

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3897360号
(P3897360)

(45) 発行日 平成19年3月22日(2007.3.22)

(24) 登録日 平成19年1月5日(2007.1.5)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/445 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4525 (2006.01)
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/4525
 A 6 1 K 31/495
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 9/10

請求項の数 49 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-522774
 (86) (22) 出願日 平成8年1月23日(1996.1.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1996/000119
 (87) 国際公開番号 W01996/022977
 (87) 国際公開日 平成8年8月1日(1996.8.1)
 審査請求日 平成15年1月6日(2003.1.6)
 (31) 優先権主張番号 特願平7-8241
 (32) 優先日 平成7年1月23日(1995.1.23)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願平7-8403
 (32) 優先日 平成7年1月23日(1995.1.23)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願平7-8470
 (32) 優先日 平成7年1月23日(1995.1.23)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者
 第一アスピオファーマ株式会社
 東京都港区赤坂2丁目9番11号
 (74) 代理人
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人
 弁理士 西山 雅也
 (72) 発明者 案浦 洋一
 京都府長岡京市長法寺北篠谷16-8
 (72) 発明者 上杉 真弓
 奈良県生駒郡斑鳩町目安418-29
 (72) 発明者 松木 伸介
 大阪府茨木市西中条町4-5-303

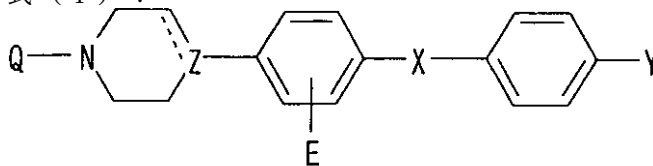
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 虚血性疾患に基づく症状の改善又は治療薬及びそれに有用な化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

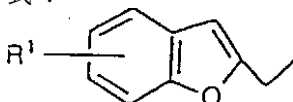


〔式中、Qは式：

R-A-B-

(式中、Rは水素原子、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、
 Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシイミノメチレン基を示し、
 Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す) で表される基、

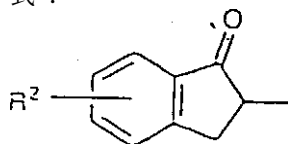
式：



10

20

(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基又は式：

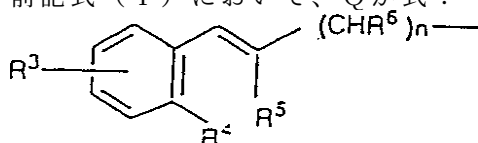


(式中、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、
Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、
点線は結合の存在または不存在を示し、点線の結合が存在する場合には、Zは炭素原子を示し、点線の結合が存在しない場合には、ZはCHまたは窒素原子を示す]
で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含んでなる虚血性疾患並びに痙攣、癲癇及び偏頭痛の改善又は治療薬。

【請求項2】

前記式(I)において、Qが式：

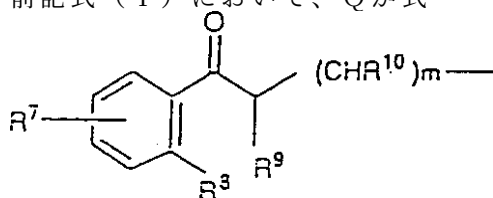


(式中、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、
 R^4 及び R^5 は、同一または異なって水素原子もしくは低級アルキル基であるか、または一緒になって-O-を示し、
 R^6 は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、そして
nは1から6の整数を示す)

で表される基を示す請求の範囲第1項に記載の虚血性疾患並びに痙攣、癲癇及び偏頭痛の改善又は治療薬。

【請求項3】

前記式(I)において、Qが式



(式中、 R^7 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、
 R^8 及び R^9 は、同一または異なって水素原子もしくはアルキル基であるか、または一緒になってメチレン基を示し、
 R^{10} は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、そして
mは0から6の整数を示す)

で表される基を示す請求の範囲第1項に記載の虚血性疾患並びに痙攣、癲癇及び偏頭痛の改善又は治療薬。

【請求項4】

前記式(I)において、Rが置換されていてもよいフェニル基を示し、Aがアルケニレン基を示す請求の範囲第1項に記載の虚血性疾患並びに痙攣、癲癇及び偏頭痛の改善又は治療薬。

【請求項5】

10

20

30

40

50

前記式 (I) において、R が置換されていてもよいベンゾイル基を示し、A が結合手を示す請求の範囲第 1 項に記載の虚血性疾患並びに痙攣、癲癇及び偏頭痛の改善又は治療薬。

【請求項 6】

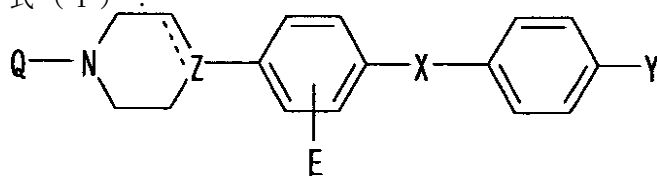
前記式 (I) において、R が置換されていてもよいフェニル基を示し、A が結合手を示し、B が水酸基で置換されているジメチレン基を示す請求の範囲第 1 項に記載の虚血性疾患並びに痙攣、癲癇及び偏頭痛の改善又は治療薬。

【請求項 7】

前記式 (I) において、R が置換されていてもよいフェノキシ基を示し、A が結合手を示し、B が水酸基で置換されているトリメチレン基を示す請求の範囲第 1 項に記載の虚血性疾患並びに痙攣、癲癇及び偏頭痛の改善又は治療薬。

【請求項 8】

式 (I) :



[式中、Q は式：

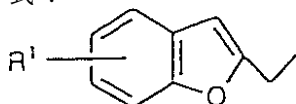
R - A - B -

(式中、R は水素原子、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

A は結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシイミノメチレン基を示し、

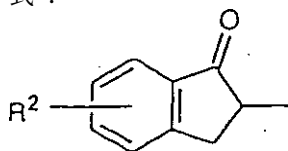
B は水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す) で表される基、

式：



(式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す) で表される基又は

式：



(式中、R² は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す) で表される基を示し、

X は酸素原子またはメチレン基を示し、

E 及び Y は同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

点線は結合の存在または不存在を示し、点線の結合が存在する場合には、Z は炭素原子を示し、点線の結合が存在しない場合には、Z は CH または窒素原子を示す]

で表される化合物またはその薬理的に許容される塩の虚血性疾患並びに痙攣、癲癇、偏頭痛の改善又は治療薬の製造のための使用。

【請求項 9】

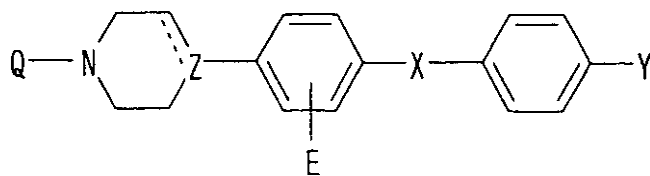
式 (I) :

10

20

30

40



[式中、Qは式：

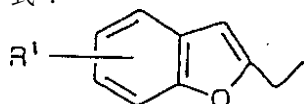
R-A-B-

(式中、Rは水素原子、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシミノメチレン基を示し、

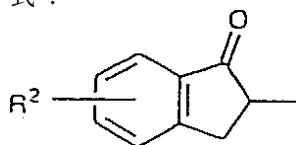
Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、

式：



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基又は

式：



(式中、R²は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、

Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

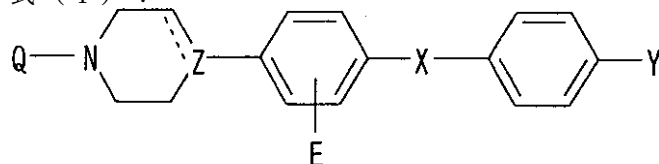
E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

点線は結合の存在または不存在を示し、点線の結合が存在する場合には、Zは炭素原子を示し、点線の結合が存在しない場合には、ZはCHまたは窒素原子を示す]

で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含んでなるCa²⁺過剰負荷抑制剤。

【請求項10】

式(I)：



[式中、Qは式：

R-A-B-

(式中、Rは水素原子、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシミノメチレン基を示し、

Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、

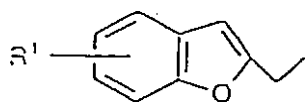
式：

10

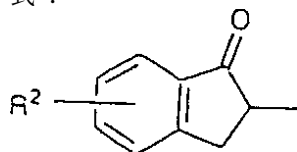
20

30

40



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基又は式：



(式中、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、

Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

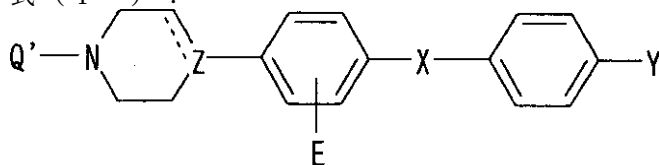
E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

点線は結合の存在または不存在を示し、点線の結合が存在する場合には、Zは炭素原子を示し、点線の結合が存在しない場合には、ZはCHまたは窒素原子を示す]

で表される化合物またはその薬理的に許容される塩の Ca^{2+} 過剰負荷抑制剤の製造のための使用。

【請求項11】

式(I'):



[式中、Q'は式：

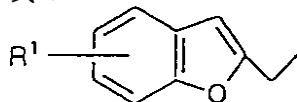
$R' - A - B -$

(式中、 R' は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

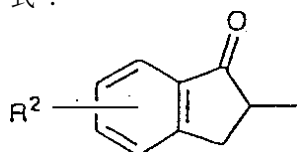
Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシイミノメチレン基を示し、

Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、

式：



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基または式：



(式中、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、

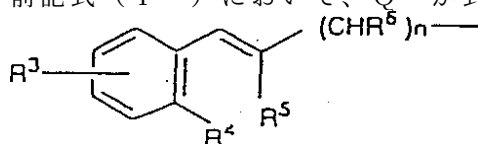
Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

点線は結合の存在または不存在を示し、点線の結合が存在する場合には、Zは炭素原子を示し、点線の結合が存在しない場合には、ZはCHまたは窒素原子を示し、Zが炭素原子またはCH、Xがメチレン基、Aが結合手及びBが無置換のアルキレン基のときは、R'は無置換のフェニル基を示さない]で表される化合物またはその塩。

【請求項12】

前記式(I')において、Q'が式：



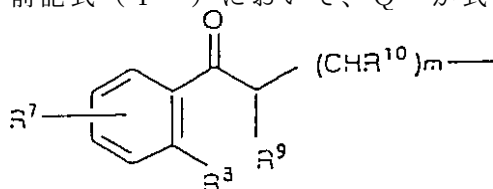
10

(式中、R³は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、R⁴、R⁵は同一または異なって水素原子もしくは低級アルキル基であるか、または一緒になって-O-を示し、R⁶は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、そしてnは1から6の整数を示す)

で表される基を示す請求の範囲第11項に記載の化合物またはその塩。

【請求項13】

前記式(I')において、Q'が式



20

(式中、R⁷は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、

R⁸、R⁹は同一または異なって水素原子もしくはアルキル基であるか、または一緒になってメチレン基を示し、

R¹⁰は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、そしてmは0から6の整数を示す)

30

で表される基を示す請求の範囲第11項に記載の化合物またはその塩。

【請求項14】

前記式(I')において、R'が置換されていてもよいフェニル基を示し、Aがアルケニレン基を示す請求の範囲第11項に記載の化合物またはその塩。

【請求項15】

前記式(I')において、R'が置換されていてもよいベンゾイル基を示し、Aが結合手を示す請求の範囲第11項に記載の化合物またはその塩。

【請求項16】

前記式(I')において、R'が置換されていてもよいフェニル基を示し、Aが結合手を示し、Bが水酸基で置換されているジメチレン基を示す請求の範囲第11項に記載の化合物またはその塩。

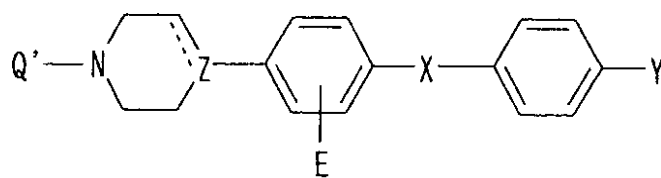
40

【請求項17】

前記式(I')において、R'が置換されていてもよいフェノキシ基を示し、Aが結合手を示し、Bが水酸基で置換されているトリメチレン基を示す請求の範囲第11項に記載の化合物またはその塩。

【請求項18】

式(I')：



[式中、Q' は式：

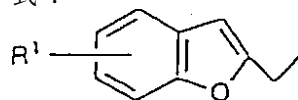


(式中、R' は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

A は結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシイミノメチレン基を示し、

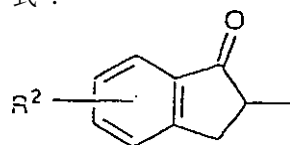
B は水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す) で表される基、

式：



(式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す) で表される基または

式：



(式中、R² は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す) で表される基を示し、

X は酸素原子またはメチレン基を示し、

E 及び Y は同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

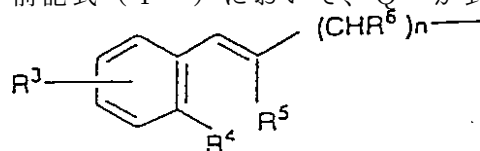
点線は結合の存在または不存在を示し、点線の結合が存在する場合には、Z は炭素原子を示し、点線の結合が存在しない場合には、Z は CH または窒素原子を示し、

Z が炭素原子または CH、X がメチレン基、A が結合手及び B が無置換のアルキレン基のときは、R' は無置換のフェニル基を示さない]

で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含んでなる医薬。

【請求項 19】

前記式 (I') において、Q' が式：



(式中、R³ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、

R⁴、R⁵ は同一または異なって水素原子もしくは低級アルキル基であるか、または一緒になって -O- を示し、

R⁶ は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、そして

n は 1 から 6 の整数を示す)

で表される基を示す請求の範囲第 18 項に記載の医薬。

【請求項 20】

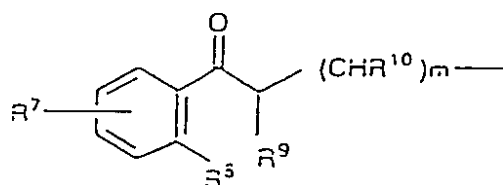
前記式 (I') において、Q' が式

10

20

30

40



(式中、 R^7 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、

R^8 、 R^9 は同一または異なって水素原子もしくはアルキル基であるか、または一緒になってメチレン基を示し、

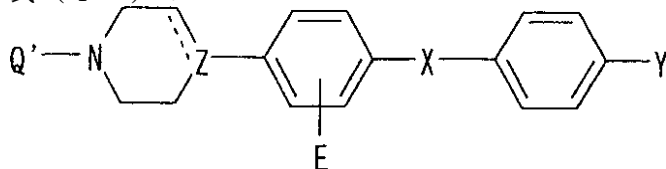
R^{10} は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、そして
 m は0から6の整数を示す)

10

で表される基を示す請求の範囲第18項に記載の医薬。

【請求項21】

式(I'):



[式中、 Q' は式:

20

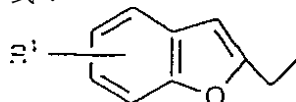
$R' - A - B -$

(式中、 R' は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシイミノメチレン基を示し、

Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、

式:

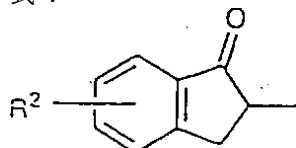


30

(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)

で表される基または

式:



(式中、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、

40

Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

点線は結合の存在または不存在を示し、点線の結合が存在する場合には、Zは炭素原子を示し、点線の結合が存在しない場合には、ZはCHまたは窒素原子を示し、

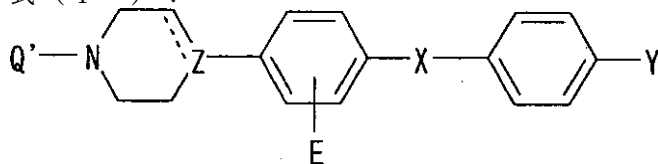
Zが炭素原子またはCH、Xがメチレン基、Aが結合手及びBが無置換のアルキレン基のときは、 R' は無置換のフェニル基を示さない]

で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含んでなる虚血性疾患並びに痙攣、癲癇及び偏頭痛の改善又は治療薬。

50

【請求項 2 2】

式 (I') :



〔式中、Q' は式：

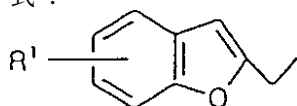


(式中、R' は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、
もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

A は結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン
基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシイミノメチレン基を示し、

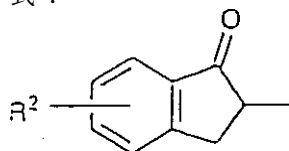
B は水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す) で表され
る基、

式：



(式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル
基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す) で表される基または

式：



(式中、R² は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル
基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す) で表される基を示し、

X は酸素原子またはメチレン基を示し、

E 及び Y は同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキ
シ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

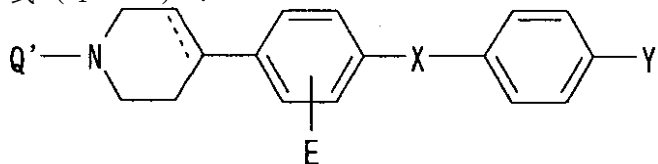
点線は結合の存在または不存在を示し、点線の結合が存在する場合には、Z は炭素原子を
示し、点線の結合が存在しない場合には、Z は CH または窒素原子を示し、

Z が炭素原子または CH、X がメチレン基、A が結合手及び B が無置換のアルキレン基の
ときは、R' は無置換のフェニル基を示さない]

で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含んでなる Ca²⁺
過剰負荷抑制剤。

【請求項 2 3】

式 (I'') :



〔式中、Q' は式：



(式中、R' は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、
もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

A は結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン
基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシイミノメチレン基を示し、

10

20

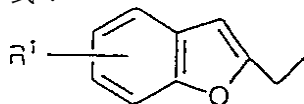
30

40

50

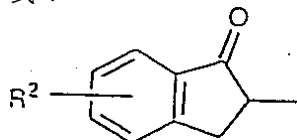
Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、

式：



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基、または

式：



(式中、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、

Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

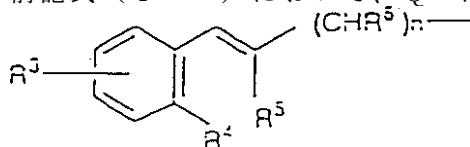
E及びYは、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

点線は結合の存在または不存在を示し、Xがメチレン基、Aが結合手及びBが無置換のアルキレン基のときは R' は無置換のフェニル基を示さない]

で表される化合物またはその塩。

【請求項24】

前記式(I'')において、 Q' が式：



(式中、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示し、

R^4 及び R^5 は、同一または異なって水素原子もしくは低級アルキル基であるか、または一緒になって-O-を示し、

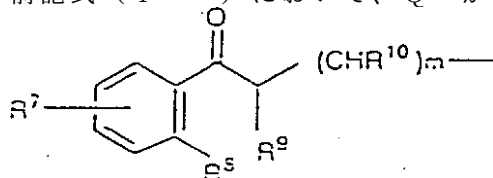
R^6 は水素原子、水酸基、アルコキシ基もしくはアルキル基を示し、そして

nは1から6の整数を示す)

で表される基を示す請求の範囲第23項に記載の化合物またはその塩。

【請求項25】

前記式(I'')において、 Q' が式：



(式中、 R^7 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、

R^8 、 R^9 は、同一または異なって水素原子もしくはアルキル基であるか、または一緒になってメチレン基を示し、

R^{10} は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、そして

mは0から6の整数を示す)

で表される基を示す請求の範囲第23項に記載の化合物またはその塩。

【請求項26】

前記式(I'')において、 R' が置換されていてもよいフェニル基を示し、Aがアルケ

10

20

30

40

50

ニレン基を示す請求の範囲第23項に記載の化合物またはその塩。

【請求項27】

前記式(I'')において、R'が置換されていてもよいベンゾイル基を示し、Aが結合手を示す請求の範囲第23項に記載の化合物またはその塩。

【請求項28】

前記式(I'')において、R'が置換されていてもよいフェニル基を示し、Aが結合手を示し、Bが水酸基で置換されているジメチレン基を示す請求の範囲第23項に記載の化合物またはその塩。

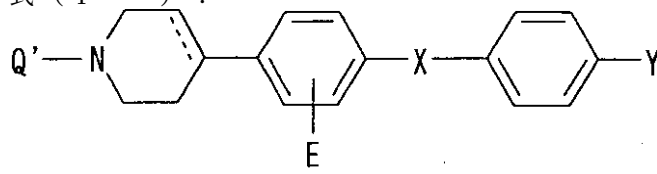
【請求項29】

前記式(I'')において、R'が置換されていてもよいフェノキシ基を示し、Aが結合手を示し、Bが水酸基で置換されているトリメチレン基を示す請求の範囲第23項に記載の化合物またはその塩。

10

【請求項30】

式(I''):



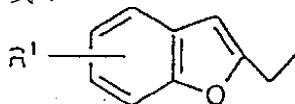
[式中、Q'は式:

20

R'-A-B-

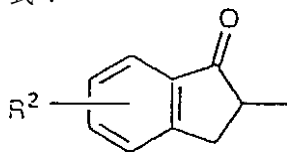
(式中、R'は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、
Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシミノメチレン基を示し、
Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、

式:



30

(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基、または
式:



(式中、R²は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、
Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

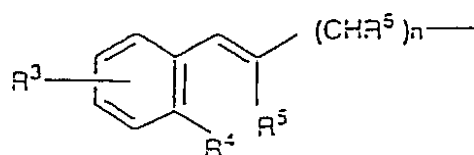
40

E及びYは、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、
点線は結合の存在または不存在を示し、Xがメチレン基、Aが結合手及びBが無置換のアルキレン基のときはR'は無置換のフェニル基を示さない]

で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含んでなる医薬。

【請求項31】

前記式(I'')において、Q'が式:

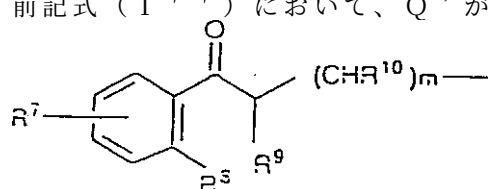


(式中、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示し、
 R^4 及び R^5 は、同一または異なって水素原子もしくは低級アルキル基、または一緒になって $-O-$ を示し、
 R^6 は水素原子、水酸基、アルコキシ基もしくはアルキル基を示し、そして
 n は1から6の整数を示す)
 で表される基を示す請求の範囲第30項に記載の医薬。

10

【請求項32】

前記式(I')において、 Q' が式：

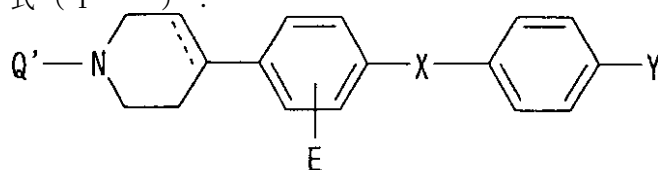


(式中、 R^7 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、
 R^8 、 R^9 は、同一または異なって水素原子もしくはアルキル基であるか、または一緒になってメチレン基を示し、
 R^{10} は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、そして
 m は0から6の整数を示す)
 で表される基を示す請求の範囲第30項に記載の医薬。

20

【請求項33】

式(I'')：



30

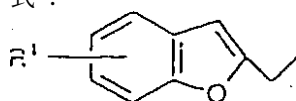
[式中、 Q' は式：

$R'-A-B-$

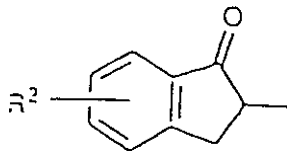
(式中、 R' は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、
 A は結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシイミノメチレン基を示し、
 B は水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、

40

式：



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基、または
 式：



(式中、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、

Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

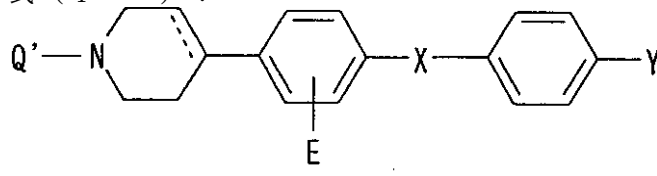
E及びYは、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

点線は結合の存在または不存在を示し、Xがメチレン基、Aが結合手及びBが無置換のアルキレン基のときは R' は無置換のフェニル基を示さない]

で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含んでなる虚血性疾患並びに痙攣、癲癇及び偏頭痛の改善又は治療薬。

【請求項34】

式(I'):



[式中、 Q' は式:

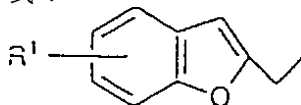
$R' - A - B -$

(式中、 R' は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシミノメチレン基を示し、

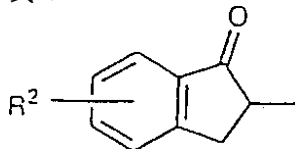
Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、

式:



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基、または

式:



(式中、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、

Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

E及びYは、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

点線は結合の存在または不存在を示し、Xがメチレン基、Aが結合手及びBが無置換のアルキレン基のときは R' は無置換のフェニル基を示さない]

で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含んでなる Ca^{2+} 過剰負荷抑制剤。

【請求項35】

式(I'):

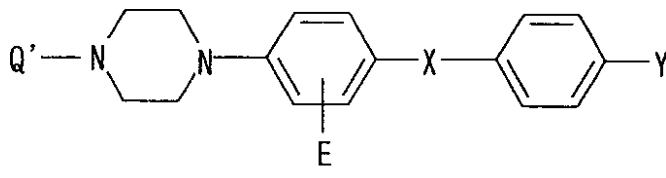
10

20

30

40

50



[式中、Q' は式：

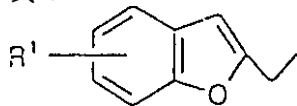


(式中、R' は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシミノメチレン基を示し、

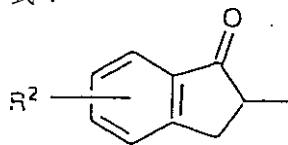
Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す) で表される基、

式：



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す) で表される基、または

式：



(式中、R²は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す) で表される基を示し、

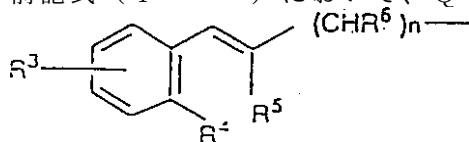
Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示す]

で表される化合物またはその塩。

【請求項36】

前記式 (I'') において、Q' が式：



(式中、R³は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、

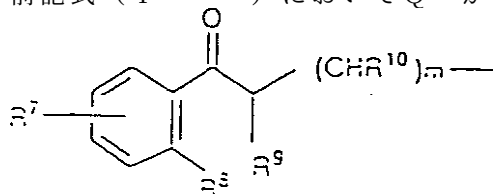
R⁴、R⁵は同一または異なって水素原子もしくは低級アルキル基であるか、または一緒になって-O-を示し、

R⁶は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、そして
nは1から6の整数を示す)

で表される基を示す請求の範囲第35項に記載の化合物またはその塩。

【請求項37】

前記式 (I'') においてQ' が式：



10

20

30

40

50

(式中、 R^7 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、

R^8 、 R^9 は同一または異なって水素原子、アルキル基であるか、または一緒になってメチレン基を示し、

R^{10} は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、そして
mは0から6の整数を示す)

で表される基を示す請求の範囲第35項に記載の化合物またはその塩。

【請求項38】

式(I''')において、 R' が置換されていてもよいフェニル基を示し、Aがアルケニレン基を示す請求の範囲第35項に記載の化合物またはその塩。

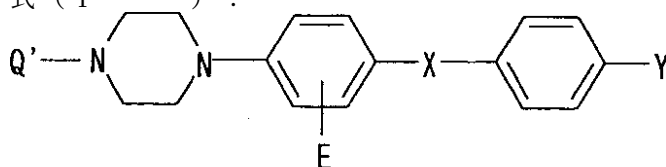
10

【請求項39】

式(I''')において、 R' が置換されていてもよいベンゾイル基を示し、Aが結合手を示す請求の範囲第35項に記載の化合物またはその塩。

【請求項40】

式(I'''):



20

[式中、 Q' は式:

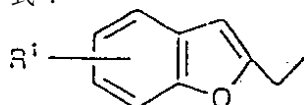


(式中、 R' は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシイミノメチレン基を示し、

Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、

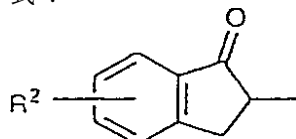
式:



30

(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す)で表される基、または

式:



(式中、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、

40

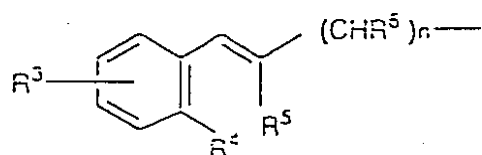
Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示す]

で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含んでなる医薬。

【請求項41】

前記式(I''')において、 Q' が式:

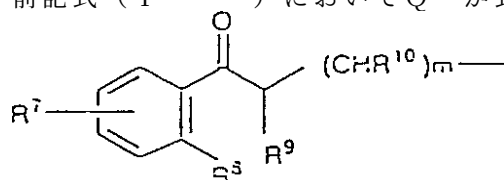


(式中、R³は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、
R⁴、R⁵は同一または異なって水素原子もしくは低級アルキル基であるか、または一緒になって—O—を示し、
R⁶は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、そして
nは1から6の整数を示す)

で表される基を示す請求の範囲第40項に記載の医薬。

【請求項42】

前記式 (I'') において Q' が式：

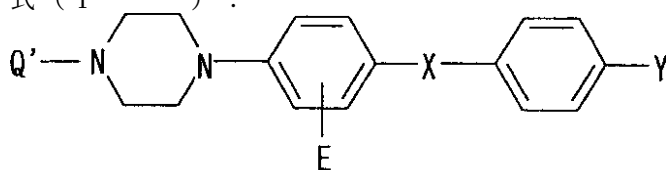


(式中、R⁷は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、
R⁸、R⁹は同一または異なって水素原子、アルキル基であるか、または一緒になってメチレン基を示し、
R¹⁰は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、そして
mは0から6の整数を示す)

で表される基を示す請求の範囲第40項に記載の医薬。

【請求項43】

式 (I''') :

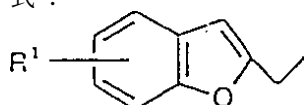


[式中、Q'は式：

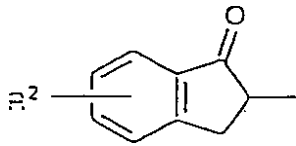
R'—A—B—

(式中、R'は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、
Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシイミノメチレン基を示し、
Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す) で表される基、

式：



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す) で表される基、または
式：



(式中、R²は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、

Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

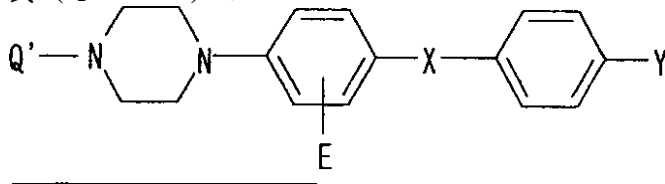
E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示す]

で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を含んでなる虚血性疾患並びに痙攣、癲癇及び偏頭痛の改善又は治療薬。

10

【請求項44】

式(I''):



[式中、Q'は式:

R' - A - B -

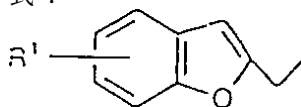
20

(式中、R'は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシイミノメチレン基を示し、

Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、

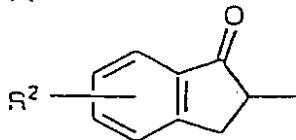
式:



30

(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す)で表される基、または

式:



(式中、R²は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、

Xは酸素原子またはメチレン基を示し、

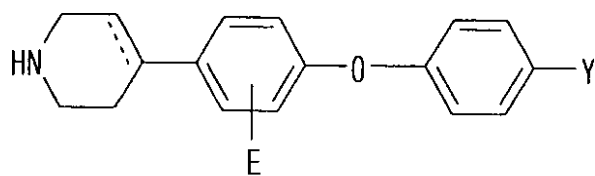
40

E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示す]

で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含んでなるCa²⁺過剰負荷抑制剤。

【請求項45】

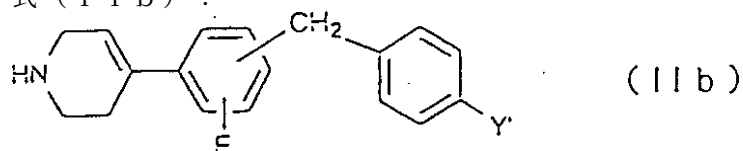
式(IIa):



(式中、E及びYは、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、点線は結合の存在または不存在を示す)
で表される化合物またはその塩。

【請求項46】

式(IIb)：

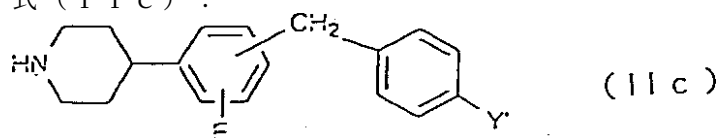


(式中、Eは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、Y'は水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、テトラヒドロピリジン環に結合するベンゼン環と基-CH₂C₆H₄Y'との置換様式はオルト、メタまたはパラを示す)

で表される化合物またはその塩。

【請求項47】

式(IIc)：

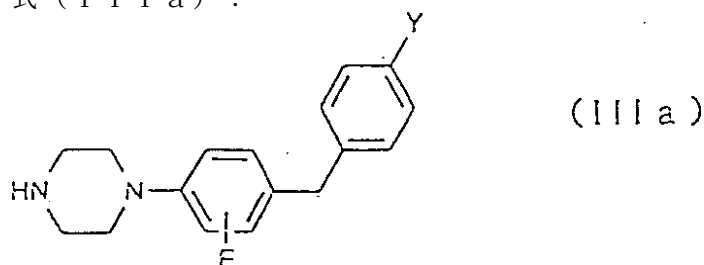


(式中、Eは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、Y'は水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、ピペリジン環に結合するベンゼン環と基-CH₂C₆H₄Y'との置換様式はメタまたはパラを示す)

で表される化合物またはその塩。

【請求項48】

式(IIIa)：



(式中、E及びYは、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示す)
で表される化合物またはその塩。

【請求項49】

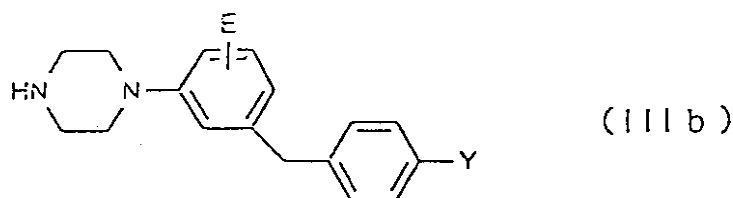
式(IIIb)：

10

20

30

40



(式中、E 及び Y は、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示す) で表される化合物またはその塩。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、虚血性疾患、例えば脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血、くも膜下出血、頭部外傷、脳手術後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳血管障害、または異形狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、PTCA/PTCR/CABG等による血行再建術に伴う心臓血管系障害、重症不整脈等の心筋虚血再灌流障害、更に臓器移植時の移植臓器障害、手術時の臓器の一時的血流遮断等に基づく症状、または痙攣、癲癇、偏頭痛等に由来する症状の改善または治療薬に関する。

本発明は、また、前記虚血性疾患に基づく症状の改善または治療に有用な、新規なピペリジン誘導体、テトラヒドロピリジン誘導体、ピペラジノジフェニルエーテル誘導体、及びピペラジノジフェニルメタン誘導体並びに、前記化合物の製造のための合成中間体に関する。

背景技術

高度の虚血による細胞障害においては、ATPの枯渇、細胞内pHの低下、エネルギー依存症の細胞内外のイオン恒常性の維持機構の破綻により、細胞内への大量の2価Caイオン(Ca^{2+})の蓄積が発生する。 Ca^{2+} の過剰負荷(Ca^{2+} オーバーロード)は、ミトコンドリアの機能障害をきたすと共に種々の酵素反応を無秩序に活性化し、更なる Ca^{2+} の過剰負荷を招くという悪循環を繰り返し、最終的には細胞膜への不可逆的障害を与え、細胞死を引き起こすと考えられている[F. B. Meyer: Brain Res. Rev., 14, 227 (1989); E. Boddekeら: Trends Pharmacol. Sci., 10, 397 (1989)]。

細胞障害性の Ca^{2+} 過剰負荷を抑制する薬物は、種々の虚血性疾患、例えば脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血、くも膜下出血、頭部外傷、脳手術後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳血管障害、または異形狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、PTCA/PTCR/CABG等による血行再建術に伴う心臓血管系障害、重症不整脈等の心筋虚血再灌流障害、更に臓器移植時の移植臓器障害、手術時の臓器の一時的血流遮断等の有効な改善、治療薬となると考えられている。しかしながら、十分な活性を有する薬物は得られていない。

発明の開示

前記した従来技術の現状に鑑み、本発明は、細胞障害性の Ca^{2+} 過剰負荷の強力な抑制作用を有し、副作用のない虚血性疾患に基づく症状、または痙攣、癲癇、偏頭痛等に由来する症状の改善、治療薬を提供することを目的とする。

本発明は、また、前記医薬として有用な新規化合物並びにそれらの塩並びにそれらの合成中間体を提供することを目的とする。

本発明者らは、 Ca^{2+} 過剰負荷の発現のメカニズムに関与することが報告されているnon-L型 Ca^{2+} チャネル及び Na^{+} チャネル[P. J. Pauwelsら: Life Science, 48, 1881 (1991)]の阻害作用を指標として化合物のスクリーニングを行った。

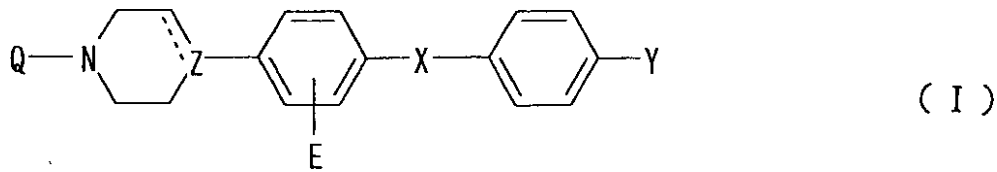
その結果、一般式(I)：

10

20

30

40



[式中、Qは式：

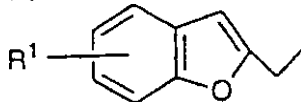
R—A—B—

(式中、Rは水素原子、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシミノメチレン基を示し、

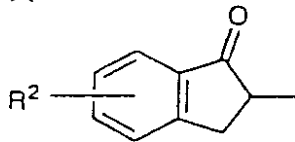
Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、

式：



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、もしくは水酸基を示す)で表される基、又は

式：



(式中、R²は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す)で表される基を示し、

Xは酸素原子またはメチレン基を示し、Xとベンゼン環との置換様式はバラであり、

E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

点線は結合の存在または不存在を示し、点線の結合が存在する場合には、Zは炭素原子を示し、点線の結合が存在しない場合、ZはCHまたは窒素原子を示す]

で表される化合物が、non-L型Ca²⁺チャネルの一種であるT型Ca²⁺チャネル及びNa⁺チャネルの強力な阻害作用を有し、種々の動物モデルに於ても有効であることを見出し、本発明を完成するに到った。

発明を実施するための最良の形態

脳循環改善剤として用いられているフルナリジン[P. J. Pauwelsら: Life Science, 48, 1881 (1991); G. E. Billman: Eur. J. Pharmacol., 212, 231 (1992)]は、ドパミンD₂受容体遮断作用に基づくパーキンソン氏病症状の発現が副作用として問題となっており、使用上の大きな欠点となっているが、本発明の一般式(I)で表される化合物は、フルナリジンの副作用の成因となるドパミンD₂受容体に対して極めて低親和性であることもわかった。

本発明において、虚血性疾患としては、脳虚血性疾患、例えば、脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血、くも膜下出血、頭部外傷、脳手術後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳内の機能性及び器質性疾患、虚血性心疾患、例えば、異形狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、PTCA/PTCR/CABG等による血行再建術に伴う心臓血管系障害、重症不整脈等の心筋虚血再灌流障害、その他、臓器移植時の移植臓器障害、手術時の臓器の一時的血流遮断が挙げられる。

本発明の一般式(I)で表される化合物は、下記の一般式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)及び(Ii)の化合物を包含する

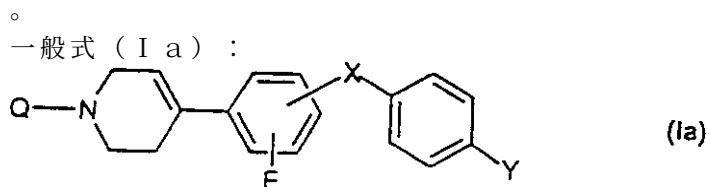
10

20

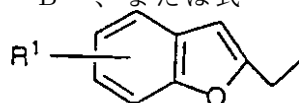
30

40

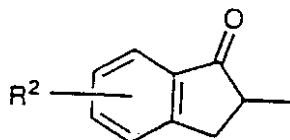
50



(式中、Qは式R-A-B-、または式



または式



で表される基を示し、A、B、E、R、R¹、R²、X及びYは前記定義の通りである)において、Rで示される、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基または置換されていてもよいベンゾイル基の好ましい置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数 10 1~5の分岐していてもよいアルコキシ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1~5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1~5の分岐していてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

Aで示されるシクロアルキレン基としては、1, 1-シクロプロピレン基、1, 2-シクロプロピレン基、1, 1-シクロブチレン基、1, 1-シクロペンチレン基、1, 1-シクロヘキシレン基等の、好ましくは炭素数 3~6のシクロアルキレン基、特に好ましくは、1, 1-シクロプロピレン基、1, 2-シクロプロピレン基が挙げられ、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基のアルケニレン基の好ましい例としては、ビニレン基、プラジエニレン基等の、好ましくは炭素数 2~4のアルケニレン基、特に好ましくはビニレン基が挙げられ、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基の低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられ、ジアルコキシメチレン基のアルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数 1~5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、またジアルコキシメチレン基はエチレンアセタール等の環状アセタール構造であってもよい。

Bで示される水酸基またはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基のアルキレン基の好ましい例としては、メチレン基、ジメチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、メチルメチレン基、プロピレン基、シクロプロピルメチレン基等の、好ましくは炭素数 1~6の分岐していてもよいアルキレン基、特に好ましくはメチレン基、ジメチレン基、テトラメチレン基、シクロプロピルメチレン基が挙げられる。アルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基のアルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数 1~5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられる。

R¹またはR²で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数 1~5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数 1~5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

EまたはYで示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素

10

20

30

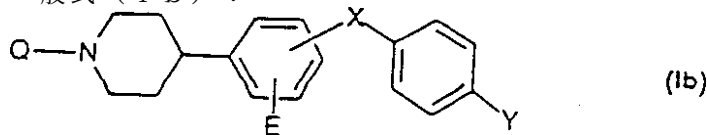
40

50

原子が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

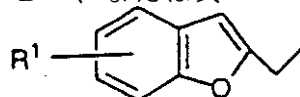
Xとベンゼン環との置換様式はパラである。

一般式 (I b) :

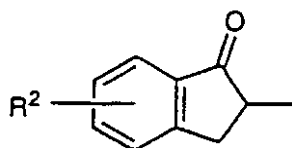


10

(式中、Qは式R-A-B-、または式



または式



20

で表される基を示し、A、B、E、R、R¹、R²、X及びYは前記定義の通りである)において、Rで示される、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基または置換されていてもよいベンゾイル基の好ましい置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

30

Aで示されるシクロアルキレン基としては、1, 1-シクロプロピレン基、1, 2-シクロプロピレン基、1, 1-シクロブチレン基、1, 1-シクロペンチレン基、1, 1-シクロヘキシレン基等の、好ましくは炭素数3～6のシクロアルキレン基、特に好ましくは、1, 1-シクロプロピレン基、1, 2-シクロプロピレン基が挙げられ、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基のアルケニレン基の好ましい例としては、ビニレン基、プラジエニレン基等の、好ましくは炭素数2～4のアルケニレン基、特に好ましくはビニレン基が挙げられ、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基の低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられ、ジアルコキシメチレン基のアルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、またジアルコキシメチレン基はエチレンアセタール等の環状アセタール構造であってもよい。

40

Bで示される水酸基またはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基のアルキレン基の好ましい例としては、メチレン基、ジメチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、メチルメチレン基、プロピレン基、シクロプロピルメチレン基等の、好ましくは炭素数1～6の分岐していてもよいアルキレン基、特に好ましくはメチレン基、ジメチレン基、テトラメチレン基、シクロプロピルメチレン基が挙げられる。アルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基のアルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられる。

R¹またはR²で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例として

50

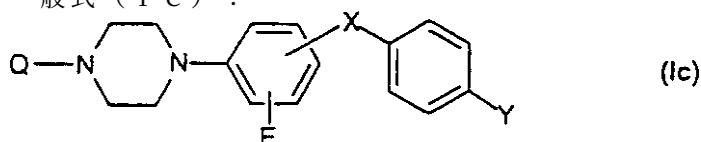
は、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

EまたはYで示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

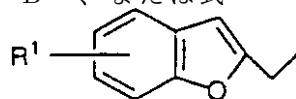
10

Xとベンゼン環との置換様式はパラである。

一般式 (I c) :

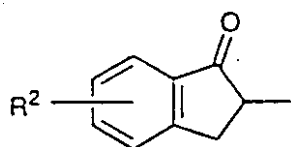


(式中、Qは式R-A-B-、または式



20

または式



で表される基を示し、A、B、E、R、R¹、R²、X及びYは前記定義の通りである)において、Rで示される、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基または置換されていてもよいベンゾイル基の好ましい置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

30

Aで示されるシクロアルキレン基としては、1, 1-シクロプロピレン基、1, 2-シクロプロピレン基、1, 1-シクロブチレン基、1, 1-シクロペンチレン基、1, 1-シクロヘキシレン基等の、好ましくは炭素数3～6のシクロアルキレン基、特に好ましくは、1, 1-シクロプロピレン基、1, 2-シクロプロピレン基が挙げられ、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基のアルケニレン基の好ましい例としては、ビニレン基、プラジエニレン基等の、好ましくは炭素数2～4のアルケニレン基、特に好ましくはビニレン基が挙げられ、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基の低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられ、ジアルコキシメチレン基のアルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、またジアルコキシメチレン基はエチレンアセタール等の環状アセタール構造であってもよい。

40

Bで示される水酸基またはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基のアルキレン基の好ましい例としては、メチレン基、ジメチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、メチルメチレン基、プロピレン基、シクロプロピルメチレン基等の、好ましくは炭

50

素数 1～6 の分岐していてもよいアルキレン基、特に好ましくはメチレン基、ジメチレン基、テトラメチレン基、シクロプロピルメチレン基が挙げられる。アルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基のアルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数 1～5 の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられる。

R^1 または R^2 で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数 1～5 の分岐していてもよいアルキル基が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数 1～5 の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が

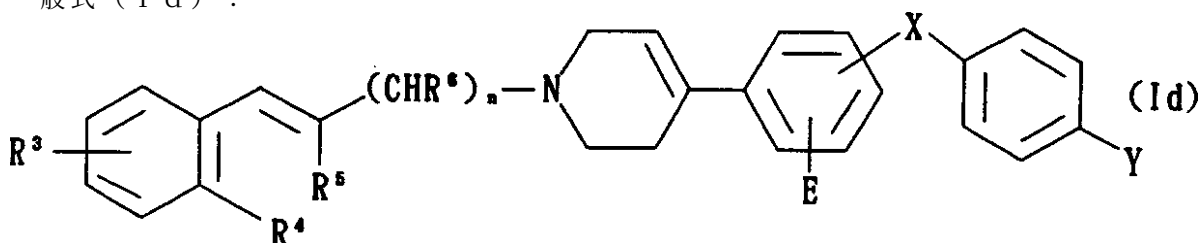
10

挙げられる。
E または Y で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数 1～5 の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数 1～5 の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が

X とベンゼン環との置換様式はパラである。

一般式 (I d) :

20



(式中、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、 R^4 、 R^5 は同一または異なって水素原子もしくは低級アルキル基であるか、または一緒になって $-O-$ を示し、 R^6 は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、 n は 1 から 6 の整数を示し、E、X 及び Y は前記定義の通りである。)

30

において R^3 で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数 1～5 の分岐していてもよいアルキル基が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数 1～5 の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。 R^4 または R^5 で示される低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。 R^6 で示されるアルコキシ基の好ましい例として

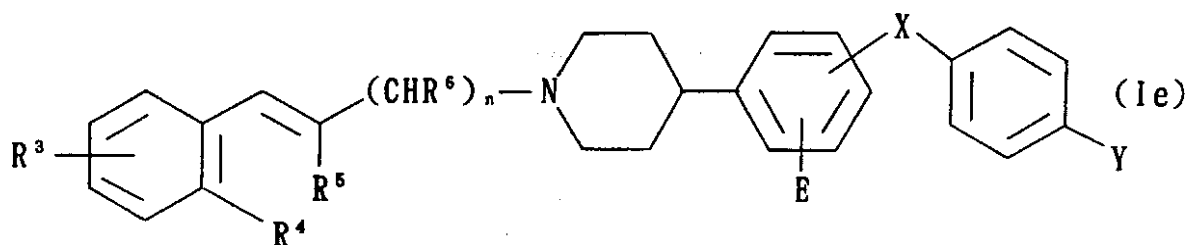
40

、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数 1～5 の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、アルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数 1～5 の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。

n で示される 1 から 6 の整数の好ましい例としては 1、2、3 である。

X とベンゼン環との置換様式はパラである。

一般式 (I e) :



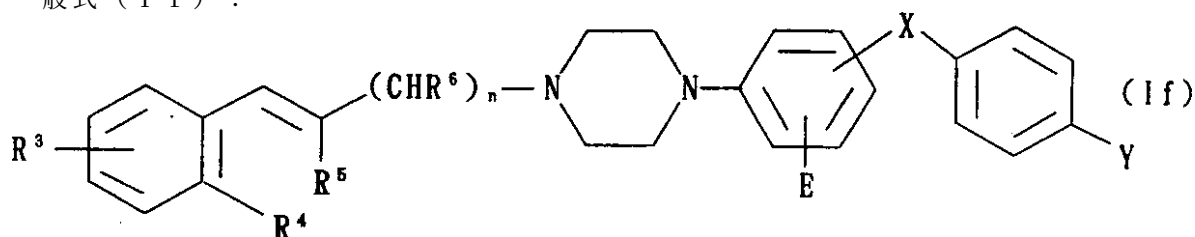
(式中、E、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y及びnは前記定義の通りである)

においてR³で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。R⁴またはR⁵で示される低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。R⁶で示されるアルコキシ基の好ましい例として、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、アルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。

nで示される1から6の整数の好ましい例としては1、2、3である。

Xとベンゼン環との置換様式はパラである。

一般式 (I f) :



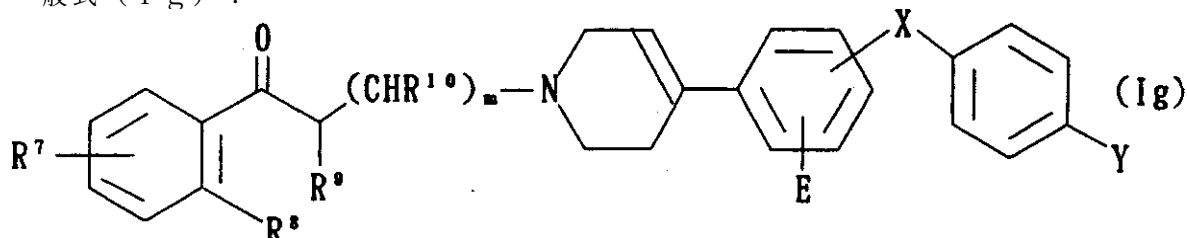
(式中、E、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y及びnは前記定義の通りである)

においてR³で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。R⁴またはR⁵で示される低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。R⁶で示されるアルコキシ基の好ましい例として、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、アルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。

nで示される1から6の整数の好ましい例としては1、2、3である。

Xとベンゼン環との置換様式はパラである。

一般式 (I g) :



10

20

30

40

50

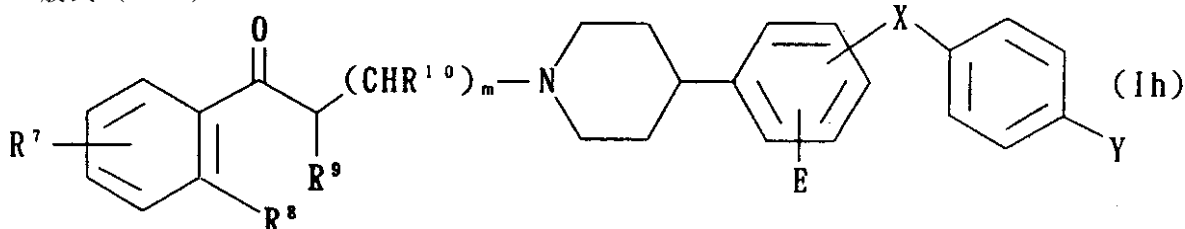
(式中、 R^7 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示し、 R^8 、 R^9 は同一または異なって水素原子、アルキル基、または一緒になってメチレン基を示し、 R^{10} は水素原子、水酸基、アルコキシ基またはアルキル基を示し、 m は0から6の整数を示し、 E 、 X 及び Y は前記定義の通りである。)

において、 R^7 で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。 R^8 または R^9 で示されるアルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。 R^{10} で示されるアルコキシ基の好ましい例として、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、アルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。

m で示される0から6の整数の好ましい例としては0、1、2、3、4である。

X とベンゼン環との置換様式はパラである。

一般式 (I h) :



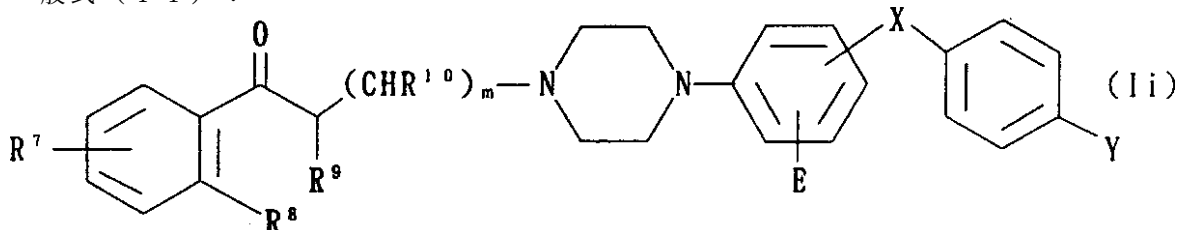
(式中、 E 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 X 、 Y 及び m は前記定義の通りである)

において、 R^7 で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。 R^8 または R^9 で示されるアルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。 R^{10} で示されるアルコキシ基の好ましい例として、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、アルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。

m で示される0から6の整数の好ましい例としては0、1、2、3、4である。

X とベンゼン環との置換様式はパラである。

一般式 (I i) :



(式中、 E 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 X 、 Y 及び m は前記定義の通りである)

において、 R^7 で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、

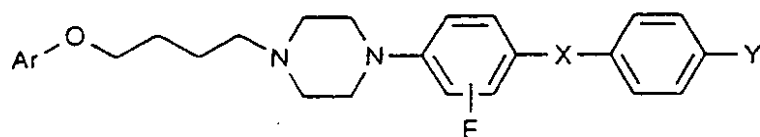
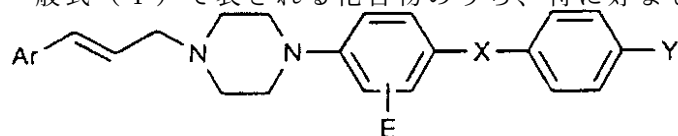
臭素原子が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。R⁸またはR⁹で示されるアルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。R¹⁰で示されるアルコキシ基の好ましい例として、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、アルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。

10

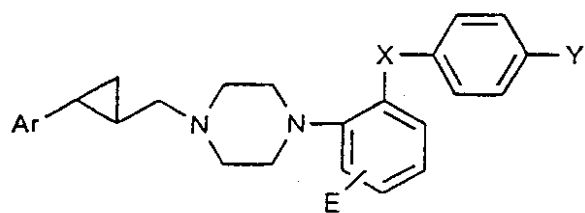
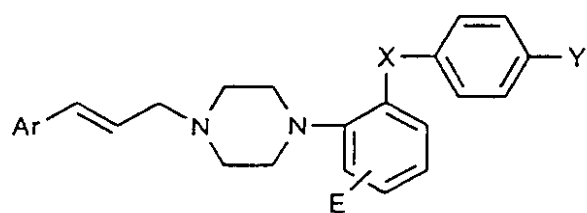
mで示される0から6の整数の好ましい例としては0、1、2、3、4である。

Xとベンゼン環との置換様式はパラである。

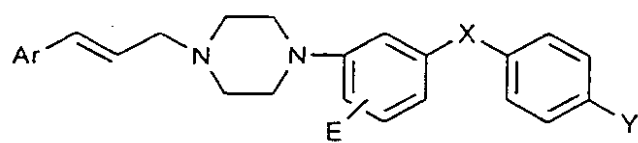
一般式(I)で表される化合物のうち、特に好ましい例を列挙すれば以下の通りである。



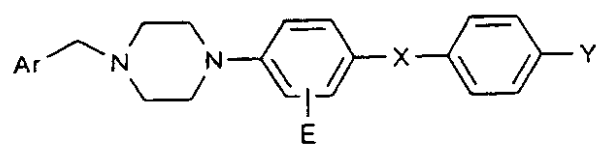
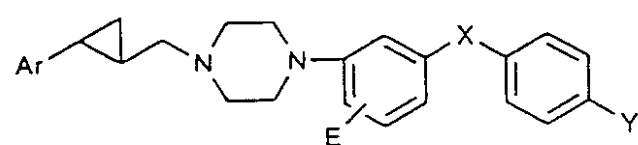
20



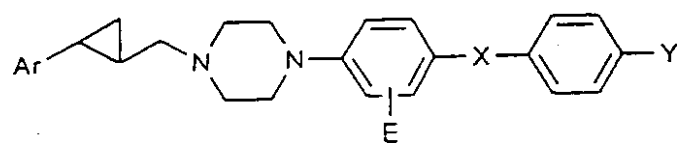
10



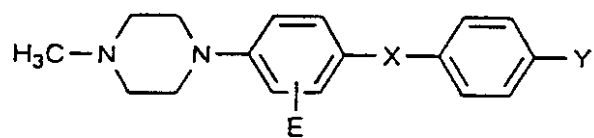
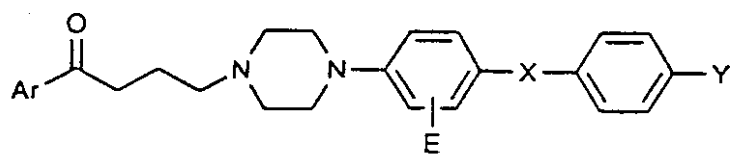
20



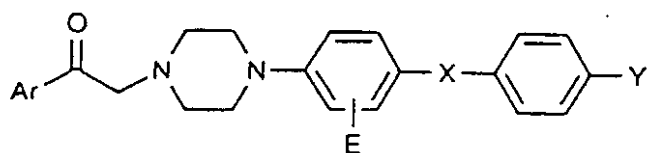
30



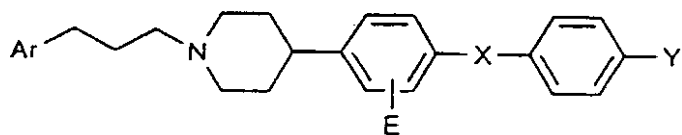
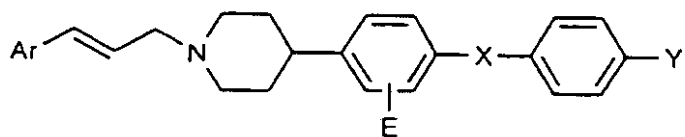
40



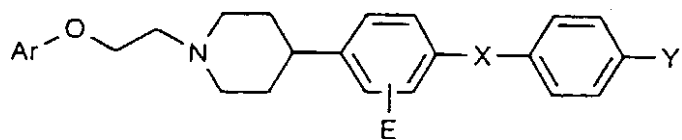
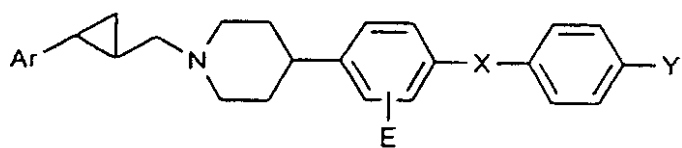
10



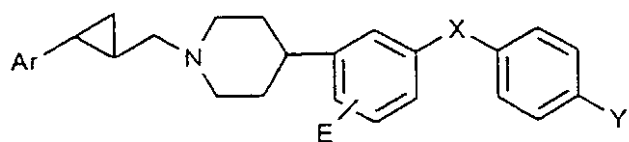
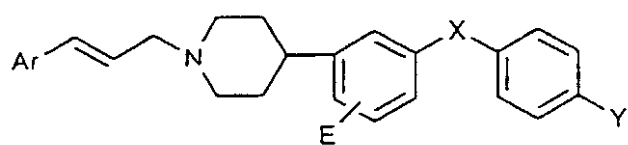
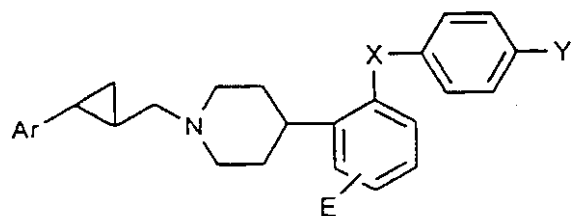
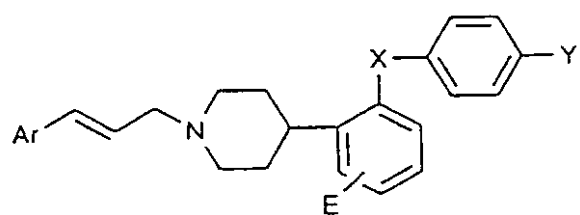
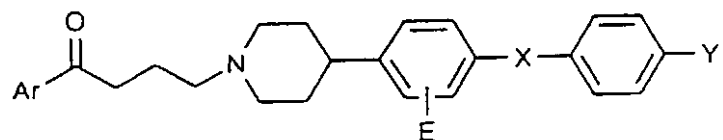
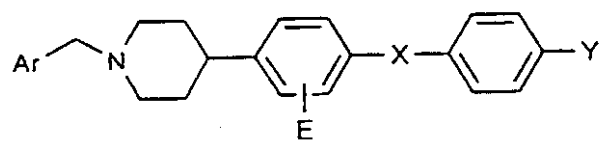
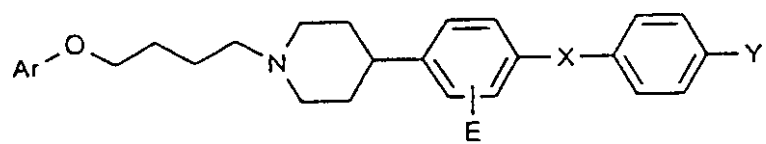
20



30



40

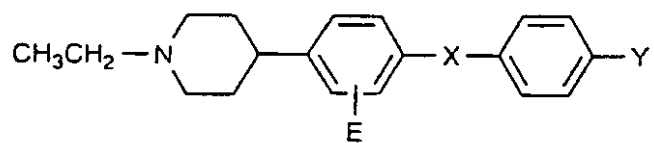
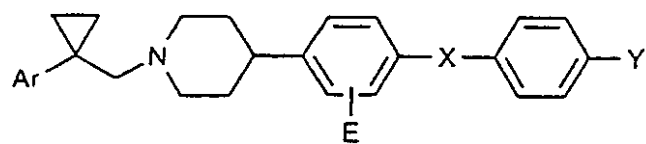


10

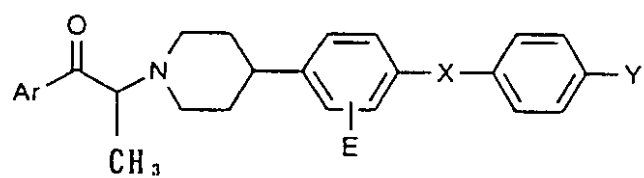
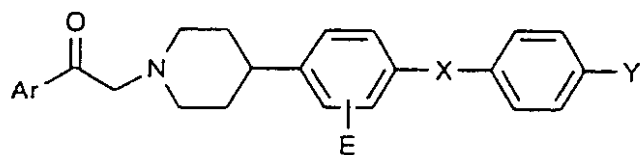
20

30

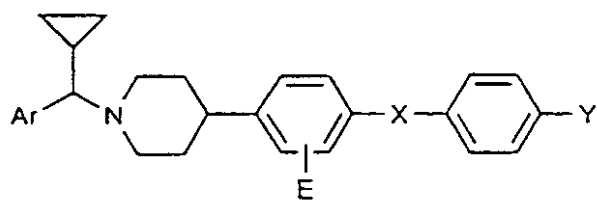
40



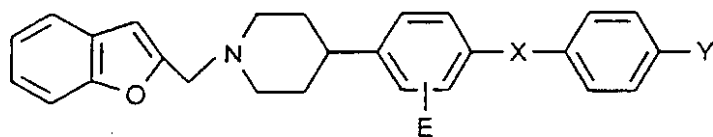
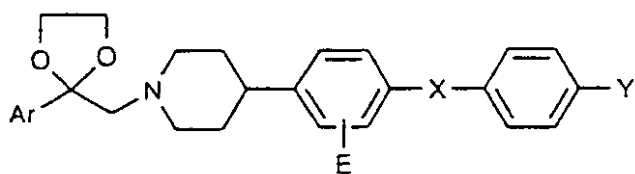
10



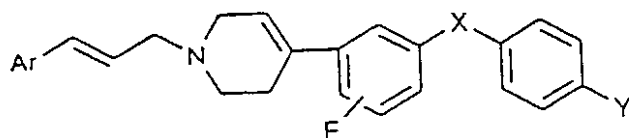
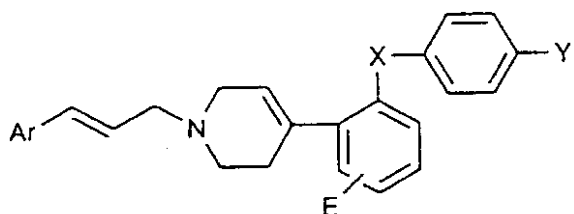
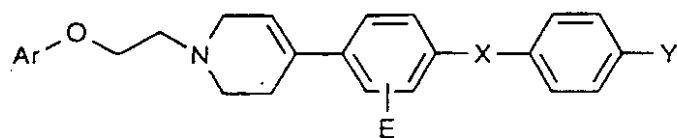
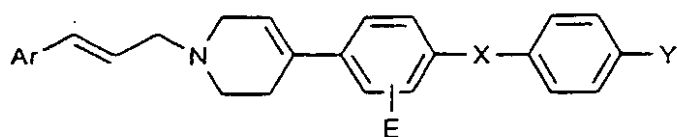
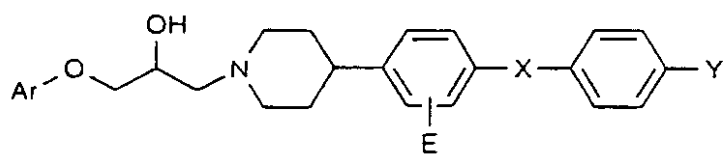
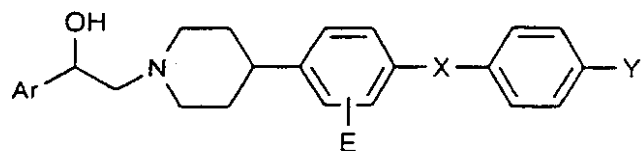
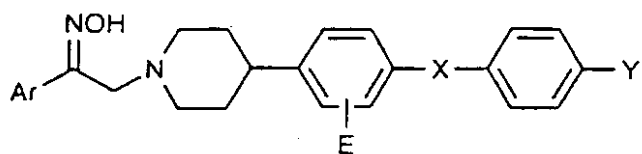
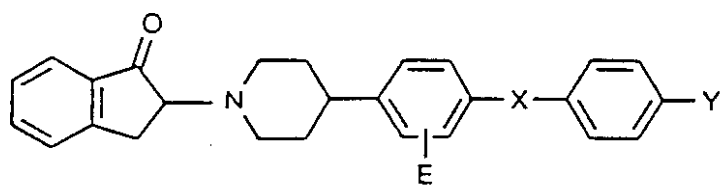
20



30

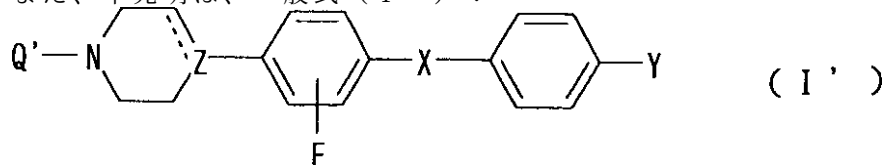


40



(上記式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を示し、E、X及びYは前記定義の通りである)

また、本発明は、一般式(I'):



[式中、Q'は式:

10

20

30

40

50

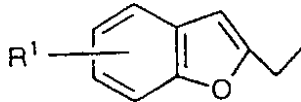


(式中、 R' は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、

Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基もしくはヒドロキシイミノメチレン基を示し、

Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、

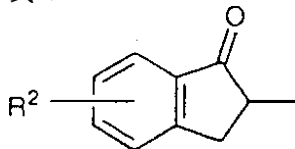
式：



10

(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す)で表される基、または

式：



(式中、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基もしくは水酸基を示す)で表される基

20

を示し、

Xとベンゼン環との置換様式はパラであり、

E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

点線は結合の存在または不存在を示し、点線の結合が存在する場合、Zは炭素原子を示し、点線の結合が存在しない場合、ZはCHまたは窒素原子を示し、

Zが炭素原子またはCH、Xがメチレン基、Aが結合手及びBが無置換のアルキレン基のときは R' は無置換のフェニル基を示さない]

で表される化合物及びその塩を提供する。

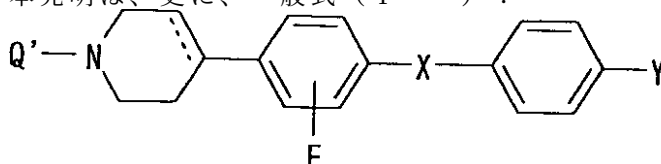
R' で示される置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、または置換されていてもよいベンゾイル基の好ましい置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

30

Aで示されるシクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基またはジアルコキシメチレン基の好ましい例、Bで示される水酸基またはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基の好ましい例、EまたはYで示されるハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例、及び R^1 、 R^2 で示されるハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基の好ましい例は、それぞれ前記一般式(I)におけるA、B、E、Y、 R^1 、 R^2 と同じである。

40

本発明は、更に、一般式(I')：



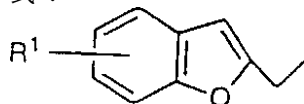
(I')

[式中、 Q' は式：

50

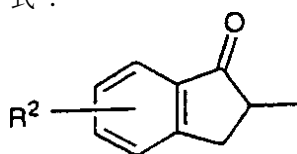
$R' - A - B -$

(式中、 R' は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、または置換されていてもよいベンゾイル基を示し、
Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基またはヒドロキシイミノメチレン基を示し、
Bは水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、
または
式：



10

(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示す)で表される基、または
式：



(式中、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示す)で表される基
を示し、

20

Xとベンゼン環との置換様式はパラであり、

E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、

点線は結合の存在または不存在を示し、Xがメチレン基、Aが結合手及びBが無置換のアルキレン基のときは R' は無置換のフェニル基を示さない]

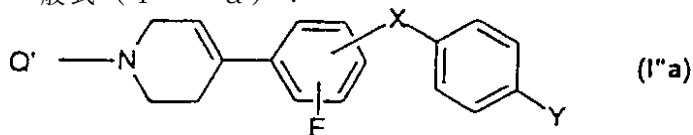
で表される化合物及びその塩を提供する。

R' で示される置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、または置換されていてもよいベンゾイル基の好ましい置換基の例、Aで示されるシクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基またはジアルコキシメチレン基の好ましい例、Bで示される水酸基またはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基の好ましい例、EまたはYで示されるハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例、及び R^1 、 R^2 で示されるハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基の好ましい例は、それぞれ前記一般式(I')における R' 、A、B、E、Y、 R^1 、 R^2 と同じである。

30

一般式(I'')で示される化合物は下記の一般式(I''a)(I''b)の化合物を包含する。

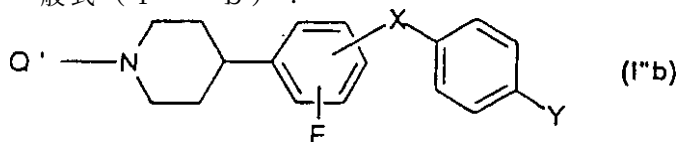
一般式(I''a)：



40

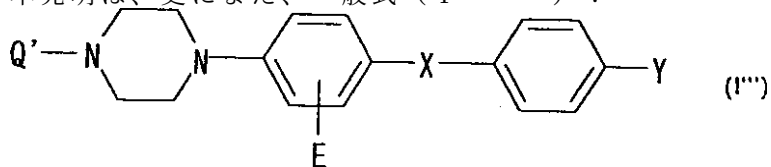
(式中、 Q' 、E、X、及びYは前記定義の通りである。)

一般式(I''b)：



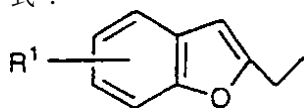
50

(式中、Q'、E、X、及びYは前記定義の通りである。)
本発明は、更にまた、一般式(I'''):

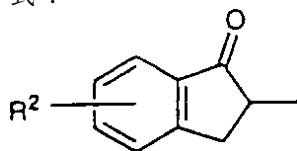


[式中、Q'は式:
R'-A-B-

(R'は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基もしくは置換されていてもよいベンゾイル基を示し、
Aは結合手、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、ジアルコキシメチレン基またはヒドロキシイミノメチレン基を示し、
Bは水酸基またはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基を示す)で表される基、
式:



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示す)で表される基または
式:



(式中、R²は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、または水酸基を示す)で表される基
を示し、

Xとベンゼン環との置換様式はパラであり、

E及びYは同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示す]
で表される化合物及びその塩を提供する。

R'で示される置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、または置換されていてもよいベンゾイル基の好ましい置換基の例、Aで示されるシクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基またはジアルコキシメチレン基の好ましい例、Bで示される水酸基またはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキレン基の好ましい例、EまたはYで示されるハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例、及びR¹、R²で示されるハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基の好ましい例は、それぞれ前記一般式(I')におけるR'、A、B、E、Y、R¹、R²と同じである。

本発明の一般式(I)、(I')、(I'')及び(I''')で表される化合物には異性体が存在するものが含まれるが、本発明においてはこれらの全ての個々の異性体及びそれらの混合物を含む。例えば一般式(I)、(I')、(I'')及び(I''')中、Bが水酸基またはアルコキシ基で置換されたアルキレン基を示す場合、2種類の光学異性体が存在し、Aがヒドロキシイミノメチレン基を示す場合及び低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基を示す場合、(E)体、(Z)体の2種類の幾何異性体が存在するが、本発明化合物はこれら全ての組み合わせによる個々の異性体及びそれらの混合物を含む。

10

20

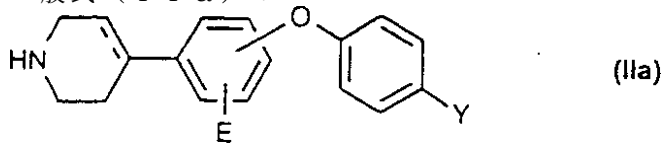
30

40

50

本発明に従えば、また一般式 (I I a) :

一般式 (I I a) :

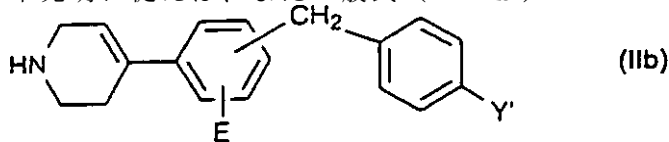


(式中、E 及び Y は、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、点線は結合の存在または不存在を示し、ピペリジン環またはテトラヒドロピリジン環に結合するベンゼン環と基 $-O-C_6H_4-Y$ との置換様式はパラを示す。)

10

で表される化合物が提供される。

本発明に従えば、また一般式 (I I b) :

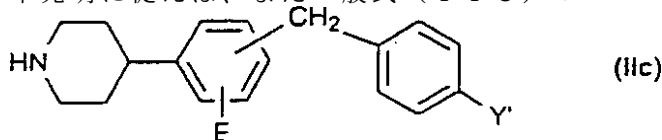


(式中、E は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、Y' は水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、テトラヒドロピリジン環に結合するベンゼン環と基 $-CH_2-C_6H_4-Y'$ との置換様式はオルト、メタまたはパラを示す)

20

で表される化合物が提供される。

本発明に従えば、また一般式 (I I c) :

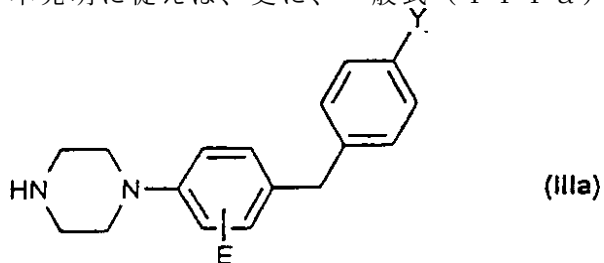


(式中、E は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、Y' は水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、ピペリジン環に結合するベンゼン環と基 $-CH_2-C_6H_4-Y'$ との置換様式はメタまたはパラを示す)

30

で表される化合物が提供される。

本発明に従えば、更に、一般式 (I I I a) :

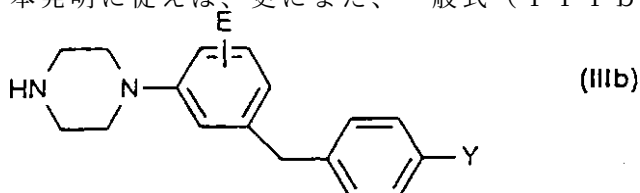


40

(式中、E 及び Y は、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示す)

で表される化合物が提供される。

本発明に従えば、更にまた、一般式 (I I I b) :

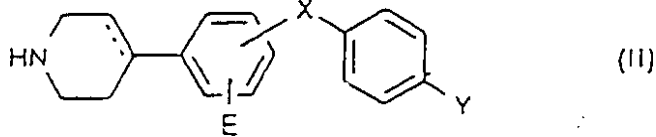


(式中、E 及び Y は、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子

50

、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示す)
で表される化合物が提供される。

本発明の一般式 (I)、(I') 及び (I'') 中、Z が炭素原子を示す化合物 (I a)、
(I d)、(I g) 及び (I' ' a)、または Z が CH を示す化合物 (I b)、(I e)
(I h) 及び (I' ' b) は一般式 (II) :

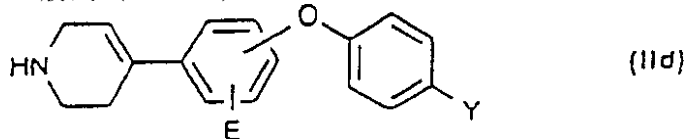


(式中、E 及び Y は同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、
アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、点線は結
合の存在または不存在を示す)

で表される化合物から合成できる。

化合物 (II) は、一般式 (II d)、(II e)、(II f) 及び (II g) で説明さ
れる。

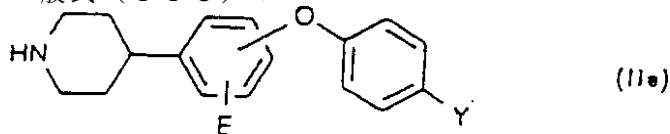
一般式 (II d) :



(式中、E 及び Y は前記定義の通りである)

において、E または Y で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素
原子、臭素原子が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ
基等の炭素数 1~5 の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、ハロゲン原子で置換
されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロ
メチル基等の炭素数 1~5 の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。ハロゲン原子
で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭
素原子が挙げられる。テトラヒドロピリジン環に結合するベンゼン環と基 $-OC_6H_4Y$ と
の置換様式は、オルト、メタまたはパラであり、好ましくは、パラである。

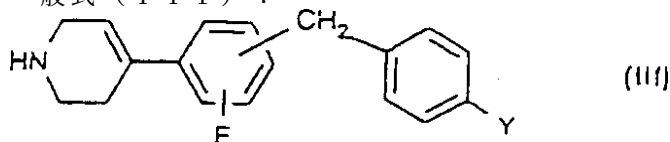
一般式 (II e) :



(式中、E 及び Y は前記定義の通りである)

において、E または Y で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素
原子、臭素原子が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ
基等の炭素数 1~5 の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、ハロゲン原子で置換
されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロ
メチル基等の炭素数 1~5 の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。ハロゲン原子
で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭
素原子が挙げられる。ピペリジン環に結合するベンゼン環と基 $-OC_6H_4Y$ との置換様式
は、オルト、メタまたはパラであり、好ましくは、パラである。

一般式 (II f) :



(式中、E 及び Y は前記定義の通りである)

において、E または Y で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素

10

20

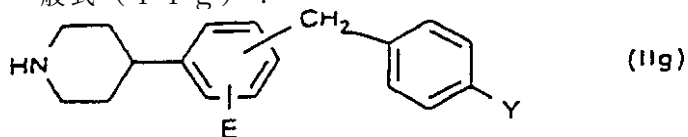
30

40

50

原子、臭素原子が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。テトラヒドロピリジン環に結合するベンゼン環と基-CH₂C₆H₄Yとの置換様式は、オルト、メタまたはパラであり、好ましくは、メタまたはパラである。

一般式 (I I g) :



10

(式中、E及びYは前記定義の通りである)

において、EまたはYで示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げられ、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等の炭素数1～5の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。ピペリジン環に結合するベンゼン環と基-CH₂C₆H₄Yとの置換様式は、オルト、メタまたはパラであり、好ましくは、メタまたはパラである。

20

一般式 (I)、(I')、(I'')または(I''')で表される化合物は、例えば以下の様にして合成することができる。以下、それらの方法を順次説明する。

一般式 (I)、(I')及び(I'')中、Zが炭素原子を示す化合物 (I a)、(I d)、(I g)及び(I' ' a)、(I f)、またはZがCHを示す化合物 (I b)、(I e)、(I h)及び(I' ' b)、(I g)については、次のようにして得ることができる。

公知の出発原料 (I V) から化合物 (I I h) を得 (工程1)、次いで化合物 (I I h) より化合物 (I I i) を得る (工程2)。化合物 (I I h) より化合物 (I a)、(I d)、(I g)または(I' ' a)を得 (工程3)、化合物 (I I i) より化合物 (I b)、(I e)、(I h)または(I' ' b)を得ることができる (工程4)。

30

一般式 (I)、(I')及び(I'')中、Aがアルケニレン基を示すものについては、化合物 (I I h) より化合物 (I j) (工程5)、化合物 (I I i) より化合物 (I k) を得ることができる (工程6)。

一般式 (I)、(I')及び(I'')中、Bが水酸基で置換されたアルキレン基を示すものについては、化合物 (I I h) より、化合物 (I I) を得 (工程7)、化合物 (I I i) より化合物 (I m) を得ることができる (工程8)。

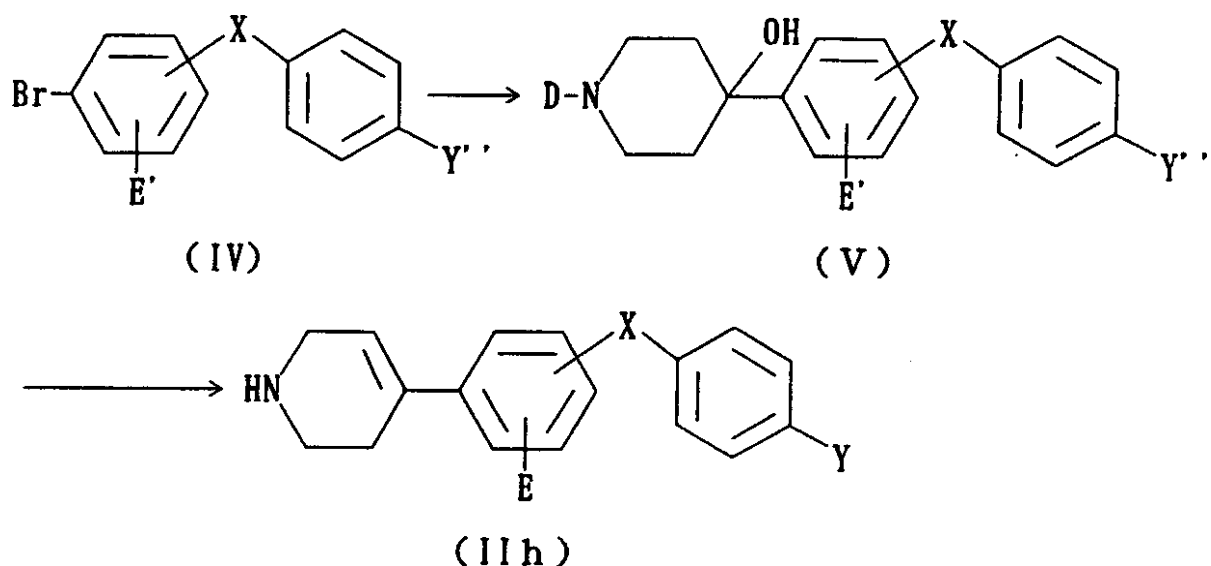
一般式 (I)、(I')及び(I'')中、Bがメチレン基を示すものについては、化合物 (I I h) より、化合物 (I n) を得 (工程9)、化合物 (I I i) より、化合物 (I o) を得ることができる (工程10)。

40

また、一般式 (I) 中、Zが窒素原子を示す化合物 (I c)、(I f) もしくは (I i) または一般式 (I') 中Zが窒素原子を示す化合物 (I' ' ') については、公知の出発原料 (X) から得ることができる (工程11)。

工程1:

公知の出発原料である (I V) から化合物 (I I h) が下記方法により合成できる。



10

(式中、E、X及びYは前記定義の通りであり、E'およびY'は同一または異なってもよく水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を示し、Dはtert-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基またはアセチル基を示す)

すなわち、一般式(IV)で表される臭化アリール誘導体を常法により対応するアリールグリニャール試薬またはアリールリチウム試薬に変換後、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、トルエン等の反応に参与しない溶媒中、 $-100 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-78^{\circ}\text{C} \sim$ 室温で1~1.5当量の公知の出発原料N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン、N-エトキシカルボニル-4-ピペリドンまたはN-アセチル-4-ピペリドンと1~6時間反応させることにより、一般式(V)で表される化合物が得られる。

20

本反応に用いる出発物質(IV)は、マーチンら[L. Martinら: J. Med. Chem., 22, 1347 (1979)]に記載されている公知化合物か、あるいは同様の方法で合成できるものである。例えば、4-ブロモジフェニルエーテル、4-ブロモフェニルエーテル、2-ブロモジフェニルメタン、3-ブロモジフェニルメタン、4-ブロモジフェニルメタン、2-ブロモ-4'-フルオロジフェニルメタン、3-ブロモ-4'-フルオロジフェニルメタン、4-ブロモ-4'-フルオロジフェニルメタン、2-ブロモ-4'-クロロジフェニルメタン、3-ブロモ-4'-クロロジフェニルメタン、4-ブロモ-4'-クロロジフェニルメタン、2-ブロモ-4'-メトキシジフェニルメタン、3-ブロモ-4'-メトキシジフェニルメタン、4-ブロモ-4'-メトキシジフェニルメタン、2-ブロモ-4'-トリフルオロメチルジフェニルメタン、3-ブロモ-4'-トリフルオロメチルジフェニルメタン、4-ブロモ-4'-トリフルオロメチルジフェニルメタン、3-ブロモ-4-フルオロジフェニルメタン、3-ブロモ-4, 4'-ジフルオロジフェニルメタン、3-ブロモ-4-フルオロ-4'-クロロジフェニルメタン、3-ブロモ-4-フルオロ-4'-メトキシジフェニルメタン、3-ブロモ-4'-フルオロ-4'-トリフルオロメチルジフェニルメタン、3-ブロモ-4-メトキシジフェニルメタン、3-ブロモ-4-メトキシ-4'-フルオロジフェニルメタン、3-ブロモ-4-メトキシ-4'-クロロジフェニルメタン、3-ブロモ-4, 4'-ジメトキシジフェニルメタン、3-ブロモ-4-メトキシ-4'-トリフルオロメチルジフェニルメタン、5-ブロモ-2-メトキシジフェニルメタン、5-ブロモ-2-メトキシ-4'-フルオロジフェニルメタン、5-ブロモ-2-メトキシ-4'-クロロジフェニルメタン、5-ブロモ-2, 4'-ジメトキシジフェニルメタン、5-ブロモ-2-メトキシ-4'-トリフルオロメチルジフェニルメタン等を用いることができる。

30

40

また、グリニャール試薬及び有機リチウム試薬を調製する条件としては、「コンペンディウム フォア オーガニック シンセシス (Compendium for Organ

50

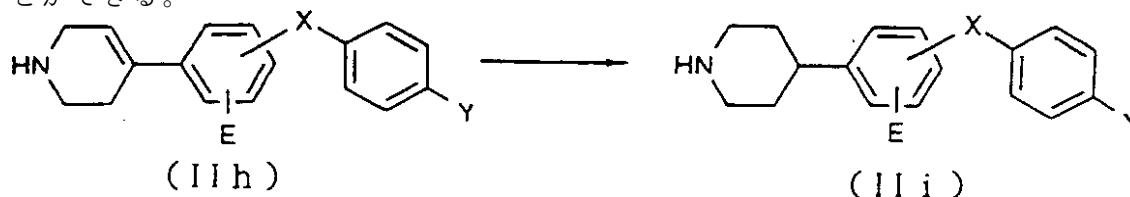
ic Synthesis)」(Wiley-Interscience: A Division of John Wiley & Sons社)等に記載の多様な方法を利用することができる。

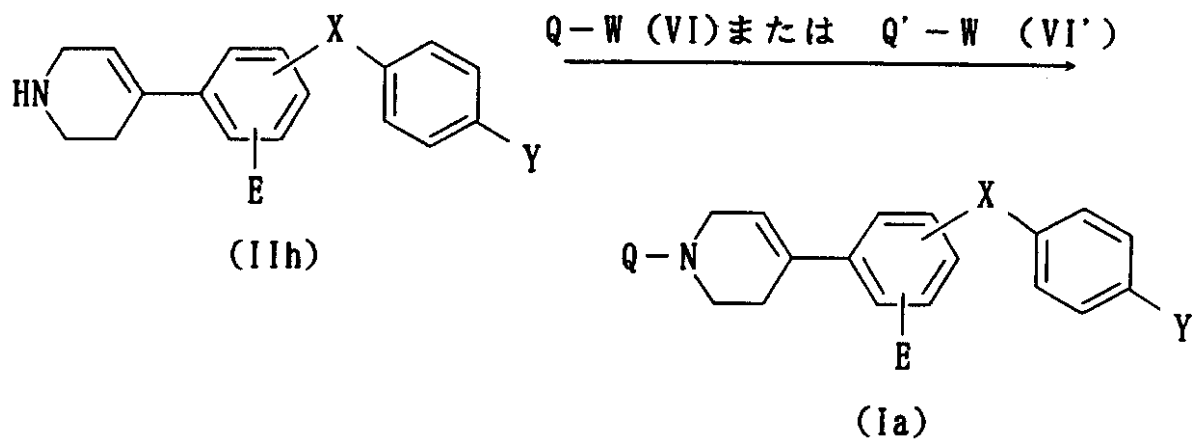
上記の反応で得られた化合物は、そのまま次工程に用いることもできるが、必要に応じて一般に用いられる精製方法、例えば再結晶やカラムクロマトグラフィー等により精製してから利用してもよい。

次に、得られた化合物(V)を無溶媒条件下またはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、水、メタノール、エタノール等の反応に関与しない溶媒中、 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で1~20当量の酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸または塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸で1~12時間処理することにより、あるいは化合物(V)をベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等の反応に関与しない溶媒中、必要に応じてトリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で1~5当量の塩化チオニル、塩化メタンスルホニル、塩化トリフルオロメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、塩化p-トルエンスルホニル、オキシ塩化リン等の酸塩化物誘導体と1~6時間反応させた後、上記と同様の酸処理による操作を行うことにより、一般式(IIh)で表される化合物が得られる。更に、一般式(IIh)中、EまたはYが水酸基を示す化合物は、一般式(IIh)中、EまたはYがアルコキシ基である化合物を「プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)」(T. W. Greene, John Wiley & Sons社)等に記載の多様な方法を利用して脱アルキル化をすることにより得ることができる。

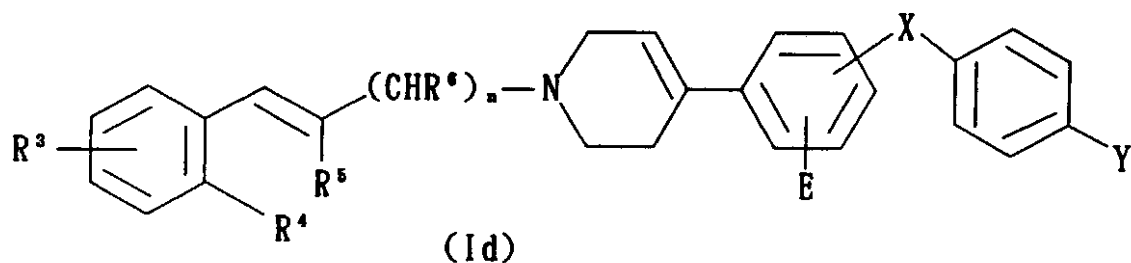
工程2:

工程1で得られた化合物(IIh)を還元することにより化合物(IIi)を合成することができる。

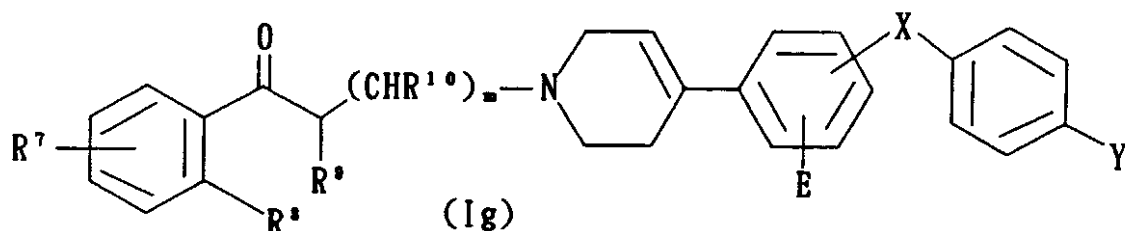




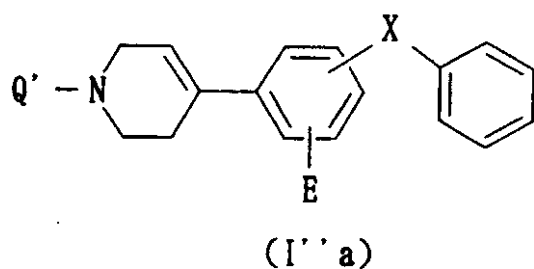
10



20



または



30

(式中、Q、Q'、E、X、Y、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、m及びnは前記定義の通りであり、Wはアミノ基と容易に交換しうる基を示す)

すなわち、工程1で得られた化合物(IIh)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の反応に関与しない溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基またはナトリウム、カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム等の無機塩基の存在下、-20~150℃、好ましくは室温~100℃で1~1.5当量の化合物(VI)または(VI')と1~24時間反応させることにより、一般式(Ia)、(Id)、(Ig)または(I'a)で表されるテトラヒドロピリジン誘導体を得られる。また、本反応に於ては、必要に応じてヨウ化ナトリウムまたはヨウ化テトラブチルアンモニウムを添加してもよい。

Wは、アミノ基と容易に交換する脱離基であり、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基のようなアルキルスルホニルオキシ基またはp-トルエンスル

50

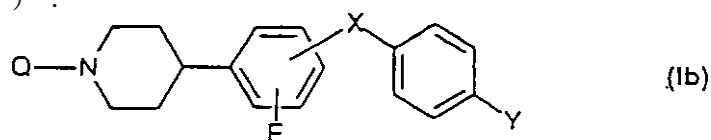
ホニルオキシ基のようなアリールスルホニルオキシ基等が例示される。

本反応に用いる化合物 (V I) または (V I') としては、市販または公知の化合物を用いることができ、例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化シンナミル、3-ブロモ-2-メチル-1-フェニル-1-プロペン、臭化4-フルオロシンナミル、臭化(2, 3, 4-トリメトキシ)シンナミル、1-ブロモ-3-フェニルプロパン、(1-ブロモエチル)ベンゼン、(2-ブロモエチル)ベンゼン、臭化4-メトキシシンナミル、臭化2-(4-フルオロフェニル)オキシエチル、臭化2-フェニルオキシエチル、臭化4-(4-フルオロフェニル)オキシブチル、臭化4-フェニルオキシブチル、臭化2-フェニルオキシプロピル、臭化trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチル、臭化1-フェニル-1-シクロプロピルメチル、臭化1-フェニル-1-シクロプロパンメチル、臭化1-フェニル-1-シクロペンタンメチル、臭化フェナシル、2-ブロモ-4'-メトキシアセトフェノン、2-ブロモ-4'-フルオロアセトフェノン、2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノン、2-ブロモプロピオフェノン、2-ブロモ-2', 4'-ジメトキシアセトフェノン、2-ブロモ-2', 5'-ジメトキシアセトフェノン、2-ブロモ-4'-メチルアセトフェノン、4-クロロブチロフェノン、4-クロロ-4'-フルオロブチロフェノン、2-ブロモメチル-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン、2-ブロモメチル-2-(4-フルオロフェニル)-1, 3-ジオキソラン、2-ブロモメチル-2-(4-クロロフェニル)-1, 3-ジオキソラン、2-ブロモメチル-2-(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジオキソラン、2-(1-ブロモエチル)-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン、2-ブロモメチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-ジオキソラン、2-ブロモメチル-2-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1, 3-ジオキソラン、2-ブロモメチル-2-(2, 5-ジメトキシフェニル)-1, 3-ジオキソラン、塩化2, 3, 4-トリメトキシベンジル、臭化ベンジル、臭化4-フルオロベンジル、臭化2-フルオロベンジル、臭化3-フルオロベンジル、臭化4-(トリフルオロメチル)ベンジル、臭化2-(トリフルオロメチル)ベンジル、臭化3-(トリフルオロメチル)ベンジル、2-ブロモ-1-インダノン、2-ブロモメチルベンゾフラン、(2-ブロモ-1-ヒドロキシイミノエチル)ベンゼン、塩化3-メトキシベンジル、塩化4-メトキシベンジル、塩化シンナミル、(2-ブロモ-1-メトキシエチル)ベンゼン、臭化1-(4-クロロフェニル)シクロブタンメチル、臭化1-(4-クロロフェニル)シクロペンタンメチル、臭化1-(4-メトキシフェニル)シクロペンタンメチル、(2-ブロモ-1, 1-ジエトキシエチル)ベンゼン、等を用いることができる。

また、一般式 (I a)、(I' ' a) 中、A がヒドロキシイミノメチレン基である化合物は、本工程で得られた対応するケトン体を、ピリジン、水、アルコール、水/アルコール等の溶媒中、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ヒドロキシアミンまたはその酸付加塩と反応させることによって得ることができる。また、一般式 (I a) 及び (I' ' a) 中、B が水酸基で置換されたアルキレン基である化合物は、本工程で得られた対応するケトン体を、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジブチルアルミニウム、ボラン等の金属還元試薬により還元するか、あるいは、触媒量のパラジウム炭素、白金等の存在下、接触水酸添加することによっても得ることができる。

工程 4 :

工程 2 で得られた化合物 (I I i) に化合物 (V I) を工程 3 と同様の方法で反応させることによって、一般式 (I)、(I') 及び (I' ') 中、Z が CH である化合物 (I b) :



10

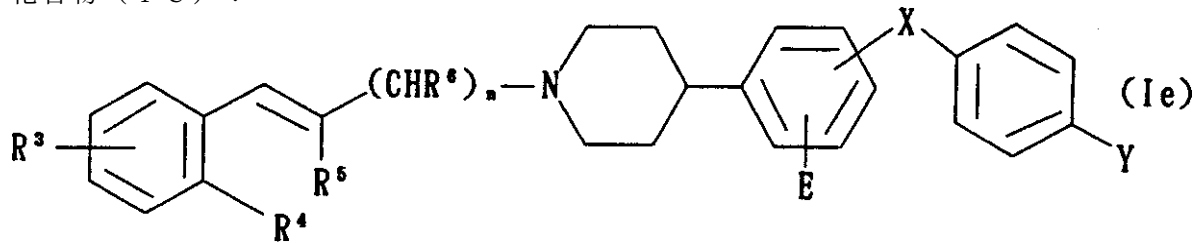
20

30

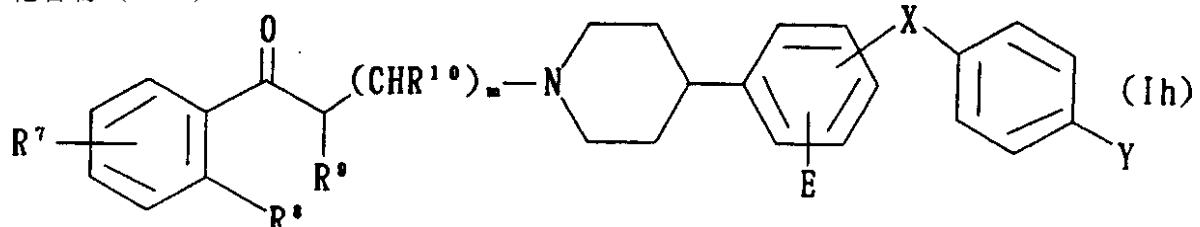
40

50

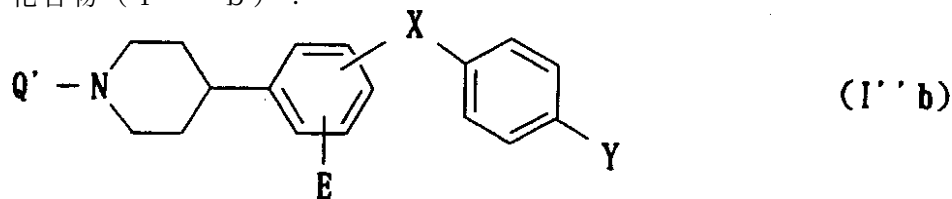
化合物 (I e) :



化合物 (I h) :



化合物 (I' ' b) :

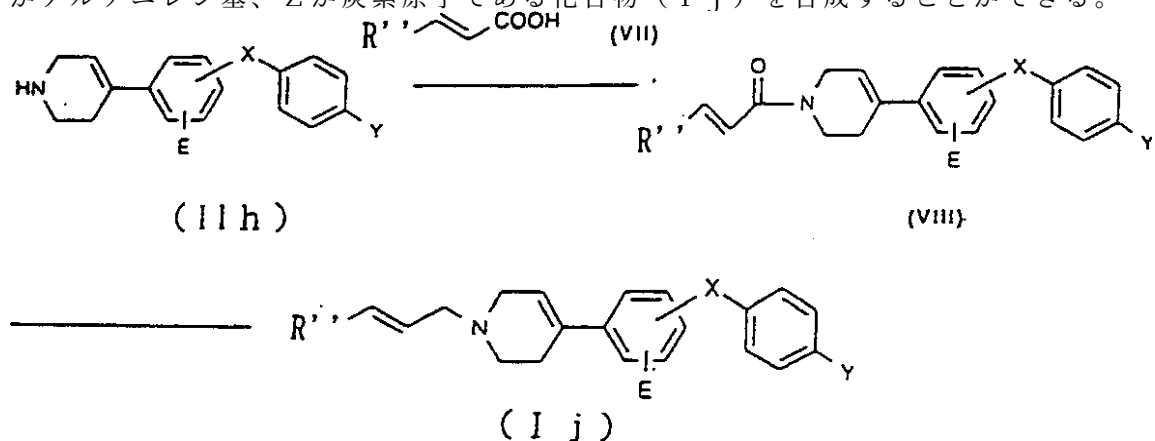


(式中、 Q' 、 E 、 X 、 Y 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 n 及び m は前記定義の通りである)

を合成することができる。

工程 5 :

工程 1 で得られた化合物 (I I h) から、一般式 (I) 、 (I ') 及び (I ' ') 中、 A がアルケニレン基、 Z が炭素原子である化合物 (I j) を合成することができる。



(式中、 E 、 X 及び Y は前記定義の通りであり、 R'' は置換されていてもよいフェニル基を示す)

すなわち、工程 1 で得られた化合物 (I I h) とケイ皮酸誘導体 (V I I) を常法により縮合して一般式 (V I I I) で表されるアミド誘導体へ変換後、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等の反応に関与しない溶媒中、 $-100 \sim 80^\circ C$ 、好ましくは $-78^\circ C \sim$ 室温で 1 ~ 5 当量の水素化リチウムアルミニウムまたは水素化ナトリウムビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムにて 1 ~ 12 時間還元することによっても行うことができる。

上記のアミド化反応の条件としては、「コンペンディウム フォア オーガニック シンセシス (Compendium for Organic Synthesis)」(Wiley-Interscience: A Division of John Wil

10

20

30

40

50

ey & Sons 社)等に記載の多様な方法を利用することができる。例えば、ケイ皮酸誘導体(VII)を必要に応じて有機または無機塩基の存在下、ジエチルリン酸シアニド(DEPC)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、2-ヨード-1-メチルピリジニウムヨージド等で処理する方法、ケイ皮酸誘導体(VII)を常法により酸ハロゲン化物、対称酸無水物、混合酸無水物等の活性エステル等とした後、化合物(IIh)と縮合することにより得ることができる。

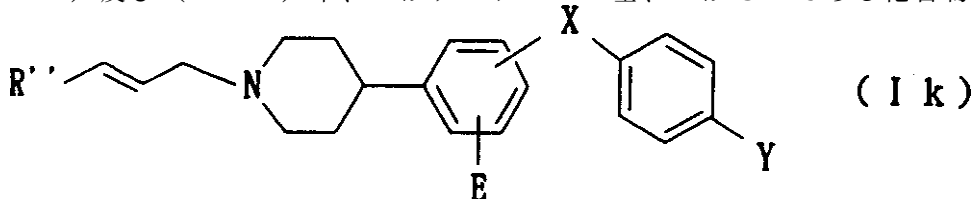
本反応に用いるケイ皮酸誘導体(VII)としては市販または公知の化合物を用いることができ、例えば、桂皮酸、2, 3, 4-トリメトキシ桂皮酸、 α -メチル桂皮酸、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ桂皮酸、3-ヒドロキシ-4-メトキシ桂皮酸、4-クロロ桂皮酸、3-クロロ桂皮酸、2-クロロ桂皮酸、4-フルオロ桂皮酸、3-フルオロ桂皮酸、2-フルオロ桂皮酸、3, 4, 5-トリメトキシ桂皮酸、2-(トリフルオロメチル)桂皮酸、3-(トリフルオロメチル)桂皮酸、4-(トリフルオロメチル)桂皮酸、2-ヒドロキシ桂皮酸、3-ヒドロキシ桂皮酸、4-ヒドロキシ桂皮酸、2-メトキシ桂皮酸、3-メトキシ桂皮酸、4-メトキシ桂皮酸、2, 6-ジフルオロ桂皮酸、2, 4-ジフルオロ桂皮酸、2, 5-ジフルオロ桂皮酸、3, 4-ジフルオロ桂皮酸、3, 5-ジフルオロ桂皮酸、2, 6-ジクロロ桂皮酸、2, 4-ジクロロ桂皮酸、3, 4-ジクロロ桂皮酸、2, 3-ジメトキシ桂皮酸、2, 4-ジメトキシ桂皮酸、2, 5-ジメトキシ桂皮酸、3, 4-ジメトキシ桂皮酸、3, 4-(メチレンジオキシ)桂皮酸、3, 5-ジメトキシ桂皮酸、3, 4-ジヒドロキシ桂皮酸、3, 4-ジメトキシ-4-ヒドロキシ桂皮酸、2, 4, 5-トリメトキシ桂皮酸、 α -メチル-2, 4, 5-トリメトキシ桂皮酸等を用いることができる。

上記の各反応で得られた化合物は、そのまま次工程に用いることもできるが、必要に応じて一般に用いられる精製方法、例えば再結晶やカラムクロマトグラフィー等により精製してから利用してもよい。

工程6:

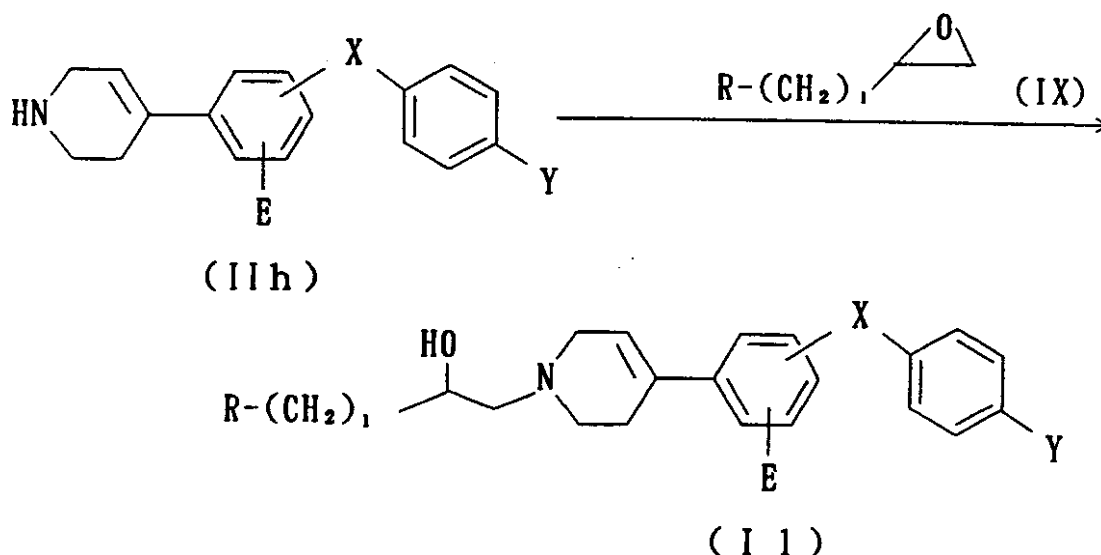
工程5と同様の方法によって、工程2で得られた化合物(IIi)から、一般式(I)(I')及び(I'')中、Aがアルケニレン基、ZがCHである化合物(Ik):



(式中、E、R'、X及びYは前記定義の通りである)
を合成することができる。

工程7:

工程1で得られた化合物(IIh)から、一般式(I)、(I')及び(I'')中、Aが結合手、Bが水酸基で置換されたアルキレン基、Zが炭素原子である化合物(II)を合成することができる。



10

(式中、1 は 0 または 1 の整数を示し、E、R、X 及び Y は前記定義の通りである)
すなわち、工程 1 で得られた化合物 (IIh) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、エチレングリコール等の反応に
20

関与しない溶媒中、室温～200℃、好ましくは50～150℃で0.9～1.5当量の化合物 (IX) と1～24時間反応させることによって行うことができる。
本反応に用いる化合物 (IX) としては、市販または公知の化合物を用いることができ、例えば、1,2-エポキシエチルベンゼン、(R)-(+) -1,2-エポキシエチルベンゼン、(S)-(-) -1,2-エポキシエチルベンゼン、(1R,2R) -(+) -1-フェニルプロピレン オキシド、(1S,2S) -(-) -1-フェニルプロピレン
オキシド、1,2-エポキシ-3-フェノキシプロピレン、(K)-(-) -2-(ベンジルオキシメチル) オキシラン、(S)-(+) -2-(ベンジルオキシメチル) オキシ
30 ラン、2,3-エポキシプロピルベンゼン、グリシジル 2-メチルフェニル エーテル、4-tert-ブチルフェニル 2,3-エポキシプロピル エーテル、4-クロロ
フェニル 2,3-エポキシプロピル エーテル、2,3-エポキシプロピル 4-メトキシフェニル エーテル等を用いることができる。

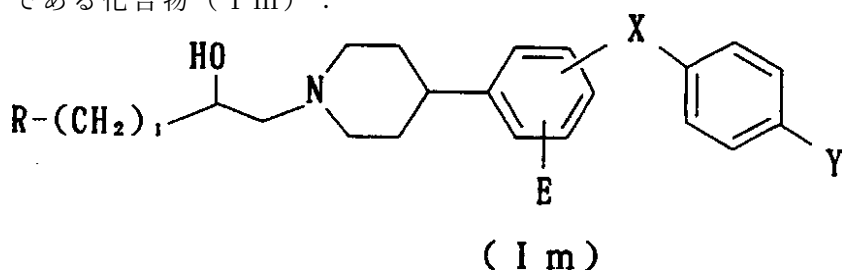
30

また、本反応に於ては、必要に応じて、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、ナトリウム、カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム等の無機塩基、またはヨウ化ナトリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、炭酸リチウム、塩化リチウム、臭化亜鉛、臭化マグネシウム等の金属塩を単独あるいは複数を組み合わせて添加してもよい。

工程 8 :

40

工程 7 と同様の方法によって、工程 2 で得られた化合物 (IIi) から一般式 (I)、(I') 及び (I'') 中、A が結合手、B が水酸基で置換されたアルキレン基、Z が CH である化合物 (Im) :

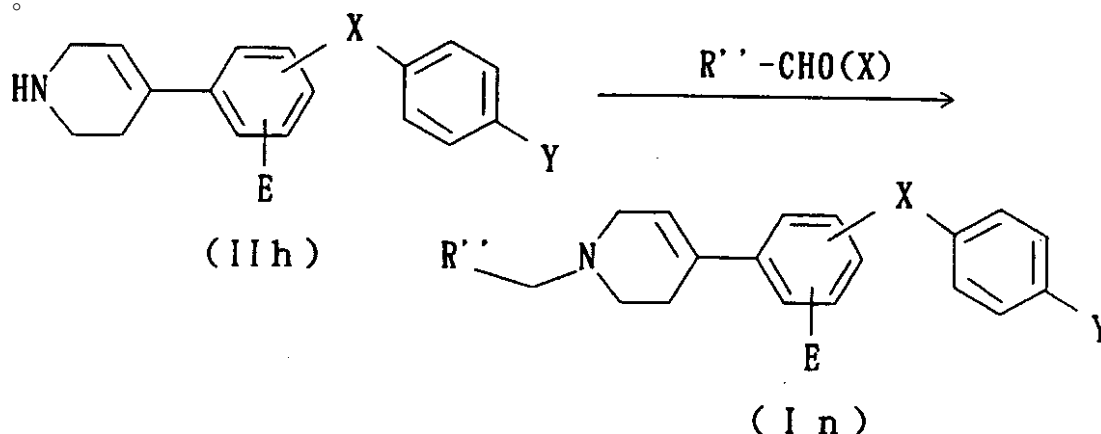


50

(式中、1、E、R、X及びYは前記定義の通りである。)を合成することができる。

工程9

工程1で得られた化合物(IIh)から、一般式(I)、(I')及び(I'')中、Aが結合手、Bがメチレン基、Zが炭素原子である化合物(In)を合成することができる。



10

(式中、E、R''、X及びYは前記定義の通りである)

すなわち、工程1で得られた化合物(IIh)と1~1.2当量のアルデヒド体(X)を室温~200℃、好ましくは80~150℃で攪拌しながら、1~2当量のギ酸で処理することにより化合物(In)を得ることができる。あるいは、化合物(IIh)と1~1.2当量のアルデヒド体をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、水、メタノール/水等の反応に関与しない溶媒中、必要に応じて炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムまたはそれらの水溶液を添加し、-20~50℃、好ましくは0℃~室温で0.3~2当量のシアノ水素化ホウ素ナトリウムにて処理することによって化合物(In)を得ることができる。

20

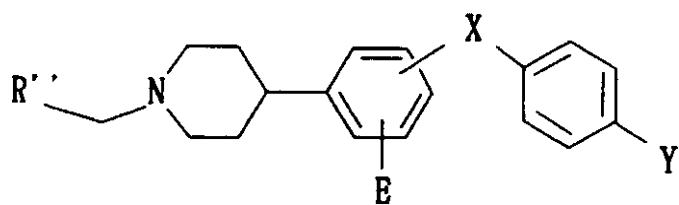
本反応に用いる化合物(X)としては、市販または公知の化合物を用いることができ、例えばベンズアルデヒド、2-フルオロベンズアルデヒド、2-クロロベンズアルデヒド、0-アニスアルデヒド、m-アニスアルデヒド、p-アニスアルデヒド、α, α, α-トリフルオロ-ο-トルアルデヒド、α, α, α-トリフルオロ-m-トルアルデヒド、α, α, α-トリフルオロ-p-トルアルデヒド、3-フルオロベンズアルデヒド、3-クロロベンズアルデヒド、4-フルオロベンズアルデヒド、4-クロロベンズアルデヒド、ο-トルアルデヒド、m-トルアルデヒド、p-トルアルデヒド、3-フルオロ-2-メチルベンズアルデヒド、2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド、3, 4-ジフルオロベンズアルデヒド、2, 3-ジフルオロベンズアルデヒド、3-フルオロ-p-アニスアルデヒド、2, 4-ジメトキシベンズアルデヒド、2, 5-ジメトキシベンズアルデヒド、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド、ピペロナル、1, 4-ベンゾジオキサン-6-カルバルデヒド、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド、3, 5-ジメトキシベンズアルデヒド、2, 3-ジメチル-p-アニスアルデヒド、2, 3, 4-トリメトキシベンズアルデヒド、3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド、2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド、2, 4, 6-トリメトキシベンズアルデヒド、等を用いることができる。

30

40

工程10

工程9と同様の方法によって、工程2で得られた化合物(IIi)から一般式(I)、(I')及び(I'')中、Aが結合手、Bがメチレン基、ZがCHである化合物(Io)：

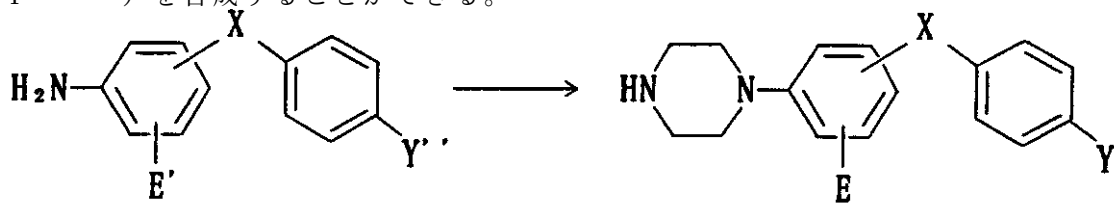


(I o)

(式中、E、R''、X及びYは前記定義の通りである。)
を合成することができる。

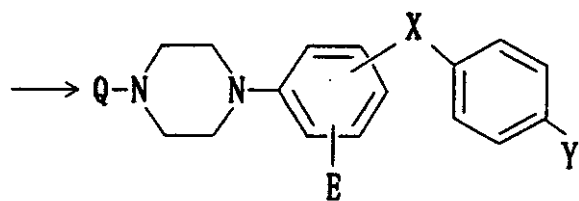
工程 11:

公知の出発原料である(XI)から、一般式(I)中、Zが窒素原子である化合物(Ic)、(If)もしくは(Ii)、または一般式(I')中、Zが窒素原子である化合物(I''')を合成することができる。

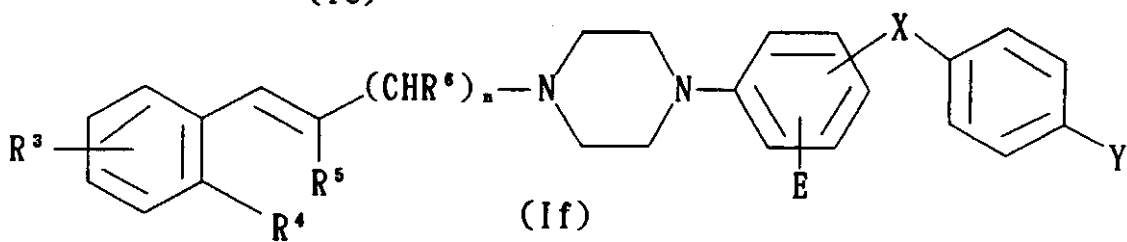


(XI)

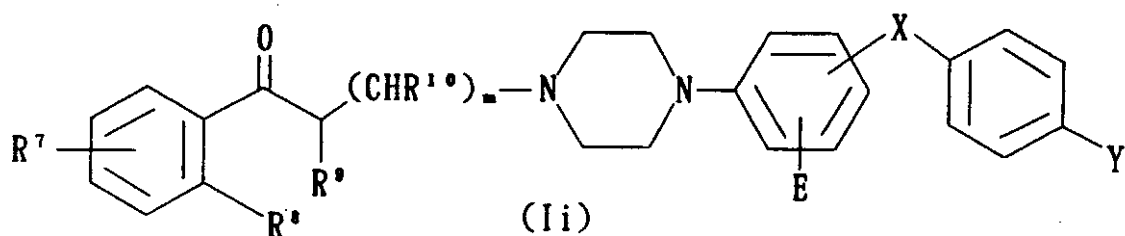
(III)



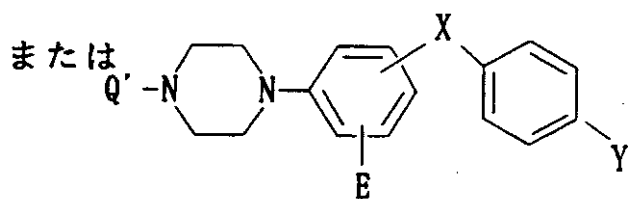
(Ic)



(If)



(Ii)



(I''')

(式中、Q、Q'、E、E'、X、Y、Y'、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、

10

20

30

40

50

R¹⁰、n及びmは前記定義の通りである)

すなわち、一般式 (X I) で表されるアニリン誘導体を、無溶媒条件下またはn-ブタノール、tert-ブチルアルコール等の反応に関与しない溶媒中、80～300℃、好ましくは150～250℃で1～1.5当量の公知のビス-2-クロロエチルアミン塩酸塩と1～12時間反応させることにより、一般式 (I I I) で表される化合物が得られる。本反応に用いる出発物質 (X I) は、市販または文献記載の公知化合物 [K. Suzukiら: J. Org. Chem., 26, 2239 (1961)] か、あるいは例えば特公平6-25191号公報に記載のような公知方法により合成することができる。例えば、2-フェノキシアニリン、3-フェノキシアニリン、4-フェノキシアニリン、2-ベンジルアニリン、4-ベンジルアニリン、4-(4-フルオロフェニル)メチルアニリン、2-(4-フルオロフェニル)メチルアニリン、4-(4-メトキシフェニル)メチルアニリン、2-(4-メトキシフェニル)メチルアニリン、4-(4-クロロフェニル)メチルアニリン、2-(4-クロロフェニル)メチルアニリン、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルアニリン、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルアニリン、2-ベンジル-5-メトキシアニリン、4-ベンジル-3-メトキシアニリン、2-(4-フルオロフェニル)メチル-5-メトキシアニリン、4-(4-フルオロフェニル)メチル-3-メトキシアニリン、5-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)メチルアニリン、3-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)メチルアニリン、5-フルオロ-2-(4-メトキシフェニル)メチルアニリン、3-フルオロ-4-(4-メトキシフェニル)メチルアニリン、5-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)メチルアニリン、3-メトキシ-4-(4-メトキシフェニル)メチルアニリン等を用いることができる。

また、本発明に係る反応に於ては、必要に応じて炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を添加してもよい。

更に、一般式 (I I I) 中、EまたはYが水酸基である化合物は、一般式 (I I I) 中、EまたはYがアルコキシ基である化合物を「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)」(T. W. Greene, John Wiley & Sons社)等に記載の多様な方法を利用して脱保護することにより得ることができる。

上記の反応で得られた化合物 (I I I) は、そのまま次工程に用いることもできるが、必要に応じて一般に用いられる精製方法、例えば再結晶やカラムクロマトグラフィー等により精製してから利用してもよい。

得られた化合物 (I I I) を、工程3、工程5、工程7または工程9と同様の方法で処理することにより、一般式 (I c)、(I f)、(I i) または (I'') で表されるアリールピペラジン誘導体へ変換することができる。

本発明の一般式 (I)、(I')、(I'') 及び (I''') で表される化合物に含まれる個々の異性体は、通常の方法、例えば再結晶法、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、或は光学活性試薬を用いた同様の方法により分割することが可能である。

本発明の一般式 (I)、(I')、(I'') および (I''') で表される化合物は、適当な有機溶媒、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン等に溶かし、無機酸または有機酸と処理することにより相当する塩を得ることができる。ここで用いられる無機酸としては塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、過ヨウ素酸等が、また有機酸としてはギ酸、酢酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、プロピオン酸、吉草酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

本発明の一般式 (I)、(I')、(I'') および (I''') で表される化合物は、低毒性であり、それ自体単独で使用してもよいが、所望により他の通常の薬理的に許容される公知慣用の担体と共に、虚血性疾患に起因する症状並びに痙攣、癲癇及び偏頭痛由来の症状の改善、治療を目的とする製剤に調製することができる。例えば、有効成分を単独、または慣用の賦形剤と共にカプセル剤、錠剤、注射剤等の適宜な剤形として、経口的

10

20

30

40

50

または非経口的に投与することができる。例えば、カプセル剤は、粉末状の原体を乳糖、澱粉またはその誘導体、セルロース誘導体等の賦形剤と混合してゼラチンカプセルに詰めて調製する。また、錠剤は、上記賦形剤の他にカルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸、アラビアゴム等の結合剤と水を加えて混練し、必要により顆粒とした後、更にタルク、ステアリン酸等の潤滑剤を添加して通常の圧縮打錠機を用いて調製する。注射による非経口投与に際しては、有効成分を溶解補助剤と共に滅菌蒸留水または滅菌生理食塩水に溶解し、アンプルに封入して注射用製剤とする。必要により安定化剤、緩衝物質等を含むさせてもよい。

本発明の虚血性疾患に基づく症状並びに痙攣、癲癇及び偏頭痛由来の症状の改善、治療薬の投与量は、種々の要因、例えば治療すべき患者の症状、年齢、投与経路、剤形、投与回数等に依存するが、通常、0.1～1000mg/日/人、好ましくは1～500mg/日/人が適当である。

実施例

以下、参考例及び実施例に基づいて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものでないことはいうまでもない。

参考例1：N-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フェノキシフェニル)-4-ピペリジノール(1)(注：表-1の化合物番号1(以下同じ))の合成

N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン3.5gの100mlテトラヒドロフラン溶液に、氷冷下、4-ブロモジフェニルエーテルより調製した4-フェノキシフェニルマグネシウムブロミド(0.6mol/lテトラヒドロフラン溶液)35mlを滴下し、1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液30mlを添加し、エーテルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：1)にて精製することにより標題化合物(1)を2.92g(収率45%)得た。

参考例2：N-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-4-ピペリジノール(2)の合成

4-ブロモ-4'-フルオロジフェニルメタン2.5gの25mlエーテル溶液に、-78℃でn-ブチルリチウム(1.6mol/lヘキサン溶液)6.5mlを徐々に滴下した。-20℃まで昇温して1時間攪拌後、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン1.8gの8mlテトラヒドロフラン溶液を滴加した。0℃で1時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液15mlを添加し、エーテルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)にて精製することにより標題化合物(2)を2.69g(収率77%)得た。

参考例3：N-tert-ブトキシカルボニル-4-[3-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-4-ピペリジノール(3)の合成

3-ブロモ-4'-フルオロジフェニルメタンより、参考例2と同様にして製造した。

参考例4：N-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-メトキシフェニル)メチルフェニル]-4-ピペリジノール(4)の合成

4-ブロモ-4'-メトキシジフェニルメタンより参考例2と同様にして製造した。

参考例5：(E)-1-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-オキシ-2-プロペニル]-4-(4-フェノキシフェニル)ピペリジン(5)の合成

氷冷下、4-ヒドロキシ-3-メトキシ桂皮酸0.95gと実施例2で合成した化合物(9)1.24gの25ml塩化メチレン溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩1.41gを添加し、室温で2時間攪拌した。反応液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：1)にて精製することにより標題化合物(5)を1.62g(収率91%)得た。

参考例6：(E)-1-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-オキシ-2-プロペニル]-4-(4-フェノキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロ

10

20

30

40

50

ピリジン（６）の合成

実施例１で合成した化合物（８）より、参考例５と同様にして製造した。

参考例７：（Ｅ）－４－〔４－（４－フルオロフェニル）メチルフェニル〕－１－〔３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）－１－オキソ－２－プロベニル〕ピペラジン（７）の合成

実施例３で合成した化合物（１０）より、参考例５と同様にして製造した。

実施例１：４－（４－フェノキシフェニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（８）の合成

氷冷下、参考例１で合成した化合物（１）７７２ｍｇの３ｍｌ塩化メチレン溶液にトリフルオロ酢酸３ｍｌを滴下した。室温で２時間攪拌後、１０％水酸化ナトリウム水溶液にて

10

実施例２：４－（４－フェノキシフェニル）ピペリジン（９）の合成

実施例１で合成した化合物（８）３．５１ｇの１００ｍｌメタノール溶液にパラジウム炭素２００ｍｇ及び酢酸１ｍｌを加え、常圧、室温で水素添加した。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を塩化メチレンに溶かし、１０％水酸化ナトリウム水溶液にてｐＨ＝９～１０に調整後、振盪した。有機層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝２０：１）にて精製することにより標題化合物（９）を２．３２ｇ（収率６６％）得た。

20

実施例３：１－〔４－（４－フルオロフェニル）メチルフェニル〕ピペラジン（１０）の合成

４－（４－フルオロフェニル）メチルアニリン５００ｍｇとビス（２－クロロエチル）アミン塩酸塩４４５ｍｇの混合物を１００℃で２時間攪拌後、徐々に昇温して２００℃で更に２時間攪拌した。室温まで冷却後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水（２％酢酸）＝６５：３５：５）にて精製することにより標題化合物（１０）を５０３ｍｇ（収率７５％）得た。

実施例４：４－〔４－（４－フルオロフェニル）メチルフェニル〕－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（１１）の合成

参考例２で合成した化合物（２）より、実施例１と同様にして製造した。

30

実施例５：４－〔４－（４－フルオロフェニル）メチルフェニル〕ピペリジン（１２）の合成

実施例４で合成した化合物（１１）より、実施例２と同様にして製造した。

実施例６：４－〔３－（４－フルオロフェニル）メチルフェニル〕－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（１３）の合成

参考例３で合成した化合物（３）より、実施例１と同様にして製造した。

実施例７：４－〔３－（４－フルオロフェニル）メチルフェニル〕ピペリジン（１４）の合成

実施例６で合成した化合物（１３）より、実施例２と同様にして製造した。

実施例８：１－〔２－（４－フルオロフェニル）メチルフェニル〕ピペラジン（１５）の合成

40

２－（４－フルオロフェニル）メチルアニリンより、実施例３と同様にして製造した。

実施例９：４－〔４－（４－メトキシフェニル）メチルフェニル〕－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（１６）の合成

参考例４で合成した化合物（４）より、実施例１と同様にして製造した。

実施例１０：４－〔４－（４－メトキシフェニル）メチルフェニル〕ピペリジン（１７）の合成

実施例９で合成した化合物（１６）より、実施例２と同様にして製造した。

実施例１１：（Ｅ）－４－（４－フェノキシフェニル）－１－（３－フェニル－２－プロベニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（１８）の合成

50

実施例 1 で合成した化合物 (8) 300 mg の 8 ml アセトニトリル溶液に臭化シンナミル 234 mg とトリエチルアミン 0.5 ml を加え、3 時間加熱還流した。反応液に氷水 10 ml を添加し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 25 : 1) にて精製することにより標題化合物 (18) を 320 mg (収率 73%) 得た。

実施例 12 : (E) - 1 - [3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - プロペニル] - 4 - (4 - フェノキシフェニル) ピペリジン (19) の合成

氷冷下、参考例 5 で合成した化合物 (5) 400 mg の 8 ml テトラヒドロフラン溶液に水素化リチウムアルミニウム 60 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。10% 水酸化ナトリウム水溶液を添加し、塩化メチレンにて抽出した。抽出液を乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 20 : 1) にて精製することにより標題化合物 (19) を 273 mg (収率 72%) 得た。

実施例 13 : 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキシエチル] - 4 - (4 - フェノキシフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン (20) の合成

実施例 1 で合成した化合物 (8) と臭化 2 - (4 - フルオロフェニル) オキシエチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 14 : (E) - 4 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - (3 - フェニル - 2 - プロペニル) ピペリジン (21) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と臭化シンナミルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 15 : 4 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - (3 - フェニルプロピル) ピペリジン (22) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と 1 - ブロモ - 3 - フェニルプロパンより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 16 : 4 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - [3 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニル) - 2 - ピロペニル] ピペリジン (23) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と臭化 (2, 3, 4 - トリメトキシ) シンナミルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 17 : (E) - 1 - [3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - プロペニル] - 4 - (4 - フェノキシフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン (24) の合成

参考例 6 で合成した化合物 (6) より、実施例 12 と同様にして製造した。

実施例 18 : (E) - 1 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロペニル] - 4 - (4 - フェノキシフェニル) ピペリジン (25) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と臭化 4 - フルオロシンナミルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 19 : 4 - (フェノキシフェニル) - 1 - [trans - (2 - フェニル) シクロプロピルメチル] ピペリジン (26) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と臭化 trans - (2 - フェニル) シクロプロピルメチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 20 : 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキシエチル] - 4 - (4 - フェノキシフェニル) ピペリジン (27) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と臭化 2 - (4 - フルオロフェニル) オキシエチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 21 : 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) オキシブチル] - 4 - (4 - フェノキシフェニル) ピペリジン (28) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と臭化 2 - (4 - フルオロフェニル) オキシブチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 22 : 4 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - [(2, 3, 4 - トリメトキシフェニル) メチル] ピペリジン (29) の合成

10

20

30

40

50

実施例 2 で合成した化合物 (9) 1. 27 g と 2, 3, 4-トリメトキシベンズアルデヒド 0. 8 g の混合物を 120 °C で攪拌し、ギ酸 0. 18 ml を滴下した。同温度で 1 時間攪拌後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて振盪した。有機層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2）にて精製することにより標題化合物 (29) を 1. 46 g（収率 73 %）得た。

実施例 23：1-[(4-フルオロフェニル)-4-オキソ]ブチル]-4-(4-フェノキシフェニル)ピペリジン (30) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) 350 mg の 6 ml ジメチルホルムアミド溶液に 4-クロロ 4'-フルオロブチルフェノン 278 mg、炭酸カリウム 230 mg 及びヨウ化ナトリウム 415 mg を加え、80 °C で 2 時間攪拌した。氷水 15 ml を添加し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）にて精製することにより標題化合物 (30) を 392 mg（収率 68 %）得た。

実施例 24：(E)-4-[4-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1-(3-フェニル-2-プロペニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (31) の合成

実施例 4 で合成した化合物 (11) より、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 25：(E)-4-[4-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペリジン (32) の合成

実施例 5 で合成した化合物 (12) より、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 26：4-[4-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1-[trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチル]ピペリジン (33) の合成

実施例 5 で合成した化合物 (12) と臭化 trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 27：(E)-4-[2-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1-(3-フェニル-2-プロペニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (34) の合成

4-[2-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンと臭化シンナミルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 28：(E)-4-[2-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペリジン (35) の合成

4-[2-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]ピペリジンより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 29：4-[2-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1-[trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチル]ピペリジン (36) の合成

4-[2-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]ピペリジンと臭化 trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 30：(E)-4-[3-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1-(3-フェニル-2-プロペニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (37) の合成

実施例 6 で合成した化合物 (13) より、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 31：(E)-4-[3-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペリジン (38) の合成

実施例 7 で合成した化合物 (14) より、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 32：4-[3-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1-[trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチル]ピペリジン (39) の合成

実施例 7 で合成した化合物 (14) と臭化 trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 33：(E)-1-(4-フェノキシフェニル)-4-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジン (40) の合成

1-(4-フェノキシフェニル)ピペラジン [US 4210646 ; DT 2631885] より、実施例 11 と同様にして製造した。

10

20

30

40

50

実施例 34: 4-[4-(4-フルオロフェニル)オキシブチル]-1-(4-フェノキシフェニル)ピペラジン(41)の合成

1-(4-フェノキシフェニル)ピペラジンと臭化 2-(4-フルオロフェニル)オキシブチルより、実施例 11と同様にして製造した。

実施例 35: (E)-1-(2-フェノキシフェニル)-4-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジン(42)の合成

1-(2-フェノキシフェニル)ピペラジン [DT 2631885] より、実施例 11と同様にして製造した。

実施例 36: 1-(2-フェノキシフェニル)-4-[trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチル]ピペラジン(43)の合成

1-(2-フェノキシフェニル)ピペラジンと臭化 trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチルより、実施例 11と同様にして製造した。

実施例 37: (E)-1-(3-フェノキシフェニル)-4-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジン(44)の合成

1-(3-フェノキシフェニル)ピペラジン [DT 2631885] より、実施例 11と同様にして製造した。

実施例 38: 1-(3-フェノキシフェニル)-4-[trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチル]ピペラジン(45)の合成

1-(3-フェノキシフェニル)ピペラジンと臭化 trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチルより、実施例 11と同様にして製造した。

実施例 39: 1-(4-フェノキシフェニル)-4-[(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)メチル]ピペラジン(46)の合成

1-(4-フェノキシフェニル)ピペラジンより、実施例 22と同様にして製造した。

実施例 40: (E)-1-[4-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジン(47)の合成

実施例 3で合成した化合物(10)より、実施例 11と同様にして製造した。

実施例 41: (E)-1-[4-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1-[3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)-2-プロペニル]ピペラジン(48)の合成

実施例 3で合成した化合物(10)と臭化(2, 3, 4-トリメトキシ)シンナミルより、実施例 11と同様にして製造した。

実施例 42: (E)-1-[4-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-4-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロペニル]ピペラジン(49)の合成

参考例 7で合成した化合物(7)より、実施例 12と同様にして製造した。

実施例 43: (E)-1-[4-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペニル]ピペラジン(50)の合成

実施例 3で合成した化合物(10)と臭化 4-フルオロシンナミルより、実施例 11と同様にして製造した。

実施例 44: (E)-1-(2-ベンジルフェニル)-4-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジン(51)の合成

1-(2-ベンジルフェニル)ピペラジン [特公平 6-25191] より、実施例 11と同様にして製造した。

実施例 45: (E)-1-(2-ベンジルフェニル)-4-[trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチル]ピペラジン(52)の合成

1-(2-ベンジルフェニル)ピペラジンと臭化 trans-(2-フェニル)シクロプロピルメチルより、実施例 11と同様にして製造した。

実施例 46: (E)-1-[2-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-4-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジン(53)の合成

実施例 8で合成した化合物(15)より、実施例 11と同様にして製造した。

実施例 47: (E)-1-[2-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-4-[t

10

20

30

40

50

trans- (2-フェニル) シクロプロピルメチル] ピペラジン (54) の合成

実施例 8 で合成した化合物 (15) と臭化 trans- (2-フェニル) シクロプロピルメチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 48 : (E) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) メチルフェニル] - 4 - [trans- (2-フェニル) シクロプロピルメチル] ピペラジン (55) の合成

実施例 3 で合成した化合物 (10) と臭化 trans- (2-フェニル) シクロプロピルメチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 49 : 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) メチルフェニル] - 4 - [(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) メチル] ピペラジン (56) の合成

実施例 3 で合成した化合物 (10) より、実施例 22 と同様にして製造した。

実施例 50 : 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) オキシブチル] - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) メチルフェニル] ピペラジン (57) の合成

実施例 3 で合成した化合物 (10) と臭化 4 - (4-フルオロフェニル) オキシブチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 51 : 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) メチルフェニル] - 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 4-オキソ] ブチル] ピペラジン (58) の合成

実施例 3 で合成した化合物 (10) より、実施例 23 と同様にして製造した。

実施例 52 : 4 - (4-フェノキシフェニル) - 1 - (1-フェニル-1-シクロプロパン) メチルピペリジン (59) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と臭化 1-フェニル-1-シクロプロパンメチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 53 : 1-エチル-4 - (4-フェノキシフェニル) ピペリジン (60) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) とヨウ化エチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 54 : 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) メチルフェニル] - 4 - メチルピペラジン (61) の合成

実施例 3 で合成した化合物 (10) とヨウ化メチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 55 : 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) メチルフェニル] - 1 - (1-フェニル-1-シクロプロパン) メチルピペリジン (62) の合成

実施例 5 で合成した化合物 (12) と臭化 1-フェニル-1-シクロプロパンメチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 56 : 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) メチルフェニル] - 1 - (2-フェニル-2-オキソ) エチルピペリジン (63) の合成

実施例 5 で合成した化合物 (12) と臭化フェナシルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 57 : 4 - (4-フェノキシフェニル) - 1 - (2-フェニル-2-オキソ) エチルピペリジン (64) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と臭化フェナシルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 58 : 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) メチルフェニル] - 1 - (1-フェニル-1-シクロプロピル) メチルピペリジン (65) の合成

実施例 5 で合成した化合物 (12) と臭化 1-フェニル-1-シクロプロピルメチルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 59 : 1 - [2 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソ] エチル-4 - (4-フェノキシフェニル) ピペリジン (66) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と 2-ブロモ-4'-メトキシアセトフェノンより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 60 : 1 - [2 - (4-フルオロフェニル) - 2-オキソ] エチル-4 - (4-フェノキシフェニル) ピペリジン (67) の合成

10

20

30

40

50

実施例 2 で合成した化合物 (9) と 2-ブロモ-4'-フルオロアセトフェノンより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 61: 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソ]エチル-4-(4-フェノキシフェニル)ピペリジン (68) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と 2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノンより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 62: 1-(1-ベンゾイルエチル)-4-(4-フェノキシフェニル)ピペリジン (69) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と 2-ブロモプロピオフェノンより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 63: 4-[4-(4-メトキシフェニル)メチルフェニル]-1-(2-フェニル-2-オキソ)エチルピペリジン (70) の合成

実施例 10 で合成した化合物 (17) と臭化フェナシルより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 64: 1-(1-オキソインダン-2-イル)-4-(4-フェノキシ)フェニルピペリジン (71) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と 2-ブロモ-1-インダノンより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 65: 4-[4-(4-フルオロフェニル)メチルフェニル]-1-(1-オキソインダン-2-イル)ピペリジン (72) の合成

実施例 5 で合成した化合物 (12) と 2-ブロモ-1-インダノンより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 66: 2-[4-(4-フェノキシフェニル)ピペリジン-1-イル]メチル-2-フェニル-1,3-ジオキソラン (73) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と 2-ブロモメチル-2-フェニル-1,3-ジオキソランより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 67: 4-(4-フェノキシフェニル)-1-(2-フェニル-2-ヒドロキシイミノ)エチルピペリジン (74) の合成

実施例 57 で合成した化合物 (64) 500 mg と塩酸ヒドロキシアミン 96 mg の 8 ml ピリジン溶液を 100℃ で 1 時間攪拌した。反応液に氷水 10 ml を添加し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) にて精製することにより標題化合物 (74) を 437 mg (収率 84%) を得た。

実施例 68: 4-[4-(4-メトキシフェニル)メチルフェニル]-(E)-1-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペリジン (75) の合成

実施例 10 で合成した化合物 (17) より、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 69: 1-(ベンゾフラン-2-イル)メチル-4-(4-フェノキシフェニル)ピペリジン (76) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) と 2-ブロモメチルベンゾフランより、実施例 11 と同様にして製造した。

実施例 70: 1-(2-ヒドロキシ-2-フェニル)エチル-4-(4-フェノキシフェニル)ピペリジン (77) の合成

実施例 57 で合成した化合物 (64) 450 mg の 8 ml メタノール溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 46 mg を徐々に添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷水 12 ml を添加し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) にて精製することにより標題化合物 (77) 403 mg (収率 89%) を得た。

実施例 71: 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ]エチル-4-(4-フェノキシフェニル)ピペリジン (78) の合成

10

20

30

40

50

実施例 61 で合成した化合物 (68) より、実施例 70 と同様にして製造した。

実施例 72 : 4- [4- (4-フルオロフェニル) メチルフェニル] -1- (2-ヒドロキシ-2-フェニル) エチルピペリジン (79) の合成

実施例 56 で合成した化合物 (63) より、実施例 70 と同様にして製造した。

実施例 73 : 1- (2-ヒドロキシ-3-フェノキシ) プロピル-4- (4-フェノキシフェニル) ピペリジン (80) の合成

実施例 2 で合成した化合物 (9) 300 mg とフェニルグリシジルエーテル 165 mg の 10 ml イソプロピルアルコール溶液を 100 °C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) にて精製することにより標題化合物 (80) を 399 mg (収率 90 %) 得た。

10

実施例 74 : 4- [4- (4-フルオロフェニル) メチルフェニル] -1- (2-ヒドロキシ-3-フェノキシ) プロピルピペリジン (81) の合成

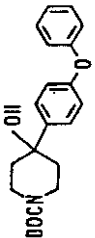
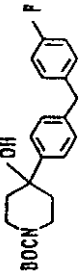
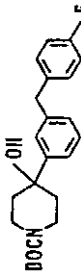
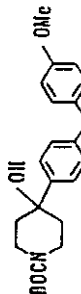
実施例 5 で合成した化合物 (12) より、実施例 73 と同様にして製造した。

実施例 75 : 1- [4- (4-フルオロフェニル) メチルフェニル] -4- (2-フェニル-2-オキソ) エチルピペラジン (82) の合成

実施例 3 で合成した化合物 (10) と臭化フェナシルより、実施例 11 と同様にして製造した。

上記参考例、実施例で得た化合物の物性データを表-1 に示す。

表-1

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	I R	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
1		油状物質	(CHCl ₃) 3094, 3436, 3010, 2980, 2875, 1682, 1589, 1507, 1489, 1430, 1367, 1242, 1168	1.48(9H, s), 1.77-1.78(2H, m), 1.98(2H, t), 3.25(2H, t), 4.24(2H, m), 6.99(4H, m), 7.08-7.14(1H, m), 7.34(2H, m), 7.40-7.46(2H, m)	—
2		油状物質	(CHCl ₃) 3018, 1682, 1508, 1431, 1367, 1168	1.48(9H, s), 1.70-1.74(2H, m), 1.97(2H, t), 3.24(2H, t), 3.94(2H, s), 4.00(2H, m), 6.94-6.99(2H, m), 7.11-7.17 (4H, m), 7.38(2H, d)	—
3		油状物質	(CHCl ₃) 3468, 2979, 1684, 1508, 1426, 1162, 1032	1.47(9H, s), 1.6-1.7(2H, m), 1.96(2H, t), 3.25(2H, t), 3.95(2H, s), 6.9-7.45(8H, m)	—
4		油状物質	(CHCl ₃) 3019, 1676, 1509, 1225, 1206, 785, 772, 761, 750, 736, 672	1.42-1.49(9H, m), 1.72(2H, m), 1.98(2H, dt), 3.24(2H, dt), 3.78(3H, s), 3.91(2H, s), 3.98(2H, m), 6.83(2H, dd), 7.10(2H, d), 7.17(2H, d), 7.37(2H, dd)	—

10

20

30

40

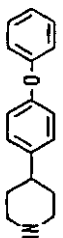
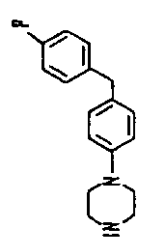
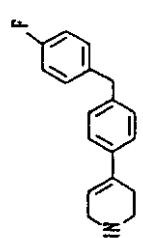
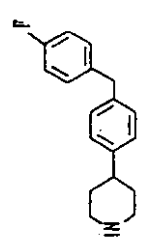
化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
5		無色結晶 88-90°C (酢酸エチル ／ヘキサン)	(CHCl ₃) 3020, 2400, 1644, 1594, 1509, 1489, 930	1.88(2H, ddd), 1.95(2H, d), 2.78(1H, t), 2.79(1H, brs), 3.22(1H, brs), 3.93(3H, s), 4.26(1H, brs), 4.89(1H, brs), 5.81(1H, s), 6.90-7.01(5H, m), 7.09-7.17(5H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.62(1H, d)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₂ · 1/4H ₂ O C H N 計算値 74.72 6.39 3.23 実測値 74.69 6.28 2.94
6		無色結晶 87-88°C (酢酸エチル ／ヘキサン)	(CHCl ₃) 3020, 2402, 1641, 1590, 1508, 1490, 1438, 1376, 1034, 931	2.62(2H, m), 3.89(2H, m), 3.94(3H, s), 4.35(2H, m), 5.77(1H, s), 6.04(1H, m), 6.70-7.45(13H, m), 7.64(1H, d)	—
7		無色結晶 137-138°C (酢酸エチル ／ヘキサン)	(CHCl ₃) 2364, 1644, 1609, 1513, 1456	3.19(4H, t), 3.84(4H, m), 3.88(2H, s), 3.94(3H, s), 5.77(1H, s), 6.74(1H, d), 6.86-7.00(6H, m), 7.07-7.14 (5H, m), 7.63(1H, d)	C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₂ · 1/2H ₂ O C H N 計算値 71.19 6.39 6.15 実測値 70.92 6.11 6.16
8		無色結晶 186-189°C (塩化メチレン ／エーテル)	(CHCl ₃) 3024, 3018, 1674, 1606, 1508, 1489, 1243	2.45(2H, td), 3.11(2H, t), 3.53(2H, dd), 6.09(1H, m), 6.94-7.13(5H, m), 7.29-7.39 (4H, m)	—

10

20

30

40

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
9		無色結晶 (塩酸塩) 84-87°C (塩化メチレン / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3024, 2960, 2712, 1590, 1508, 1489, 1241, 1208	1.61(2H, dd), 1.83(2H, d), 2.60(1H, t), 2.74(2H, td), 3.18(2H, d), 6.94(2H, d), 7.00(2H, d), 7.07(1H, t), 7.17(2H, d), 7.31(2H, t)	—
10		無色結晶 (2塩酸塩) 139-141°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 3426, 3410, 3000, 2636, 2480, 1602, 1508, 1221, 1158	3.03(4H, dd), 3.11(4H, dd), 3.87(2H, s), 6.83-7.14(8H, m)	—
11		淡黄色結晶	(CHCl ₃) 3020, 2926, 2993, 1604, 1508, 1434, 1157, 1016, 930	2.43(2H, td), 3.09(2H, t), 3.51(2H, dd), 3.92(2H, s), 6.10(1H, m), 6.94-6.98(2H, m), 7.10-7.15(4H, m), 7.31(2H, d)	—
12		油状物質	(CHCl ₃) 2930, 2337, 1603, 1508, 1446, 1318, 1016, 862, 820	1.57-1.65(2H, m), 1.83(2H, d), 2.58(1H, t), 2.73(2H, td), 3.17(2H, d), 3.91(2H, s), 6.94-6.97(2H, m), 7.08-7.18 (6H, m)	—

10

20

30

40

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
13		油状物質	(CHCl ₃) 2924, 1604, 1508, 1436, 1157, 1093	2.45(2H, m), 3.1(2H, t), 3.52(2H, m), 3.94(2H, s), 6.09(1H, t), 6.9-7.35(8H, m)	—
14		油状物質	(CHCl ₃) 2938, 1606, 1508, 1446, 1318, 1157, 1094, 928	1.66(2H, m), 1.83(2H, m), 2.0(1H, t), 2.75(2H, t), 3.2(2H, m), 3.96(2H, s), 6.9-7.4(8H, m)	—
15		油状物質	(CHCl ₃) 3020, 2400, 1508, 1489, 1156, 1135, 932, 848	2.80(4H, dd), 2.96(4H, dd), 4.04(2H, s), 6.91-7.23(8H, m)	—
16		無色結晶	(CHCl ₃) 3020, 1508, 1226, 1212, 1208, 775, 768, 758, 752, 732	2.43(2H, m), 3.09(2H, t), 3.51(2H, dd), 3.78(3H, s), 3.90(2H, s), 6.09(1H, bs), 6.82(2H, d), 7.12(4H, dd), 7.29(2H, d)	—

10

20

30

40

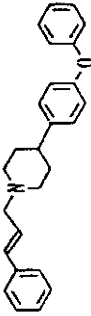
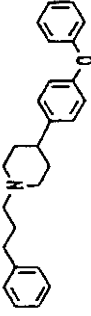
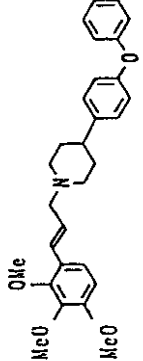
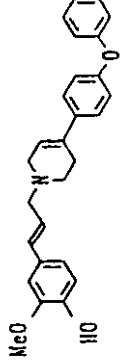
化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
17		油状物質	(CHCl ₃) 3023, 1054, 1500, 1508, 1227, 1203, 799, 722	1.62(2H, d), 1.81(2H, d), 2.57(1H, t), 2.72(2H, d), 3.17(2H, m), 3.77(3H, s), 3.89(2H, s), 6.82(2H, d), 7.09-7.14(6H, m)	—
18		無色結晶 (塩酸塩) 202-205°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2482, 1588, 1508, 1486, 1236, 1173, 980, 867, 821, 750, 692	2.59(2H, d), 2.78(2H, t), 3.22(2H, dd), 3.30(2H, dd), 6.03(1H, m), 6.36(1H, d), 6.58(1H, d), 6.96(2H, dd), 7.01(2H, d), 7.10(1H, t), 7.24-7.41(9H, m)	C ₂₁ H ₁₈ ClNO (塩酸塩)・1/4H ₂ O C H N 計算値 76.46 6.54 3.43 実測値 76.19 6.41 3.48
19		黄色結晶 (塩酸塩) 103-106°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2934, 1653, 1594, 1508, 1490, 1281, 1234, 1170, 1124, 1032, 871, 749, 692	1.77-1.85(4H, m), 2.10(2H, d), 2.53(1H, t), 3.13-3.19(4H, m), 3.90(3H, s), 5.66(1H, brs), 6.17(1H, d), 6.46(1H, d), 6.86-7.00(6H, m), 7.07(1H, t), 7.18(2H, d), 7.29-7.33(2H, m)	C ₂₁ H ₁₈ ClNO ₂ (塩酸塩)・7/5H ₂ O C H N 計算値 67.96 6.93 2.94 実測値 67.88 6.66 2.95
20		無色結晶 (塩酸塩) 163-165°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2936, 2700, 2594, 1589, 1509, 1492, 1243, 1053, 827	2.59(2H, m), 2.85(2H, t), 2.93(2H, t), 3.3(2H, dd), 4.14(2H, t), 6.02(1H, t), 6.8-7.15(9H, m), 7.32(2H, d), 7.36(2H, d)	C ₂₁ H ₁₈ ClPNO ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 70.50 5.92 3.29 実測値 70.01 5.78 3.30

10

20

30

40

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m. p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
21		無色結晶 (塩酸塩) 200-204℃ (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2930, 2526, 1654, 1589, 1504, 1490, 1239, 1170, 978, 869, 749, 693	1.75-1.87(4H, m), 2.10(2H, d), 2.50(1H, t), 3.12(2H, d), 3.20(2H, d), 3.34(1H, d), 6.55(1H, d), 6.94(2H, d), 6.99(2H, d), 7.07(1H, t), 7.19(2H, d), 7.22-7.33(5H, m), 7.39(2H, d)	C ₂₁ H ₁₈ ClNO (塩酸塩) C H N 計算値 76.92 6.95 3.45 実測値 76.77 6.95 3.45
22		無色結晶 (塩酸塩) 199-201℃ (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2929, 2604, 2551, 1590, 1508, 1490, 1241, 1170, 872, 842, 749, 694	1.84-1.94(6H, m), 2.09(2H, m), 2.44-2.53(3H, m), 2.68(2H, t), 3.10(2H, m), 6.94(2H, dd), 6.99(2H, d), 7.07(1H, t), 7.17-7.21(5H, m), 7.26-7.33 (4H, m)	C ₂₁ H ₁₈ ClNO (塩酸塩) · 1/5H ₂ O C H N 計算値 75.87 7.44 3.40 実測値 75.84 7.32 3.40
23		無色結晶 (フマル酸塩) 150-158℃ (メタノール /エーテル)	(KBr) (フマル酸塩) 2930, 2497, 1715, 1590, 1496, 1294, 1100, 983, 872, 797, 696	1.81-1.86(4H, m), 2.10-2.16 (2H, m), 2.50(1H, t), 3.14(2H, m), 3.23(2H, m), 3.86(3H, s), 3.869(3H, s), 3.873(3H, s), 6.24(1H, d), 6.60(1H, d), 6.74(1H, d), 6.94(2H, d), 7.00(2H, d), 7.07(1H, t), 7.18-7.34(5H, m)	C ₂₁ H ₁₈ NO ₄ (フマル酸塩) · 1/4H ₂ O C H N 計算値 68.32 6.52 2.41 実測値 68.25 6.45 2.42
24		黄色結晶 (塩酸塩) 98-100℃ (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3424, 2932, 2586, 1654, 1594, 1511, 1484, 1280, 1172, 1125, 1032, 972, 868, 808, 756, 693	2.59(2H, d), 2.78(2H, t), 3.22(2H, d), 3.27(2H, d), 3.90(3H, s), 5.62(1H, brs), 6.03(1H, m), 6.19(1H, d), 6.49(1H, d), 6.84-7.36(12H, m)	C ₂₁ H ₁₈ ClNO ₄ (塩酸塩) · 3/2H ₂ O C H N 計算値 67.99 6.55 2.94 実測値 67.83 6.16 3.07

10

20

30

40

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
25		無色結晶 (塩酸塩) 198-200°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3445, 2930, 2606, 1654, 1592, 1514, 1468, 1254, 1164, 984, 834, 747, 692	1.75-1.87(4H, m), 2.10(2H, dt), 2.50(1H, t), 3.12(2H, m), 3.19(2H, m), 6.24(1H, dt), 6.50(1H, d), 6.93-7.02(6H, m), 7.07(1H, t), 7.18(2H, d), 7.25-7.36(4H, m)	C ₂₃ H ₂₁ ClFNO (塩酸塩) ・ 1/2H ₂ O 計算値 72.13 6.52 3.24 実測値 72.22 6.38 3.36
26		無色結晶 (フマル酸塩) 158-160°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (フマル酸塩) 3034, 2944, 2532, 1718, 1596, 1511, 1260, 868, 754, 691	0.85(1H, ddd), 1.00(1H, ddd), 1.30(1H, m), 1.70(1H, m), 1.77-1.85(4H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.42-2.51(2H, m), 2.56(1H, dd), 3.18(2H, m), 6.93(2H, d), 6.99(2H, d), 7.06-7.33(10H, m)	C ₂₇ H ₂₅ NO ₂ (フマル酸塩) ・ 計算値 74.53 6.66 2.80 実測値 74.06 6.65 2.80
27		無色結晶 (塩酸塩) 146-148°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2936, 1589, 1508, 1485, 1240, 1172, 978, 825	1.75-1.95(4H, m), 2.22(2H, td), 2.5(1H, m), 2.83(2H, t), 3.11(2H, d), 4.1(2H, t), 6.85(1H, d), 6.86(1H, d), 6.9(2H, d), 6.9-7.05(4H, m), 7.1(1H, t), 7.17(2H, d), 7.31(2H, t)	—
28		無色結晶 (塩酸塩) 154-156°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2920, 2510, 1589, 1514, 1502, 1234, 1170, 1073, 870, 826, 761, 694	1.69-1.83(8H, m), 2.05(2H, t), 2.42-2.52(3H, m), 3.07(2H, m), 3.95(2H, t), 6.81-6.85(2H, m), 6.93-7.01(6H, m), 7.07(1H, t), 7.18(2H, d), 7.25-7.33(2H, m)	C ₂₇ H ₂₅ ClFNO ₂ (塩酸塩) ・ 計算値 71.12 6.86 2.98 実測値 70.90 6.80 3.09

10

20

30

40

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
29		無色結晶 (塩酸塩) 178-180°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2944, 2481, 1590, 1490, 1287, 1238, 1170, 1103, 870, 802, 748, 693	1. 70-1.82(4H, m), 2. 10(2H, d), 2.48(1H, t), 3. 02(2H, m), 3.52(2H, s), 3. 86(3H, s), 3.88(3H, s), 3.90(3H, s), 6.55(1H, d), 6.92-7.09(5H, m), 7.18(2H, d), 7.28-7.33(2H, m)	C ₂₁ H ₁₉ ClNO ₂ (塩酸塩) · H ₂ O C H N 計算値 66.45 7.02 2.87 実測値 66.56 6.95 2.89
30		無色結晶 (塩酸塩) 194-196°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2942, 2642, 2547, 1687, 1600, 1508, 1490, 1250, 1157, 832	1. 66-1.75(2H, m), 1.81(2H, d), 1.99(2H, dt), 2.08(2H, t), 2.43-2.50(3H, m), 3.00(2H, t), 3.05(2H, d), 6.92-6.95(2H, m), 6.98-7.00(2H, m), 7.06-7.16 (5H, m), 7.29-7.34(2H, m), 7.99-8.04(2H, m)	C ₂₁ H ₁₉ ClFNO ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 71.43 6.44 3.09 実測値 71.01 6.37 3.09
31		無色結晶 (塩酸塩) 195-197°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2930, 2666, 2448, 1599, 1511, 1502, 1451, 1218, 978, 941, 847, 803, 742, 693	2. 58(2H, d), 2.76(2H, t), 3.21(2H, m), 3.29(2H, d), 3.92(2H, s), 6.04(1H, m), 6.35(1H, dt), 6.57(1H, d), 6.96(2H, t), 7.09-7.40(12H, m)	C ₂₁ H ₁₉ ClFNO ₂ (塩酸塩) · 1/5H ₂ O C H N 計算値 76.56 6.52 3.31 実測値 76.62 6.43 3.32
32		無色結晶 (塩酸塩) 203-205°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2940, 2488, 1600, 1504, 1458, 1221, 1158, 978, 816, 752, 695	1. 78-1.84(4H, m), 2.09(2H, dt), 2.47(1H, t), 3.11(2H, m), 3.19(2H, dd), 3.91(2H, s), 6.33(1H, dt), 6.53(1H, d), 6.93-6.98(2H, m), 7.07-7.40(11H, m)	C ₂₁ H ₁₉ ClFNO ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 76.85 6.93 3.32 実測値 76.76 6.86 3.33

10

20

30

40

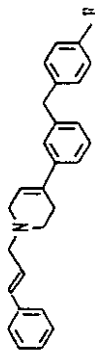
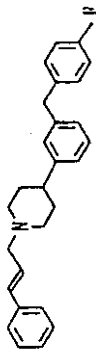
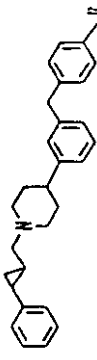
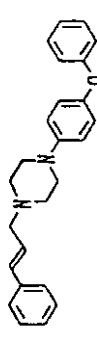
化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
33		無色結晶 (塩酸塩) 176-178°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2929, 2500, 1604, 1512, 1504, 1457, 1222, 1158, 820, 755, 700	0.85(1H, ddd), 0.97(1H, ddd), 1.29(1H, m), 1.70(1H, m), 1.81(4H, m), 2.12(2H, m), 2.44(2H, m), 2.52(1H, m), 3.17(2H, m), 3.91(2H, s), 6.90(1H, t), 7.05-7.15(7H, m), 7.23-7.27(3H, m)	C ₂₁ H ₁₅ ClFNP (塩酸塩) · 1/4H ₂ O C H N 計算値 76.34 7.21 3.18 実測値 76.28 7.10 3.24
34		無色結晶 (塩酸塩) 160-162°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3498, 2908, 2506, 1654, 1508, 1448, 1226, 1156, 973	2.35(2H, m), 2.75(2H, t), 3.2(2H, m), 3.35(2H, d), 4.00(2H, s), 5.52(1H, m), 6.41(1H, dt), 6.61(1H, d), 6.9-7.6(13H, m)	C ₂₁ H ₁₅ ClFNP (塩酸塩) C H N 計算値 77.22 6.48 3.34 実測値 76.98 6.47 3.34
35		無色結晶 (塩酸塩) 200-202°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3436, 2942, 2530, 1602, 1508, 1450, 1436, 1220, 1158, 978	1.7-2.1(4H, m), 2.75(1H, m), 3.07(2H, m), 3.16(2H, d), 3.4(2H, m), 4.05(2H, s), 6.25(1H, dt), 6.56(1H, d), 6.8-7.5(13H, m)	C ₂₁ H ₁₅ ClFNP (塩酸塩) C H N 計算値 76.85 6.93 3.32 実測値 76.45 6.93 3.28
36		無色泡状 (塩酸塩)	(KBr) (塩酸塩) 3386, 3030, 2935, 2656, 2524, 1604, 1508, 1456, 1220, 1156, 957	0.85(1H, dt), 0.97(1H, dt), 1.27(1H, m), 1.47-1.6(4H, m), 1.67(1H, m), 1.7-2.04(2H, m), 2.4(1H, dd), 2.52(1H, dd), 2.66(1H, m), 3.1(2H, m), 4.02(1H, s), 6.85-7.35(13H, m)	—

10

20

30

40

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
37		無色結晶 (塩酸塩)	(KBr) (塩酸塩) 2944, 2512, 1607, 1508, 1451, 1216, 1094, 989	2.6(2H, m), 2.78(2H, l), 3.2-3.4(4H, m), 3.97(2H, s), 6.06(1H, brs), 6.35(1H, dl), 6.59(1H, d), 6.9-7.5(8H, m)	—
38		無色結晶 (塩酸塩) 190-192°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2944, 2512, 1607, 1508, 1451, 1216, 1158, 989	1.8(4H, m), 2.07(2H, m), 2.47(1H, m), 3.1(2H, m), 3.29(2H, d), 3.91(2H, s), 6.33(1H, dl), 6.53(1H, d), 6.9-7.5(13H, m)	C ₂₃ H ₂₂ ClN (塩酸塩) C H N 計算値 70.85 6.93 3.32 実測値 76.77 6.88 3.34
39		無色結晶 (塩酸塩)	(KBr) (塩酸塩) 3446, 2940, 2658, 2526, 1604, 1508, 1436, 1219, 1157, 1094	0.87(1H, dt), 1.0(1H, dl), 1.31(1H, m), 1.72(1H, m), 1.84(4H, m), 2.25(2H, m), 2.43(1H, dd), 2.47(1H, m), 2.52(1H, dd), 3.2(2H, m), 3.94(2H, s), 6.9-7.4(13H, m)	—
40		無色結晶 (2塩酸塩) 205-207°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 2402, 1590, 1510, 1490, 1456, 1250, 1171, 960, 750, 693	2.69(4H, m), 3.20(4H, m), 3.23(2H, d), 6.31(1H, dl), 6.57(1H, d), 6.90-7.04(7H, m), 7.23-7.33(5H, m), 7.39(2H, d)	C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O (塩酸塩)・2/5H ₂ O C H N 計算値 66.64 6.44 6.22 実測値 66.66 6.14 6.24

10

20

30

40

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 （再結晶溶媒）	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
41		無色結晶 (2塩酸塩) 173-175°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 2984, 2354, 1588, 1504, 1490, 1456, 1250, 1208, 829, 756	1. 71(2H, t), 1.82(2H, t), 2. 47(2H, t), 2.62(4H, t), 3. 16(4H, t), 3.96(2H, t), 6.82(1H, d), 6.83(1H, d), 6.96-6.98(8H, m), 7.02(1H, t), 7.26(1H, d), 7.29(1H, d)	C ₂₂ H ₂₁ Cl, PN ₂ O ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 63.29 6.33 5.08 実測値 63.12 6.22 5.08
42		無色結晶 (2塩酸塩) 140-142°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 2960, 2380, 1590, 1494, 1446, 1235, 1171, 978, 951, 750	2. 49(4H, m), 3. 13(2H, d), 3. 14(4H, t), 6. 25(1H, dt), 6. 49(1H, d), 6. 91-6. 98(4H, m), 7. 03(2H, t), 7. 08-7. 12(1H, m), 7. 21-7. 31(5H, m), 7. 36(2H, d)	C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₂ O(塩酸塩)・1/4H ₂ O C H N 計算値 67.04 6.41 6.25 実測値 67.01 6.28 6.26
43		無色結晶 (2塩酸塩) 123-125°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 3012, 2360, 1588, 1492, 1448, 1256, 1202, 969, 750, 694	0.80(1H, ddd), 0.93(1H, ddd), 1.22(1H, m), 1.65(1H, m), 2.32(1H, dd), 2.47(1H, dd), 2.51(4H, m), 3.12(4H, t), 6.90-7.15(10H, m), 7.22-7.28 (4H, m)	C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₂ O(塩酸塩)・1/5H ₂ O C H N 計算値 67.73 6.65 6.08 実測値 67.79 6.50 6.12
44		無色結晶 (2塩酸塩) 148-150°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 2375, 1591, 1488, 1260, 1210, 980, 949, 778, 753, 688	2. 64(4H, t), 3. 21(2H, d), 3. 22(4H, t), 6. 29(1H, dt), 6. 46(1H, dd), 6. 55(1H, d), 6. 61(1H, t), 6. 67(1H, dd), 7. 01(1H, d), 7. 07(1H, t), 7. 16-7. 25(5H, m), 7. 31(2H, t), 7. 39(2H, d)	C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₂ O(塩酸塩)・1/4H ₂ O C H N 計算値 67.04 6.41 6.25 実測値 66.92 6.31 6.25

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
45		無色結晶 (2塩酸塩) 172-174°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 2530, 2346, 1580, 1515, 1485, 1220, 954, 748, 698	0.85(1H, dd), 0.98(1H, ddd), 1.26(1H, m), 1.70(1H, m), 2.39(1H, dd), 2.59(1H, dd), 2.66(4H, m), 3.19(4H, t), 6.45(1H, dd), 6.59(1H, s), 6.65(1H, d), 6.99-7.33(11H, m)	
46		無色結晶 (2塩酸塩) 166-169°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 2987, 2438, 1601, 1491, 1421, 1292, 1236, 1201, 1096, 871, 754	2.64(4H, t), 3.15(4H, t), 3.54(2H, s), 3.86(3H, s), 3.88(3H, s), 3.90(3H, s), 6.66(1H, d), 6.91-6.96(5H, m), 7.00-7.04(2H, m), 7.26-7.30 (2H, m)	C ₂₇ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 61.30 6.73 5.50 実測値 61.22 6.25 5.51
47		無色結晶 (2塩酸塩) 180-182°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 2370, 1603, 1508, 1458, 1223, 966, 820, 754, 695	2.66(4H, t), 3.19(4H, t), 3.21(2H, d), 3.86(2H, s), 6.30(1H, dt), 6.55(1H, d), 6.86(2H, d), 6.94(2H, t), 7.05(2H, d), 7.11(2H, dd), 7.23(1H, t), 7.31(2H, t), 7.38(2H, d)	C ₂₇ H ₂₈ Cl ₂ FN ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 67.97 6.30 6.10 実測値 67.80 6.27 6.10
48		無色結晶 (2塩酸塩) 168-170°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 2934, 2365, 1597, 1510, 1494, 1460, 1418, 1298, 1222, 1098, 1060, 1016, 948, 813	2.66(4H, t), 3.19(4H, t), 3.22(2H, d), 3.86(3H, s), 3.86(5H, s), 3.871(3H, s), 6.20(1H, dt), 6.66(1H, d), 6.75(1H, d), 6.86(2H, d), 6.94(2H, t), 7.05(2H, d), 7.11(2H, dd), 7.18(1H, d)	C ₂₇ H ₂₈ Cl ₂ PN ₂ O ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 63.40 6.42 5.10 実測値 63.75 6.39 5.23

10

20

30

40

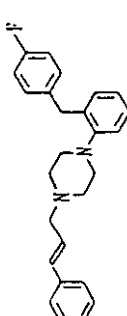
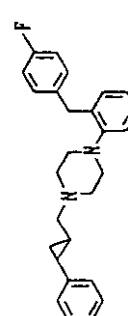
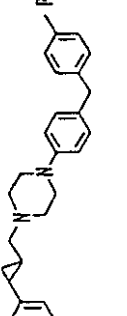
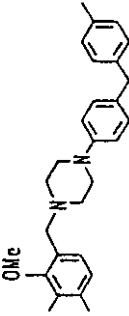
化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
49		黄色結晶 (2塩酸塩) 115-117°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 3134, 2544, 1602, 1514, 1456, 1279, 1220, 1159, 1122, 1032, 808	2.66(4H, t), 3.19(2H, d), 3.20(4H, t), 3.86(2H, s), 3.89(3H, s), 5.67(1H, brs), 6.14(1H, dt), 6.47(1H, d), 6.84-6.88(4H, m), 6.94(3H, m), 7.05(2H, d), 7.11(2H, dd)	—
50		無色結晶 (2塩酸塩) 148-150°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 2304, 1602, 1510, 1436, 1228, 1158, 962, 830	2.65(4H, t), 3.19(4H, t), 3.20(2H, d), 3.86(2H, s), 6.21(1H, dt), 6.51(1H, d), 6.86(2H, dd), 6.92-7.13 (10H, m), 7.34(2H, dd)	C ₂₁ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ (塩酸塩) 計算値 65.41 5.91 5.87 実測値 65.52 5.81 5.87
51		無色結晶 (2塩酸塩) 145-147°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 3028, 2339, 1598, 1494, 1449, 1367, 1239, 1169, 1070, 1029, 964, 744, 700	2.63(4H, m), 2.92(4H, t), 3.22(2H, d), 4.08(2H, s), 6.31(1H, dt), 6.55(1H, d), 7.02(1H, dd), 7.10(1H, d), 7.16-7.29(8H, m), 7.31(2H, d), 7.38(2H, d)	—
52		無色結晶 (2塩酸塩) 93-95°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 3354, 2957, 2468, 1604, 1496, 1463, 1226, 1087, 1030, 972, 940, 761, 697	0.86(1H, ddd), 0.98(1H, ddd), 1.28(1H, m), 1.70(1H, m), 2.43(1H, dd), 2.56(1H, dd), 2.66(4H, m), 2.90(4H, t), 4.07(2H, s), 6.99-7.27(14H, m)	C ₂₁ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ (塩酸塩) 計算値 71.20 7.08 6.15 実測値 70.77 7.16 6.19

10

20

30

40

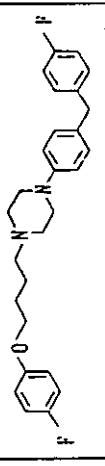
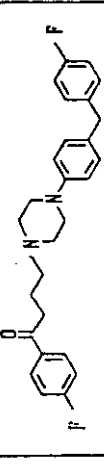
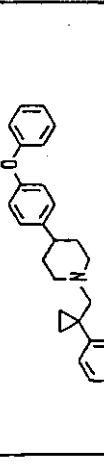
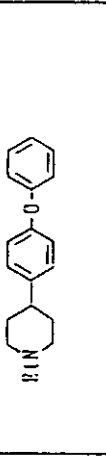
化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
53		無色結晶 (2塩酸塩) 136-138°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 3416, 2921, 2368, 1600, 1509, 1493, 1451, 1222, 1158, 968, 768, 744, 692	2.63(4H, m), 2.90(4H, m), 3.22(2H, d), 4.03(2H, s), 6.31(1H, dt), 6.55(1H, d), 6.94(2H, dt), 7.01-7.21 (2H, m), 7.23-7.26(5H, m), 7.31(2H, t), 7.39(2H, d)	—
54		無色結晶 (2塩酸塩) 108-110°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 3416, 2921, 2588, 1601, 1508, 1456, 1224, 1158, 764, 700	0.85(1H, ddd), 0.98(1H, ddd), 1.28(1H, m), 1.70(1H, m), 2.43(1H, dd), 2.58(1H, dd), 2.65(4H, m), 2.89(4H, t), 4.02(2H, s), 6.92(2H, t), 7.03(2H, dd), 7.06(2H, d), 7.11-7.27(7H, m)	C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ PN ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 68.50 6.00 5.92 実測値 69.00 6.50 6.03
55		無色結晶 (フマル酸塩) 160-162°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (フマル酸塩) 3011, 2830, 2570, 1714, 1576, 1558, 1513, 1436, 1225, 1157, 977, 811, 758, 697	0.85(1H, ddd), 0.98(1H, ddd), 1.27(1H, m), 1.70(1H, m), 2.40(1H, dd), 2.60(1H, dd), 2.69(4H, ddd), 3.17(4H, t), 3.86(2H, s), 6.85(2H, d), 6.94(2H, t), 7.05(4H, t), 7.09-7.16(3H, m), 7.25(2H, t)	C ₂₁ H ₁₈ PN ₂ O ₂ (フマル酸塩) · 3/5H ₂ O C H N 計算値 70.00 6.54 5.31 実測値 70.67 6.35 5.33
56		無色結晶 (2塩酸塩) 192-194°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 3420, 2943, 2358, 1602, 1504, 1288, 1158, 1106, 959, 812	2.62(4H, t), 3.15(4H, t), 3.53(2H, s), 3.86(3H, s), 3.88(5H, s), 3.89(3H, s), 6.65(1H, d), 6.84(2H, d), 6.90-7.08(5H, m), 7.11(2H, dd)	C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ PN ₂ O ₆ (塩酸塩) · 1/2H ₂ O C H N 計算値 60.90 6.44 5.26 実測値 60.71 6.13 5.27

10

20

30

40

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CUCl ₃)	元 素 分 析
57		無色結晶 (2塩酸塩) 135-137°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 2987, 2338, 1602, 1511, 1505, 1475, 1458, 1248, 1222, 830, 757	1. 63-1.87(4H, m), 2.45(2H, t), 2.60(4H, t), 3.17(4H, t), 3.87(2H, s), 3.95(2H, t), 6.81-6.88(4H, m), 6.96(4H, d), 7.04-7.15(4H, m)	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ F ₂ N ₂ O (塩酸塩) C H N 計算値 63.65 6.33 5.50 実測値 63.89 6.27 5.55
58		無色結晶 (2塩酸塩) 159-161°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 2987, 2337, 1688, 1598, 1511, 1503, 1437, 1214, 1157, 991, 819	1.98(2H, m), 2.46(2H, t), 2.58(4H, t), 3.00(2H, t), 3.11(4H, t), 3.86(2H, s), 6.83(2H, d), 6.94(2H, t), 7.04(2H, d), 7.11(2H, d), 7.13(2H, d), 7.99(2H, d), 8.01(2H, d)	—
59		無色結晶 (塩酸塩) 181-182°C (エーテル/ 塩化メチレン)	(KBr) (塩酸塩) 3428, 3028, 2927, 2638, 2544, 1589, 1508, 1490, 1433, 1239, 1166, 966	0.79(2H, dd), 0.95(2H, dd), 1.55-1.85(4H, m), 2.12(2H, t), 2.43(1H, t), 2.62(2H, s), 3.1(2H, m), 6.9-7.5(14H, m)	C ₁₇ H ₁₃ ClNO (塩酸塩) C H N 計算値 77.21 7.20 3.34 実測値 76.89 7.19 3.34
60		無色結晶 (塩酸塩) 148-150°C (メタノール /エーテル)	(CHCl ₃) 3019, 2399, 2360, 1634, 1510, 1488, 1418, 930, 870	1.54(3H, t), 2.06-2.09(2H, m), 2.65(2H, m), 2.79-2.82(3H, m), 3.09(2H, d), 3.64-3.60(2H, m), 6.96-7.35(9H, m)	—

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
61		無色結晶 (2 塩酸塩) 133-135°C (メタノール / エーテル)	(CHCl ₃) 2943, 2364, 1614, 1509, 1456, 1378, 1290, 1156, 1007, 924, 816	2.34(3H, s), 2.56(4H, t), 3.17(4H, t), 3.86(2H, s), 6.86(2H, d), 6.92-6.99(2H, m), 7.05(2H, d), 7.10-7.13(2H, m)	C ₁₄ H ₁₁ ClFN ₂ (塩酸塩) · 5/4H ₂ O C H N 計算値 60.51 6.49 7.84 実測値 57.02 6.49 7.37
62		無色結晶 (塩酸塩) 188-190°C (塩化メチレン / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3428, 2930, 2546, 1602, 1508, 1436, 1222, 1155, 968, 813, 759, 701	0.74(2H, dd), 0.87(2H, dd), 1.60-1.71(4H, m), 2.00(2H, dt), 2.38(1H, t), 2.59(2H, s), 3.07(2H, d), 3.90(2H, s), 7.05-7.38(13H, m)	C ₂₄ H ₂₁ ClPN (塩酸塩) · 1/5H ₂ O C H N 計算値 70.50 7.20 3.19 実測値 70.64 7.37 3.17
63		無色結晶 (塩酸塩) 179-181°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3402, 2928, 2620, 2544, 1694, 1599, 1508, 1450, 1225, 962, 755, 690	1.81-1.96(4H, m), 2.30(2H, dt), 2.51(1H, t), 3.14(2H, m), 3.88(2H, s), 3.92(2H, m), 6.94-8.03(13H, m)	C ₂₄ H ₂₁ ClPN (塩酸塩) · 1/3H ₂ O C H N 計算値 72.64 6.49 3.26 実測値 72.52 6.35 3.30
64		無色結晶 (塩酸塩) 183-185°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3391, 2948, 2537, 1703, 1590, 1508, 1490, 1450, 1248, 755, 691	1.82-1.95(4H, m), 2.30(2H, dt), 2.52(1H, t), 3.13(2H, m), 3.85(2H, s), 6.94(2H, dd), 7.00(2H, d), 7.08(1H, t), 7.19(2H, d), 7.32(2H, m), 7.47(2H, t), 7.57(1H, t), 8.03(2H, d)	C ₂₄ H ₂₁ ClNO ₂ (塩酸塩) · 1/4H ₂ O C H N 計算値 72.80 6.48 3.40 実測値 72.75 6.30 3.43

10

20

30

40

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
65		無色結晶 (塩酸塩) 223-225°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 2931, 2528, 1601, 1508, 1445, 1220, 1157, 969, 819, 748, 694	1.80-1.83(4H, m), 2.10(2H, dt), 2.42-2.55(5H, m), 3.09(2H, m), 3.91(2H, s), 6.20-6.26(1H, m), 6.44(1H, m), 6.94-7.36(13H, m)	C ₂₁ H ₁₉ ClFNO (塩酸塩) · 1/5H ₂ O C H N 計算値 76.50 7.20 3.19 実測値 76.70 7.11 3.21
66		無色結晶 (塩酸塩) 196-198°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3444, 2936, 1681, 1601, 1508, 1490, 1237, 1173, 964, 832	1.82-1.99(4H, m), 2.32(2H, dt), 2.52(1H, t), 3.13(2H, m), 3.80(2H, s), 3.87(3H, s), 6.94(4H, d), 6.99(2H, dd), 7.07(1H, t), 7.19(2H, dd), 7.31(2H, t), 8.04(2H, dd)	C ₂₃ H ₂₅ ClNO ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 71.30 6.44 3.20 実測値 70.72 6.61 3.18
67		無色結晶 (塩酸塩) 185-186°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3484, 2930, 2646, 1692, 1600, 1510, 1492, 1250, 1237, 760	1.82-1.84(4H, m), 2.29(2H, dt), 2.51(1H, t), 3.09(2H, m), 3.78(2H, s), 6.94(2H, dd), 6.99(2H, d), 7.07(1H, t), 7.12(2H, d), 7.17(2H, t), 7.31(2H, dt), 8.10(2H, dd)	C ₂₃ H ₂₅ ClFNO ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 70.50 5.92 3.29 実測値 70.22 5.88 3.29
68		無色結晶 (塩酸塩) 175-176°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3418, 2946, 1694, 1596, 1510, 1488, 1403, 1242, 962, 871	1.79-1.87(4H, m), 2.28(2H, dt), 2.53(1H, t), 3.07(2H, m), 3.77(2H, s), 6.94(2H, d), 6.99(2H, d), 7.06(1H, t), 7.16(2H, d), 7.24(2H, t), 7.42(2H, d), 7.99(2H, d)	C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ NO ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 67.88 5.70 3.17 実測値 67.59 5.62 3.13

10

20

30

40

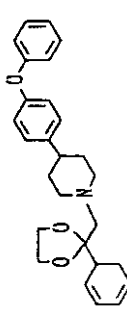
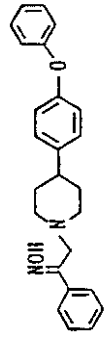
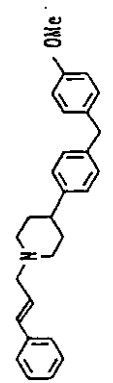
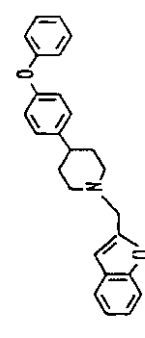
化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
69		無色結晶 (塩酸塩) 202-204°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3444, 2937, 1686, 1590, 1508, 1490, 1449, 1235, 978, 704	1.31(3H, d), 1.65(1H, dt), 1.76(2H, dt), 1.85(1H, m), 2.29(1H, dt), 2.46(1H, t), 2.67(1H, dt), 2.89(1H, m), 3.07(1H, m), 4.15(1H, q), 6.92(2H, dd), 6.98(2H, d), 7.06(1H, t), 7.14(2H, d), 7.28(2H, t), 7.45(2H, t), 7.55(1H, t), 8.12(2H, d)	C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 74.01 6.69 3.32 実測値 74.12 6.87 3.31
70		無色結晶 (塩酸塩) 210-212°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3442, 2935, 2649, 1699, 1511, 1450, 1245, 1031, 810, 759, 690	1.79-1.93(4H, m), 2.28(2H, dt), 2.48(1H, t), 3.11(2H, m), 3.77(3H, s), 3.83(2H, s), 3.88(2H, s), 6.82(2H, d), 7.08-7.15(6H, m), 7.45(2H, t), 7.56(1H, t), 8.03(2H, d)	C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 74.38 6.94 3.21 実測値 74.19 6.93 3.18
71		無色結晶 (塩酸塩) 166-167°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3464, 2608, 1721, 1608, 1588, 1511, 1484, 1236, 907	1.83-1.89(4H, m), 2.47-2.56 (2H, m), 2.80-2.88(1H, m), 2.92(1H, m), 3.03(1H, m), 3.19(1H, dd), 3.30(1H, dd), 3.38(1H, dd), 6.94(2H, d), 6.99(2H, d), 7.07(1H, t), 7.18(2H, d), 7.31(2H, t), 7.38(1H, t), 7.46(1H, d), 7.61(1H, t), 7.77(1H, d)	C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 74.36 6.24 3.34 実測値 74.10 6.22 3.35
72		淡黄色結晶 (塩酸塩) 175-177°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3470, 2925, 1720, 1607, 1508, 1467, 1221, 1158, 811, 761	1.80-1.88(4H, m), 2.50(2H, dt), 2.81(1H, m), 2.89(1H, m), 3.02(1H, m), 3.18(1H, dd), 3.29(1H, dd), 3.77(1H, dd), 3.91(2H, s), 6.95(2H, t), 7.07-7.16(6H, m), 7.37(1H, t), 7.46(1H, d), 7.60(1H, t), 7.76(1H, d)	

10

20

30

40

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
73		無色結晶 (フマル酸塩) 199-200°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3450, 2960, 2900, 1886, 1560, 1508, 1490, 1234, 1214, 1026, 707	1.69-1.74(4H, m), 2.27(2H, m), 2.41(1H, m), 2.81(2H, s), 3.03(2H, m), 3.84(2H, m), 4.13(2H, m), 6.9-7.45(10H, m), 7.17(2H, d), 7.54(2H, d)	C ₂₁ H ₁₈ NO, (フマル酸塩) C H N 計算値 70.04 6.26 2.63 実測値 69.46 6.29 2.64
74		泡状物質 (塩酸塩)	(KBr) (塩酸塩) 3416, 3060, 1589, 1508, 1489, 1238, 1170, 870, 752, 696	1.55-2.10(4H, m), 2.19 and 2.32 (total 2H, both m), 2.54 and 2.58(total 1H, both t), 3.09 and 3.23 (total 2H, both m), 3.43 and 3.85 (total 2H, both s), 6.90-8.80 (15H, m)	—
75		無色結晶 (塩酸塩) 211-212°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3451, 2928, 2639, 1512, 1451, 1247, 1178, 1032, 749, 694	1.75-1.83(4H, m), 2.08(2H, d), 2.47(1H, t), 3.10(2H, m), 3.19(2H, dd), 3.77(3H, s), 3.88(2H, s), 6.32(1H, d), 6.53(1H, d), 6.82(2H, dd), 7.02-7.20(6H, m), 7.21(1H, t), 7.30(2H, t), 7.38(2H, d)	C ₂₄ H ₁₈ ClNO (塩酸塩) C H N 計算値 77.49 7.43 3.23 実測値 77.09 7.73 3.21
76		無色結晶 (塩酸塩) 212-214°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3444, 2928, 2521, 1589, 1508, 1490, 1453, 1241, 1170, 870, 754, 674	1.82-1.89(4H, m), 2.21(2H, d), 2.48(1H, t), 3.10(2H, m), 3.74(2H, s), 6.60(1H, s), 6.93(2H, d), 6.99(2H, d), 7.07(1H, t), 7.16-7.33(6H, m), 7.50(1H, d), 7.51(1H, d)	C ₂₄ H ₁₈ ClNO, (塩酸塩) C H N 計算値 74.36 6.24 3.34 実測値 74.46 6.27 3.37

10

20

30

40

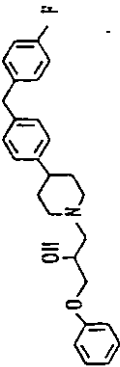
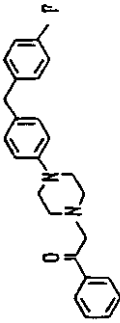
化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m. p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
77		無色結晶 (塩酸塩) 196-197°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3302, 2962, 2692, 2362, 1590, 1508, 1490, 1244, 1061, 870, 754, 694	1. 75-2.05(4H, m), 2.23(1H, m), 2.40-2.70(4H, m), 2.98(1H, m), 3.33(1H, m), 4.79(1H, dd), 6.90-7.50(14H, m)	C ₂₁ H ₂₅ ClNO ₃ (塩酸塩) C H N 計算値 73.25 6.88 3.42 実測値 72.99 6.76 3.41
78		無色結晶 (塩酸塩) 215-216°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3220, 2949, 2639, 1590, 1509, 1490, 1243, 1074, 1016, 872, 819, 758	1. 72-2.00(4H, m), 2.20(1H, m), 2.39-2.64(4H, m), 2.95(1H, m), 3.28(1H, m), 4.75(1H, dd), 6.98(2H, d), 7.02(2H, d), 7.11(1H, t), 7.21(2H, d), 7.35(6H, m)	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ NO ₃ (塩酸塩) C H N 計算値 67.57 6.12 3.15 実測値 67.53 6.16 3.14
79		無色結晶 (塩酸塩) 134-135°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3064, 1599, 1504, 1438, 1218, 1155, 962, 813, 761, 702	1. 70-2.00(4H, m), 2.19(1H, m), 2.42-2.61(4H, m), 2.95(1H, m), 3.32(1H, m), 3.95(2H, s), 4.78(1H, dd), 7.14(2H, t), 7.16-7.52(11H, m)	C ₂₁ H ₂₃ ClFNO ₃ (塩酸塩) C H N 計算値 73.31 6.86 3.29 実測値 72.61 6.73 3.21
80		無色結晶 (塩酸塩) 151-152°C (メタノール /エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3268, 2657, 1590, 1509, 1490, 1246, 1171, 1050, 755, 693	1. 65-1.95(4H, m), 2.14(1H, m), 2.43(1H, m), 2.45-2.70(3H, m), 2.98(1H, m), 3.14(1H, m), 4.01(2H, m), 4.12(1H, m), 6.92-6.99 (5H, m), 7.01(2H, d), 7.08(1H, t), 7.18(2H, d), 7.25-7.40(4H, m)	C ₂₁ H ₂₅ ClNO ₃ (塩酸塩) C H N 計算値 70.98 6.87 3.18 実測値 70.90 6.82 3.20

10

20

30

40

化合物 番号	化 学 構 造	性 状 m.p. (再結晶溶媒)	IR	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元 素 分 析
81		無色結晶 (塩酸塩) 160-161°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (塩酸塩) 3306, 2930, 2646, 1599, 1508, 1250, 1222, 812, 762, 694	1.70-2.00(4H, m), 2.16(1H, m), 2.40-2.76(4H, m), 3.01(1H, m), 3.15(1H, m), 3.95(1H, s), 4.03(2H, m), 4.13(1H, m), 6.90-7.40(13H, m)	C ₂₁ H ₁₉ ClFNO ₂ (塩酸塩) C H N 計算値 71.12 6.85 3.07 実測値 71.02 6.78 3.16
82		無色結晶 (2塩酸塩) 130-131°C (メタノール / エーテル)	(KBr) (2塩酸塩) 2905, 2368, 1703, 1600, 1508, 1448, 1278, 1232, 968, 758, 688	2.79(4H, t), 3.26(4H, t), 3.89(4H, s), 6.88(2H, d), 6.97(2H, t), 7.10(2H, d), 7.15(2H, t), 7.49(2H, t), 7.60(1H, t), 8.05(2H, d)	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ FN ₂ O (塩酸塩) C H N 計算値 65.08 5.90 6.07 実測値 65.72 5.95 6.10

上記の合成化合物の抗ベラトリジン作用、T型Ca²⁺チャネル阻害作用、抗痙攣作用、ドパミンD₂受容体遮断作用及びLD₅₀を以下の方法で評価した。結果をそれぞれ表-2、表-3、表-4、表-5及び表-6に示した。

ベラトリジン誘発ナトリウムチャネル活性化阻害作用

Aiuchiらの方法 [T. Aiuchiら: Biochim. Biophys. Acta, 771, 228 (1984)] に準じ、Wistar系ラット (雄、10~12週齢) 大脳皮質より作製したシナプトゾームの膜電位を膜感受性蛍光色素、ローダミン6Gを用いて測定し、ベラトリジン誘発脱分極応答に対する化合物の抑制効果を評価した。結果を表-2に示す。

10

20

30

40

表 - 2

化合物番号	抗ベラトリジン作用（阻害率％） （化合物 0.1 μ M）
1 8	1 6
1 9	2 6. 1
2 1	2 0. 3
2 6	3 6. 5
2 8	3 8
2 9	9. 9
3 2	3 3. 3
4 1	2 0. 8
4 6	1 1. 7
4 7	2 2. 9
4 8	2 0. 5
4 9	1 7. 3
5 6	1 8. 4
5 7	2 5
5 8	3 3. 9
6 2	2 3. 9
6 3	3 1. 1
6 4	3 4. 5
6 5	3 8. 7
6 6	1 9. 6
6 7	1 5
6 8	3 8. 9
6 9	1 1. 2
7 3	1 6. 1
7 4	1 4. 6
7 5	5 5. 2
7 7	3 1. 1
7 8	4 4. 4
7 9	3 7. 1
8 0	4 9. 7
8 1	2 4. 1
8 2	1 6. 9

T型カルシウムチャネル阻害作用

Takahashiらの方法 [K. Takahashiら: J. Pharmacol. Exp. Ther., 256, 169 (1991)] に準じ、Wistar系ラット（雌雄、1週齢）より海馬CA1錐体細胞を急性単離し、ホールセル変法によるパッチクランプ法を用いて膜電位固定下のT型カルシウム電流を記録した。化合物の効果は、コンセント

10

20

30

40

50

レーショクランプ法を用いて適用1分後のピーク電流の抑制率から評価した。結果を表-3に示す。

表 - 3

化合物番号	T型Ca ²⁺ チャネル阻害作用 IC ₅₀ (μM)
21	0.8
26	2.8
32	0.6
47	2.7
50	4.2
73	4.6
75	1.4
79	3.1
80	1.9

聴原性痙攣抑制作用

Sarroらの方法 [G. B. De Sarroら: Br. J. Pharmacol., 93, 247 (1988)] に準じて化合物の聴原性痙攣抑制作用を評価した。即ち、DBA/2N系マウス (雄、3週齢) に10% 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに溶解した化合物を腹腔内投与し、20分後、超音波洗浄器を用いて90dB以上の音刺激を1分間与えた際に生じるwild running (WR)、間代性痙攣 (clonus)、強直性痙攣 (tonus)、呼吸停止 (RA) を観察した。痙攣抑制作用は、0=no response、1=WR、2=clonus、3=tonus、4=RAとして求めた痙攣スコアの平均値の抑制率から評価した。結果を表-4に示す。

10

20

30

表 - 4

化合物番号	抗癌作用 (抑制率 %) (化合物 10 mg/kg, i.p.)
1 8	2 7 . 9
1 9	5 3 . 6
2 1	7 7 . 3
2 2	8 5 . 7
2 4	4 9 . 1
2 5	7 2
2 6	7 8
2 7	3 4
2 8	5 6 . 9
2 9	6 6 . 2
3 1	4 8
3 2	9 4
3 4	3 4
4 1	4 2 . 7
4 2	6 0
4 6	2 7 . 9
4 7	6 4 . 1
4 8	5 3 . 6
4 9	6 0
5 0	7 2
5 1	7 1 . 4
5 2	2 0
5 5	6 2
5 6	5 0

10

20

30

40

表 - 4 (続 き)

化合物番号	抗痙攣作用 (抑制率 %) (化合物 10 mg/kg, i. p.)
5 8	6 6
6 2	4 4
6 3	7 6
6 4	9 4
6 5	7 2
6 6	3 9 . 2
6 7	3 7
6 9	6 4 . 7
7 0	7 3 . 9
7 1	3 2
7 3	5 2 . 2
7 4	4 4 . 4
7 5	9 9
7 7	8 5 . 7
7 8	6 6
7 9	7 9 . 8
8 0	6 6 . 3
8 1	6 1
8 2	7 1 . 9

ドパミンD₂受容体遮断作用

Wister系雄性ラット (6 週 齢) の線条体より調製した膜画分 5 7 μ l を化合物及び 1 . 0 nM [³ H] ラクロプライドと共に緩衝液中、 2 5 ° C で 1 時間インキュベーションした。GF/C グラスフィルター (0 . 1 % ポリエチレンイミン処理) を用いて B / F 分離を行い、ベータプレートより放射活性を測定し、化合物の効果を評価した。結果は表 - 5 に示す。

10

20

30

40

表 - 5

化合物番号	ドパミンD ₂ 受容体遮断作用 IC ₅₀ (nM)
2 1	2 6 8 0
2 6	3 3 7 0
3 2	3 3 8 0
4 7	3 9 6 0
4 9	9 8 7
フルナリジン (Flunarizine)	2 2 8

10

急性毒性試験

ddY系マウス（雄、6週齢）に薬物を静脈内投与し、投与後24時間までの死亡率から常法により急性毒性の50%致死量LD₅₀を算出した。結果を表-6に示す。

表 - 6

20

化合物番号	LD ₅₀ (mg/kg, i.v.)
2 1	4 0 . 9
2 6	3 2 . 9
3 2	3 2 . 9
4 7	4 3 . 2

30

以上説明した通り、本発明によれば、細胞障害性のCa²⁺過剰負荷の強力な抑制作用を有し、副作用のない虚血性疾患に基づく症状並びに痙攣、癲癇、及び偏頭痛由来の症状の改善、治療薬を提供することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)		A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)		A 6 1 P 25/06	
C 0 7 D 211/52 (2006.01)		C 0 7 D 211/52	
C 0 7 D 211/18 (2006.01)		C 0 7 D 211/18	
C 0 7 D 211/22 (2006.01)		C 0 7 D 211/22	
C 0 7 D 211/28 (2006.01)		C 0 7 D 211/28	
C 0 7 D 211/32 (2006.01)		C 0 7 D 211/32	
C 0 7 D 211/70 (2006.01)		C 0 7 D 211/70	
C 0 7 D 295/02 (2006.01)		C 0 7 D 295/02	A
C 0 7 D 295/06 (2006.01)		C 0 7 D 295/06	A
C 0 7 D 295/08 (2006.01)		C 0 7 D 295/08	A
C 0 7 D 295/10 (2006.01)		C 0 7 D 295/10	A
C 0 7 D 405/06 (2006.01)		C 0 7 D 405/06	

- (72)発明者 福永 敦子
神奈川県横浜市港北区小机町 2 0 1－6－3 0 4
- (72)発明者 立岡 敏雄
兵庫県西宮市上甲東園 2－1 8－2 7
- (72)発明者 田村 滋規
大阪府茨木市下中条町 3－5－3 0 2
- (72)発明者 猪俣 則夫
大阪府箕面市桜井 3－5－8

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 特開昭 5 3－0 9 5 9 6 3 (J P, A)
特表平 0 3－5 0 5 4 5 6 (J P, A)
特開平 0 2－2 2 5 4 6 4 (J P, A)
国際公開第 9 3／0 1 1 1 0 7 (W O, A 1)
国際公開第 9 3／0 2 2 3 0 2 (W O, A 1)
特開平 0 2－2 1 8 6 5 1 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/445
A61K 31/4525
A61K 31/495
A61P 9/10
A61P 25/06
A61P 25/08
A61P 43/00
C07D211/18
C07D211/22
C07D211/28
C07D211/32
C07D211/52
C07D211/70
C07D295/02

C07D295/06

C07D295/08

C07D295/10

C07D405/06

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)