

(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2012-509302
(P2012-509302A)

(43) 公表日 平成24年4月19日(2012.4.19)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 405/06 (2006.01)	C07D 405/06	C S P	4C063
A61P 25/00 (2006.01)	A61P 25/00		4C085
A61P 25/16 (2006.01)	A61P 25/16		4C086
A61P 25/24 (2006.01)	A61P 25/24		
A61P 25/18 (2006.01)	A61P 25/18		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く

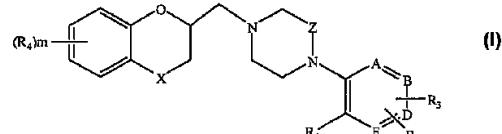
(21) 出願番号	特願2011-536911 (P2011-536911)	(71) 出願人	300046083 オリオン コーポレーション フィンランド共和国、O22OO エスボ ー、オリオニンチエ 1
(86) (22) 出願日	平成21年11月20日 (2009.11.20)	(74) 代理人	100098464 弁理士 河村 利
(85) 翻訳文提出日	平成23年5月19日 (2011.5.19)	(74) 代理人	100149630 弁理士 藤森 洋介
(86) 國際出願番号	PCT/FI2009/000097	(74) 代理人	100154449 弁理士 谷 征史
(87) 國際公開番号	W02010/058060	(72) 発明者	ディン ベレ、ダビド フィンランド共和国、エフィー-O213 O エスパー、ロウヘンチエ 13 アー 5
(87) 國際公開日	平成22年5月27日 (2010.5.27)		
(31) 優先権主張番号	61/193,355		
(32) 優先日	平成20年11月20日 (2008.11.20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アリールピペラジンおよびアルファ2Cアンタゴニストとしてのそれらの使用

(57) 【要約】

式(I)の化合物(式中X、Z、A、B、D、E、R₁~R₄およびmは特許請求の範囲において定義したものである)は、アルファ2Cアンタゴニスト活性を示し、それによりアルファ2Cアンタゴニストとして有用である。

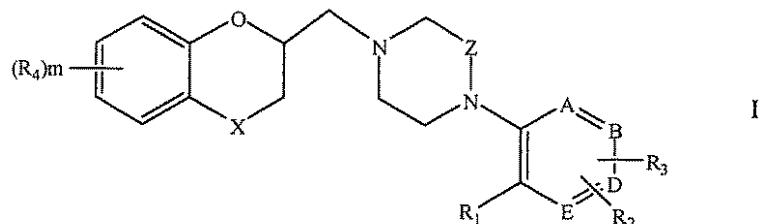


【特許請求の範囲】

【請求項1】

標識化形態または非標識化形態の式I:

【化1】



10

(式中、

Xは、O、SまたはC₁H₂であり；Zは、-[C₁H₂]_n-であり；

A、B、DおよびEは、独立してCまたはNであり、ただしA、B、DおよびEの少なくとも3つはCである；

R₁は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、
ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ
(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキ
シ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)
アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R
5)₂N-、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-、SH-(C
1-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル-S-(C₁-C₆)アルキル、(C
1-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル-S-(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C
1-C₆)アルキル-S(Op)-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁
-C₆)アルキル-S(Op)-(C₁-C₆)アルキルまたはフリルであり；

R₂は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシまたはヒドロキ
シ(C₁-C₆)アルキルであり；

R₃は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R₄は、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、CN
または(R₅)₂N-であり；

R₅は、各々の場合に独立して、H、(C₁-C₆)アルキルまたは(C₁-C₆)アルコキ
シ(C₁-C₆)アルキルであり；

mは0、1または2であり；

nは、1または2であり；かつ

pは1または2である)

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルであって、ただし、

a) R₁、R₂およびR₃は同時にHではなく；

b) AがCであり、かつR₁、R₂およびR₃のうち2つがHである場合、R₁、R₂および
R₃の3つ目はハロゲンではなく；

c) 化合物は、1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)
メチル)-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(クロマン-2-イルメチ
ル)-4-o-トリルピペラジンまたは1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]
]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン
ではない。

【請求項2】

XがOである請求項1記載の化合物。

【請求項3】

A、B、DおよびEがCである請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

20

30

40

50

A が N であり、 B 、 D および E が C である請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 5】

n が 1 である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

n が 2 である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

X が、 O 、 S または CH_2 であり；

Z が - [CH_2]_n - であり；

A が C または N であり；

B 、 D および E が C であり；

R_1 が、 H 、ハロゲン、 (C_1 - C_6) アルキル、 (C_1 - C_6) アルコキシ、ヒドロキシ (C_1 - C_6) アルキル、 (C_1 - C_6) アルコキシ (C_1 - C_6) アルキル、ハロ (C_1 - C_6) アルコキシ、ハロ (C_1 - C_6) アルコキシ (C_1 - C_6) アルキル、 (C_1 - C_6) アルコキシ - ($C = O$) - 、 CN 、 (R_5)₂N - (C_1 - C_6) アルキル、 (R_5)₂N - ($C = O$) - またはフリルであり；

R_2 が、 H 、ハロゲン、 (C_1 - C_6) アルキルまたはヒドロキシ (C_1 - C_6) アルキルであり；

R_3 が、 H 、 (C_1 - C_6) アルキルまたはフェニルであり；

R_5 が、各々の場合に独立して、 H または (C_1 - C_6) アルキルであり；

m が 0 であり；かつ

n が 1 または 2 である

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

X が O であり；

Z が - [CH_2]_n - であり；

A が C または N であり；

B 、 D および E が C であり；

R_1 が、ハロゲン、 (C_1 - C_6) アルキル、 (C_1 - C_6) アルコキシ、ヒドロキシ (C_1 - C_6) アルキル、 (C_1 - C_6) アルコキシ (C_1 - C_6) アルキル、ハロ (C_1 - C_6) アルコキシ、ハロ (C_1 - C_6) アルコキシ (C_1 - C_6) アルキル、 (C_1 - C_6) アルコキシ - ($C = O$) - 、 CN 、 (R_5)₂N - (C_1 - C_6) アルキル、 (R_5)₂N - ($C = O$) - またはフリルであり；

R_2 が、 H 、ハロゲン、 (C_1 - C_6) アルキルまたはヒドロキシ (C_1 - C_6) アルキルであり；

R_3 が、 H 、 (C_1 - C_6) アルキルまたはフェニルであり；

R_5 が、各々の場合に独立して、 H または (C_1 - C_6) アルキルであり；

m が 0 であり；かつ

n が 1 または 2 である

請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

X が O であり；

Z が - [CH_2]_n - であり；

A 、 B 、 D および E が C であり；

R_1 が、 (C_1 - C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1 - C_6) アルキル、 (C_1 - C_6) アルコキシ (C_1 - C_6) アルキル、ハロ (C_1 - C_6) アルコキシ、ハロ (C_1 - C_6) アルコキシ (C_1 - C_6) アルキル、 (C_1 - C_6) アルコキシ - ($C = O$) - 、 CN 、 (R_5)₂N - (C_1 - C_6) アルキル、 (R_5)₂N - ($C = O$) - またはフリルであり；

R_2 が、 H またはハロゲンであり；

R_3 が H であり；

R_5 が、各々の場合に独立して、 H または (C_1 - C_6) アルキルであり；

10

20

30

40

50

m が 0 であり；かつ

n が 1 または 2 である

請求項 8 記載の化合物。

【請求項 1 0】

X が O であり；

Z が - [C H₂]_n - であり；

A が N であり；

B、D および E が C であり；

R₁ が、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ - (C = O) - 、CN、(R₅)₂N - (C₁ - C₆) アルキル、(R₅)₂N - (C = O) - またはフリルであり；

R₂ が、H またはハロゲンであり；

R₃ が H であり；

R₅ が、各々の場合に独立して、H または (C₁ - C₆) アルキルであり；

m が 0 であり；かつ

n が 1 または 2 である

請求項 8 記載の化合物。

【請求項 1 1】

X が O であり；

Z が - [C H₂]_n - であり；

A が N であり；

B、D および E が C であり；

R₁ が、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ - (C = O) - 、CN、(R₅)₂N - (C₁ - C₆) アルキル、(R₅)₂N - (C = O) - またはフリルであり；

R₂ が、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキルまたはヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキルであり；

R₃ が、H、(C₁ - C₆) アルキルまたはフェニルであり；

R₅ が、各々の場合に独立して、H または (C₁ - C₆) アルキルであり；

m が 0 であり；かつ

n が 1 である

請求項 8 記載の化合物。

【請求項 1 2】

X が O であり；

Z が - [C H₂]_n - であり；

A が N であり；

B、D および E が C であり；

R₁ が、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ - (C = O) - 、CN、(R₅)₂N - (C₁ - C₆) アルキル、(R₅)₂N - (C = O) - またはフリルであり；

R₂ が、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキルまたはヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキルであり；

R₃ が、H、(C₁ - C₆) アルキルまたはフェニルであり；

R₅ が、各々の場合に独立して、H または (C₁ - C₆) アルキルであり；

10

20

30

40

50

m が 0 であり；かつ

n が 2 である

請求項 8 記載の化合物。

【請求項 1 3】

X が O であり；

Z が - [C H₂]_n - であり；

A、B、D および E が C であり；

R₁ が、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ - (C = O) - 、CN、(R₅)₂N - (C₁ - C₆) アルキル、(R₅)₂N - (C = O) - またはフリルであり；

R₂ が、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキルまたはヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキルであり；

R₃ が、H、(C₁ - C₆) アルキルまたはフェニルであり；

R₅ が、各々の場合に独立して、H または (C₁ - C₆) アルキルであり；

m が 0 であり；かつ

n が 1 である

請求項 8 記載の化合物。

【請求項 1 4】

X が O であり；

Z が - [C H₂]_n - であり；

A、B、D および E が C であり；

R₁ が、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ - (C = O) - 、CN、(R₅)₂N - (C₁ - C₆) アルキル、(R₅)₂N - (C = O) - またはフリルであり；

R₂ が、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキルまたはヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキルであり；

R₃ が、H、(C₁ - C₆) アルキルまたはフェニルであり；

R₅ が、各々の場合に独立して、H または (C₁ - C₆) アルキルであり；

m が 0 であり；かつ

n が 2 である

請求項 8 記載の化合物。

【請求項 1 5】

化合物が、2 - (4 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 2 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)安息香酸メチル、(2 - (4 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 2 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)メタノール、1 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 2 - イル)メチル) - 4 - (2 - (メトキシメチル)フェニル)ピペラジン、2 - (4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 2 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)ベンゾニトリル、(2 - (4 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 2 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)メタンアミン、1 - (2 - (4 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 2 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - N - メチルメタンアミン、1 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 2 - イル)メチル) - 4 - (2 - (エトキシメチル)フェニル)ピペラジン、2 - (2 - (4 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 2 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール、1 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 2 - イル)メ

10

20

30

40

50

チル) - 4 - (3 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン、 (S) - (2
 - (4 - ((7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 -
 イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール、 (S) - (2
 - (4 - ((7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 -
 イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール · HC 1 、 (S
) - 1 - ((7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 -
 イル) メチル) - 4 - (3 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン · HC
 1 、 (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル)
 メチル) - 4 - (3 - ((2 - フルオロエトキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラ
 ジン、 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1
 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン、 (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロ
 ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジ
 ン - 3 - イル) メタノール、 (S) - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1
 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル)
 メタノール、 (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2
 - イル) メチル) - 4 - (2 - (メトキシメチル) フェニル) ピペラジン、 (R) - 1 -
 ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (20
 - (メトキシメチル) フェニル) ピペラジン、 (S) - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒ
 ドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) フ
 ェニル) メタノール、 (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキ
 シン - 2 - イル) メチル) - 4 - (3 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラ
 ジン、 (1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサチイン - 2 - イル)
 メチル) - 4 - (2 - (メトキシメチル) フェニル) ピペラジン、 1 - (クロマン - 2 - イ
 ルメチル) - 4 - (2 - (メトキシメチル) フェニル) ピペラジン、 (2 - (4 - ((2
 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1
 - イル) - 6 - フルオロフェニル) メタノール、 (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベン
 ゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フル
 オロフェニル) メタノール、 (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4]
 ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) メタ
 ノール、 (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イ
 ル) メチル) - 4 - (2 - ブロピルフェニル) ピペラジン、 (S) - 1 - ((2 , 3 - ジ
 ヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2 - (トリフル
 オロメトキシ) フェニル) ピペラジン、 (S) - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 4 - (30
 (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン
 、 (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル)
 メチル) - 4 - (2 - (フラン - 2 - イル) フェニル) ピペラジン、 (S) - 2 - (4 - (2
 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン
 - 1 - イル) 安息香酸エチル、 (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4]
 ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - o - トリルピペラジン、 (S) - 1 - ((2
 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - m - トリル
 ピペラジン、 (S) - (3 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキ
 シン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - メチルフェニル) メタノール、
 (S) - (3 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イ
 ル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) メタノール、 (S) - 2 - (2 - (4 -
 ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジ
 ン - 1 - イル) フェニル) エタノール、 2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1
 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) 安息香酸メ
 チル、 (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル
) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) メタノール、 2 - (4 - ((2
 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 1 , 4 - ジア 40
 50

ゼパン - 1 - イル) ニコチノニトリル、2 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ニコチンアミド、(2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノールまたは(S) - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノールである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

請求項 1 記載の式 I の炭素同位体標識化化合物。

【請求項 17】

(S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (3 - ([¹¹C] - メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジンである請求項 16 記載の化合物。

10

【請求項 18】

医薬として使用するための請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

アルファ 2 C アンタゴニストが有用であると示されている疾患または症状の治療において使用するための請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 20】

前記疾患または症状が、ストレスにより引き起こされる精神障害、パーキンソン病、うつ病、統合失調症、注意欠陥多動性障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、トウレット症候群、眼瞼痙攣またはそのほかの限局性筋失調症、精神病を伴う側頭葉てんかん、薬物性精神病、ハンチントン病、性ホルモンレベルの変動により引き起こされる疾患、パニック障害、アルツハイマー病または軽度の認知障害である請求項 19 記載の化合物。

【請求項 21】

アルファ 2 C アンタゴニストが有用であると示されている疾患または症状の治疗方法であって、該治療を必要とする哺乳類に、有効量の請求項 1 記載の少なくとも 1 つの化合物を投与することを含む方法。

【請求項 22】

前記疾患または症状が、ストレスにより引き起こされる精神障害、パーキンソン病、うつ病、統合失調症、注意欠陥多動性障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、トウレット症候群、眼瞼痙攣またはそのほかの限局性筋失調症、精神病を伴う側頭葉てんかん、薬物性精神病、ハンチントン病、性ホルモンレベルの変動により引き起こされる疾患、パニック障害、アルツハイマー病または軽度の認知障害である請求項 21 記載の方法。

30

【請求項 23】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物および薬学的に許容され得る担体、希釈剤および / または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 24】

さらに、少なくとも 1 つのほかの活性成分を含む請求項 23 記載の医薬組成物。

40

【請求項 25】

動物およびヒト PET 研究において、アルファ 2 C 受容体選択的 PET トレーサー化合物として使用するための請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の標識化化合物。

【請求項 26】

動物およびヒト PET 研究において、アルファ 2 C 受容体選択的 PET トレーサー化合物として使用するための請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の ¹¹C 標識化化合物。

【請求項 27】

(S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (3 - ([¹¹C] - メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジンである請求項 26 記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】**【0001】**

本発明は薬理学的に活性なアリールピペラジン、またはその薬学的に許容され得る塩およびエステル、ならびにそれらを含む医薬組成物に関し、またアルファ2Cアンタゴニストとしてのそれらの使用に関する。本発明の化合物は、それらの標識化形態、または非標識化形態で使用することができる。

【背景技術】**【0002】**

通常、アルファアドレナリン作動活性を示す化合物は、末梢神経系および中枢神経系(CNS)の多岐にわたる疾患および症状の治療のために使用され得る。

10

【0003】

アルファアドレナリン受容体は、薬理学的基礎にもとづき、アルファ1およびアルファ2アドレナリン受容体に分けることができ、これらはさらにサブタイプに分けることができる。3つの遺伝的にコードされるサブタイプ、すなわちアルファ2A、アルファ2B、およびアルファ2Cアドレナリン受容体がヒトにおいて発見されている。第4の薬理学的に定義されるサブタイプ、すなわちアルファ2Dアドレナリン受容体は、いくつかのほかの哺乳類およびげっ歯類において知られている。それは、遺伝的に定義されるアルファ2Aアドレナリン受容体に対応する。

【0004】

アルファ2アドレナリン受容体のサブタイプは、はっきりとした組織分布および機能的役割を有する。たとえば、アルファ2Aアドレナリン受容体は、種々の組織において広く発現される一方、アルファ2Cアドレナリン受容体は、CNSに集中しており、特定のCNS介在行動および生理応答のモジュレーションにおいて役割を果たしていると思われる。

20

【0005】

前記アルファ2サブタイプのいずれにも非特異的であるいくつかの化合物、および特定のアルファ2サブタイプに特異的ないくつかの化合物が本技術分野において知られている。たとえば、EP 1 8 3 4 9 2 A 1に記載されたアチバメゾール(13頁の化合物XV)は、非特異的アルファ2アンタゴニストである。アルファ2Cサブタイプに対する選択的アンタゴニストであり、精神疾患、たとえばストレス性精神障害の治療に有用である化合物がU S 5 , 9 0 2 , 8 0 7に記載されている。そのような化合物は、たとえば、MK-912およびBAM-1303である。アルファ2Bまたは2B/2Cアドレナリン受容体に対してアゴニスト様活性を有するイミダゾール誘導体が国際公開第99/28300号に開示されている。アルファ2アンタゴニストとして有用なキノリン誘導体が国際公開第01/64645号および国際公開第2004/067513号に開示されている。アルファ2アンタゴニストとして有用なアリールキノリジン誘導体が国際公開第03/082866号に開示されている。

30

【0006】

治療中の有害な作用のリスクを減らすために、アルファ2アンタゴニストの選択性の向上が望まれている。たとえば、非選択的アルファ2アンタゴニストの使用は、血圧、心拍、唾液分泌、消化管分泌および不安の増大などの副作用の原因となる。また、アルファ2Cアンタゴニストの効力の増大もまた、必要とされる用量を減少させるために望まれている。

40

【0007】

既知のアリールピペラジンとして、1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンが、U S 3 , 3 6 2 , 9 5 6に開示されている。1-(クロマン-2-イルメチル)-4-o-トリルピペラジンは、Indian J. Chem. 20B(1981) 1063に開示されている。フルオロフェニルピペラジンは、たとえば、Eur. J. Med. Chem. 35(2000) 663に開示されている。

50

【発明の概要】

【0008】

本発明の目的は、アルファ2Cアンタゴニストが有用であることが指摘される末梢または中枢神経系の疾患または症状の治療に使用できるさらなるアルファ2Cアンタゴニストを提供することである。したがって、本発明の目的は、哺乳類の治療においてアルファ2Cアンタゴニストとして使用されるさらなる化合物を提供することである。また、本発明の化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0009】

本発明のアルファ2アンタゴニストは、アルファ2Cアドレナリン受容体サブタイプに対する改善された選択性および/または増大された効力を有する。

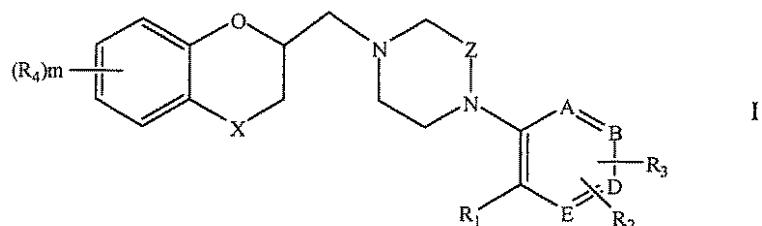
【発明を実施するための形態】

10

【0010】

本発明は、標識化形態または非標識化形態での、一般式I:

【化1】



20

(式中、

Xは、O、SまたはCH₂であり；

Zは、-[CH₂]_n-であり；

A、B、DおよびEは、独立してCまたはNであり、ただしA、B、DおよびEの少なくとも3つはCである；

R₁は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-、SH-(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル-S-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル-S-(C₁-C₆)アルキル-S-(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル-S(Op)-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル-S(Op)-(C₁-C₆)アルキルまたはフリルであり；

R₂は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

R₃は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R₄は、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、CNまたは(R₅)₂N-であり；

R₅は、各々の場合に独立して、H、(C₁-C₆)アルキルまたは(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

mは0、1または2であり；

nは、1または2であり；かつ

pは1または2である)

を有する新規なアルファ2Cアンタゴニスト、またはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルに関するが、ただし、

a) R₁、R₂およびR₃は同時にHではなく；

b) AがCであり、かつR₁、R₂およびR₃のうち2つがHである場合、R₁、R₂およびR₃の3つ目はハロゲンではなく；

40

50

c) 化合物は、1 - ((2,3 -ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン、1 - (クロマン-2-イルメチル)-4-o-トリルピペラジンまたは1 - ((2,3 -ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジンではない。

【0011】

式Iの化合物の可能なサブグループにおいて、XはOである。

【0012】

式Iの化合物のさらなる可能なサブグループにおいて、A、B、DおよびEはCである。

10

【0013】

式Iの別の可能なサブグループにおいて、AはNであり；かつB、DおよびEはCである。

【0014】

式Iの化合物のさらなる可能なサブグループにおいて、nは1である。

【0015】

式Iの化合物のさらなる可能なサブグループにおいて、nは2である。

【0016】

式Iの化合物の別のサブグループにおいて、

Xは、O、SまたはCH₂であり；

20

Zは-[CH₂]_n-であり；

Aは、CまたはNであり；

B、DおよびEはCであり；

R₁は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-またはフリルであり；

R₂は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

30

R₃は、H、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R₅は、各々の場合に独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは0であり；かつ

nは、1または2である；たとえば、

XはOであり；

Zは-[CH₂]_n-であり；

Aは、CまたはNであり；

B、DおよびEはCであり；

R₁は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-またはフリルであり；

R₂は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

40

R₃は、H、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R₅は、各々の場合に独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは0であり；かつ

nは、1または2である；たとえば、

XはOであり；

50

Z は - [C H₂]_n - であり；

A、B、D および E は C であり；

R₁ は、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ - (C = O) - 、CN、(R₅)₂N - (C₁ - C₆) アルキル、(R₅)₂N - (C = O) - またはフリルであり；

R₂ は、H またはハロゲンであり；

R₃ は H であり；

R₅ は、各々の場合に独立して、H または (C₁ - C₆) アルキルであり；

m は 0 であり；かつ

n は、1 または 2 である；または

X は O であり；

Z は - [C H₂]_n - であり；

A は N であり；

B、D および E は C であり；

R₁ は、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ - (C = O) - 、CN、(R₅)₂N - (C₁ - C₆) アルキル、(R₅)₂N - (C = O) - またはフリルであり；

R₂ は、H またはハロゲンであり；

R₃ は H であり；

R₅ は、各々の場合に独立して、H または (C₁ - C₆) アルキルであり；

m は 0 であり；および

n は、1 または 2 である；または、

X は O であり；

Z は - [C H₂]_n - であり；

A は N であり；

B、D および E は C であり；

R₁ は、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ - (C = O) - 、CN、(R₅)₂N - (C₁ - C₆) アルキル、(R₅)₂N - (C = O) - またはフリルであり；

R₂ は、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキルまたはヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキルであり；

R₃ は、H、(C₁ - C₆) アルキルまたはフェニルであり；

R₅ は、各々の場合に独立して、H または (C₁ - C₆) アルキルであり；

m は 0 であり；かつ

n は 1 である；または、

X は O であり；

Z は - [C H₂]_n - であり；

A は N であり；

B、D および E は C であり；

R₁ は、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ - (C = O) - 、CN、(R₅)₂N - (C₁ - C₆) アルキル、(R₅)₂N - (C = O) - またはフリルであり；

R₂ は、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキルまたはヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキルで

10

20

30

40

50

あり；

R_3 は、H、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R_5 は、各々の場合に独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは0であり；かつ

nは2である；または、

XはOであり；

Zは-[CH₂]_n-であり；

A、B、DおよびEはCであり；

R_1 は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-またはフリルであり；

R_2 は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

R_3 は、H、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R_5 は、各々の場合に独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは0であり；かつ

nは1である；または、

XはOであり；

Zは-[CH₂]_n-であり；

A、B、DおよびEはCであり；

R_1 は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-またはフリルであり；

R_2 は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

R_3 は、H、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R_5 は、各々の場合に独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは0であり；かつ

nは2である。

【0 0 1 7】

一般式Iの化合物のまた別の可能なサブグループにおいて、化合物は、2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル、(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)メタノール、1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン、2-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル、(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)メタンアミン、1-((2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)メチル)メタノール、1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-N-メチルメタンアミン、1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(エトキシメチル)フェニル)ピペラジン、2-(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)プロパン-2-オール、1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン、(S)-((2-(4-((7-フルオロ

10

20

30

40

50

- 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン
 - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール、(S) - (2 - (4 - ((7 - フルオロ
 - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン
 - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール・HCl、(S) - 1 - ((7 - フルオロ
 - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (3
 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン・HCl、(S) - 1 - ((2 ,
 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (3 - ((2
 - フルオロエトキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン、1 - (2 , 3 - ジク
 ロロフェニル) - 4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イ
 ル) メチル) ピペラジン、(2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジ
 オキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール
 10 、(S) - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 -
 イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール、(S) - 1 -
 ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2
 - (メトキシメチル) フェニル) ピペラジン、(R) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベン
 ゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2 - (メトキシメチル) フ
 ェニル) ピペラジン、(S) - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジ
 オキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) メタノール、(S)
 20 - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル)
 - 4 - (3 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン、(1 - ((2 , 3 -
 ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサチイン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2 - (メト
 キシメチル) フェニル) ピペラジン、1 - (クロマン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - (
 メトキシメチル) フェニル) ピペラジン、(2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b]
 30 [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロフ
 ェニル) メタノール、(2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキ
 シン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) メタノール
 、(2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メ
 チル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) メタノール、(S) - 1 - ((2 ,
 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2 -
 プロピルフェニル) ピペラジン、(S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 ,
 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル)
 ピペラジン、(S) - 1 - (ビフェニル - 3 - イル) - 4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ
 [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン、(S) - 1 - ((2 , 3
 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2 - (フラ
 ン - 2 - イル) フェニル) ピペラジン、(S) - 2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ
 [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸エチ
 ル、(S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル)
 メチル) - 4 - o - トリルピペラジン、(S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b]
 [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル - 4 - m - トリルピペラジン、(S) - (3 -
 40 ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピ
 ペラジン - 1 - イル) - 4 - メチルフェニル) メタノール、(S) - (3 - (4 - ((2
 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1
 - イル) フェニル) メタノール、(S) - 2 - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ
 [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) エ
 タノール、2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イ
 ル) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) 安息香酸メチル、(2 - (4 - ((2 ,
 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル - 1 , 4 - ジアゼパ
 ン - 1 - イル) フェニル) メタノール、2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [
 50 1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ニコチノニ
 トリル、2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル

) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 -イル) ニコチンアミド、(2 - (4 - ((2 , 3 -ジヒドロベンゾ[*b*] [1 , 4]ジオキシン - 2 -イル) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 -イル) ピリジン - 3 -イル) メタノールまたは(S) - (2 - (4 - ((2 , 3 -ジヒドロベンゾ[*b*] [1 , 4]ジオキシン - 2 -イル) メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 -イル) ピリジン - 3 -イル) メタノールである。

【0018】

本明細書中に使用される用語は、以下に示す定義を有する。以下の定義に用いられる「少なくとも1つ」という用語は、1つなどの1つまたは数個を意味する。

【0019】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として使用される用語「ヒドロキシ」は
-OH基を意味する。

【0020】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として使用される用語「(C₁ - C₆) アルキル」は、1、2、3、4、5または6炭素原子を有する直鎖または分岐鎖飽和炭化水素基を意味する。(C₁ - C₆) アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチルおよびn-ヘキシルが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0021】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として使用される用語「(C₁ - C₆) アルコキシ」は、親分子部分に酸素原子を通して結合される、本明細書において定義される(C₁ - C₆) アルキルを意味する。(C₁ - C₆) アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、3-メチルブトキシおよびn-ヘキソオキシが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0022】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として使用される用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0023】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として使用される用語「ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される(C₁ - C₆) アルキル基を通して結合される、本明細書において定義される少なくとも1つのヒドロキシ基を意味する。ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキルの代表的な例としては、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、2,2-ジヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチルおよび1-ヒドロキシ-1-メチルプロピルが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0024】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として使用される用語「(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される(C₁ - C₆) アルキル基を通して結合される、本明細書において定義される少なくとも1つの(C₁ - C₆) アルコキシ基を意味する。数個の(C₁ - C₆) アルコキシ基がある場合、それらの(C₁ - C₆) アルコキシ基は同じであっても異なっていても良い。(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキルの代表的な例としては、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、2,2-ジメトキシエチル、1-メチル-2-プロポキシエチル、1-メトキシ-1-メチルエチルおよび4-メトキシブチルが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0025】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として使用される用語「ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルコキシ」は、親分子部分に本明細書において定義される(C₁ - C₆) アルコキシ基を通して結合される、本明細書において定義される少なくとも1つのヒドロキシ基

10

20

30

40

50

を意味する。ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルコキシの代表的な例としては、ヒドロキシメトキシ、ジヒドロキシメトキシ、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシプロポキシ、3 - ヒドロキシプロポキシ、2 - ヒドロキシブトキシおよび2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエトキシが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0026】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として使用される用語「(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルコキシ」は、親分子部分に本明細書において定義される(C₁ - C₆)アルコキシ基を通して結合される、本明細書において定義される少なくとも1つの(C₁ - C₆)アルコキシ基を意味する。それらの(C₁ - C₆)アルコキシ基は同じであっても異なっていても良い。(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルコキシの代表的な例としては、メトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、2 - メトキシエトキシ、2 - エトキシエトキシ、2 - ブトキシエトキシ、2 , 2 - ジメトキシエトキシ、1 - メチル - 2 - プロポキシエトキシ、2 - メトキシプロポキシおよび4 - メトキシブトキシが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

10

【0027】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として使用される用語「ハロ(C₁ - C₆)アルコキシ」は、親分子部分に本明細書において定義される(C₁ - C₆)アルコキシ基を通して結合される、本明細書において定義される少なくとも1つのハロゲンを意味する。数個のハロゲンがある場合、それらのハロゲンは同じであっても異なっていても良い。ハロ(C₁ - C₆)アルコキシの代表的な例としては、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2 - ブロモエトキシ、2 , 2 , 2 - トリクロロエトキシ、3 - ブロモプロポキシ、2 - クロロプロポキシおよび4 - クロロブトキシが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

20

【0028】

本明細書において使用される「本発明の化合物」という表現は、式Iの化合物を意味する。

【0029】

薬学的に許容され得る塩、たとえば、両有機および無機酸との酸付加塩が医薬の技術分野において知られている。薬学的に許容され得る酸付加塩の代表的な例としては、塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、スルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩、酢酸塩およびシュウ酸塩などが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

30

【0030】

薬学的に許容され得るエステルは、適用可能な場合、医薬の分野において従来なされており、遊離型の薬理学的性質を保持する、薬学的に許容され得る酸を用いる既知の方法により製造することができる。これらのエステルの非限定的な例としては、脂肪族または芳香族アルコールのエステルが挙げられる。薬学的に許容し得るエステルの代表的な例としては、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、iso - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチルおよびベンジルエステルが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

40

【0031】

本発明は、たとえば化合物のZおよびE異性体(シスおよびトランス異性体)などのすべての可能な幾何異性体、ならびに、たとえば化合物のジアステレオマーおよびエナンチオマーなどのすべての可能な光学異性体をその範囲に含む。さらに、本発明は、独立した異性体およびそれらの任意の混合物、たとえばラセミ混合物の両方をその範囲に含む。独立した異性体は、出発材料の対応する異性体型を用いて得ることができる。または、それらは、従来の分離法にしたがい、最終化合物の製造後に分離することもできる。たとえばエナンチオマーなどの光学異性体のその混合物からの分離については、従来の分割法、たとえば分別結晶化法を使用することができる。

【0032】

50

本発明はさらに、式 I の同位体標識化化合物を含み；たとえば式 I の炭素 - 同位体標識化化合物；たとえば、(S) - 1 - ((2,3 - ジヒドロベンゾ[b] [1,4]ジオキシン - 2 - イル)メチル) - 4 - (3 - ([¹¹C] - メトキシメチル)ピリジン - 2 - イル)ピペラジンなどである。

【0033】

同位体または放射性標識化化合物は、1つ以上の原子が自然界に通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する元素によって置き換え、置換されている式 I の化合物である。本発明の化合物に組み込むことのできる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素の同位体、たとえば²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³I、¹²⁵I および³⁶C など、またはそれらの任意の部分集合が挙げられるが、それらに限定されるものではない。本発明の放射性標識化合物に組み込むことのできる放射性核種は、その放射性標識化合物の具体的な用途に依存する。¹¹C、¹³N、¹⁵O および¹⁸F などの陽電子放出同位体は、ポジトロン断層撮影法 (PET) 研究に有用である (Text book of drug design and discovery. 3rd edition, Chapter 8: Radiotracers: synthesis and use in imaging by C. Halldin and T. Hoegberg.)。

【0034】

PET は、今までのところ、ヒトにおけるインビボでの分子認識（たとえば、受容体結合など）に関する定量的情報を提供できる唯一の方法である。しかしながら、これまでアルファ 2 C アドレナリン受容体占有率を調べるために利用できるトレーサーがなかった。式 I の標識化化合物は、ヒトおよび動物における新規なアルファ 2 C - 受容体選択的 PET トレーサーとして使用でき、たとえば式 I の炭素 - 11 標識化化合物が新規なアルファ 2 C - 受容体選択的 PET トレーサーとして使用される。

【0035】

本発明の同位体標識化化合物は、以下、本明細書におけるスキームおよび / または実施例に開示した方法に類似した以下の手法により、非同位体標識化試薬の代わりに同位体標識化試薬を用いて一般的に製造することができる。たとえば、式 I の炭素 - 同位体標識化化合物は、いくつかの異なる¹¹C - 標識化メチル化試薬を用い、適切な前駆体をメチル化することにより製造することができる。¹¹C - 標識メチル化試薬の代表的な例としては、¹¹C - ヨードメタン、¹¹C - ブロモメタンおよび¹¹C - メチルトリフラートなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。当業者は、当該適切な前駆体が、ヒドロキシ、チオール、カルボキシルまたはアミノなどの適切な反応性官能基を含まなければならないことも理解するものである。

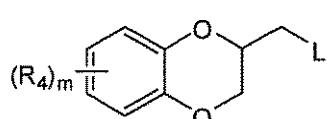
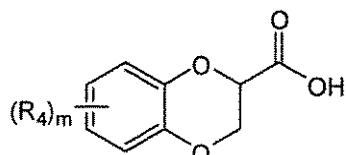
【0036】

本発明の化合物は、適切な出発物質を用いて、文献既知の方法と類似したまたは文献既知の方法にしたがった多種多様な合成経路により製造することができる。本明細書における方法に使用される出発物質は、商業的に入手できるか、または文献既知の合成経路を経て製造することができる。

【0037】

式 I の化合物は、通常、適切な酸とアリールピペラジン断片とから作り上げられる。たとえば、ベンゾジオキサン環系含有出発物質は式 A および B の化合物などである。

【化 2】



【0038】

10

20

30

40

50

出発物質の1つは、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボン酸（式A、R₄=H）であり、商業的に入手可能で、かつTetrahedron: Asymmetry 16(2005) 1639に記載されているように容易にそのエナンチオマーに分割される。

【0039】

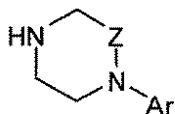
脱離基L（最も好適には、ハロゲン、メシレートまたはトシレート）と基R₄（前記に定義されたもの）を有する式Bの化合物は、既知の方法にしたがって製造することができる。R₄=Hの場合、式Bのエナンチオマーは、還元および所望の脱離基の挿入を経て、対応する式Aのエナンチオマーから容易に誘導することができる。

【0040】

式Iにおけるもう半分、すなわち式Cのアリールピペラジンおよびホモピペラジンは、商業的に入手できない場合は、ほとんどのケースではN-保護されたピペラジンの電子欠乏性ハロゲン化アリールでのアルキル化により合成することができる。

【0041】

【化3】



(C)

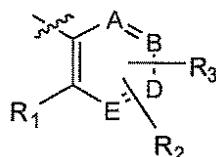
10

20

【0042】

式Cにおいて、Zは前記に定義されており、Arは、

【化4】



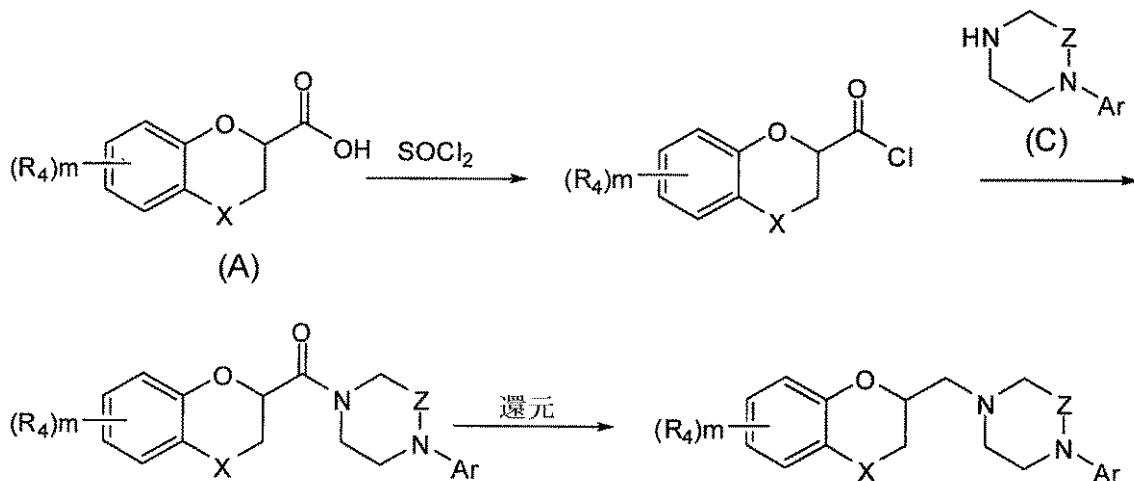
（式中、A、B、D、EおよびR₁～R₃は前記に定義されている）
である。

30

【0043】

一般に、式Iの化合物は、以下のスキーム1と同様にまたはスキーム1にしたがって製造することができる。

【化5】



スキーム1

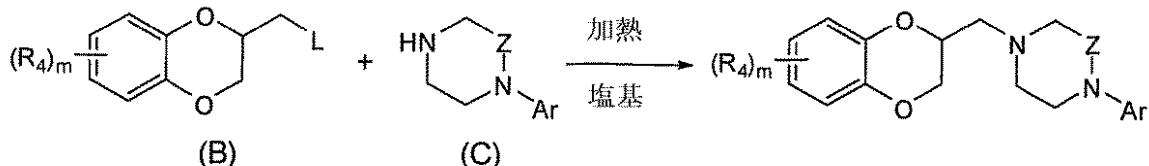
50

式中、X、Z、Ar、R₄およびmは、前記に定義されている。この方法は、式Aのエナンチオマーが容易に入手できる場合に、式Iのエナンチオマーを製造するために特に適している。

【0044】

式Iの化合物を製造するための別の経路は、スキーム2に示されるアリールピペラジンCとベンゾジオキサンBとの直接的アルキル化である。

【化6】



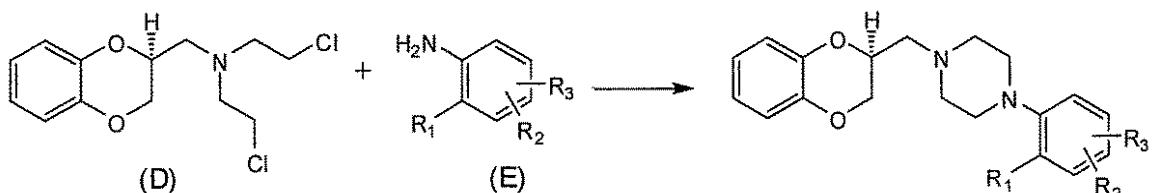
スキーム2

式中、L、R₄、m、ZおよびArは、前記に定義されている。

【0045】

さらに、ビス(クロロエチル)アミンとアニリンとの閉環反応を経てアリールピペラジンを構築する一般的な方法(たとえば、Tetrahedron Lett. 46(2005) 7921およびそこに引用される文献)が、ベンゾジオキサン誘導体に適用される。化合物Dと置換アニリンEとの反応により式Iの化合物が生じる(スキーム3)。

【化7】



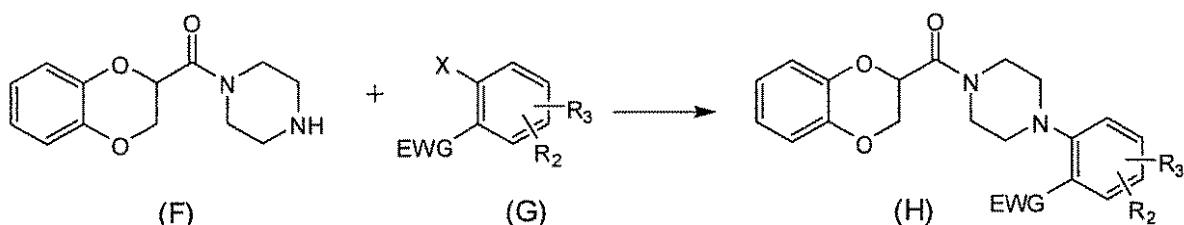
スキーム3

式中、R₁～R₃は前記に定義されている。

【0046】

ある場合には、スキーム2と比較して若干修正された事象が用いられる。市販の(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノンFが、電子欠乏性ハロゲン化アリールGでアルキル化され、中間体Hを提供し、さらに特定の式Iの化合物に転換可能である(スキーム4)。

【化8】



スキーム4

式中、Xはハロゲンであり、EWGは電子求引基(たとえば、COOR、CHOなど)であり、そしてR₂およびR₃は前記に定義されている。

【0047】

ホモピペラジンの合成においては、主にスキーム1および2に記載された経路が用いら

れる。

【0048】

当業者は、前述の反応における任意の出発物質または中間体は、必要に応じ、本技術分野で既知の方法により保護することができることを完全に理解している。任意の保護された機能性は、本技術分野で既知の方法により、後に脱保護することができる。

【0049】

上述の合成経路は、式Iの化合物の製造を説明するためのものであり、その製造法はそれらに限定されることを意味するものではなく、すなわち、当業者の常識の範囲内にある他の可能な合成方法も存在する。

【0050】

式Iの化合物は、所望により、当該技術分野において既知の方法を用いて薬学的に許容され得る塩またはエステルの形態に変換されてもよい。

【0051】

本発明は、以下の実施例によりより詳細に説明される。実施例は、説明目的のためのものであり、特許請求の範囲に定義される本発明の範囲を限定するものではない。

【0052】

略語：A C N = アセトニトリル、D C M = ジクロロメタン、D I P E A = N , N - ジイソプロピルエチルアミン、D M F = N , N - ジメチルホルムアミド、E t O A c = 酢酸エチル、I P A = イソプロパノール、L A H = 水素化アルミニウムリチウム、L C - M S = 液体クロマトグラフィー - 質量分析法、R T = 室温、T H F = テトラヒドロフラン、T L C = 薄層クロマトグラフィー

【0053】

カラムクロマトグラフィーは、メルク社から入手したシリカゲル60上でおこなったか、またはRedisepカラムと共にCombiFlash機器（両方テレダインイスコ社（Teledyne ISCO）より提供された）を用いておこなった。マイクロ波加熱は、パーソナルケミストリー社（Personal Chemistry）のEmrys Optimiserマイクロ波反応器またはバイオタージ社（Biotage）のInitiator 2.0マイクロ波反応器を用いておこなった。生成物の構造は、H¹ NMRにより確認した。スペクトルをBruker Avance 400機器で測定した。LC-MS分析は、Waters 2690 Alliance HPLC、およびESIを用いるWaters Micromass ZQ 4000シングル四重極型質量分析器を用いておこなった。

【0054】

出発材料の製造

2-(ピペラジン-1-イル)安息香酸メチルは、国際公開第03/009850号に記載された方法を受けて1-ベンジルピペラジンおよび2-フルオロ安息香酸メチルから二段階で製造した。

【0055】

2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ニコチン酸メチルは、米国特許第6,562,827号に記載された方法を用いて製造した。

【0056】

(R)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボン酸は、市販のラセミ体からTetrahedron: Asymmetry 16 (2005) 1639に記載されたように分割した。

【0057】

(R)-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチルメタンスルホン酸塩は、Tetrahedron: Asymmetry 14 (2003) 3779にしたがい(R)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボン酸から製造した。

【0058】

(R)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボニルクロライドは、(R)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボン酸

10

20

30

40

50

を過剰のチオニルクロライドとトルエン中で3時間還流させることによる標準的な方法で製造した。蒸発乾固により高収率で酸クロライドを得た。

【0059】

2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサチイン-2-カルボン酸は、J. Med. Chem. 27(1984) 1535にしたがい2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサチイン-2-カルボン酸エチルから製造した。

【0060】

中間体の製造

中間体A1 : 2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ニコチン酸エチル

D MF (200ml)中の2-クロロニコチン酸エチル(43.5g, 234mmol)、1-ベンジルピペラジン(39.8ml, 234mmol)およびK₂CO₃(35.5g, 257mmol)の混合物を4時間還流した。RTに冷却後、混合物を氷水(800ml)中に注いだ。水層をEtOAcで3回抽出し、まとめた有機層を水および塩水で洗浄した。乾燥および蒸発により表題の化合物75.5gを得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.36 (t, 3H), 2.54-2.57 (m, 4H), 3.43-3.46 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.32 (q, 2H), 6.69-6.72 (dd, 1H), 7.34-7.36 (m, 5H), 7.92-7.96 (dd, 1H), 8.24-8.27 (dd, 1H).

【0061】

中間体A2 : (2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール

LAHペレット(9.3g, 246mmol)を無水(dry)THF(240ml)中に45で窒素雰囲気下溶解した。RTに冷却後、無水THF(300ml)中の2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ニコチン酸エチル(40g, 123mmol)を添加した。混合物を2時間15分間還流した。4M KOH(61.5ml)をゆっくりと熱反応混合物に添加し、攪拌を60でさらに20分間続けた。沈殿をろ過し、EtOAcで洗浄し、ろ液を蒸発乾固して表題のアルコール33.6gを得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.62-2.65 (m, 4H), 3.16-3.19 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 4.20-4.35 (br s, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.97-7.00 (dd, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H), 7.53-7.55 (dd, 1H), 8.26-8.28 (dd, 1H).

【0062】

中間体A3 : 1-ベンジル-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン

無水THF(170ml)中のNaH(油中60%、14g、349mmol)の分散液を、窒素雰囲気下で60まで加熱した。無水THF(170ml)中の(2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール(33g、116mmol)を混合物に滴下した。60で3時間攪拌した後、混合物を0まで冷却し、無水THF(70ml)中のヨウ化メチル(9.4ml、151mmol)を添加した。混合物をさらにRTで1時間攪拌し、再び0に冷却した。水を、泡が出なくなるまで添加し、その後さらに水(300ml)を加えた。粗生成物をEtOAcで抽出し、まとめた有機層を蒸発させた。水(300ml)を残渣に加え、pHを濃HClで1~2に調整した。混合物を40~50で1時間攪拌し、その後EtOAcを添加し、層を分離した。有機層を1M HCl(30ml)で1回洗浄した。酸性の水層をまとめ、pHを5M NaOHで10に調整し、EtOAc(3回)で抽出した。まとめた有機層を水で洗浄し、乾燥および蒸発により表題の化合物26.6gを得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.59-2.62 (m, 4H), 3.19-3.22 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.90-6.93 (dd, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.65-7.68 (dd, 1H), 8.22-8.24 (dd, 1H).

【0063】

中間体A4 : 1-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン

窒素流下で1リットルの反応フラスコに10%Pd/C(5.26g、20重量%)お

10

20

30

40

50

よびMeOH (400ml)を入れた。MeOH (100ml)中の1-ベンジル-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン(26.3g、88mmol)とギ酸アンモニウム(16.7g、265mmol)を混合物に添加し、その後2時間15分間還流した。この期間のあいだ、パラホルムアルデヒドが容器内側に蓄積した。Pd触媒をセライトパッドを通してろ別し、パッドはDCMで洗浄した。まとめたろ液を蒸発させ、塩水およびDCMを残渣に加えた。有機層を分離し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄、乾燥し、蒸発乾固させて表題のピペラジン16.5gを得た。

¹H NMR (CDCl₃): 3.03-3.05 (m, 4H), 3.14-3.17 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.92-6.95 (dd, 1H), 7.68-7.70 (dd, 1H), 8.23-8.25 (dd, 1H).

【0064】

中間体A5: 2-(ピペラジン-1-イル)ニコチン酸エチル

上述したように、メタノール(150ml)中の2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ニコチン酸エチル(14.97g、46.0mmol)、ギ酸アンモニウム(6.38g、101mmol)および10%Pd/C(3g、46.0mmol)の混合物を2時間還流した。冷却後、混合物をセライトによりろ過した。ろ液を真空で濃縮し、表題の化合物10.25gを得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.39 (t, 3H), 2.95-2.99 (m, 4H), 3.35-3.40 (m, 4H), 4.36 (q, 2H), 6.72-6.74 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H).

【0065】

中間体A6: 1-ベンジル-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン

中間体A3の製造におけるように、(2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)フェニル)メタノール(30g、0.106mol)を、無水THF(365ml)中のNaH(油中60%、13g、0.325mol)で60で4時間処理した。次に混合物を10まで冷却し、THF(96ml)中のMeI(8.6ml、1.3当量)を添加した。20~22で1時間攪拌した後、混合物を10まで冷却し、水を泡立ちが止まるまで滴下した。その後さらに水(600ml)を加え、その後EtOAc(3×500ml)で抽出した。NaH由来の鉱物油を除去した後、表題の化合物29gを得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.61 (br s, 4H), 2.96 (t, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.22-7.39 (m, 6H), 7.42 (dd, 1H).

【0066】

中間体A7: 1-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン

中間体A4の製造におけるように、MeOH(260ml)中の1-ベンジル-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン(14.0g、47.2mmol)、ギ酸アンモニウム(9.38g、0.149mol)および10%Pd/C(2.3g)の混合物を1時間還流した。触媒をろ過し、MeOHを蒸発させ、水(300ml)を残渣に加えた。水層をEtOAc(3×100ml)で抽出し、まとめた有機層を水および1M NaCO₃で洗浄した。乾燥および蒸発後、表題の化合物7.1gを得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.57 (br s, 1H), 2.85-2.93 (m, 4H), 2.99-3.06 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.27 (ddd, 1H), 7.44 (dd, 1H).

【0067】

中間体A8: 4-(((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル-1、4-ジアゼパン-1-カルボン酸t-ブチル

DMF(1.5ml)中の2-(ブロモメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン(150mg、0.65mmol)、1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸t-ブチル(130mg、0.65mmol)およびDIPSEA(0.4ml、2.32mmol)の混合物をマイクロ波反応器において160で10分間加熱し、その後水に注いだ。混合物をEtOAc(3×20ml)で抽出した。有機層を乾燥し、蒸発乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタンおよびEtOAcの勾配)により精製し、表題の化合物93.4gを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.39 (s, 9H), 1.71 (m, 2H), 2.72 (m, 6H), 3.35 (m, 4H), 3.9

10

20

30

40

50

6 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 6.82 (m, 4H).

【0068】

中間体A9：1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸t-ブチル(1.68g、4.82mmol)および濃HCl(2ml)の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を冰水に注ぎ、pH9に塩基性とし、DCM(3×20ml)で抽出した。有機層を乾燥、蒸発させ表題の化合物0.96gを得た。

¹H NMR (CDCl₃)： 1.80 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.60-3.10 (m, 10H), 3.98 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 6.82 (m, 4H). 10

【0069】

中間体A10：(R)-N,N-ビス(2-クロロエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボキシアミド

(R)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボニルクロライド(11.1mmol)をビス(2-クロロエチル)アミン・HCl(1.89g、10.6mmol)とDCM(20ml)中のトリエチルアミン(3.43ml、24.4mmol)の存在下で反応させた。1M NaOHおよび1M HClでの洗浄を含む水性の後処理により表題の化合物5.72gを得た。

¹H NMR (CDCl₃)： 3.64-3.82 (m, 6H), 3.99-4.01 (m, 2H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 6.83-6.95 (m, 4H). 20

【0070】

中間体A11：(S)-2-クロロ-N-(2-クロロエチル)-N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)エタンアミン・HCl

(R)-N,N-ビス(2-クロロエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボキシアミド(3.04g、9.99mmol)をTHF(50ml)に溶解した。1M BH₃・THF-複合体(50ml、50mmol)を添加し、混合物を不活性雰囲気下で2時間還流した。冷却後、6M HCl(20ml)を添加し、混合物を65℃で20分間攪拌した。混合物を冷却し、固体KOHを添加してアルカリ性にした。水(50ml)を加えた。混合物をEtOAc(3×50ml)で抽出し、有機層をあつめ、乾燥させ、蒸発乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物1.98gを得た。

¹H NMR (CDCl₃)： 2.81-2.88 (m, 1H), 2.91-3.10 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 5H), 4.00-4.25 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 6.81-6.91 (m, 4H). 30

【0071】

本発明の化合物の製造

2-(プロモメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシンでのアリールピペラジンのアルキル化経由

【0072】

実施例1：2-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

DMF(20ml)中の2-(プロモメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン(0.53g、2.406mmol)、2-(ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(0.55g、2.406mmol)およびK₂CO₃(0.366g、2.647mmol)の混合物をマイクロ波反応器において150℃で2時間加熱した。水を冷却した混合物に添加し、ついでEtOAcで3回抽出した。まとめた抽出物を水および塩水でよく洗浄し、乾燥および蒸発させ、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタンおよびEtOAcの勾配)により精製し、表題の化合物0.397gを得た。

¹H NMR (CDCl₃)： 2.62-2.82 (m, 6H), 3.05-3.13 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.02 (dd, 50

1H), 4.29-4.40 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 4H), 7.02 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.73 (d, 1H).

【0073】

実施例2：(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)メタノール

2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(0.60g、1.629mmol)を、THF(50ml)中のLAH(0.31g、8.145mmol)で還元した。RTで1時間後、混合物を2M NaOHで後処理し、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタンおよびEtOAcの勾配)により精製し、表題の化合物0.476gを得た。

¹H NMR (CDCl₃)： 2.62-2.90 (m, 6H), 3.00-3.06 (m, 4H), 4.04 (dd, 1H), 4.30-4.38 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.26 (br s, 1H), 6.81-6.93 (m, 4H), 7.08-7.32 (m, 4H).

【0074】

実施例3：1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン

(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)メタノール(356mg、1.05mmol)を、まず無水THF(2ml)中のNaH(60%、126mg、3.14mmol)で60で2時間処理した。次に、無水THF(1ml)中のヨウ化メチル(0.08ml、1.26mmol)を、冷却した(およそ(ca.)10)混合物に添加し、攪拌をRTで1時間続けた。混合物を氷水に注ぎ、EtOAcで抽出した。乾燥および蒸発後に得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタンおよびEtOAcの勾配)により精製し、表題の化合物155mgを得た。

¹H NMR (CDCl₃)： 2.62-2.82 (m, 6H), 2.82-3.02 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 4.03 (dd, 1H), 4.31-4.39 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.81-6.93 (m, 4H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H).

【0075】

上記で得られた化合物(155mg、0.44mmol)をEtOAc(3ml)に溶解し、1M HCl/Et₂O(0.6ml)を添加した。沈殿をろ取し、少量の冷EtOAcで洗浄し、真空30で乾燥して表題の化合物のHCl塩153mgを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆)： 3.17-3.28 (m, 4H), 3.29-3.64 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.77 (br d, 1H), 4.09 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.86-7.00 (m, 4H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 11.27 (br s, 1H).

【0076】

実施例4：2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル

DMF(20ml)中の2-(プロモメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン(0.624g、2.72mmol)、1-(2-シアノフェニル)ピペラジン(0.510g、2.72mmol)およびK₂CO₃(0.414g、3.00mmol)の混合物をマイクロ波反応器において200で7分間加熱した。水を冷却した混合物に添加し、EtOAcで3回抽出した。まとめた抽出物を水および塩水でよく洗浄し、乾燥および蒸発により粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタンおよびEtOAcの勾配)により精製し、表題の化合物0.42gを得た。

¹H NMR (CDCl₃)： 2.67 (dd, 1H), 2.71-2.88 (m, 5H), 3.20-3.30 (m, 4H), 4.03 (dd, 1H), 4.29-4.39 (m, 2H), 6.81-6.93 (m, 4H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H).

【0077】

実施例5：(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)メタンアミン

10

20

30

40

50

2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリル (0 . 5 5 g , 1 . 6 4 0 m m o l) を、還流 T H F (2 0 m l) 中で L A H (1 2 4 m g , 3 . 2 8 m m o l) により還元した (2 時間) 。 2 N N a O H で後処理し、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンおよび E t O A c の勾配) により精製し、表題の化合物 0 . 2 8 5 g を得た。

¹H NMR (C D C l ₃): 1.62 (br s , 2H) , 2.61-2.85 (m , 6H) , 2.91-3.02 (m , 4H) , 3.89 (s , 2H) , 4.03 (dd , 1H) , 4.30-4.39 (m , 2H) , 6.79-6.93 (m , 4H) , 7.09 (dd , 1H) , 7.13 (d , 1H) , 7.24 (dd , 1H) , 7.31 (d , 1H) .

【 0 0 7 8 】

10

実施例 6 : 1 - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - メチルメタンアミン

2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) メタンアミン (2 4 0 m g , 0 . 7 1 m m o l) を D C M (5 m l) およびトリエチルアミン (0 . 1 5 , 1 . 0 6 m m o l) 中で攪拌した。混合物を 0 ℃ に冷却し、次に無水 D C M (1 m l) 中のクロロギ酸エチル (0 . 1 0 m l) を添加した。冷却浴を取り除き、攪拌を 3 0 分間続けた。ついで水を添加し、 D C M 層を分離し、水層を D C M で 1 回抽出した。乾燥工程後、カルバメート中間体 2 3 1 m g を得た。これを直接、還流 T H F (5 m l) 中で L A H (8 5 m g , 2 . 2 4 m m o l) により還元した。 2 N N a O H で後処理し、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンおよび E t O A c の勾配) により精製し、表題の化合物 9 1 m g を得た。

20

¹H NMR (C D C l ₃): 2.30 (br s , 1H) , 2.44 (s , 3H) , 2.60-2.73 (m , 6H) , 2.91-3.04 (m , 4H) , 3.80 (s , 2H) , 4.03 (dd , 1H) , 4.30-4.39 (m , 2H) , 6.80-6.93 (m , 4H) , 7.07 (dd , 1H) , 7.12 (d , 1H) , 7.24 (dd , 1H) , 7.31 (d , 1H) .

【 0 0 7 9 】

30

実施例 7 : 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2 - (エトキシメチル) フェニル) ピペラジン

実施例 3 と同様に、 (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) メタノール (3 3 5 m g , 0 . 9 8 4 m m o l) を N a H (3 当量) で処理し、つぎにヨウ化エチル (1 8 4 m g , 1 . 1 8 1 m m o l) と反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンおよび E t O A c の勾配) により 2 回精製し、表題の化合物 3 1 m g を得た。

40

¹H NMR (C D C l ₃): 1.25 (t , 3H) , 2.61-2.83 (m , 6H) , 2.90-3.05 (m , 4H) , 3.58 (q , 2H) , 4.03 (dd , 1H) , 4.30-4.40 (m , 2H) , 4.57 (s , 2H) , 6.80-6.93 (m , 4H) , 7.07 (d , 1H) , 7.09 (dd , 1H) , 7.25 (dd , 1H) , 7.45 (d , 1H) .

【 0 0 8 0 】

50

実施例 8 : 2 - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オール

2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (3 7 0 m g , 1 . 0 m m o l) を無水 T H F (7 m l) 中で 3 M M e M g C l / T H F (1 . 5 m l) と 3 時間還流した。過剰なグリニヤール試薬を注意深く 1 M H C l を添加することにより壊し、その後、混合物を 1 M N a O H でアルカリ性とした。さらに水を加え、水層を E t O A c で抽出した。まとめた抽出物を水で洗浄し、乾燥および蒸発により粗アルコール生成物 3 8 0 m g を得た。純粋な表題の化合物は、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンおよび E t O A c の勾配) による精製により得た。

¹H NMR (C D C l ₃): 1.58 (s , 6H) , 2.45-2.60 (m , 2H) , 2.66 (dd , 1H) , 2.77 (dd , 1H) , 2.94-3.16 (m , 6H) , 4.04 (dd , 1H) , 4.30-4.38 (m , 2H) , 6.81-6.92 (m , 4H) , 7.19 (dd , 1H) , 7.26 (dd , 1H) , 7.30 (d , 1H) , 7.36 (d , 1H) , 9.12 (br s , 1H) .

50

【0081】

実施例9：1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン

D MF (35m1)中の2-(ブロモメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン(1.6g、6.98mmol)、1-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン(1.3g、6.27mmol)、K₂CO₃(0.87g、6.30mmol)およびKI(52mg、0.31mmol)の混合物を120で4.5時間加熱した。水を冷却した混合物に添加し、つぎにEtOAcで抽出した。まとめた有機層を1N HClで抽出し、酸性層をアルカリ性にし、EtOAcで抽出した。乾燥および蒸発により、粗生成物1.99gを得た。粗生成物をIPAより再結晶させ、表題の化合物1.23gを得た。

¹H NMR (CDCl₃)： 2.63-2.82 (m, 6H), 3.21 (br t, 4H), 3.42 (s, 3H), 4.03 (dd, 1H), 4.32-4.39 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.80-6.92 (m, 4H), 6.93 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H).

【0082】

実施例10：(S)-2-(4-((7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール

A工程：(S)-2-(4-((7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸エチル

アセトニトリル(10m1)中の(R)-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホン酸(1.23g、3.6mmol)、2-(ピペラジン-1-イル)ニコチン酸エチル(0.85g、3.6mmol)およびK₂CO₃(0.55g、4.0mmol)の混合物を、マイクロ波反応器において150で40分間加熱した。溶媒を蒸発させ、水(50m1)を加えた。EtOAc(3×30m1)での抽出により、乾燥および蒸発後に粗生成物混合物を得た。粗生成物混合物をフラッシュクロマトグラフィー(DCMおよびMeOHの勾配)により精製し、表題の化合物1.12gを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆)： 1.30 (t, 3H), 2.52-2.62 (m, 6H), 3.32-3.34 (m, 4H), 3.97 (d, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H).

【0083】

B工程：(S)-2-(4-((7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール

(S)-2-(4-((7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸エチル(1.12g、2.80mmol)をTHF(10m1)中に溶解し、冷却した(0~5)LAH(0.53g、14.0mmol)のTHF(10m1)溶液に滴下した。その後、混合物を周囲の温度まで温め、2時間攪拌後に水(10m1)を混合物に慎重に加えた。セライトを添加し、固体をろ過し、EtOAcで洗浄した。まとめたろ液を蒸発乾固し、トルエンで1回共蒸発させた。トルエン(20m1)および1M HCl(40m1)を添加し、層を分離し、水をトルエン(20m1)で抽出した。水層をNaOHでアルカリ性とし、EtOAc(2×40m1)で抽出した。有機層を乾燥し、蒸発させ、表題の化合物0.85gを得た。

¹H NMR (CDCl₃)： 2.64-2.79 (m, 6H), 3.18-3.20 (m, 4H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 6.52-6.57 (m, 1H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 8.28-8.29 (m, 1H).

【0084】

実施例11：(S)-2-(4-((7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,

10

20

40

50

, 4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール・HCl

(S)-2-(4-((7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール(0.76g、2.1mmol)を、温めながらIPA(4ml)に溶解し、8%HCl/EtOAc(4ml)を添加した。沈殿をろ取り、表題の生成物0.56gを得た。

¹H NMR (CDCl₃): 3.38-3.46 (m, 4H), 3.57-3.67 (m, 3H), 4.07-4.15 (m, 5H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 6.52-6.57 (m, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.71-6.74 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H).

【0085】

実施例12:(S)-1-((7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン・HCl

(R)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホン酸(1.353g、4mmol)、1-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン(0.829g、4mmol)、炭酸カリウム(0.608g、4.40mmol)およびアセトニトリル(10ml)を混合し、マイクロ波反応器において120で60分間加熱した。混合物を蒸発させ、水(50ml)を加えた。水性混合物をEtOAc(3×20ml)で抽出した。有機層を乾燥し、蒸発乾固した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAcの勾配)により純粋な生成物を得た。これを10%HCl/EtOH中に溶解し、蒸発乾固させた。この操作を繰り返し、表題の化合物1.64gを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 2.49-2.51 (m, 6H), 3.08-3.28 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.40-4.47 (m, 2H), 6.64-6.68 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H).

【0086】

実施例13:(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(2-フルオロエトキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン

A工程:(S)-2-((2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ)エタノール

(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン(300mg、0.88mmol)および50%NaOH(75ml)の混合物にテトラ-n-ブチル臭化アンモニウム(28mg、0.088mmol、10mol%)を添加し、混合物を15分間攪拌した。2-(3-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(0.42ml、2.64mmol、300mol%)をゆっくりと添加し、反応混合物を60まで温めた。2時間後、塩水(100ml)を加え、混合物をトルエン(2×50ml+75ml)で抽出した。まとめた有機層を塩水(50ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、および濃縮乾固した。残渣をアセトン(10ml)に溶解し、1M HClをpHが~3(pH紙)になるまで加えた。一晩攪拌した後、pHを1~2に調整し、混合物を一晩攪拌した。混合物を50%NaOHで中和し(pH紙)、アセトンを蒸発させた。DCM(20ml)を添加し、混合物を水(10ml)、飽和NaHCO₃(5ml)および塩水(10ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、および真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘプタン、3:2-4:1-0:1、v/v)による精製により表題の化合物253mgを得た。

【0087】

B工程:(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イ

10

20

30

40

50

ル)メチル)-4-(3-((2-フルオロエトキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン

(S)-2-((2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ)エタノール(250mg、0.65mmol)および無水DCM(8.8ml)を、窒素下、マグネティックスターラーと温度計が取り付けられた乾燥した50mLの丸底フラスコに入れた。溶液を~0まで冷却し、DAST(127μl、0.97mmol、150mol%)を添加した。反応混合物を室温まで温め、2時間後、さらにDAST(42μl、0.32mmol、50mol%)を添加した。反応混合物を全体で7.5時間攪拌した。飽和Na₂CO₃溶液(3.9ml)を0で添加した。混合物を室温まで温め、水(1.5ml)を加えた。層を分離し、水層をDCM(2×4ml)で抽出した。まとめた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、および真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘプタン、1:1-1:0、v/v)による精製により表題の化合物155mgを得た。

¹H NMR(MeOH-d₄): 2.70-2.81(m, 6H), 3.19-3.22(m, 4H), 3.66-3.70(m, 1H), 3.85-98(m, 1H), 3.98-4.01(m, 1H), 4.28-4.46(m, 3H), 4.56(s, 2H), 4.66-4.70(m, 1H), 6.76-7.84(m, 4H), 7.04-7.06(m, 1H), 7.78-7.82(m, 1H), 8.15-8.18(m, 1H)

【0088】

アミド中間体の還元経由

【0089】

実施例14: 1-(2,3-ジクロロフェニル)-4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン

A工程: (4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メタノン

2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボニルクロライド(220mg、1.11mmol)を、DCM(3ml)中、0で1-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン(257mg、1.11mmol)およびトリエチルアミン(0.23ml、1.66mmol)と反応させた。その後、攪拌した混合物をRTに達するようにした。水を加え、DCM層を分離し、水層をDCMで1回抽出した。まとめた有機層を水で洗浄し、乾燥および蒸発させて330mgの粗アミドを得た。粗アミドは次工程において精製せずに使用した。

¹H NMR(CDCl₃): 2.98-3.18(m, 4H), 3.67-3.83(m, 2H), 3.91-4.04(m, 2H), 4.36(dd, 1H), 4.53(dd, 1H), 4.88(dd, 1H), 6.80-7.25(m, 7H).

【0090】

B工程: 1-(2,3-ジクロロフェニル)-4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン

(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メタノン(328mg、0.834mmol)を還流THF(20ml)中でLAH(158mg、4.17mmol)により還元した(3時間)。2N NaOHによる後処理により粗生成物を得た。粗生成物を、フランククロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc/トリエチルアミン、7:3:0.5)により精製し、表題の化合物134mgを得た。

¹H NMR(CDCl₃): 2.63-2.85(m, 6H), 3.05-3.15(m, 4H), 4.03(dd, 1H), 4.30-4.40(m, 2H), 6.80-7.02(m, 5H), 7.12-7.18(m, 2H).

【0091】

実施例15: (2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール

A工程: 2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸エチル

2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボニルクロライド(1

10

20

30

40

50

. 0 3 2 m m o l) を、 7 : 3 の T H F / 水 (1 0 m l) 中で攪拌した。 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチン酸エチル (2 2 0 m g 、 0 . 9 3 5 m m o l) を 0 度で添加した。その後、混合物を R T で 4 時間攪拌した。 T H F を蒸発により除去し、残った水層を D C M (2 0 m l) で抽出した。有機層を洗浄し (水、 1 M H C l および 1 M N a 2 C O 3) 、乾燥および蒸発乾固し、表題の化合物 2 5 5 m g を得た。

¹H NMR (C D C l 3) : 1.39 (t, 3H), 3.44-3.78 (m, 4H), 3.86-3.40 (m, 4H), 4.31-4.39 (m, 3H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.84-4.90 (m, 1H), 6.79-6.97 (m, 5H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.29-8.33 (m, 1H).

【 0 0 9 2 】

B 工程 : (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール 10

2 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチン酸エチル (2 5 5 m g 、 0 . 6 4 2 m m o l) を T H F (3 m l) に溶解し、冰浴上で冷却した。 L A H (7 7 m g 、 2 . 0 3 m m o l) を添加し、混合物を 1 時間、温度が室温に達するまで攪拌した。水で反応を止めた。混合物をセライトによりろ過し、蒸発乾固した。フラッシュクロマトグラフィーにより表題の化合物 4 3 m g を得た。

¹H NMR (C D C l 3) : 実施例 1 6 参照。

【 0 0 9 3 】

実施例 1 6 : (S) - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール 20

A 工程 : (R) - 2 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチン酸エチル

T H F (3 0 m l) 中の (R) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - カルボニルクロライド (1 0 . 3 g 、 5 2 . 0 m m o l) を、 T H F (1 0 0 m l) 、水 (4 0 m l) 、 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチン酸エチル (1 0 . 2 g 、 4 3 . 4 m m o l) および K 2 C O 3 (5 . 9 9 g 、 4 3 . 4 m m o l) の氷冷混合物に滴下した。温度を R T に達するようにした。混合物を 1 7 時間攪拌し、真空で濃縮した。水 (1 0 0 m l) を加えた。この混合物を E t O A c (2 × 2 5 0 m l) で抽出した。有機層をあつめ、乾燥、および蒸発乾固して粗生成物 1 4 . 7 g を得た。この 1 部 (1 3 . 7 g) をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物 1 0 . 7 g を得た。

¹H NMR (C D C l 3) : 1.39 (t, 3H), 3.44-3.78 (m, 4H), 3.86-3.40 (m, 4H), 4.31-4.39 (m, 3H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.84-4.90 (m, 1H), 6.79-6.97 (m, 5H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.29-8.33 (m, 1H).

【 0 0 9 4 】

B 工程 : (S) - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール

L A H (1 . 2 3 2 g 、 3 0 . 8 m m o l) および T H F (1 2 0 m l) の氷冷懸濁液に、 (R) - 2 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチン酸エチル (3 . 0 6 5 g 、 7 . 7 1 m m o l) の T H F (3 0 m l) 溶液を滴下した。温度を R T に達するようにし、混合物を 3 時間攪拌した。水 (2 0 m l) を加えた。混合物をセライトによりろ過し、蒸発乾固した。フラッシュクロマトグラフィーにより表題の化合物 5 6 0 m g を得た。

¹H NMR (C D C l 3) : 2.6-2.9 (m, 6H), 3.19 (br t, 4H), 4.03 (dd, 1H), 4.14 (br s, 1H), 4.30-4.39 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.80-6.92 (m, 4H), 7.00 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 8.27 (dd, 1H).

【 0 0 9 5 】

実施例 1 7 : (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2 - メトキシメチル) フェニル) ピペラジン

A 工程 : (R) - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) (50

4 - (2 - (メトキシメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

実施例 14、工程 A におけるように、(R) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - カルボニルクロライド (220 mg, 1.11 mmol) を、DCM (3.3 ml) 中、0 度で 1 - (2 - (メトキシメチル) フェニル) ピペラジン (229 mg, 1.11 mmol) およびトリエチルアミン (0.23 ml, 1.66 mmol) と反応させ、所望の粗アミド 300 mg を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.88-3.12 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.66-3.81 (m, 2H), 3.83-3.98 (m, 2H), 4.36 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.88 (dd, 1H), 6.82-6.95 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H).

【 0096 】

B 工程 : (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2 - (メトキシメチル) フェニル) ピペラジン
 (R) - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) (4 - (2 - (メトキシメチル) フェニル) - ピペラジン - 1 - イル) メタノン (366 mg, 0.99 mmol) を、無水 THF (22 ml, 還流 2 時間) 中で LAH (188 mg, 4.97 mmol) で還元した。2N NaOH による後処理により粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンおよび EtOAc の勾配) により精製し、表題の化合物 90 mg を得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 実施例 3 参照。

【 0097 】

実施例 18 : (R) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2 - (メトキシメチル) フェニル) ピペラジン

対応する (R) - 异性体を、上記実施例 17 と同じように製造した。初めに、(S) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - カルボニルクロライド (220 mg, 1.11 mmol) を、DCM (3.3 ml) 中でトリエチルアミン (0.23 ml, 1.66 mmol) の存在下で 1 - (2 - (メトキシメチル) フェニル) ピペラジン (229 mg, 1.11 mmol) と反応させた。粗アミド (345 mg, 0.94 mmol) の還流 THF における 5 当量の LAH (178 mg, 4.68 mmol) での還元により、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンおよび EtOAc の勾配) による精製後、表題の化合物 87 mg を得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 実施例 3 参照。

【 0098 】

実施例 19 : (S) - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) メタノール

A 工程 : (R) - 2 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸メチル

実施例 17 におけるように、(R) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - カルボニルクロライド (0.50 g, 2.54 mmol) を、DCM (8 ml) 中 0 度で 2 - (ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (0.56 g, 2.54 mmol) およびトリエチルアミン (0.54 ml, 3.81 mmol) と反応させ、粗アミド 0.87 g を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 3.00-3.23 (m, 4H), 3.68-3.83 (m, 2H), 3.88-4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.35 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 4.87 (dd, 1H), 6.82-6.95 (m, 4H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H).

【 0099 】

B 工程 : (S) - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) メタノール

上記アミド (0.87 g, 2.27 mmol) を、無水 THF (55 ml, 還流 2 時間) 中で LAH (0.52 g, 13.65 mmol) により還元した。2.5M NaOH での後処理により粗生成物を得、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンおよび EtOAc の勾配) により精製し、表題の化合物 90 mg を得た。

10

20

30

40

50

A c の勾配)により精製し、表題の化合物 1 8 8 m g を得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 実施例 2 参照。

【 0 1 0 0 】

実施例 2 0 : (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (3 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン
A 工程 : (R) - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) (4 - (3 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン
1 - (3 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン (2 5 g, 1 2 1 m m o 1) および K₂CO₃ (2 5 g, 1 8 1 m m o 1) を、水 (2 0 0 m l) および THF (3 0 0 m l) の混合物に溶解した。先に (R) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - カルボン酸から製造した粗 (R) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - カルボニルクロライド (2 8 . 3 g, 1 5 7 m m o 1) を、無水 THF (1 0 0 m l) に溶解し、1 0 分間で有効に攪拌しながら 2 0 ± 5 °C で混合物に添加した。攪拌を RT でさらに 3 0 分間続け、その後、層を分離した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥および蒸発により表題の生成物 4 2 . 4 g を得た。
10

¹H NMR (CDCl₃): 3.17-3.37 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 3H), 3.85-3.96 (m, 2H), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.51-4.54 (m, 1H), 4.87-4.89 (dd, 1H), 6.85-7.02 (m, 5H), 7.71-7.73 (dd, 1H), 8.26-8.27 (dd, 1H).

【 0 1 0 1 】

B 工程 : (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (3 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン
(R) - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) (4 - (3 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン (4 2 g, 1 0 8 m m o 1) を THF (4 2 0 m l) に溶解した。1 M BH₃ · THF 溶液 (3 9 7 m l, 3 9 7 m m o 1) を、温度を 4 0 °C 以下に保ちながらゆっくりと攪拌している溶液に添加した。攪拌を 4 0 °C で 2 . 5 時間続けた。RT への冷却後、MeOH (1 2 0 m l) および水 (6 5 m l) を添加し、溶媒を蒸発させた。残渣に EtOH (6 5 m l) 、水 (6 5 m l) および濃 HCl (6 3 m l) を添加し、混合物を 6 0 °C で 1 . 5 時間加熱した。冷却下で、混合物の pH を 5 0 % NaOH 溶液で 1 0 に調整した。DCM を添加し、形成された沈殿をろ別した。層を分離し、水層を DCM で洗浄した。まとめた有機層を乾燥し、蒸発させた。粗生成物を IPA から再結晶させ、純粋な表題の化合物 2 9 g を得た。
20

¹H NMR (CDCl₃): 2.65-2.79 (m, 6H), 3.20-3.22 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 4.01-4.06 (dd, 1H), 4.33-4.37 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.83-6.96 (m, 5H), 7.68-7.70 (dd, 1H), 8.23-8.25 (dd, 1H).

【 0 1 0 2 】

実施例 2 1 : (1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサチイン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2 - (メトキシメチル) フェニル) ピペラジン
A 工程 : (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサチイン - 2 - イル) (4 - (2 - (メトキシメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン
40

2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサチイン - 2 - カルボン酸 (1 1 2 m g, 0 . 4 8 m m o 1) を、還流トルエン中で 1 時間塩化チオニル (0 . 2 1 m l, 2 . 8 5 m m o 1) で処理した。冷却後、混合物を蒸発乾固し、DCM (2 m l) に再溶解した。この溶液を、1 - (3 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン (1 0 0 m g, 0 . 4 8 m m o 1) 、トリエチルアミン (0 . 0 8 0 m l, 0 . 5 7 m m o 1) および DCM (1 m l) の攪拌された混合物に添加した。RT で 3 0 分後、混合物を 1 M Na₂CO₃ で洗浄し、蒸発乾固して粗アミド 1 1 9 m g を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.89-3.11 (m, 4H), 3.18-3.23 (m, 1H), 3.41-3.55 (m, 4H), 3.64-3.99 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.89-4.92 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H).
50

【0103】

B工程：(1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサチイン-2-イル)メチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン

A工程のアミド(119mg、0.309mmol)を、無水THF(4ml)中でLAH(65mg、1.70mmol)により、まず2時間RTで、次に30分間還流温度にて還元した。1M NaOHでの後処理により、ろ過および蒸発後に粗生成物を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタンおよびEtOAcの勾配)により精製し、表題の化合物30mgを得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.63-2.88 (m, 6H), 2.94-3.00 (m, 4H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H). 10

【0104】

実施例22：1-(クロマン-2-イルメチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン

A工程：クロマン-2-イル(4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン

上記実施例におけるように、クロマン-2-カルボン酸から製造した粗クロマン-2-カルボニルクロライド(198mg、1.11mmol)を、DCM(3.3ml)中でトリエチルアミン(0.23ml、1.67mmol)の存在下、1-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン(229mg、1.11mmol)と反応させ、粗アミド343mgを得た。粗アミドは、次工程においてそのまま使用した。 20

¹H NMR (CDCl₃): 2.20-2.29 (m, 2H), 2.82-3.08 (m, 6H), 3.43 (s, 3H), 3.68-3.95 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.82 (dd, 1H), 6.83-6.91 (m, 2H), 7.05-7.17 (m, 2H), 7.29 (ddd, 1H), 7.45 (dd, 1H). 10

【0105】

B工程：1-(クロマン-2-イルメチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン

上記アミド(339mg、0.925mmol)を還流THF(20ml)においてLAH(176mg、4.63mmol)により還元した(3時間)。2N NaOHでの後処理により粗生成物を得、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタンおよびEtOAcの勾配)により精製し、表題の化合物139mgを得た。 30

¹H NMR (CDCl₃): 1.75-1.88 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.61-2.93 (m, 8H), 2.98 (br t, 4H), 3.42 (s, 3H), 4.20-4.28 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 4H), 7.26 (ddd, 1H), 7.43 (dd, 1H). 10

【0106】

化合物を、EtOAc中で1M HCl/Et₂Oにより処理し、常法によりHCl塩を形成した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.68-1.82 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.72-2.93 (m, 2H), 3.16-3.28 (m, 4H), 3.30-3.65 (m, 8H), 3.72-3.81 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.65-4.75 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.08-7.18 (m, 4H), 7.32 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 10.75 (br s, 1H). 40

【0107】

電子欠乏性ハロアレンによるピペラジン誘導体のアルキル化経由

【0108】

実施例23：(2-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-6-フルオロフェニル)メタノール

A工程：2-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-6-フルオロベンズアルデヒド

DMF(7ml)中の(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(0.20g、0.81mmol)、2,6-ジ

10

20

30

40

50

フルオロベンズアルデヒド(0.36g、2.56mmol)およびK₂CO₃(0.59g、4.26mmol)の混合物を、マイクロ波反応器において160で20分間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(3×5ml)で抽出した。有機層を乾燥し、蒸発させて表題のアルデヒド0.35gを得た。

¹H NMR(DMSO-d₆): 3.11(m, 4H), 3.71(m, 4H), 4.21(m, 1H), 4.41(m, 1H), 5.27(m, 1H), 6.83(m, 3H), 6.94(m, 2H), 7.05(m, 1H), 7.61(m, 1H), 10.21(s, 1H)

【0109】

B工程:(2-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-6-フルオロフェニル)メタノール

10

THF(5ml)中の上記工程の粗生成物(0.32g、0.90mmol)を、無水THF(2ml)中のLAH(0.17g、4.46mmol)の懸濁液に添加した。反応混合物をマイクロ波反応器において80で10分間加熱し、その後、氷水に注ぎ、EtOAc(3×10ml)で抽出した。まとめた有機層を乾燥し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタンおよびEtOAcの勾配)により精製し、表題の化合物36mgを得た。

¹H NMR(DMSO-d₆): 2.61(m, 6H), 3.01(m, 4H), 4.02(m, 1H), 4.30(m, 2H), 4.51(s, 2H), 5.01(s, 1H), 6.86(m, 6H), 7.31(m, 1H).

【0110】

実施例24:(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)メタノール

20

A工程:2-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンズアルデヒド

DMF(3ml)中の(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(0.20g、0.81mmol)、2,3-ジフルオロベンズアルデヒド(0.18g、1.28mmol)およびK₂CO₃(0.29g、2.13mmol)を、マイクロ波反応器において160で20分間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(3×5ml)で抽出した。乾燥、蒸発後、粗アルデヒド0.14gを得た。

¹H NMR(DMSO-d₆): 3.19(m, 4H), 3.60(m, 4H), 4.12(m, 1H), 4.39(m, 1H), 5.22(m, 1H), 6.83(m, 4H), 7.56(m, 1H), 7.70(m, 1H), 7.80(m, 1H), 10.21(s, 1H)

30

【0111】

B工程:(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)メタノール

無水THF(4ml)中の上記方法で得られた生成物(0.32g、0.90mmol)を、無水THF(2ml)中のLAH(0.17g、4.46mmol)の懸濁液に添加した。反応混合物をマイクロ波反応器において80で10分間加熱し、その後、実施例23のB工程におけるように後処理した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘプタンおよびEtOAcの勾配)により精製し、表題の化合物18.0mgを得た。

40

¹H NMR(DMSO-d₆): 2.61(m, 6H), 3.01(m, 4H), 4.02(m, 1H), 4.30(m, 2H), 4.53(s, 2H), 5.01(s, 1H), 6.85(m, 6H), 7.30(m, 1H).

【0112】

実施例25:(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール

A工程:2-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド

前出の2つの実施例におけるように、DMF(7ml)中の(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(0.20g、0.81mmol)、2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(0.38g、2.70

50

mmol) および K_2CO_3 (0.62 g, 4.50 mmol) を、マイクロ波の下、160で15分間反応させた。上述のように後処理し、アルデヒド中間体 0.27 gを得た。

1H NMR (DMSO-d₆): 3.10 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 6.90 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 10.18 (s, 1H)

【0113】

B 工程：(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール

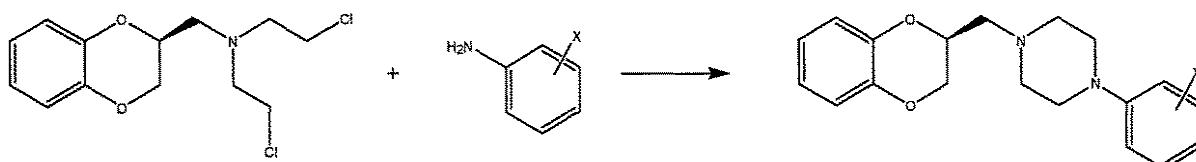
A 工程において得られた生成物 (0.27 g, 0.70 mmol) を、上述のように無水 THF (5 ml) 中の LAH (0.13 g, 3.50 mmol) により還元した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンおよび EtOAc の勾配) により精製し、表題の化合物 13.1 mg 得た。

1H NMR (DMSO-d₆): 2.61 (m, 6H), 3.01 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.51 (d, 2H), 5.45 (t, 1H), 6.86 (m, 6H), 7.21 (m, 1H).

【0114】

閉環によるアリールピペラジン類

【化9】



一般的な手法：適切なアニリン誘導体 (0.2 mmol) 、(S)-2-クロロ-N-(2-クロロエチル)-N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)エタンアミン (0.25 mmol) 、トリエチルアミン (0.105 ml、0.75 mmol) および ACN (1 ml) を混合し、密封したバイアル内で 180 で 1~2 時間マイクロ波反応器を用いて加熱した。冷却後、混合物をシリカゲルの栓 (plug) 上に吸収させた。ヘプタン / EtOAc の勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、所望の化合物を得た。

【0115】

実施例 26：(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-プロピルフェニル)ピペラジン

前記一般的な手法を用いて、2-プロピルアニリンを (S)-2-クロロ-N-(2-クロロエチル)-N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)エタンアミンと反応させ、表題の化合物 10.4 mg 得た。

1H NMR (CDCl₃): 0.97 (t, 3H), 1.59-1.71 (m, 2H), 2.58-2.83 (m, 12H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.33-4.38 (m, 2H), 6.82-6.92 (m, 4H), 7.00-7.23 (m, 4H).

【0116】

実施例 27：(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペラジン

前記一般的な手法を用いて、2-(トリフルオロメトキシ)アニリンを (S)-2-クロロ-N-(2-クロロエチル)-N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)エタンアミンと反応させ、表題の化合物 2.3 mg 得た。

1H NMR (CDCl₃): 2.60-2.84 (m, 4H), 3.05-3.16 (m, 4H), 4.00-4.06 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.30-4.37 (m, 2H), 6.82-6.92 (m, 4H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 2H).

【0117】

実施例 28：(S)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-((2,3-ジヒドロベンゾ

10

20

30

40

50

[b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン

前記一般的な手法を用いて、ビフェニル - 3 - アミンを (S) - 2 - クロロ - N - (2 - クロロエチル) - N - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) エタンアミンと反応させ、表題の化合物 12 . 9 m g を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.62-2.88 (m, 6H), 3.23-3.35 (m, 4H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 2H), 6.78-6.99 (m, 5H), 7.04-7.18 (m, 2H), 7.31-7.50 (m, 4H), 7.56-7.21 (m, 2H).

【 0 1 1 8 】

実施例 29 : (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - (2 - (フラン - 2 - イル) フェニル) ピペラジン

前記一般的な手法を用いて、2 - (フラン - 2 - イル) アニリンを (S) - 2 - クロロ - N - (2 - クロロエチル) - N - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) エタンアミンと反応させ、表題の化合物 6 . 4 m g を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.59-2.89 (m, 6H), 2.90-3.08 (m, 4H), 3.99-4.07 (m, 1H), 4.29-4.40 (m, 2H), 6.47-6.52 (m, 1H), 6.80-6.93 (m, 4H), 7.08-7.30 (m, 4H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H).

【 0 1 1 9 】

実施例 30 : (S) - 2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸エチル

前記一般的な手法を用いて、2 - アミノ安息香酸エチルを (S) - 2 - クロロ - N - (2 - クロロエチル) - N - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) エタンアミンと反応させ、表題の化合物 5 . 0 m g を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.39 (t, 3H), 2.61-2.83 (m, 6H), 3.01-3.17 (m, 4H), 3.91-4.06 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 4H), 6.81-6.92 (m, 4H), 6.97-7.07 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H).

【 0 1 2 0 】

実施例 31 : (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル - 4 - o - トリルピペラジン

前記一般的な手法を用いて、o - トルイジンを (S) - 2 - クロロ - N - (2 - クロロエチル) - N - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) エタンアミンと反応させ、表題の化合物 27 . 6 m g を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.30 (s, 3H), 2.59-2.85 (m, 6H), 2.85-3.01 (m, 4H), 3.96-4.10 (m, 1H), 4.28-4.42 (m, 2H), 6.79-6.95 (m, 4H), 6.95-7.09 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H).

【 0 1 2 1 】

実施例 32 : (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - m - トリルピペラジン

前記一般的な手法を用いて、m - トルイジンを (S) - 2 - クロロ - N - (2 - クロロエチル) - N - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) エタンアミンと反応させ、表題の化合物 17 . 5 m g を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.31 (s, 3H), 2.66-2.85 (m, 6H), 3.15-3.28 (m, 4H), 3.97-4.09 (m, 1H), 4.26-4.42 (m, 2H), 6.65-6.80 (m, 3H), 6.80-6.94 (m, 4H), 7.09-7.23 (m, 1H).

【 0 1 2 2 】

実施例 33 : (S) - (3 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - メチルフェニル) メタノール

前記一般的な手法を用いて、(3 - アミノ - 4 - メチルフェニル) メタノールを (S) - 2 - クロロ - N - (2 - クロロエチル) - N - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) エタンアミンと反応させ、表題の化合物 5 . 2 m g を得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (CDCl₃): 2.29 (s, 3H), 2.62-2.85 (m, 6H), 2.92-2.98 (m, 4H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.80-6.94 (m, 4H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H).

【0123】

実施例34: (S)-((3-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)メタノール

前記一般的な手法を用いて、(3-アミノフェニル)メタノールを(S)-2-クロロ-N-(2-クロロエチル)-N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)エタンアミンと反応させ、表題の化合物18.9mgを得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.57-2.87 (m, 6H), 3.20-3.26 (m, 4H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.24-4.40 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.80-6.97 (m, 5H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H).

【0124】

実施例35: (S)-2-((2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)エタノール

3-(2-アミノフェニル)エタン-1-オール(24mg, 0.172mmol)、(S)-2-クロロ-N-(2-クロロエチル)-N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)エタンアミン(50mg, 0.172mmol)、トリエチルアミン(0.060ml, 0.43mmol)およびアセトニトリル(0.5ml)を混合し、密封したバイアル内で180で2時間マイクロ波反応器を用いて加熱した。冷却後、混合物をシリカゲルの栓(plug)上に吸収させた。ヘプタン/EtOAcの勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、表題の化合物15.0mgを得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.50-3.19 (m, 14H), 3.74-3.19 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.26-4.38 (m, 2H), 4.89 (br s, 1H), 6.75-6.96 (m, 4H), 7.07-7.28 (m, 4H).

【0125】

ホモピペラジン類

【0126】

実施例36: 2-((2-(3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)安息香酸メチル

D MF(8ml)中の1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン(0.21g, 0.86mmol)、2-フルオロ安息香酸メチル(0.20g, 1.28mmol)およびK₂CO₃(0.18g, 1.30mmol)を、マイクロ波反応器において220で30分間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(3×20ml)で抽出した。有機層を乾燥、蒸発させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(DCMおよびMeOHの勾配)により精製し、表題の化合物0.20mgを得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.91 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.97 (dd, 1H), 4.33 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.81 (m, 5H), 6.97 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H).

【0127】

実施例37: (2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)メタノール

無水THF(2ml)中のLAH(100mg, 2.63mmol)の懸濁液に、無水THF(5ml)中の2-((4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)安息香酸メチル(200mg, 0.52mmol)を添加した。反応混合物を、マイクロ波反応器において80で10分間加熱した。反応混合物を氷水に注ぎ、EtOAc(3×20ml)で抽出した。まとめた有機層を乾燥、蒸発させた。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、40:60)により、表題の化合物41mgを得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (CDCl₃): 1.92 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.95 (m, 6H), 3.19 (m, 4H), 4.04 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.78 (s, 2H), 6.89 (m, 4H), 7.07 (t, 1H), 7.18 (m, 3H).

【0128】

実施例38: 2 - (4 - ((2, 3 -ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-2 -イル)メチル) - 1, 4 -ジアゼパン-1 -イル)ニコチノニトリル

D M F (1.5 m l) 中の 2 - (プロモメチル) - 2 , 3 -ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン (150 m g, 0.65 mmol)、2 - (1, 4 -ジアゼパン-1 -イル)ニコチノニトリル (131 m g, 0.65 mmol) および D I P E A (0.4 m l, 2.32 mmol) の混合物を、マイクロ波反応器において 160 で 20 分間加熱した。混合物を水に注ぎ、E t O A c (3 × 20 m l) で抽出した。まとめた有機層を乾燥、蒸発乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (D C M および M e O H の勾配) により精製し、表題の化合物 9.7 m g を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.91 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 3.08-3.92 (m, 5H), 4.23 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.81 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.33 (dd, 1H).

【0129】

実施例39: 2 - (4 - ((2, 3 -ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-2 -イル)メチル) - 1, 4 -ジアゼパン-1 -イル)ニコチニアミド

E t O H (25 m l) 中の 2 - (4 - ((2, 3 -ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-2 -イル)メチル) - 1, 4 -ジアゼパン-1 -イル)ニコチノニトリル (1.36 g, 3.88 mmol)、N a O H (70 %, 25 m l) の混合物を 140 で 10 時間加熱した。混合物を水に注ぎ、E t O A c (3 × 10 m l) で抽出した。まとめた有機層を乾燥および蒸発させ、表題の化合物 0.64 g を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.84 (m, 2H), 2.63 (m, 5H), 2.87 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.92 (dd, 1H), 4.23 (m, 2H), 6.62 (dd, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.10 (d, 1H).

【0130】

実施例40: (2 - (4 - ((2, 3 -ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-2 -イル)メチル) - 1, 4 -ジアゼパン-1 -イル)ピリジン-3 -イル)メタノール

A 工程: 2 - (4 - ((2, 3 -ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-2 -イル)メチル) - 1, 4 -ジアゼパン-1 -イル)ニコチニ酸

上述の実施例の水層を pH 5 に酸性化し、E t O A c (3 × 10 m l) で抽出した。まとめた抽出物を乾燥および蒸発し、表題の生成物 0.27 g を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.91 (m, 2H), 2.62 (m, 5H), 2.80 (m, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.92 (dd, 1H), 4.25 (m, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.84 (m, 4H), 7.80 (d, 1H), 8.10 (d, 1H).

【0131】

B 工程: (2 - (4 - ((2, 3 -ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-2 -イル)メチル) - 1, 4 -ジアゼパン-1 -イル)ピリジン-3 -イル)メタノール

無水 T H F (3 m l) 中の L A H (0.10 g, 2.63 mmol) の懸濁液に、無水 T H F (10 m l) 中の上記で得られたニコチニ酸誘導体 (0.19 g, 0.51 mmol) を添加した。反応混合物を、マイクロ波反応器において 80 で 10 分間加熱した。反応混合物を氷水に注ぎ、E t O A c (3 × 10 m l) で抽出した。まとめた有機層を乾燥、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (D C M および M e O H の勾配) により精製し、表題の化合物 0.11 g を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.96 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.93 (m, 6H), 3.45 (m, 5H), 4.04 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 6.83 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

【0132】

実施例41: (S) - 2 - (4 - ((2, 3 -ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシ

10

20

30

40

50

ン - 2 - イル) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール

A 工程 : (S) - 2 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ニコチン酸メチル

(R) - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル
メタンスルホン酸 (311 mg, 1.27 mmol) 、 2 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ニコチン酸メチル (300 mg, 1.27 mmol) 、 K_2CO_3 (194 mg, 1.40 mmol) および KI (12 mg) を、 DMF (9 ml) 中、 120 度で 2 時間加熱した。冷却した混合物を水に注ぎ、 EtOAc で抽出した。まとめた抽出物を水で数回洗浄し、乾燥、蒸発させた。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc, 1 : 1) による精製によって、表題の化合物 71 mg を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) : 1.92-2.02 (m, 2H), 2.60-2.82 (m, 4H), 2.85-3.01 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.95 (dd, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.78-6.88 (m, 4H), 7.86 (dd, 1H), 8.21 (dd, 1H).

【 0133 】

B 工程 : (S) - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール

上記工程において得られたエステル (71 mg, 0.19 mmol) を無水 THF (5 ml 、還流 2 時間) 中で LAH (28 mg, 0.74 mmol) により還元し、 2.5 M NaOH による標準的な後処理後に表題のアルコール 67 mg を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) : 1.87-2.02 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.82-3.01 (m, 5H), 3.43 (dd, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.01 (dd, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.67 (s, 2H), 6.80-6.90 (m, 5H), 7.55 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H).

【 0134 】

標識化 PET トレーサーの製造

【 0135 】

実施例 42 : (S) - 1 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) - 4 - ([^{11}C] - メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン

(S) - (2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノール (1 mg) を、 ACN (0.2 ml) 中の [^{11}C] メチルトリフラートにより、 1 M テトラブチル水酸化アンモニウム (0.003 ml) の存在下、 80 度で 3 分間メチル化した。 HPLC での精製により、 ^{11}C - 標識化 PET - トレーサーとしての処方や使用に好適な表題の化合物を得た。

【 0136 】

[^{11}C] メチルトリフラートは、 Appl. Radiat. Isot. 43 (1992) 1383 に記載された方法にしたがって [^{11}C] ヨードメタンから開始して製造した。

【 0137 】

[^{11}C] ヨードメタンは、 Appl. Radiat. Isot. 48 (1997) 153 に記載された方法にしたがって [^{11}C] メタンから開始して製造した。

【 0138 】

すでに本明細書において記載されたように、式 I の化合物は、興味深い薬理学的性質を示す。すなわちそれらは、アルファ 2 C アドレナリン受容体サブタイプに対する改善された選択性および / または増大された効力を発揮する。この性質は、以下に示す薬理試験により証明される。

【 0139 】

試験例 1 : インビトロでのアルファ 2 A およびアルファ 2 C 拮抗活性の測定

ヒトアルファ 2 A またはアルファ 2 C 受容体で安定にトランスフェクトされたチャイニ

10

20

30

40

50

ーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞 (トゥルク (Turku) 大学、フィンランド) を、発現ベクター p C E P - G 1 6 (モレキュラーデバイス社 (Molecular Devices) 、カリフォルニア州、米国) で同時トランスフェクトし、この試験において用いた。 3 7 、 5 % CO_2 / 9 5 % 空気雰囲気下で細胞を維持した。 1 0 % F C S 、 2 5 mM H E P E S 、 1 0 0 I U / m l ベニシリン、 1 0 0 μg / m l ストレプトマイシン、 5 0 0 μg / m l ジエネティシン (geneticin) および 2 4 0 μg / m l ハイグロマイシン B を補充した H A M F - 1 2 培地で細胞を培養した。細胞は、週に 2 回、 0 . 2 5 % トリプシンおよび 1 mM E D T A を用いて継代培養した。継代比率は、 1 : 5 ~ 1 : 2 0 であった。 2 日または 3 日おきに増殖培地を交換した。細胞培養試薬は全て、ギブコ社 (Gibco) のものである。試験の前日に、黒壁で透明底の 9 6 ウェルプレートに、密度 3 0 , 0 0 0 ~ 4 5 , 0 0 0 細胞 / ウェルで細胞を、置いた。

10

【 0 1 4 0 】

増殖培地を除去し、細胞を、試験化合物および F L I P R C a l c i u m 3 A s s a y 試薬 (モレキュラーデバイス社、カリフォルニア州、米国) と一緒に、暗 3 7 で 1 時間インキュベートした。試験化合物 (細胞中の濃度 1 0 0 p M ~ 1 0 μM) を、 1 5 0 mM N a C l 、 3 mM K C l 、 1 . 2 mM M g C l₂ 、 1 mM C a C l₂ 、 5 mM グルコース、 2 0 mM H E P E S および 2 . 5 mM プロベネシドから構成される P r o b e n e c i d - R i n g e r (1 . 0 M N a O H で pH 7 . 4 に調整) に溶解した。 O s m o s t a t (登録商標) O M - 6 0 2 0 オスマメーター (D I C 京都第一化学株式会社、日本) を用いて、浸透圧モル濃度を 3 2 2 ミリオスモルに調整した。統合流体移送ワークステーションを備えた F L E X ステーション卓上走査蛍光光度計 (モレキュラーデバイス社、カリフォルニア州、米国) により細胞内カルシウムの変化をモニターし、 S O F T m a x P R O バージョン 3 . 2 ソフトウェアで表示した。試験はすべて 3 7 で行った。 P r o b e n e c i d - R i n g e r に溶解した試験化合物を、 1 7 秒時点で F L E X ステーションに適用した。所定の試験化合物の I C₅₀ 値は、用量反応曲線から決定し、これは 0 . 0 1 n M ~ 1 0 μM の範囲であった。拮抗作用を測定するために、細胞を、 1 0 0 n M アドレナリンまたは 2 0 0 n M ノルアドレナリンのいずれかで刺激し、少なくとも実験の 5 分前には、試験化合物を細胞に添加した。典型的には、各濃度で 4 回繰り返し、 7 つの異なる用量で行った。したがって、例えば、結果が得られたプレートの数が 3 の場合は、 8 4 (4 × 7 × 3) ウェルが測定され、用量反応関係が構築された。 4 8 5 n m でサンプルを励起し、 5 1 5 n m 遮断フィルターを用いて 5 2 5 n m で発光を検出した。読み取り時間は各ウェル 6 0 秒、光電子増倍管感受性値を 1 5 に設定した。各ウェルの最高値から最小値を引いた蛍光値を計算に用いた。 S O F T m a x P R O バージョン 3 . 2 ソフトウェアを用いて結果を解析した。アンタゴニスト用量反応結果のフィッティングは、ヒルの自由方程式により行い、 I C₅₀ 値は、 S i g m a P l o t 8 . 0 でミカエリス・メンテン式に当てはめた。

20

【 0 1 4 1 】

結果を表 1 に示す。

30

【表1】

化合物	IC ₅₀ /nM	
	アルファ2A	アルファ2C
実施例17の化合物	2175	8.2
実施例36の化合物	3900	13.7
実施例31の化合物	16929	17.6
実施例29の化合物	12703	18.0
実施例23の化合物	10741	30.6
実施例18の化合物	41061	134.4

表1. インビトロでのアルファ2Aおよびアルファ2C拮抗活性

【0142】

式Iの化合物のインビボにおける効果は、国際公開第03/082866号に開示されている薬理試験により示すことができる。

【0143】

式Iの化合物は、アルファ2Cアンタゴニスト活性を示す。したがって、本発明は、医薬品として用いるための化合物を提供する。また、アルファ2Cアンタゴニストが有用である指摘されている疾患または症状の治療に用いられる化合物をも提供する。さらに、アルファ2Cアンタゴニストが有用であると示されている疾患または症状を治療する方法を提供する。該方法において、少なくとも1つの式Iの化合物の有効量が、この様な治療を必要としている哺乳類、例えばヒトに投与される。また、アルファ2Cアンタゴニストが有用であると示されている疾患または症状の治療のための医薬品の製造のため、式Iの化合物の使用が提供される。

【0144】

本発明の1つの実施態様において、前述のアルファ2Cアンタゴニストが有用であると示されている疾患または症状は、ストレスにより引き起こされる精神障害、パーキンソン病、うつ病、統合失調症、注意欠陥多動性障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、トウレット症候群、眼瞼痙攣またはそのほかの限局性筋失調症、精神病を伴う側頭葉てんかん、薬物性精神病、ハンチントン病、性ホルモンレベルの変動により引き起こされる疾患、パニック障害、アルツハイマー病または軽度の認知障害；例えば、ストレスにより引き起こされる精神障害、パーキンソン病、うつ病、統合失調症、注意欠陥多動性障害、強迫性障害またはアルツハイマー病；例えば、ストレスにより引き起こされる精神障害、うつ病または統合失調症である。

【0145】

薬物性精神病の代表例には、ドーパミン作用薬の慢性的使用により引き起こされる精神病が含まれるが、これに限定されるものではない。

【0146】

性ホルモンレベルの変動により引き起こされる疾患の代表例には、月経前症候群およびのぼせが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0147】

本発明の化合物は、例えば、経腸的、局所的または非経口的に投与することができ、当該投与に有用であり、当該分野で公知の薬学的に許容され得る希釈剤、担体および／または賦形剤と一緒に、少なくとも1つの式Iの活性化合物を薬学的に許容され得かつ有効な

10

20

30

40

50

量で含有するあらゆる医薬製剤を用いて投与できる。この様な医薬製剤の製造は、当該分野で公知である。

【0148】

治療を必要としている対象に与えるべき治療用量は、投与する化合物、治療する対象の種、年齢および性別、特定の治療する病状、ならびに投与の経路および方法により異なり、当業者により容易に決定される。したがって、成体哺乳類に対する典型的な経口投与の用量は、一日あたり $10\text{ ng} / \text{kg} \sim 100\text{ mg} / \text{kg}$ 、非経口投与の用量は、 $1\text{ ng} / \text{kg} \sim 10\text{ mg} / \text{kg}$ である。

【0149】

本発明の化合物は、そのまま、または1つもしくはそれ以上のほかの有効成分と併用して、および／または薬学的に適切な賦形剤を併用して、対象に投与され、各有効成分がそれ自身の組成物に、またはいくつかもしくはすべての有効成分が単一組成物に混合される。薬学的に適切な賦形剤には、慣用されている賦形剤および製剤助剤、例えば增量剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、溶媒、ゲル形成剤、乳化剤、安定剤、着色料および／または防腐剤が含まれる。

10

【0150】

本発明の化合物は、一般的に知られている医薬品製造方法を用いて剤形に製剤化される。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、坐剤、乳剤、懸濁液または溶液であつてよい。投与経路および生薬の形態 (galenic form) により、製剤中の有効成分量は、典型的には $0.01\% \sim 100$ 重量 % の範囲である。

20

【0151】

当業者は、本発明の概念から逸脱することなく、この出願に記載されている実施態様を改変することができることを理解するであろう。また、当業者は、本発明が、開示した特定の実施態様に限定されるものではなく、本発明の範囲内である実施態様の改変をも包含することを理解するであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FI2009/000097

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D311/74 C07D319/20 C07D327/06 C07D405/12 C07D411/12 A61P25/00 A61K31/4433 A61K31/353				
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 A61P A61K				
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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, 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	US 4 788 290 A (STACK GARY P [US]) 29 November 1988 (1988-11-29) column 4 - column 5; claims			1-27
X	WO 03/029239 A1 (WYETH CORP [US]) 10 April 2003 (2003-04-10) page 61, line 15 - line 16; claims 1,13-16			1-27
				-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the International search report		
15 January 2010		29/01/2010		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Härtinger, Stefan		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FI2009/000097

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATEL S D ET AL: "Identification and SAR around N-[2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]-[1,4]diazepan-1-yl]-ethyl]-2-phenoxy-nicotinamide, a selective alpha _{2C} adrenergic receptor antagonist" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 20, 15 October 2008 (2008-10-15), pages 5689-5693, XP025519217 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2008-08-22] page 5689; table 1; compound 1	1-27
X	SWAIN A P ET AL: "Adrenergic blocking agents. II. Piperazines" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, NEW YORK, USA, vol. 76, October 1954 (1954-10), pages 5091-5093, XP002563325 table II; compound 261	1-27
A	STEEN VAN B J ET AL: "STRUCTURE-AFFINITY RALATIONSHIP STUDIES ON 5-HT _{1A} RECEPTOR LIGANDS. Ö2. HETEROBICYCLIC PHENYLPIPERAZINES WITH N ₄ -ARALKYL SUBSTITUENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 37, no. 17, 19 August 1994 (1994-08-19), pages 2761-2773, XP000608781 ISSN: 0022-2623 table 2; compound 14	1-27
X	JP 55 015456 A (MORISHITA PHARMA) 2 February 1980 (1980-02-02) *chloro-pyridazine compound disclosed on page 3*; page 3; claims; table 1	1-2, 5, 18, 23-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FI2009/000097

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4788290	A	29-11-1988	NONE	
WO 03029239	A1	10-04-2003	NONE	
JP 55015456	A	02-02-1980	NONE	

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 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 411/06 (2006.01)	C 0 7 D 411/06	
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02	A

(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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S,K,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,I,S,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ホルム、パトリク

 フィンランド共和国、エфиー - 2 1 6 3 0 リエラハチ テーエル、ニルスピュンカーリ 7 7

(72)発明者 トルバネン、アルト

 フィンランド共和国、エфиー - 0 2 2 0 0 エスパー、トンツンメーンチエ 2 5 ベー

(72)発明者 ヴォールファールト、ゲルト

 フィンランド共和国、エфиー - 0 0 2 1 0 ヘルシンキ、バツツニエメンカツ 1 4 セー 3
 5

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB03 CC64 CC82 DD34 DD36 EE01
 4C085 HH03 KA29 KB56 KB57 LL13
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 BC54 GA02 GA07 GA08 MA01 MA04
 NA14 ZA01 ZA02 ZA06 ZA12 ZA16 ZA18 ZA22