

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4667366号
(P4667366)

(45) 発行日 平成23年4月13日(2011.4.13)

(24) 登録日 平成23年1月21日(2011.1.21)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 211/20	(2006.01)	C07D 211/20	CSP
A61K 31/451	(2006.01)	A61K 31/451	
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 25/00	
A61P 25/22	(2006.01)	A61P 25/22	
A61P 25/24	(2006.01)	A61P 25/24	

請求項の数 12 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-504349 (P2006-504349)	(73) 特許権者	591143065
(86) (22) 出願日	平成16年4月2日(2004.4.2)		ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベ ット
(65) 公表番号	特表2006-522030 (P2006-522030A)		デンマーク国、2500 バルビーコペ ンハーゲン、otteイリアベエイ、9
(43) 公表日	平成18年9月28日(2006.9.28)	(74) 代理人	100069556
(86) 国際出願番号	PCT/DK2004/000244		弁理士 江崎 光史
(87) 国際公開番号	W02004/087156	(74) 代理人	100092244
(87) 国際公開日	平成16年10月14日(2004.10.14)		弁理士 三原 恒男
審査請求日	平成19年3月9日(2007.3.9)	(74) 代理人	100111486
(31) 優先権主張番号	PA200300520		弁理士 鍛冶澤 實
(32) 優先日	平成15年4月4日(2003.4.4)	(72) 発明者	ピュシュル・アスク
(33) 優先権主張国	デンマーク(DK)		デンマーク王国、フレデリクスベアウ、ア クセル・メラース・ヘーヴェ、2、4テホ
(31) 優先権主張番号	60/460,528		
(32) 優先日	平成15年4月4日(2003.4.4)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

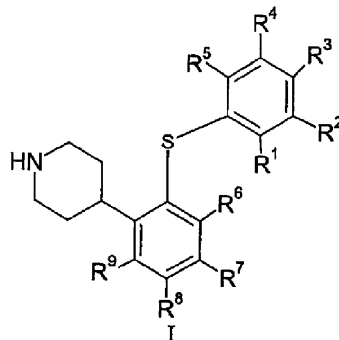
(54) 【発明の名称】 セロトニン再取り込み阻害剤としての4-(2-フェニルスルファニルフェニル)-ピペリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の一般式I、

【化1】



で表される化合物またはその塩であって、

式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵は、水素、ハロゲン、C₁₋₆-アルキルおよびC₁₋₆-アルキルオキシから独立して選択され；R⁶、R⁷、R⁸、R⁹は、水素、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルキルオキシおよびハロ-C₁₋₆-アルキルから独立して選択され；ただし、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹のうちの少なくとも1つは水素とは異なることを条件とし；またR³がメチルの場合には、R¹、R²、R⁴、R

⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹のうち少なくとも1つは水素とは異なることも条件とする、
上記化合物またはその塩。

【請求項2】

R¹が水素、C₁₋₆-アルキルまたはハロゲンから選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R²が水素、C₁₋₆-アルコキシ、ハロゲンまたはC₁₋₆-アルキルから選択される、請求項1~2のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項4】

R³が水素、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシまたはハロゲンから選択される、請求項1~3のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項5】

R⁴が水素、C₁₋₆-アルコキシ、ハロゲンまたはC₁₋₆-アルキルから選択される、請求項1~4のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項6】

R⁵が水素、C₁₋₆-アルキルまたはハロゲンから選択される、請求項1~5のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項7】

R⁶が水素またはハロゲンから選択される、請求項1~6のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項8】

R⁷が水素またはハロゲンから選択される、請求項1~7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項9】

R⁸が水素、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、ハロ-C₁₋₆-アルキルまたはハロゲンから選択される、請求項1~8のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項10】

R⁹が水素またはハロゲンから選択される、請求項1~9のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項11】

式Iで表される化合物が、1個または複数のフェニル環においてR¹~R⁹のうちいずれか1つから選択されて、水素とは異なる1~4個の置換基を有し、そしてその残りの置換基は水素である、請求項1~10のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項12】

上記化合物が、以下：

4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペリジン

4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン

4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペリジン

4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン

4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン

4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン

4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン

4-[2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン

10

20

30

40

50

ル] - ピペリジン

4 - [2 - (4 - メトキシ - フェニルスルファニル) - 5 - メチル - フェニル] - ピペリジン

4 - [2 - (4 - クロロ - フェニルスルファニル) - フェニル - ピペリジン

4 - [2 - (4 - メトキシ - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロ - フェニル] - ピペリジン

4 - [2 - (4 - クロロ - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロ - フェニル] - ピペリジン

、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項1記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、セロトニン再取り込み阻害剤であり、例えばうつ病および不安の治療に有効な新規化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下SSRIsと呼ぶ）は、うつ病、特定の形態の不安および対人恐怖症の治療における第一選択の治療になっており、なぜならこれらは効果的で、良く許容され、そして古典的な三環系抗うつ剤と比較して良好かつ安全なプロファイルを有するからである。

20

【0003】

しかし、うつ病の臨床研究においては、SSRIsに対する非応答が30%に至るほどの相当な数であることが示されている。しばしば軽視されてしまう抗うつ治療におけるもう1つの要素はコンプライアンス（compliance）であり、これは薬物治療を続けるための患者の動機付けに相当大きな影響を有する。

【0004】

まず第一に、SSRIsの治療効果における遅延がある。時折、治療の第一週の間でも症状が悪化することさえある。第二に、全てのSSRIsに共通の副作用として性機能障害がある。これらの問題に対処せずに、うつ病および不安障害の薬物治療における本当の進展は生じ得ない。

30

【0005】

非応答に対処するために、精神科医は時々増強戦略を用いる。抗うつ治療の増強は、炭酸リチウムまたはトリヨードチロニンのような気分安定薬の同時投与を通して、または電気ショックの使用により達成される。

【0006】

セロトニン再取り込みを阻害する化合物および5-HT_{1A}受容体アンタゴニストの併用投与の効果については、いくつかの研究において評価されている（非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3）。これらの研究において、5-HT_{1A}受容体アンタゴニストが、セロトニン再取り込み阻害剤によって誘導される5-HT 神経伝達の初期の抑制を取り除き、従って、5-HT伝達の迅速な増加および治療的作用の急速な発現を生じさせることが見出された。

40

【0007】

うつ病の治療のために、5-HT_{1A}アンタゴニストおよびセロトニン再取り込み阻害剤を併用して使用することを含む特許出願がいくつか出願されている（例えば特許文献1および特許文献2参照）。

【0008】

終末5-HTを増加させるためのもう1つの方法は、5-HT_{1B}自己受容体の遮断を通してのものである。ラットにおける微小透析実験はまさに、シタロプラムによる海馬5-HTの増加が、実験的な5-HT_{1B}受容体アンタゴニストであるGMC 2-29により増強されることを示している。

【0009】

50

SSRIおよび5-HT_{1B} アンタゴニストまたはパーシャルアゴニストの併用を含む種々の特許出願もまた出願されている（特許文献3、特許文献4、特許文献5および特許文献6）。

【0010】

微小透析実験において測定されるように（特許文献7）、セロトニン再取り込み阻害剤と、5-HT_{2C} アンタゴニストまたは逆のアゴニスト効果を有する化合物（5-HT_{2C}受容体において負の有効性を有する化合物）との併用により、終末領域における5-HTのレベルが大幅に増加することがすでにわかっている。このことは、臨床における抗うつ効果の短期での発現およびセロトニン再取り込み阻害剤（SRI）の治療効果の増大または増強を意味する。

【特許文献1】欧州特許（EP- A2）第687472号明細書。

10

【特許文献2】欧州特許（EP- A2）第714663号明細書。

【特許文献3】特許出願公開（WO）第97/28141号明細書。

【特許文献4】特許出願公開（WO）第96/03400号明細書。

【特許文献5】欧州特許（EP- A）第701819号明細書。

【特許文献6】特許出願公開（WO）第99/13877号明細書。

【特許文献7】特許出願公開（WO）第01/41701号明細書。

【非特許文献1】Innis et al. Eur. J. Pharmacol. 1987, 143, 1095-204

【非特許文献2】Gartside Br. J. Pharmacol. 1995, 115, 1064-1070

【非特許文献3】Blier et al. Trends in Pharmacol. Science 1994, 15, 220

【発明の開示】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、うつ病、全般性不安障害、社会不安障害、心的外傷後ストレス精神障害、強迫性障害、パニック障害、パニック発作、特定恐怖症、対人恐怖症および広場恐怖症を含む不安障害のような情動障害の治療のための、セロトニン再取り込み阻害剤である化合物を提供する。一部の前記化合物はまたセロトニン再取り込み阻害と5-HT_{2C}受容体調節とを組み合わせた効果を有し、これは、国際公開第01/41701号によると抗うつ薬活性のより早い発現を伴うであろう。

【課題を解決するための手段】

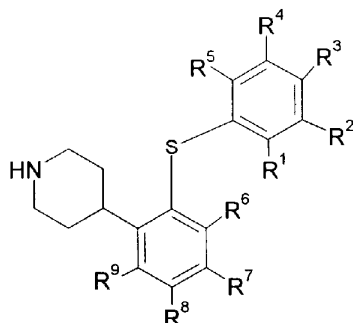
【0012】

30

本発明は、以下の一般式I、

【0013】

【化1】



40

【0014】

で表される化合物であって、式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹が以下のように定義される上記化合物を提供する。

【0015】

本発明は、薬剤として使用するための上記化合物を提供する。

【0016】

本発明は、上記化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、および少なくとも一つの薬学的に許容される担体（carrier）または希釈剤（diluent）からなる医薬調合物を提

50

供する。

【0017】

本発明は、うつ病、全般性不安障害、社会不安障害、心的外傷後ストレス精神障害、強迫性障害、パニック障害、パニック発作、特定恐怖症、対人恐怖症および広場恐怖症を含む不安障害のような情動障害を治療するための薬剤を製造するために、上記化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を使用する方法を提供する。

【0018】

本発明は、治療的に有効な量の上記化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩を投与することからなる、生きているヒトを含む動物体における、うつ病、全般性不安障害、社会不安障害、心的外傷後ストレス精神障害、強迫性障害、パニック障害、パニック発作、特定恐怖症、対人恐怖症および広場恐怖症を含む不安障害のような情動障害を治療するための方法を提供する。

10

(置換基の定義)

ハロゲンはフルオロ (fluoro)、クロロ (chloro)、ブロモ (bromo) またはヨード (iodo) を意味する。

【0019】

C₁₋₆-アルキル (アルケニル/アルキニル) という表現は、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニルまたはC₂₋₆-アルキニル基を意味する。

【0020】

C₁₋₆ アルキルという語句は、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、2-メチル-2-プロピルおよび2-メチル-1-プロピルを含むがそれらに限定されない、1から6個までの炭素原子を有する分岐または非分岐アルキル基を示す。

20

【0021】

同様に、C₂₋₆ アルケニルおよびC₂₋₆ アルキニルはそれぞれ、エテニル、プロベニル、ブテニル、エチニル、プロピニルおよびブチニルを含むがそれらに限定されない、1つの二重結合および1つの三重結合をそれぞれ含む、2から6個までの炭素原子を有する基を表す。

【0022】

C₁₋₆-アルキル (アルケニル/アルキニル) オキシ、C₁₋₆ アルキル (アルケニル/アルキニル) スルファニル、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル (アルケニル/アルキニル)、ハロ-C₁₋₆-アルキル (アルケニル/アルキニル)、シアノ-C₁₋₆-アルキル (アルケニル/アルキニル)、NR^zR^w-C₁₋₆-アルキル (アルケニル/アルキニル)、C₁₋₆-アルキル (アルケニル/アルキニル) オキシ-C₁₋₆-アルキル (アルケニル/アルキニル) およびハロ-C₁₋₆-アルキル (アルケニル/アルキニル) オキシという語句は、C₁₋₆-アルキル (アルケニル/アルキニル) が上記のように定義される上記基を表す。ハロはハロゲンを意味する。

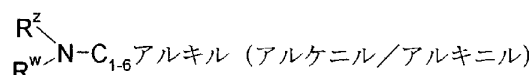
30

【0023】

NR^zR^w-C₁₋₆-アルキル (アルケニル/アルキニル) は、以下の式、

【0024】

【化2】



40

【0025】

で表される基を示す。

【0026】

C₃₋₈ シクロアルキルという語句は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を含むがそれらに限定されない、3から8個までのC-原子を有する単環式または二環式の炭素環を表す。

【0027】

C₃₋₈ シクロアルケニルという語句は、3から8個までのC-原子を有し、1つの二重結合を含む、単環式または二環式の炭素環を表す。

50

【0028】

C₃₋₈-シクロアルキル(シクロアルケニル)-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)という語句における、C₃₋₈-シクロアルキル(シクロアルケニル)およびC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)は、上記のように定義される。

【0029】

本明細書において使用される、場合により、N、OまたはSのようなヘテロ原子を1つ以上含む3-7員環は、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-アゼピニル(1-azepinyl)、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピロリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリルまたはピラゾリルのような環系を示し、これら全ては、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)から選択される基によってさらに置換されていてもよい。

(本発明の詳細な説明)

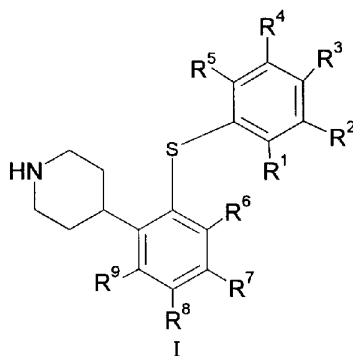
本発明は、セロトニン再取り込み阻害剤であって、例えばうつ病および不安の治療に有効な、4-(2-フェニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン誘導体に関する。

【0030】

従って本発明は、以下の一般式I

【0031】

【化3】



【0032】

で表される化合物またはその塩であって、

式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、ハロ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、ハロ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシまたはR^x および R^yが、水素、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、シアノ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₃₋₈-シクロアルキル(シクロアルケニル)、C₃₋₈-シクロアルキル(シクロアルケニル)-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)から独立して選択されるNR^xR^y、または R^z および R^wが、水素、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₃₋₈-シクロアルキル(シクロアルケニル)、またはC₃₋₈-シクロアルキル(シクロアルケニル)-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)から独立して選択されるNR^zR^w-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)から独立して選択されるか；または、R^x および R^yは、それらが結合する窒素と一緒に、場合により1つ以上のヘテロ原子を含む3-7員環を形成し；

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹は、水素、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、ハロ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、ハロ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、またはR^x および R^yが、水素、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、シアノ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₃₋₈-シクロアルキル(シクロアル

ケニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)から独立して選択される NR^xR^y 、または R^z および R^w が水素、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)から独立して選択される NR^zR^w - C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)から独立して選択されるか；または、 R^x および R^y は、それらが結合する窒素と一緒に、場合により1つ以上のヘテロ原子を含む3-7員環を形成し；ただし、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 のうちの少なくとも1つは水素とは異なることを条件として； R^3 がメチルの場合には、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 のうちの少なくとも1つは水素とは異なることも条件とする、

上記化合物またはその塩に関する。

【0033】

式Iの1つの実施態様において、 R^1 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、または R^x および R^y が水素、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、シアノ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)から独立して選択される NR^xR^y 、または R^z および R^w が水素、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)または C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)から独立して選択される NR^zR^w - C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)から選択され、ただし、 R^x および R^y の一方が NR^zR^w - C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)である場合には、他方は水素、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、シアノ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)または C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)から選択され；または R^x および R^y はそれらが結合する窒素とともに、場合により1つ以上のヘテロ原子を含む3-7員環を形成することを条件とする。式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^1 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)から選択される。さらなる実施態様において、 R^1 は、 R^x および R^y が水素、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、シアノ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、例えば、水素、シアノメチル、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)から独立して選択される NR^xR^y である。さらなる実施態様において、 R^1 は NR^xR^y であって、 R^x は、 R^z および R^w が水素、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)または C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)から独立して選択される NR^zR^w - C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)であり、そして

R^y は、水素、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、シアノ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)または C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)から選択される。さらなる実施態様において、 R^1 は、 R^x および R^y がそれらが結合する窒素と一緒に、場合により1つ以上のヘテロ原子を含む3-7員環を形成する、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-アゼピニル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピロリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリルまたはピラゾリルのような NR^xR^y であって、場合により C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)から1つ以上選択され、例えば、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルオキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルから1つまたは2つ選択

10

20

30

40

50

され、特にヒドロキシ、メトキシ-メチル、メチルから1つまたは2つ選択される置換基で置換される。典型的には、 R^1 は水素；ハロゲン；シアノ； C_{1-6} -アルキル； C_{1-6} -アルキルオキシ； C_{1-6} -アルキルスルファニル；ハロ- C_{1-6} -アルキル； R^x および R^y が水素、 C_{1-6} -アルキル、シアノメチルから独立して選択される NR^xR^y ； R^y が水素または C_{1-6} -アルキルから選択され、 R^x が NR^zR^w - C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）であり、 R^z および R^w が水素または C_{1-6} -アルキルから独立して選択される NR^xR^y ；場合により、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルオキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルから選択される1つまたは2つ、特にヒドロキシ、メトキシ-メチル、メチルから選択される1つまたは2つの置換基により置換される1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-アゼピニル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピロリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリルまたはピラゾリルから選択される。さらに本発明を限定することなく例証すると、 R^1 の1つの実施態様は水素であり； R^1 のもう1つの実施態様はメチルのような C_{1-6} -アルキルであり； R^1 のさらにもう1つの実施態様はフルオロまたはクロロのようなハロゲンである。

【0034】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^2 は水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）オキシ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から選択される。典型的には R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルオキシ、 C_{1-6} -アルキルスルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される。さらに本発明を限定することなく例証すると、 R^2 の1つの実施態様は水素であり； R^2 のもう1つの実施態様は、メトキシのような C_{1-6} -アルコキシであり； R^2 のもう1つの実施態様は、フルオロまたはクロロのようなハロゲンであり； R^2 のもう1つの実施態様は、メチルのような C_{1-6} -アルキルである。

【0035】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^3 は水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）オキシ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から選択される。典型的には R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルオキシ、 C_{1-6} -アルキルスルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される。さらに本発明を限定することなく例証すると、 R^3 の1つの実施態様は水素であり； R^3 のもう1つの実施態様は、メチルのような C_{1-6} -アルキルであり； R^3 のさらなる実施態様は、メトキシのような C_{1-6} -アルコキシであり； R^3 のさらなる実施態様は、プロモ、クロロまたはフルオロのようなハロゲンであり； R^3 のさらなる実施態様は、 CF_3 のようなハロ- C_{1-6} -アルキルであり； R^3 のさらなる実施態様は、ヒドロキシ-メチルのようなヒドロキシ- C_{1-6} -アルキルであり； R^3 のさらなる実施態様は、メチルアミノのような R^x が水素であり R^y が C_{1-6} -アルキルである NR^xR^y であり； R^3 のさらなる実施態様は、エテニルのような C_{2-6} -アルケニルである。

【0036】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^4 は水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）オキシ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から選択される。典型的には R^4 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルオキシ、 C_{1-6} -アルキルスルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される。さらに本発明を限定することなく例証すると、 R^4 の1つの実施態様は水素であり； R^4 のもう1つの実施態様はメトキシのような C_{1-6} -アルコキシであり； R^4 のさらなる実施態様はフルオロまたはクロロのようなハロゲンであり； R^4 のさらなる実施態様はメチルのような C_{1-6} -アルキルである。

【0037】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^5 は水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキ

10

20

30

40

50

ル (アルケニル/アルキニル)、 C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル) オキシ、 C_{1-6} -
 アルキル (アルケニル/アルキニル) スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル (アルケニル/
 アルキニル) または R^X および R^Y が水素、 C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル)、シアノ
 - C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル (シクロアルケニル)
 、 C_{3-8} -シクロアルキル (シクロアルケニル) - C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル)
 から独立して選択される $NR^X R^Y$ 、または R^Z および R^W が水素、 C_{1-6} -アルキル (アルケニル/
 アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル (シクロアルケニル) または C_{3-8} -シクロアルキル
 (シクロアルケニル) - C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル) から独立して選択され
 る $NR^Z R^W$ - C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル) から選択され、ただし、 R^X および R^Y の
 一方が $NR^Z R^W$ - C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル) である場合には、他方が水素、 C_{1-6} -
 アルキル (アルケニル/アルキニル)、シアノ- C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル (シクロアルケニル) または C_{3-8} -シクロアルキル (シクロ
 アルケニル) - C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル) から選択され; または R^X および
 R^Y はそれらが結合する窒素と一緒に、場合により1つ以上のヘテロ原子を含む3-7員環を形
 成することを条件とする。式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^5 は水素、ハロゲ
 ン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル)、 C_{1-6} -アルキル (アルケニル/
 アルキニル) オキシ、 C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル) スルファニル、ハロ- C_{1-6} -
 アルキル (アルケニル/アルキニル) から選択される。さらなる実施態様において、 R^5 は
 、 R^X および R^Y が水素、 C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル)、シアノ- C_{1-6} -アルキル
 (アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル (シクロアルケニル)、 C_{3-8} -シクロ
 アルキル (シクロアルケニル) - C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル)、例えば、水
 素、シアノメチル、 C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル) から独立して選択される、
 $NR^X R^Y$ である。さらなる実施態様において、 R^5 は $NR^X R^Y$ であって、 R^X は、 R^Z および R^W が水
 素、 C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル (シクロアルケニ
 ル) または C_{3-8} -シクロアルキル (シクロアルケニル) - C_{1-6} -アルキル (アルケニル/
 アルキニル) から独立して選択される $NR^Z R^W$ - C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル) であ
 り、 R^Y は水素、 C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル)、シアノ- C_{1-6} -アルキル (アル
 ケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル (シクロアルケニル) または C_{3-8} -シクロ
 アルキル (シクロアルケニル) - C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル) から選択される
 。さらなる実施態様において、 R^5 は $NR^X R^Y$ であって、 R^X および R^Y はそれらが結合する窒素
 と一緒に、場合により1つ以上のヘテロ原子を含み、場合により C_{1-6} -アルキル (アルケニ
 ル/アルキニル)、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル)、
 C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル) オキシ- C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニ
 ル) から選択される1つまたは2つ、例えばヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6}
 -アルキルオキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルから選択される1つまたは2つ、特にヒド
 ロキシ、メトキシ-メチル、メチルから選択される1つまたは2つの置換基により置換され
 る1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-アゼピニル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニ
 ル、1-イミダゾリル、1-ピロリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリルまたはピラゾリル
 のような3-7員環を形成する。典型的には R^5 は水素; ハロゲン; シアノ; C_{1-6} -アルキル; C_{1-6}
 -アルキルオキシ; C_{1-6} -アルキルスルファニル; ハロ- C_{1-6} -アルキル; R^X および R^Y が
 水素、 C_{1-6} -アルキル、シアノメチルから独立して選択される $NR^X R^Y$; R^Y が水素または C_{1-6}
 -アルキルから選択され、 R^X が $NR^Z R^W$ - C_{1-6} -アルキル (アルケニル/アルキニル) であって
 、 R^Z および R^W が水素または C_{1-6} -アルキルから独立して選択される $NR^X R^Y$; 場合によりヒ
 ドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルオキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アル
 キルから選択される1つまたは2つ、特にヒドロキシ、メトキシ-メチル、メチルから選
 択される1つまたは2つの置換基により置換される1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-ア
 ゼピニル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピロリジニル、1-ア
 ゼチジニル、1-ピロリルまたはピラゾリルから選択される。さらに本発明を限定すること
 なく例証すると、 R^5 の1つの実施態様は水素であり; R^5 のもう1つの実施態様はメチル
 のような C_{1-6} -アルキルであり; R^5 のさらにもう1つの実施態様はクロロまたはフルオロのよう

10

20

30

40

50

なハロゲンである。

【0038】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^6 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から選択される。典型的には R^6 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される。さらに本発明を限定することなく例証すると、 R^6 の1つの実施態様は水素であり； R^6 のもう1つの実施態様はフルオロのようなハロゲンである。

【0039】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^7 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から選択される。典型的には R^7 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される。さらに本発明を限定することなく例証すると、 R^7 の1つの実施態様は水素であり； R^7 のもう1つの実施態様はフルオロのようなハロゲンである。

【0040】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^8 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、または R^x および R^y が水素、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、シアノ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から独立して選択される NR^xR^y 、または R^z および R^w が水素、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）または C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から独立して選択される NR^zR^w - C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から選択され、ただし、 R^x および R^y の一方が NR^zR^w - C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）である場合には、他方が水素、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、シアノ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）または C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から選択され；または R^x および R^y はそれらが結合する窒素と一緒に、場合により1つ以上のヘテロ原子を含む3-7員環を形成することを条件とする。式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^8 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から選択される。さらなる実施態様において、 R^8 は、 R^x および R^y が水素、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、シアノ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、例えば、水素、シアノメチル、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から独立して選択される NR^xR^y である。さらなる実施態様において、 R^8 は NR^xR^y であり、 R^x は NR^zR^w - C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）であって、 R^z および R^w は、水素、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）または C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から独立して選択され、 R^y は水素、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、シアノ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）または C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から選択される。さらなる実施態様において、 R^8 は、場合により、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）オキシ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から選択される1つまたは2つ、例えばヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルオキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルから選択される1つまたは2つ、特にヒドロキシ、メトキシ-メチル、メチルから選択される1つまたは2つの置換基で置換される1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-アゼピニル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピロリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリルまたはピラゾリルのような、 R^x および R^y がそれらが結合する窒素と一緒に、場合により

10

20

30

40

50

1つ以上のヘトロ原子を含む3-7員環を形成する $NR^X R^Y$ である。典型的には R^8 は、水素；ハロゲン；シアノ； C_{1-6} -アルキル； C_{1-6} -アルキルオキシ； C_{1-6} -アルキルスルファニル；ハロ- C_{1-6} -アルキル； R^X および R^Y が水素、 C_{1-6} -アルキル、シアノメチルから独立して選択される $NR^X R^Y$ ； R^Y が水素または C_{1-6} -アルキルから選択され、 R^X が $NR^Z R^W$ - C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）であって、 R^Z および R^W が水素または C_{1-6} -アルキルから独立して選択される $NR^X R^Y$ ；場合により、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルオキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルから選択される1つまたは2つ、特にヒドロキシ、メトキシ-メチル、メチルから選択される1つまたは2つの置換基で置換される1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-アゼピニル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、1-イミダゾリル、1-ピロリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリルまたはピラゾリルから選択される。さらに本発明を限定することなく例証すると、 R^8 の1つの実施態様は水素であり； R^8 のもう1つの実施態様はフルオロまたはプロモのようなハロゲンであり； R^8 のさらなる実施態様はメチルのような C_{1-6} -アルキルであり； R^8 のもう1つの実施態様はメトキシのような C_{1-6} -アルコキシであり； R^8 のさらなる実施態様は CF_3 のようなハロ- C_{1-6} -アルキルである。

10

【0041】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^9 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）から選択される。典型的には R^9 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される。さらに本発明を限定することなく例証すると、 R^9 の1つの実施態様は水素であり； R^9 のもう1つの実施態様はフルオロのようなハロゲンである。

20

【0042】

典型的には、式Iの化合物は1個または複数のフェニル環において、 $R^1 \sim R^9$ のうちいずれか1つから選択されて水素とは異なる少なくとも1つの置換基、例えば、1個または複数のフェニル環における $R^1 \sim R^9$ のうちから選択されて水素とは異なる1、2、3または4個の置換基を有し、そしてその残りの置換基は水素である。従って、さらなる実施態様においては、 $R^1 \sim R^9$ のうちいずれか1つから選択されて、水素とは異なる1つの置換基、例えば $R^1 \sim R^5$ から選択されるか、または $R^6 \sim R^9$ から選択される1つの置換基が、2つのフェニル環のいずれかに存在する。さらなる実施態様においては、例えば1つの置換基が $R^1 \sim R^5$ から選択され、他方が $R^6 \sim R^9$ から選択されるか、または両方の置換基が $R^1 \sim R^5$ から選択されるように、 $R^1 \sim R^9$ のうちから選択され水素とは異なる2つの置換基が2つのフェニル環のいずれかに存在する。さらなる実施態様においては、例えば2つの置換基が $R^1 \sim R^5$ から選択され、残りの1つが $R^6 \sim R^9$ から選択されるように、 $R^1 \sim R^9$ から選択されて水素とは異なる3つの置換基が、2つのフェニル環のいずれかに存在する。いずれの実施態様においても上述したようにその残りの置換基は水素である。さらに本発明を限定することなく例証するために、いくつかの典型的な実施態様を以下に概説する。

30

【0043】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、1つの置換基が存在し、それは水素を除いて上記で定義されるような R^2 である。式Iの化合物のさらなる実施態様において、1つの置換基が存在し、それは水素を除いて上記で定義されるような R^3 である。式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^3 および R^8 である2つの置換基が存在し、 R^3 および R^8 は水素を除いて上記のように定義される。式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^3 および R^6 である2つの置換基が存在し、 R^3 および R^6 は水素を除いて上記のように定義される。式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^3 および R^7 である2つの置換基が存在し、 R^3 および R^7 は水素を除いて上記のように定義される。式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^1 および R^3 である2つの置換基が存在し、 R^1 および R^3 は水素を除いて上記のように定義される。式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^2 および R^3 である2つの置換基が存在し、 R^2 および R^3 は水素を除いて上記のように定義される。式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^1 、 R^3 および R^8 である3つの置換基が存在し、 R^1 、 R^3 および R^8 は水素を除いて上記のように定義される。それぞれの態様において、上記のように残りの置換

40

50

基は水素である。

【 0 0 4 4 】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、上記化合物は、以下の化合物：

- 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペリジン
 ン
 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン 10
 4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-クロロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン 20
 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-3-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-ブromo-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-メチル-4-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(3-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン 30
 4-[2-(2-クロロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-クロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-3-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン 40
 4-[2-(3-クロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(3-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 ン
 4-[2-(2-メチル-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-メトキシ-2-メチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン 50

- 4-[2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(3-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-クロロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2,3-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン 10
- 4-[2-(2-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2-クロロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(3,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2-クロロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2,3-ジメチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン 20
- 4-[2-(3-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-メトキシ-2-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2-フルオロ-4-メチル-アミン-フェニルスルファニル)-5-フルオロフェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2-フルオロ-4-ピニル-フェニルスルファニル)-5-フルオロフェニル]-ピペリジン、
 またはその薬学的に許容される塩から選択される。これらの化合物のそれぞれは、特定の
 実施態様であると考えられ、個々の請求項に従属することができる。 30

【 0 0 4 5 】

上述のように、式Iの本発明化合物はセロトニン再取り込み阻害剤である。いくつかの試験化合物はまた、実施例の欄に記載されている試験において測定すると、5HT_{2C}受容体に対して良好な親和性、典型的には $K_i < 75$ nMを示しており、これらの化合物は本発明のさらなる態様であると考えられる。従って、さらなる態様において本発明は、R³がC₁₋₆アルコキシ（例えばメトキシ）、ハロゲン（例えばCl）またはハロ-C₁₋₆アルキル（例えばCF₃）から選択され、R¹、R²およびR⁴~R⁹が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R¹がハロゲン（例えばClまたはF）から選択され、R³がハロゲン（例えばF）から選択され、R²およびR⁴~R⁹が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R¹がハロゲン（例えばCl）から選択され、R⁷がハロゲン（例えばF）から選択され、R²~R⁶およびR⁸~R⁹が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R³がハロゲン（例えばF）から選択され、R⁷がハロゲン（例えばF）から選択され、R¹~R²、R⁴~R⁶およびR⁸~R⁹が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R¹がハロゲン（例えばF）から選択され、R⁹がハロゲン（例えばF）から選択され、R²~R⁸が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R²がハロゲン（例えばClまたはF）から選択され、R⁹がハロゲン（例えばF）から選択され、R¹およびR³~R⁸が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R³がC₁₋₆アルキル（例えばメチル）、C₁₋₆アルコキシ（例えばメトキシ）またはハロゲン（例え 40 50

ばClまたはF) から選択され、R⁹がハロゲン (例えばF) から選択され、R¹、R²およびR⁴ ~ R⁸が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R³がC₁₋₆ アルコキシ (例えばメトキシ)から選択され、R⁶がハロゲン (例えばF) から選択され、R¹、R²、R⁴、R⁵およびR⁷ ~ R⁹が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R³がC₁₋₆ アルコキシ (例えばメトキシ)またはハロゲン (例えばCl) から選択され、R⁷がハロゲン (例えばF) から選択され、R¹、R²、R⁴ ~ R⁶およびR⁸ ~ R⁹が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R³がC₁₋₆ アルキル (例えばメチル)、C₁₋₆ アルコキシ (例えばメトキシ) またはハロゲン (例えばFまたはCl) から選択され、R⁸がC₁₋₆ アルキル (例えばメチル)、C₁₋₆ アルコキシ (例えばメトキシ) またはハロゲン (例えばF)から選択され、R¹、R²、R⁴ ~ R⁷およびR⁹が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R¹がC₁₋₆ アルキル (例えばメチル) から選択され、R³がC₁₋₆ アルキル (例えばメチル) から選択され、R⁶がハロゲン (例えばF) から選択され、R²、R⁴ ~ R⁵およびR⁷ ~ R⁹が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R¹がC₁₋₆ アルキル (例えばメチル) またはハロゲン (例えば F) から選択され、R³がC₁₋₆ アルコキシ (例えばメトキシ) またはハロゲン (例えば F、BrまたはCl)から選択され、R⁸がC₁₋₆ アルキル (例えばメチル) またはハロゲン (例えばF) から選択され、R²、R⁴ ~ R⁷およびR⁹が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R¹がC₁₋₆ アルキル (例えばメチル) またはハロゲン (例えばFまたはCl) から選択され、R³がC₁₋₆ アルキル (例えばメチル)、C₁₋₆ アルコキシ (例えばメトキシ) またはハロゲン (例えばFまたはCl) から選択され、R⁹がハロゲン (例えばF) から選択され、R²、R⁴ ~ R⁸が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R¹がハロゲン (例えばF) から選択され、R²がハロゲン (例えばCl) から選択され、R⁹がハロゲン (例えばF) から選択され、R³、R⁴ ~ R⁸が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。またさらなる態様において、本発明は、R²がC₁₋₆ アルコキシ (例えばメトキシ) またはハロゲン (例えばF) から選択され、R³がハロゲン (例えばF) またはC₁₋₆ アルキル (例えばメチル) から選択され、R⁹がハロゲン (例えばF) から選択され、R¹およびR⁴ ~ R⁸が全て水素である、式Iの化合物またはその塩に関する。セロトニン再取り込み阻害剤であり、5HT_{2C}受容体に対して良好な親和性を示す、好ましい化合物は、以下：

- 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-3-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-3-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(4-プロモ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン
- 4-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン

10

20

30

40

50

- 4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-メトキシ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-メトキシ-2-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(3-クロロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(3-フルオロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-フルオロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン 10
 4-[2-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジン 20
 4-[2-(2-クロロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン
 4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン,
 から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0046】

本発明はまた、本発明化合物の塩、典型的には薬学的に許容される塩を含む。上記塩は、薬学的に許容される酸付加塩、薬学的に許容される金属塩、アンモニウムおよびアルキルアンモニウム塩を含む。酸付加塩は、有機酸と同様に無機酸の塩を含む。

【0047】

適当な無機酸の代表的な例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸およびそれらと同等のものが含まれる。 30

【0048】

適当な有機酸の代表的な例としては、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、桂皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、イタコン酸、乳酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルピン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモン酸、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、8-ハロテオフィリン酸、例えば8-プロモテオフィリン酸と同様に、テオフィリン酢酸およびそれらと同等のものが含まれる。 40

【0049】

金属塩の例としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム塩およびそれらと同等のものが含まれる。

【0050】

アンモニウムおよびアルキルアンモニウム塩の例としては、アンモニウム、メチル-、ジメチル-、トリメチル-、エチル-、ヒドロキシエチル-、ジエチル-、n-ブチル-、sec-ブチル-、tert-ブチル-、テトラメチルアンモニウム塩およびそれらと同等のものが含まれる。

【0051】

さらに本発明の化合物は、水、エタノールおよびそれらと同等のもののような薬学的に 50

許容される溶剤に対して、溶媒和した形態と同様に非溶媒和した形態としても存在することができる。本発明の目的においては、溶媒和形態は概して非溶媒和形態と等価であると考えられる。

【0052】

本発明の化合物は1つ以上の不斉中心を有することができ、分離され純粋なまたは部分的に精製された異性体およびラセミ体混合物を含むそれらの混合物のような、いずれの光学異性体（例えばエナンチオマーまたはジアステレオマー）も本発明の範囲に含まれる。

【0053】

ラセミ体は、公知の方法、例えば光学活性な酸を用いたそのジアステレオマー塩の分離により、および塩基での処理による光学活性アミン化合物の遊離により光学対掌体に分割することができる。ラセミ体を光学対掌体に分割するもう1つの方法は、光学活性マトリックスを用いたクロマトグラフィーに基づいたものである。本発明のラセミ化合物は、例えば、d- またはl-（酒石酸、マンデル酸またはカンファースルホン酸）塩の分別晶出（fractional crystallization）により、それらの光学対掌体に分割することができる。本発明の化合物は、ジアステレオマー誘導体の形成によっても分割することができる。

【0054】

加えてさらに、当業者に公知である光学異性体の分割のための方法を使用することができる。上記方法は、「Collet and Wilen in the textbook Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley and Sons, New York (1981)」において議論されているものを含む。

【0055】

光学活性化合物は、光学活性な出発物質から、または立体選択的合成により製造することができる。

【0056】

さらに、二重結合または完全にもしくは部分的に飽和した環系が、分子内に存在するときは、幾何異性体が形成される。分離され、純粋なまたは部分的に精製された幾何異性体またはそれらの混合物のように、いずれの幾何異性体も本発明の範囲に含まれる。同様に、回転が制限される結合を有する分子は幾何異性体を形成しうる。これらもまた、本発明の範囲に含まれる。

【0057】

さらに、本発明のいくつかの化合物は、異なる互変異性体で存在することができ、上記化合物が形成することができる互変異性体はいずれも、本発明の範囲に含まれる。

【0058】

本発明には、投与において、薬理的な活性物質になる前に代謝過程により化学的変換を受ける、上記化合物のプロドラッグもまた含まれる。概してこのようなプロドラッグは、一般式(1)で表される化合物の機能的な誘導体であり、生体内において容易に所望である一般式(1)で表される化合物に変換される。適当なプロドラッグ誘導体を選択および製造する通常の方法が、例えば「Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985」に記載されている。

【0059】

本発明には、上記化合物の活性代謝物もまた含まれる。

【0060】

上述のように、式Iの化合物はセロトニン再取り込み阻害剤であり、従って、うつ病、全般性不安障害およびパニック障害および強迫性障害を含む不安障害のような情動障害の予防を含む治療に適用することができる。

【0061】

従って、さらなる態様において本発明は、薬剤として使用するための式Iで表される化合物に関する。

【0062】

本発明はまた、式Iで表される化合物および薬学的に許容される担体または希釈剤から

10

20

30

40

50

なる医薬調合物に関する。上記調合物は、上述の式Iの実施態様のいずれか1つからなることができる。

【0063】

医薬調合物の実施態様においては、式Iで表される化合物は、約0.001から約100 mg/kg body weight per day (1日につき体重1 kgあたり約0.001から約100 mg)までの量で存在する。

【0064】

本発明はまた、セロトニン再取り込み阻害剤が有効な病気または疾患を治療するための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。上記薬剤は上述の式Iの実施態様のいずれか1つからなることができる。

10

【0065】

特に、本発明はまた、情動障害の治療のための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。

【0066】

さらなる実施態様において、本発明はまた、うつ病の治療のための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。

【0067】

さらなる実施態様において、本発明はまた、不安障害の治療のための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。

【0068】

さらなる実施態様において、本発明はまた、全般性不安障害の治療のための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。

20

【0069】

さらなる実施態様において、本発明はまた、社会不安障害の治療のための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。

【0070】

さらなる実施態様において、本発明はまた、心的外傷後ストレス精神障害の治療のための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。

【0071】

さらなる実施態様において、本発明はまた、強迫性障害の治療のための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。

30

【0072】

さらなる実施態様において、本発明はまた、パニック障害の治療のための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。

【0073】

さらなる実施態様において、本発明はまた、パニック発作の治療のための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。

【0074】

さらなる実施態様において、本発明はまた、特定恐怖症の治療のための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。

40

【0075】

さらなる実施態様において、本発明はまた、対人恐怖症の治療のための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。

【0076】

さらなる実施態様において、本発明はまた、広場恐怖症の治療のための薬剤を製造するために、式Iで表される化合物を使用する方法に関する。

【0077】

本発明のさらなる態様は、薬学的に有効な量の式Iで表される化合物をそれを必要としている対象に投与することからなり、生きているヒトを含む動物体における、うつ病、全般性不安障害、社会不安障害、心的外傷後ストレス精神障害、強迫性障害、パニック障害

50

、パニック発作、特定恐怖症、対人恐怖症および広場恐怖症を含む不安障害のような情動障害からなる群から選択される病気または疾患を治療する方法に関する。

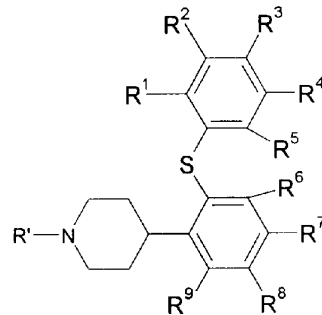
【0078】

さらなる実施態様において、本発明は以下のa) ~ d) :

a) 以下の式II

【0079】

【化4】



10

II

【0080】

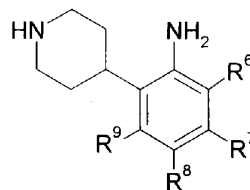
で表される化合物の脱保護または高分子支持体からの切断。式中、 $R^1 \sim R^9$ は上述のとおりであり、 R' はカルバメート(carbamate)(例えばメチル-、エチル-、tert-ブチル-、アリル-またはベンジル-カルバメート)であるか、保護基が個体の支持体、例えばワングレジン結合カルバメートリンカー(Wang resin-based carbamate linker)と連結することができるベンジル誘導体の保護基である；または

20

b) 式III

【0081】

【化5】



30

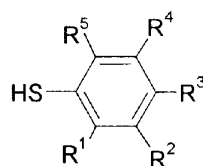
III

【0082】

で表される化合物の対応するジアゾニウム化合物への化学的転換、およびそれに続く、式IV

【0083】

【化6】



40

IV

【0084】

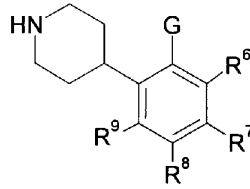
のチオフェノールとの反応。式中、 $R^1 \sim R^9$ は上述のとおりである；または

c) パラジウムまたは銅の触媒の存在下における、式V

【0085】

50

【化7】



V

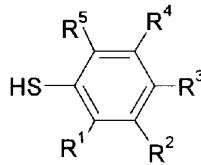
【0086】

で表される化合物と、式IV

10

【0087】

【化8】



IV

20

【0088】

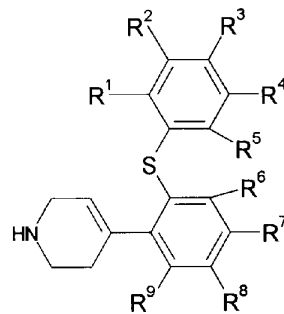
で表されるチオフェノールとの反応。式中、 $R^1 \sim R^9$ は上述のとおりであり、Gは塩素、臭素またはヨウ素原子またはスルホニルエステル (sulfonyl ester) であり、スルホニルエステルは対応するフェノールから4-メチル-ベンゼンスルホニル塩化物 (4-methyl-benzenesulfonyl chloride)、トリフルオロ-メタンスルホン酸無水物、1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロ-ブタン-1-スルホニル臭化物、または関連化合物との反応により誘導される；または

d) 式VI

【0089】

【化9】

30



VI

40

【0090】

で表される化合物における二重結合の水素化。式中、 $R^1 \sim R^9$ は上述のとおりである、からなる、式Iで表される化合物を製造する方法に関する。

(医薬調合物)

本発明の化合物は、単回または複数回の投与において、単独でまたは薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて投与することができる。本発明の医薬調合物は、他の公知のアジュバントおよび賦形剤と同様に、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995」に開示されているような従来の技術のとおり、薬学的に許容される担体または希釈剤とともに製剤化することができる。

50

【 0 0 9 1 】

上記医薬調合物は、経口、直腸、経鼻、肺、局所（口腔内および舌下腺（sublingual）を含む）、経皮、嚢内（intracisternal）、腹腔内、腔および非経口（皮下、筋肉内、髄腔内、静脈および皮内を含む）経路、好ましくは経口経路のような適当な投与経路による投与のために特異的に製剤化することができる。好ましい経路が、治療される対象者の一般的な状態および年齢、治療される状態の性質および選択される有効成分に依存することは認識されるだろう。経口投与のための医薬調合物には、カプセル剤、錠剤、糖衣剤（dragees）、丸剤（pills）、ドロップ剤（lozenges）、散剤および顆粒剤のような固体の剤形が含まれる。適当な場合には、当業者に公知の方法により、それらは腸溶コーティング（enteric coatings）のようなコーティングを施して製造することができ、またはそれらは有効成分を徐放もしくは持続放出のような制御放出（controlled release）をするように製剤化することもできる。

10

【 0 0 9 2 】

経口投与のための液体の剤形には、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。

【 0 0 9 3 】

非経口投与のための医薬調合物としては、使用する前に滅菌された注射用溶液または分散剤でもどされる滅菌散剤と同様に、水系および非水系の滅菌された注射用溶液、分散剤、懸濁剤または乳剤が含まれる。デポ注射（Depot injectable）製剤もまた本発明の範囲に含まれる。

20

【 0 0 9 4 】

その他の適当な投与形態には、座剤、スプレー剤、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、吸入剤、皮膚パッチ（dermal patches）、インプラント等が含まれる。

【 0 0 9 5 】

典型的な経口用量は、約0.001から約100 mg/kg body weight per dayまでの範囲内、好ましくは、約0.01から約50 mg/kg body weight per dayまで、さらに好ましくは、約0.05から約10 mg/kg body weight per dayまでの範囲内で、1回以上の投薬、例えば1から3回までの投薬によって投与される。正確な用量は、投与の頻度や形態、治療される対象の性別、年齢、体重および一般的な状態、治療される状態の性質および重篤度および治療されるべき付随した疾患および当業者にとって明らかなその他の因子に依存する。

30

【 0 0 9 6 】

製剤は、当業者に公知の方法により都合よく単位用量の形態（unit dosage form）で存在することができる。1日あたり1から3回といったような1日あたり1回以上の経口投与のための、典型的な単位用量の形態には、0.01から約1000 mgまで、好ましくは約0.05から約500 mgまで、そしてさらに好ましくは、約0.5 mgから約200 mgまでが含まれる。

【 0 0 9 7 】

静脈内、髄腔内、筋肉内および類似の投与のような非経口経路のための用量は典型的には、経口投与で必要とされる用量の約半分の回数である。

【 0 0 9 8 】

本発明の化合物は、一般的に遊離物質としてまたはその薬学的に許容される塩として利用される。1つの例としては、遊離塩基の有効性を有する化合物の酸付加塩である。式（1）で表される化合物が遊離塩基を含む場合には、上記塩は式（1）で表される遊離塩基の溶液または懸濁液を、化学的に当量の薬学的に許容される酸で処理することにより、通常の方法で製造される。代表的な例については、上述した。

40

【 0 0 9 9 】

非経口投与においては、滅菌水溶液、プロピレングリコール水溶液、ビタミンE水溶液またはゴマもしくはピーナツ油における、式（1）で表される新規化合物の溶液を用いることができる。上記水溶液は必要な場合には適当に緩衝されなくてはならず、そして十分な生理食塩水またはグルコースを用いて液体の希釈剤により、まず等張化される。上記水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内投与のために特に適している。利用される滅

50

菌水系媒体は、当業者に公知の標準的な技術により、すべて容易に利用することができる。

【0100】

適当な薬学的な担体には、不活性な固体の希釈剤または充填剤 (fillers)、滅菌水溶液および種々の有機溶剤が含まれる。固体担体の例としては、乳糖、石膏、ショ糖、シクロデキストリン、滑石、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびセルロースの低級アルキルエーテルが挙げられる。液体の担体の例としては、シロップ剤、ピーナツ油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレンおよび水が挙げられる。同様に、上記担体または希釈剤には、単独のまたはワックス (wax) と混合したモノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンのような当業者に公知の除放性の物質が含まれる。式 (I) で表される新規化合物および薬学的に許容される担体を組み合わせることにより形成される医薬調合物は、従って、開示されている投与の経路に適した種々の投薬形態で、容易に投与される。製剤は、当業者に公知の方法により、都合よく単位用量の形態で存在することができる。

10

【0101】

経口投与に適した本発明の製剤は、それぞれが所定の量の有効成分を含むカプセル剤または錠剤のような個別の単位として存在することができる。それは適当な賦形剤を含むことができる。さらに、経口に利用できる製剤は、散剤または顆粒剤、水系または非水系液体における液剤または懸濁剤、または水中油もしくは油中水型の液体乳剤の形態でよい。

20

【0102】

固体の担体が経口投与に使用される場合には、上記調合物は錠剤でよく、散剤またはペレット (pellet) の形態で硬ゼラチンカプセルに収納されていてもよく、またはトローチ剤もしくはドロップ剤の形態でもよい。

【0103】

固体の担体の量は、通常約25 mgから約1 gまで広く変化する。

【0104】

液体の担体を使用される場合には、上記調合物は、シロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセルまたは水系もしくは非水系液体の懸濁剤もしくは溶剤のような滅菌された注射用液剤の形態でよい。

【0105】

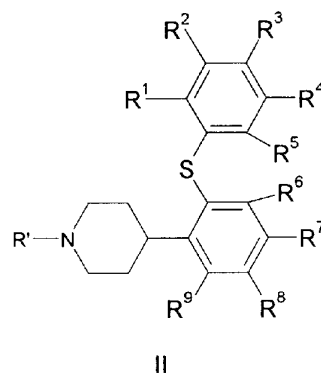
本発明の化合物は以下の一般的な方法により、製造することができる。

30

a) 以下の式II

【0106】

【化10】



40

【0107】

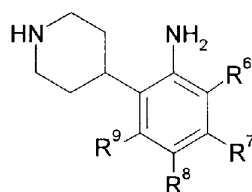
で表される化合物の脱保護または高分子支持体からの切断を行う。式中、 $R^1 \sim R^9$ は上述のとおりであり、 R' はカルバメートであるか、ベンジル誘導体の保護基である。これらの保護基は個体の支持体、例えばワングレジン結合カルバメートリンカーと連結することができる。

b) 式III

50

【 0 1 0 8 】

【 化 1 1 】



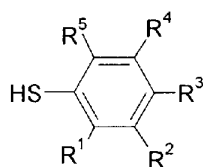
III

【 0 1 0 9 】

で表される化合物の対応するジアゾニウム化合物への化学的変換、およびそれに続く、式 IV

【 0 1 1 0 】

【 化 1 2 】



IV

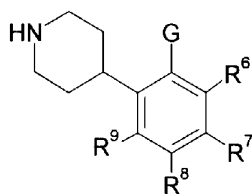
【 0 1 1 1 】

のチオフェノールとの反応を行う。式中、 $R^1 \sim R^9$ は上述のとおりである。

c) パラジウムまたは銅の触媒の存在下において、式V

【 0 1 1 2 】

【 化 1 3 】



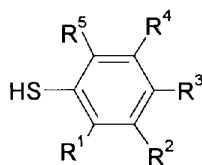
V

【 0 1 1 3 】

で表される化合物を、式 IV

【 0 1 1 4 】

【 化 1 4 】



IV

【 0 1 1 5 】

で表されるチオフェノールと反応させる。式中、 $R^1 \sim R^9$ は上述のとおりであり、G は塩素、臭素またはヨウ素原子またはスルホニルエステルである。スルホニルエステルは対応するフェノールから4-メチル-ベンゼンスルホニル塩化物、トリフルオロ-メタンスルホン酸

10

20

30

40

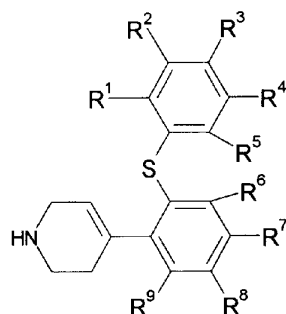
50

無水物、1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロ-ブタン-1-スルホニル臭化物、または関連化合物との反応により誘導される；または

d) 式VI

【0116】

【化15】



VI

10

【0117】

で表される化合物における二重結合の水素化。式中、 $R^1 \sim R^9$ は上述のとおりである。

【0118】

方法a)における脱保護は当業者によって公知の標準的な技術によって行われ、詳細は、「Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016」に記載されている。方法a)におけるワングレジン結合のカルバメートリンカーからのような、高分子支持体からの切断は、文献(Zaragoza Tetrahedron Lett. 1995, 36, 8677-8678およびConti et al. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 2915-2918)によって公知の方法により行うことができる。

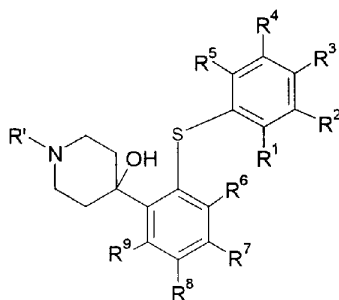
20

【0119】

式IIの出発物質は、式VII

【0120】

【化16】



VII

30

【0121】

で表される化合物を、N-R'結合が切断されないような条件下で脱水し、引き続き二重結合を水素化することにより製造することができる。もう1つの方法として、式VIIで表される化合物を脱水し、引き続きまたは同時にN-R'結合を切断することで式VIの化合物を得ることができ；引き続きアミノ基を保護して二重結合を水素化することにより式IIの化合物が得られる。二重結合の還元は標準的な不均一系水素化工程を用いることにより、またはクラブトリー (Crabtree's) またはウィルキンソン (Wilkinson's) 触媒 (例えば、それぞれEncyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Paquette (Ed.), Wiley (1995), ISBN 0471936235, p. 1447 およびp 1253を参照) のような均一系水素化法を用いることにより実施することができ、逆もまた同様である。式IIまたはVIを得るための、式VIIで表される化合物の脱水反応および任意の脱保護は、「Palmer et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1982-1989」に記載されているのと同様の方法で行った。

40

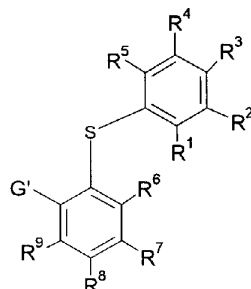
【0122】

50

R' = Hである式VIIの出発物質は、R' がカルバメートまたはベンジル誘導体の保護基である式VIIの化合物から、当業者に公知であり、詳細が「Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016」に記載されている標準的な条件下での脱保護により製造した。R' = tert-ブチルオキシカルボニル (BOC)である式VIIの化合物は、「Palmer et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1982-1989」に記載されるように製造することができる。化合物VIIは、対応する適当に置換された式IX

【0123】

【化17】



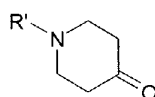
IX

【0124】

で表される1-ブromo-フェニルスルファニルベンゼンまたは1-ヨード-フェニルスルファニルベンゼンから、金属-ハロゲン交換、それに続く「Palmer et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1982-1989」に記載されているのと同様な方法における適当な式VIII

【0125】

【化18】



VIII

【0126】

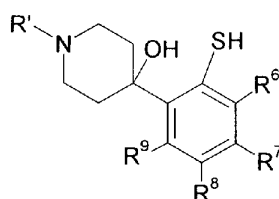
で表される求電子試薬の付加、または引き続いて「Kitagawa et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 2481-2483」または「Boymond et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1701-1703」の工程を行うことにより製造した。化合物VII、VIII、およびIXは上述のようにR¹~R⁹およびR' を有し、G' は臭素またはヨウ素原子である。適当に置換された1-ブromo-フェニルスルファニルベンゼンまたは1-ヨード-フェニルスルファニルベンゼンは、チオフェノールIVまたは適当に置換されたヨウ化アリールまたは臭化アリールから、「Schopfer and Schlapbach Tetrahedron 2001, 57, 3069-3073」、「Bates et al. Org. Lett. 2002, 4, 2803-2806」および「Kwong et al. Org. Lett. 2002, 4, 581-584」による一般的な工程において製造することができる。

【0127】

式VIIの出発物質はまた、式X

【0128】

【化19】



X

10

20

30

40

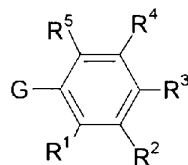
50

【 0 1 2 9 】

で表されるチオフェノールを、式XI

【 0 1 3 0 】

【 化 2 0 】



XI

10

【 0 1 3 1 】

で表される化合物とパラジウムまたは銅触媒を用いてカップリングさせることによっても製造することができる (Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates et al. *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806または Kwong et al. *Org. Lett.* 2002, 4, 581-584)。化合物Xは実験的に例証されているように、化合物IVのオルトリチウム化 (ortholithiation) または適当に置換された2-プロモ-チオフェノールまたは2-ヨード-チオフェノール誘導体の金属-ハロゲン交換、それに続く式VIIIの求電子試薬の付加により製造することができる。式XおよびXIの化合物は、上述のようなR¹~R⁹、R' およびGを有する。スルホニルエステルは、例えば「Cho et al. *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 3017-3025」、
「Arnould et al. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 45-23-4524」および「Anderson et al. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9563-9573」により記載されているように、4-メチル-ベンゼンスルホニル塩化物、トリフルオロ-メタンスルホン酸無水物、1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロ-ブタン-1-スルホニルフッ化物または関連化合物との反応により対応するフェノールから誘導される。フェノールは類似のアニソールまたは適当に保護されたフェノールから、当業者に公知であり、詳細が「Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016」に記載されている標準的な技術により製造することができる。

20

【 0 1 3 2 】

式VおよびXIの出発物質は、「Advanced Organic Chemistry March, John Wiley & Sons (1992), ISBN 0471601802」に記載されるような適当に置換されたアニリン誘導体のジアゾ化、それに続く臭化銅またはヨウ化銅のうちいずれかの添加により、「Tunney and Stillé *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753」に記載されるような対応するアニリン誘導体のジアゾ化、それに続くヨウ化カリウムの添加により、または「Doyle et al. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2426-2431 and Doyle et al. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2570-2575」に報告されているような条件下でのジアゾ化により製造することができる。もう1つの方法として、Gがスルホニルエステルである化合物Vは、化合物XIについての上記記載のように対応するフェノールから誘導される。上記フェノールは、当業者に公知であって詳細が「Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016」に記載される標準的な技術により、類似のアニソールまたは適当に保護されたフェノールから製造することができる。

30

40

【 0 1 3 3 】

化合物IIもまた、標準的な脱酸素化方法 (例えばBarton型の還元) を用いて、化合物VI Iからヒドロキシル基を除去することにより製造することができる。これを用いた1つの例は、「Hansen et al. *Synthesis* 1999, 1925-1930」により記載されるような、メチルオキサリル塩化物 (methyl oxalyl chloride) を用いた活性化、それに続くトリ-n-ブチル・スズ水素化物および2-[(シアノ-ジメチル-メチル)-アゾ]-2-メチル-プロピオニトリル (AIBN) を用いた還元を使用する。もう1つの方法として、「Reductions in Organic Chemistry, Hudlicky, ACS Monograph 188, The American Chemical Society (1996), ISBN 08

50

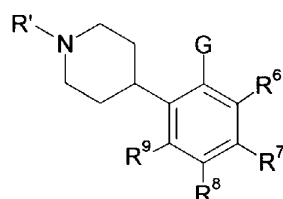
41233446」に記載されるようにトリフルオロ-酢酸およびトリエチル-シラン、またはホウ化水素ナトリウムまたは関連還元試薬を使用することができる。

【0134】

化合物IIはまた、式XおよびXIに関する上記記載の方法を用いて、パラジウムまたは銅触媒の存在下で、化合物XII

【0135】

【化21】



XII

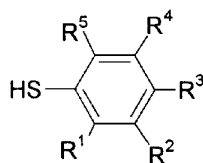
10

【0136】

を、チオフェノールIV

【0137】

【化22】



IV

20

【0138】

と反応させることにより製造することができる。化合物XIIは上記に定義されるようなR⁶~R⁹、R'およびGを有する。化合物XIIは化合物VおよびIXについて以下に概説する一般的なジアゾ化の方法を経て化合物IIIから、または以下に論じるように化合物XXから製造することができる。

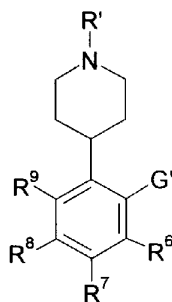
30

【0139】

化合物IIはまた、例えば「Carreno et al. Tetrahedron, 1991, 47, 605-614」により報告されている方法を通して、化合物XIII

【0140】

【化23】



XIII

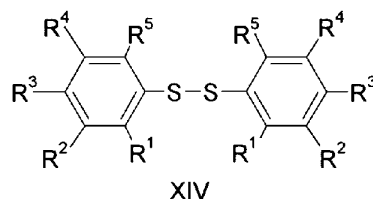
40

【0141】

をアルキル金属種と反応させ、引き続きジスルフィドXIV

【0142】

【化24】



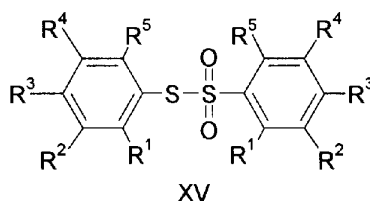
【0143】

と反応させることにより製造することができる。もう一つの方法として、化合物XIIIから誘導される金属種 (metallated species) を、「Marchand et al. Tetrahedron 2000, 56, 7331-7338」の方法に従って、式 XV

10

【0144】

【化25】



【0145】

で表される化合物でクエンチ (quenched) することができる。化合物XIVおよびXVは、市販のものを利用するか、または例えば「Advanced Organic Chemistry March, John Wiley & Sons (1992), ISBN 0471601802」に記載されている方法を通して、または「Barnard J. Chem. Soc. 1957, 4673-4675」、「Miller J. Chem. Soc. 1925, 224-233」または「Evans et al. J. Org. Chem. 1990, 55, 2337-2344」に報告されている方法によって、チオフェノールIVから製造することができる。化合物XIIIは、化合物XIIで議論されたものと同じの技術を用いて製造することができる。化合物XIIIおよびXIV、R¹~R⁹、R'、およびG'に関しては上記に定義されたとおりである。

20

【0146】

化合物Iを得るための化合物IIIのジアゾ化、それに続くチオフェノールIVとの反応は、以下に出発物質XIに関して記載される条件と同様の条件下、銅の水性懸濁液におけるチオフェノールのナトリウム塩溶液に、対応するアニリンのジアゾニウム塩を添加することにより行われる。式IIIの出発物質は、市販されているものを利用することができ、または文献 (例えばBerridge, M. S. et al. J. Med. Chem. 1993, 36, 1284-1290) において記載されている方法と類似の方法で製造することができる。チオフェンIVは市販されているものを利用することができ、または「Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart」、「Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York」のような標準的な文献に記載されている方法と類似の方法で製造することができ、または「Arnould et al. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4523-4524」および「Rane et al. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 3225-3226」の方法、それに続く当業者に公知であり詳細が「Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016」に記載されている標準的な条件下での脱保護を用いることで、化合物XIから製造することができる。

30

40

【0147】

方法c)における、式Vの化合物の式IVのチオフェノールとのカップリングは、パラジウムまたは銅触媒の存在下で、例えば「Schopfer and Schlapbach Tetrahedron 2001, 57, 3069-307」、「Bates et al. Org. Lett. 2002, 4, 2803-2806」または「Kwong et al. Org. Lett. 2002, 4, 581-584」に記載されている方法を用いることにより実施される。

【0148】

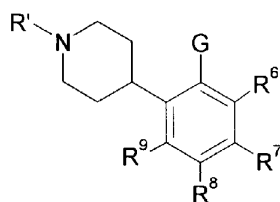
化合物Vは、当業者に公知であり詳細が「Protective Groups in Organic Synthesis, G

50

reene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016」に記載されている標準的な方法を用いるN-脱保護により、化合物XIIから製造することができる。化合物XVII

【0149】

【化26】



XVII

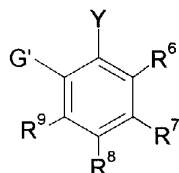
10

【0150】

は、「Eastwood Tetrahedron Lett. 2000, 41, 3705-3708」の方法を用いる、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（または関連ボロン酸誘導体）とのパラジウムが触媒する反応により、または実験的に例証される「Zhuravel and Nguyen Tetrahedron Lett. 2001, 42, 7925-7928」により報告される鈴木カップリングのための条件を使用し、引き続き上述のような二重結合の還元を行うことにより、化合物XVI

【0151】

【化27】



XVI

20

【0152】

から誘導される。式XVIの化合物は、上記に定義されるようなR⁶~R⁹、およびG'を有し、Yは、塩素、臭素またはヨウ素原子またはヒドロキシル基、またはメトキシ基またはその代わりとして当業者に公知であり詳細が「Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016」に記載されている条件下で脱保護することができる保護されたヒドロキシル基、または式XIの化合物に関する記載のようなスルホニルエステルのいずれかである。

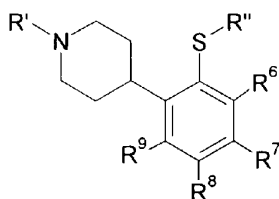
30

【0153】

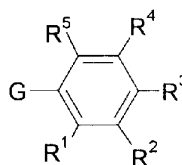
式IIの化合物はさらにR'が水素である場合に、構造式XVIIおよびXI

【0154】

【化28】



XVII



XI

40

【0155】

で表される化合物の、「Schopfer and Schlapbach Tetrahedron 2001, 57, 3069-3073」、「Bates et al. Org. Lett. 2002, 4, 2803-2806」または「Kwong et al. Org. Lett.

50

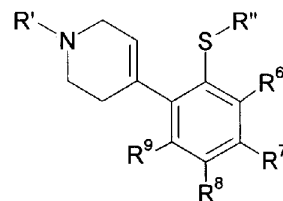
2002, 4, 581-584」により記載されるような適当なパラジウムまたは銅触媒の存在下でのカップリングにより製造することができる。化合物XVIIは上記に定義されるような $R^6 \sim R^9$ および R' を有し、 R'' は水素またはトリアルキル、ジアルキルアリアル、アルキルジアリアルシリル保護基である。 R'' がシリル基である式XVIIの化合物は、「Arnould et al. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 45-23-4524」および「Rane et al. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 3225-3226」により報告される条件下で、式XIIの化合物から製造することができる。 R'' がシリル基である場合に、化合物XVIIおよびXIのカップリングは、実験において詳細に述べられるように「Arnould et al. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 45-23-4524」および「Rane et al. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 3225-3226」により報告される条件に密接に関連する条件下での、化学量論的な量のフッ化物イオン、例えばテトラ-n-ブチルアンモニウムフッ化物 (TBAF) の形態でのフッ化物イオンの存在下における、銅またはパラジウム触媒の使用により達成される。

【0156】

式IIの化合物は、上記の化合物XVIIおよびXIの類似のカップリングについて詳細が記載されているような、適当な銅またはパラジウム触媒の存在下における、化合物XVIII

【0157】

【化29】



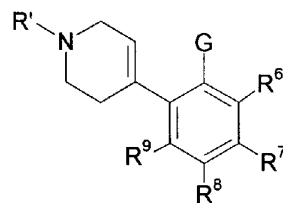
XVIII

【0158】

およびXIのカップリング、それに続く化合物VIに関して上述されたような条件下での二重結合の還元により製造することができる。化合物XVIIIは上記に定義されるような $R^6 \sim R^9$ 、 R' および R'' を有する。 R'' がシリル基である式XVIIIの化合物は、 $R^6 \sim R^9$ 、 R' およびGが上記のように定義される化合物XX

【0159】

【化30】



XX

【0160】

から、「Arnould et al. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4523-4524」および「Rane et al. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 3225-3226」により報告されている条件下で製造することができる。化合物XXは、「Eastwood Tetrahedron Lett. 2000, 41, 3705-3708」により記載されるような4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (または関連するボロン酸誘導体) との銅またはパラジウム触媒反応により、または実験的に例証されるような「Zhuravel and Nguyen Tetrahedron Lett. 2001, 42, 7925-7928」により報告される鈴木カップリングのための条件を用いることにより、化合物XVIから誘導される。もう1つの方法として、化合物XXは、直接のオルトリチウム化 (L = 水素) またはハロゲン化物-リチウム交換 (L

10

20

30

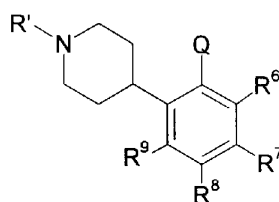
40

50

= ヨウ化物または臭化物)、以下の化合物XXII

【0161】

【化31】



XXII

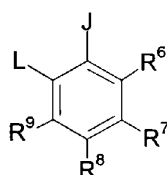
10

【0162】

についての記載のような求電子物質VIIIを用いるトラッピング、それに続く化合物VIIに関する上記記載のような一連の脱離-保護 (elimination-protection sequence) によって、化合物XXIから誘導される。化合物XXI

【0163】

【化32】



XXI

20

【0164】

において、R⁶ ~ R⁹は上記のように定義され、Jはメトキシ基または同様に直接のヒドロキシル誘導体であり、そしてLは水素、臭化物またはヨウ化物原子である。

【0165】

化合物Xは、「Palmer et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1982-1989」、*「Kitagawa et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 2481-2483」*または「Boymond et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1701-1703」により報告されている方法に従い、または「Organometallics in Synthesis. A Manual, Schlosser (Ed), John Wiley & Sons, Ltd (2002), ISBN 0471984167」に報告されている方法に従い、直接オルトリチウム化またはハロゲン化物-金属交換を行い、引き続き式VIIIの求電子物質でクエンチすることにより、化合物XXIから製造することができる。化合物VIIに関して上述したような脱酸素化または脱離-還元により、化合物XXIは、R⁶ ~ R⁹は上述のとおりであり、Qは化合物XIに関しての記載のようなスルホニルエステルである化合物XXIIに変換することができる。従って、化合物XXIIは、化合物XVIIに関して記載されている条件下で、化合物XVIIに変換することができる。リチウム化された化合物XXIおよび求電子物質VIIIとの反応の生成物は、当業者に公知であり詳細が「Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016」に記載されている方法によりJをヒドロキシル基に変換後、スルホニルエステルとして活性化される。その結果得られるスルホニルエステルは、化合物XVIIに関して議論された条件下、引き続き、当業者に公知であり詳細が「Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016」に記載されている方法によってシリル保護基を切断することにより、化合物Xに変換することができる。

30

40

【0166】

方法d)における二重結合の還元は、概してパール振とう装置 (Parr shaker apparatus) における低圧 (< 3パール) での接触水素化により行われる。式VIの出発物質は、式VIIの化合物から製造することができる。

50

【実施例】

【0167】

分析LC-TOF データは、MUXエレクトロスプレー源を装備した4チャンネルのMicromass社製LCT 装置およびWaters社製 1525 LCシステムにより得た。分析LC-MSデータは、イオンスプレー源 (IonSpray source) を装備したPE Sciex API 150EX 装置およびShimadzu LC-8A/SLC-10A LCシステムにより得た。カラム: 粒子サイズ3.5 μm の 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 カラム; 溶剤系: A = 水/ TFA (100:0.05) および B = 水/アセトニトリル/TFA (5:95:0.03) (TFA =トリフルオロ酢酸); 方法: 4分間で90% A から100% Bまでおよび流速2 mL/分の直線的勾配による溶出。純度は、UV (254 nm) およびELSD トレース (trace) の積分 (integration) により決定した。保持時間 (RT) は分で表す。

10

【0168】

LC-MS-分取精製 (Preparative LC-MS-purification) は、同一の装置で行った。カラム: 粒子サイズ5 μm の 50 X 20 mm YMC ODS-A; 方法: 7分間で80% A から100% Bまでおよび流速22.7 mL/分の直線的勾配による溶出。フラクションの回収は、分流式 MS 検出 (split-flow MS detection) により行った。

【0169】

^1H NMRスペクトルは、ブルカ (Bruker) Avance DRX500装置において500.13 MHzまたはブルカAC 250装置において250.13 MHzで記録した。クロロホルム(99.8%D) またはジメチルスルホキシド (99.8%D) を溶剤として使用した。テトラメチルシラン (TMS) を内部参照標準として使用した。化学シフトは、ppm値で表す。以下の略語: s = シングレット (singlet)、d = ダブルレット (doublet)、t = トリプレット (triplet)、q = カルテット (quartet)、qui = クインテット (quintet)、h = ヘプテット (heptet)、dd = ダブルダブルレット (double doublet)、dt = ダブルトリプレット (double triplet)、dq = ダブルカルテット (double quartet)、tt = トリプレットのトリプレット (triplet of triplets)、m = マルチプレット (multiplet) および b = ブロードなシングレット (broad singlet) は、NMRシグナルの多重度に対して使用される。

20

【0170】

反応は特に明記しない限り不活性雰囲気および乾燥条件下で行った。

【0171】

反応は、2450 MHzで操作されるPersonal Chemistry 社製のSmithSynthesizer中、マイクローエーブ条件下で実施した。

30

(中間体の製造)

1-プロモ-2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-(トリフルオロメチル)-ベンゼン (1aのための中間体)

攪拌しているトリス(ジベンジリデン)ジパラジウム(0) (Pd_2dba_3 , 0.183 g, 0.2 mmol) およびビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル (DPEphos, 0.215 g, 0.2 mmol) のトルエン溶液 (80 mL) に、3-プロモ-4-ヨードベンゾ三フッ化物 (7.02 g, 20 mmol; 2-プロモ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミン から、「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法に従って製造)、4-クロロチオフェノール(2.89 g, 20 mmol) およびtert-カリウムブトキシド (2.46 g, 22 mmol) を室温 (rt) で添加した。上記反応混合物を100 °Cで2.5時間攪拌し、その後室温 (rt) に冷却しセライトを通してろ過した。溶剤を蒸発により除去して、粗生成物をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/ヘプタン 2:8) により精製し、油状物として4.53 g (81%) の1-プロモ-2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-(トリフルオロメチル)-ベンゼンを得た。

40

【0172】

1b-1mおよび2a-2xのための以下の中間体を同様に製造した。

【0173】

1-プロモ-2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-ベンゼン (1bのための中間体)。4-メトキシ-ベンゼンチオールおよび1-プロモ-2-ヨード-ベンゼンから製造した。

50

【 0 1 7 4 】

1-ブromo-2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-(トリフルオロメチル)-ベンゼン (1c のための中間体)。2,4-ジメチル-ベンゼンチオールおよび2-ブromo-1-ヨード-4-トリフルオロメチル-ベンゼンから製造した。

【 0 1 7 5 】

1-ブromo-2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-ベンゼン (1dのための中間体)。4-クロロ-ベンゼンチオールおよび1-ブromo-4-フルオロ-2-ヨード-ベンゼンから製造した。

【 0 1 7 6 】

1-ブromo-4-フルオロ-2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-ベンゼン (1e のための中間体)。4-メトキシ-ベンゼンチオールおよび1-ブromo-4-フルオロ-2-ヨード-ベンゼンから製造した。

10

【 0 1 7 7 】

1-ブromo-2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-ベンゼン (1f のための中間体)。4-メチル-ベンゼンチオールおよび2-ブromo-1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造した。

【 0 1 7 8 】

1-ブromo-2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-ベンゼン (1g のための中間体)。2,4-ジメチル-ベンゼンチオールおよび2-ブromo-1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造した。

20

【 0 1 7 9 】

1-ブromo-2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-ベンゼン (1h のための中間体)。4-フルオロ-1-ヨード-2-メチル-ベンゼンおよび2-ブromo-4-メチル-ベンゼンチオール (3-トルイジンの3-チオクレゾールへの転化として「Tarbell and Fukushima J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1456-1460」において報告された方法に従ってジアゾ化により2-ブromo-4-メチル-フェニルアミンから製造した。)から製造した。

【 0 1 8 0 】

1-ブromo-2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-メチル-ベンゼン (1i のための中間体)。4-メトキシ-ベンゼンチオールおよび2-ブromo-1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造した。

30

1-ブromo-2-(4-クロロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-ベンゼン (1j のための中間体)。4-クロロ-1-ヨード-2-メチル-ベンゼンおよび2-ブromo-ベンゼンチオールから製造した。

【 0 1 8 1 】

1-ブromo-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-ベンゼン (1k のための中間体)。4-クロロ-2-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンおよび2-ブromo-ベンゼンチオールから製造した。

1-ブromo-2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルファニル)-ベンゼン (1l のための中間体)。2,4-ジクロロ-ベンゼンチオールおよび2-ブromo-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

1-ブromo-2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-ベンゼン (1m のための中間体)。2-ブromo-ベンゼンチオールおよび2-クロロ-1-ヨード-4-メトキシ-ベンゼン (「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法におけるジアゾ化、それに続く「Uozumi et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 1945-1945」による一般的な方法に従うヨウ化メチルを用いたアルキル化によって4-アミノ-3-クロロ-フェノールから製造した。)から製造した。

40

1-ブromo-2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-ベンゼン (2a のための中間体)。4-クロロ-ベンゼンチオールおよび1-ブromo-2-ヨード-ベンゼンから製造した。

2-ブromo-5-フルオロ-1-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-ベンゼン (2bのための中間体)。4-メトキシ-ベンゼンチオールおよび2-ブromo-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼン (「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法に従ってジ

50

アゾ化により2-ブロモ-4-フルオロ-フェニルアミンから製造した。) から製造した。

【0182】

1-ブロモ-2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-ベンゼン (2c のための中間体)。4-クロロ-ベンゼンチオールおよび2-ブロモ-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

【0183】

1-ブロモ-3-フルオロ-2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-ベンゼン (2d のための中間体)。4-メトキシ-ベンゼンチオールおよび1-ブロモ-3-フルオロ-2-ヨード-ベンゼン (「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法に従ってジアゾ化により2-ブロモ-6-フルオロ-フェニルアミンから製造した。) から製造した。

10

【0184】

1,5-ジブロモ-2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-ベンゼン (2e のための中間体)。2,4-ジメチル-ベンゼンチオールおよび2,4-ジブロモ-1-ヨード-ベンゼン (「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法に従ってジアゾ化により2,4-ジブロモ-フェニルアミンから製造した。) から製造した。

【0185】

1-ブロモ-4-フルオロ-2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-ベンゼン (2f のための中間体)。4-メチル-ベンゼンチオールおよび1-ブロモ-4-フルオロ-2-ヨード-ベンゼンから製造した。

20

1-ブロモ-2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-メチル-ベンゼン (2g のための中間体)。4-クロロ-ベンゼンチオールおよび2-ブロモ-1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造した。

1-ブロモ-2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-ベンゼン (2h のための中間体)。4-メチル-ベンゼンチオールおよび3-ブロモ-4-ヨード-ベンゾ三フッ化物から製造した。

【0186】

1-ブロモ-5-フルオロ-2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-ベンゼン (2i のための中間体)。2,4-ジメチル-ベンゼンチオールおよび2-ブロモ-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

30

【0187】

1-ブロモ-2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-ベンゼン (2j のための中間体)。4-フルオロ-ベンゼンチオールおよび2-ブロモ-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

【0188】

1-ブロモ-2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-ベンゼン (2k のための中間体)。2-クロロ-4-フルオロ-ベンゼンチオールおよび2-ブロモ-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

【0189】

1-ブロモ-5-フルオロ-2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-ベンゼン (2l のための中間体)。4-メチル-ベンゼンチオールおよび2-ブロモ-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

40

1-ブロモ-5-フルオロ-2-(3-メトキシ-フェニルスルファニル)-ベンゼン (2m のための中間体)。3-メトキシ-ベンゼンチオールおよび2-ブロモ-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

【0190】

1-ブロモ-2-(2-クロロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-ベンゼン (2n のための中間体)。2-クロロ-4-メチル-ベンゼンチオールおよび2-ブロモ-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

50

【0191】

1-ブromo-2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-ベンゼン (2o のための中間体)。2-クロロ-1-ヨード-4-メトキシ-ベンゼンおよび2-ブromo-4-フルオロ-ベンゼンチオール (「Tarbell and Fukushima J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1456-1460」により3-トリイジンの3-チオクレゾールへの転化として報告されている方法に従って、ジアゾ化により2-ブromo-4-フルオロ-フェニルアミンから製造した。) から製造した。

【0192】

1-ブromo-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-ベンゼン (2p のための中間体)。4-クロロ-2-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンおよび2-ブromo-4-フルオロ-ベンゼンチオールから製造した。

10

【0193】

1-ブromo-2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-ベンゼン (2q のための中間体)。2-フルオロ-1-ヨード-4-メチル-ベンゼンおよび2-ブromo-4-フルオロ-ベンゼンチオールから製造した。

1-ブromo-2-(2-クロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-ベンゼン (2r のための中間体)。2-クロロ-ベンゼンチオールおよび2-ブromo-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

1-ブromo-2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-ベンゼン (2s のための中間体)。2,4-ジクロロ-ベンゼンチオールおよび2-ブromo-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

20

1-ブromo-2-(2,4-ジフルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-ベンゼン (2t のための中間体)。2,4-ジフルオロ-ベンゼンチオールおよび2-ブromo-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

1-ブromo-2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-3-フルオロ-ベンゼン (2u のための中間体)。2,4-ジメチル-ベンゼンチオールおよび1-ブromo-3-フルオロ-2-ヨード-ベンゼンから製造した。

1-ブromo-5-フルオロ-2-(フェニルスルファニル)-ベンゼン (2v のための中間体)。ベンゼンチオールおよび2-ブromo-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

【0194】

1-ブromo-2-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-ベンゼン (2x のための中間体)。4-ブromo-2-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンおよび2-ブromo-4-フルオロ-ベンゼンチオールから製造した。

30

4-(5-フルオロ-2-メルカプト-フェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (2a1~2a6のための中間体)

2-ブromo-4-フルオロ-チオフェノール(6.0 g, 28.9 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (THF, 25 mL) 溶液に、メチルリチウム (クメン/THF 中で1M, 28.9 mL, 28.9 mmol) を-78 °Cでゆっくりと添加した。-78 °Cで30分間置いた後に、tert-ブチルリチウム (THF 中で1.7 M, 39.9mL, 63.8 mmol) を添加し、反応混合物を-78 °Cで30分間攪拌した。4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (5.77 g, 28.9 mmol) のTHF溶液(20 mL)を添加し、上記反応混合物を室温まで温めて一晩攪拌した。水 (50 mL) および酢酸エチル (25 mL) を添加して、有機相を廃棄した。水相を酢酸エチル (50 mL) および塩化アンモニウム飽和水溶液 (25 mL) で抽出した。有機相を塩化アンモニウム飽和水溶液 (25 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させることにより粗生成物を得た。上記粗生成物をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: ヘプタン中の酢酸エチルの量を増加 (0-20%)させる)により精製した。収量: 4.67 g (49%)。

40

【0195】

4-(2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3a1-3a6のための中間体)

10 mLのマイクロウェーブバイアルに4-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.30 g, 1.08 mmol)、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタン

50

スルホンイミド) (393 mg, 1.1 mmol) および炭酸カリウム (448 mg, 3.25 mmol) を添加した。THF (2.2 mL) を添加し、上記バイアルをセプタムで密閉した。上記混合物をマイクロウェーブ条件下、120 °Cで10分間加熱した。上記混合物を室温まで冷却し、ジエチルエーテル (10 mL) で希釈した。上記混合物をセライトを通してろ過し、溶剤を蒸発させて、粗生成物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン中の酢酸エチルの量を増加 (0-100%) させる) により精製して、349 mgの4-(2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。この物質のいくらか (92 mg, 0.22 mmol) およびトリ-(イソ-プロピル)-シランチオール (59 mg, 0.31 mmol) を乾燥トルエン (1.1 mL) に溶解させ、10 mL のマイクロウェーブバイアル中に入れられた酢酸パラジウム (II) (5 mg, 0.022 mmol)、(S)-2,2'-ビス-(ジ-p-トリル-ホスファニル)-[1,1']ピナフタレニル (S-(-)-Tol-BINAP, 16 mg, 0.024 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (30 mg, 0.31 mmol) に添加した。THF (2.2 mL) を添加し、上記バイアルをセプタムで密閉した。上記混合物をマイクロウェーブ条件下、120 °Cで30分間加熱した。上記反応混合物を室温まで冷却し、溶剤を蒸発させた。粗生成物をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン中の酢酸エチルの量を増加 (0-100%) させる) により精製した。4-(2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの収量 : 64 mg (65%)。

【 0 1 9 6 】

4-(5-メチル-2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3b1-3b12のための中間体) を同様の方法で、4-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから製造した。この化合物は以下の工程により2-ブロモ-4-メチル-フェノールから製造した。2-ブロモ-4-メチル-フェノール (1.12 g, 6.0 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.86 g, 6.0 mmol)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (0.245 g, 0.3 mmol) および炭酸カリウム (2.48 g, 18.0 mmol) の混合物を、1,2-ジメトキシ-エタン (DME, 23 mL) および水 (7 mL) に懸濁させた。上記懸濁液を90 °Cで一晩攪拌し、RTまで冷却して、その後5 °Cで塩酸水溶液 (2M, 18 mL) を添加することによりクエンチさせた。ジエチルエーテル (18 mL) を添加して、相を分離し、水相をジエチルエーテル (2 x 18 mL) で抽出した。混合した有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液 (30 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムでの乾燥、および蒸発を行った。粗生成物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン中の酢酸エチルの量を増加 (0-100%) させる) により精製した。収量: 中間体 4-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを1.03 g (59%)。この物質をエタノール (35 mL) に溶解させ、20% Pd/C (0.1 g) を添加して、上記混合物を一晩パール振とう装置において水素ガス (3 bar) で処理した。上記混合物をセライトを通してろ過し、溶剤を蒸発させることにより4-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。収量: 0.91 g (91%)。

4-(5-メトキシ-2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3c1-3c4のための中間体) を同様の方法で、4-(2-ヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから製造した。この化合物を、2-ブロモ-4-メトキシ-フェノール (Carreno et al. Synlett 1997, 1241-1242) による方法に従って4-メトキシ-フェノールから臭素化により製造) を4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルと結合させ、生成物を4-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルに関する記載のようにPd/Cおよび水素ガスで還元することにより製造した。

【 0 1 9 7 】

4-(2-フルオロ-6-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3d1-3d27のための中間体)

1-フルオロ-3-メトキシ-ベンゼン (10.0g, 79.3 mmol) の乾燥THF (100 mL) 溶液を、n-ブチルリチウム (ヘキサン中で1.6M, 49.8 mL, 79.3 mmol) で-78 °Cにおいて5時間処理した。4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (15.8 g, 79.3 mmol) のTHF (50 mL) 溶液を温度が-65 °C以下に維持される速度で添加し、反応混合物を室温に温め一晚撹拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液 (50 mL)、引き続き酢酸エチル (10 mL) を添加した。有機相を塩化アンモニウム飽和水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下で蒸発させることにより粗生成物を得た。シリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘプタン 1:1) により精製することによって7.80 g (31%) の4-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。この化合物の酢酸 (70 mL) 溶液を還流下、濃塩酸水溶液 (30 mL) で一晚処理した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を塩化メチレン (100 mL)、ならびに重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (100 mL) および水酸化ナトリウム水溶液 (10%, pHを11に調整するため) の混合物の間で分配させた。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物を、酢酸 (10 mL) 中の33%臭化水素および濃臭化水素酸水溶液 (20 mL) の混合物中で一晚還流させた。約15 mLの溶剤を減圧下で除去し、残留物を氷浴で3時間冷却することにより4.10 g (全収率59%) の4-(5-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジンを臭化水素酸塩として沈殿させた。1,2-ジクロロ-エタン (100 mL) およびトリエチルアミン (2.3 mL) 中のこの化合物のスラリー (4.10 g, 14.2 mmol) を30分間室温で撹拌した後に、Boc₂O (2.78 g, 14.0 mmol) を添加した。一晚撹拌した後に、沈殿物をろ過し、ろ過物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (50 mL) で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。揮発性物質を減圧下で除去し、1.02 g (23%) の4-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。上記物質を酢酸エチル (10 mL) およびエタノール (40 mL) の混合物に溶解させ、パール振とう装置を用いて5% Pd/C (0.1 g) および水素ガス (3 パール) で一晚処理した。触媒をろ過により除去し、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物 (1.0 g) を1,2-ジクロロ-エタン (20 mL) に懸濁し、0 °Cにおいて30分間エチル-ジ-イソ-プロピル-アミン (0.53 g, 4.1 mmol) で処理した後に、1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロ-ブタン-1-スルホニルフッ化物 (1.12 g, 3.7 mmol) を添加して、撹拌を室温で一晚続けた。沈殿物をろ過して、ろ過物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムでの乾燥、および蒸発により粗生成物を得た。シリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘプタン 1:4) で精製することにより1.27 g (2段階で65%) の4-[2-フルオロ-6-(ノナフルオロブタン-1-スルホニルオキシ)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。乾燥トルエン (25 mL) 中のこの化合物 (1.27 g, 2.2 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (0.27 g, 2.9 mmol) の混合物を、Pd₂dba₃ (0.10 g, 0.11 mmol) およびDPEphos (0.12 g, 0.22 mmol) の乾燥トルエン溶液 (25 mL) に添加した。トリ-イソ-プロピル-シランチオール (0.42 g, 2.2 mmol) を添加し、混合物を100 °Cで5時間撹拌した。室温まで冷却した後、粗な混合物を水 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘプタン 1:4) により精製し、0.8 g (78%) の4-(2-フルオロ-6-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。

【0198】

4-(5-フルオロ-2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3e1-3e10のための中間体)

2-プロモ-4-フルオロ-1-メトキシ-ベンゼン (36.2 g, 176.7 mmol) および乾燥THF (25 mL) の混合物を、冷却したn-ブチルリチウム (ヘキサン中で2.1 M, 101 mL, 212.1 mmol) の乾燥THF (100 mL) 溶液に、温度が-40 °Cより下に維持される速度で添加した。上記混合物を-78 °Cで30分間撹拌した後に、4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル (30.4 g, 176.7 mmol) を温度が-50 °Cより下に維持される速度で添加した。その結果得られる混合物を室温まで温め、一晚撹拌を続けた。水 (100 mL) および酢酸エチル

10

20

30

40

50

(100 mL) を添加した。有機相を塩化アンモニウム飽和水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、および減圧下で蒸発させて 52.3 g (>95%) の次の段階に使用するのに十分な純度を持つ 4-(5-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。この物質をトリエチル-シラン (100 mL) および TFA (200 mL) に溶解させ、3日間室温で撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘプタン 1:3) により精製して、44.4 g (約90%) の 4-(5-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルを得た。この物質を一晩、酢酸 (75 mL) 中の 33% 臭化水素および濃臭化水素酸水溶液 (75 mL) 中で還流した。粗な混合物は、氷浴で冷却され、18.9 g (43%) の臭化水素酸塩としての 4-フルオロ-2-ピペリジン-4-イル-フェノールであった。ジクロロメタン (200 mL) 中の、この化合物のスラリー (23.9 g, 86.5 mmol) をトリエチルアミン (13.2 mL, 95.2 mmol) で1時間処理した後に、Boc₂O (18.9 g, 86.5 mmol) を添加して30分間撹拌を続けた。粗な混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (50 mL) および水 (5 mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物を結晶化して、14.2 g (55%) の 4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。この化合物を、4-(2-フルオロ-6-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルについての記載と同様の方法で、4-(5-フルオロ-2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルに変換した。

4-(4-フルオロ-2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3f1-3f13 のための中間体)

10

20

4-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルに関して記載された方法を用いて、2-プロモ-5-フルオロ-フェノールを 4-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルに転化した。この化合物を、4-(2-フルオロ-6-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルに関する記載における条件下で、4-(4-フルオロ-2-トリイソプロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルに変換した。

【 0 1 9 9 】

4-ヒドロキシ-4-(2-メルカプト-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4a のための中間体)

30

この中間体を、4-(5-フルオロ-2-メルカプト-フェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルに関する記載と同様の方法で、2-プロモ-ベンゼンチオールおよび 4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから製造した。

(さらなる中間体の製造)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-クロロフェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペリジン-4-オール (1a のための中間体)

n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M, 6.5 mL, 16.2 mmol) 溶液を、-78 °C におけるアルゴン下、撹拌している 1-プロモ-2-(4-クロロフェニルスルファニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン (5.96 g, 16.2 mmol) の乾燥 THF 溶液 (40 mL) に、ゆっくりと添加した。上記溶液を 10分間撹拌した後に、4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.23 g, 16.2 mmol) を一度に添加した。上記溶液を室温に温め、その後一晩撹拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液 (80 mL) を添加して、上記溶液を酢酸エチル (80 mL) で抽出した。有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、溶剤を蒸発により除去した。粗生成物をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘプタン 2:8) により精製し、表題化合物を白色の発泡体 (white foam) として得た。収量: 4.53 g (57%)。

40

【 0 2 0 0 】

以下の 1b-1m および 2a-2x のための中間体:

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペ

50

リジン-4-オール (1b のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-(トリフルオロメチル-フェニル)]-ピペリジン-4-オール (1c のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (1d のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (1e のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン-4-オール (1f のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン-4-オール (1g のための中間体)

10

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン-4-オール (1h のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン-4-オール (1i のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-クロロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-4-オール (1j のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-4-オール (1k のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-4-オール (1l のための中間体)

20

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-4-オール (1m のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2a のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2b のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2c のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-3-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2d のための中間体)

30

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-ブromo-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2e のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2f のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2g のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2h のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2i のための中間体)

40

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2j のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2k のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2l のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(3-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2m のための中間体)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2-クロロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオ

50

ロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2n のための中間体)
 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フル
 オロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2o のための中間体)
 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フル
 オロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2p のための中間体)
 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-5-フル
 オロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2q のための中間体)
 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2-クロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニ
 ル]-ピペリジン-4-オール (2r のための中間体)
 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フ
 ェニル]-ピペリジン-4-オール (2s のための中間体) 10
 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-
 フェニル]-ピペリジン-4-オール (2t のための中間体)
 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-3-フルオロ-フ
 ェニル]-ピペリジン-4-オール (2u のための中間体)
 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペ
 リジン-4-オール (2v のための中間体)
 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-プロモ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フル
 オロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2x のための中間体) 、
 を同様に、対応する上述の中間体から製造した。 20

2a1-2a6のためのさらなる中間体を、1-プロモ-2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-
 (トリフルオロメチル)-ベンゼンに関して記載されているようなパラジウム触媒を用いた
 カップリングの方法により、4-ヒドロキシ-4-(2-メルカプト-5-フルオロ-フェニル)-ピペ
 リジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび以下に記載するような適当に置換された
 アリールヨウ化物から製造した。

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(3-クロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニ
 ル]-ピペリジン-4-オール (2a1のための中間体)。4-ヒドロキシ-4-(2-メルカプト-5-フ
 ルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび1-クロロ-3-ヨ
 ード-ベンゼンから製造した。 30
 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(3-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェ
 ニル]-ピペリジン-4-オール (2a2のための中間体)。4-ヒドロキシ-4-(2-メルカプト-5-フ
 ルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび1-フルオロ-3-ヨ
 ード-ベンゼンから製造した。

【 0 2 0 1 】

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-
 フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2a3のための中間体)。4-ヒドロキシ-4-(2-メ
 ルカプト-5-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび2-
 フルオロ-1-ヨード-4-メトキシ-ベンゼン (「Hogdson and Nicholson J. Chem. Soc. 194
 1, 645-646」に報告されているように4-アミノ-3-フルオロ-フェノールへ還元し、引き続
 き「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法に従っ
 てジアゾ化を行い、引き続き「Uozumi et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 1945-1945」に
 よる一般的な方法に従いヨウ化メチルを用いたアルキル化を行うことによって3-フルオロ-4-
 ニトロ-フェノールから製造) から製造した。 40

【 0 2 0 2 】

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-メトキシ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-フ
 ルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2a4のための中間体)。4-ヒドロキシ-4-(2-メル
 カプト-5-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび1-ヨ
 ード-4-メトキシ-2-メチル-ベンゼン (「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 50

748-753」による一般的な方法に従ってジアゾ化により4-メトキシ-2-メチル-フェニルアミンから製造した。)から製造した。

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2a5のための中間体)。4-ヒドロキシ-4-(2-メルカプト-5-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび1-ヨード-2-メチル-ベンゼンから製造した。

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (2a6のための中間体)。4-ヒドロキシ-4-(2-メルカプト-5-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび2-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造した。

10

【0203】

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-メトキシカルボニル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-4-オール (4aのための中間体)を、1-プロモ-2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-(トリフルオロメチル)-ベンゼンに関して記載されているようなパラジウム触媒を用いるカップリングの方法により、4-ヒドロキシ-4-(2-メルカプト-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび4-ヨード-安息香酸メチルエステルから製造した。

(本発明の化合物)

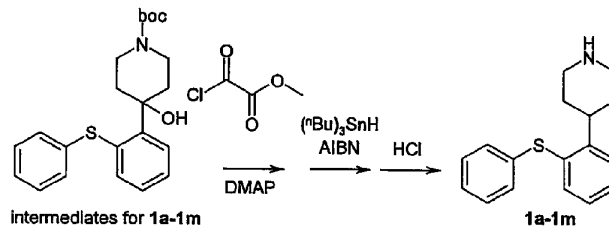
方法A:

下記の「intermediates for 1a-1m」は「1a-1mのための中間体」を意味する。

20

【0204】

【化33】



【0205】

(実施例1)

30

1a, 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペリジンフマル酸塩

クロロ-オキソ-酢酸メチルエステル (1.37 g, 11.2 mmol)を、攪拌している 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペリジン-4-オール (0.98 g, 2.0 mmol) およびジメチル-ピリジン-4-イル-アミン (DMAP, 0.44 g, 3.6 mmol) の乾燥アセトニトリル溶液 (6.4 mL) にアルゴン下 0 °C で添加した。上記反応混合物を室温にして、その後で一晩攪拌した。酢酸エチル (40 mL) を添加し、沈殿した塩をセライトを通したろ過により除去した。有機相を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (40 mL)、塩化ナトリウム飽和水溶液 (40 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発性物質を蒸発により除去し、粗な物質を減圧下で乾燥した。この物質をアルゴン下で乾燥トルエン (13 mL) に溶解させた。トリ-n-ブチル・スズ水素化物

40

(0.81 g, 3.0 mmol) および2-[(シアノ-ジメチル-メチル)-アゾ]-2-メチル-プロピオニトリル (AIBN, 82 mg, 0.5 mmol) を添加した。上記溶液をアルゴン下 90 °C で 3.5 時間攪拌した。溶剤を蒸発させ、粗な物質をシリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘプタン 1:9) により精製し、4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを澄んだ油状物 (clear oil) (0.77 g, 82%) として得た。この油状物をメタノール (8 mL) に溶解させ、ジエチルエーテル (2M, 8 mL) 中の塩化水素を 0 °C で添加した。反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。溶剤を蒸発により除去し、酢酸エチル (25 mL) を添加した。有機相を水酸化ナトリウム水溶液 (2M, 8 mL) で抽出し、塩化ナトリウム飽和水溶液 (10

50

mL) で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして溶剤を蒸発により除去した。この物質 (588 mg) を酢酸エチル (2.2 mL) に溶解させ、熱エタノール (96%, 4.4 mL) に溶解させたフマル酸 (183 mg, 1.58 mmol) を添加した。表題化合物を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 372.1 (MH⁺); RT = 2.54; 純度 (UV, ELSD): 97%, 100%; 収量: 0.187 g (19%)。

【 0 2 0 6 】

以下の本発明化合物1b-1mを、対応する上述の中間体から同様に製造した。

【 0 2 0 7 】

1b, 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 299.9 (MH⁺); RT = 2.04; 純度 (UV, ELSD): 95%, 97%; 収量: 0.090 g (10%)。 10

【 0 2 0 8 】

1c, 4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 366.2 (MH⁺); RT = 2.45; 純度 (UV, ELSD): 97%, 99%; 収量: 0.61 g (45%)。

【 0 2 0 9 】

1d, 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 322.1 (MH⁺); RT = 2.33; 純度 (UV, ELSD): 83%, 97%; 収量: 0.385 g (51%)。 20

【 0 2 1 0 】

1e, 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジン塩酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 318.1 (MH⁺); RT = 2.12; 純度 (UV, ELSD): 96%, 99%; 収量: 0.308 g (30%)。

【 0 2 1 1 】

1f, 4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 298.2 (MH⁺); RT = 2.29; 純度 (UV, ELSD): 98%, 99%; 収量: 0.233 g (33%)。

【 0 2 1 2 】

1g, 4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 312.0 (MH⁺); RT = 2.41; 純度 (UV, ELSD): 98%, 100%; 収量: 0.233 g (33%)。 30

【 0 2 1 3 】

1h, 4-[2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 316.0 (MH⁺); RT = 2.33; 純度 (UV, ELSD): 96%, 100%; 収量: 0.336 g (34%)。

【 0 2 1 4 】

1i, 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 313.8 (MH⁺); RT = 2.16; 純度 (UV, ELSD): 96%, 99%; 収量: 0.375 g (34%)。 40

【 0 2 1 5 】

1j, 4-[2-(4-クロロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/TOF (m/z) 318.0 (MH⁺); RT = 2.36; 純度 (UV, ELSD): 99.7%, 99.0%。

【 0 2 1 6 】

1k, 4-[2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 322.0 (MH⁺); RT = 2.27; 純度 (UV, ELSD): 94.6%, 99.7%。

【 0 2 1 7 】

1l, 4-[2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 337.9 (MH⁺); RT = 2.37; 純度 (UV 50

, ELSD): 94.9%, 99.6%.

【0218】

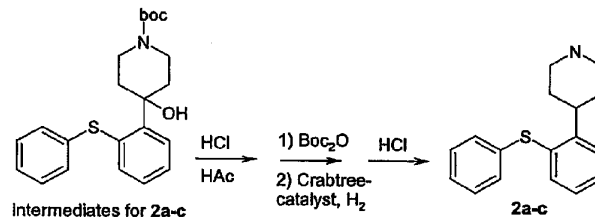
1m, 4-[2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジントリフルオロ酢酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 334.0 (MH⁺); RT = 2.23; 純度 (UV, ELSD): 95.9, 99.9.

方法B:

下記の「intermediates for 2a-c」は「2a-cのための中間体」を、「Crabtree-catalyst」は「Crabtree-触媒」をそれぞれ意味する。

【0219】

【化34】



【0220】

2a, 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩
濃塩酸水溶液 (150 mL) を、攪拌している1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-4-オール (12.13 g, 28.9 mmol) の酢酸 (450 mL) 溶液に添加した。上記溶液を一晩還流し室温まで冷却して、その後氷浴上で攪拌した。水酸化ナトリウム飽和水溶液 (250 mL) をゆっくりと添加して、不透明な溶液 (unclear solution) を酢酸エチル (3 x 450 mL) で抽出した。混合した有機相を、塩化ナトリウム飽和水溶液 (450 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、溶剤を蒸発により除去した。粗な物質 (8.02 g) をTHF (195 mL) に溶解させジ-tert-ブチルジカルボナート (Boc₂O, 6.96 g, 31.9 mmol) およびトリエチルアミン (5 mL) を添加した。上記混合物を一晩攪拌し、その後塩化アンモニウム飽和水溶液 (200 mL) の添加によってクエンチさせた。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥して、溶剤を蒸発により除去した。粗な物質をシリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン中の酢酸エチルの量を増加 (0-20%) させる) により精製し、4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色固体 (5.63 g) として得た。この物質を塩化メチレン (130 mL) に溶解させた。水素ガス (3バル) をパール振とう装置を用いて溶液中に吹き入れ、(1,5-シクロオクタジエン) (ピリジン) (トリシクロヘキシルホスフィン) (ヘキサフルオロホスフィン) イリジウム(I) (クラブトリーの触媒, 0.495 g, 1.40 mmol) を添加して、水素化を一晩中続けさせた。上記触媒をろ過により除去し、粗生成物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン中の酢酸エチルの量を増加 (0-20%) させる) により精製して4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (5.37 g) を得た。この物質をメタノール (70 mL) に溶解させ、ジエチルエーテル (2M, 67 mL, 133 mmol) 中の塩化水素を添加して、反応混合物を一晩攪拌した。溶剤を蒸発により除去して、水酸化ナトリウム水溶液 (2M, 200 mL) および酢酸エチル (400 mL) を添加した。相を分離して、水相を酢酸エチル (400 mL) で抽出した。混合した有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、溶剤を蒸発により除去した。残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: 5% トリエチル-アミンを含む酢酸エチル中のエタノールの量を増加 (0-25%) させる) により精製して4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン (1.63 g) を得た。この物質をTHFに50 °Cで溶解させ、シュウ酸 (0.48 g) のTHF溶液をゆっくりと添加した。4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 304.0 (MH⁺); RT = 2.29; 純度 (UV, ELSD): 96%, 96%; 収量: 1.86 g (15%)。

【0221】

10

20

30

40

50

以下の本発明化合物2b-2xおよび2a1-2a6を、対応する上述の中間体から同様に製造した。

【 0 2 2 2 】

2b, 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 318.1 (MH⁺); RT = 2.16; 純度 (UV, ELSD): 91%, 98%。

【 0 2 2 3 】

2c, 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン シュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 321.9 (MH⁺); RT = 2.33; 純度 (UV, ELSD): 94%, 96%; 収量: 0.241 g。

【 0 2 2 4 】

2d, 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-3-フルオロ-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 318.1 (MH⁺); RT = 2.12; 純度 (UV, ELSD): 98.6%, 98.5%。

2e, 4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-ブromo-フェニル]-ピペリジンフマル酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 378.0 (MH⁺); RT = 2.50; 純度 (UV, ELSD): 99.3%, 98.5%。

2f, 4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.12; 純度 (UV, ELSD): 73.3%, 97.9%。

【 0 2 2 5 】

2g, 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 317.0 (MH⁺); RT = 2.41; 純度 (UV, ELSD): 94.9%, 99.8%。

【 0 2 2 6 】

2h, 4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 352.2 (MH⁺); RT = 2.49; 純度 (UV, ELSD): 95.0%, 99.8%。

【 0 2 2 7 】

2i, 4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 316.1 (MH⁺); RT = 2.38; 純度 (UV, ELSD): 95.1%, 100%。

【 0 2 2 8 】

2j, 4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 306.0 (MH⁺); RT = 2.10; 純度 (UV, ELSD): 88.1%, 97.6%。

2k, 4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 340.0 (MH⁺); RT = 2.20; 純度 (UV, ELSD): 95.1%, 100%。

2l, 4-[2-(4-メチル-4-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンフマル酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 302.0 (MH⁺); RT = 2.26; 純度 (UV, ELSD): 96%, 99.7%。

2m, 4-[2-(3-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンシュウ酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 318.0 (MH⁺); RT = 2.17; 純度 (UV, ELSD): 91.1%, 97.1%。

2n, 4-[2-(2-クロロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンフマル酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 335.9 (MH⁺); RT = 2.24; 純度 (UV, ELSD): 95.8%, 99.6%。

2o, 4-[2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンフマル酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 352.2 (MH⁺); RT = 2.27; 純度

10

20

30

40

50

(UV, ELSD): 95.8%, 97.2%。

【 0 2 2 9 】

2p, 4-[2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンマル酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 340.0 (MH⁺); RT = 2.25; 純度 (UV, ELSD): 97.4%, 99.9%。

【 0 2 3 0 】

2q, 4-[2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンマル酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 320.0 (MH⁺); RT = 2.22; 純度 (UV, ELSD): 92.7%, 97.1%。

【 0 2 3 1 】

2r, 4-[2-(2-クロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン 臭化水素酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 321.9 (MH⁺); RT = 2.14分; 純度 (UV, ELSD): 72.0%, 96.6%。

2s, 4-[2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンマル酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 358.0 (MH⁺); RT = 2.34; 純度 (UV, ELSD): 97%, 99%。

2t, 4-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンマル酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 324.0 (MH⁺); RT = 2.11; 純度 (UV, ELSD): 97.0%, 100%。

2u, 4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-3-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 314.0 (MH⁺); RT = 2.33; 純度 (UV, ELSD): 85.3%, 98.5%。

2v, 4-[2-(フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 288.0 (MH⁺); RT = 2.06; 純度 (UV, ELSD): 98.6%, 99.4%。

2x, 4-[2-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 386.0 (MH⁺); RT = 2.16; 純度 (UV, ELSD): 96.7%, 99.3%。

【 0 2 3 2 】

2a1, 4-[2-(3-クロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンシュー酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 322.0 (MH⁺); RT = 2.22; 純度 (UV, ELSD): 95.4%, 89%。

2a2, 4-[2-(3-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンシュー酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 306.0 (MH⁺); RT = 2.23; 純度 (UV, ELSD): 90%, 99%。

2a3, 4-[2-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンマル酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 336.0 (MH⁺); RT = 2.06; 純度 (UV, ELSD): 97.3%, 99.9%。

2a4, 4-[2-(2-メチル-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 332.0 (MH⁺); RT = 2.16; 純度 (UV, ELSD): 96%, 100%。

2a5, 4-[2-(2-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジンマル酸塩を白色固体として回収した。LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.20; 純度 (UV, ELSD): 79.9%, 99.0%。

【 0 2 3 3 】

2a6, 4-[2-(2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン臭化水素酸塩を澄んだ油状物として回収した。LC/MS (m/z) 306.0 (MH⁺); RT = 2.17; 純度 (UV, ELSD): 86.7%, 94.0%。

方法C:

下記の「HPLC purification」は「HPLC精製」を意味する。

10

20

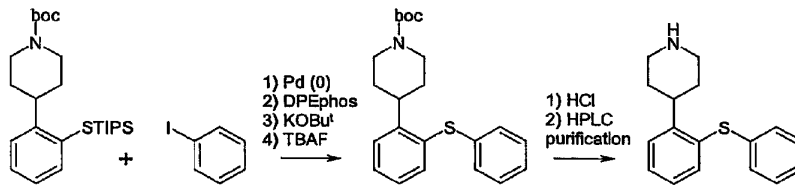
30

40

50

【 0 2 3 4 】

【 化 3 5 】



【 0 2 3 5 】

3a1, 4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩 10

4-(2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (38 mg, 0.085 mmol) および1-ヨード-4-トリフルオロメチル-ベンゼン (23 mg, 0.085 mmol) の混合物を乾燥脱気トルエン (0.3 mL) に溶解させた。Pd₂dab₃ (1 mg) および乾燥トルエン (0.2 mL) に溶解したDPEphos (1 mg) を添加した。この溶液にtert-ブトキシド (10 mg) およびテトラ-n-ブチルアンモニウムフッ化物(TBAF, THF中で1M, 0.1 mL, 0.1 mmol) を添加し、反応混合物をアルゴン下110 °Cで1時間撹拌した。上記溶液をろ過し、溶剤を蒸発により除去した。粗生成物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン中の酢酸エチルの量を増加 (0-100%) させる) により精製して、4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3a1) を澄んだ油状物 (22 mg, 収率59%) として得た。この物質をメタノール (1 mL) に溶解させ、ジエチルエーテル (2M, 1mL) 中の塩化水素を添加して上記溶液を室温で一晩撹拌した。溶剤を蒸発により除去し、粗生成物をHPLC (標準的な溶出液中に0.1% TFAを含む) により精製して、4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン (3a1) をトリフルオロ-酢酸塩として得た。収量: 3.2 mg (全収率8%)。LC/TOF (m/z) 338.0 (MH⁺); RT = 2.29分; 純度(UV, ELSD): 98.3%, 97.1%。 20

【 0 2 3 6 】

以下の本発明化合物3a1-3a6 (4-(2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから製造した。) 3b1-3b12 (4-(2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-5-メチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから製造した。) 3c1-3c4 (4-(2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-5-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから製造した。) 3d1-3d27 (4-(2-フルオロ-6-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから製造した。) 3e1-3e10 (4-(5-フルオロ-2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから製造した。) 3f1-3f13 (4-(4-フルオロ-2-トリ-イソ-プロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから製造した。) を同様に製造した。 30

3a2, 4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-クロロ-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (5.0 mg) として回収した。LC/TOF (m/z) 322.0 (MH⁺); RT = 2.27分; 純度(UV, ELSD): 98.4%, 97.7%。 40

3a3, 4-[2-(4-メトキシ-2-メチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-4-メトキシ-2-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (5.8 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 314.0 (MH⁺); RT = 2.24分; 純度 (UV, ELSD): 98.4%, 100%。

3a4, 4-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2,4-ジフルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (3.7 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 306.0 (MH⁺); RT = 2.24分; 純度(UV, ELSD): 97.9%, 100%。 50

3a5, 4-[2-(2,3-ジメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-2,3-ジメチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(6.0 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 298.1 (MH⁺); RT = 2.37分; 純度(UV, ELSD): 95.9%, 95.9%。

【0237】

3a6, 4-[2-(3,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-ヨード-1,2-ジメチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.2 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 298.0 (MH⁺); RT = 2.37分; 純度(UV, ELSD): 96.6%, 100%。

【0238】

3b1, 4-[2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-クロロ-1-ヨード-4-メトキシ-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(3.8 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 347.9 (MH⁺); RT = 2.28分; 純度(UV, ELSD): 92.3%, 100%。

【0239】

3b2, 4-[2-(2-クロロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-クロロ-1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.4 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 331.9 (MH⁺); RT = 2.39分; 純度(UV, ELSD): 97.3%, 100%。

【0240】

3b3, 4-[2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-フルオロ-1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.3 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 315.9 (MH⁺); RT = 2.30分; 純度(UV, ELSD): 85.8%, 100%。

3b4, 4-[2-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-フルオロ-4-ヨード-1-メトキシ-ベンゼン(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニルアミンから「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法に従いジアゾ化によって製造した)から製造し、澄んだ油状物(4.3 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 332.0 (MH⁺); RT = 2.20分; 純度(UV, ELSD): 88.1%, 100%。

3b5, 4-[2-(3-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-フルオロ-3-ヨード-2-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(5.2 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 315.9 (MH⁺); RT = 2.34分; 純度(UV, ELSD): 88.9%, 97.5%。

3b6, 4-[2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-フルオロ-4-ヨード-1-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(6.1 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 316.0 (MH⁺); RT = 2.34分; 純度(UV, ELSD): 99.1%, 100%。

3b7, 4-[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-クロロ-1-フルオロ-2-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(5.8 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 336.1 (MH⁺); RT = 2.34分; 純度(UV, ELSD): 92.6%, 99.9%。

3b8, 4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-クロロ-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(6.0 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 336.1 (MH⁺); RT = 2.34分; 純度(UV, ELSD): 98.0%, 100%。

3b9, 4-[2-(3-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-3-メトキシ-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.0 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 313.9 (MH⁺); RT = 2.18分; 純度(UV, ELSD): 92.6%, 99.9%。

3b10, 4-[2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-クロロ-2-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ

10

20

30

40

50

油状物 (6.1 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 336.2 (MH⁺); RT = 2.37分; 純度(UV, ELSD): 93.4%, 99.9%。

3b11, 4-[2-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-クロロ-2-フルオロ-3-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (6.3 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 336.0 (MH⁺); RT = 2.35分; 純度(UV, ELSD): 97.8%, 99.8%。

3b12, 4-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニルスルファニル)-5-メチル-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2,4-ジフルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (3.7 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 319.7 (MH⁺); RT = 2.22分; 純度(UV, ELSD): 92.5%, 99.9%。

3c1, 4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-5-メトキシ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (2.6 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 314.1 (MH⁺); RT = 2.21分; 純度(UV, ELSD): 89.2%, 100%。

3c2, 4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-5-メトキシ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-フルオロ-4-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (2.1 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 318.1 (MH⁺); RT = 2.13分; 純度(UV, ELSD): 80.9%, 99.2%。

3c3, 4-[2-(2-メチル-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-メトキシ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-ヨード-2-メチル-1-メトキシ-ベンゼン (2-メチル-4-メトキシ-フェニルアミンから「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法に従いジアゾ化によって製造) から製造し、澄んだ油状物 (2.5 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 344.1 (MH⁺); RT = 2.17分; 純度(UV, ELSD): 93.6%, 99.8%。

3c4, 4-[2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-メトキシ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-フルオロ-1-ヨード-2-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (2.2 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 332.0 (MH⁺); RT = 2.25分; 純度(UV, ELSD): 87.6%, 75.3%。

3d1, 4-[2-(3-メトキシ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-3-メトキシ-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (2.3 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 332.0 (MH⁺); RT = 2.03分; 純度(UV, ELSD): 98.7%, 100%。

【 0 2 4 1 】

3d2, 4-[2-(2-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (2.1 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.12分; 純度(UV, ELSD): 97.8%, 99.9%。

【 0 2 4 2 】

3d3, 4-[2-(3-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-3-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (3.6 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 302.2 (MH⁺); RT = 2.14分; 純度(UV, ELSD): 97.4%, 100%。

3d4, 4-[2-(4-メトキシ-2-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-ヨード-2-メチル-1-メトキシ-ベンゼン (2-メチル-4-メトキシ-フェニルアミンから「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法に従いジアゾ化によって製造) から製造し、澄んだ油状物 (2.2 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 332.1 (MH⁺); RT = 2.14分; 純度(UV, ELSD): 96.9%, 100%。

3d5, 4-[2-(2-メトキシ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-2-メトキシ-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (1.7 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 317.9 (MH⁺); RT = 1.98分; 純度(UV, ELSD): 98.7%, 100%。

10

20

30

40

50

3d6, 4-[2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-フルオロ-1-ヨード-2-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (2.3 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 332.0 (MH⁺); RT = 2.16分; 純度(UV, ELSD): 96.3%, 100%。

【 0 2 4 3 】

3d7, 4-[2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-フルオロ-4-ヨード-1-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (1.9 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 320.0 (MH⁺); RT = 2.21分; 純度(UV, ELSD): 96.1%, 100%。

【 0 2 4 4 】

3d8, 4-[2-(2,3-ジメチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-2,3-ジメチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (1.7 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 315.9 (MH⁺); RT = 2.23分; 純度(UV, ELSD): 95.8%, 100%。

3d9, 4-[2-(3-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-フルオロ-3-ヨード-2-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (1.8 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 319.9 (MH⁺); RT = 2.18分; 純度(UV, ELSD): 94.6%, 100%。

3d10, 4-[2-(3-クロロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-クロロ-3-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (1.7 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 321.9 (MH⁺); RT = 2.15分; 純度(UV, ELSD): 94.1%, 99.6%。

3d11, 4-[2-(3-フルオロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-フルオロ-3-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (3.4 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 305.8 (MH⁺); RT = 2.04分; 純度(UV, ELSD): 92.6%, 100%。

3d12, 4-[2-(2-フルオロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-フルオロ-2-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (3.5 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 305.9 (MH⁺); RT = 2.00分; 純度(UV, ELSD): 92.5%, 99.9%。

3d13, 4-[2-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-フルオロ-4-ヨード-2-メトキシ-ベンゼン (4-フルオロ-3-メトキシ-フェニルアミンから「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法に従いジアゾ化によって製造) から製造し、澄んだ油状物 (1.2 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 336.0 (MH⁺); RT = 2.07分; 純度(UV, ELSD): 91.7%, 100%。

【 0 2 4 5 】

3d14, 4-[2-(2-クロロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-クロロ-1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (2.5 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 336.2 (MH⁺); RT = 2.24分; 純度(UV, ELSD): 91.6%, 96.3%。

【 0 2 4 6 】

3d15, 4-[2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-クロロ-2-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (1.7 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 340.0 (MH⁺); RT = 2.20分; 純度(UV, ELSD): 91.5%, 99.9%。

3d16, 4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-4-トリフルオロメチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (2.0 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 356.2 (MH⁺); RT = 2.29分; 純度(UV, ELSD): 91.5%, 93.4%。

10

20

30

40

50

3d17, 4-[2-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-クロロ-2-フルオロ-3-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (1.2 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 340.1 (MH⁺); RT = 2.17分; 純度(UV, ELSD): 90.8%, 99.7%。

3d18, 4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (3.2 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.15分; 純度(UV, ELSD): 89.9%, 98.7%。

3d19, 4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-クロロ-4-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (2.6 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 321.7 (MH⁺); RT = 2.19分; 純度(UV, ELSD): 89.3%, 100%。

3d20, 4-[2-(3,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-ヨード-1,2-ジメチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (2.5 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 316.0 (MH⁺); RT = 2.26分; 純度(UV, ELSD): 89.1%, 99.5%。

3d21, 4-[2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-フルオロ-1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (2.9 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 319.9 (MH⁺); RT = 2.13分; 純度(UV, ELSD): 89.0%, 100%。

【 0 2 4 7 】

3d22, 4-[2-(2,4-ジクロロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2,4-ジクロロ-1-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (3.1 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 356.1 (MH⁺); RT = 2.31分; 純度(UV, ELSD): 87.9%, 100%。

3d23, 4-[2-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-フルオロ-1-ヨード-4-メトキシ-ベンゼン (MOJMOJJ) から製造し、澄んだ油状物 (1.1 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 336.1 (MH⁺); RT = 2.05分; 純度(UV, ELSD): 86.0%, 100%。

3d24, 4-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2,4-ジフルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (1.0 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 324.1 (MH⁺); RT = 2.05分; 純度(UV, ELSD): 85.8%, 99.9%。

3d25, 4-[2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-クロロ-1-ヨード-4-メトキシ-ベンゼン (2-クロロ-4-メトキシ-フェニルアミンから「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法に従いジアゾ化によって製造) から製造し、澄んだ油状物 (2.8 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 352.2 (MH⁺); RT = 2.16分; 純度(UV, ELSD): 85.3%, 98.9%。

3d26, 4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-4-メトキシ-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (3.7 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 318.1 (MH⁺); RT = 2.02分; 純度(UV, ELSD): 81.2%, 100%。

【 0 2 4 8 】

3d27, 4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-6-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (4.7 mg) として回収した。LC/MS (m/z) 306.1 (MH⁺); RT = 2.05分; 純度(UV, ELSD): 74.2%, 100%。

【 0 2 4 9 】

3e1, 4-[2-(2,3-ジクロロ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1,2-ジクロロ-3-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物 (2.8

10

20

30

40

50

mg)として回収した。LC/MS (m/z) 356.1 (MH⁺); RT = 2.33分; 純度(UV, ELSD): 96.7%, 100%。

3e2, 4-[2-(2-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-2-メトキシ-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(3.0 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 318.1 (MH⁺); RT = 2.02分; 純度(UV, ELSD): 96.0%, 99.8%。

3e3, 4-[2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(7.0 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 371.9 (MH⁺); RT = 2.38分; 純度(UV, ELSD): 94.7%, 98.7%。

3e4, 4-[2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-フルオロ-1-ヨード-2-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.1 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 320.0 (MH⁺); RT = 2.21分; 純度(UV, ELSD): 94.1%, 99.8%。

3e5, 4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-4-トリフルオロメチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(3.9 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 356.1 (MH⁺); RT = 2.33分; 純度(UV, ELSD): 92.6%, 100%。

3e6, 4-[2-(3-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-3-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.5 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.19分; 純度(UV, ELSD): 86.0%, 87.8%。
【0250】

3e7, 4-[2-(4-クロロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-クロロ-1-ヨード-2-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(6.1 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 336.1 (MH⁺); RT = 2.38分; 純度(UV, ELSD): 85.5%, 70.5%。

【0251】

3e8, 4-[2-(2,3-ジメチル-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-2,3-ジメチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(6.1 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 316.0 (MH⁺); RT = 2.28分; 純度(UV, ELSD): 75.3%, 74.4%。

【0252】

3e9, 4-[2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を6-ヨード-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシンから製造し、澄んだ油状物(4.8 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 346.0 (MH⁺); RT = 2.04分; 純度(UV, ELSD): 74.7%, 86.3%。

3e10, 4-[2-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-フルオロ-4-ヨード-1-メトキシ-ベンゼン(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニルアミンから「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法に従いジアゾ化によって製造)から製造し、澄んだ油状物(3.7 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 336.0 (MH⁺); RT = 2.11分; 純度(UV, ELSD): 73.4%, 88.6%。

3f1, 4-[2-(2-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-2-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.1 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.20分; 純度(UV, ELSD): 98.3%, 100%。

3f2, 4-[2-(2-クロロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-クロロ-2-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.1 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 321.8 (MH⁺); RT = 2.19分; 純度(UV, ELSD): 96.6%, 100%。

3f3, 4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-フルオロ-4-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(2.7 mg)

10

20

30

40

50

として回収した。LC/MS (m/z) 305.8 (MH⁺); RT = 2.14分; 純度(UV, ELSD): 87.6%, 99.8%。

3f4, 4-[2-(3,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-3,4-ジメチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.9 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 315.9 (MH⁺); RT = 2.35分; 純度(UV, ELSD): 91.7%, 100%。

【 0 2 5 3 】

3f5, 4-[2-(2-クロロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-クロロ-1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.9 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 336.1 (MH⁺); RT = 2.33分; 純度(UV, ELSD): 93.0%, 99.3%。

10

【 0 2 5 4 】

3f6, 4-[2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-フルオロ-1-ヨード-4-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.4 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 319.9 (MH⁺); RT = 2.23分; 純度(UV, ELSD): 87.8%, 98.5%。

【 0 2 5 5 】

3f7, 4-[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-クロロ-1-フルオロ-2-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(5.3 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 340.1 (MH⁺); RT = 2.24分; 純度(UV, ELSD): 93.1%, 99.7%。

20

【 0 2 5 6 】

3f8, 4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-クロロ-4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(5.1 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 340.0 (MH⁺); RT = 2.23分; 純度(UV, ELSD): 95.6%, 99.9%。

3f9, 4-[2-(2,3-ジメチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-ヨード-2,3-ジメチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(5.6 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 316.0 (MH⁺); RT = 2.34分; 純度(UV, ELSD): 97.4%, 99.8%。

30

3f10, 4-[2-(3-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を1-フルオロ-2-メチル-3-ヨード-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.0 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 319.9 (MH⁺); RT = 2.26分; 純度(UV, ELSD): 85.5%, 99.9%。

【 0 2 5 7 】

3f11, 4-[2-(4-メトキシ-2-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-ヨード-2-メチル-1-メトキシ-ベンゼン(2-メチル-4-メトキシ-フェニルアミンから「Tunney and Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753」による一般的な方法に従いジアゾ化によって製造)から製造し、澄んだ油状物(4.5 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 332.0 (MH⁺); RT = 2.19分; 純度(UV, ELSD): 96.1%, 99.8%。

40

【 0 2 5 8 】

3f12, 4-[2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を2-フルオロ-4-ヨード-1-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.3 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 320.0 (MH⁺); RT = 2.29分; 純度(UV, ELSD): 91.7%, 100%。

3f13, 4-[2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニルスルファニル)-4-フルオロ-フェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩を4-フルオロ-1-ヨード-2-メチル-ベンゼンから製造し、澄んだ油状物(4.7 mg)として回収した。LC/MS (m/z) 320.1 (MH⁺); RT = 2.24分; 純度(UV, ELSD): 73.4%, 100%。

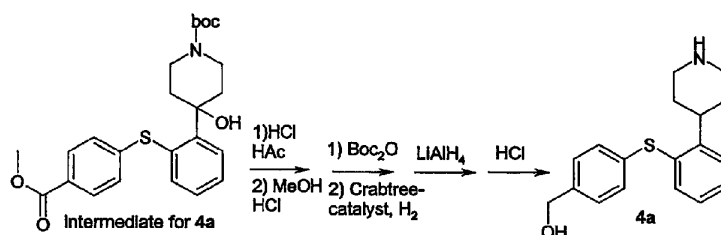
50

方法D:

下記の「intermediates for 4a」は「4aのための中間体」を、「Crabtree-catalyst」は「Crabtree-触媒」をそれぞれ意味する。

【0259】

【化36】



10

【0260】

4a, 4-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン塩酸塩

濃塩酸水溶液 (38 mL) を、攪拌している1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-メトキシカルボニル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-4-オール (1.25 g, 4 mmol) の酢酸 (12 mL) 溶液に添加した。上記溶液を6時間還流し、室温まで冷却して、氷/水 (100 mL) の添加によりクエンチさせた。上記溶液を酢酸エチル (3x100 mL) で抽出した。混合した有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を蒸発により除去した。この粗な物質をメタノール (25 mL) に溶解させ、ジエチルエーテル中の塩化水素 (2M, 25 mL) を添加した。混合物を12時間還流し、溶剤を蒸発により除去した。残留物を水酸化ナトリウム水溶液 (2M, 100 mL) と酢酸エチル (2x100 mL) との間で分配させた。酢酸エチル相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶剤を蒸発により除去した。この物質 (4-[2-(4-メトキシカルボニル-フェニルスルファニル)-フェニル]ピペリジン, 0.98 g, 3 mmol) を塩化メチレン (25 mL) に溶解させBoc₂O (0.66 g, 3 mmol) を添加した。反応液を2時間攪拌し、クラブトリー触媒 (0.13 g, 0.16 mmol) を添加した。上記反応混合物をパール振とう装置において水素ガス (1.5パール) で一晩処理した。粗な混合物をシリカゲルのプラウ (p lough) を通してろ過し、ろ過物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘプタン 1:2) により精製し、固体 (0.495 g) を得た。0.285 gのこの物質を、ジエチルエーテルにおける塩化水素 (2M, 25 mL) およびメタノール (25 mL) の混合物中、1時間還流した。溶剤を蒸発により除去して、水酸化ナトリウム水溶液 (2M, 50 mL) および酢酸エチル (2x50 mL) を添加した。混合した有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を蒸発により除去した。この物質 (0.15 g) をTHF (25 mL) に溶解させ、リチウム・アルミニウム水素化物 (50 mg, 1.32 mmol) を添加した。反応液を一晩攪拌した後に、反応を水 (0.1 mL) および水酸化ナトリウム飽和水溶液 (0.2 mL) でクエンチした。30分間攪拌後、水 (1 mL) を添加し、沈殿物をろ過により除去した。有機ろ過相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を蒸発により除去した。粗生成物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/トリエチルアミン/メタノール 8:1:2) により精製し、遊離塩基を得て、それをジエチルエーテル (2M, 5 mL) 中の塩化水素から塩酸塩として沈殿させた。収量: 12.6 mg。 LC/MS (m/z) 300.0 (MH⁺); RT = 1.79; 純度 (UV, ELSD): 96.8%, 88%。

20

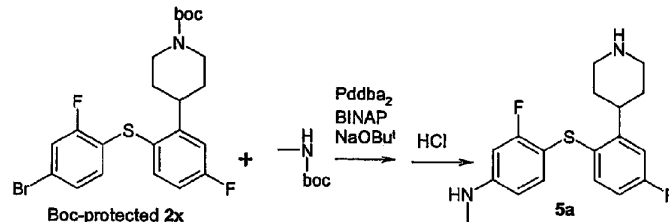
30

40

方法E:

【0261】

【化37】



【0262】

下記の「Boc-protected 2x」は「Boc-保護 2x」を意味する。

5a, 4-[2-(2-フルオロ-4-メチル-アミン-フェニルスルファニル)-5-フルオロフェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩

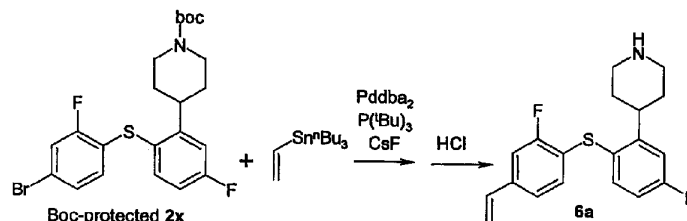
トルエン (2 mL) に溶解させた1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2-フルオロ-4-ブromo-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン (Boc-保護 2x, 0.1 g, 0.21 mmol) およびメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル (0.033g, 0.25 mmol; 「Lee et al. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 7307-7312」の方法に従ってメチルアミンおよび Boc-₂Oから製造) を攪拌しているビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0) (Pddba₂, 0.006 g, 0.011 mmol) およびラセミ体の 2,2'-ビス-ジフェニルホスファニル-[1,1']ピナフタレニル (BINAP, 0.009 g, 0.016 mmol) のトルエン (1 mL) 溶液に添加した。ナトリウム tert-ブトキシド (0.028 g, 0.28 mmol) を添加し、反応混合物を100 °Cで一晩攪拌した。上記反応混合物を室温まで冷却し、トルエン (4x5 mL) を用いセライトを通してろ過し、生成物を溶出 (elude) した。溶剤を蒸発により除去して、残留物を塩化メチレン (3 mL) に溶解させ、ジエチルエーテル中の塩化水素 (4M, 0.25 mL) を添加して、反応液を一晩攪拌した。溶剤を蒸発により除去して、粗生成物をHPLCにより精製し、4-[2-(4-メチルアミン-フェニルスルファニル)-5-フルオロフェニル] ピペリジン 5aをトリフルオロ酢酸塩として得た。収量: 9.8 mg。LC/MS (m/z) 335.2 (MH⁺); RT = 1.98; 純度 (UV, ELSD): 75.9%, 96.7%。

方法F:

下記の「Boc-protected 2x」は「Boc-保護 2x」を意味する。

【0263】

【化38】



【0264】

6a, 4-[2-(2-フルオロ-4-ビニル-フェニルスルファニル)-5-フルオロフェニル]-ピペリジントリフルオロ-酢酸塩

攪拌している1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(2-フルオロ-4-ブromo-フェニルスルファニル)-5-フルオロ-フェニル]-ピペリジン (tert-ブチル-オキソ-カルボニル-保護2x) (0.12 g, 0.25 mmol) およびPd₂dba₃ (0.007 g, 0.015 mmol) の1,4-ジオキサン溶液 (1 mL) にフッ化セシウム (0.084 g, 0.055 mmol)、ビニルトリ-n-ブチルスズ (0.083 g, 0.26 mmol) およびトリス-tert-ブチル-ホスフィン (0.091 mL, 10% ヘキサン溶液, 約 0.03 mmol) を添加した。反応混合物を50 °Cで一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、アセトニトリル (20 mL) で希釈してろ過した。ろ過物をヘプタン (2 x 20 mL) で抽出し、アセトニトリル相を減圧下で濃縮した。残留物を塩化メチレン (5 mL) に溶解させ、ジエチルエーテル (4M, 0.25 mL) 中の塩化水素を添加して、反応液を一晩攪拌した。溶剤を蒸発により除去し、粗生成物 (0.077 g) をHPLCにより精製して、4-[2-(2-フルオロ-4-ビニル-フェニルスルファニル)-5-フルオロフェニル]-ピペリジン 6a をトリフルオロ-

酢酸塩として得た。LC/MS (m/z) 332.0 (MH⁺); RT = 2.30; 純度 (UV, ELSD): 80.9%, 89.3%。

(ラット皮質シナプトソームへの [³H]-5-HT取り込みの測定)

雄ウイスターラット (Wistar rats) (125-225 g) 由来の全脳を、小脳を除いて、ガラス/テフロン・ホモジナイザーを用いて、1mM のニアラミドを加えた0.32 Mシヨ糖中で均質化 (homogenized) した。ホモジネート (homogenate) を4 °C において600 x gで10分間遠心分離した。ペレット (pellet) を廃棄し、上清を20.000 x g で55分間遠心分離した。最終的に得られたペレットをこのアッセイ緩衝液 (assay buffer) 中で均質化 (20秒) した (元の組織0.5 mg / ウェル)。試験化合物 (または緩衝液) および10 nMの [³H]-5-HTを96ウェルプレートに添加し、短時間振とうした。アッセイ緩衝液の組成: 123 mM NaCl、4.82 mM KCl、0.973 mM CaCl₂、1.12 mM MgSO₄、12.66 mM Na₂HPO₄、2.97 mM NaH₂PO₄、0.162 mM EDTA、10 mMグルコースおよび1 mM アスコルビン酸。緩衝液は、37 °Cにおいて10分間、95% O₂/5% CO₂で処理することにより酸素を包含させ、pHを 7.4に調整した。組織を0.2 mLの最終アッセイ容量に添加することによりインキュベーションを開始した。放射性リガンドとともに37 °Cで15分間インキュベーションした後に、サンプルを減圧下、ユニフィルタ-GF/Cガラスファイバフィルター (0.1%のポリエチレンイミンで1時間浸漬) で直接ろ過し、3 x 0.2 mLのアッセイ緩衝液で直ちに洗浄した。非特異的な取り込みは、シタロプラム (最終濃度10 μM) を用いて測定した。シタロプラムは、用量反応曲線のようなすべての実験において対照基準として含まれる。

【 0 2 6 5 】

本発明の好ましい化合物は、上記アッセイにおいて200 nM (IC₅₀) 未満でセロトニン再取り込み阻害を示す。さらに好ましいのは100 nM未満で、最も好ましいのは50 nM未満で阻害を示す化合物である。

([³H]メスレルギン (Mesulergine) の5-HT_{2C}受容体への結合)

10 ~ 20 pmol/mgタンパク質ヒト5-HT_{2C-VSV}受容体を発現する細胞株 (Euroscreen社) を氷冷した125 mM NaClを含む50 mM トリス pH 7.7緩衝液中に回収し、-80 °Cで保存した。実験の当日に細胞を急速に解凍し、ウルトラ-タラックス (Ultra-Thurax) を用いて50 mM トリス pH 7.7中で均質化させた。6 ~ 30 μg タンパク質、 [³H]メスレルギン (1 nM) および試験物質からなるアリコート (Aliquots) を37 °Cで30分間インキュベートした。アッセイ緩衝液 (50 mM トリス pH 7.7) を用いて全結合を測定し、非特異的結合を100 μM 5-HTの存在下において定義した。結合したおよび遊離の [³H]メスレルギンをGF/Bフィルター (予め0.1% PEIに1/2時間浸漬) における減圧ろ過により分離して、シンチレーション計測器で計測した。

(蛍光測定法により測定される5-HT_{2C}受容体の有効性)

この分析は、「Porter et al. British Journal of Pharmacology 1999, 128, 13」により記載される方法に以下の記載のような改変を施して実施した。実験の2日前に、10 ~ 20 pmol/mgタンパク質ヒト5-HT_{2C-VSV}受容体を発現するCHO細胞 (Euroscreen社) を、実験当日に一層のコンフルエント層が得られるのに十分な濃度でプレートに播種した。細胞に95%の湿度での5% CO₂インキュベーター中、37 °Cにおいて色素をロードした (dye loaded) (Molecular Devices社のCa²⁺-キット、およびその説明書に従った)。レーザー強度を、約8000 RFUsの基底値が得られる適当なレベルにセットした。基底の蛍光における変動は10%未満である。30段階にわたって濃度を増加させた試験化合物を用いてEC₅₀ 値を評価した。試験物質の30段階にわたる濃度を用いて5-HTのEC₈₅を調べ、IC₅₀値を評価した。Ki 値をCheng-Prusoff式を用いて計算した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 4

- (72)発明者 イェルゲンセン・モルテン
デンマーク王国、バクスヴェード、ゴートгент、2 4 , 1 , - 3
- (72)発明者 ルーラント・トマス
デンマーク王国、ロスキルデ、メレフウセネ、1 5
- (72)発明者 ブリュアン・ステンスバイ・ティーン
デンマーク王国、ヴェールレーセ、エヴァヴェイ、2 1
- (72)発明者 バンク - アンデルセン・ベニー
デンマーク王国、コペンハーゲン・エス、リレグルン、3 3

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特開昭53-095963(JP,A)
特開昭55-094364(JP,A)
特開平03-024052(JP,A)
特表2003-511434(JP,A)
特開2002-275097(JP,A)
MARTIN,L.L. et al, Synthesis of spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidines] as potential central nervous system agents. 5. Conformationally mobile analogs derived by furan ring opening, Journal of Medicinal Chemistry, 1979年, Vol.22, No.11, pp.1347-1354
最新創薬化学 上巻, 2001年, p.241

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D211/00-211/98
A61K 31/33- 33/44
A61P 1/00- 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)