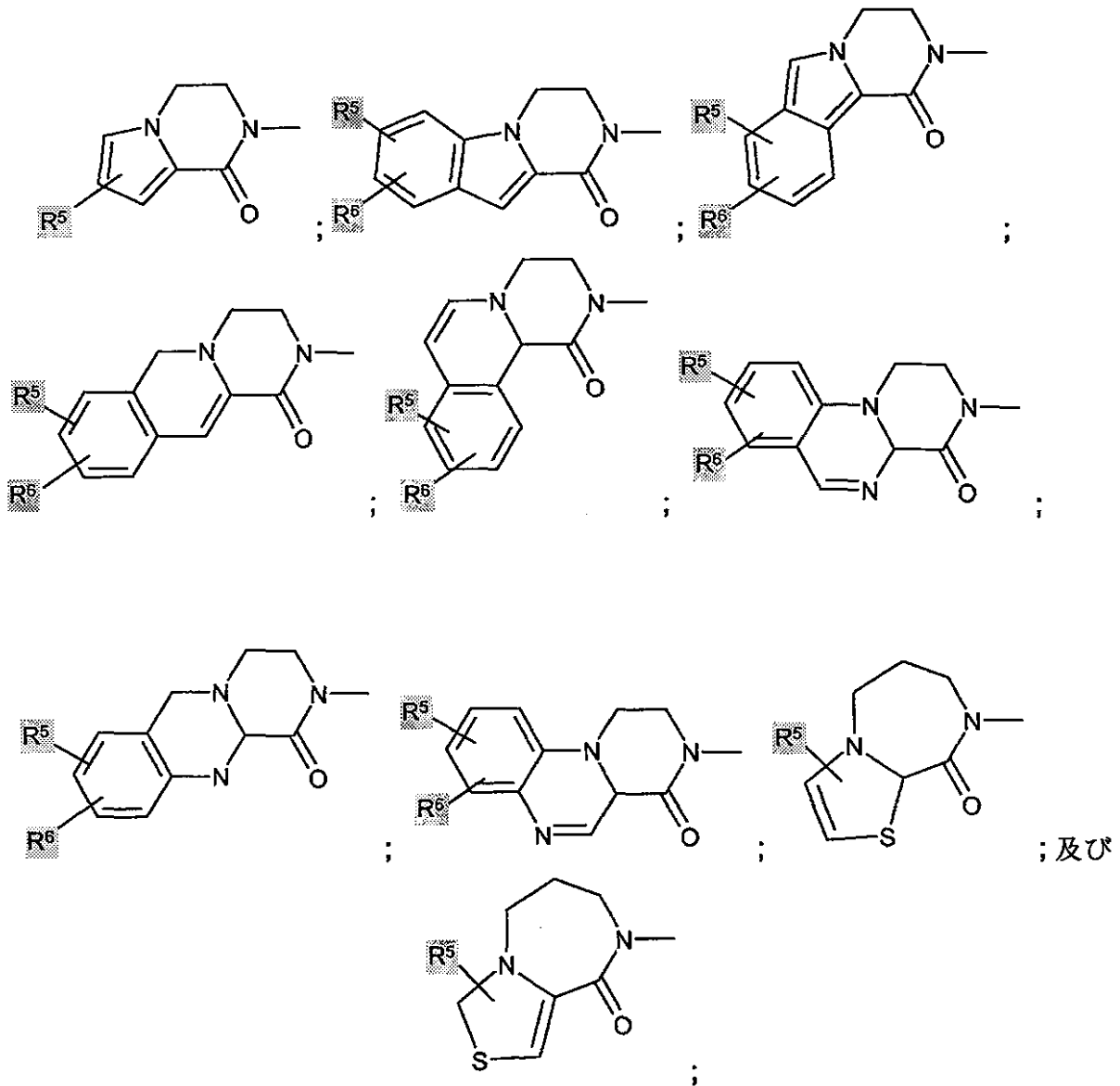
D はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、E はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表すか、或いは D 及び E はジアザ環基と一緒にあって縮合環系を形成しており、前記縮合環系は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されている。

40

【0076】

より好ましい実施形態では、Y は以下の基、

【化 4 0】



から選択される二環式複素環基（即ち、縮合環系）を表す。但し R^5 及び R^6 は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及び/又はシアノを表す。

【0077】

さらにより好ましい実施形態では、Yは

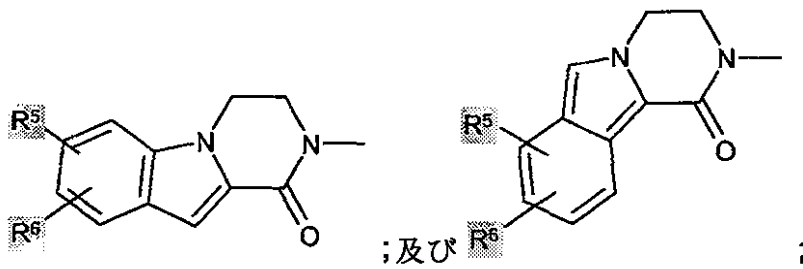
10

20

30

40

【化 4 1】



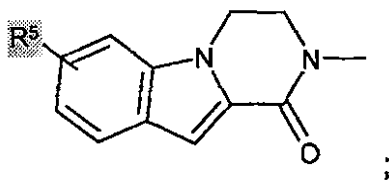
10

から選択される二環式複素環基を表す。但し、 R^5 及び R^6 は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及び/又はシアノを表す。

【0078】

さらにより好ましい実施形態では、 Y は

【化 4 2】



20

を表す。但し R^5 は水素、アルキル、ハロ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシを表す。

【0079】

30

最も好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は、

2 - { 4 - [4 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン ;

2 - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン ;

2 - { 4 - [4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン ;

2 - [4 - (4 - m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン ;

3 , 4 - ジヒドロ - 2 - [4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 (1 H) - イル) ブチル] ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン ;

2 - { 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン ; 又は

2 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン ;

又は薬剤として許容されるその塩である。

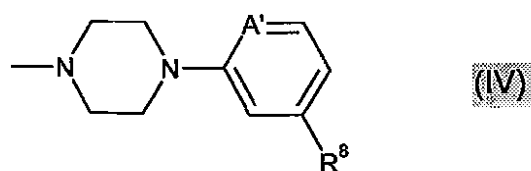
【0080】

40

第 1 4 の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式 I の化合物であり、式中、 X は存在しておらず、 Y は式 I V の基

50

【化 4 3】



を表す。但し、A' はCH又はNを表し、R⁸ は水素、アルキル、特にメチル、アルコキシ、特にメトキシ、ハロ、特にクロロ又はハロアルキルを表す。

10

【0081】

最も好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体

- 1, 6 - ビス (4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキサン ;
- 1, 6 - ビス (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキサン ;
- 1, 6 - ビス (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキサン ;
- 1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (6 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;
- 1 - フェニル - 4 - (6 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;
- 1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;
- 1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;
- 1 - フェニル - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;
- 4 - (4 - (6 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン - 1 - イル) キノリン ;
- 1, 6 - ビス (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキサン ;
- 4 - (4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン - 1 - イル) キノリン ;
- 1, 6 - ビス (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキサン ;
- 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;
- 又は
- 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン ;

20

30

又は薬剤として許容されるその塩である。

【0082】

本明細書で述べる実施形態の2つ以上の任意の組合せが、本発明の範囲内にあるものとする。

40

【0083】

置換基の定義

本発明の関連においては、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを表す。

【0084】

本発明の関連においては、アルキル基は一価の飽和、直鎖又は分枝炭化水素鎖を指す。炭化水素鎖は、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、第三ペンチル、ヘキシル及びイソヘキシルを含む、好ましくは1~18個の炭素原子(C₁~₁₈-アルキル)、より好ましくは1~6個の炭素原子(C₁~₆-アルキル; 低級アルキル)を含む。好ましい実施形態では、アルキルはブチル、イソブチル、第二ブチル、及び第三ブチルを含むC₁~₄-アルキル基を表す。本発明の他の好ましい実施形態では、アルキルはC₁~₃-アル

50

キル基を表し、これは特にメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルであってよい。

【0085】

本発明の関連においては、ハロアルキル基は前記アルキル基が1個又は複数のハロで置換されている本明細書で定義のアルキル基を指す。本発明の好ましいハロアルキル基には、トリハロメチル、好ましくは -CF₃ が含まれる。

【0086】

本発明の関連においては、アルコキシ基はアルキルが上記の定義通りである「アルキル - O - 」基を指す。本発明の好ましいアルコキシ基の例にはメトキシ及びエトキシが含まれる。

【0087】

本発明の関連においては、ハロアルコキシ基は、前記アルコキシ基が1個又は複数のハロで置換されている本明細書で定義のアルコキシ基を指す。本発明の好ましいハロアルコキシ基にはトリハロメトキシ、好ましくは -OCF₃ が含まれる。

【0088】

本発明の関連においては、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む、好ましくは3～7個の炭素原子 (C₃ - C₇ - シクロアルキル) を含む環状アルキル基を指す。

【0089】

本発明の関連においては、シクロアルキル - アルキル基は、前記シクロアルキル基が、アルキル基上でやはり上記で定義されているように置換されている上記で定義のシクロアルキル基を指す。本発明の好ましいシクロアルキル - アルキル基の例には、シクロプロピルメチル及びシクロプロピルエチルが含まれる。

【0090】

本発明の関連においては、シクロアルコキシ基はシクロアルキルが上記定義通りである「シクロアルキル - O - 」基を指す。本発明の好ましいシクロアルコキシ基の例には、シクロプロピルメトキシ及びシクロプロピルエトキシが含まれる。

【0091】

本発明の関連においては、芳香族系の単環式又は多環式複素環基は、その環構造内に1個又は複数のヘテロ原子を保持する単環又は多環化合物である。「多複素環基」という用語は、1個又は複数のヘテロ原子を含むベンゾ縮合型の5及び6員の複素環を含む。好ましいヘテロ原子には窒素 (N)、酸素 (O) 及びイオウ (S) が含まれる。

【0092】

薬剤として許容される塩

本発明のアリールピペラジン誘導体は、対象とする投与に適した任意の形態で提供することができる。適切な形態には、本発明のアリールピペラジン誘導体の薬剤として (即ち、生理学的に) 許容される塩及びプレドラッグ又はプロドラッグが含まれる。

【0093】

薬剤として許容される塩の例には、非限定的に、塩酸塩、臭素水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコニット酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、クエン酸塩、エンボン酸塩、エナント酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、誘導されたナフタレン - 2 - スルホン酸塩、フタル酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トルエン - p - スルホン酸塩等の非毒性の無機塩及び有機酸塩が含まれる。そうした塩は当業界でよく知られており、且つ記載されている手順で生成させることができる。

【0094】

立体異性体

本発明のいくつかのアリールピペラジン誘導体は (+) 及び (-) の形態並びにラセミ体 (±) で存在することができる。これらの異性体のラセミ化合物及び個々の異性体自体は本発明の範囲内である。

10

20

30

40

50

【0095】

ラセミ体は、既知の方法及び技術によって光学的な対掌体に分割することができる。ジアステレオマー塩を分離する1つの方法は、光学的に活性な酸を用い、塩基で処理して光学的に活性なアミン化合物を遊離させるものである。ラセミ化合物を光学的な対掌体に分割する他の方法は、光学活性マトリックスについてクロマトグラフィーを用いるものである。立体選択的な合成アプローチを進めることもできる。したがって、本発明のラセミ化合物は、例えばD-又はL-（酒石酸、マンデル酸又はカンファースルホン酸）塩の分別晶出によって光学的対掌体に分割することができる。

【0096】

本発明の化合物を作製するための出発原料及び/又は中間体化合物は、本発明のアリールピペラジン誘導体を、（+）若しくは（-）フェニルアラニン、（+）若しくは（-）フェニルグリシン、（+）若しくは（-）カンファン酸から誘導されるものなどの光学的に活性な活性化カルボン酸と反応させてジアステレオマーアミドを生成させるか、又は本発明に用いるための出発原料及び中間体化合物を、光学的に活性なクロロホーメート等と反応させてジアステレオマーカルバメートを生成させることによって分割させることもできる。

10

【0097】

光学異性体を分割させるための他の方法は当業界で周知である。そうした方法には、Jacques J、Collet A、及びWilens S、「光学異性、ラセミ体及び分割（Enantiomers, Racemates, and Resolutions）」、John Wiley and Sons、New York（1981）に記載されているものが含まれる。

20

【0098】

光学活性化合物は光学的に活性な出発原料から調製することも可能である。

【0099】

調製方法

本発明のアリールピペラジン誘導体は、例えば実施例に記載のものなどの化学合成のための通常の方法によって調製することができる。

【0100】

一般にアミドは、酸又は酸クロリドを標準的手法で対応するヒドロキシアミドに転換させることによって調製することができる。エステルは、酸性の出発原料を1,4-ジヒドロキシブタンと反応させて得ることができる。末端ヒドロキシ基を臭素、ヒドロキシルアミドで置換させた後、塩基の存在下、アリールピペラジンで処理して所望の最終生成物を得ることができる。エーテル結合をベースとした化合物は、適当なフェノールから出発し、次いで、それを1,4-ジヒドロキシブタン又は1,5-ジヒドロキシペンテンと縮合させ、続いて上記のような最終生成物に転換させて合成することができる。

30

【0101】

本発明の中間体化合物は、（+）若しくは（-）フェニルアラニン、（+）若しくは（-）フェニルグリシン、（+）若しくは（-）カンファン酸から誘導されるものなどの光学的に活性な活性化カルボン酸と反応させてジアステレオマーアミドを生成させるか、又はその中間体化合物を光学的に活性なクロロホーメート等と反応させてジアステレオマーカルバメートを生成させることによって分割することができる。

40

【0102】

生物学的活性

本発明のアリールピペラジン誘導体は、ドーパミン及びセロトニン受容体、特にD₃、D₂様及び5-HT₂受容体サブタイプに対する選択性を有することを見出した。したがって、好ましい実施形態では、本発明は、ヒトを含む哺乳動物の疾患、障害又は状態を治療、予防又は緩和するための本発明のアリールピペラジン誘導体であって、その疾患、障害又は状態がドーパミン及びセロトニン受容体、特にD₃、D₂様及び5-HT₂受容体サブタイプ、好ましくはドーパミンD₃受容体サブタイプ及び/又はD₃/5-HT_{1A}

50

若しくは $D_3 / 5 - HT_2A$ 受容体サブタイプの調節に応答する誘導体の使用に関する。

【0103】

より好ましい実施形態では、その疾患、障害又は状態は、神経障害又は精神障害、特に統合失調症を含む精神病性障害、うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、運動障害、特にジストニア、不安神経症、情動不安、強迫障害、躁病、老人性障害、認知症、性機能障害、筋骨格疼痛症状、特に線維筋痛に付随する疼痛、睡眠障害、薬物の乱用又は依存症、及び麻薬中毒者の禁断症状、コカイン乱用又は依存症である。

【0104】

さらにより好ましい実施形態では、その疾患、障害又は状態は神経障害又は精神障害、特に精神病性障害、好ましくは統合失調症である。

10

【0105】

他の好ましい実施形態では、本発明で考慮される疾患、障害又は状態は統合失調症又はパーキンソン病である。

【0106】

さらに他の好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は、診断法における診断手段として、特にインピボでの受容体画像処理（神経画像処理）のために用いられる。

【0107】

医薬品組成物

他の態様では、本発明は治療有効量の本発明のアリールピペラジン誘導体を含む新規医薬品組成物を提供する。

20

【0108】

治療に用いるための本発明のアリールピペラジン誘導体はそのままの化合物の形態で投与することができるが、1種又は複数の補助剤、賦形剤、担体、緩衝剤、希釈剤及び/又は他の慣用的な薬剤用助剤と一緒に、任意選択で生理学的に許容される塩の形態で、医薬品組成物中に活性成分を導入することが好ましい。

【0109】

好ましい実施形態では、本発明は、1種又は複数の薬剤として許容される担体、並びに任意選択で、当業界で知られており且つ用いられている他の治療用及び/又は予防用成分と一緒に、本発明のアリールピペラジン誘導体又は薬剤として許容されるその塩若しくは誘導体を含む医薬品組成物を提供する。担体は、処方物の他の成分と適合し、且つそのレシピエントに対して有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。

30

【0110】

本発明の医薬品組成物は、所望の治療に適した任意の投与経路で投与することができる。好ましい投与経路には、特に錠剤、カプセル剤、糖衣錠、粉剤又は液剤での経口投与、及び、特に経皮、皮下、筋肉内又は静脈内注射での非経口投与が含まれる。当業者は、所望の処方に適した標準的方法及び通常の方法を用いて、本発明の医薬品組成物を調製することができる。望むなら、活性成分を持続放出させるようにした組成物を用いることができる。

【0111】

処方及び投与のための技術についてのさらなる詳細は Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA) の最新版に見ることができる。

40

【0112】

実際の投与量は、治療される疾患の性質及び重篤度に依存するものであり、医師の裁量の範囲にあり、所望の治療効果を得るように、本発明の具体的な環境に投与の用量設定を変えることができる。しかし、本発明では、個別用量当たり、約 0.1 ~ 約 500 mg、好ましくは約 1 ~ 約 100 mg、最も好ましくは約 1 ~ 約 10 mg の活性成分を含む医薬品組成物が治療処置に適していると考えられる。

【0113】

50

活性成分は1日に1回又は複数回の用量で投与することができる。ある場合には、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. 及び $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ p.o. しかない投与量でも満足すべき結果を得ることができる。投与量範囲の上限は本発明では約 $10 \text{mg}/\text{kg}$ i.v. 及び $100 \text{mg}/\text{kg}$ p.o. と考えられる。好ましい範囲は約 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 約 $10 \text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ i.v. 及び 約 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 約 $100 \text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ p.o. である。

【0114】

治療方法

他の態様では、本発明は、ヒトを含む動物の生体の疾患、障害又は状態の診断、治療、予防又は緩和のための方法であって、その疾患、障害又は状態がドーパミン及びセロトニン受容体の調節に応答し、その方法がそれを必要とするヒトを含む動物の生体に、有効量の本発明のアリールピペラジン誘導体を投与することを含む方法を提供する。

10

【0115】

本発明の関連において、「治療」という用語は、治療、予防、予防又は緩和を包含し、「疾患」という用語は、問題の疾患に関連する病気、疾患、障害及び状態を包含する。

【0116】

本発明によって考えられる好ましい適応症は上記の通りである。

【0117】

活性薬剤成分 (API) の適切な投与量は、1日当たり約 $0.1 \sim 1000 \text{mg}$ API、より好ましくは1日当たり約 $10 \sim 500 \text{mg}$ API、最も好ましくは1日当たり約 $30 \sim 100 \text{mg}$ API の範囲であるが、これは投与の正確な様式、投与されるその形態、考えられる適応症、対象、特に当該対象の体重、並びに担当の医師又は獣医の優先度及び経験に応じて変わると考えられる。

20

【実施例】

【0118】

以下の実施例を参照して本発明をさらに説明するが、これらは特許請求の範囲で示す本発明の範囲を限定するものではない。

【0119】

(実施例1)

予備的实施例

この実施例は表1に示した化合物の合成を説明する。これらの化合物は以下の一般構造を有するものとする。

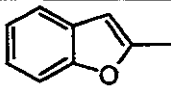
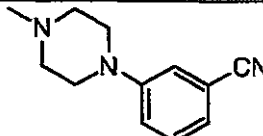
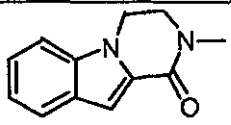
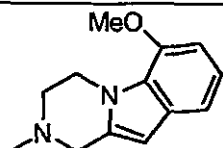
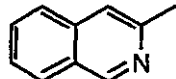
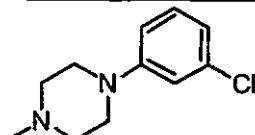
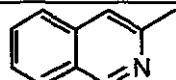
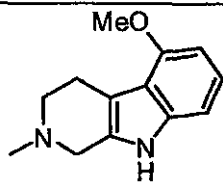
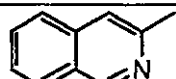
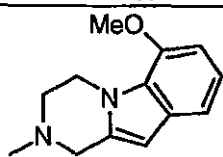
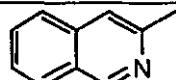
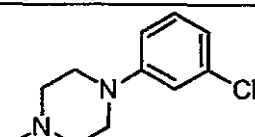
30

頭部 - 連結部 - 尾部

【0120】

【表 1 - 1】

表1
本発明の化合物

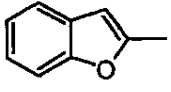
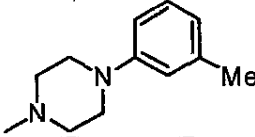
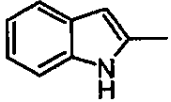
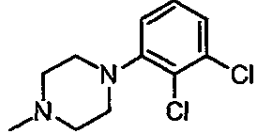
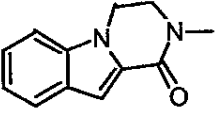
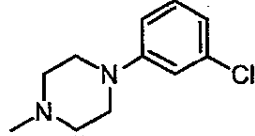
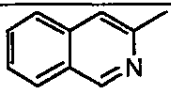
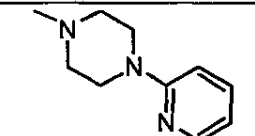
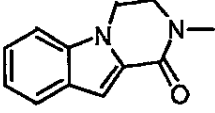
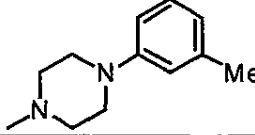
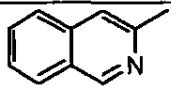
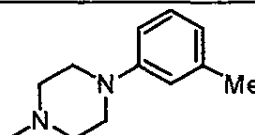
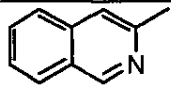
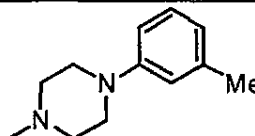
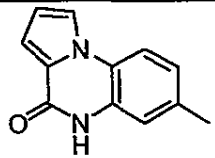
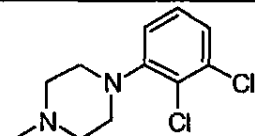
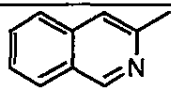
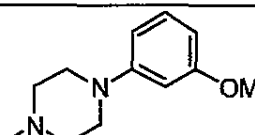
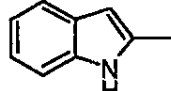
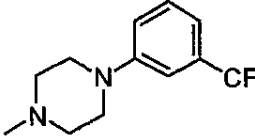
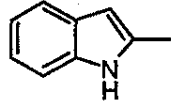
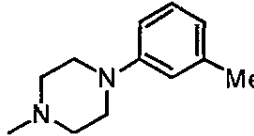
Cp. No.	頭部	連結部	尾部
1-1		$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4-$	
1-2		$-(\text{CH}_2)_4-$	
1-3		$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4-$	
1-4		$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4-$	
1-5		$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4-$	
1-6		$-\text{O}(\text{CH}_2)_5-$	

10

20

30

【表 1 - 2】

Cp. No.	頭部	連結部	尾部
1-7		$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4-$	
1-8		$-\text{COO}(\text{CH}_2)_4-$	
1-9		$-(\text{CH}_2)_4-$	
1-10		$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4-$	
1-11		$-(\text{CH}_2)_4-$	
1-12		$-\text{O}(\text{CH}_2)_5-$	
1-13		$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4-$	
1-14		$-\text{O}(\text{CH}_2)_4-$	
1-15		$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4-$	
1-16		$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4-$	
1-17		$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2-$	

10

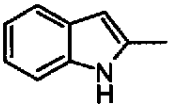
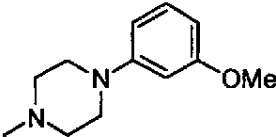
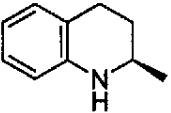
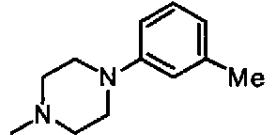
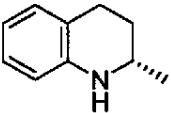
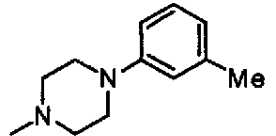
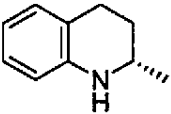
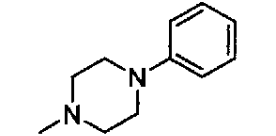
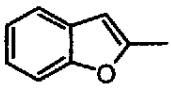
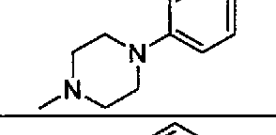
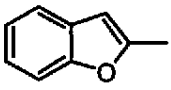
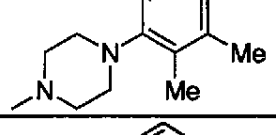
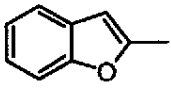
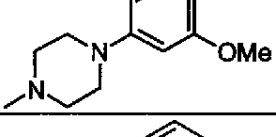
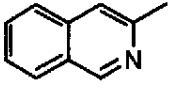
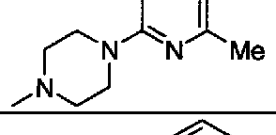
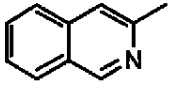
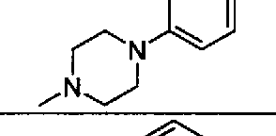
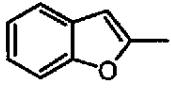
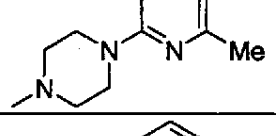
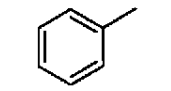
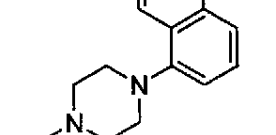
20

30

40

50

【表 1 - 3】

Cp. No.	頭部	連結部	尾部
1-18		- (CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₂ -	
1-19		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-20		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-21		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-22		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-23		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-24		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-25		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-26		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-27		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-28		-CONH(CH ₂) ₄ -	

10

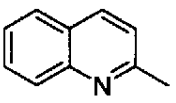
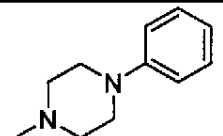
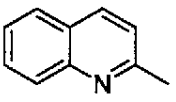
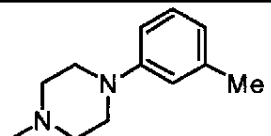
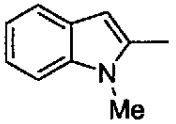
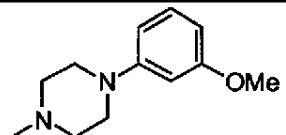
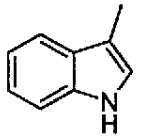
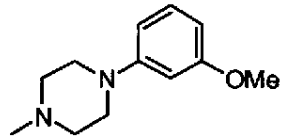
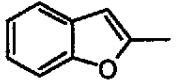
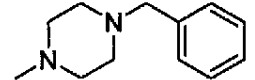
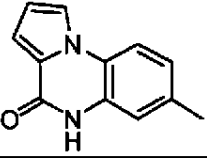
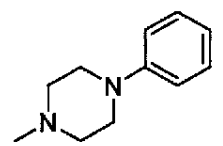
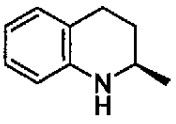
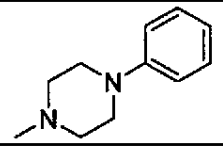
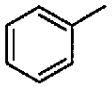
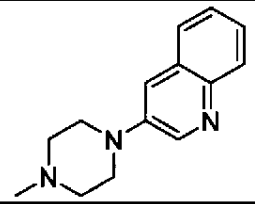
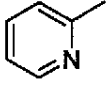
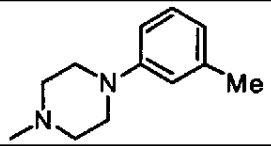
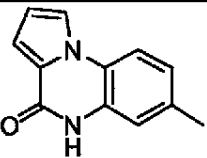
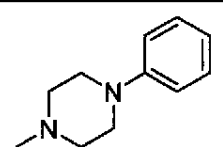
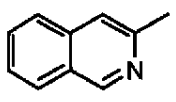
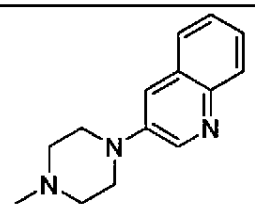
20

30

40

50

【表 1 - 4】

Cp. No.	頭部	連結部	尾部
1-29		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-30		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-31		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-32		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-33		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-34		-O(CH ₂) ₅ -	
1-35		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-36		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-37		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-38		-O(CH ₂) ₄ -	
1-39		-CONH(CH ₂) ₄ -	

10

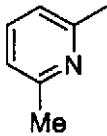
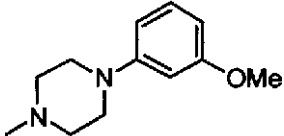
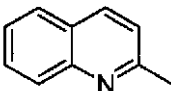
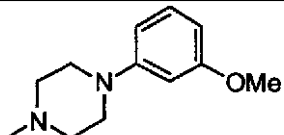
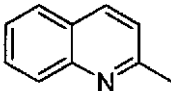
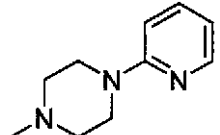
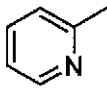
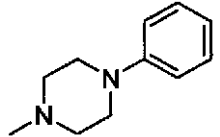
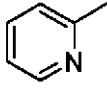
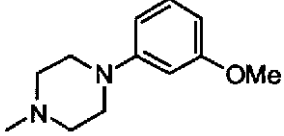
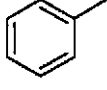
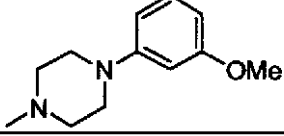
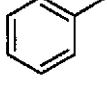
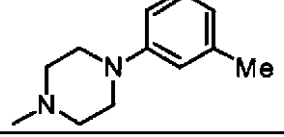
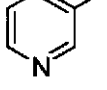
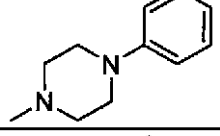
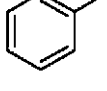
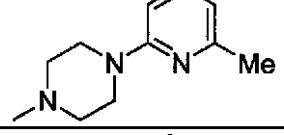
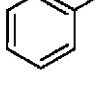
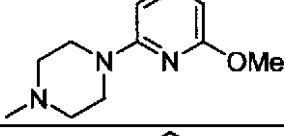
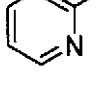
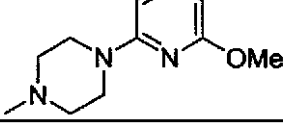
20

30

40

50

【表 1 - 5】

Cp. No.	頭部	連結部	尾部
1-40		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-41		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-42		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-43		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-44		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-45		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-46		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-47		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-48		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-49		-CONH(CH ₂) ₄ -	
1-50		-CONH(CH ₂) ₄ -	

10

20

30

40

【表 1 - 6】

Cp. No.	頭部	連結部	尾部
1-51		$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4-$	
1-52		$-(\text{CH}_2)_6-$	
1-53		$-(\text{CH}_2)_6-$	
1-54		$-(\text{CH}_2)_6-$	
1-55		$-(\text{CH}_2)_6-$	
1-56		$-(\text{CH}_2)_6-$	
1-57		$-(\text{CH}_2)_6-$	
1-58		$-(\text{CH}_2)_6-$	
1-59		$-(\text{CH}_2)_6-$	

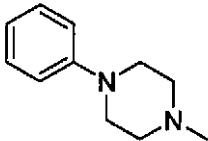
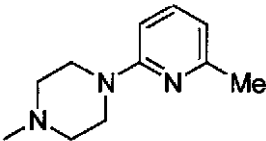
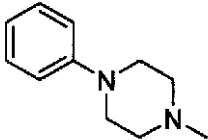
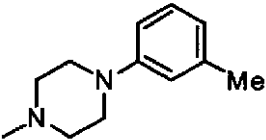
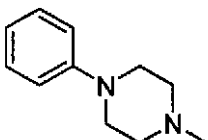
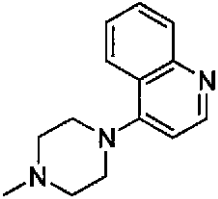
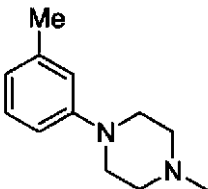
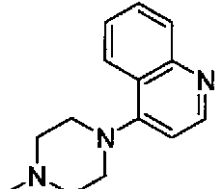
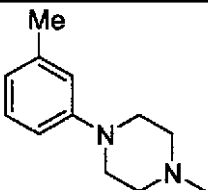
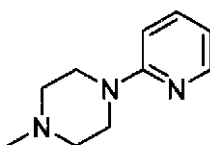
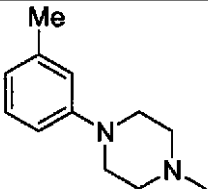
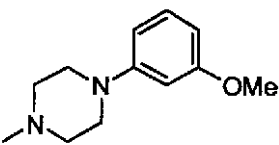
10

20

30

40

【表 1 - 7】

Cp. No.	頭部	連結部	尾部
1-60		$-(CH_2)_6-$	
1-61		$-(CH_2)_6-$	
1-62		$-(CH_2)_6-$	
1-63		$-(CH_2)_6-$	
1-64		$-(CH_2)_6-$	
1-65		$-(CH_2)_6-$	

10

20

30

40

【0121】

合成の概略説明

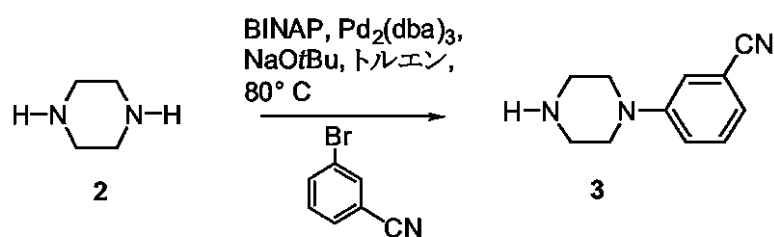
スキーム 1 ~ 11 は本実施例で従った合成の経路の概要を示す。

表 2 はスキームに示した可変部分を指定する。

【0122】

【化 4 4】

スキーム 1

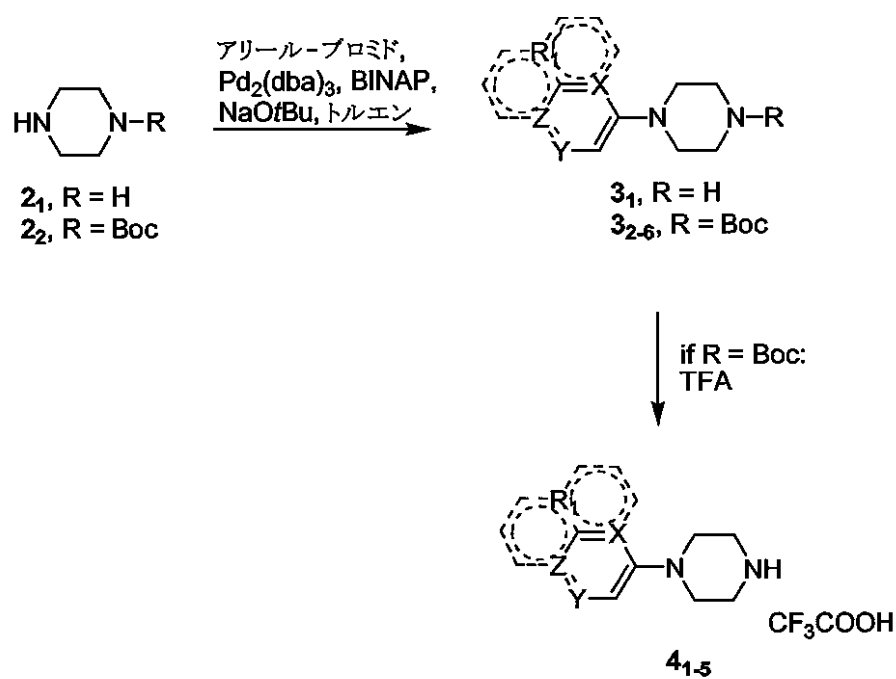


10

【 0 1 2 3 】

【化 4 5】

スキーム 1-2



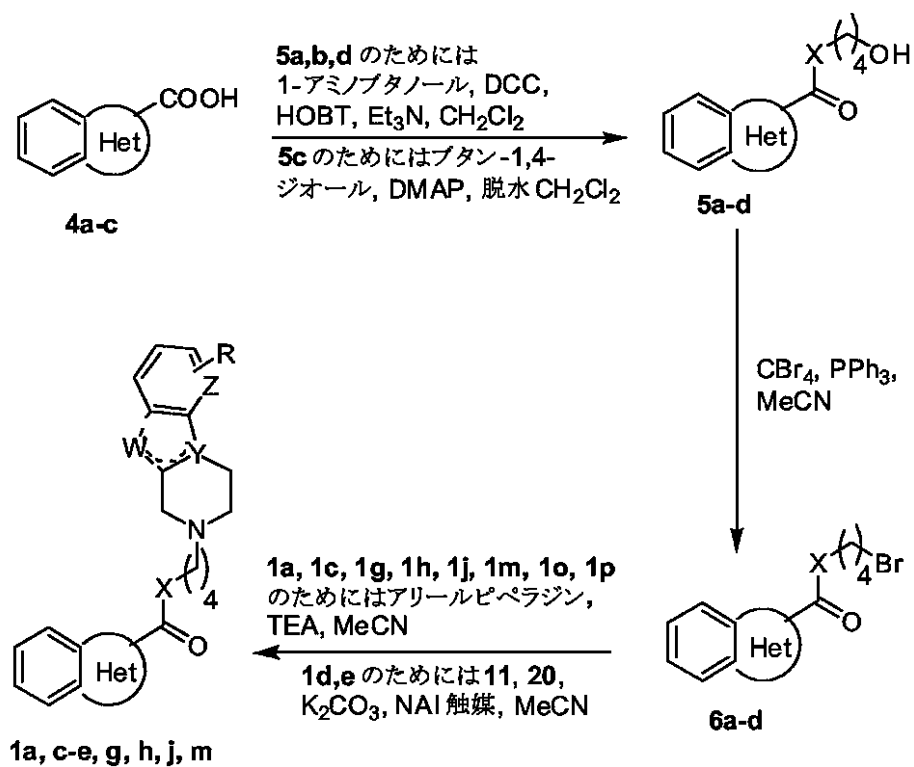
20

30

【 0 1 2 4 】

【化 4 6】

スキーム 2



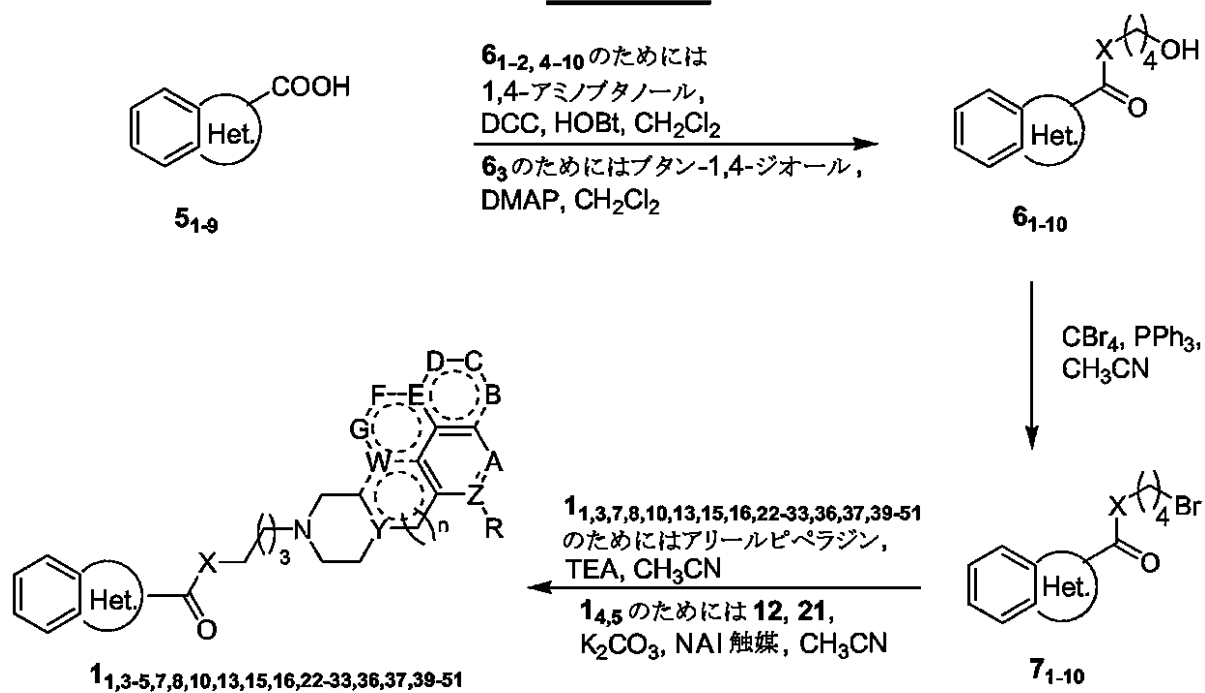
10

20

【 0 1 2 5】

【化 4 7】

スキーム 2-2



30

40

【 0 1 2 6】

【表 2 - 1】

表2
可変部分の指定

Cp. No.	X	Y	W	Z	R
1-1	NH	N	-	CH	3-CN
1-3	NH	N	-	CH	3-Cl
1-4	NH	C	NH	CH	2-OMe
1-5	NH	N	CH	CH	2-OMe
1-7	NH	N	-	CH	3-Me
1-8	O	N	-	CH	2,3-diCl
1-10	NH	N	-	N	-
1-13	NH	N	-	CH	3-Me
1-15	NH	N	-	CH	3-OMe
1-16	NH	N	-	CH	3-CF ₃
1-22	NH	N	-	CH	CH
1-23	NH	N	Me	CH	CH
1-24	NH	N	-	CH	CH
1-25	NH	N	-	N	CH
1-26	NH	N	-	CH	CH

10

20

30

【表 2 - 2】

Cp. No.	X	Y	W	Z	R
1-27	NH	N	-	N	CH
1-28	NH	N	CH	CH	CH
1-29	NH	N	-	CH	CH
1-30	NH	N	-	CH	CH
1-31	NH	N	-	CH	CH
1-32	NH	N	-	CH	CH
1-33	NH	N	-	CH	CH
1-36	NH	N	-	CH	N
1-37	NH	N	-	CH	CH
1-39	NH	N	-	CH	N
1-40	NH	N	-	CH	CH
1-41	NH	N	-	CH	CH
1-42	NH	N	-	N	CH
1-43	NH	N	-	CH	CH
1-44	NH	N	-	CH	CH
1-45	NH	N	-	CH	CH
1-46	NH	N	-	CH	CH
1-47	NH	N	-	N	CH
1-48	NH	N	-	N	CH
1-49	NH	N	-	N	CH
1-50	NH	N	-	CH	CH
1-51	NH	N	-	CH	CH

10

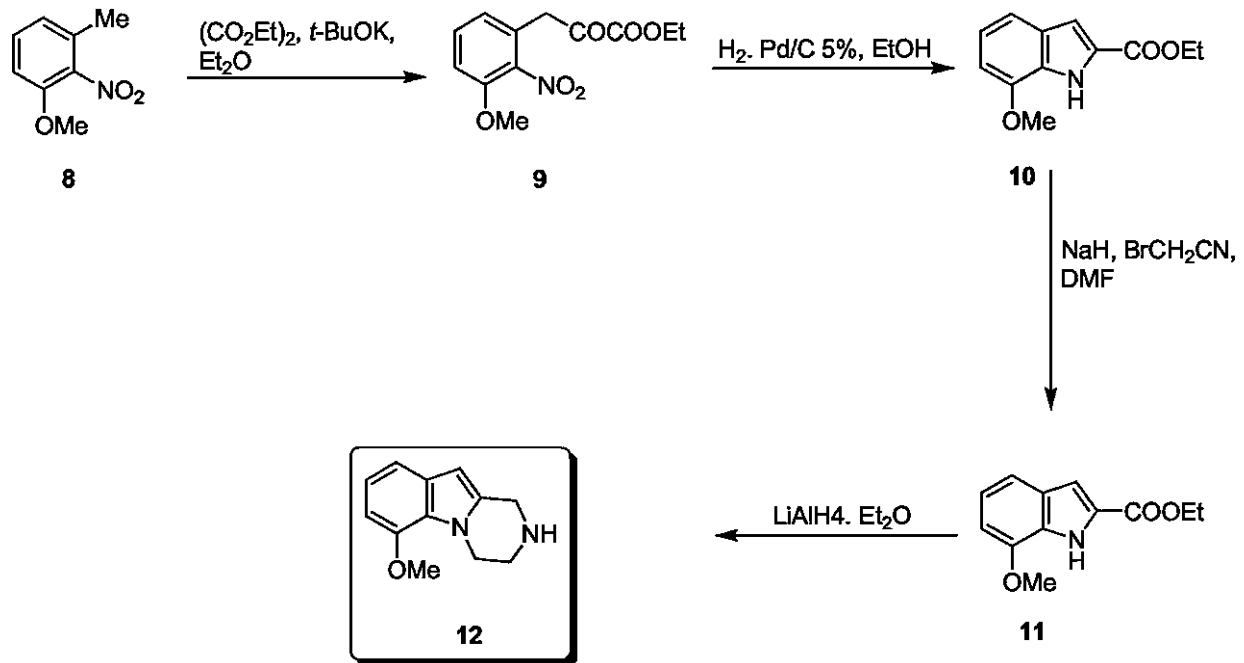
20

30

【 0 1 2 7 】

【化 4 8】

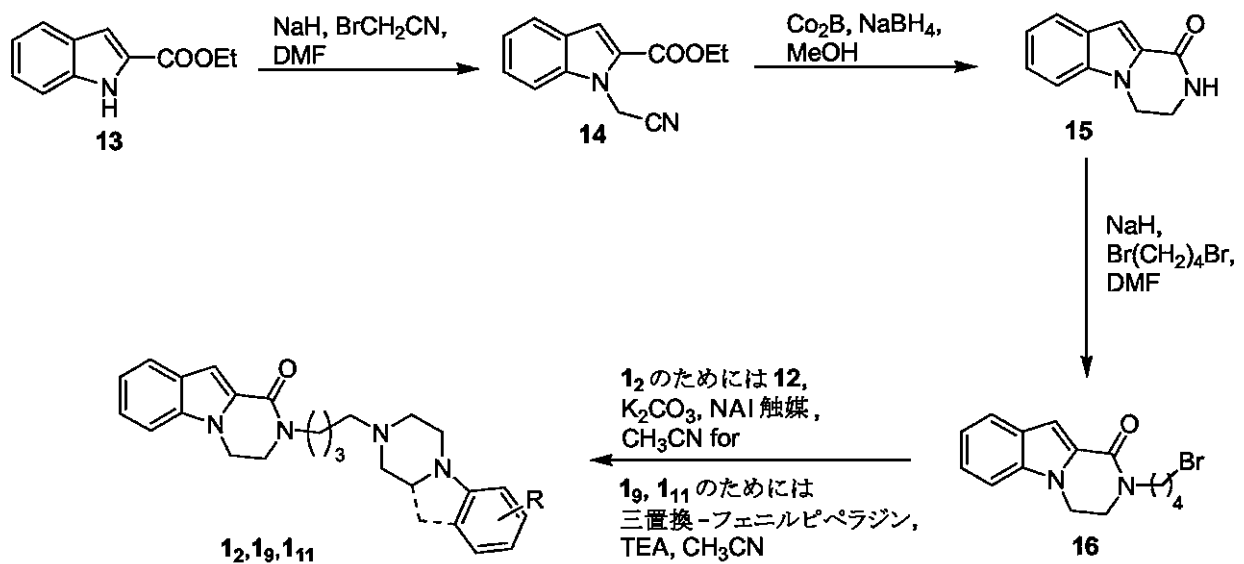
スキーム 3



【 0 1 2 8】

【化 4 9】

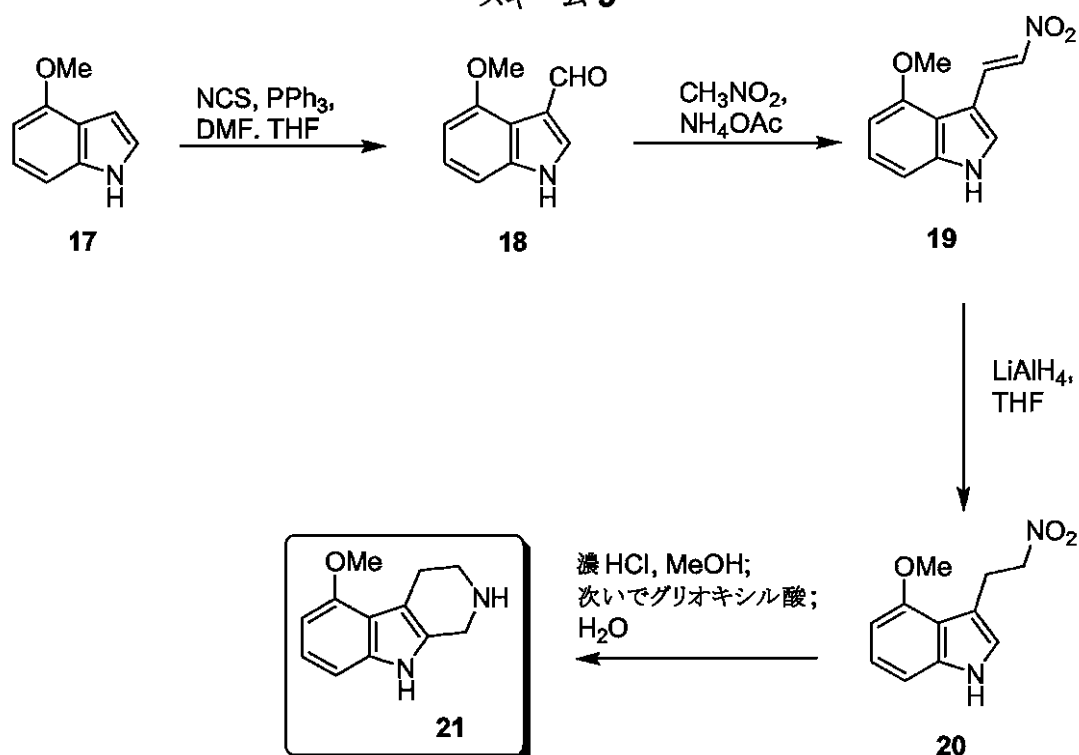
スキーム 4



【 0 1 2 9】

【化 5 0】

スキーム 5



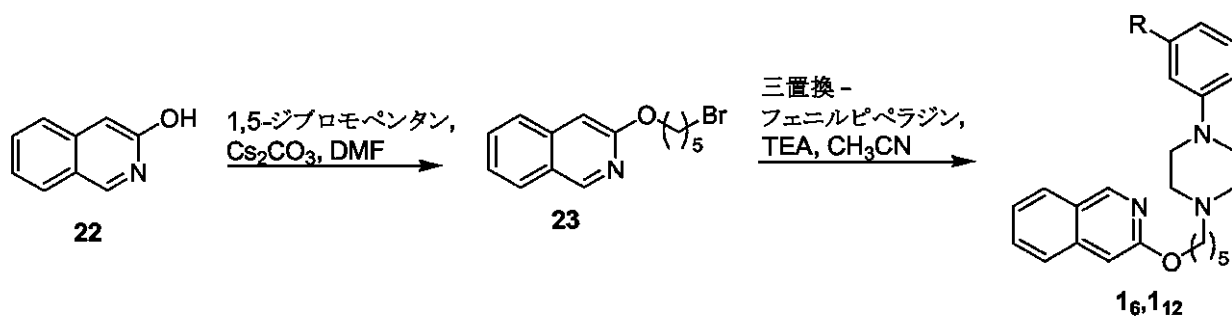
10

20

【 0 1 3 0】

【化 5 1】

スキーム 6

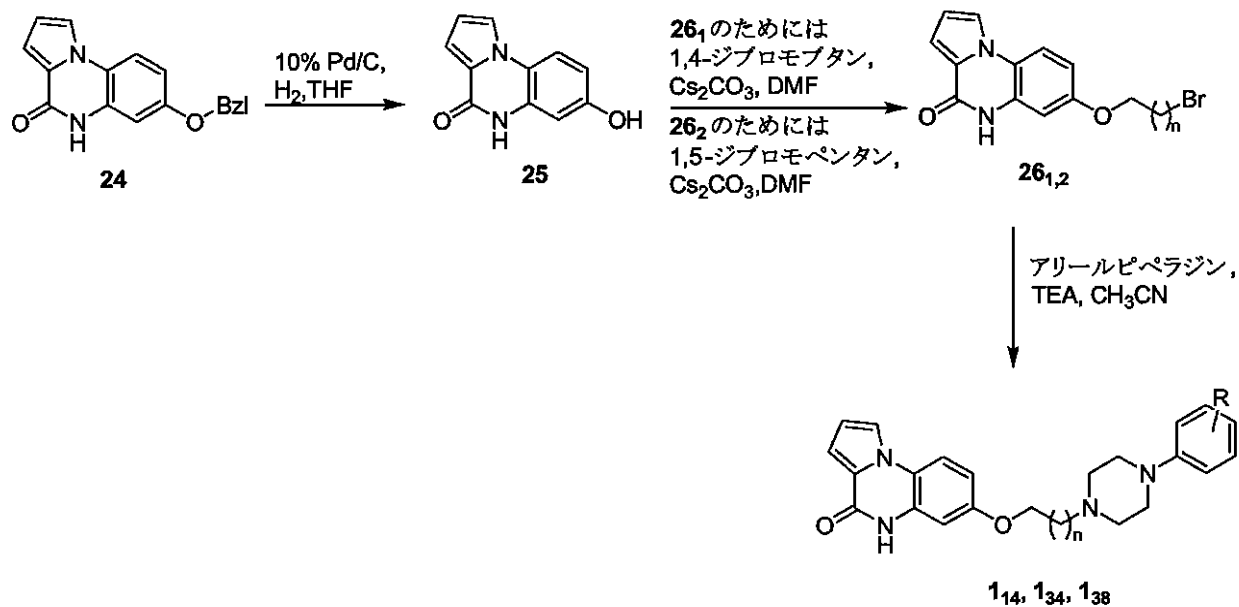


30

【 0 1 3 1】

【化 5 2】

スキーム 7



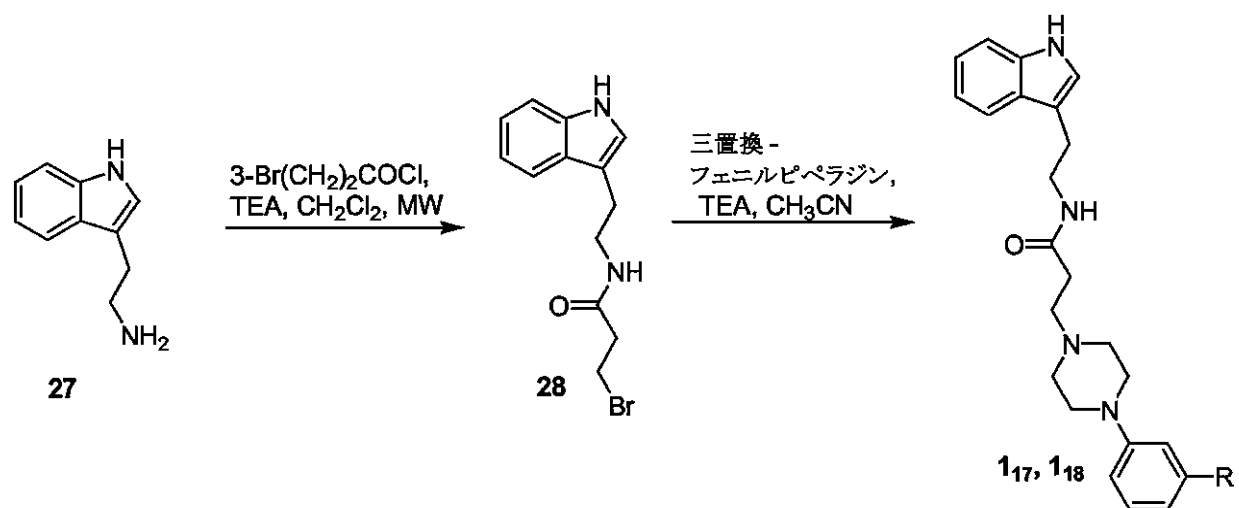
10

20

【 0 1 3 2】

【化 5 3】

スキーム 8



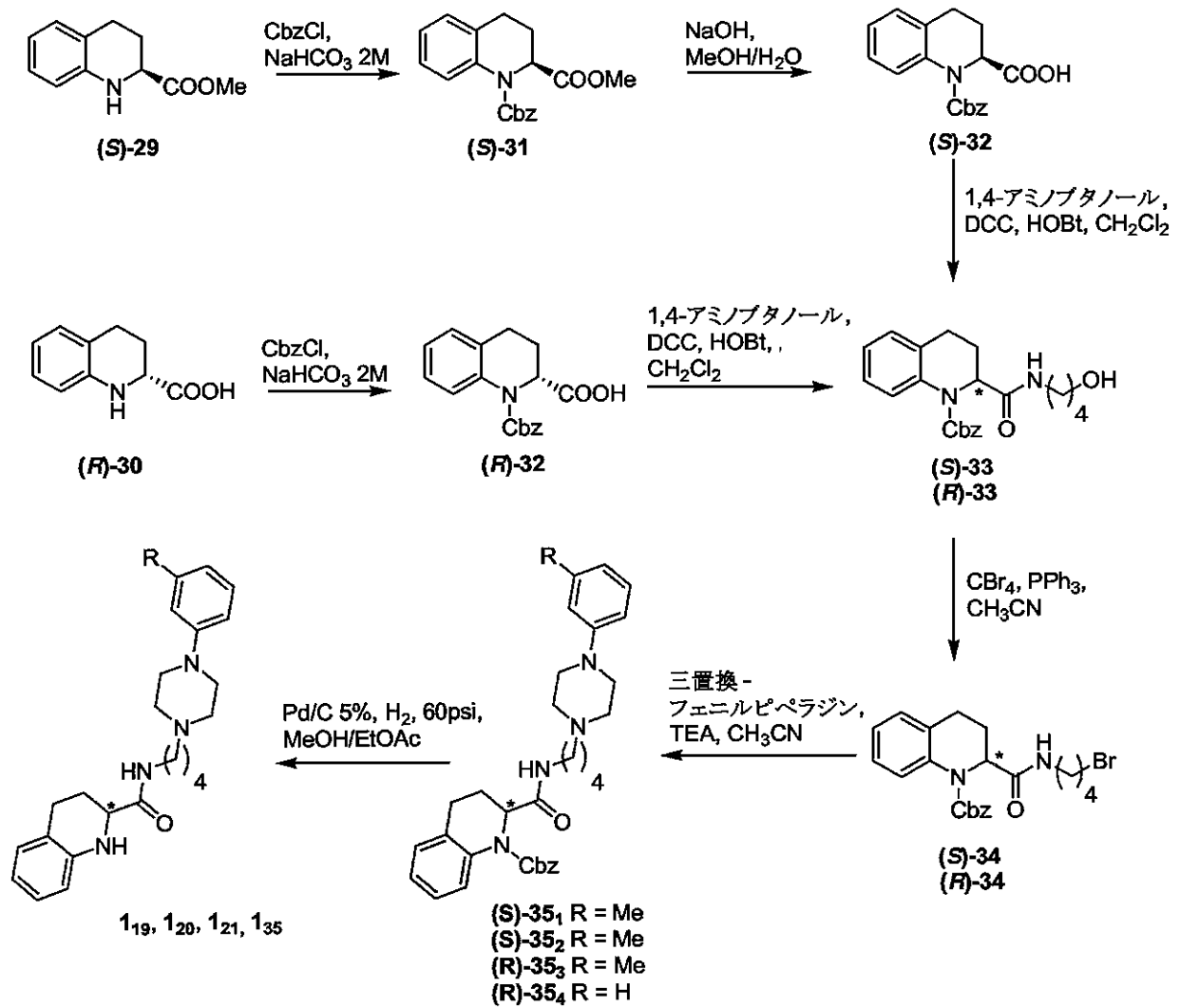
30

【 0 1 3 3】

40

【化 5 4】

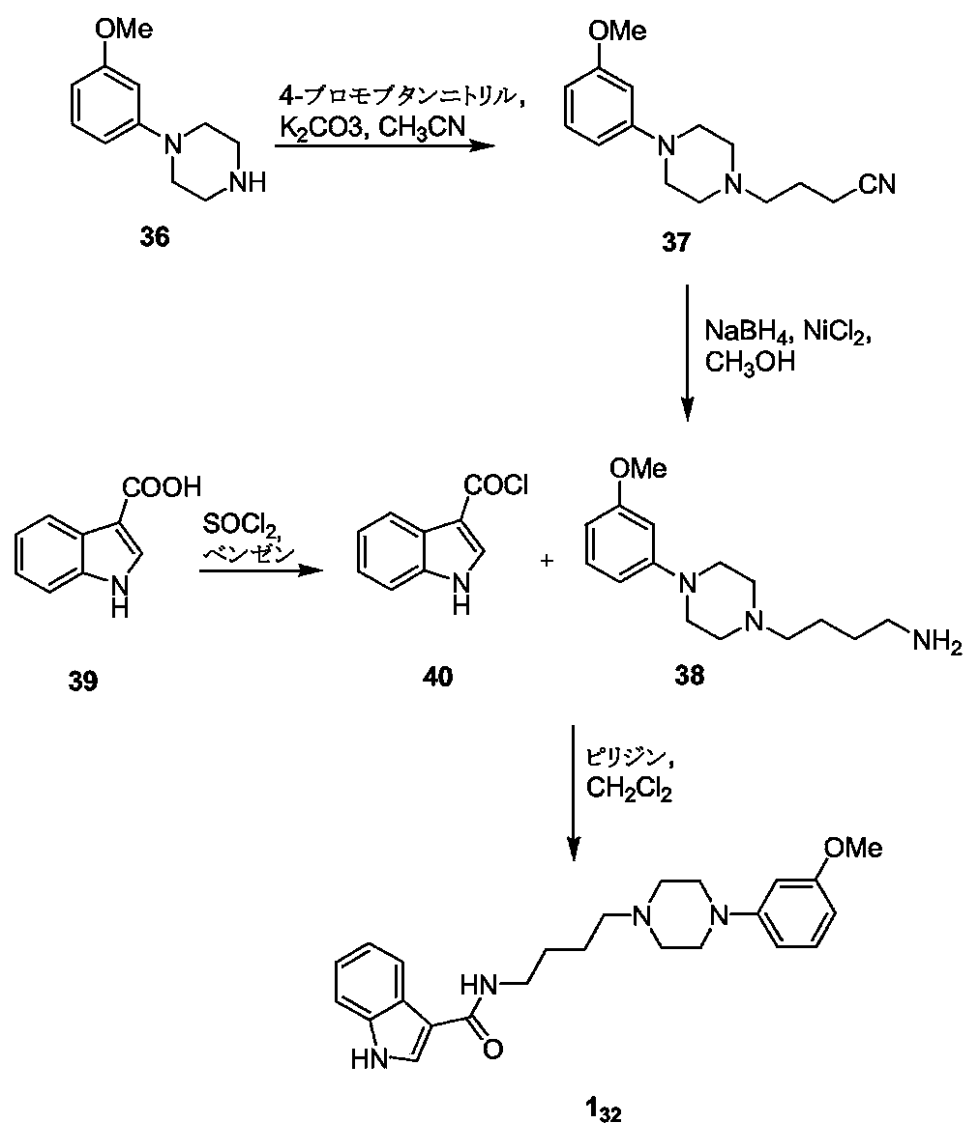
スキーム 9



【 0 1 3 4 】

【化 5 5】

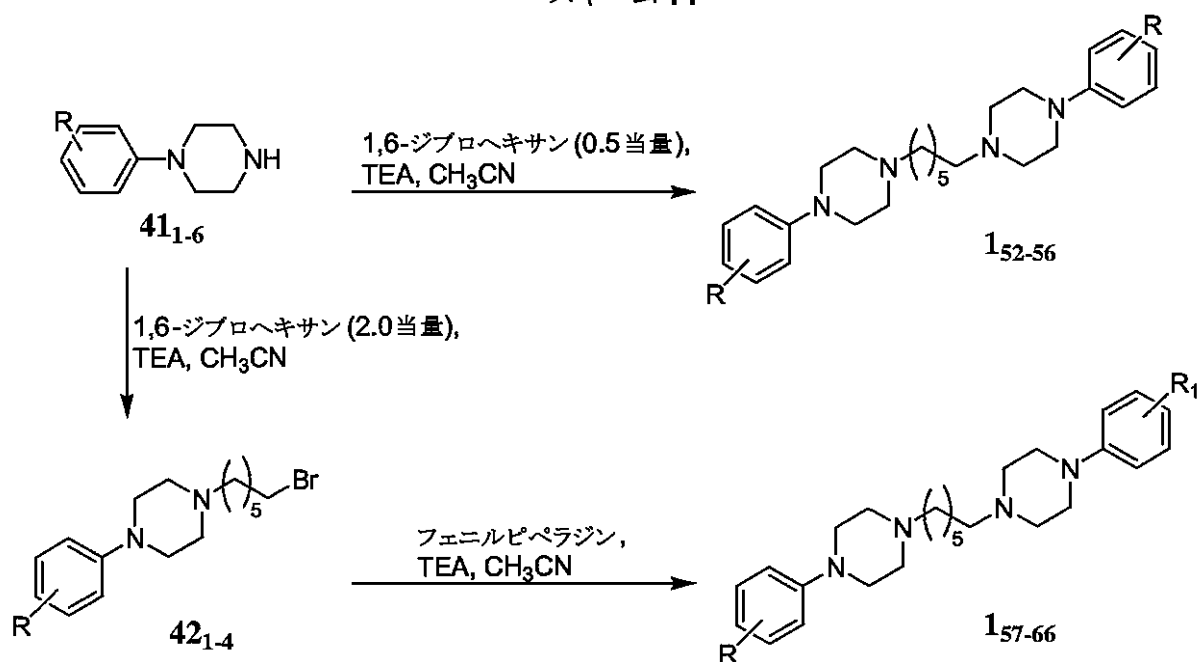
スキーム 10



【 0 1 3 5 】

【化 5 6】

スキーム 11



10

20

【 0 1 3 6】

融点はElectrothermal 18103装置を用いて測定した。IRスペクトルは、Perkin-Elmer 398及びFT1600分光光度計でとった。¹H NMRスペクトルは内部標準としてTMSを用いてBruker 200MHz分光計で測定した。化学シフトの値()はppmで示し、結合定数(J)はHertz(Hz)で示した。反応はすべてアルゴン雰囲気下で実施した。GC-MSはChrompack DB5キャピラリーカラム(30m×0.25mm内径; 0.25μm膜厚)を用いて、Saturn 3(Varian)又はSaturn 2000(Varian)GC-MS Systemで実施した。質量スペクトルはVG70-250S分光計を用いて測定した。ESI-MS及びAPCI-MSスペクトルはLCQDeca-ThermoFinnigan分光計でとった。旋光度は20でナトリウムD線でPerkin-Elmer Model 343偏光計を用いて測定した。元素分析はPerkin-Elmer 240C元素分析計で実施した。別段の言及がない限り、結果は理論値の0.4%以内であった。収率は精製生成物についてであり、最適化はされていない。試験するために、請求する化合物は標準的手法によって対応する塩酸塩に転換させた。

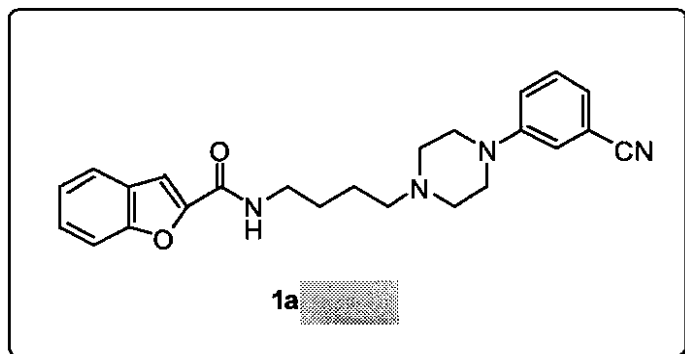
30

【 0 1 3 7】

N-[4-[4-(3-シアノフェニル)ピペラジン-1-イル]ブチル]ベンゾ[b]フラン-2-カルボキサミド(化合物1-1/1a)

40

【化 5 7】



10

1 - (3 - シアノフェニル) ピペラジン (3)。脱水トルエン (8.0 mL) 中の 3 - プロモベンゾニトリル (0.50 g、2.74 ミリモル)、ピペラジン (0.71 g、8.24 ミリモル)、ナトリウム *tert* - ブトキシド (0.37 g、3.8 ミリモル)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム - (0) (6.27 mg、0.0068 ミリモル) 及び *rac* - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (BINAP) の混合物をアルゴン雰囲気下で 80 に加熱した。2 時間攪拌後、混合物を室温に冷却し、エチルエーテル (30.0 mL) にとり、ろ過し濃縮した。次いで粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム中の 10% メタノール) で精製して 0.32 g (63% 収率) の 3 を黄色油状物として得た。

20

【化 5 8】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.87 (br s, 1H), 3.03 (t, 4H; $J = 4.4$ Hz), 3.17 (t, 4H; $J = 4.3$ Hz), 7.08 (m, 3H), 7.31 (m, 1H); IR (CHCl_3) ν_{max} 2230 cm^{-1} . 元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$) C, H, N.

【0138】

N - [4 - (1 - ヒドロキシ) ブチル] ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド (5a)。脱水ジクロロメタン (10.0 mL) 中の 2 - ベンゾフランカルボン酸 4a (0.50 g、3.08 ミリモル) の溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート (HOBt) (0.46 g、3.40 ミリモル) と 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.70 g、3.40 ミリモル) をアルゴン雰囲気下、0 で加え、その懸濁液を室温まで加温し、1 時間攪拌した。次いで 4 - アミノ - 1 - ブタノール (0.28 mL、3.08 ミリモル) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。得られた懸濁液を Celite (登録商標) でろ過し、クロロホルム (3 x 10 mL) で洗浄し、ろ液を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム中の 10% メタノール) で精製して 0.70 g (97%) の 5a を白色固体として得た: mp (メタノール) 95 ~ 96

30

40

【化 5 9】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.67 (m, 4H), 2.14 (br s, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 6.89 (br s, 1H), 7.25-7.48 (m, 4H), 7.63 (d, 1H; $J = 7.7$ Hz). 元素分析 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$) C, H, N.

【0139】

N - [4 - (1 - ブロモ) ブチル] ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド (6a)。脱水アセトニトリル (25.0 mL) 中の 5a (0.50 g、2.14 ミリモル) の激しく攪拌された溶液に、トリフェニルホスフィン (0.86 g、3.22 ミリモル) と四

50

臭化炭素 (1 . 0 6 g、 3 . 2 2 ミリモル) を室温で加えた。 2 時間後、混合物を 1 5 % N a O H でクエンチし、不均一混合物を酢酸エチル (E t O A c) (3 × 2 5 m L) で抽出した。有機層を脱水し蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにかけて (酢酸エチル中の 2 0 % n - ヘキサン)、 0 . 5 8 g (9 1 % 収率) の 6 a を白色固体として得た : m p (E t O A c) 6 5 ~ 6 6 。

【化 6 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.67 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 7.36 (m, 4H), 7.63 (d, 1H; $J = 7.7$ Hz); GC-MS m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 216 (100), 202, 188, 174, 161, 145, 118, 89. 元素分析 ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$) C, H, N.

10

【 0 1 4 0】

N - [4 - [4 - (3 - シアノフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド (1 - 1 / 1 a)。脱水アセトニトリル (3 . 0 m L) 中の 6 a (5 0 . 0 m g、 0 . 1 7 ミリモル) の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下で 1 - (3 - シアノフェニル) ピペラジン 3 (3 1 . 7 m g、 0 . 1 7 ミリモル) とトリエチルアミン (3 8 . 2 μL 、 0 . 2 7 ミリモル) を加え、溶液を攪拌下で終夜還流させた。減圧下で溶媒を除去して水を加え、混合物をジクロロメタン (3 × 1 0 m L) で抽出した。有機層を脱水して濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーにかけて (クロロホルム中の 1 0 % メタノール)、 6 0 . 0 m g の 1 a (9 0 % 収率) を無色の油状物として得た。

20

【化 6 1】

$^1\text{H NMR}$

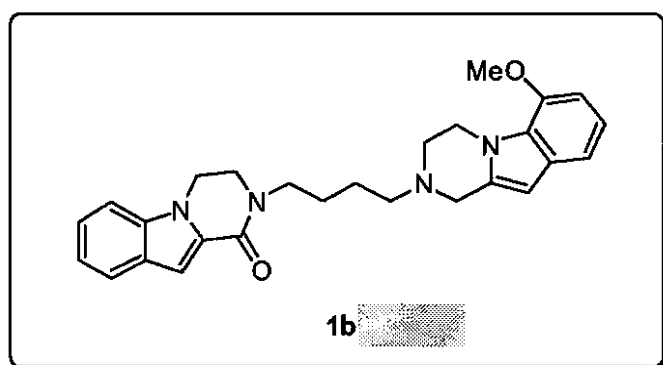
(CDCl_3) δ 1.72 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 2.61 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz), 3.24 (t, 4, $J = 5.0$ Hz), 3.52 (q, 2H, $J = 6.1$ Hz), 6.89 (br s, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.47-7.25 (m, 5H), 7.66 (d, 1H, $J = 7.5$); FAB-MS m/z 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 147. 元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$) C, H, N.

【 0 1 4 1】

3 , 4 - ジヒドロ - 2 - [4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 (1 H) - イル) ブチル] ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン (化合物 1 - 2 / 1 b)

30

【化 6 2】



40

エチル 3 - (3 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 2 - オキソプロパノエート (8)。脱水ジエチルエーテル (5 0 . 0 m L) 中のカリウム *tert* - ブトキシド (2 . 0 g、 1 8 . 0 ミリモル) の懸濁液に、シュウ酸ジエチル (3 . 1 6 m L、 2 3 . 3 ミリモル) を室温で滴下し、混合物を 1 5 分間攪拌した。次いで 3 - メトキシ - 2 - ニトロトルエン 7 (3 . 0 g、 1 8 . 0 ミリモル) を加え、混合物を 3 0 分間攪拌し、 1 2 時間攪拌な

50

しで放置した。溶媒を真空下で除去し、残留物に水と固体塩化アンモニウムを加えた。水性混合物を酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウム (Na₂SO₄) で脱水し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィーにかけて (n - ヘキサン中の 30 % EtOAc) の 4.2 g の純粋な 8 を 88 % の収率で黄色油状物として得た。

【化 6 3】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.20 (m, 1H); GC-MS *m/z* 267 [M]⁺ 194, 166 (100), 135, 121; ES-MS *m/z* 268 [M+H]⁺. 元素分析 (C₁₂H₁₃NO₆) C, H, N.

10

【0142】

エチル 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (9)。N₂ 雰囲気下で、予め脱ガスしておいた無水エタノール (120.0 mL) 中の 8 (4.8 g、18.0 ミリモル) の溶液に、触媒 5 % Pd / C を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 24 時間置いた。混合物を Celite (登録商標) でろ過し、エタノールで洗浄し、ろ液を減圧下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (n - ヘキサン中の 20 % EtOAc) で精製して 9 を黄色固体 (79 %) として得た：mp 69 ~ 72。

20

【化 6 4】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42 (t, 3H, *J* = 6.94 Hz), 3.96 (s, 3H), 4.41 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 6.72 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.07 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.25 (m, 2H), 9.18 (br s, 1H). ESI-MS *m/z* 220 [M+H]⁺, ES-MS/MS of [M+H]⁺ 192, 176, 174 (100), 176, 148. 元素分析 (C₁₂H₁₃NO₃) C, H, N.

【0143】

エチル 1 - (シアノメチル) - 7 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (10)。脱水 N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (15.0 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油中の 60 % 分散液、509.6 mg、21.23 ミリモル) とエチル 7 - メトキシインドール - 2 - カルボキシレート 9 (3.1 g、14.15 ミリモル) の混合物を室温で 30 分間攪拌し、これに脱水 DMF (2.0 mL) 中のプロモアセトニトリル (2.0 mL、28.3 ミリモル) を加えた。次いで反応混合物を 60 ~ 65 °C で 30 分間保持し、室温でさらに 6 時間攪拌して終夜放置し、氷を用いて分解させた。分離した固体をろ過し、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 33 % n - ヘキサン) で精製して 10 (30 % 収率) を白色固体として得た：mp (エタノール) 99 ~ 101。

30

【化 6 5】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (t, 3H *J* = 7.2 Hz), 3.99 (s, 3H), 4.40 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 5.96 (s, 2H), 6.80 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.10 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.33 (s, 1H). GC-MS *m/z* 258 (100) [M]⁺, 232, 213, 201, 187, 172, 144, 130, 114, 89. 元素分析 (C₁₄H₁₄N₂O₃) C, H, N.

40

【0144】

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メトキシピラジノ [1, 2 - a] インドール (11)。脱水ジエチルエーテル (Et₂O) (20.0 mL) 中の 10 (0.50 g、1.93 ミリモル) の懸濁液を、十分攪拌されている脱水 Et₂O (10.0 mL) 中のリチウムアルミニウムヒドリド (LiAlH₄) (293.4 mg、7.72 ミリモル) スラ

50

リーに徐々に加えた。混合物を8時間還流させた。反応混合物を氷水浴に注加し、1 N NaOH (10.0 mL)を加えた。水相をEtOAc (3 × 30 mL)で抽出し、集めた有機層を脱水し蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィーにかけて(クロロホルム中の10%メタノール)、11を黄色固体(40%収率)として得た：mp 120 ~ 122

【化66】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.14 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.97 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.14 (s, 1H), 4.47 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 4.17 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.26 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz); ES-MS m/z 405 $[\text{2M}+\text{H}]^+$, 203 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. 元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$) C, H, N.

10

【0145】

エチル1-(シアノメチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(13)。脱水DMF (4.6 mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液、190.0 mg、7.94ミリモル)とエチルインドール-2-カルボキシレート12 (1.0 g、5.29ミリモル)の混合物を室温で30分間攪拌し、これに脱水DMF (1.0 mL)中のプロモアセトニトリル(0.74 mL、10.60ミリモル)を加えた。次いで反応混合物を65で30分間保持し、室温でさらに6時間攪拌し、終夜放置して氷を用いて分解させた。分離した固体をエタノールから再結晶化させて13 (90%収率)を白色固体として得た：mp (エタノール) 83 ~ 84。

20

【化67】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (t, 3H; $J = 7.3$ Hz), 4.41 (q, 2H; $J = 14.2, 7.2$ Hz), 5.60 (s, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.71 (d, 1H; $J = 7.9$ Hz); GC-MS m/z 228 $[\text{M}]^+$ (100), 199, 182, 154, 128, 115, 101, 89, 77. 元素分析 ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$) C, H, N.

【0146】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジノ(2H)-1-オン[1, 2-a]インドール(14)。脱水メタノール(8.0 mL)中の13 (200.0 mg、0.87ミリモル)のアルゴン雰囲気下での暖かい溶液(60)に、新規に調製したホウ化コバルト(450.0、3.50ミリモル)を攪拌しながら加えた。水素化ホウ素ナトリウム(166.0 mg、4.38ミリモル)を注意深く滴下し、混合物を3時間還流させた。混合物を冷却し、減圧下で溶媒を除去し、次いで水を加え、混合物をEtOAc (3 × 25 mL)で抽出した。有機層を脱水して蒸発させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム中の10%メタノール)で精製して14 (68%収率)を白色固体として得た：mp (メタノール) 261 ~ 265 (分解)。

30

【化68】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.82 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 6.65 (br s, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.72 (d, 1H; $J = 8.0$ Hz); APCI-MS m/z 187 $[\text{M}+\text{H}]^+$; APCI-MS/MS of $[\text{M}+\text{H}]^+$ 159 (100), 144. 元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$) C, H, N.

40

【0147】

N-[1-(4-ブロモ)ブチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジノ(2H)-1-オン[1, 2-a]インドール(15)。脱水DMF (1.0 mL)中の14 (130.0 mg、0.69)の懸濁液に、鉱油中に60%の水素化ナトリウム(20.0 mg、0.83ミリモル)を加えた。アルゴン雰囲気下、60で1時間攪拌後、脱水DMF (0.50 mL)中の1, 4-ジブロモブタン(0.41 mL、3.47ミリモル)の溶液を滴下した。混合物をアルゴン雰囲気下、110で3時間還流させた。次いで溶媒

50

を減圧下で蒸発させ、残留物を水に再懸濁してジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。一緒にした有機層を脱水して蒸発させ、残留物をクロマトグラフィーにかけて (n-ヘキサン中の30% EtOAc)、15を黄色固体 (41%収率) として得た: mp (EtOAc) 101 ~ 102。

【化69】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.85 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 3.81 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.70 (d, 1H; *J* = 8.0 Hz); APCI-MS *m/z* 321 [M+H]⁺, 241, 227, 199 (100), 187, 159, 144, 117. 元素分析 (C₁₅H₁₇BrN₂O) C, H, N.

10

【0148】

3, 4-ジヒドロ-2-[4-(3, 4-ジヒドロ-6-メトキシピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ブチル]ピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン(1b)。脱水アセトニトリル(5.0 mL)中の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシピラジノ[1, 2-a]インドール11(30.0 mg、0.15ミリモル)とK₂CO₃(71.6 mg、0.52モル)の懸濁液に、プロモ誘導体15(47.7 mg、0.15ミリモル)と触媒量のヨウ化ナトリウム(NaI)を加え、得られた混合物を18時間加熱還流させた。次いで混合物をろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させて乾燥した。残留物を水(10.0 mL)に懸濁し、Et₂O(2 × 25 mL)で抽出した。一緒にしたエーテル抽出物を減圧下で蒸発させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム中の5%メタノール)で精製して1bを黄色油状物(62%収率)として得た。

20

【化70】

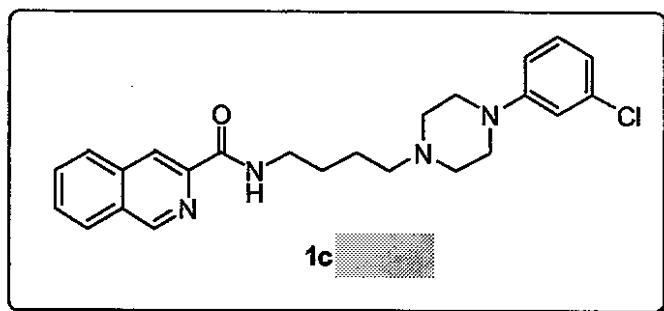
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.69 (m, 4H), 2.58 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.88 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 3.77 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.24 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz), 4.45 (t, 2H, *J* = 5.6 Hz), 6.10 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.93 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.13 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz); ES-MS *m/z* 907 [2M+Na]⁺, 884 [2M+H]⁺, 443 (100) [M+H]⁺; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 24.3, 25.3, 29.6, 40.2, 45.5, 45.9, 46.1, 51.2, 51.7, 55.3, 57.2, 97.1, 101.8, 106.0, 109.5, 112.9, 120.6, 122.6, 124.3, 125.9, 127.5, 129.4, 130.3, 134.5, 136.3, 147.7, 159.9. 元素分析 (C₂₇H₃₀N₄O₂) C, H, N.

30

【0149】

N-[4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブチル]イソキノリン-3-カルボキサミド(化合物1-3/1c)

【化71】



40

N-[1-(4-ヒドロキシ)ブチル]イソキノリン-3-カルボキサミド(5b)。

50

3 - イソキノリンカルボン酸 4 b (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 5 7 ミリモル) から出発して、標記化合物を、5 a を得るために説明した手順に従って調製した。誘導体 5 b を白色固体 (9 6 % 収率) として得た : m p (メタノール) 1 2 6 ~ 1 2 7 。

【化 7 2】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ

1.74 (m, 4H), 3.57 (q, 2H; $J = 6.3$ Hz), 3.73 (t, 2H; $J = 5.9$ Hz), 7.40 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.39 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.14 (s, 1H); ES-MS m/z 510 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 267 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ES-MS/MS of $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227, 174. 元素分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$) C, H, N.

10

【 0 1 5 0 】

N - [1 - (4 - ブロモ) ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド (6 b) 。脱水アセトニトリル (1 0 . 0 m L) 中の 5 b (1 4 0 . 0 m g 、 0 . 5 7 ミリモル) の溶液に、トリフェニルホスフィン (2 2 5 . 0 m g 、 0 . 8 6 ミリモル) と四臭化炭素 (2 8 5 . 0 m g 、 0 . 8 6 ミリモル) を室温で激しく攪拌しながら加えた。2 時間後、混合物を 1 5 % NaOH でクエンチし、EtOAc (3 x 1 0 m L) で抽出した。有機層を脱水し蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにかけて (EtOAc 中の 3 0 % n - ヘキサン) 、 1 3 0 . 0 m g の 6 b (7 5 % 収率) を黄色固体として得た : m p (EtOAc) 7 2 ~ 7 3 。

20

【化 7 3】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 2.06 (m, 4H), 3.48 (m,

4H), 7.66 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 8.36 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.08 (s, 1H); ES-MS m/z 329 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 308 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. 元素分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$) C, H, N.

【 0 1 5 1 】

N - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド (1 c) 。脱水アセトニトリル (2 0 . 0 m L) 中のアルゴン雰囲気下での 6 b (1 9 0 . 0 m g 、 0 . 6 2 ミリモル) の攪拌溶液に、1 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩 (1 4 4 . 0 m g 、 0 . 6 2 ミリモル) とトリエチルアミン (1 4 1 . 0 μL 、 1 . 0 ミリモル) を加え、溶液を攪拌下で終夜還流させた。減圧下で溶媒を除去して水を加え、混合物をジクロロメタン (3 x 1 0 m L) で抽出した。有機層を脱水して濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーにかけて (クロロホルム中の 1 0 % メタノール) 、 1 3 0 . 0 m g の 1 c (5 0 % 収率) を白色固体として得た : m p (メタノール) 1 5 6 ~ 1 5 7 。

30

【化 7 4】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.65 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 2.60

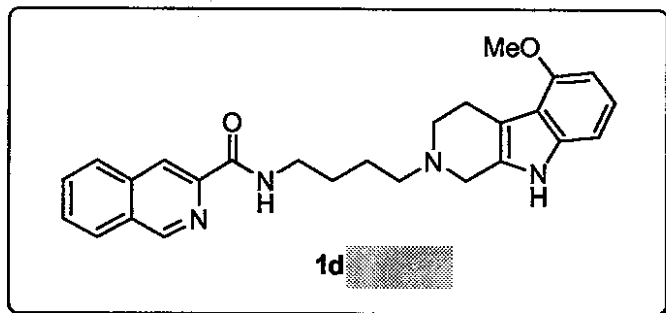
(t, 4H, $J = 4.9$ Hz), 3.21 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz), 3.57 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz), 6.78 (m, 2H), 6.86 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.14 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.72 (m, 2H), 8.00 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), 8.33 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.14 (s, 1H); ES-MS m/z 445 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ES-MS/MS of $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251, 227 (100); $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 24.4, 27.8, 29.8, 39.5, 48.7, 53.1, 58.2, 114.0, 115.9, 119.4, 120.4, 127.8, 128.3, 128.9, 129.8, 130.2, 131.2, 135.1, 136.2, 144.0, 151.2, 152.5, 165.0. 元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}$) C, H, N.

40

【 0 1 5 2 】

N - [4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - - カルボリン - 2 - イル) ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 4 / 1 d)

【化 7 5】



10

4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド (1 7) 。 N - クロロスクシンイミド (2 . 7 2 g 、 2 0 . 4 1 ミリモル) をテトラヒドロフラン (1 0 0 . 0 m L) 中のトリフェニルホスフィン (5 . 3 5 g 、 2 0 . 4 1 ミリモル) の溶液に分割して加え、室温で 3 0 分間攪拌した。その懸濁液に D M F (1 . 5 4 m L 、 4 0 . 8 ミリモル) を加え、混合物を 1 時間加熱還流させた。次いで 4 - メトキシ - 1 H - インドール 1 6 (1 . 0 g 、 6 . 8 0 ミリモル) を加え、混合物を 1 時間加熱還流させた。冷却後、テトラヒドロフランを蒸発させて水 (8 0 . 0 m L) を加え、混合物を 1 時間加熱還流させ、次いで 1 0 % N a O H でアルカリ性にした。水相を E t O A c (3 × 5 0 m L) で抽出した後、集めた有機層を脱水し蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c 中の 5 0 % n - ヘキサン) で精製して 1 7 を橙色固体として定量的収率で得た : m p (E t O A c) 1 5 4 ~ 1 5 6 。

20

【化 7 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.00 (s, 3H), 6.72 (m, 1H), 7.07 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 9.05 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H); FAB-MS m/z 175 (100) $[\text{M}]^+$, 160, 144, 129, 116, 104, 89, 77. 元素分析 ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$) C, H, N.

30

【 0 1 5 3】

4 - メトキシ - 3 - (2 - ニトロビニル) - 1 H - インドール (1 8) 。 酢酸アンモニウム (1 6 8 . 0 m g 、 2 . 1 9 ミリモル) をニトロメタン (1 2 . 0 m L) 中の 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド 1 7 (1 . 2 0 g 、 7 . 2 7 ミリモル) に加え、混合物を激しく攪拌しながら 1 時間加熱還流させた。得られた溶液を減圧下で濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c 中の 5 0 % n - ヘキサン) で精製して 0 . 9 5 g の 1 8 を鮮明な黄色固体 (6 4 % 収率) として得た : m p (E t O A c) 1 7 9 ~ 1 8 1 分解。

【化 7 7】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.95 (s, 3H), 6.73 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.13 (m, 2H), 8.08 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 8.24 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz), 12.20 (br s, 1H). 元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$) C, H, N.

40

【 0 1 5 4】

4 - メトキシトリプタミン (1 9) 。 脱水テトラヒドロフラン (4 0 . 0 m L) 中の 1 8 (0 . 9 0 g 、 4 . 3 3 ミリモル) の溶液を、脱水テトラヒドロフラン (1 7 . 0 m L) 中の LiAlH_4 (1 . 7 3 g 、 4 5 . 2 2 ミリモル) の懸濁液に滴下し、攪拌しながら 1 時間還流加熱させた。氷浴中で冷却しながらメタノールを注意深く加えて、過剰の LiAlH_4 をクエンチさせた。次いで水と固形状 (s . s .) 酒石酸ナトリウム - カリウ

50

ムを加え、混合物をジクロロメタン - メタノール (95 : 5 容積 / 容積) 溶液で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CHCl_3 - MeOH - NH_4OH 20 : 5 : 1 容積 / 容積) で精製して 0.60 g の 19 を白色固体 (77 % 収率) として得た: mp (メタノール) 139 ~ 140。

【化 78】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.00 (br s, 2H), 3.00 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.46 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.80 (s, 1H), 6.92 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.06 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.85 (br s, 1H). 元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$) C, H, N.

10

【0155】

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - - カルボリン (20)。4 - メトキシトリプタミン 19 (375.0 mg、1.97 ミリモル) を標準的手法で対応する塩酸塩に予め転換させた。水 (50.0 mL) 中の 4 - メトキシトリプタミン塩酸塩 (445.0 mg、1.97 ミリモル) の溶液に、グリオキシル酸一水和物 (181.2 mg、1.97 ミリモル) を加え、混合物を還流下で 1 時間攪拌した。室温で冷却させた後、20 % NaOH 溶液を加え、混合物を EtOAc (3 x 30 mL) で抽出し、有機層を脱水し蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィーにかけて (CHCl_3 - MeOH - NH_4OH 20 : 5 : 0.5 容積 / 容積)、20 を非晶質固体 (63 % 収率) として得た。

20

【化 79】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.67 (br s, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.47 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.01 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.75 (br s, 1H). 元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$) C, H, N.

【0156】

N - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - - カルボリン - 2 - イル) ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド (1d)。脱水アセトニトリル (10.0 mL) 中の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - - カルボリン 20 (94.0 mg、0.55 ミリモル) と K_2CO_3 (218.6 mg、1.57 モル) の懸濁液に、プロモ誘導体 6b (137.0 mg、0.45 ミリモル) と触媒量の NaI を加え、得られた混合物を 18 時間加熱還流させた。次いで混合物をろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させて乾燥した。残留物を水 (10.0 mL) に懸濁し、 Et_2O (2 x 25 mL) とジクロロメタン (1 x 25 mL) で抽出した。一緒にした有機層を減圧下で蒸発させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム中の 0.5 % メタノール) で精製して 1d を黄色油状物 (30 % 収率) として得た。

30

【化 80】

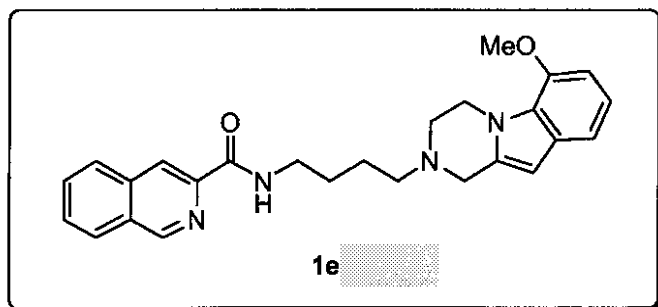
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.74 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.44 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.92 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.39 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.07 (s, 1H); ES-MS m/z 429 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 256, 227. 元素分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$) C, H, N.

40

【0157】

N - [4 - (3, 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 (1H) - イル) ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 5 / 1e)

【化 8 1】



10

N - [4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 (1 H) - イル) ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド (1 e) 。プロモ誘導体 6 b (98 . 0 m g 、 0 . 32 ミリモル) とアミノ - 誘導体 11 (0 . 32 ミリモル) を用いて、標記化合物を、1 b を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1 e を無色油状物 (55 % 収率) として得た。

【化 8 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.75 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.89 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.57 (q, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.79 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.49 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 6.12 (s, 1H), 6.53 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.93 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.70 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.39 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.05 (s, 1H); ES-MS m/z 879 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 451 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 429 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. 元素分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$) C, H, N.

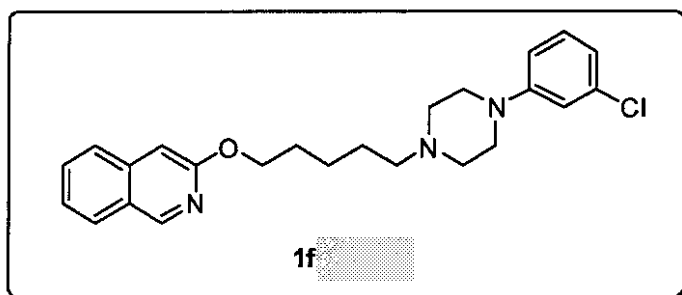
20

【 0 1 5 8 】

3 - [5 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ペンチルオキシ] イソキノリン (化合物 1 - 6 / 1 f)

【化 8 3】

30



40

3 - (5 - プロモペンチルオキシ) イソキノリン (22) 。脱水 DMF (5 . 0 m L) 中のイソキノリン - 3 - オル 21 (200 . 0 m g 、 1 . 37 ミリモル) の溶液に、1 , 5 - ジプロモペンタン (204 . 0 μ L 、 1 . 50 ミリモル) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。次いで炭酸セシウム (538 . 0 m g 、 1 . 64 ミリモル) を加え、混合物を 65 で 12 時間加熱した。室温で冷却した後、メチル - t e r t - ブチル - エーテル (M T B E) (20 . 0 m L) と水 (15 . 0 m L) を加え、混合物を M T B E (3 \times 25 m L) で抽出した。集めた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにかけて (ジクロロメタン) 、 197 . 0 m g の純粋な 22 を黄色油状物 (49 % 収率) として得た。

【化 8 4】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.64 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 3.43 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 4.34 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 6.97 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.54 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.92 (s, 1H); ES-MS m/z 296 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 146. 元素分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}$) C, H, N.

【0159】

3 - [5 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ペンチルオキシ] イソキノリン (1 f) 。脱水アセトニトリル (30 . 0 mL) 中の 22 (430 . 0 mg 、 1 . 46 ミリモル) のアルゴン雰囲気下での攪拌溶液に、1 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩 (338 . 7 mg 、 1 . 46 ミリモル) とトリエチルアミン (329 . 0 μL 、 2 . 36 ミリモル) を加え、攪拌しながら溶液を 4 時間還流させた。減圧下で溶媒を除去して水を加え、混合物をジクロロメタン (3 \times 10 mL) で抽出した。有機層を脱水して濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーにかけて (EtOAc 中の 50 % n - ヘキサン) 、 320 . 0 mg の 1 f (78 . 2 % 収率) を白色固体として得た : mp (EtOAc) 88 ~ 89 。

【化 8 5】

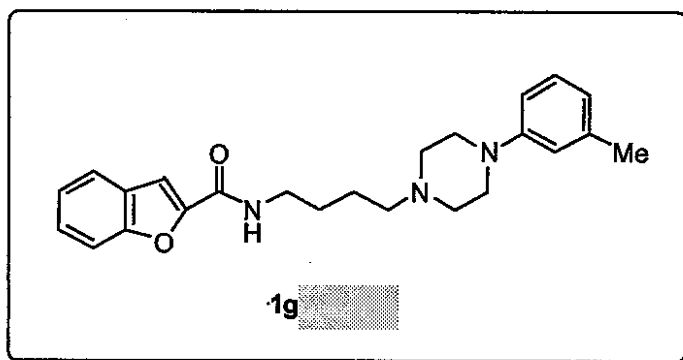
 ^1H NMR

(CDCl_3) δ 1.52-1.76 (m, 4H), 1.88 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.42 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.57 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 4.35 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 6.73-6.85 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.13 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (dd, 1H, $J = 8.3, 6.4$ Hz), 7.54 (dd, 1H, $J = 7.9, 6.4$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.93 (s, 1H); ES-MS m/z 410 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 265. 元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}$) C, H, N.

【0160】

N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 7 / 1 g)

【化 8 6】



N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド (1 g) 。脱水アセトニトリル (30 . 0 mL) 中のアルゴン雰囲気下での 6 a (0 . 62 g 、 2 . 09 ミリモル) の攪拌溶液に、1 - (m - トリル) ピペラジンジヒドロクロリド (0 . 52 g 、 2 . 09 ミリモル) とトリエチルアミン (0 . 62 mL 、 4 . 60 ミリモル) を加え、溶液を攪拌下で終夜還流させた。減圧下で溶媒を除去して水を加え、混合物をジクロロメタン (3 \times 30 mL) で抽出した。有機層を脱水し

て濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーにかけて（クロロホルム中の 6 % メタノール）、0.42 g の 1 g（52 % 収率）を白色固体として得た：mp 119 ~ 120。

【化 8 7】

¹H NMR

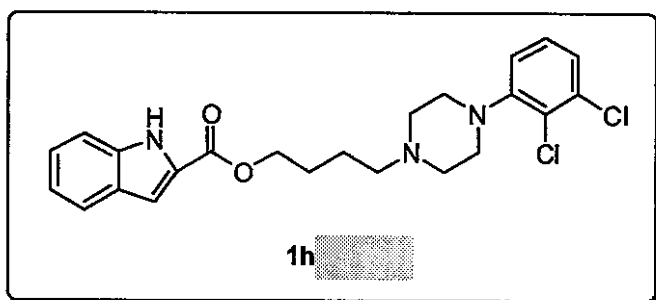
(CDCl₃) δ 1.70 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.46 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.62 (t, 4H, *J* = 4.9 Hz), 3.23 (t, 4H, *J* = 4.9 Hz), 3.52 (q, 2H, *J* = 6.1 Hz), 6.70 (m, 3H), 7.00 (br s, 1H), 7.13 (t, 1H, *J* = 4.4 Hz), 7.18-7.48 (m, 4H), 7.66 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz); ES-MS *m/z* 805 (100) [2M+Na]⁺, 414 [M+Na]⁺, 392 [M+H]⁺; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 22.0, 24.5, 27.7, 39.4, 49.3, 53.5, 58.1, 110.5, 111.9, 113.4, 117.1, 120.9, 122.9, 123.9, 127.0, 127.9, 129.2, 139.0, 149.2, 151.5, 154.9, 159.1. 元素分析 (C₂₄H₂₉N₃O₂) C, H, N.

10

【0161】

4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (化合物 1 - 8 / 1 h)

【化 8 8】



20

4 - ヒドロキシブチル 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (5 c)。脱水ジクロロメタン (20 . 0 mL) 中のブタン - 1 , 4 - ジオール (0 . 46 mL、5 . 21 ミリモル)、ジメチルアミノピリジン (DMA P) (68 . 41 mg、0 . 56 ミリモル) 及び 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 4 c (1 . 0 g、6 . 20 ミリモル) の溶液に、脱水ジクロロメタン (10 . 0 mL) 中の DCC (1 . 4 g、6 . 76 ミリモル) の溶液を 0 で 45 分間かけて滴下した。得られた懸濁液を 0 でさらに 1 時間攪拌し、冷却浴を取り外して混合物をさらに 12 時間攪拌した。混合物を Celite (登録商標) でろ過し、減圧下で蒸発させて乾燥した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム中の 7 . 5 % メタノール) で精製して 5 c を白色非晶質固体 (45 % 収率) として得た。

30

【化 8 9】

¹H NMR (CDCl₃) δ

40

1.81 (m, 4H), 2.08 (br s, 1H), 3.73 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 4.39 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 7.14 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.27 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 9.39 (br s, 1H); ES-MS *m/z* 232 (100) [M-H]⁻ 160, 116. 元素分析 (C₁₃H₁₅NO₃) C, H, N.

【0162】

4 - プロモブチル 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (6 c)。5 c (0 . 45 g、1 . 93 ミリモル) から出発して、6 a を得るために説明した手順に従って標記化合物を調製した。化合物 6 c を白色固体 (91 % 収率) として得た：mp (酢酸エチル) 85 ~ 85。

50

【化 9 0】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.93 (m, 4H), 3.44 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 4.37 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 7.15 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.30 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 9.81 (br s, 1H). 元素分析 ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$) C, H, N.

【0 1 6 3】

4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (1 h) 。脱水アセトニトリル (2 0 . 0 m L) 中の 6 c (2 2 0 . 0 m g 、 0 . 7 4 ミリモル) のアルゴン雰囲気下での攪拌溶液に、1 - (2 , 3 - ジクロロ) ピペラジン塩酸塩 (1 9 8 . 0 m g 、 0 . 7 4 ミリモル) とトリエチルアミン (1 6 7 . 0 μL 、 1 . 2 0 ミリモル) を加え、溶液を攪拌下で終夜還流させた。減圧下で溶媒を除去して水を加え、混合物をジクロロメタン (3 \times 3 0 m L) で抽出した。有機層を脱水して濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーにかけて (クロロホルム中の 5 % メタノール) 、1 h (6 0 % 収率) を白色固体として得た : m p (メタノール) 1 3 6 ~ 1 3 7 。

10

【化 9 1】

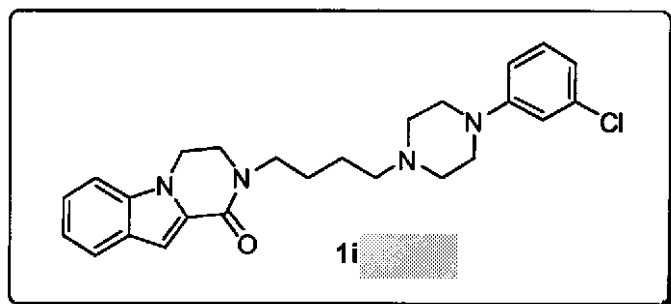
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.79 (m, 4H), 2.50 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 2.66 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 4.40 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 6.93 (m, 1H), 7.08-7.35 (m, 5H), 7.43 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 9.16 (br s, 1H); ES-MS m/z 468 [$\text{H}+\text{Na}$] $^+$, 446 (100) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. 元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$) C, H, N.

20

【0 1 6 4】

2 - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン (化合物 1 - 9 / 1 i)

【化 9 2】



30

2 - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン (1 i) 。1 5 (4 1 0 . 0 m g 、 1 . 2 8 ミリモル) から出発して、標記化合物を、1 c を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1 i を白色固体 (6 8 % 収率) として得た : m p (E t O A c) 1 8 0 ~ 1 8 1 。

40

【化 9 3】

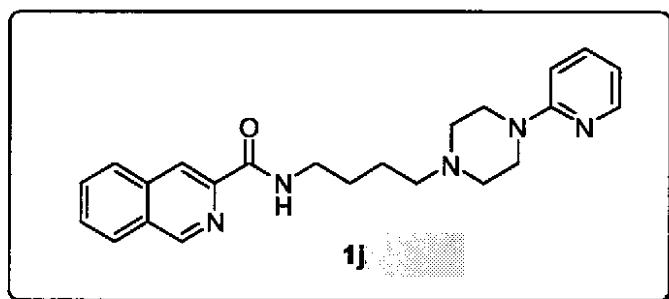
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.64 (m, 4H), 2.43 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.56 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz), 3.17 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz), 3.62 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.75 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 4.22 (m, 3H), 6.76 (m, 3H), 6.84 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.14 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz); ES-MS m/z 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24.0, 25.5, 40.2, 46.0, 46.2, 48.5, 53.0, 58.0, 106.0, 109.4, 113.7, 115.6, 119.1, 120.6, 122.6, 124.3, 127.5, 129.4, 129.9, 134.9, 136.3, 152.3, 159.8.
元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}$) C, H, N.

10

【0 1 6 5】

N - [4 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 1 0 / 1 j)

【化 9 4】



20

N - [4 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド (1 j)。脱水アセトニトリル (2 0 . 0 m L) 中のアルゴン雰囲気下での 6 b (1 9 0 . 0 m g 、 0 . 6 2 ミリモル) の攪拌溶液に、1 - (2 - ピリジン - 2 - イル) ピペラジン塩酸塩 (1 0 1 . 0 m g 、 0 . 6 2 ミリモル) とトリエチルアミン (1 4 1 . 0 μ L 、 1 . 0 ミリモル) を加え、溶液を攪拌下で終夜還流させた。溶媒を除去し、粗生成物をクロマトグラフィーにかけて (クロロホルム中の 1 0 % メタノール) 、2 2 5 . 0 m g の 1 j (9 3 . 4 % 収率) を白色固体として得た : m p (メタノール) 1 0 8 ~ 1 0 9 。

30

【化 9 5】

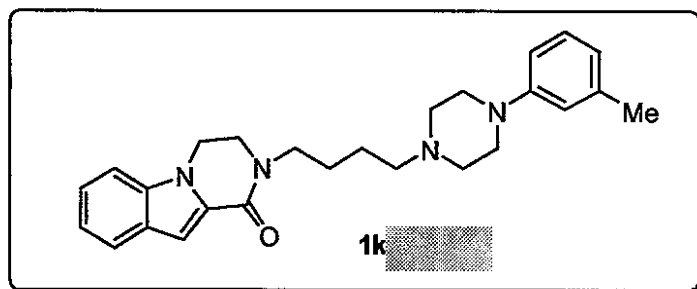
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.62 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 3.52 (m, 6H), 6.54 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.91 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 8.11 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz), 8.32 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.06 (s, 1H); ES-MS m/z 412 (100) $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 390 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 242. 元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$) C, H, N.

40

【0 1 6 6】

2 - [4 - (4 - m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン (化合物 1 - 1 1 / 1 k)

【化 9 6】



10

2 - [4 - (4 - m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 3 , 4 - ジヒドロピ
ラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン (1 k) 。 15 (127 . 0 mg 、
0 . 40 ミリモル) と 1 - (m - トリル) ピペラジンジヒドロクロリド (0 . 40 ミリモ
ル) から出発して、標記化合物を、1 g を得るために説明した手順に従って調製した。生
成物 1 k を白色固体 (40 . 0 % 収率) として得た : m p (メタノール) 155 ~ 156

【化 9 7】

20

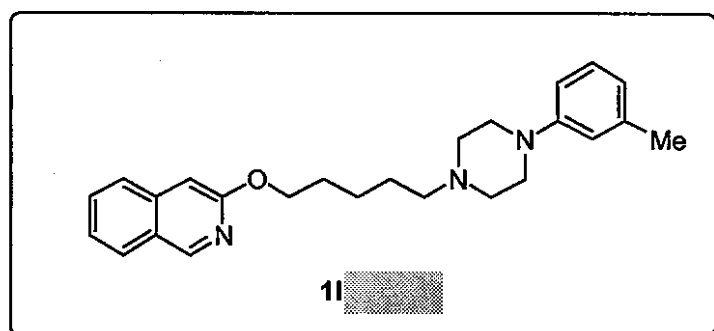
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.68 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.49 (m, 2H),
2.60 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz), 3.18 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz), 3.66 (m, 2H), 3.78 (t, 2H, $J = 3.0$ Hz),
4.25 (m, 2H), 6.70 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); ES-
MS m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 元素分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$) C, H, N.

【 0 1 6 7】

3 - [5 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ペンチルオキシ] イソキノリン (化合物 1 - 12 / 11)

【化 9 8】

30



40

3 - [5 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ペンチルオキシ] イソキノリン (11) 。 22 (101 . 0 mg 、 0 . 34 ミリモル) と 1 - (m - トリル) ピペラジンジ
ヒドロクロリド (0 . 34 ミリモル) から出発して、標記化合物を、1 f を得るために説
明した手順に従って調製した。生成物 1 l を白色固体 (65 . 0 % 収率) として得た : m
p (メタノール) 94 ~ 95 。

【化 9 9】

 ^1H NMR (CDCl_3) δ

1.72 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.42 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.60 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 4.34 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 6.70 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.13 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.93 (s, 1H).

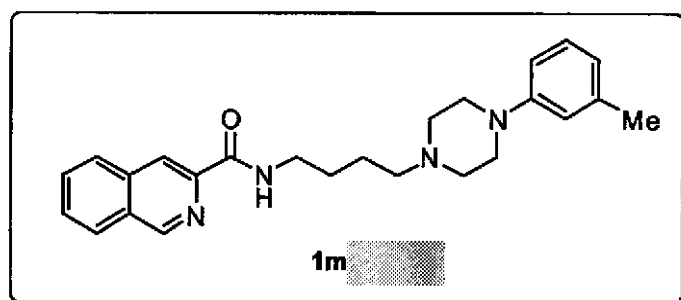
元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$) C, H, N.

【0 1 6 8】

N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 1 3 / 1 m)

10

【化 1 0 0】



20

N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド (1 m)。6 b (1 . 0 g、3 . 2 6 ミリモル) と 1 - (m - トリル) ピペラジンジヒドロクロリド (3 . 2 6 ミリモル) から出発して、標記化合物を、1 g を得るために説明した手順に従って調製した。生成物 1 m を黄色味の固体 (4 8 . 0 % 収率) として得た : mp (メタノール) 1 5 2 ~ 1 5 3 。

【化 1 0 1】

30

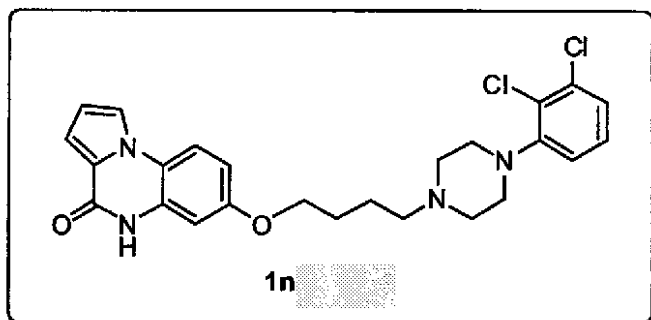
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.68 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.46 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.60 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz), 3.20 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz), 3.58 (q, 2H, $J = 6.4$ Hz), 6.70 (m, 3H), 7.14 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.72 (m, 2H), 8.00 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 8.33 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.14 (s, 1H); ES-MS m/z 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 21.3, 22.0, 27.1, 39.1, 46.2, 51.1, 55.7, 114.1, 117.5, 121.1, 121.9, 128.7, 129.0, 129.7, 130.2, 133.0, 136.5, 139.0, 143.0, 150.0, 151.7, 164.1, 170.0. 元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$) C, H, N.

【0 1 6 9】

7 - [4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブトキシ] ピロリ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (化合物 1 - 1 4 / 1 n)

40

【化 1 0 2】



10

7 - ヒドロキシピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (2 4) 。 T H F (7 0 . 0 m L) 中の 2 3 (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 3 5 ミリモル) の溶液を、 1 0 % P d - C (1 . 6 2 m g) を用いて大気圧下で 1 6 時間かけて水素添加した。ろ過により触媒を除去し、溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム中の 1 5 % メタノール) で精製して化合物 2 4 を非晶質固体として定量的収率で得た。

【化 1 0 3】

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6.57 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.98 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 11.03 (s, 1H). 元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$) C, H, N.

【 0 1 7 0】

7 - (4 - プロモプトキシ) ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (2 5) 。脱水 DMF (5 . 0 m L) 中の化合物 2 4 (5 0 . 0 m g 、 0 . 2 5 ミリモル) の溶液に、 1 , 4 - ジプロモブタン (6 4 . 0 μ L 、 0 . 2 9 ミリモル) を加え、混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。次いで炭酸セシウム (9 8 . 0 m g 、 0 . 3 0 ミリモル) を加え、混合物を 6 5 で 1 2 時間加熱した。室温で冷却させた後、メチル - t e r t - ブチルエーテル (M T B E) (1 0 . 0 m L) と水 (5 . 0 m L) を加え、混合物を M T B E (3 \times 2 5 m L) で抽出した。集めた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにかけて (E t O A c 中の 1 5 % n - ヘキサン) 、純粋な 2 5 を黄色油状物 (2 2 . 5 % 収率) として得た。

30

【化 1 0 4】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.64 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.73 (m, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz). 元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$) C, H, N.

【 0 1 7 1】

40

7 - [4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロキシ] ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (1 n) 。 2 5 (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 5 0 ミリモル) と (2 , 3 - ジクロロ) フェニルピペラジンジヒドロクロリド (0 . 5 0 ミリモル) から出発して、標記化合物を、 1 f を得るために説明した手順に従って調製した。生成物 1 n を白色非晶質固体 (8 1 . 0 % 収率) として得た。

【化 1 0 5】

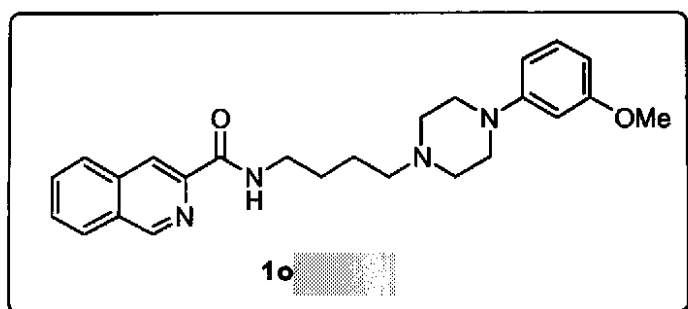
^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 1.67 (m, 4H), 2.44 (m, 6H), 2.95 (m, 4H), 3.99 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 6.77 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.92 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.04 (s, 1H), 11.03 (s, 1H). 元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$) C, H, N.

【 0 1 7 2】

N - [4 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 1 5 / 1 o)

10

【化 1 0 6】



20

N - [4 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド (1 o)。6 b (1 . 0 g、2 . 3 9 ミリモル) と (3 - メトキシ) フェニルピペラジン (4 5 8 . 9 m g、2 . 3 9 ミリモル) から出発して、標記化合物を、1 g を得るために説明した手順に従って調製した。生成物 1 o を無色油状物 (5 4 . 0 % 収率) として得た。

【化 1 0 7】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.66 (m, 4H), 2.44 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.59 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz), 3.19 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz), 3.56 (q, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.77 (s, 3H), 6.47 (m, 3H), 7.14 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.73 (m, 2H), 7.99 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), 8.32 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); ES-MS m/z 441 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$) C, H, N.

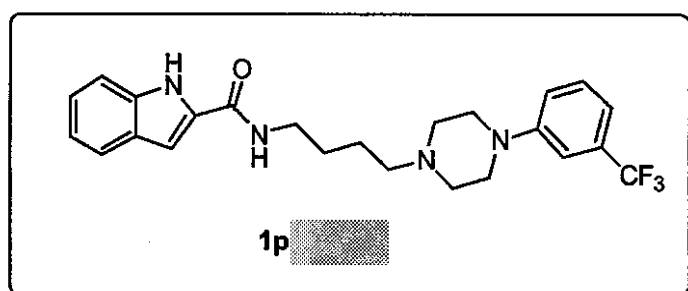
30

【 0 1 7 3】

N - [4 - [4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] インドール - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 1 6 / 1 p)

【化 1 0 8】

40



50

N - [1 - (4 - ヒドロキシ) ブチル] インドール - 2 - カルボキサミド (5 d) 。脱水ジクロロメタン (20 . 0 m L) 中の 2 - インドールカルボン酸 4 c (150 . 0 m g 、 0 . 93 ミリモル) の溶液に、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート (460 . 0 m g 、 1 . 03 ミリモル) と 1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (210 . 0 m g 、 1 . 03 ミリモル) をアルゴン雰囲気下、 0 で加え、その懸濁液を室温まで加温して 1 時間攪拌した。次いで 4 - アミノ - 1 - ブタノール (93 . 6 μ L 、 1 . 03 ミリモル) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られた懸濁液を Celite でろ過し、クロロホルムで洗浄し、ろ液を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム中の 10 % メタノール) で精製して 5 d を無色の柱状物 (93 % 収率) として得た : m p (メタノール) 108 ~ 109 。

【化 109】

10

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.67 (m, 4H), 3.52 (q, 2H, J) 11.5, 5.6) 3.72 (t, 2H, J) 5.8 Hz), 6.65 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J) 8.0 Hz), 7.29 (m, 1H), 7.39 (d, 1H, J) 7.7 Hz), 7.59 (d, 1H, J) 7.8 Hz), 9.25 (br s, 1H). 元素分析 ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$) C, H, N.

【 0174 】

N - [1 - (4 - ブロモ) ブチル] インドール - 2 - カルボキサミド (6 d) 。アセトニトリル (25 . 0 m L) 中の 5 d (170 . 0 m g 、 0 . 73 ミリモル) の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (0 . 86 g 、 3 . 22 ミリモル) と四臭化炭素 (1 . 06 g 、 3 . 22 ミリモル) を室温に加えた。2 時間後、混合物を 15 % NaOH でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を脱水し蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル中の 20 % n - ヘキサン) で精製して 6 b を無色の柱状物 (84 % 収率) として得た : m p (酢酸エチル) 133 ~ 134 。

【化 110】

20

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.96 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 7.28 (m, 5H), 7.60 (d, 1H, J) 7.6 Hz), 9.80 (br s, 1H). 元素分析 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$) C, H, N.

30

【 0175 】

N - [4 - [4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] インドール - 2 - カルボキサミド (1 p) 。 6 d (35 . 0 m g 、 0 . 12 ミリモル) と (3 - トリフルオロメチル) フェニルピペラジン (27 . 3 m g 、 0 . 12 ミリモル) から出発して、標記化合物を、1 g を得るために説明した手順に従って調製し、黄色油状物 (56 . 0 % 収率) として得た。

【化 111】

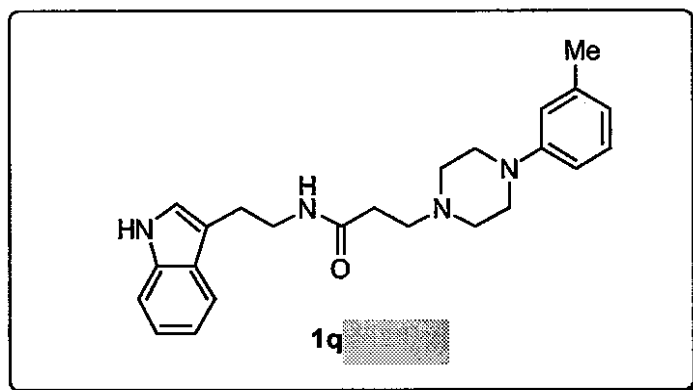
40

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.82 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.57 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.11 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 10.08 (br s, 1H); ES-MS m/z 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$) C, H, N.

【 0176 】

N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 3 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (化合物 1 - 17 / 1 q)

【化 1 1 2】



10

N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 3 - プロモプロパンアミド (27)。脱水ジクロロメタン (10 . 0 m L) 中のトリブタミン (1 . 0 g、6 . 24 ミリモル) の溶液に、3 - プロモプロパノイルクロリド (691 . 0 μ l、6 . 86 ミリモル) とトリエチルアミン (870 . 0 μ l、6 . 24 ミリモル) を加え、溶液を電子レンジに入れ、200 W で 1 分間攪拌した。次いで溶媒を蒸発させ、残留物に水を加え、EtOAc (3 \times 20 m L) で抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム中の 10 % メタノール) で精製して 27 を白色固体 (22 . 0 % 収率) として得た : mp (EtOAc) = 106 ~ 107 。

20

【化 1 1 3】

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.64 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.56 (m, 4H), 5.61 (br s, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.10 (br s, 1H); ES-MS m/z 319 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 元素分析
元素分析 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$) C, H, N.

30

【 0 1 7 7 】

N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 3 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (1 q)。脱水アセトニトリル (20 . 0 m L) 中のアルゴン雰囲気下での 27 (200 . 0 m g、0 . 68 ミリモル) の攪拌溶液に、1 - (m - トリル) ピペラジンジヒドロクロリド (0 . 68 ミリモル) とトリエチルアミン (141 . 0 μ L、1 . 0 ミリモル) を加え、溶液を攪拌しながら終夜還流させた。減圧下で溶媒を除去して水を加え、混合物をジクロロメタン (3 \times 10 m L) で抽出した。有機層を脱水して濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーにかけて (クロロホルム中の 10 % メタノール)、1 q (50 % 収率) を白色非晶質固体として得た。

【化 1 1 4】

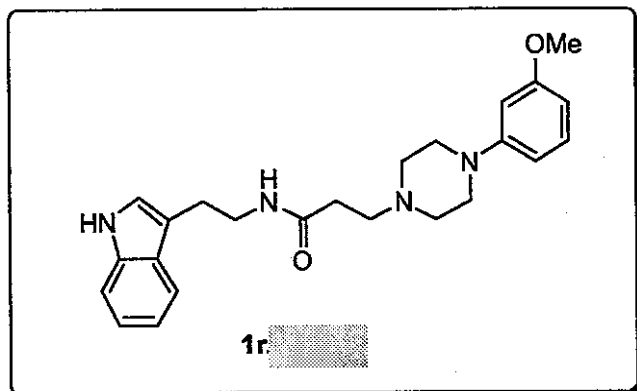
40

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.23-2.41 (m, 9H), 2.51 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 2.96 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.64 (q, 2H, J = 6.3 Hz), 6.60 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.98-7.28 (m, 5H), 7.58 (m, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H); ES-MS m/z 413 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$) C, H, N.

【 0 1 7 8 】

N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 3 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロパンアミド (化合物 1 - 18 / 1 r)

【化 1 1 5】



10

N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 3 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロパンアミド (1 r)。27 (100.0 mg、0.34 ミリモル) と (3 - メトキシ) フェニルピペラジン (0.34 ミリモル) から出発して、標記化合物を、1 q を得るために説明した手順に従って調製し、白色非晶質固体 (47.0 % 収率) を得た。

【化 1 1 6】

20

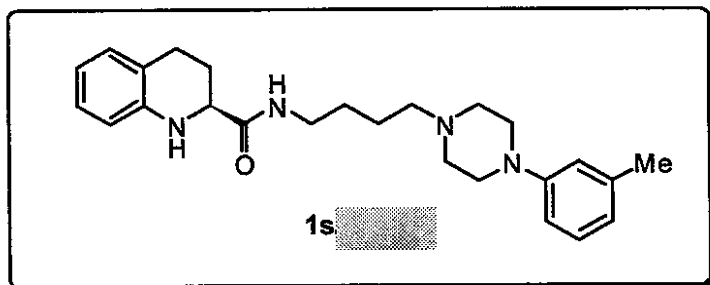
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.33 (m, 6H), 2.46 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.38 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.03-7.27 (m, 4H), 7.57 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 8.24 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H). 元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$) C, H, N.

【0 1 7 9】

(S) - (-) - N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 19 / 1 s)

【化 1 1 7】

30



40

2 - メチル (S) - (-) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボキシレート ((S) - 30)。NaHCO₃ (2 M) 水溶液中のアミノエステル (S) - 28 (160.0 mg、0.84 ミリモル) の溶液に、ベンジルクロロホーマート (158.2 mg、0.92 ミリモル) を 30 分間滴下した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次いで蒸発させた。残留物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、有機層を脱水し蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (n - ヘキサン中の 20 % アセトン) で精製して化合物 (S) - 30 を無色油状物 (80 % 収率) [$^{20}_D = -50.0^\circ$ (c = 0.94、MeOH)] として得た。

【化 1 1 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.81 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.43-2.69 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.96 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 5.24 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.81 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz); ESI-MS m/z 325 [M^+], 281, 266, 222, 190, 130, 91. 元素分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$) C, H, N.

【0 1 8 0】

(S) - (-) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボン酸 [(S) - 3 1]。メタノール及び水 (3 : 2) の中の (S) - 3 0 (218.5 mg、0.67 ミリモル) の溶液に、NaOH (27.0 mg、0.67 ミリモル) を加え、混合物を 2 時間加熱還流させた。次いで溶媒を蒸発させ、残留物に水を加え、混合物を 1 N HCl で酸性化させた。水層をクロロホルム (3 × 15 mL) で抽出し、集めた有機層を脱水し蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CHCl_3 / MeOH / CH_3COOH 9 : 1 : 0.1) で精製して (S) - 3 1 を非晶質固体として定量的収率で得た。

10

【化 1 1 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.81-1.99 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.46-2.69 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.96 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 5.24 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.81 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz); ESI-MS m/z 310 [M^+] (100), 266, 202. 元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$) C, H, N. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 50^\circ$ ($c = 0.98$, MeOH).

20

【0 1 8 1】

(S) - (-) - N - [4 - (1 - ヒドロキシ)ブチル] - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド [(S) - 3 2]。脱水ジクロロメタン (20.0 mL) 中の溶液の酸 (S) - 3 1 (980.5 mg、3.15 ミリモル) に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート (HOBt) (920.0 mg、6.80 ミリモル) と 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.40 g、6.80 ミリモル) をアルゴン雰囲気下、0 で加え、その懸濁液を室温まで加温して 1 時間攪拌した。次いで 4 - アミノ - 1 - ブタノール (0.56 mL、6.16 ミリモル) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。得られた懸濁液を Celite (登録商標) でろ過し、クロロホルム (3 × 25 mL) で洗浄し、ろ液を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム中の 10 % メタノール) で精製して (S) - 3 2 を無色油状物 (84 % 収率) として得た。

30

【化 1 2 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.17-1.40 (m, 4H), 2.03-2.32 (m, 2H), 2.50-2.74 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 4.92 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 5.12-5.27 (m, 2H), 6.43 (br s, 1H), 6.96-7.17 (m, 3H), 7.31 (m, 5H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.10$ Hz); ESI-MS m/z 405 [$\text{M} + \text{Na}^+$] (100); MS/MS (405) m/z 361, 270. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 41.9^\circ$ ($c = 1.56$, CHCl_3). 元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$) C, H, N.

40

【0 1 8 2】

(S) - (-) - N - [4 - (1 - ブロモ)ブチル] - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド [(S) - 3 3]。脱水アセトニトリル (50.0 mL) 中の (S) - 3 2 (1.0 g、2.62 ミリモル) の激しく攪拌している溶液に、トリフェニルホスフィン (0.86 g、3.22 ミリモル) と四臭化炭素 (1.06 g、3.22 ミリモル) を室温に加えた。2 時間後、混合

50

物を 15% NaOH でクエンチし、不均一混合物を酢酸エチル (EtOAc) (3 × 25 mL) で抽出した。有機層を脱水し蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにかけて (酢酸エチル中の 20% n-ヘキサン)、0.58 g (91% 収率) の (S) - 33 を黄色油状物 (33% 収率) として得た。

【化 121】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.34-

1.61 (m, 4H), 2.15-2.26 (m, 2H), 2.57-2.78 (m, 2H), 3.02-3.30 (m, 4H), 5.00 (t, 1H, $J = 6.70$ Hz), 5.14-5.30 (m, 2H), 6.07 (br s, 1H), 6.99-7.21 (m, 3H), 7.33 (m, 5H), 7.61 (d, 1H, $J = 8.02$ Hz); ESI-MS m/z 467 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -50.9^\circ$ ($c = 0.53$, CHCl_3).

10

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3$) C, H, N.

【0183】

(S) - (-) - N - [4 - [4 - (m-トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 2 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド [(S) - 34a]。脱水アセトニトリル (10.0 mL) 中の (S) - 33 (180.4 mg、0.40 ミリモル) のアルゴン雰囲気下での攪拌溶液に、1 - (m-トリル) ピペラジンジヒドロクロリド (150.9 mg、0.40 ミリモル) とトリエチルアミン (62.0 μL 、0.46 ミリモル) を加え、溶液を攪拌下で終夜還流させた。減圧下で溶媒を除去して水を加え、混合物をジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。有機層を脱水して濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーにかけて (クロロホルム中の 6% メタノール)、(S) - 34a を黄色油状物 (40% 収率) として得た。

20

【化 122】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.25-1.37 (m,

4H), 2.15-2.33 (m, 7H), 2.47-2.57 (m, 4H), 2.62-2.79 (m, 2H), 3.12-3.27 (m, 6H), 4.97 (t, 1H, $J = 6.65$ Hz), 5.16-5.31 (m, 2H), 6.12 (br s, 1H), 6.65-6.73 (m, 3H), 7.03-7.24 (m, 3H), 7.34 (m, 5H), 7.64 (d, 1H, $J = 8.10$ Hz). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.3^\circ$ ($c = 1.75$, CHCl_3).

元素分析 ($\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$) C, H, N.

30

【0184】

(S) - (-) - N - [4 - [4 - (m-トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド (1s)。メタノールと EtOAc (1:1) 中の (S) - 34a (50.0 mg、0.15 ミリモル) の溶液に、カーボン担持 (5%) の Pd 触媒をアルゴン雰囲気下で加え、その懸濁液を 60 psi で 8 時間水素添加した。次いで混合物を Celite (登録商標) でろ過し、ろ液を蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィーにかけて (クロロホルム中の 10% メタノール)、1s を無色油状物 (90% 収率) として得た。

【化 123】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.20-1.58 (m, 4H), 1.86-1.95 (m, 4H), 2.19-1.37 (m, 3H), 2.39-2.46 (m, 2H), 2.57-2.77 (m, 4H), 3.22-3.33 (m, 6H), 3.64-3.84 (m, 1H), 6.63-6.73 (m, 3H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.07-7.18 (m,); ESI-MS m/z 407 $[\text{M}]^+$ (100); MS/MS (407) m/z 300, 276, 258, 248, 231, 189, 177, 161, 132. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.1^\circ$ ($c = 1.26$, MeOH).

元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$) C, H, N.

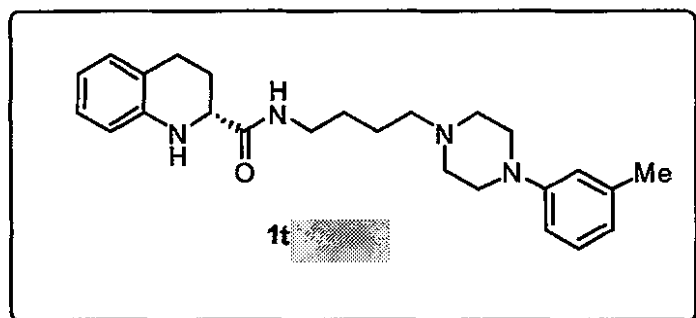
40

【0185】

(R) - (+) - N - [4 - [4 - (m-トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 20 / 1 t)

50

【化 1 2 4】



10

(R) - (+) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボン酸 [(R) - 31]。 (R) - 29 (1.30 g、7.34 ミリモル) から出発して、標記化合物を、(S) - 31 を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 (R) - 29 を無色油状物 (81% 収率) として得た。

【化 1 2 5】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.85-1.99 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.58-2.79 (m, 2H), 4.99 (t, 1H, $J = 7.74$ Hz), 5.19-5.34 (m, 2H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.78 (d, 1H, $J = 7.92$ Hz), 9.94 (br s, 1H). $[\alpha]_D^{20} + 44.6^\circ$ ($c = 0.74$, MeOH). 元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$) C, H, N

20

【0 1 8 6】

(R) - (+) - N - [4 - (1 - ヒドロキシ)ブチル] - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド [(R) - 32]。 (R) - 31 (418.2 mg、1.34 ミリモル) から出発して、標記化合物を、(S) - 32 を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 (R) - 32 を無色油状物 (72% 収率) として得た。

【化 1 2 6】

30

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21-1.40 (m, 4H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H), 2.56-2.74 (m, 2H), 2.82 (br s, 1H), 3.10-3.13 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 4.87-4.94 (m, 1H), 5.11-5.26 (m, 2H), 6.51 (br s, 1H), 6.95-7.17 (m, 3H), 7.30 (m, 5H), 7.64 (d, 1H, $J = 8.14$ Hz); ESI-MS m/z 405 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (100), 267. $[\alpha]_D^{20} + 50^\circ$ ($c = 1.94$, CHCl_3). 元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$) C, H, N.

【0 1 8 7】

40

(R) - (+) - N - [4 - (1 - ブロモ)ブチル] - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド [(R) - 33]。 (R) - 32 (368.9 mg、0.97 ミリモル) から出発して、標記化合物を、(S) - 33 を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 (R) - 33 を無色油状物 (33% 収率) として得た。

【化 1 2 7】

¹H

NMR (CDCl₃) δ 1.40-1.64 (m, 4H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.62-2.80 (m, 2H), 3.07-3.28 (m, 4H), 4.99 (t, 1H, *J* = 6.67 Hz), 5.16-5.31 (m, 2H), 6.07 (br s, 1H), 7.04-7.21 (m, 3H), 7.34 (m, 5H), 7.62 (d, 1H, *J* = 8.06 Hz); [α]_D²⁰ +50.9° (c = 0.15, CHCl₃).
 元素分析 (C₂₂H₂₅BrN₂O₃) C, H, N.

【 0 1 8 8 】

(R) - (+) - N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 2 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド [(R) - 3 4 a] 。 (R) - 3 3 (7 0 . 0 m g 、 0 . 1 6 ミリモル) と (m - トリル) ピペラジンジヒドロクロリド (3 9 m g 、 0 . 1 6 ミリモル) から出発して、標記化合物を、(S) - 3 4 a を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 (R) - 3 4 a を無色油状物 (4 0 % 収率) として得た。

10

【化 1 2 8】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.25-1.46 (m, 4H), 2.16-2.28 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.48-2.58 (m, 4H), 2.64-2.80 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 6H), 4.95-5.01 (m, 1H), 5.16-5.32 (m, 2H), 6.05 (br s, 1H), 6.66-6.73 (m, 3H), 7.04-7.21 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.63 (d, 1H, *J* = 8.11 Hz). [α]_D²⁰ = +34.3° (c = 0.19, CHCl₃). 元素分析 (C₃₃H₄₀N₄O₃) C, H, N.

20

【 0 1 8 9 】

(R) - (+) - N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド (1 t) 。 (R) - 3 4 a (5 0 . 0 m g 、 0 . 1 5 ミリモル) から出発して、標記化合物を、1 s を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1 t を無色油状物 (8 5 % 収率) として得た。

【化 1 2 9】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-

30

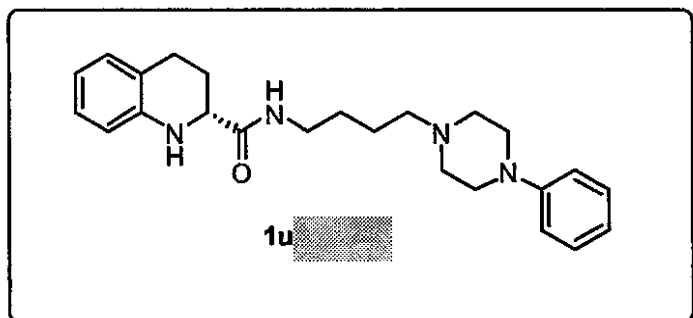
1.58 (m, 4H), 1.86-1.95 (m, 4H), 2.19-1.37 (m, 3H), 2.39-2.46 (m, 2H), 2.57-2.77 (m, 4H), 3.22-3.33 (m, 6H), 3.64-3.84 (m, 1H), 6.63-6.73 (m, 3H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.07-7.18 (m,); ESI-MS *m/z* 407 [M⁺] (100); MS/MS (407) *m/z* 300, 276, 258, 248, 231, 189, 177, 161, 132. [α]_D²⁰ = +42.1° (c = 1.26, MeOH). 元素分析 (C₂₅H₃₄N₄O) C, H, N.

【 0 1 9 0 】

(R) - (+) - N - [4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 2 1 / 1 u)

【化 1 3 0】

40



50

(R) - (+) - N - [4 - [4 - (3 - クロロ) フェニルピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 2 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド [(R) - 3 4 b] 。 (R) - 3 3 (1 4 0 . 0 m g 、 0 . 3 1 ミリモル) と (3 - クロロ) フェニルピペラジン 塩酸塩 (7 3 . 4 m g 、 0 . 3 1 ミリモル) から出発して、標記化合物を、(S) - 3 4 a を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 (R) - 3 4 b を無色油状物 (4 0 % 収率) として得た。

【化 1 3 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25-1.36 (m, 4H), 2.20-2.45 (m, 4H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.64-2.80 (m, 2H), 3.12-3.21 (m, 6H), 4.98 (t, 1H, $J = 6.65$ Hz), 5.16-5.31 (m, 2H), 6.02 (br s, 1H), 6.74-6.85 (m, 3H), 7.04-7.21 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.63 (d, 1H, $J = 7.97$ Hz); ESI-MS m/z 584 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 561 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100), 508. 元素分析 ($\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3$) C, H, N. $[\alpha]_D^{20} + 31^\circ$ ($c = 0.19$, CHCl_3). 元素分析 ($\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_3$) C, H, N.

10

【0 1 9 1】

(R) - (+) - N - [4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド (1 u) 。 (R) - 3 4 b (5 0 . 0 m g 、 0 . 1 5 ミリモル) から出発して、標記化合物を、1 s を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1 u を無色油状物 (9 2 % 収率) として得た。

20

【化 1 3 2】

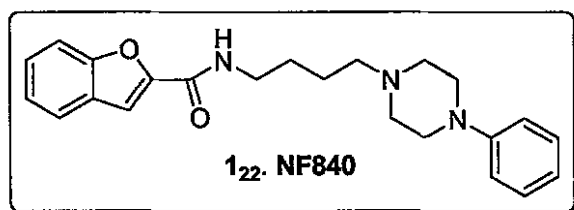
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49-1.53 (m, 4H), 1.79-1.95 (m, 2H), 2.24-2.46 (m, 2H), 2.48-2.61 (m, 5H), 2.65-2.78 (m, 1H), 3.13-3.18 (m, 4H), 3.24-3.33 (m, 2H), 3.93-4.00 (m, 1H), 6.59-6.74 (m, 2H), 6.80-7.06 (m, 5H), 7.20-7.28 (m, 2H). ESI-MS m/z 393 [M^+] (100), 132. 元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$) C, H, N. $[\alpha]_D^{20} = +41.66^\circ$ ($c = 0.24$, CHCl_3). 元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$) C, H, N.

【0 1 9 2】

N - (4 - (4 - (フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 2 2)

30

【化 1 3 3】



40

7₁ と 1 - フェニルピペラジン から出発して、標記化合物を、1₇ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₂₂ を白色固体 (7 0 % 収率) として得た : m p (メタノール) 1 4 9 ~ 1 5 0 。

【化 1 3 4】

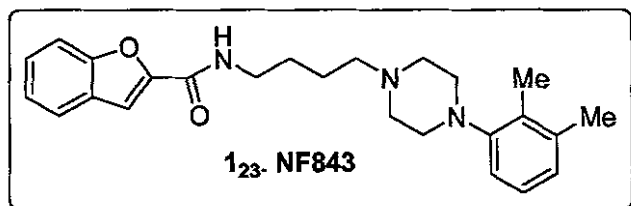
$^1\text{H NMR}$, 300MHz, (CDCl_3) δ 1.71 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.64 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 6.89 (m, 3H), 7.02 (br s, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.66 (m, 1H). ESI-MS m/z 400 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 377 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). 元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$) C, H, N

50

【 0 1 9 3 】

N - (4 - (4 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 2 3)

【 化 1 3 5 】



10

7₁ と 4 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) ピペラジン から出発して、標記化合物を、1₇ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₂₃ を白色固体 (73 % 収率) として得た : m p (メタノール) 151 ~ 152 。

【 化 1 3 6 】

¹H NMR, 200MHz,

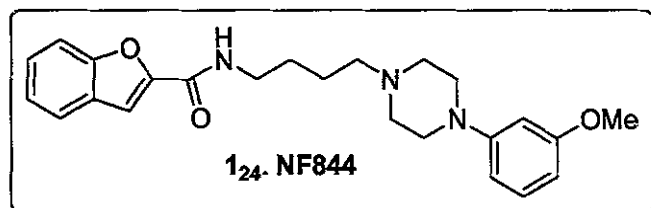
(CDCl₃) δ 1.73 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.93 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.64 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 428 [M+Na⁺], 406 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₅H₃₁N₃O₂) C, H, N.

20

【 0 1 9 4 】

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 2 4)

【 化 1 3 7 】



30

7₁ と 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン から出発して、標記化合物を、1₇ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₂₄ を白色固体 (70 % 収率) として得た : m p (メタノール) 104 ~ 105 。

【 化 1 3 8 】

¹H NMR, 200MHz,

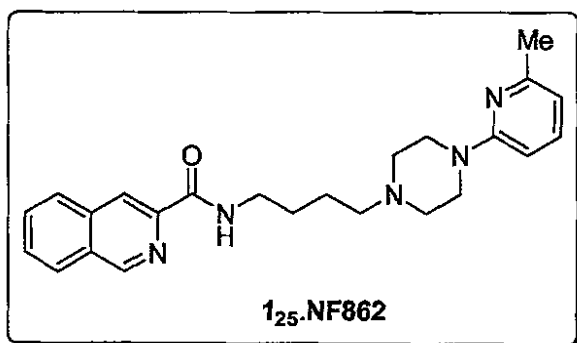
(CDCl₃) δ 1.62 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.44 (m, 3H), 7.25 (m, 5H), 7.61 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 430 [M+Na⁺], 408 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₄H₂₉N₃O₃) C, H, N.

40

【 0 1 9 5 】

化合物 1 - 2 5 の実験手順

【化 1 3 9】



10

tert - ブチル - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3₂)。シールした試験管中で、2 - プロモ - 6 - メチルピリジン (461 mg、2.68ミリモル)、Pd₂(dba)₂ (2%)、BINAP (4%) 及びナトリウム t - ブトキシド (386.4 mg、4.02ミリモル) を N - Boc - ピペラジン (500 mg、2.68ミリモル) に加え、固体を脱水トルエン (5 mL) 中に溶解させた。混合物を 70 で 90 分間攪拌し、Celite (登録商標) でろ過し、酢酸エチルで洗浄し、有機層を減圧下で蒸発させた。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 40% 酢酸エチル) で精製して 3₂ を淡黄色固体 (95% 収率) として得た : mp (メタノール) 84 ~ 85 。

20

【化 1 4 0】

¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.42 (m, 8H), 6.37 (m, 2H), 7.28 (m, 1H). ESI-MS m/z 300 [M+Na⁺], 278 [M+H⁺] (100).
元素分析 (C₁₅H₂₃N₃O₂) C, H, N.

【 0 1 9 6】

1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジントリフルオロアセテート (4₁)。氷浴で冷却ながらトリフルオロ酢酸 (4 mL) を 3₂ に加え、混合物を室温で 60 分間攪拌した。その粗生成物を濃縮し、固形物が無色になるまでジエチルエーテルで洗浄した。

30

【 0 1 9 7】

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 25)。7₂ と 4₁ から出発して、標記化合物を、1₃ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₂₅ を白色固体 (70% 収率) として得た : mp (メタノール) 124 ~ 125 。

【化 1 4 1】

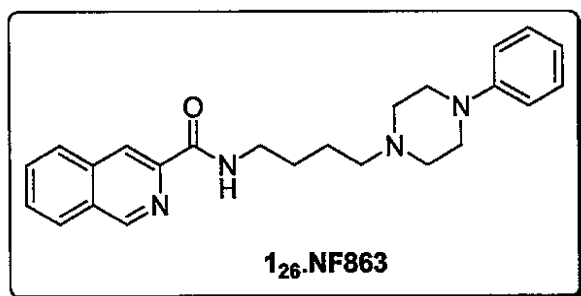
¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.71 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 3.55 (m, 6H), 6.44 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.14 (m, 1H). ESI-MS m/z 426 [M+Na⁺], 404 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₄H₂₉N₅O) C, H, N.

40

【 0 1 9 8】

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 26)

【化 1 4 2】



10

7₂ 及び 1 - フェニルピペラジンから出発して、標記化合物を、1₃を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₂₆ を白色固体 (76% 収率) として得た: m p (メタノール) 153 ~ 154。

【化 1 4 3】

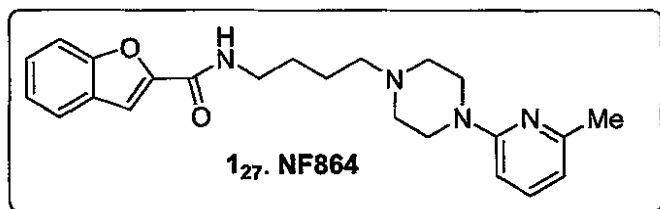
¹H NMR, 300MHz, (CDCl₃) δ 1.71 (m, 4H), 2.46 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 6.88 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 8.36 (br s, 1H), 8.61 (m, 1H), 9.14 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 411 [M+Na⁺], 389 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₄H₂₈N₄O) C, H, N.

20

【0 1 9 9】

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 27)

【化 1 4 4】



30

7₁ 及び 4₁ から出発して、標記化合物を、1₇を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₂₇ を白色固体 (75% 収率) として得た: m p (メタノール) 107 ~ 109。

【化 1 4 5】

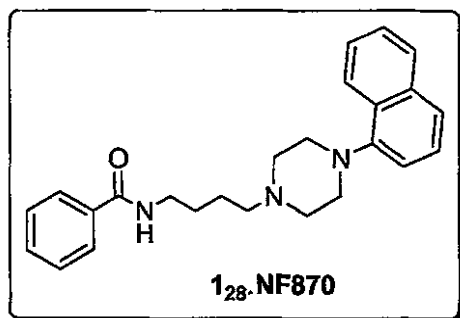
¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.70 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 3.54 (m, 6H), 6.45 (m, 2H), 7.02 (br s, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.65 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 415 [M+Na⁺], 393 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₃H₂₈N₄O₂) C, H, N.

40

【0 2 0 0】

化合物 1 - 28 の実験手順

【化 1 4 6】



10

tert - ブチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3₃)。1 - ブロモナフタレン (200 mg、0.97 ミリモル) から出発して、標記化合物を、3₂を得るために説明した手順に従って調製した。

【化 1 4 7】

¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.55 (s, 9H), 3.05 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 8.22 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 335 [M+Na⁺], 313 [M+H⁺] (100). 元素分析(C₁₉H₂₄N₂O₂) C, H, N.

20

【0 2 0 1】

1 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペラジントリフルオロアセテート (4₂)。3₃ から出発して、標記化合物を、4₁を得るために説明した手順に従って調製した。

【0 2 0 2】

N - (4 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド (化合物 1 - 28)。7₅ と 4₂ から出発して、標記化合物を、1₃を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₂₈を黄色油状物 (70% 収率) として得た。

【化 1 4 8】

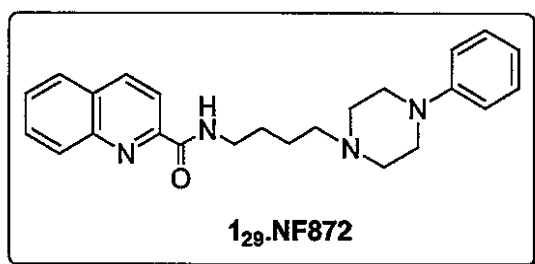
¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.68 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.43 (m, 6H), 7.78 (m, 3H), 8.18 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 410 [M+Na⁺], 388 [M+H⁺] (100). 元素分析(C₂₅H₂₉N₃O) C, H, N.

30

【0 2 0 3】

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 29)

【化 1 4 9】



40

7₂ と 1 - フェニルピペラジンから出発して、標記化合物を、1₃を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₂₉を白色固体 (70% 収率) として得た: mp (メタノール) 120 ~ 121。

50

【化 1 5 0】

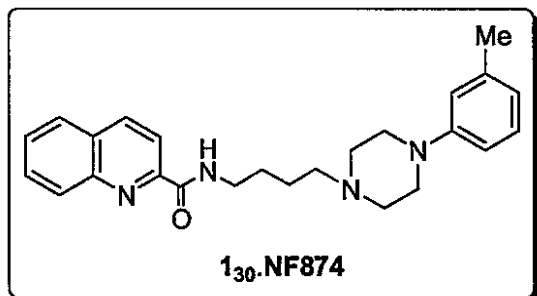
^1H NMR, 200MHz, (CDCl_3) δ 1.69 (m, 4H), 2.46 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 6.86 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.29 (m, 2H). ESI-MS m/z 411 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 389 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). 元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$) C, H, N.

【 0 2 0 4】

N - (4 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 3 0)

10

【化 1 5 1】



20

7₂ と 4 - (3 - メチルフェニル) ピペラジン から出発して、標記化合物を、1₃ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₃₀ を黄色油状物として得た。

【化 1 5 2】

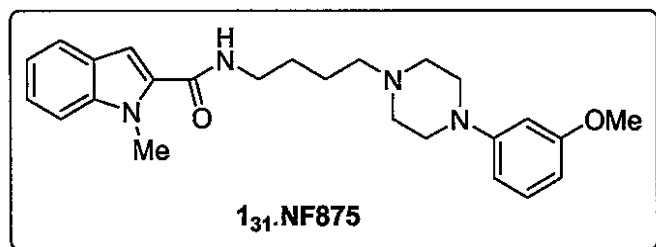
^1H NMR, 200MHz, (CDCl_3) δ 1.72 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 6.69 (m, 4H), 7.11 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.33 (m, 2H). ESI-MS m/z 403 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). 元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$) C, H, N.

30

【 0 2 0 5】

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 3 1)

【化 1 5 3】



40

7₇ と 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン から出発して、標記化合物を、1₃ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₃₁ を白色固体 (6 0 % 収率) として得た : m p (メタノール) 1 4 1 ~ 1 4 2 。

【化 1 5 4】

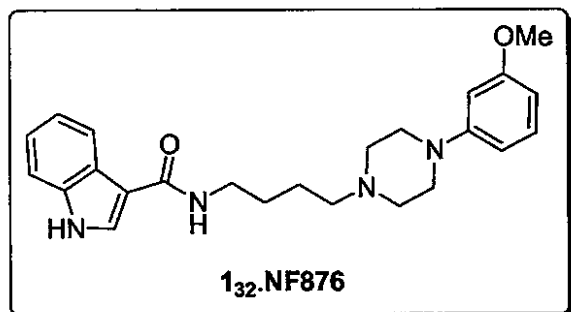
^1H NMR, 200MHz, (CDCl_3) δ 1.69 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.90 (m, 5H), 7.16(m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.60 (m, 1H). ESI-MS m/z 421 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100). 元素分析($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$) C, H, N.

【 0 2 0 6】

化合物 1 - 3 2 の実験手順

【化 1 5 5】

10



20

4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブタンニトリル。 (3 7)。アセトニトリル (1 0 . 0 m L) 中の 1 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン (3 6) (1 0 0 . 0 m g、0 . 5 2 ミリモル) の攪拌溶液に、4 - ブロモブタンニトリル (8 4 . 7 m g、0 . 5 7 ミリモル) と炭酸カリウム (1 0 7 . 6 m g、0 . 7 8 ミリモル) を室温で加えた。混合物を終夜還流加熱し、次いでろ過し蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム中の 1 0 % メタノール) で精製して 9 8 . 0 m g (7 3 % 収率) の 3 7 を黄色油状物として得た。

【化 1 5 6】

^1H NMR, 200MHz, (CDCl_3) δ 1.83 (m, 2H), 2.49 (m, 8H), 3.17 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 6.48 (m, 3H), 7.16 (m, 1H). ESI-MS m/z 282 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 260 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100). 元素分析($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$) C, H, N.

30

【 0 2 0 7】

4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブタン - 1 - アミン。 (3 8)。脱水メタノール (1 5 . 0 m L) 中の 0 での 3 7 (3 0 0 . 0 m g、1 . 1 6 ミリモル) の攪拌溶液に、塩化ニッケル (I I) 六水和物 (2 8 . 0 m g、0 . 1 2 ミリモル) と水素化ホウ素ナトリウム (3 0 7 . 2 m g、8 . 1 2 ミリモル) を加えた。混合物を室温で 9 0 分間攪拌し、次いで Celite (登録商標) でろ過し、メタノールで洗浄し、ろ液を減圧下で蒸発させた。残留物を EtOAc (3 x 3 0 m L) で抽出し、有機層を脱水して濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーにかけて (EtOAc 中の 1 5 % n - ヘキサン) 3 8 (6 0 % 収率) を得た。

40

【化 1 5 7】

^1H NMR, 200MHz, (CDCl_3) δ 1.54 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 6.46 (m, 3H), 7.16 (m, 1H). ESI-MS m/z 286 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 264 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100). 元素分析($\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$) C, H, N.

【 0 2 0 8】

1 H - インドール - 3 - カルボニルクロリド (4 0)。脱水ベンゼン (2 . 0 m L) 中

50

の 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (3 9) (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 6 ミリモル) の溶液に塩化チオニル (1 3 0 . 0 μ L 、 1 . 8 0 ミリモル) を加え、混合物を 1 2 0 分間還流加熱した。粗生成物をベンゼン (2 × 1 0 m L) で洗浄し、蒸発させて 4 0 を定量的収率で得た。

【化 1 5 8】

¹H

NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 10.85 (br s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03 (m, 1H). 元素分析 (C₉H₆ClNO) C, H, N.

10

【 0 2 0 9】

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 3 2) 。脱水ジクロロメタン (1 5 . 0 m L) 中の 4 0 (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 6 ミリモル) と 3 7 (1 5 8 . 0 m g 、 0 . 6 ミリモル) の攪拌溶液にピリジン (1 4 5 μ L 、 1 . 8 ミリモル) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。重炭酸ナトリウム飽和水溶液を加え、混合物を E t O A c (3 × 1 5 m L) で抽出し、脱水して蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム中の 1 0 % メタノール) で精製して 1₃₂ (5 0 % 収率) を白色固体として得た : m p (メタノール) 1 5 4 ~ 1 5 5 。

【化 1 5 9】

20

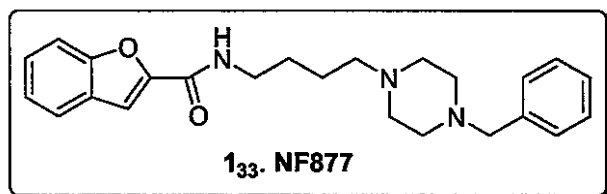
¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.65 (m, 4H), 2.41 (m, 2H), 2.56(m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.45 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 9.79 (br s, 1H). ESI-MS *m/z* 429 [M+Na⁺], 407 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₄H₃₀N₄O₂) C, H, N.

【 0 2 1 0】

N - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 3 3)

【化 1 6 0】

30



7₁ と 1 - ベンジルピペラジンから出発して、標記化合物を、1₇を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₃₃ を黄色油状物 (7 0 % 収率) として得た。

【化 1 6 1】

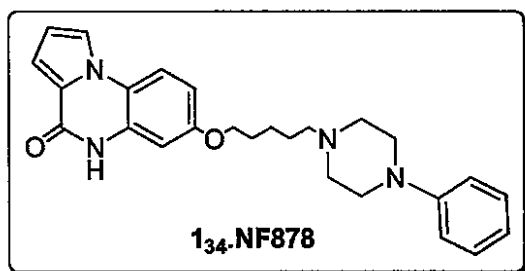
40

¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.64 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.50 (m, 8H), 3.49 (m, 4H), 7.04 (br s, 1H), 7.36 (m, 10H), 7.65 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 414 [M+Na⁺], 392 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₄H₂₉N₃O₂) C, H, N.

【 0 2 1 1】

7 - (5 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ペンチルオキシ) ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (化合物 1 - 3 4)

【化 1 6 2】



10

26₂と1-フェニルピペラジンから出発して、標記化合物を、1₁₄を得るために説明した手順に従って調製した。化合物1₃₄を非晶質固体(60%収率)として得た。

【化 1 6 3】

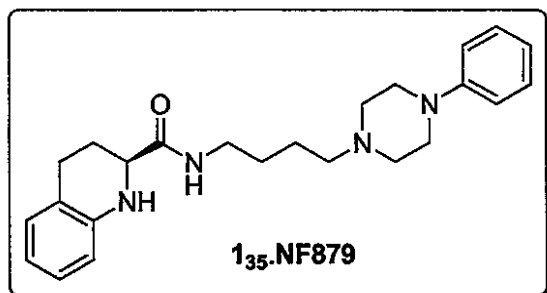
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.56 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.64 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 4.03 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 6.91 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.56 (m, 2H), 10.19 (br s, 1H). ESI-MS *m/z* 453 [M+Na⁺], 431 [M+H⁺] (100). 元素分析(C₂₆H₃₀N₄O₂) C, H, N.

【0 2 1 2】

20

(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-N-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ブチル)キノリン-2-カルボキサミド(化合物1-35)

【化 1 6 4】



30

(S)-34と1-フェニルピペラジンから出発して、標記化合物を、1₂₁を得るために説明した手順に従って調製した。化合物1₃₅を油状物(70%収率)として得た。

【化 1 6 5】

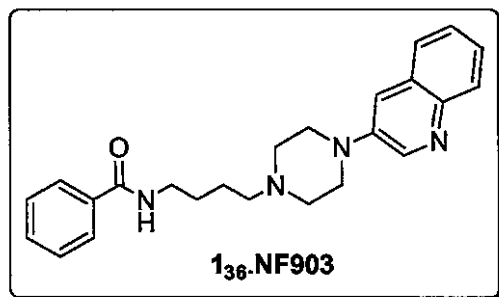
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25-1.36 (m, 4H), 2.20-2.45 (m, 4H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.64-2.80 (m, 2H), 3.12-3.21 (m, 6H), 4.98 (t, 1H, *J* = 6.65 Hz), 5.16-5.31 (m, 2H), 6.02 (br s, 1H), 6.74-6.85 (m, 3H), 7.04-7.21 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.63 (d, 1H, *J* = 7.97 Hz); ESI-MS *m/z* 584 [M+Na⁺], 561 [M+H⁺] (100). [α]_D²⁰ -31° (c = 0.18, CHCl₃). 元素分析(C₂₃H₃₂N₄O) C, H, N.

40

【0 2 1 3】

化合物1-36の実験手順

【化 1 6 6】



10

tert - ブチル - 4 - (キノリン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3₄)。3 - ブロモキノリンから出発して、標記化合物を、4₁を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 3₄ を白色固体として得た：mp (メタノール) 114 ~ 115。

【化 1 6 7】

¹H

NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 3.18 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.74 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 336 [M+Na⁺] (100).

20

元素分析 (C₁₈H₂₃N₃O₂) C, H, N.

【0 2 1 4】

3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリントリフルオロアセテート (4₃)。3₄ から出発して、標記化合物を、(4₁) を得るために説明した手順に従って調製した。

【0 2 1 5】

N - (4 - (4 - (キノリン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド (化合物 1 - 3 6)。7₅ と 4₃ から出発して、標記化合物を、1₃を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₃₆ を白色固体 (70 % 収率) として得た：mp (メタノール) 124 ~ 125。

30

【化 1 6 8】

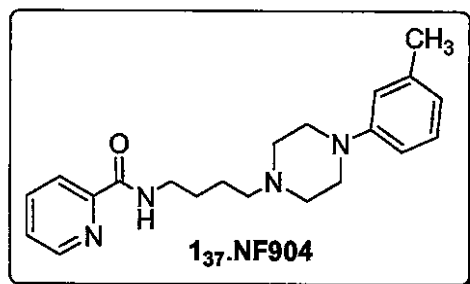
¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.68 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 6.63 (br s, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.65 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.76 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 389 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₄H₂₈N₄O) C, H, N.

【0 2 1 6】

N - (4 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド (化合物 1 - 3 7)

40

【化 1 6 9】



10

7₈ と 4 - (3 - メチルフェニル) ピペラジン から出発して、標記化合物を、1₃ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₃₇ を黄色油状物 (7 0 % 収率) として得た。

【化 1 7 0】

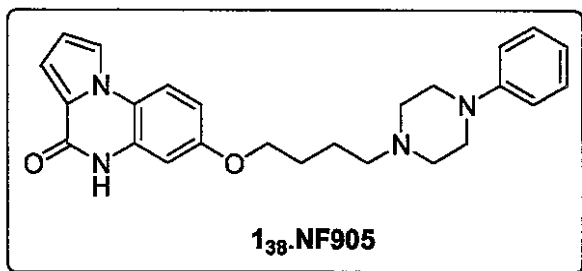
¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.67 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 6.70 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.52 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 375 [M+Na⁺], 353 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₁H₂₈N₄O) C, H, N.

20

【 0 2 1 7】

7 - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ) ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン (化合物 1 - 3 8)

【化 1 7 1】



30

2 6₁ と 1 - フェニルピペラジン から出発して、標記化合物を、1₁₄ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₃₈ を非晶質固体 (6 0 % 収率) として得た。

【化 1 7 2】

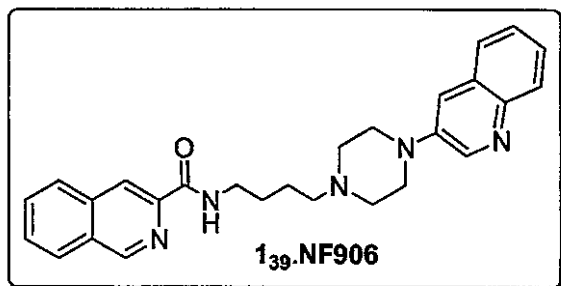
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.81 (m, 4H), 2.49 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 4.06 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.74 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.56 (m, 2H), 10.27 (br s, 1H). ESI-MS *m/z* 440 [M+Na⁺], 417 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₅H₂₈N₄O₂) C, H, N.

40

【 0 2 1 8】

N - (4 - (4 - (キノリン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 3 9)

【化 1 7 3】



10

7₂ と 4₃ から出発して、標記化合物を、1₃を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₃₉ を白色固体 (70% 収率) として得た: mp (メタノール) 153 ~ 154。

【化 1 7 4】

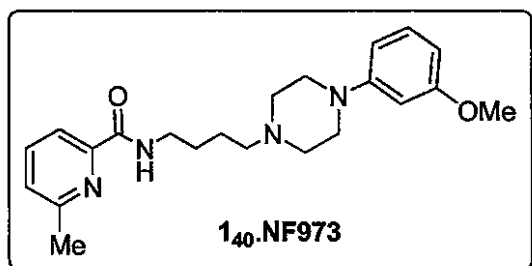
¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.80(m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.67 (m, 4H), 7.93 (m, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 9.12 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 462 [M+Na⁺], 440 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₇H₂₉N₅O) C, H, N.

20

【0 2 1 9】

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 40)

【化 1 7 5】



30

7₉ と 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジンから出発して、標記化合物を、1₃を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₄₀ を黄色油状物 (78% 収率) として得た。

【化 1 7 6】

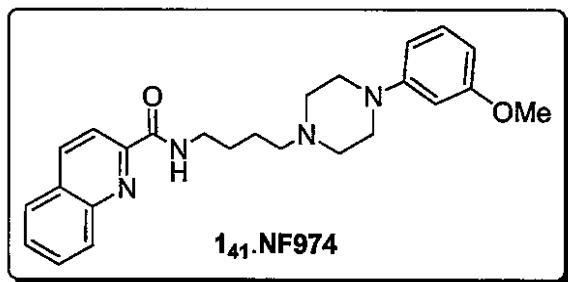
¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.64 (m, 4H), 2.41 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.45 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.67(m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.14 (br s, 1H). ESI-MS *m/z* 405 [M+Na⁺], 383 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₂H₃₀N₄O₂) C, H, N.

40

【0 2 2 0】

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 41)

【化 1 7 7】



10

7₆ と 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジンから出発して、標記化合物を、1₃を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₄₁ を黄色油状物 (78 % 収率) として得た。

【化 1 7 8】

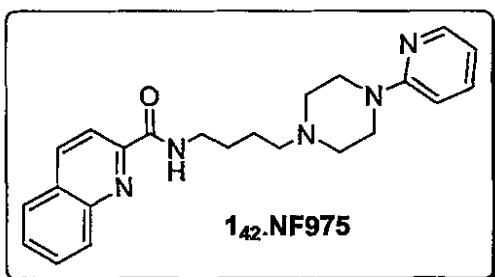
¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.63 (m, 4H), 2.41 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.43 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.31 (br s, 1H). ESI-MS *m/z* 441 [M+Na⁺], 419 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₅H₃₀N₄O₂) C, H, N.

20

【 0 2 2 1】

N - (4 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 4 2)

【化 1 7 9】



30

7₆ と 1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジンから出発して、標記化合物を、1₃を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₄₂ を黄色油状物 (70 % 収率) として得た。

【化 1 8 0】

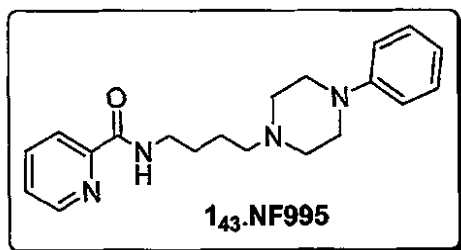
¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.82 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 3.52 (m, 6H), 6.55 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.17 (m, 5H). ESI-MS *m/z* 412 [M+Na⁺], 390 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₃H₂₇N₅O) C, H, N.

40

【 0 2 2 2】

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド (化合物 1 - 4 3)

【化 1 8 1】



10

7₈ と 1 - フェニルピペラジンから出発して、標記化合物を、1₃を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₄₃ を黄色油状物 (82% 収率) として得た。

【化 1 8 2】

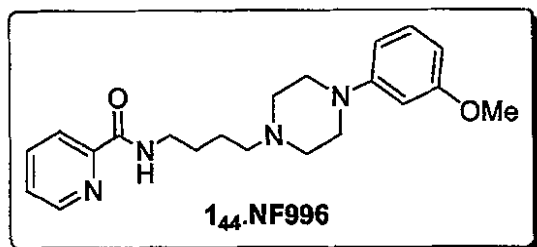
¹H NMR, 400MHz, (CDCl₃) δ 1.63 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.48 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 361 [M+Na⁺], 339 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₀H₂₆N₄O) C, H, N.

20

【0 2 2 3】

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド (化合物 1 - 4 4)

【化 1 8 3】



30

7₈ と 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジンから出発して、標記化合物を、1₃を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₄₄ を黄色油状物 (72% 収率) として得た。

【化 1 8 4】

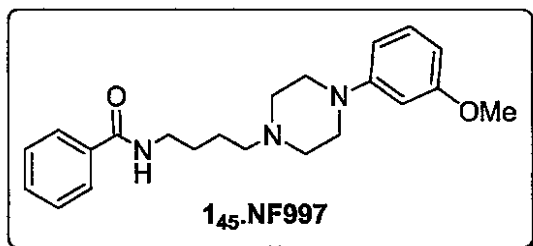
¹H NMR, 400MHz, (CDCl₃) δ 1.57 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.32 (m, 2H), 6.38 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.43 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 369 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₁H₂₈N₄O₂) C, H, N.

40

【0 2 2 4】

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド (化合物 1 - 4 5)

【化 1 8 5】



10

7₅ と 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン から出発して、標記化合物を、1₃ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₄₅ を白色固体 (79 % 収率) として得た : mp (メタノール) 111 ~ 112 。

【化 1 8 6】

¹H NMR, 400MHz,

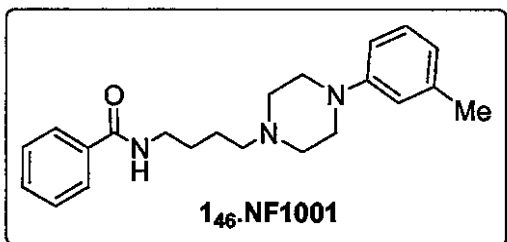
(CDCl₃) δ 1.62 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.40 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.74 (m, 2H). ESI-MS *m/z* 390 [M+Na⁺], 368 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₂H₂₉N₃O₂) C, H, N.

20

【 0 2 2 5】

N - (4 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド (化合物 1 - 46)

【化 1 8 7】



30

7₅ と 4 - (3 - メチルフェニル) ピペラジン から出発して、標記化合物を、1₃ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₄₆ を白色固体 (77 % 収率) として得た : mp (メタノール) 126 ~ 127 。

【化 1 8 8】

¹H NMR, 400MHz, (CDCl₃) δ

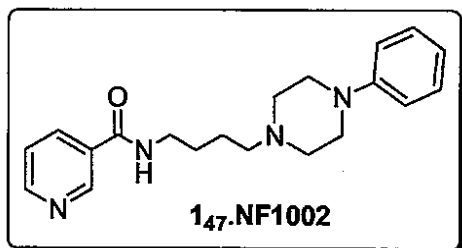
1.64 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 6.68 (m, 3H), 6.90 (br s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.75 (m, 2H). ESI-MS *m/z* 374 [M+Na⁺], 352 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₂H₂₉N₃O) C, H, N.

40

【 0 2 2 6】

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ニコリンアミド (化合物 1 - 47)

【化 1 8 9】



10

7₁₀ と 1 - フェニルピペラジンから出発して、標記化合物を、1₃ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₄₇ を白色固体 (80% 収率) として得た: mp (メタノール) 119 ~ 120。

【化 1 9 0】

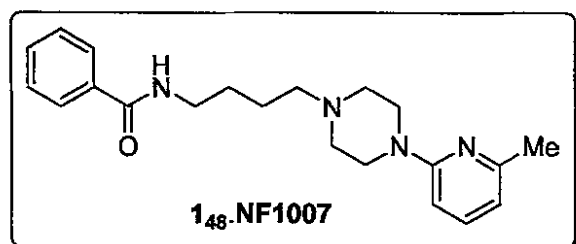
¹H NMR, 400MHz, (CDCl₃) δ 1.65 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 6.84 (m, 3H), 7.11 (br s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.94 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 339 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₀H₂₆N₄O) C, H, N.

20

【0 2 2 7】

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド (化合物 1 - 4 8)

【化 1 9 1】



30

7₅ と 4₁ から出発して、標記化合物を、1₃ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₄₈ を白色固体 (82% 収率) として得た: mp (メタノール) 102 ~ 103。

【化 1 9 2】

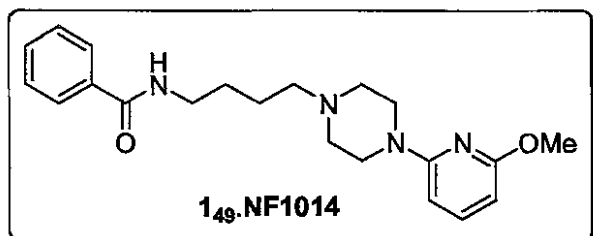
¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.59 (m, 4H), 2.34 (m, 5H), 2.46 (m, 4H), 3.46 (m, 6H), 6.39 (m, 2H), 7.07 (br s, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.73 (m, 2H). ESI-MS *m/z* 375 [M+Na⁺], 353 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₁H₂₈N₄O) C, H, N.

40

【0 2 2 8】

化合物 1 - 4 9 の実験手順

【化 1 9 3】



10

tert - ブチル - 4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3₅)。2 - プロモ - 6 - メトキシピリジンから出発して、標記化合物を、3₂を得るために説明した手順に従って調製した。

【化 1 9 4】

¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.42 (s, 9H), 3.19 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), ESI-MS *m/z* 316 [M+Na⁺], 294 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₁₅H₂₃N₃O₃) C, H, N.

20

【 0 2 2 9】

1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン (4₄)。3₅から出発して、標記化合物を、4₁を得るために説明した手順に従って調製した。

【 0 2 3 0】

N - (4 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド (化合物 1 - 4 9)。7₅と4₄から出発して、標記化合物を、1₃を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₄を白色固体 (8 5 % 収率) として得た : mp (メタノール) 1 2 0 ~ 1 2 1 。

【化 1 9 5】

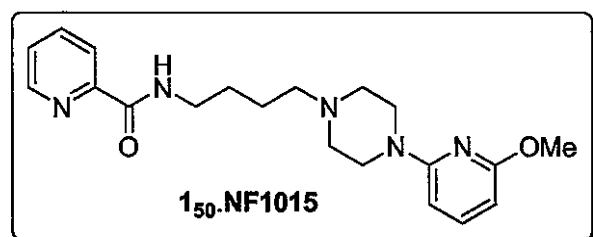
¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.61(m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.47 (m, 4H), 3.43 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 6.06 (m, 2H), 6.85 (br s, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.72 (m, 2H). ESI-MS *m/z* 391 [M+Na⁺], 369 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₁H₂₈N₄O₂) C, H, N.

30

【 0 2 3 1】

N - (4 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド (化合物 1 - 5 0)

【化 1 9 6】



40

7₈と4₄から出発して、標記化合物を、1₃を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₅を黄色油状物 (8 0 % 収率) として得た。

【化 1 9 7】

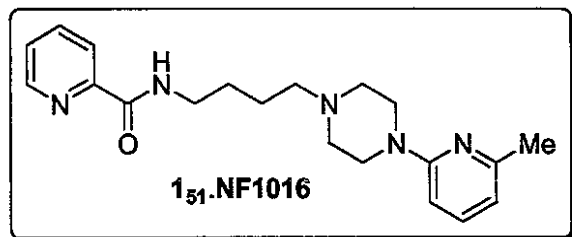
^1H NMR, 300MHz, (CDCl_3) δ 1.63 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.80 (m, 3H), 6.05 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.47 (m, 1H). ESI-MS m/z 429 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 407 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). ESI-MS m/z 376 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 354 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). 元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$) C, H, N.

【 0 2 3 2】

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル)
ピコリンアミド (化合物 1 - 5 1)

10

【化 1 9 8】



20

7₈ と 4₁ から出発して、標記化合物を、1₃ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₅₁ を黄色 (9 0 % 収率) として得た。

【化 1 9 9】

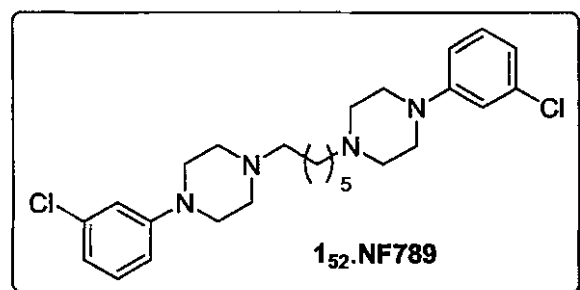
^1H NMR, 300MHz, (CDCl_3) δ 1.58 (m, 4H), 2.31 (m, 5H), 2.45 (m, 4H), 3.43 (m, 6H), 6.36 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.43 (m, 1H). ESI-MS m/z 376 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 354 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). 元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$) C, H, N.

【 0 2 3 3】

化合物 1 - 5 2 の実験手順

30

【化 2 0 0】



40

1, 6 - ビス (4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキサン (化合物 1 - 5 2)。脱水アセトニトリル (1 5 . 0 m L) 中の 3 - クロロフェニルピペラジン (4 0 ₆) (1 0 0 . 0 m g、0 . 5 1 ミリモル) の溶液に、1, 6 - ジブromoヘキサン (3 4 . 7 2 μ L、0 . 2 5 ミリモル) と T E A (7 1 . 1 μ L、0 . 5 1 ミリモル) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。その粗生成物をジクロロメタン (3 \times 1 0 m L) で抽出し、脱水して蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにかけて (クロロホルム中の 1 0 % メタノール) 1₅₂ (9 0 % 収率) を黄色として得た。

【化 2 0 1】

¹H

NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ 1.37 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.57 (m, 8H), 3.20 (m, 8H), 6.77 (m, 4H), 6.86 (m, 2H), 7.14 (m, 2H). ESI-MS *m/z* 475 [M+H⁺] (100).

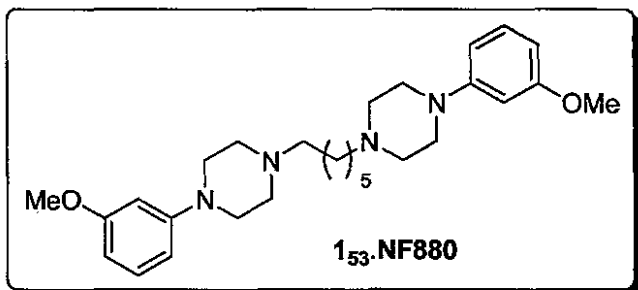
元素分析 (C₂₆H₃₆Cl₂N₄) C, H, N.

【 0 2 3 4】

1, 6 - ビス (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキサン (化合物 1 - 5 3)

10

【化 2 0 2】



20

4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジンから出発して、標記化合物を、1₅₂を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₅₃ を白色固体 (8 5 % 収率) として得た : mp (メタノール) 1 0 9 ~ 1 1 0 。

【化 2 0 3】

¹H NMR, 200MHz, (CDCl₃) δ

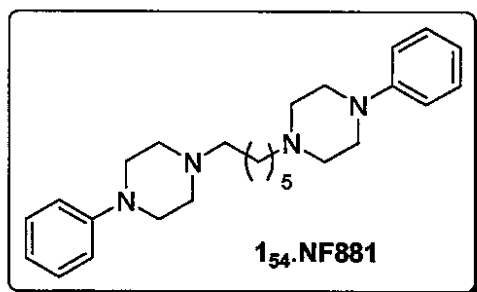
1.36 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.58 (m, 8H), 3.20 (m, 8H), 3.77 (m, 8H), 6.44 (m, 6H), 7.15 (m, 2H), ESI-MS *m/z* 467 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₂₈H₄₂N₄O₂) C, H, N.

30

【 0 2 3 5】

1, 6 - ビス (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキサン (化合物 1 - 5 4)

【化 2 0 4】



40

1 - フェニルピペラジンから出発して、標記化合物を、1₅₂を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₅₄ を黄色 (9 5 % 収率) として得た。

【化 2 0 5】

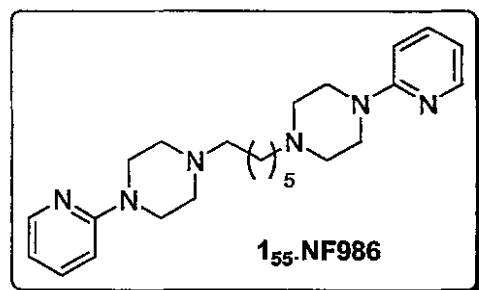
^1H NMR, 200MHz, (CDCl_3) δ 1.39 (m, 4H), 1.57 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.62 (m, 8H), 3.22 (m, 8H), 6.89 (m, 6H), 7.27 (m, 6H). ESI-MS m/z 429 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 407 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100). 元素分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_4$) C, H, N.

【 0 2 3 6】

1, 6 - ビス (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキサン (化合物 1 - 5 5)

【化 2 0 6】

10



20

1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジンから出発して、標記化合物を、 1_{52} を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1_{55} を黄色油状物として得た。

【化 2 0 7】

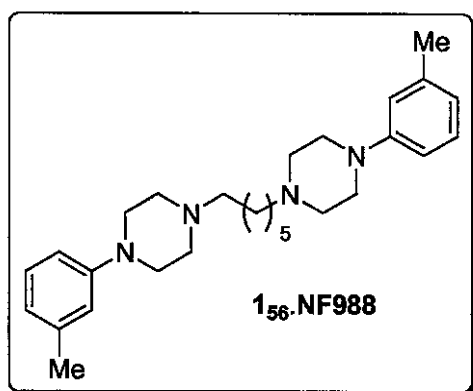
^1H NMR, 400MHz, (CDCl_3) δ 1.32 (m, 4H), 1.50 (m, 4H), 2.32 (m, 4H), 2.49 (m, 8H), 3.50 (m, 8H), 6.56 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 8.14 (m, 2H). ESI-MS m/z 431 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 409 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100). 元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_6$) C, H, N.

【 0 2 3 7】

1, 6 - ビス (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキサン (化合物 1 - 5 6)

30

【化 2 0 8】



40

4 - (3 - メチルフェニル) ピペラジンから出発して、標記化合物を、 1_{52} を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1_{56} を黄色油状物 (95 % 収率) として得た。

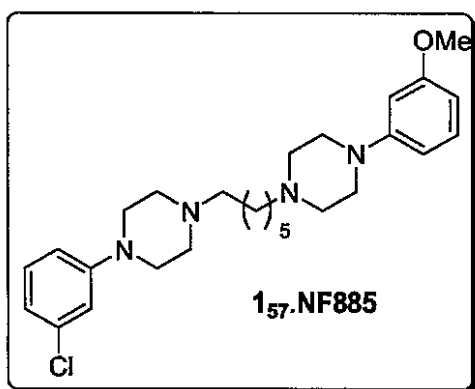
【化 2 0 9】

^1H NMR, 400MHz, (CDCl_3) δ 1.37 (m, 4H), 1.55(m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.39 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 6.71 (m, 6H), 7.14 (m, 2H). ESI-MS m/z 435 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100). 元素分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4$) C, H, N.

【 0 2 3 8】

化合物 1 - 5 7 の実験手順

【化 2 1 0】



10

20

1 - (6 - ブロモヘキシル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン (4 2 ₁) 。脱水アセトニトリル (1 5 . 0 m L) 中の 3 - メトキシフェニルピペラジン (4 1 ₁) (2 0 0 . 0 m g 、 1 . 0 4 ミリモル) の溶液に、 1 , 6 - ジブロモヘキサン (2 1 2 . 4 μ L 、 1 . 5 6 ミリモル) と T E A (1 4 5 . 0 μ L 、 1 . 0 4 ミリモル) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。その粗生成物をジクロロメタン (3 \times 1 0 m L) で抽出し、脱水して蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにかけて (E t O A c 中の 1 5 % n - ヘキサン) 、 4 2 ₁ (6 5 % 収率) を得た。

【化 2 1 1】

30

^1H NMR, 300MHz, (CDCl_3) δ 7.12 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 3.73 (m, 3H), 3.44 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 1.39 (m, 4H), 1.29 (m, 4H). ESI-MS m/z 493 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 471 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100). 元素分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}$) C, H, N.

【 0 2 3 9】

1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (6 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン (化合物 1 - 5 7) 。脱水アセトニトリル (1 0 . 0 m L) 中の 4 2 ₁ (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 5 2 ミリモル) の溶液に、 3 - クロロフェニルピペラジン (1 0 1 . 9 m g 、 0 . 5 2 ミリモル) と T E A (7 2 . 5 μ L 、 0 . 5 2 ミリモル) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。その粗生成物をジクロロメタン (3 \times 1 0 m L) で抽出し、脱水して蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーにかけて (クロロホルム中の 1 0 % メタノール) 、 1 5 7 (8 0 % 収率) を黄色油状物として得た。

40

【化 2 1 2】

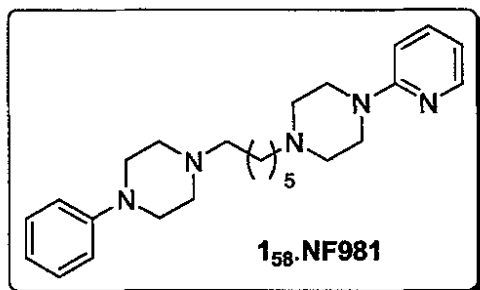
^1H NMR, 300MHz, (CDCl_3) δ 1.35 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 2.59 (m, 8H), 3.20 (m, 8H), 3.78 (s, 3H), 6.42 (m, 2H), 6.53 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.15 (m, 2H). ESI-MS m/z 493 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 471 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). 元素分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}$) C, H, N.

【 0 2 4 0】

1 - フェニル - 4 - (6 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン (化合物 1 - 5 8)

10

【化 2 1 3】



20

4 2₂ と 1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン から出発して、標記化合物を、1 5₇ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1 5₈ を黄色油状物 (6 0 % 収率) として得た。

【化 2 1 4】

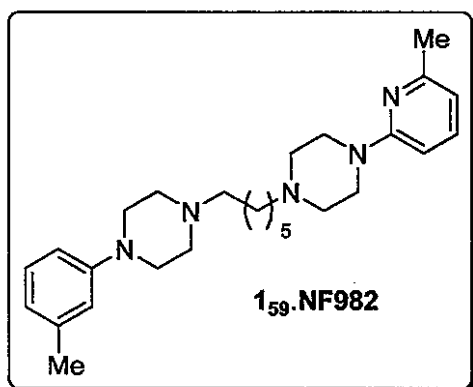
^1H NMR, 400MHz, (CDCl_3) δ 1.39 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.64 (m, 8H), 3.24 (m, 8H), 6.88 (m, 1H), 6.96 (m, 4H), 7.28 (m, 4H). ESI-MS m/z 430 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 408 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). 元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_5$) C, H, N.

30

【 0 2 4 1】

1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン (化合物 1 - 5 9)

【化 2 1 5】



40

4 2₃ と 1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン から出発して、標記化合物を、1 5₇ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1 5₉ を黄色油状物 (6 3 % 収率) として得た。

50

【化 2 1 6】

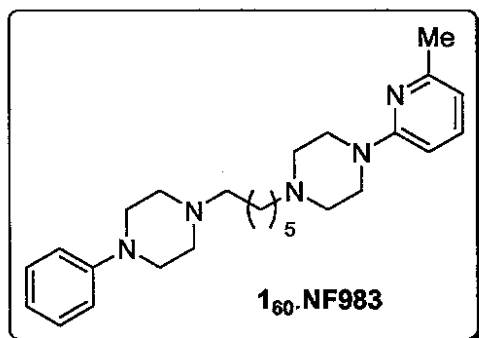
^1H NMR, 400MHz, (CDCl_3) δ 1.39 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.40 (m, 7H), 2.59 (m, 8H), 3.22 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 6.47 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.38 (m, 1H). ESI-MS m/z 458 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 436 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100). 元素分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_5$) C, H, N.

【 0 2 4 2】

1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン (化合物 1 - 6 0)

10

【化 2 1 7】



20

4 2₂ と 1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジンから出発して、標記化合物を、1 5₇を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1 6₀を黄色油状物 (6 0 % 収率) として得た。

【化 2 1 8】

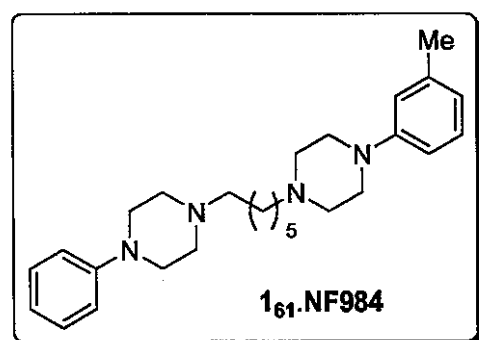
^1H NMR, 400MHz, (CDCl_3) δ 1.39 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 2.41 (m, 7H), 3.23 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 6.47 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.38 (m, 1H). ESI-MS m/z 422 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100). 元素分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_5$) C, H, N.

30

【 0 2 4 3】

1 - フェニル - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン (化合物 1 - 6 1)

【化 2 1 9】



40

4 2₂ と 4 - (3 - メチルフェニル) ピペラジンから出発して、標記化合物を、1 5₇を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1 6₁を黄色油状物 (7 0 % 収率) として得た。

50

【化 2 2 0】

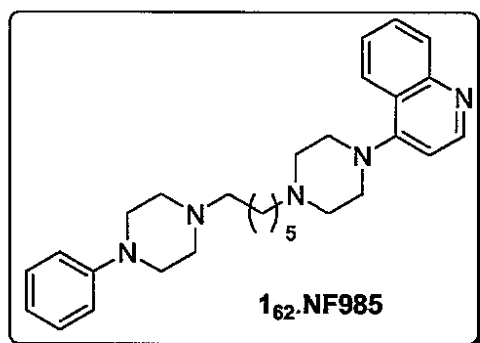
^1H NMR, 400MHz, (CDCl_3) δ 1.39 (m, 4H), 1.57 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (m, 4H), 2.63 (m, 8H), 3.23 (m, 8H), 6.73 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.29 (m, 2H). ESI-MS m/z 435 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 413 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). 元素分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4$) C, H, N.

【 0 2 4 4】

4 - (4 - (6 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン - 1 - イル) キノリン (化合物 1 - 6 2)

10

【化 2 2 1】



20

tert - ブチル - 4 - (キノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3₆)。4 - ブロモキノリンから出発して、標記化合物を、3₂を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 3₆を黄色油状物として得た。

【化 2 2 2】

^1H NMR, 200MHz, (CDCl_3) δ 1.38 (s, 9H), 2.98 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 6.62 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.57 (m, 1H). ESI-MS m/z 336 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 314 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). 元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$) C, H, N.

30

【 0 2 4 5】

4 - (ピペラジン - 1 - イル) キノリン (4₅)。3₆から出発して、標記化合物を、4₁を得るために説明した手順に従って調製した。

【 0 2 4 6】

4 - (4 - (6 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン - 1 - イル) キノリン (化合物 1 - 6 2)。4₂₂と4₅から出発して、標記化合物を、1₅₇を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₆₂を黄色油状物 (65% 収率) として得た。

40

【化 2 2 3】

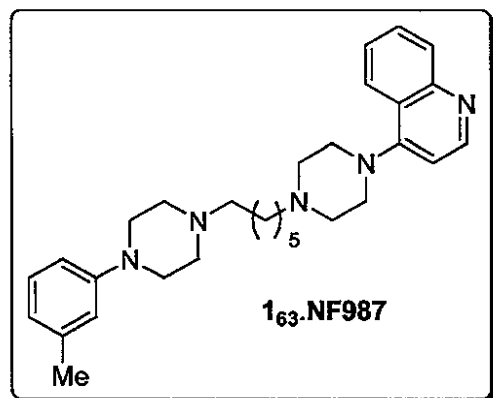
^1H NMR, 400MHz, (CDCl_3) δ 1.40 (m, 4H), 1.65 (m, 8H), 2.46 (m, 4H), 2.68 (m, 8H), 3.26 (m, 8H), 6.90 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.28 (m, 2H), 8.74 (m, 1H). ESI-MS m/z 480 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 458 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). 元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_5$) C, H, N.

【 0 2 4 7】

50

4 - (4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン - 1 - イル) キノリン (化合物 1 - 6 3)

【化 2 2 4】



10

4₂₃ と 4₅ から出発して、標記化合物を、1₅₇ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₆₃ を黄色油状物 (7 0 % 収率) として得た。

【化 2 2 5】

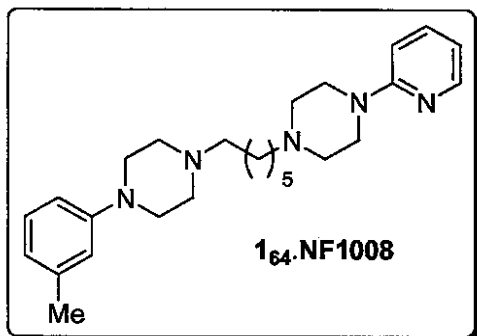
¹H NMR, 400MHz, (CDCl₃) δ 1.33 (m, 4H), 1.59 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.47 (m, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.23 (m, 8H), 6.72 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.73 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 494 [M+Na⁺], 472 [M+H⁺] (100). 元素分析 (C₃₀H₄₁N₅) C, H, N.

20

【 0 2 4 8】

1 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン (化合物 1 - 6 4)

【化 2 2 6】



30

40

4₂₃ と 1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジンから出発して、標記化合物を、1₅₇ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1₆₄ を黄色 (6 8 % 収率) として得た。

【化 2 2 7】

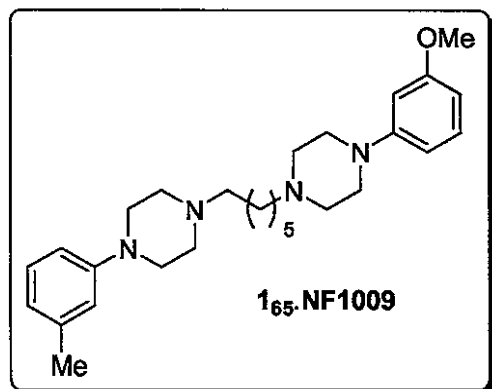
^1H NMR, 200MHz, (CDCl_3) δ 1.36 (m, 4H), 1.55 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.57 (m, 8H), 3.19 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 6.66 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.18 (m, 1H). ESI-MS m/z 422 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). 元素分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_5$) C, H, N.

【 0 2 4 9】

1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン (化合物 1 - 6 5)

10

【化 2 2 8】



20

4 2 ₃ と 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジンから出発して、標記化合物を、1 ₅ ₇ を得るために説明した手順に従って調製した。化合物 1 ₆ ₅ を黄色 (8 0 % 収率) とし得た。

【化 2 2 9】

^1H NMR, 200MHz, (CDCl_3) δ 1.37 (m, 4H), 1.55 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.39 (m, 4H), 2.60 (m, 8H), 3.20 (m, 8H), 3.78 (s, 3H), 6.43 (m, 2H), 6.53 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), ESI-MS m/z 451 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100). 元素分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}$) C, H, N.

30

【 0 2 5 0】

生物学的活性

インビトロでの結合試験

本実施例は、ドーパミン及びセロトニン受容体サブタイプに対する本発明の化合物の親和性を実証するものである。これらの結合アッセイは Campiani 等 ; J . Med . Chem . 2 0 0 3 4 6 3 8 2 2 - 3 8 3 9 の手順によって実施した。

40

【 0 2 5 1】

オスの CRL : CD (SD) BR - COBS ラット (Charles River , Italy) を断頭して殺し、速やかにその脳を様々な部分に解体し (線条体は D ₁ 及び D ₂ 受容体のために、嗅結節は D ₃ 受容体のために、皮質は 5 - HT ₂ 受容体のために)、アッセイにかけるとまで - 8 0 で保存した。Ultra - Turrax TP - 1 8 1 0 ホモジナイザー (2 x 2 0 s) を用いて、約 5 0 容積の氷冷トリス HCl、5 0 mM、pH 7 . 4 (D ₁、D ₂ 及び 5 - HT ₂ 受容体のため) 又は 5 0 mM Hepes Na、pH 7 . 5 (D ₃ 受容体のため) 中で組織をホモジナイズし、4 8 0 0 0 g で 1 0 分間遠心分離にかけた (Beckman Avanti J - 2 5 遠心分離機)。各ペレットを

50

同じ容積の新鮮な緩衝液中に再懸濁させ、37 で10分間インキュベートし、48000 gで10分間再度遠心分離にかけた。次いでペレットを新鮮な緩衝液中に再懸濁させて1回洗浄し、上記と同様に遠心分離にかけた。得られたペレットを、結合アッセイの直前に、適切なインキュベーション緩衝液中(D₁及びD₂受容体のためには10 µM パーギリン、0.1%アスコルビン酸、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂を含む50 mM トリスHCl、pH 7.4; D₃受容体のためには1 mM EDTA、0.005%アスコルビン酸、0.1%アルブミン、200 nM エリプロディルを含む50 mM Hepes Na、pH 7.5、; 5-HT₂受容体のためには50 mM トリスHCl、pH 7.7)に再懸濁させた。

【0252】

D₁受容体への結合の測定のための基準物質、[³H]-SCH 23390 (比活性度、71.1 Ci/ミリモル; NEN)を、0.25 mLの膜懸濁液(2 mgの組織/試料)、0.25 mLの[³H]リガンド(0.4 nM)及び10 µLの置換剤又は溶媒からなる0.5 mLの最終インキュベーション容積中でアッセイした。10 µM (-) cis-フルペンチキソールの存在下で非特異的結合を得た。

【0253】

D₂受容体への結合の測定のための基準物質、[³H]-スピペロン(比活性度、16.5 Ci/ミリモル; NEN)を、0.5 mLの膜懸濁液(1 mgの組織/試料)、0.5 mLの[³H]-リガンド(0.2 nM)及び20 µLの置換剤又は溶媒からなる1 mLの最終インキュベーション容積中でアッセイした。100 µM (-) スルピリドの存在下で非特異的結合を得た。

【0254】

D₃受容体への結合の測定のための基準物質、[³H]-7-OH-DPAT (比活性度、159 Ci/ミリモル; Amersham)を、0.5 mLの膜懸濁液(10 gのSf9細胞中のラットクローン化ドーパミン受容体D₃のプロト(proto)/試料(Signal Screen))、0.5 mLの[³H]-リガンド(0.7 nM)及び20 µLの置換剤又は溶媒からなる1 mLの最終インキュベーション容積中でアッセイした。1 µM ドーパミンの存在下で非特異的結合を得た。

【0255】

5-HT₂受容体への結合の測定のための基準物質、[³H]-ケタンセリン(比活性度、63.3 Ci/ミリモル; Amersham)を、0.5 mLの膜懸濁液(5 mgの組織/試料)、0.5 mLの[³H]-リガンド(0.7 nM)及び20 µLの置換剤又は溶媒からなる1 mLの最終インキュベーション容積中でアッセイした。1 µM メチセルジドの存在下で非特異的結合を得た。

【0256】

真空下、GF/B(D₁、D₂及び5-HT₂受容体について)又はGF/C(D₃受容体について)フィルターで迅速にろ過して、インキュベーションを停止させ(D₁、D₂及び5-HT₂受容体については37 で15分間; D₃受容体については25 で60分間)、次いでこれを、Brandel M-48R細胞収穫器を用いて12 mL(4×3回)の氷冷緩衝液(50 mM トリスHCl、pH 7.7)で洗浄した。フィルター上に捕捉された放射能を、LKB 1214 ラック ベータ線液体シンチレーション分光計において4 mLのUltima Gold MV(Packard)中で、50%の計数効率でカウントした。

【手続補正書】

【提出日】平成19年9月11日(2007.9.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

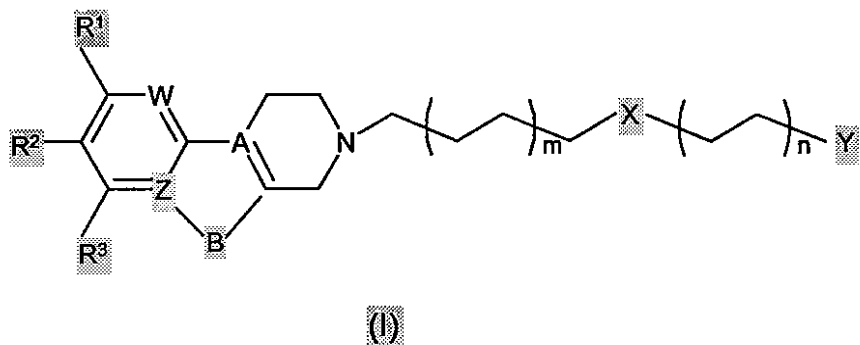
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I で表されるアリールピペラジン誘導体、その鏡像異性体若しくはその鏡像異性体の混合物、又は薬剤として許容されるその塩、或いはその N - オキシド

【化 1】



(式中、

R¹、R² 及び R³ は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロシアノ及び / 又はカルボキシを表し、

【化 2】



は任意選択の二重結合を表し、

【化 3】



が単結合を表す場合、A は CH 又は N を表し、

【化 4】



が二重結合を表す場合、A は C を表し、

【化 5】



は存在していなくてもいてもよく、

【化 6】



が存在せず、ZはCH又はNを表し、或いは

【化7】

--B--

が存在し、図に示すように結合したメチレン架橋 ($-CH_2-$)、エチレン架橋 ($-CH=CH-$)、又は架橋 $-NH-$ を表し、

ZはC(炭素)を表し、

WはCH、N又は CR^4 を表し、但し R^4 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、

m及びnは互いに独立に、0、1又は2であり、

Xは存在していなくてもいてもよく、

Xが存在し、

【化8】

O, S, NR' , CO, SO_2 , CH_2 , CH_2-O , $O-CH_2$, CH_2-S , $S-CH_2$, CH_2-NR' , CH_2-CO , CH_2-SO_2 , $NR'-CO$, $CO-NR'$, $NR'-SO_2$, SO_2-NR' , CH_2-CH_2 , $O-CO$, $CO-O$, $O-CH=CH$, $S-CH=CH$, $NR'-CH=CH$, $CO-CH=CH$, $SO_2-CH=CH$, $CH_2-O-CH=CH$, $CH_2-S-CH=CH$, $CH_2-NR'-CH=CH$, $CH_2-CO-CH=CH$, $CONHCH_2CH_2$
又は $CH_2-SO_2-CH=CH$,

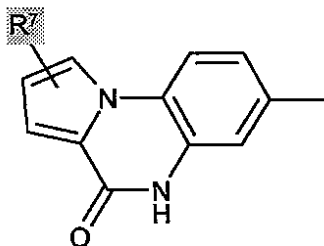
を表し、但し R' は水素又はアルキルを表し、

Yはフェニル又は芳香族系の単環式若しくは多環式複素環基を表し、前記フェニル又は複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は

Yは水素化複素環基を表し、前記水素化複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は

Yは式I I Iの基

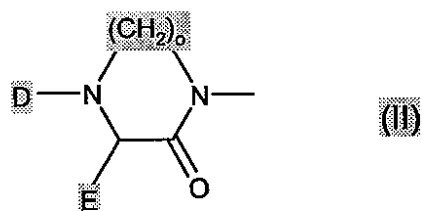
【化9】



を表し、但し R^7 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表し、或いはXが存在せず、

Yは式I Iのジアザ環基

【化 1 0】



を表し、但し o は 1、2 又は 3 であり、

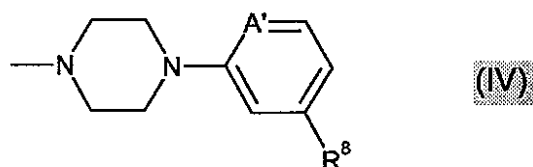
D はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、

E はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表すか、又は

D と E はジアザ環基と一緒にあって縮合環系を形成しており、前記縮合環系は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、

又は Y は式 I V の基

【化 1 1】



を表し、但し A' は CH 又は N を表し、

R^8 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表す)。

【請求項 2】

【化 1 2】



が単結合を表し、

A が CH 又は N を表す、

請求項 1 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 3】

【化 1 3】



が二重結合を表し、

A が C (炭素) を表す、

請求項 1 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 4】

W が CH、N 又は CR^4 を表し、但し R^4 が水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表す、請求項 1 から 3 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 5】

【化 1 4】

--B--

が存在しておらず、

Z が CH 又は N を表す、

請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 6】

【化 1 5】

--B--

が存在していて、図に示すように結合したメチレン架橋 ($-CH_2-$)、エチレン架橋 ($-CH=CH-$) 及び架橋 $-NH-$ を表し、

Z が C (炭素) を表す、

請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 7】

【化 1 6】

--B--

が存在していて、図に示すように結合したメチレン架橋 ($-CH_2-$)、エチレン架橋 ($-CH=CH-$) 又は架橋 $-NH-$ を表し、

Z が C (炭素) を表し、

W が CR^4 を表し、但し R^4 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表す、請求項 6 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 8】

m 及び n が互いに独立に、0、1 又は 2 である、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 9】

m が 1 又は 2 であり、

n が 0 又は 2 である、

請求項 8 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 10】

R^1 、 R^2 及び R^3 が互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロシアノ及び / 又はカルボキシを表す、請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 11】

R¹ がアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ又はカルボキシを表し、

R² 及び R³ が水素を表す、

請求項 10 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 12】

R² がアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、

R¹ 及び R³ が水素を表す、

請求項 10 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 13】

X が存在していて

【化 17】

O, S, NR', CO, SO₂, CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-S, S-CH₂, CH₂-NR', CH₂-CO, CH₂-SO₂, NR'-CO, CO-NR', CH₂-CH₂, O-CO, CO-O, O-CH=CH, S-CH=CH, NR'-CH=CH, CO-CH=CH, SO₂-CH=CH, CH₂-O-CH=CH, CH₂-S-CH=CH, CH₂-NR'-CH=CH, CH₂-CO-CH=CH, CONHCH₂CH₂ 又は CH₂-SO₂-CH=CH,

を表し、但し R' は水素又はアルキルを表す、請求項 1 から 12 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 14】

X が O、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-S、S-CH₂、CH₂-NR'、CH₂-CO、CH₂-SO₂、NR'-CO、CO-NR'、NR'-SO₂、SO₂-NR'、O-CO、又は CH₂-O-CH=CH を表し、但し R' は水素又はアルキルを表す、請求項 13 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 15】

X が O、CH₂-O、NR'-CO、CO-NR'、NR'-SO₂ 又は O-CO を表し、但し R' は水素又はアルキルを表す、請求項 14 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 16】

Y がフェニル又は芳香族系の単環式若しくは多環式複素環基を表し、前記フェニル又は複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は

Y が水素化複素環基を表し、前記水素化複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 13 から 15 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 17】

Y がフェニルを表し、前記フェニル基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 16 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 18】

Y がフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリダジニル及びピリミジニルから選択される芳香族単環式複素環基を表し、前記芳香族単環式複素環基が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 13 から 15 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 19】

Y がフラニル、チエニル又はピリジルを表し、前記芳香族単環式複素環基が、アルキル、アルコキシ、クロロ、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 18 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 20】

Y がインドリル、イソインドリル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリニル及びイソキノリニルから選択される芳香族二環式複素環基を表し、前記芳香族二環式複素環基が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 13 から 15 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 21】

Y がインドリル、特にインドール-2-イル又はインドール-3-イル；ベンゾ [b] フラニル、特にベンゾ [b] フラン-2-イル又はベンゾ [b] フラン-3-イル；ベンゾ [b] チエニル、特にベンゾ [b] チエン-2-イル又はベンゾ [b] チエン-3-イル；キノリニル、特にキノリン-2-イル、キノリン-3-イル又はキノリン-4-イル；或いはイソキノリニル、特にイソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、又はイソキノリン-4-イルを表し、前記芳香族二環式複素環基が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノから選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 20 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 22】

Y がインドリル、特にインドール-2-イル又はインドール-3-イル；ベンゾ [b] フラニル、特にベンゾ [b] フラン-2-イル又はベンゾ [b] フラン-3-イル；キノリニル、特にキノリン-2-イル、キノリン-3-イル又はキノリン-4-イル；或いはイソキノリニル、特にイソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、又はイソキノリン-4-イルを表し、前記ベンゾ [b] フラニル又はイソキノリニルが、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ及びシアノから選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 21 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 23】

Y がインドール-2-イル、ベンゾ [b] フラン-2-イル又はイソキノリン-3-イルを表し、前記ベンゾ [b] フラニル又はイソキノリニルが、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ及びシアノから選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 22 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 24】

Y がインドリル、ベンゾ [b] フラニル又はイソキノリニルを表す、請求項 23 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 25】

Y が水素化複素環基を表し、前記水素化複素環基が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 13 から 15 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 26】

Y がテトラヒドロキノリニル又はテトラヒドロイソキノリニルを表し、前記複素環基が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 25 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 27】

Y がテトラヒドロキノリニル又はテトラヒドロイソキノリニルを表す、請求項 26 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 28】

X が O、 $\text{CH}_2 - \text{O}$ 、 $\text{NH} - \text{CO}$ 、 $\text{CO} - \text{NH}$ 、 $\text{NR}' - \text{SO}_2$ 又は $\text{CO} - \text{O}$ を表し、Y がフェニル、メチル - フェニル、ピリジル、インドリル、メチル - インドリル、ベンゾ [b] フラニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、又はテトラヒドロイソキノリニルを表す、請求項 13 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 29】

X が O、 $\text{CH}_2 - \text{O}$ 、 $\text{NH} - \text{CO}$ 、 $\text{CO} - \text{NH}$ 、 $\text{NR}' - \text{SO}_2$ 又は $\text{CO} - \text{O}$ を表し、Y がフェニル、メチル - フェニル、ピリジル、メチル - ピリジル、インドリル、メチル - インドリル、ベンゾ [b] フラニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、又はテトラヒドロイソキノリニルを表し、

R^1 がアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、

R^2 及び R^3 が水素を表す、

請求項 28 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 30】

N - [4 - [4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] インドール - 2 - カルボキサミド ;

N - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチル] - 3 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド ;

N - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチル] - 3 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロパンアミド ;

ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

N - [4 - [4 - (3 - シアノフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - カルボキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

N - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリ

ン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

3 - [5 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ペンチルオキシ] イソキノリン ;

3 - { 5 - [4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチルオキシ } - イソキノリン ;

3 - [5 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ペンチルオキシ] イソキノリン ;

3 - { 5 - [4 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチルオキシ } - イソキノリン ;

N - [4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - カルボリン - 2 - イル) ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 (1 H) - イル) ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - アミド ;

(S) - (-) - N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド ;

(R) - (+) - N - [4 - [4 - (m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボキサミド ;

1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブトキシ } - イソキノリン ;

3 - { 5 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチルオキシ } - イソキノリン ;

4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート ;

N - (4 - (4 - (フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 , 3 - ジメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - アミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド ;

(S) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ;

N - (4 - (4 - (キノリン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) キノリン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ;

N - (4 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド ;

N - (4 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド ;

N - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブチル) ニコチンアミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ベンズアミド ;

N - (4 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ; 又は

N - (4 - (4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) ピコリンアミド ;

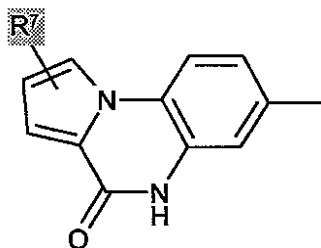
又は薬剤として許容されるその塩である、

請求項 28 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 31】

Y が式 I I I の基

【化 18】



を表し、但し R⁷ が水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表す、請求項 13 から 15 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 32】

7 - [4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブトキシ] - ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン ;

7 - (5 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ペンチルオキシ) ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン ; 又は

7 - (4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ) ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン ; 或いは

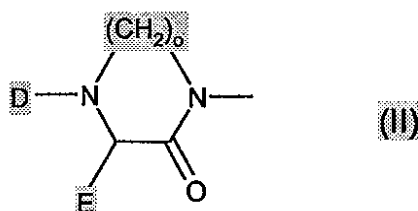
薬剤として許容されるその塩である、請求項 3 1 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 3 3】

X が存在しておらず、

Y が式 I I のジアザ環基

【化 1 9】



を表し、但し o は 1、2 又は 3 であり、

D はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、

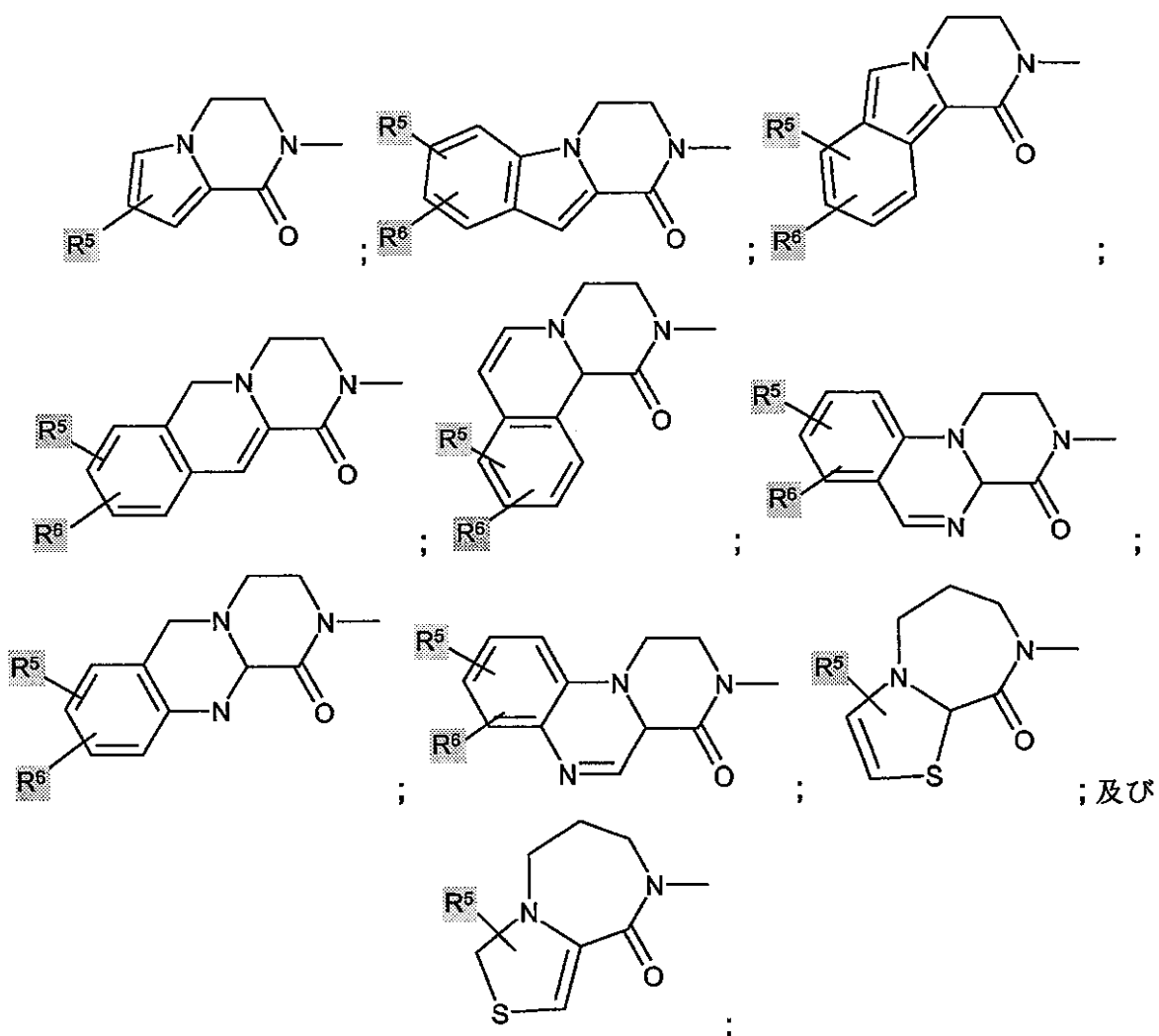
E はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表すか、或いは

D と E はジアザ環基と一緒にあって縮合環系を形成しており、前記縮合環系は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい、請求項 1 から 1 2 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 3 4】

Y が以下の群

【化 2 0】



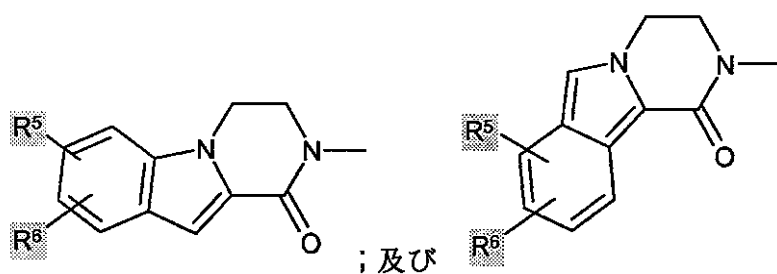
(式中、R⁵ 及び R⁶ は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及び/又はシアノを表す)

から選択される二環式複素環基(即ち、縮合環系)を表す、請求項 33 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 35】

Y が

【化 2 1】



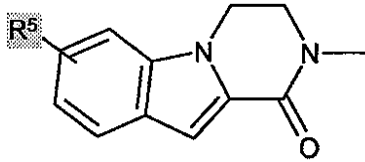
(式中、 R^5 及び R^6 は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及び / 又はシアノを表す)

から選択される二環式複素環基を表す、請求項 34 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 36】

Y が

【化 22】



(式中、 R^5 は水素、アルキル、ハロ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシを表す)

を表す、請求項 35 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 37】

2 - { 4 - [4 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン ;

2 - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン ;

2 - { 4 - [4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン ;

2 - [4 - (4 - m - トリル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン ;

3 , 4 - ジヒドロ - 2 - [4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 (1 H) - イル) ブチル] ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 (2 H) - オン ;

2 - { 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン ; 又は

2 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン ;

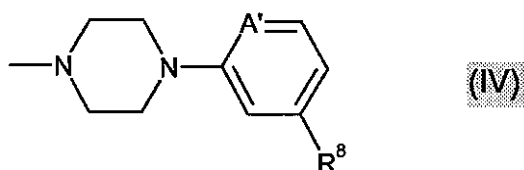
又は薬剤として許容されるその塩である、請求項 36 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 38】

X が存在しておらず、

Y が式 IV の基

【化 23】



(式中、 A' は CH 又は N を表し、

R⁸ は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表す)

を表す、請求項 1 から 12 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 39】

1, 6 - ビス (4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキサン;
1, 6 - ビス (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキサン;
1, 6 - ビス (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキサン;
1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (6 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン;
1 - フェニル - 4 - (6 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン;
1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン;
1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン;
1 - フェニル - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン;
4 - (4 - (6 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン - 1 - イル) キノリン;
1, 6 - ビス (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ヘキサン;
4 - (4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン - 1 - イル) キノリン;
1, 6 - ビス (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキサン;
1 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン; 又は
1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - (6 - (4 - m - トリルピペラジン - 1 - イル) ヘキシル) ピペラジン;

又は薬剤として許容されるその塩である、請求項 38 に記載のアリールピペラジン誘導体。

【請求項 40】

少なくとも 1 種の薬剤として許容される担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 から 39 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体又は薬剤として許容されるその付加塩或いはそのプロドラッグを治療有効量で含む医薬品組成物。

【請求項 41】

医薬品組成物の製造のための請求項 1 から 39 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体又は薬剤として許容されるその塩或いはそのプロドラッグの使用。

【請求項 42】

ヒトを含む哺乳動物の疾患、障害又は状態を治療、予防又は緩和するための、医薬品組成物を製造する請求項 1 から 39 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体又は薬剤として許容されるその塩の使用であって、疾患、障害又は状態がドーパミン及びセロトニン受容体の調節に応答する使用。

【請求項 43】

前記疾患、障害又は状態が、神経障害又は精神障害、特に精神病性障害、統合失調症、うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、運動障害、ジストニア、不安神経症、情動不安、強迫障害、躁病、老人性障害、認知症、性機能障害、筋骨格疼痛症状、線維筋痛に付随する疼痛、睡眠障害、薬物の乱用又は依存症、及び麻薬中毒者の禁断症状、コカイン乱用又は依存症である、請求項 42 に記載の使用。

【請求項 44】

前記疾患、障害又は状態が神経障害又は精神障害、特に精神病性障害、好ましくは統合失調症である、請求項 43 に記載の使用。

【請求項 45】

ヒトを含む動物の生体の疾患、障害又は状態を診断、治療、予防又は緩和する方法であって、前記障害、疾患又は状態がドーパミン及びセロトニン受容体、特に D_3 、 D_2 様及び $5-HT_2$ 受容体サブタイプ、好ましくはドーパミン D_3 受容体サブタイプ及び / 又は $D_3 / 5-HT_{1A}$ 若しくは $D_3 / 5-HT_{2A}$ 受容体サブタイプの調節に応答し、それを必要とするそうした動物の生体に、請求項 1 から 39 までのいずれか一項に記載のアリールピペラジン誘導体又は薬剤として許容されるその塩、或いはそのプロドラッグを治療有効量で投与するステップを含む方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

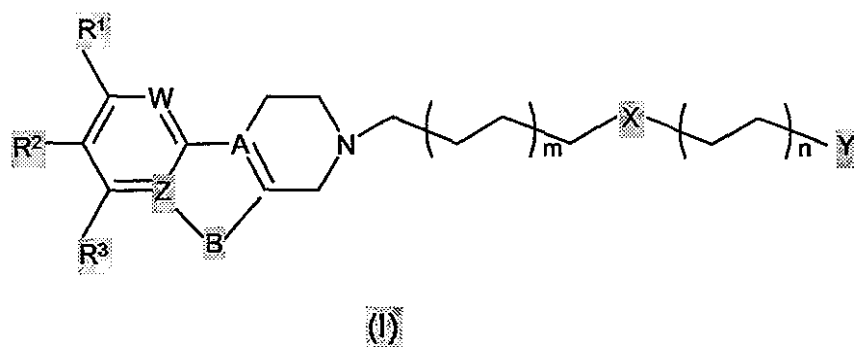
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

したがって、その第 1 の態様では、本発明は、式 I で表される新規アリールピペラジン誘導体、その鏡像異性体若しくはその鏡像異性体の混合物、又は薬剤として許容されるその塩、或いはその N - オキシドを提供する

【化 1】



(式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロシアノ及び / 又はカルボキシを表し、

【化 2】



は任意選択の二重結合を表し、

【化 3】



が単結合を表す場合、A は CH 又は N を表し、

【化 4】



が二重結合を表す場合、AはCを表し、

【化5】



は存在していなくてもいてもよく、

【化6】



が存在せず、ZはCH又はNを表し、或いは

【化7】



が存在し、図に示すように結合したメチレン架橋 ($-\text{CH}_2-$)、エチレン架橋 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)、又は架橋 $-\text{NH}-$ を表し、ZはC(炭素)を表し、

WはCH、N又は CR^4 を表し、但し R^4 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、

m及びnは互いに独立に、0、1又は2であり、

Xは存在していなくてもいてもよく、

Xが存在し、

【化8】

O, S, NR' , CO, SO_2 , CH_2 , $\text{CH}_2\text{-O}$, O-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-S}$, S-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-NR}'$, $\text{CH}_2\text{-CO}$, $\text{CH}_2\text{-SO}_2$, $\text{NR}'\text{-CO}$, $\text{CO-NR}'$, $\text{NR}'\text{-SO}_2$, $\text{SO}_2\text{-NR}'$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, O-CO , CO-O , O-CH=CH , S-CH=CH , $\text{NR}'\text{-CH=CH}$, CO-CH=CH , $\text{SO}_2\text{-CH=CH}$, $\text{CH}_2\text{-O-CH=CH}$, $\text{CH}_2\text{-S-CH=CH}$, $\text{CH}_2\text{-NR}'\text{-CH=CH}$, $\text{CH}_2\text{-CO-CH=CH}$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ 又は $\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{-CH=CH}$,

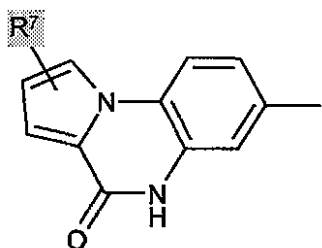
を表し、但し R' は水素又はアルキルを表し、

Yはフェニル又は芳香族系の単環式若しくは多環式複素環基を表し、前記フェニル又は複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は

Yは水素化複素環基を表し、前記水素化複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は

Yは式I I Iの基

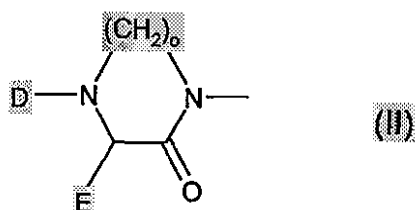
【化 9】



を表し、但し R^7 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表し、或いは
X が存在せず、

Y は式 I I のジアザ環基

【化 10】



を表し、但し α は 1、2 又は 3 であり、

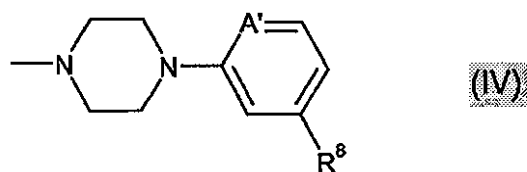
D はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、

E はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表すか、又は

D と E はジアザ環基と一緒にあって縮合環系を形成しており、前記縮合環系は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、

又は Y は式 I V の基

【化 11】



を表し、但し A' は CH 又は N を表し、

R^8 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表す)。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 1 3

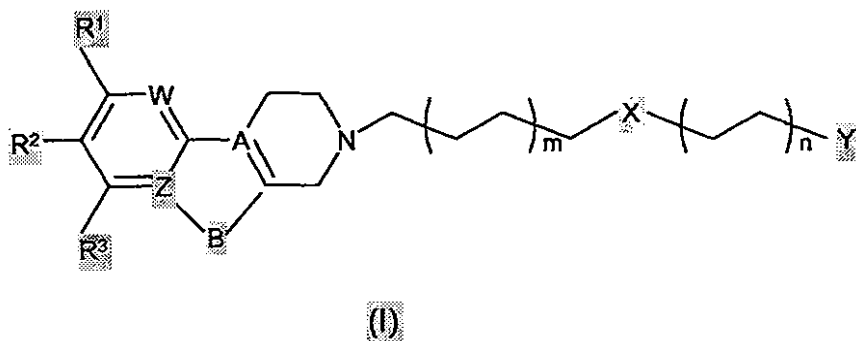
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 1 3 】

したがって、その第 1 の態様では、本発明は、式 I で表される新規アリアルピペラジン誘導体、その鏡像異性体若しくはその鏡像異性体の混合物、又は薬剤として許容されるその塩、或いはその N - オキシドを提供する

【化 1 2 】



(式中、

R¹、R² 及び R³ は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ及び / 又はカルボキシを表し、

【化 1 3 】



は任意選択の二重結合を表し、

【化 1 4 】



が単結合を表す場合、A は C H 又は N を表し、

【化 1 5 】



が二重結合を表す場合、A は C を表し、

【化 1 6 】



は存在していなくてもいてもよく、

【化 17】

--B--

が存在せず、ZはCH又はNを表し、或いは

【化 18】

--B--

が存在し、図に示すように結合したメチレン架橋 ($-\text{CH}_2-$)、エチレン架橋 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)、又は架橋 $-\text{NH}-$ を表し、ZはC(炭素)を表し、

WはCH、N又は CR^4 を表し、但し R^4 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、

m及びnは互いに独立に、0、1又は2であり、

Xは存在していなくてもいてもよく、

Xが存在し、

【化 19】

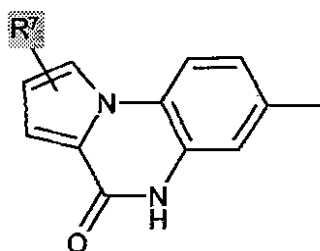
O, S, NR' , CO, SO_2 , CH_2 , $\text{CH}_2\text{-O}$, O-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-S}$, S-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-NR}'$, $\text{CH}_2\text{-CO}$, $\text{CH}_2\text{-SO}_2$, $\text{NR}'\text{-CO}$, $\text{CO-NR}'$, $\text{NR}'\text{-SO}_2$, $\text{SO}_2\text{-NR}'$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, O-CO , CO-O , O-CH=CH , S-CH=CH , $\text{NR}'\text{-CH=CH}$, CO-CH=CH , $\text{SO}_2\text{-CH=CH}$, $\text{CH}_2\text{-O-CH=CH}$, $\text{CH}_2\text{-S-CH=CH}$, $\text{CH}_2\text{-NR}'\text{-CH=CH}$, $\text{CH}_2\text{-CO-CH=CH}$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ 又は $\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{-CH=CH}$,

を表し、但し R' は水素又はアルキルを表し、

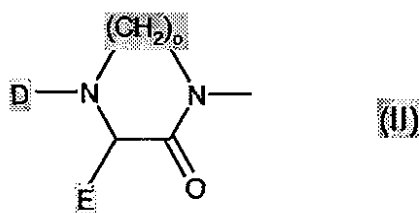
Yはフェニル又は芳香族系の単環式若しくは多環式複素環基を表し、前記フェニル又は複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又はYは水素化複素環基を表し、前記水素化複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回任意選択で置換されていてよく、又は

Yは式 I I I の基

【化 20】



を表し、但し R^7 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表し、或いは
 X が存在せず、
 Y は式 I I のジアザ環基
 【化 2 1】



を表し、但し o は 1、2 又は 3 であり、

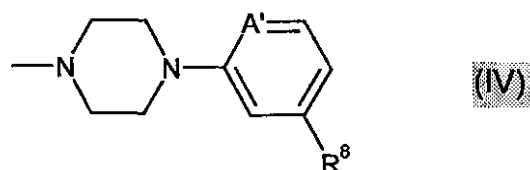
D はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、

E はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表すか、又は

D と E はジアザ環基と一緒にあって縮合環系を形成しており、前記縮合環系は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、

又は Y は式 I V の基

【化 2 2】



を表し、但し A' は CH 又は N を表し、

R^8 は水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルを表す)。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

より好ましい実施形態では、本発明のアリールピペラジン誘導体は式 I の化合物である。
 但し、

R^1 、 R^2 及び R^3 は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及び / 又はシアノ、カルボキシを表し、

【化 2 3】



は任意選択の二重結合を表し、

【化 2 4】



が単結合を表す場合、AはCH又はNを表し、

【化 2 5】



が二重結合を表す場合、AはC（炭素）を表し、

【化 2 6】



は存在していなくてもいてもよく、

【化 2 7】



が存在せず、ZはCH又はNを表し、或いは

【化 2 8】



が存在し、図に示すように結合したメチレン架橋（ $-\text{CH}_2-$ ）、エチレン架橋（ $-\text{CH}=\text{CH}-$ ）又は架橋 $-\text{NH}-$ を表し、

ZはC（炭素）を表し、

WはCH、N又は CR^4 を表し、但し R^4 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、

m及びnは互いに独立に、0、1又は2であり、

Xは存在していなくてもいてもよく、

Xは存在し、

【化 2 9】

O, S, NR', CO, SO₂, CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-S, S-CH₂, CH₂-NR', CH₂-CO, CH₂-SO₂, NR'-CO, CO-NR', NR'-SO₂, SO₂-NR', CH₂-CH₂, O-CO, CO-O, O-CH=CH, S-CH=CH, NR'-CH=CH, CO-CH=CH, SO₂-CH=CH, CH₂-O-CH=CH, CH₂-S-CH=CH, CH₂-NR'-CH=CH, CH₂-CO-CH=CH, CONHCH₂CH₂又は CH₂-SO₂-CH=CH,

を表し、但し R' は水素又はアルキルを表し、

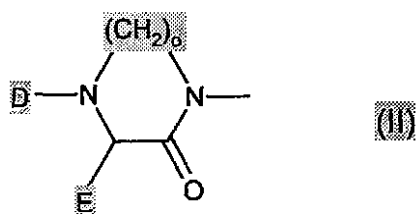
Y はフェニル又は芳香族系の単環式若しくは多環式複素環基を表し、そのフェニル又は複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、或いは

Y は水素化複素環基を表し、前記水素化複素環基は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよく、或いは

X は存在せず、

Y は式 I I のジアザ環基を表す

【化 3 0】



(式中、o は 1、2 又は 3 であり、

D はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、

E はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノを表し、或いは

D と E はジアザ環基と一緒にあって縮合環系を形成しており、前記縮合環系は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意選択で置換されていてよい)。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

より好ましい実施形態では、
【化 3 5】

--B--

が存在し、図に示すように結合したメチレン架橋 (- C H ₂ -)、エチレン架橋 (- C H
= C H -)、又は架橋 - N H - を表し、Z は C (炭素) を表す。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 4】

さらにより好ましい実施形態では、
【化 3 6】

--B--

が存在し、図に示すように結合したメチレン架橋 (- C H ₂ -)、エチレン架橋 (- C H
= C H -)、又は架橋 - N H - を表し、Z は C (炭素) を表し、W は C R ⁴ を表し、但し
R ⁴ は水素、アルキル、特にメチル、アルコキシ、特にメトキシ、ハロ、特にクロロ、ハ
ロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、ニトロ又はシアノを表す。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/050001

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/12 C07D405/12 C07D487/04 C07D403/14 A61K31/47 A61K31/44 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94/22839 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; KULAGOWSKI, JANUSZ, JOZEF; LEESON, PAUL,) 13 October 1994 (1994-10-13) Examples, claim 1	1-45
X	WO 2004/112729 A (PSYCHIATRIC GENOMICS, INC; ALTAR, C., ANTHONY; TAYLOR, MALCOLM, G; HOO) 29 December 2004 (2004-12-29) claim 1	1-45
X	WO 01/49677 A (H. LUNDBECK A/S; RUHLAND, THOMAS; KEHLER, JAN; ANDERSEN, KIM; BANG-AND) 12 July 2001 (2001-07-12) page 28 - page 29; claim 1	1-45
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 June 2006		Date of mailing of the international search report 11/07/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/050001

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 100 255 A (HE ET AL) 8 August 2000 (2000-08-08) column 8 - column 9 -----	1-45
X	EP 0 409 048 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 23 January 1991 (1991-01-23) claim 1 -----	1-45
X	WO 2004/004729 A (FRIEDRICH-ALEXANDER-UNI VERSITAET ERLANGEN-NUERNBERG; GMEINER, PETER;) 15 January 2004 (2004-01-15) claim 1 -----	1-45
X	WO 2004/033426 A (PROTEOSYS AG; SOSKIC, VUKIC) 22 April 2004 (2004-04-22) table 1 -----	1-45
X	WO 96/02246 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT; HELLENDahl, BEATE; LANSKY, ANNEGRET; RENDENBA) 1 February 1996 (1996-02-01) page 14 - page 22; claim 1 -----	1-45
E	WO 2006/058993 A (BIOPROJET; CAPET, MARC; DANVY, DENIS; DARTOIS, CATHERINE; LEVOIN, NICO) 8 June 2006 (2006-06-08) claim 1 -----	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/050001**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The search for claim 45 was based on the alleged effects of the compounds / compositions claimed. Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/050001

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9422839	A	13-10-1994	AT 160774 T	15-12-1997
			AU 679049 B2	19-06-1997
			AU 6286994 A	24-10-1994
			CA 2159220 A1	13-10-1994
			DE 69407176 D1	15-01-1998
			DE 69407176 T2	02-07-1998
			EP 0691960 A1	17-01-1996
			ES 2109682 T3	16-01-1998
			JP 8508289 T	03-09-1996
			US 5792768 A	11-08-1998
WO 2004112729	A	29-12-2004	CA 2528538 A1	29-12-2004
			EP 1658077 A2	24-05-2006
WO 0149677	A	12-07-2001	AT 261958 T	15-04-2004
			AU 2152001 A	16-07-2001
			BG 106961 A	30-04-2003
			BR 0016951 A	25-02-2003
			CA 2395867 A1	12-07-2001
			CN 1437596 A	20-08-2003
			DE 60009154 D1	22-04-2004
			EP 1246815 A1	09-10-2002
			HU 0203645 A2	28-02-2003
			JP 2003519223 T	17-06-2003
			MX PA02006499 A	29-11-2002
			NO 20023149 A	28-06-2002
			NZ 519692 A	28-05-2004
			PL 355540 A1	04-05-2004
			SK 11062002 A3	03-12-2002
			TR 200201684 T2	21-10-2002
			US 2003083336 A1	01-05-2003
			ZA 200204970 A	26-01-2004
US 6100255	A	08-08-2000	NONE	
EP 0409048	A	23-01-1991	AT 116972 T	15-01-1995
			CA 2020288 A1	19-01-1991
			DE 3923675 A1	24-01-1991
			DK 409048 T3	27-03-1995
			JP 3052877 A	07-03-1991
			US 5071864 A	10-12-1991
WO 2004004729	A	15-01-2004	AU 2003246356 A1	23-01-2004
			CA 2489396 A1	15-01-2004
			CN 1665503 A	07-09-2005
			EP 1519726 A1	06-04-2005
			JP 2005538974 T	22-12-2005
			MX PA05000033 A	08-04-2005
			US 2005197343 A1	08-09-2005
WO 2004033426	A	22-04-2004	AU 2003276048 A1	04-05-2004
			DE 10248067 A1	15-04-2004
WO 9602246	A	01-02-1996	AT 236629 T	15-04-2003
			AU 704839 B2	06-05-1999
			AU 3111495 A	16-02-1996
			BG 63487 B1	29-03-2002
			BG 101112 A	30-04-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/050001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9602246	A	BR 9508296 A	19-05-1998
		CA 2195242 A1	01-02-1996
		CN 1152870 A	25-06-1997
		CN 1534023 A	06-10-2004
		CZ 9700096 A3	13-08-1997
		DE 4425146 A1	18-01-1996
		DK 771197 T3	23-06-2003
		EP 0771197 A1	07-05-1997
		ES 2196072 T3	16-12-2003
		FI 970148 A	14-01-1997
		HU 77608 A2	29-06-1998
		JP 10502658 T	10-03-1998
		NO 970163 A	14-03-1997
		NZ 290388 A	27-04-2001
		PT 771197 T	29-08-2003
		SI 9520084 A	31-08-1997
		US 6090807 A	18-07-2000
WO 2006058993	A	08-06-2006 FR 2878524 A1	02-06-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C 0 6 3
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	4 C 0 6 5
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	4 C 0 7 2
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C 2 0 4
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
C 0 7 D 307/85 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 307/85 C S P	
C 0 7 D 217/26 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 217/26	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z	
C 0 7 D 217/24 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0	
C 0 7 D 209/42 (2006.01)	C 0 7 D 217/24	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 209/42	
C 0 7 D 215/48 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 215/38 (2006.01)	C 0 7 D 215/48	
C 0 7 D 213/81 (2006.01)	C 0 7 D 215/38	
C 0 7 D 295/12 (2006.01)	C 0 7 D 213/81	
C 0 7 D 295/06 (2006.01)	C 0 7 D 295/12 A	
C 0 7 D 213/74 (2006.01)	C 0 7 D 295/06 A	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	C 0 7 D 213/74	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
C 0 7 D 215/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
	C 0 7 D 215/42	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 カンピアーニ、ジュセッペ
イタリア国、シエナ、キャンチアーノ テルメ、 エスエス 1 4 6 ヌメロ 4 9
- (72)発明者 ブティーニ、ステファニア
イタリア国、シエナ、ヴィア メンターナ 1 8 2
- (72)発明者 ファットルッソ、カテリーナ
イタリア国、ナポリ、ヴィア マリオ ルタ 7
- (72)発明者 トロッタ、フランチェスコ
イタリア国、ベネヴェント、チェレット サンニータ、 ヴィア ミシェル ウンガロ 9 6
- (72)発明者 フランチェスキーニ、シルビア
イタリア国、グロッセート、カステル デル ピアーノ、 ヴィア エフ3 ロッセリ、 6 / エフ
- (72)発明者 デ アンジェリス、メリ
イタリア国、アスコリ ピチーノ、コッシグナーノ、 ヴィア フィオラーノ 7

(72)発明者 ニールセン、カリン、サンダガー

デンマーク国、フレデンスボルグ、エンドルプ バイヴェイ 4シー

F ターム(参考) 4C031 LA03 MA01

4C034 AN01

4C037 QA13

4C050 AA01 AA07 BB04 CC08 EE02 FF01 GG01 HH04

4C055 AA01 BA02 BA58 BB04 BB17 CA01 DA01

4C063 AA01 BB09 CC15 DD12 EE01

4C065 AA05 AA18 BB04 CC01 DD02 EE02 HH09 KK01 PP19

4C072 MM02 UU01

4C086 AA01 AA03 BC50 CB05 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA01 ZA03

ZA05 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA81 ZC02 ZC39

4C204 CB03 DB13 DB26 EB02 FB01 GB01