(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3648251号
(P3648251)
(45)発行日　平成17年5月18日(2005.5.18)　(24)登録日　平成17年2月18日(2005.2.18)

(51)Int.Cl.[7]	F I
C07D 211/06	C07D 211/06
A61K 31/445	A61K 31/445
A61P 9/12	A61P 9/12
C07D 211/68	C07D 211/68
C07D 401/04	C07D 401/04

請求項の数 25　(全 303 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願平9-510837
(86)(22)出願日	平成8年8月29日(1996.8.29)
(65)公表番号	特表平11-500447
(43)公表日	平成11年1月12日(1999.1.12)
(86)国際出願番号	PCT/EP1996/003803
(87)国際公開番号	WO1997/009311
(87)国際公開日	平成9年3月13日(1997.3.13)
審査請求日	平成10年3月19日(1998.3.19)
審判番号	不服2000-7948(P2000-7948/J1)
審判請求日	平成12年5月29日(2000.5.29)
(31)優先権主張番号	2548/95-1
(32)優先日	平成7年9月7日(1995.9.7)
(33)優先権主張国	スイス(CH)
(31)優先権主張番号	1876/96
(32)優先日	平成8年7月26日(1996.7.26)
(33)優先権主張国	スイス(CH)

(73)特許権者　591003013
エフ．ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー
F．　HOFFMANN－LA　ROCHE　AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　100078662
弁理士　津国　肇
(74)代理人　100075225
弁理士　篠田　文雄
(72)発明者　ビンゲッリ，アルフレート
スイス国、ツェーハー－４１１２　フリュー、ホフシュテッターシュトラーセ　３６

最終頁に続く

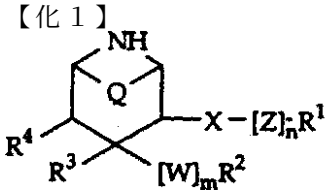
(54)【発明の名称】心及び腎不全を治療するための新規４－（オキシアルコキシフェニル）－３－オキシ－ピペリジン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

一般式：

【化１】



I

（式中、

R^1は、アリール又はヘテロシクリルを表し；

R^2は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、アセナフチル、シクロヘキシル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、オキソピリジニル、ジアジニル、トリアゾリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピロリル又はフリルを表し、これらの基は、１～３個の、ハロゲン、トリフルオロメチルもしくはハロ低級アルキル基により、又は低級アルキレンジオキシにより、及び／又は基：－L^1－T^1－L^2－T^2－L^3－T^3－L^4－T^4－L^5－Uにより置換されていることができ；

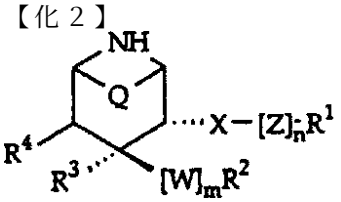
L^1、L^2、L^3、L^4及びL^5は、互いに独立して、結合、C_{1-8}アルキレン、C_{2-8}アルケニレン又はC_{2-8}アルキニレンを表し；

T^1、T^2、T^3及びT^4は、互いに独立して、

（ａ）結合を表すか、
（ｂ）－ＣＨ（ＯＨ）－、
（ｃ）－ＣＨ（ＯＲ^{6}）－、
（ｄ）－ＣＨ（ＮＲ^{5}Ｒ^{6}）－、
（ｅ）－ＣＯ－、
（ｆ）－ＣＲ^{7}Ｒ^{8}－、
（ｇ）－Ｏ－もしくは－ＮＲ^{6}－、
（ｈ）－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
（ｉ）－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{6}－、
（ｊ）－ＮＲ^{6}ＳＯ$_{2}$－、
（ｋ）－ＣＯＮＲ^{6}－、
（ｌ）－ＮＲ^{6}ＣＯ－、
（ｍ）－Ｏ－ＣＯ－、
（ｎ）－ＣＯ－Ｏ－、
（ｏ）－Ｏ－ＣＯ－Ｏ－、
（ｐ）－Ｏ－ＣＯ－ＮＲ^{6}－、
（ｑ）－ＮＲ^{6}－ＣＯ－ＮＲ^{6}－、
（ｒ）－ＮＲ^{6}－ＣＯ－Ｏ－
（式中、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリール低級アルキル又はアシル、あるいはそれらに結合したＮ原子とともに、付加的なＮ原子、ＯもしくはＳ原子又はＳＯもしくはＳＯ$_{2}$基を含有することができ、該付加的なＮ原子は、低級アルキルで置換されていることができる、５－もしくは６員複素環を表し；
Ｒ^{7}及びＲ^{8}は、それらが結合したＣ原子とともに、１個又は２個のＯもしくはＳ原子、又はＳＯもしくはＳＯ$_{2}$基を含有することができる３～７員環を表す）
の１つの基を表し、そこで（ｂ）、（ｄ）、（ｅ）及び（ｇ）～（ｒ）から発する結合は、隣接する基のＣ原子に結合し、このＣ原子は、該結合がヘテロ原子から発しているとき飽和されており、２個を越えない数の（ｂ）～（ｆ）基、３個を超えない数の（ｇ）～（ｈ）基及び１個を超えない数の（ｉ）～（ｒ）基が存在し；
Ｕは、水素、低級アルキル、シクロアルキル、シアノ、置換されてもよいシクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルを表し；
Ｒ^{3}とＲ^{4}は、いっしょになって結合を表すか、あるいは
Ｒ^{3}は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ又は低級アルケニルオキシを表し；
Ｒ^{4}は、Ｒ^{4}が結合している環炭素原子に結合している水素原子といっしょになってオキソ基を形成するか、あるいは
Ｒ^{4}は、基Ｒ^{4a}－Ｚ^{1}－Ｘ^{1}－を表し、ここでＲ^{4a}は、
（ａ）Ｈ－、
（ｂ）低級アルキル、
（ｃ）低級アルケニル、
（ｄ）ヒドロキシ低級アルキル、
（ｅ）ポリヒドロキシ低級アルキル、
（ｆ）低級アルキル－Ｏ－低級アルキル、
（ｇ）アリール、
（ｈ）ヘテロシクリル、
（ｉ）アリールアルキル、
（ｊ）ヘテロシクリルアルキル、
（ｋ）アリールオキシアルキル、
（ｌ）ヘテロシクリルオキシアルキル、
（ｍ）（Ｒ^{5}Ｒ^{6}）Ｎ（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$－、
（ｎ）（Ｒ^{5}Ｒ^{6}）Ｎ－、
（ｏ）低級アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、

（ｐ）アリール－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
（ｑ）ヘテロシクリル－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
（ｒ）HO－SO_3－もしくはその塩、
（ｓ）H_2N－Ｃ（NH）－NH－、
（ｔ）NC－
を表し、そこで（ｎ）～（ｔ）から発する結合は、隣接する基のＣ原子に結合し、このＣ原子は、該結合がヘテロ原子から発しているとき飽和されており；
Z^1は、
（ａ）結合を表すか、
（ｂ）低級アルキレン、
（ｃ）低級アルケニレン、
（ｄ）－Ｏ－、－Ｎ（R^{11}）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
（ｅ）－CO－、
（ｆ）－Ｏ－CO－、
（ｇ）－Ｏ－CO－Ｏ－、
（ｈ）－Ｏ－CO－Ｎ（R^{11}）－、
（ｉ）－Ｎ（R^{11}）－CO－Ｏ－、
（ｊ）－CO－Ｎ（R^{11}）－、
（ｋ）－Ｎ（R^{11}）－CO－、
（ｌ）－Ｎ（R^{11}）－CO－Ｎ（R^{11}）－、
（ｍ）－CH（OR^9）－
（式中、R^9は、水素、低級アルキル、アシル又はアリールアルキルを表し；
R^{11}は、水素又は低級アルキルを表す）
の１つの基を表し、そこで（ｄ）及び（ｆ）～（ｍ）から発する結合は、隣接する基のＣ原子に結合し、このＣ原子は、該結合がヘテロ原子から発しているとき飽和されており；
X^1は、
（ａ）結合を表すか、
（ｂ）－Ｏ－、
（ｃ）－Ｎ（R^{11}）－、
（ｄ）－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
（ｅ）－（CH_2）$_{1-3}$－
の１つの基を表し、
Ｑは、エチレンを表すか、存在せず、ただし、R^3とR^4がいっしょになって結合を表すとき、Ｑは存在せず；
Ｘは、酸素、硫黄、又は基－CHOR^9－、－Ｏ－CO－、－CO－もしくはＣ＝NOR^{10}－（式中、R^{10}は、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル又は水素を表す）を表し、ここで、酸素又は硫黄原子から発する結合は、基Ｚの飽和Ｃ原子又はR^1に結合しており；
Ｗは、酸素又は硫黄を表し；
Ｚは、低級アルキレン、低級アルケニレン、ヒドロキシ低級アルキリデン、－Alk－Ｏ－又は－Alk－Ｓ－を表し、ここでAlkは、低級アルキレンを表し；
ｎは、１であるか、又はＸが－Ｏ－CO－を表すとき、０もしくは１であり；
ｍは、０又は１である）で示される化合物又はその薬学的に使用可能な塩（ただし、化合物４－（４－フルオロフェニル）－３－（3,4－メチレンジオキシベンジルオキシ）ピペリジン及びその塩並びにトランス－３－（３－クロロフェノキシ）－４－（3,4－ジメチル－フェノキシ）－ピペリジン及びその塩を除く。）。
【請求項２】
一般式：

【化２】



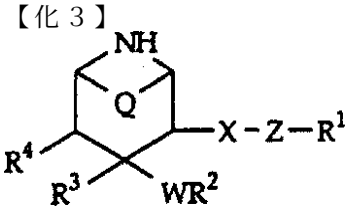
IA

（式中、R^1～R^4、Ｑ、Ｗ、Ｘ、Ｚ、ｎ及びｍは、請求項１と同義である）の、請求項１記載の化合物。

【請求項３】

一般式Ｉ－1:

【化３】



I-1

（式中、

R^1は、アリール又はヘテロシクリルを表し；

R^2は、フェニル、シクロヘキシル、又はハロゲン、トリフルオロメチル、ハロ低級アルキルもしくは低級アルキレンジオキシにより、又は基：－L^1－T^1－L^2－T^2－L^3－T^3－L^4－T^4－L^5－Ｕにより置換されたフェニル又はシクロヘキシル；あるいはナフチル又はアセナフチルを表し；

L^1、L^2、L^3、L^4及びL^5は、互いに独立して、結合、C_{1-8}アルキレン、C_{2-8}アルケニレン又はC_{2-8}アルキニレンを表し；

T^1、T^2、T^3及びT^4は、互いに独立して、

（ａ）結合を表すか、

（ｂ）－CH（OH）－、

（ｃ）－CH（OR^6）－、

（ｄ）－CH（NR^5R^6）－、

（ｅ）－CO－、

（ｆ）－CR^7R^8－、

（ｇ）－Ｏ－もしくは－NR^6－、

（ｈ）－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、

（ｉ）－SO_2NR^6－、

（ｊ）－NR^6SO_2－、

（ｋ）－$CONR^6$－、

（ｌ）－NR^6CO－、

（ｍ）－Ｏ－CO－、

（ｎ）－CO－Ｏ－、

（ｏ）－Ｏ－CO－Ｏ－、

（ｐ）－Ｏ－CO－NR^6－

（式中、R^5及びR^6は、水素、低級アルキルもしくはアシル、あるいはそれらに結合したＮ原子とともに、付加的なＮ原子、ＯもしくはＳ原子を含有することができる５－もしくは６員複素環を表し；

R^7及びR^8は、それらが結合したＣ原子とともに、１個もしくは２個の酸素又は硫黄原子を含有することができる３～７員環を表す）

の１つの基を表し、そこで（ｂ）、（ｄ）、（ｅ）及び（ｇ）～（ｐ）から発する結合は、隣接する基のＣ原子に結合し、このＣ原子は、該結合がヘテロ原子から発しているとき飽和されており、２個を越えない数の（ｂ）～（ｆ）基、３個を超えない数の（ｇ）～（ｈ）基及び１個を超えない数の（ｉ）～（ｐ）基が存在し；

Uは、水素、低級アルキル、シクロアルキル、シアノ、アリール又はヘテロシクリルを表し；
R^3は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ又は低級アルケニルオキシを表し；
R^4は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル又はベンジルを表し；
Qは、エチレンを表すか、存在せず；
Xは、酸素、硫黄、又は基－CHOR^9もしくは－Ｏ－CO－を表し、ここでR^9は、水素、低級アルキル、アシル又はアリールアルキルを表し；
Wは、存在しないか、又はR^3が水素を表すとき酸素又は硫黄を表すことができ；
Ｚは、低級アルキレンを表すか、又は存在しない）で示される請求項１記載の化合物又はその薬学的に使用可能な塩（化合物４－（４－フルオロフェニル）－３－（3,4－メチレンジオキシベンジルオキシ）ピペリジン及びその塩並びにトランス－３－（３－クロロフェノキシ）－４－（3,4－ジメチル－フェノキシ）－ピペリジン及びその塩を除く。）。
【請求項４】
Wが存在しない、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５】
Qが存在しない、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６】
Xが、酸素、硫黄又は－CO－を表す、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７】
Ｚが、メチレンを表す、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項８】
R^1が、フェニル又は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、シクロブチルメトキシ低級アルキル、低級アルキレンジオキシ、フェニル、フェノキシ、低級アルコキシカルボニルフェニル、ヒドロキシ低級アルキルフェニル、2,3－ジヒドロキシプロピルアミノカルボニルフェニル、ベンジルオキシ、ベンゾイル、ピリジル低級アルコキシ低級アルキルもしくはニコチノイルアミノ低級アルキルで置換されたフェニルを表す、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項９】
R^1が、ナフチル；ヒドロキシ、オキソ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ、2,3－ジヒドロキシプロポキシ、2,3－ジヒドロキシプロポキシ低級アルコキシ、2,3－ジメトキシプロポキシ、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ、カルバモイル低級アルコキシ、メトキシベンジルオキシ、ヒドロキシベンジルオキシ、フェネチルオキシ、メチレンジオキシベンジルオキシ、ジオキソラニル低級アルコキシ、シクロプロピル低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、カルバモイルオキシ低級アルコキシ、ピリジルカルバモイルオキシ低級アルコキシ、モルホリノ低級アルコキシ、３－モルホリノ－２－ヒドロキシプロポキシ、Ｎ－メチルピペラジノ－Ｎ－低級アルコキシ、ベンゾイルオキシ低級アルコキシもしくはピコリルオキシによって置換されたナフチル；テトラヒドロナフチルもしくはメチル置換テトラヒドロナフチル；又はインダニルを表す、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１０】
R^1が、ピリジル、ベンズイミダゾリル、ジ低級アルコキシピリミジル又は２－もしくは５－ベンゾ［ｂ］チエニル、６－もしくは７－キノリル、６－もしくは７－イソキノリル、６－もしくは７－テトラヒドロキノリル、６－もしくは７－テトラヒドロイソキノリル、６－キノキサリニル、６－もしくは７－キナゾリニル、あるいはヒドロキシ、オキソ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ、2,3－ジヒドロキシプロポキシ、2,3－ジヒドロキシプロポキシ低級アルコキシ、2,3－ジメトキシプロポキシ、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ、カルバモイル

低級アルコキシ、メトキシベンジルオキシ、ヒドロキシベンジルオキシ、フェネチルオキシ、メチレンジオキシベンジルオキシ、ジオキソラニル低級アルコキシ、シクロプロピル低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、カルバモイルオキシ低級アルコキシ、ピリジルカルバモイルオキシ低級アルコキシ、モルホリノ低級アルコキシ、３－モルホリノ－２－ヒドロキシプロポキシ、Ｎ－メチルピペラジノ－Ｎ－低級アルコキシ、ベンゾイルオキシ低級アルコキシ又はピコリルオキシによって置換された６－もしくは７－キノリル、６－もしくは７－イソキノリル、６－もしくは７－テトラヒドロキノリル、６－もしくは７－テトラヒドロイソキノリル、６－キノキサリニル、６－もしくは７－キナゾリニルを表す、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１１】

R^2が、フェニル又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シアノ低級アルキル、カルボキシ低級アルキル、低級アルカノイルオキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシもしくは低級アルキレンジオキシによって置換されたフェニルを表す、請求項１～10のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１２】

R^2が、基：－L^1－T^1－L^2－T^2－L^3－T^3－L^4－T^4－L^5－Ｕ

（式中、L^1及びL^2は、結合を表すか、C_{1-8}アルキレンであり、L^3は、結合を表し、

Ｕは、水素、低級アルキル、シクロ低級アルキル、フェニル；低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキレンジオキシ、ハロゲン、ベンゾイル低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルカノイルオキシもしくはヒドロキシによって置換されたフェニル：又はナフチル；あるいはピリジル、チエニル、ピラジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、フェニルオキサジアゾリル、チエニルオキサジアゾリル、フリルオキサジアゾリル、フェニルオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、ピリミジニル、ニトロベンズチアゾリル、フェニルテトラゾリル又はモルホリニルである）によって置換されたフェニルを表す、請求項１～10のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１３】

R^2が、フェニル、又は

２－ベンゾチアゾリルチオ低級アルキル、

２－ベンジルオキシ－３－メトキシプロポキシ、

２－ベンゾイルオキシ－３－メトキシプロポキシ、

2,3－ジヒドロキシプロポキシ、

２－ヒドロキシ－３－ベンジルアミノプロポキシ、

２－ヒドロキシ－３－フェノキシプロポキシ、

２－ヒドロキシ－３－フェニルチオプロポキシ、

２－メトキシ－３－フェノキシプロポキシ、

２－メトキシ－３－ベンジルオキシプロポキシ、

２－メチル－３－フルオロフェニルブチリルオキシ低級アルコキシ、

２－低級アルケニルオキシ－４－フェニルブチル、

3,4,5－トリメトキシフェニルオキサジアゾリル低級アルコキシ、

６－ニトロ－２－ベンゾチアゾリルチオ低級アルキル、

ベンズアミド低級アルコキシ、

ベンズアミド低級アルキル、

ベンゾイル低級アルコキシ及びそのケタール、

ベンゾイル低級アルキル及びそのケタール、

ベンゾイル低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、

ベンゾイル低級アルコキシカルボニル低級アルキル、

ベンゾイル低級アルキルアミノカルボニル、

ベンゾイルオキシ、

ベンゾイルオキシ低級アルキルベンゾイルオキシ低級アルコキシ、
ベンゾイルオキシ低級アルコキシ、
ベンゾイルオキシ低級アルキル、
ベンズチアゾリルチオ低級アルコキシ、
ベンズチアゾリルチオ低級アルキル、
ベンジルカルバモイル低級アルコキシ、
ベンジルオキシ低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル、
ベンジルオキシ低級アルコキシ、
ベンジルチオ低級アルコキシ、
カルバモイルオキシ低級アルコキシ、
カルバモイルオキシ低級アルキル、
カルボキシ低級アルコキシ、
カルボキシ低級アルキル、
シアノ、
シアノ低級アルコキシ、
シアノ低級アルキル、
シアノフェニル低級アルコキシ、
シクロヘキシルカルボニルオキシ低級アルキル、
シクロプロピルカルボニルオキシ低級アルキル、
シクロプロピルオキシベンジルオキシ低級アルコキシ、
ジオキソラニル低級アルコキシ、
フリルオキサジアゾリル低級アルコキシ、
フロイルオキシ低級アルコキシ、
ハロフェノキシ低級アルキル、
ハロベンゾイル低級アルコキシ、
ハロベンゾイルオキシ低級アルキル、
ハロベンゾイルオキシ低級アルコキシ、
ハロベンジルオキシ低級アルコキシ、
ハロゲン、
ハロゲン低級アルキル、
ハロフェノキシ、
ハロフェニルオキサジアゾリル低級アルコキシ、
ヒドロキシ、
ヒドロキシベンゾイルオキシ低級アルキル、
ヒドロキシベンジルオキシ低級アルコキシ、
ヒドロキシ低級アルコキシ、
ヒドロキシ低級アルキル、
イミダゾリルカルボニルオキシ低級アルキル、
メトキシベンゾイル低級アルキル、
メトキシベンジルオキシ低級アルコキシ、
メチレンジオキシベンゾイル低級アルコキシ、
モルホリノ低級アルコキシ、
モルホリノカルボニルオキシ低級アルコキシ、
モルホリノカルボニルオキシ低級アルキル、
Ｎ－メチルアミノフェニルカルボニルオキシ低級アルキル、
Ｎ－メチルベンジルアミノ低級アルコキシ、
Ｎ－メチルピロリルカルボニルオキシ低級アルコキシ、
Ｎ－低級アルキルベンズアミド低級アルキル、
ナフチル低級アルコキシ、
ニコチノイルオキシ低級アルコキシ、

ニコチノイルオキシ低級アルキル、
低級アルカノイルベンゾイルオキシ低級アルキル、
低級アルカノイルオキシ低級アルコキシ、
低級アルカノイルオキシ低級アルキル、
低級アルケニルベンジルオキシ低級アルコキシ、
低級アルケニルオキシ、
低級アルケニルオキシベンジルオキシ低級アルコキシ、
低級アルコキシ、
低級アルコキシベンゾイルオキシ低級アルキル、
低級アルコキシカルボニル、
低級アルコキシ低級アルキル、
低級アルコキシベンゾイルアミノ低級アルキル、
低級アルコキシベンジルカルボニルオキシ低級アルキル、
低級アルコキシベンジルオキシ低級アルコキシ、
低級アルコキシベンジルチオ低級アルコキシ、
低級アルコキシカルボニル、
低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ、
低級アルコキシカルボニル低級アルキル、
低級アルコキシフェニルオキサジアゾリル低級アルコキシ、
低級アルキル、
低級アルキルベンジルオキシ低級アルコキシ、
低級アルキレンジオキシ、
低級アルキレンジオキシベンジルオキシ低級アルコキシ、
低級アルキルスルホニルベンゾイル低級アルコキシ、
低級アルキルチオベンゾイルオキシ低級アルコキシ、
低級アルキルチオベンジルオキシ低級アルコキシ、
ベンゾイルオキシベンジル低級アルコキシ、
ヒドロキシベンジル低級アルコキシ、
低級アルコキシベンジル低級アルコキシ、
低級アルコキシベンジルカルボニルオキシアルコキシ、
フェノキシベンジルオキシ低級アルコキシ、
フェノキシカルボニル低級アルキル、
フェノキシ低級アルケニルオキシ、
フェノキシ低級アルキニルオキシ、
フェニル低級アルカノイルアミノ低級アルキル、
フェニル低級アルケニルオキシ、
フェニル低級アルコキシ、
フェノキシ低級アルキル、
フェニル低級アルキルアミノカルボニル、
フェノキシ低級アルキルカルボニル低級アルコキシ、
フェニル低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、
フェニルアミノカルボニルオキシ低級アルコキシ、
フェニルアミノカルボニルオキシ低級アルキル、
フェニルヒドロキシ低級アルキル、
フェニルオキサジアゾリル低級アルコキシ、
フェニルオキサジアゾリル低級アルキル、
フェニルオキサゾリル低級アルコキシ、
フェニルオキシ低級アルコキシ、
フェニルスルファモイル低級アルキル、
フェニルスルフィニル低級アルキル、

フェニルスルホニル低級アルコキシ、
フェニルスルホニル低級アルキル、
フェニルテトラゾリルチオ低級アルキル、
フェニルチオ低級アルコキシ、
フェニルチオ低級アルキル、
ピラジニルカルボニルオキシ低級アルキル、
ピリジルアミノカルボニルオキシ低級アルコキシ、
ピリジルアミノカルボニルオキシ低級アルキル、
ピリジルカルバモイルオキシ、
ピリジル低級アルコキシ低級アルコキシ、
ピリジル低級アルコキシ低級アルキル、
ピリジルオキサジアゾリル低級アルコキシ、
ピリジルチオ低級アルキル、
ピリジミニルオキシ低級アルコキシ、
ピリジミニルチオ低級アルキル、
テノイルオキシ低級アルコキシ、
テノイルオキシ低級アルキル、
チエニルオキサジアゾリル低級アルコキシ、
トリアゾリル低級アルコキシ、
トリフルオロメチルベンジルオキシ低級アルコキシ、もしくは
トリフルオロメチル
によって置換されたフェニルを表す、請求項１～10のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１４】
R^2が、シクロヘキシル又はベンゾイルオキシメチルシクロヘキシルを表す、請求項１～10のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１５】
R^2が、ナフチル、テトラヒドロナフチル又はアセナフチルを表す、請求項１～10のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１６】
R^2が、ピリジルもしくはオキソピリジル、あるいは低級アルコキシフェニル低級アルコキシ低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ低級アルコキシ、フェニル低級アルキル、シクロヘキシル低級アルコキシ、フェノキシ低級アルキルもしくはフェニル低級アルコキシ低級アルキルで置換されたピリジル又はオキソピリジルを表す、請求項１～10のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１７】
R^2が、ピリミジニル、又はベンゾジオキサニル低級アルコキシ、ビフェニリルオキシ、ビフェニリル低級アルコキシ、シクロヘキシル低級アルコキシ、シクロヘキシルオキシ低級アルコキシ、ハロフェニル低級アルコキシ、ハロフェニルオキサジアゾリル低級アルコキシ、インダニル低級アルコキシ、ナフチル低級アルコキシ、フェニル低級アルキル、Ｎ－低級アルキルフェニル低級アルコキシ低級アルキルアミノ、Ｎ－低級アルキルフェニル低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルコキシ、低級アルコキシフェニル低級アルコキシ低級アルコキシ、低級アルコキシフェニル低級アルキルアミノ、ハロフェニル低級アルキルアミノ、ハロフェノキシ低級アルコキシ、低級アルキルピリジル低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ低級アルキルチオ、フェニル低級アルコキシ低級アルキルアミノ、フェノキシフェニル低級アルコキシ、フェノキシフェノキシ、フェニル低級アルキニルオキシ、低級アルコキシフェニル低級アルコキシ低級アルコキシ、フェニルチオ低級アルコキシ、フェニルオキサゾリル低級アルコキシ、フェニル低級アルケニルオキシ、フェニル低級アルキルアミノ、フェニルピリジル低級アルコキシもしくはフェニルピリジル低級アルキルアミノで置換されたピリミジニルを表す、請求項１～10のいずれか１項に記載の化合物。

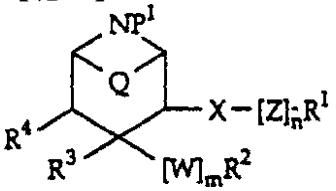
【請求項１８】
R^2が、ハロベンゾイル低級アルキルトリアゾリル、フェニル低級アルコキシ低級アルキルトリアゾリル又はフェニル低級アルコキシ低級アルコキシトリアゾリルを表す、請求項１～10のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１９】
R^4が、
２－オキソイミダゾリジン－１－イル－低級アルキル、
４－ヒドロキシピペラジン－１－イル－低級アルコキシ、
４－ヒドロキシピペラジン－１－イル－低級アルコキシ低級アルキル、
４－メチルピペラジン－１－イル－低級アルコキシ、
４－メチルピペラジン－１－イル－低級アルコキシ低級アルキル、
４－メチルピペラジン－１－イル－低級アルキルカルバモイルオキシ低級アルキル、
1,2,4－トリアゾリル低級アルキル、
アミノ、
アミノ低級アルキル、
アミノ低級アルキルアミノ、
アミノ低級アルキルアミノ低級アルキル、
アミノ低級アルキルオキシ、
アミノ低級アルキルオキシ低級アルキル、
アミノカルボニルオキシ低級アルキル、
ベンジルオキシ、又は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、トリフルオロメトキシ、低級アルキルチオ、ヒドロキシもしくはハロゲンで置換されたベンジルオキシ、ベンジルオキシ低級アルキル、又は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシもしくはハロゲンで置換されたベンジルオキシ低級アルキル、
カルバモイルオキシ低級アルキル、
シアノ低級アルキル、
ジ低級アルキルアミノ、
ジ低級アルキルアミノ低級アルキル、
ジ低級アルキルアミノ低級アルキル（Ｎ－低級アルキル）アミノ低級アルキル、
ジ低級アルキルアミノ低級アルキルアミノ、
ジ低級アルキルアミノ低級アルキルアミノ低級アルキル、
ジ低級アルキルアミノ低級アルキルオキシ、
ジ低級アルキルアミノ低級アルキルオキシ低級アルキル、
ジヒドロキシ低級アルコキシ、
ジヒドロキシ低級アルコキシ低級アルキル、
ジヒドロキシ低級アルキルアミノ、
ジヒドロキシ低級アルキルアミノ低級アルキル、
グアニジニル低級アルコキシ低級アルキル、
グアニジニル低級アルキル、
ヒドロキシ、
ヒドロキシ低級アルキル、
スルホキシ低級アルキル、
ヒドロキシ低級アルキルオキシ、
ヒドロキシ低級アルキルオキシ低級アルキル、
モルホリン－４－イル－低級アルコキシ、
モルホリン－４－イル－低級アルコキシ低級アルキル、
モルホリン－４－イル－低級アルキルカルバモイルオキシ低級アルキル、
ナフチルアルコキシ、もしくは低級アルコキシで置換されたナフチルアルコキシ、
低級アルコキシ、
低級アルコキシ低級アルコキシ、

低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル、
低級アルコキシ低級アルキル、
低級アルキル、
低級アルキルスルホニルアミノ低級アルキル、
フェノキシ低級アルキル、又は低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されたフェノキシ低級アルキル、
フェニルチオ低級アルキル、又は低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されたフェニルチオ低級アルキル、
ピペラジン－４－イル低級アルコキシ、
ピペラジン－４－イル低級アルコキシ低級アルキル、
ピペリジン－１－イル低級アルキルカルバモイルオキシ低級アルキル、
ピペリジン－４－イル低級アルコキシ、
ピペリジン－４－イル低級アルコキシ低級アルキル、
ピリジル低級アルキルオキシ、
ピリジル低級アルキルオキシアルキル、
ピリジルチオ低級アルキル、
ピリミジニルオキシ低級アルキル、又は低級アルコキシで置換されたピリミジニルオキシ低級アルキル、
テトラゾリル低級アルキル、
トリフルオロメチルスルホニルアミノ低級アルキル、又は
水素
を表す、請求項１～18のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２０】
下記：
４－［２－［７－［（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－イルオキシ］エチル］モルホリン、
（Ｒ）－３－［７－［（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－イルオキシ］プロパン－1,2－ジオール、
（Ｓ）－３－［７－［（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－イルオキシ］プロパン－1,2－ジオール、
（Ｒ）－３－［２－［７－［（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－イルオキシ］エトキシ］プロパン－1,2－ジオール、
（Ｓ）－３－［２－［７－［（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－イルオキシ］エトキシ］プロパン－1,2－ジオール、
１－［２－［７－［（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－イルオキシ］エチル］－４－メチルピペラジン、
１－［（3R,4S）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エタノン、
（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－５－オール、
（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－［７－［（Ｒ）－2,3－ジヒドロキシプロポキシメチル］ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン、
（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－［７－［（

Ｓ）－2,3－ジヒドロキシプロポキシメチル］ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン、
（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－［６－［（Ｒ）－2,3－ジヒドロキシプロポキシメチル］ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン、
（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－［６－［（Ｓ）－2,3－ジヒドロキシプロポキシメチル］ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン、
４－［（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－５－イルオキシ］ブタン－１－オール、
３－［（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］プロパン－１－オール、
１－｛２－［（3R,4R,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－５－イルオキシ］エチル｝－４－メチルピペラジン、
（3R,4R,5R）－４－［２－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメトキシ］エチル］モルホリン、
（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ピペリジン－５－オール、
（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－3,5－ビス－（４－メトキシベンジルオキシ）ピペリジン、
（3S,4R,5R）－４－［２－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメトキシ］エチル］モルホリン、
（3S,4R,5R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン、
（3S,4R,5R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメチル［３－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）プロピル］カルバメート、
（3S,4R,5R）－４－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメチルスルファニル］ピリジン、
２－（４－シクロヘキシルブトキシ）－５－［（3R,4R）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジン、
（3'R,4'R）－６－（３－シクロヘキシルプロポキシ）－3'－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ［3,4'］ビピリジン、
（3S,4R,5R）－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イル］メタノール、
（3S,4R,5R）－Ｎ－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメチル］－N,N',N'－トリメチルエタン－1,2－ジアミン、
（3S,4R,5R）－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメチル］ジエチルアミン、
１－［（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（２－モルホリン－４－イル－エトキシメチル）ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エタノン、
（3R,4R）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシフェノキシ）プロポキシ］フェニル］ピペリジン、

（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－3,5－ビス－（3,4,5－トリメトキシベンジルオキシ）ピペリジン、
（3R,4R,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［1,2,4］トリアゾール－１－イルメチルピペリジン、
（3R,4R）－４－［４－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）－プロポキシ］フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）ピペリジン、
２－（７－｛（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル｝ナフタレン－２－イルメトキシ）エタノール、
７－｛（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル｝ナフタレン－２－イルメチル）－ジメチルアミン、
（3R,4R）－３－（４－ベンジルオキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）ピペリジン、
（3'R,4'R）－3'－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－６－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ［3,4'］ビピリジン、
（3R,4R）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル］ピペリジン、
（3S,4R,5R）－１－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメチル］イミダゾリジン－２－オン、
（3R,4R）－４－［４－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル］－３－（２－オキソ－1,2－ジヒドロキノリン－７－イルメトキシ）ピペリジン、
（3R,4R）－３－（イソキノリン－７－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル］ピペリジン、
（3R,4R）－４－［４－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル］－３－（1,2,3,4－テトラヒドロキノリン－７－イルメトキシ）ピペリジン、
１－［２－［７－［（3R,4R）－４－［４－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］フェニルピペリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－イルオキシ］エチル］－４－メチルピペラジン、
１－［２－［７－［（3R,4S,5S）－５－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］フェニルピペリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－イルオキシ］エチル］－４－メチルピペラジン、
（3R,4S,5S）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル］ピペリジン－５－オール、
（3R,4R,5S）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－５－（1H－テトラゾール－５－イルメチル）ピペリジン及び
（3'S,4'S）－3'－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ［1,4'］ビピリジン－２－オン
を表わす、請求項１～19のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２１】
一般式II:
【化４】



II

（式中、P^1は、tert－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカ

ルボニル、２－（トリメチルシリル）エトキシカルボニル及びトリクロロエトキシカルボニルから選択したアミノ保護基を表し、残余の記号は、請求項１と同義であり、R^1、R^2及びR^4に含まれていてもよいヒドロキシル基は、テトラヒドロピラリル、アリル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル、トリチル、tert－ブチルジメチルシリル及びアセチルから選択した基により保護された形で存在してもよい）の化合物。

【請求項２２】

請求項１～20のいずれか１項に記載の化合物と、治療的に不活性な賦形剤を含有する医薬。

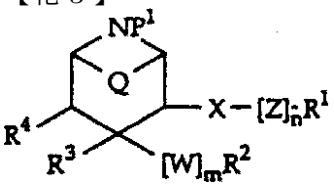
【請求項２３】

高血圧の治療もしくは予防のための、請求項22に記載の医薬。

【請求項２４】

一般式II:

【化５】



II

（式中、P^1は、tert－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、２－（トリメチルシリル）エトキシカルボニル及びトリクロロエトキシカルボニルから選択したアミノ保護基を表し、残余の記号は、請求項１と同義であり、R^1、R^2及びR^4に含まれていてもよいヒドロキシル基は、テトラヒドロピラリル、アリル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル、トリチル、tert－ブチルジメチルシリル及びアセチルから選択した基により保護された形で存在してもよい）の化合物から保護基を開裂して除く工程、所望により、このようにして得られた一般式Ｉの化合物を医薬的に使用可能な塩に転換する工程を含む、請求項１～20のいずれか１項に記載の化合物［４－（４－フルオロフェニル）－３－（3,4－メチレンジオキシベンジルオキシ）ピペリジン及びその塩並びにトランス－３－（３－クロロフェノキシ）－４－（3,4－ジメチル－フェノキシ）ピペリジン及びその塩を除く］を製造する方法。

【請求項２５】

請求項１～20のいずれか１項に記載の化合物を有効成分として配合することを含む、高血圧の治療用医薬の製造方法。

【発明の詳細な説明】

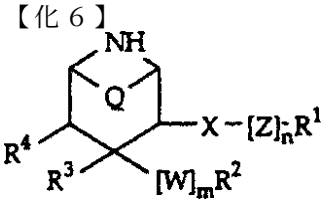
【技術分野】

【０００１】

本発明は、新規ピペリジン誘導体、その製造方法、及び医薬としてのその用途に関する。詳細には、本発明は、一般式I:

【０００２】

【化６】



I

【０００３】

（式中、

R^1は、アリール又はヘテロシクリルを表し；

R^2は、フェニル、ナフチル、アセナフチル、シクロヘキシル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、オキソ－ピリジニル、ジアジニル、トリアゾリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピロリル又はフリルを表し、これらの基は、１～３個の

ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、ハロ－低級アルキル、ヒドロキシ－低級アルキル、低級アルコキシ－低級アルキル、シアノ－低級アルキル、カルボキシ－低級アルキル、低級アルカノイルオキシ－低級アルキル、低級アルコキシ－カルボニルオキシ－低級アルキル、低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ基により、又は低級アルキレンジオキシにより、及び／又は基L^1－T^1－L^2－T^2－L^3－T^3－L^4－T^4－L^5－Ｕによって置換されていることができ；

L^1、L^2、L^3、L^4及びL^5は、互いに独立して、結合、C_{1-8}アルキレン、C_{2-8}アルケニレン又はC_{2-8}アルキニレンを表すか、非存在であり；

【０００４】

T^1、T^2、T^3及びT^4は、互いに独立して、

（ａ）結合を表すか、存在しないか、

（ｂ）－CH（OH）－、

（ｃ）－CH（OR^6）－、

（ｄ）－CH（NR^5R^6）－、

（ｅ）－CO－、

（ｆ）－CR^7R^8－、

（ｇ）－Ｏ－もしくは－NR^6－、

（ｈ）－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、

（ｉ）－SO_2NR^6－、

（ｊ）－NR^6SO_2－、

（ｋ）－$CONR^6$－、

（ｌ）－NR^6CO－、

（ｍ）－Ｏ－CO－、

（ｎ）－CO－Ｏ－、

（ｏ）－Ｏ－CO－Ｏ－、

（ｐ）－Ｏ－CO－NR^6－、

（ｑ）－NR^6－CO－NR^6－、

（ｒ）－NR^6－CO－Ｏ－

の１つの基を表し、そこで（ｂ）、（ｄ）、（ｅ）及び（ｇ）～（ｒ）から発する結合は、隣接する基のＣ原子に結合し、このＣ原子は、該結合がヘテロ原子から発しているとき飽和されており、２個を越えない数の（ｂ）～（ｆ）基、３個を超えない数の（ｇ）～（ｈ）基及び１個を超えない数の（ｉ）～（ｒ）基が存在し；

R^3は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ又は低級アルケニルオキシを表し：

【０００５】

R^4は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ－低級アルキル、ベンジル、オキソ又は基R^{4a}－Z^1－X^1を表し、ここでR^{4a}は、

（ａ）Ｈ－、

（ｂ）低級アルキル－、

（ｃ）低級アルケニル－、

（ｄ）ヒドロキシ－低級アルキル－、

（ｅ）ポリヒドロキシ－低級アルキル－、

（ｆ）低級アルキル－Ｏ－低級アルキル－、

（ｇ）アリール－、

（ｈ）ヘテロシクリル－、

（ｉ）アリールアルキル－、

（ｊ）ヘテロシクリルアルキル－、

（ｋ）アリールオキシアルキル－、

（ｌ）ヘテロシクリルオキシアルキル－、

（ｍ）（R^5R^6）Ｎ（CH_2）$_{1-3}$－、

（ｎ）（R^5R^6）Ｎ－、
（ｏ）低級アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
（ｐ）アリール－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
（ｑ）ヘテロシクリル－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
（ｒ）HO－SO_3－もしくはその塩、
（ｓ）H_2N－Ｃ（NH）－NH－、
（ｔ）NC－
を表し、そこで（ｎ）～（ｔ）から発する結合は、隣接する基のＣ原子に結合し、このＣ原子は、該結合がヘテロ原子から発しているとき飽和されており；

【０００６】

Z^1は、
（ａ）結合を表すか、存在しないか、
（ｂ）低級アルキレン－、
（ｃ）低級アルケニレン－、
（ｄ）－Ｏ－、－Ｎ（R^{11}）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
（ｅ）－CO－、
（ｆ）－Ｏ－CO－、
（ｇ）－Ｏ－CO－Ｏ－、
（ｈ）－Ｏ－CO－Ｎ（R^{11}）－、
（ｉ）－Ｎ（R^{11}）－CO－Ｏ－、
（ｊ）－CO－Ｎ（R^{11}）－、
（ｋ）－Ｎ（R^{11}）－CO－、
（ｌ）－Ｎ（R^{11}）－CO－Ｎ（R^{11}）－、
（ｍ）－CH（OR^9）－
の１つの基を表し、そこで（ｄ）及び（ｆ）～（ｍ）から発する結合は、隣接する基のＣ原子に結合し、このＣ原子は、該結合がヘテロ原子から発しているとき飽和されており；
X^1は、
（ａ）結合を表すか、存在しないか、
（ｂ）－Ｏ－、
（ｃ）－Ｎ（R^{11}）－、
（ｄ）－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
（ｅ）－（CH_2）$_{1-3}$－
の１つの基を表し、
又は、R^3とR^4は、いっしょになって結合を表し；

【０００７】

R^5及びR^6は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリール－低級アルキル又はアシル、あるいはそれに結合したＮ原子とともに、付加的なＮ原子、ＯもしくはＳ原子又はSOもしくはSO_2基を含有することができ、該付加的なＮ原子は、場合によっては低級アルキルで置換されていることができる、５－もしくは６員複素環を表し；
R^7及びR^8は、それらが結合したＣ原子とともに、１個又は２個のＯもしくはＳ原子、又はSOもしくはSO_2基を含有することができる３～７員環を表し；
R^9は、水素、低級アルキル、アシル又はアリールアルキルを表し；
R^{10}は、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル又は水素を表し；
R^{11}は、水素又は低級アルキルを表し；
Ｕは、水素、低級アルキル、シクロアルキル、シアノ、場合によっては置換されたシクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルを表し；
Ｑは、エチレンを表すか、存在せず；
Ｘは、結合、酸素、硫黄、又は基－CHOR^9－、－Ｏ－CO－、－CO－又は基Ｚの飽和Ｃ原子もしくはR^1に結合する酸素又は硫黄から発する結合をもつＣ＝NOR^{10}－を表し；

Wは、酸素又は硫黄を表し；
Zは、低級アルキレン、低級アルケニレン、ヒドロキシ－低級アルキリデン、－Alk－O－又は－Alk－S－を表し、ここでAlkは、低級アルキレンを表し；ここで
Xが結合を表すとき、Zは低級アルケニレンを表し；
nは、１であり、又はXが－O－CO－を表すとき、０もしくは１であり；
mは、０又は１であるが、ただし、R^3とR^4がいっしょになって結合を表すとき、Qは存在しない）で示される；

【０００８】

（化合物４－（４－フルオロフェニル）－３－（3,4－メチレンジオキシベンジルオキシ）ピペリジン及びその塩並びにトランス－３－（３－クロロフェノキシ）－４－（3,4－ジメチル－フェノキシ）－ピペリジン及びその薬学的に使用可能な塩を除く。）
新規ピペリジン誘導体、ならびにその薬学的に使用可能な塩に関する。
ここで用いる「低級」の語は、１～６、好ましくは１～４個のC原子を有する基を示す。低級アルキル及びアルコキシ基の例は、それぞれメチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル、並びにメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ、及びtert－ブトキシである。低級アルキレンジオキシ基は、好ましくはメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、及びプロピレンジオキシである。低級アルカノイル基の例は、アセチル、プロピオニル、及びブチリルである。シクロアルキルは、３～６個の炭素原子を有する飽和した、環式炭化水素基、つまりシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを意味する。C_{1-8}アルキレン基は、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、２－メチル－プロピレン、テトラ－、ペンタ－及びヘキサメチレンであり;C_{2-8}アルケニレン基は、例えばビニレン及びプルペニレンであり;C_{2-8}アルキニレン基は、例えばエチニレンである。アシル基は、アルカノイル基であり、好ましくは低級アルカノイル基、又はベンゾイルなどのアロイル基である。アリールは、１つ以上の置換基を有していることのできる単核又は多核式芳香族基（例えば、フェニル、置換されたフェニル、ナフチル、置換されたナフチル、テトラヒドロナフチル、又は置換されたテトラヒドロナフチルなど）を示す。このようなアリール基の置換基の例は、低級アルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルバモイル、及び低級アルキレンジオキシ、並びに場合によりハロ－、低級アルキル－、低級アルコキシ－、又はジヒドロキシ－低級アルキルアミノカルボニルで置換されたフェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル－低級アルキル、又はフェニル－低級アルコキシである。アリール基の更なる置換基の例は、低級アルコキシカルボニルフェニル、ヒドロキシ－低級アルキルフェニル、ベンジルオキシ、ピリジルカルボニルアミノ－低級アルキル、低級アルケニルオキシ、低級アルコキシ－低級アルコキシ、メトキシベンジルオキシ、ヒドロキシベンジルオキシ、フェネチルオキシ、メチレンジオキシベンジルオキシ、ジオキソラニル－低級アルコキシ、シクロプロピル－低級アルコキシ、ヒドロキシ－低級アルコキシ、カルボモイルオキシ－低級アルコキシ、ピリジル－カルバモイルオキシ－低級アルコキシ、ベンゾイルオキシ－低級アルコキシ；並びに場合によりハロ－、低級アルキル、低級アルコキシ－、又はジヒドロキシ－低級アルキルアミノカルボニルで置換されたピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルアミノ、ピリジル－低級アルキル、ピリジル－低級アルコキシ、ピリミジニル、ピリミジニルオキシ、ピリミジニルチオ、ピリミジニルアミノ、ピリミジニル－低級アルキル、ピリミジニル－低級アルコキシ、チエニル、チエニル－低級アルキル、チエニル－低級アルコキシ、フリル、フリル－低級アルキル、及びフリル－低級アルコキシである。

【０００９】

ヘテロシクリルの語は、１～４個の窒素原子及び／又は１もしくは２個の硫黄もしくは酸素原子を有する、単環式又は二環式の、飽和及び不飽和複素環基であって、特に（不飽和ヘテロシクリル基の場合）アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、又はハロゲンに

より、あるいはアリール基について上記で定義した置換基により、あるいは（飽和ヘテロシクリル基の場合）アルキル又はアルコキシにより、単－又は多重－置換されていることのできる基を意味する。ヘテロシクリル基の例は、ピリジル、チエニル、ピラジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリル、フリル、ピリミジニル、モルホリニル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリル、ベンゾ［ｂ］チエニル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、２－オキソ－ベンゾイミダゾリル、又はチアゾリルである。置換されたヘテロシクリル基の例は、ニトロベンゾチアゾリル、フェニル－テトラゾリル、フェニル－オキサジアゾリル、フェニル－オキサジアゾリル、チエニル－オキサジアゾリル、フラニル－オキサジアゾリル、ベンジル－オキサジアゾリル、及びフェニル－オキサゾリルである。飽和ヘテロシクリル基の例は、ジオキソラニル、ジオキサニル、ジチオラニル、ジチアニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－メチルピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、２－ヒドロキシメチルピロリジニル、３－ヒドロキシピロリジニル、3,4－ジヒドロキシピロリジニル、４－ヒドロキシピペリジニル、４－オキソピペリジニル、3,5－ジメチルモルホリニル、4,4－ジオキソチオモルホリニル、４－オキソチオモルホリニル、2,6－ジメチルモルホリニル、２－オキソ－イミダゾリジニル、２－オキソ－オキサゾリジニル、２－オキソ－ピロリジニル、２－オキソ－［1,3］－オキサジニル、２－オキソ－テトラヒドロ－ピリミジニルなどである。

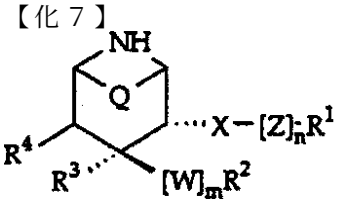
【００１０】

R^1、R^{4a}及びR^9の場合、アリール、アロイル、及びヘテロシクリル基は、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルコキシ、又はヘテロシクリルアルコキシアルキル（例えば、ピペリジノアルキル、ピペリジノアルコキシ、ピペリジノアルコキシアルキル、モルホリノアルキル、モルホリノアルコキシ、モルホリノアルコキシアルキル、ピペラジノアルキル、ピペラジノアルコキシ、ピペラジノアルコキシアルキル、又はＮ－メチルピペラジノアルキル、Ｎ－メチルピペラジノアルコキシ、Ｎ－メチルピペラジノアルコキシアルキル、並びにアルキルアミノアルキル、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノ－アルコキシアルキル、モノ－及びポリヒドロキシ－アルキル、－アルコキシ、－アルコキシアルキル及び－アルコキシアルコキシ、カルバモイルアルキルオキシ、低級アルコキシ、アミノ－低級アルコキシ、ヒドロキシ－低級アルコキシなど）、あるいは－Ｏ－CH_2CH（OH）CH_2NR^X基（ここで、NR^Xは、モノ－もしくはジ－低級アルキル－アミノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノ、又はＮ－メチルピペラジノ基を表す）によって更に置換されていることができる。NR^5R^6によって示される５－及び６－員のヘテロ環の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、２－ヒドロキシメチルピロリジニル、３－ヒドロキシピロリジニル、3,4－ジヒドロキシピロリジニル、４－ヒドロキシピペリジニル、４－オキソピペリジニル、3,5－ジメチルモルホリニル、4,4－ジオキソチオモルホリニル、４－オキソチオモルホリニル、2,6－ジメチルモルホリニル、２－オキソ－イミダゾリジニル、２－オキソ－オキサゾリジニル、２－オキソ－ピロリジニル、２－オキソ－［1,3］オキサジニル、２－オキソ－テトラヒドロ－ピリミジニルなどである。シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、1,3－ジオキソラニル、1,3－ジオキサニル、1,3－ジチオラニル、及び1,3－ジチアニルが、CR^7R^8よって示される３～７員環の例である。ポリヒドロキシアルキルの語は、２～６個のヒドロキシ基によって置換されていることのできるC_1－C_7－アルキル基（例えば、グリセリル、アラビチル、ソルビチルなど）を意味する。

【００１１】

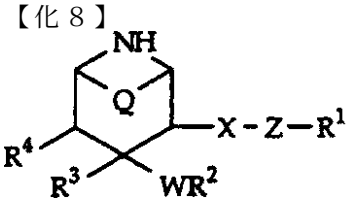
式（Ｉ）の化合物は、少なくとも２個の不斉炭素原子を有しているため、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、ジアステレオマーのラセミ化合物、又はジアステレオマーのラセミ化合物の混合物の形で、あるいはメソ型として存在することができる。本発明は、これらの形のすべてを包含する。ジアステレオマー混合物、ジアステレオマーのラセミ化合物、又はジアステレオマーのラセミ化合物の混合物は、通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLCなどによって分離することができる。

【００１２】
本発明による好ましい化合物は、以下の一般式：
【００１３】
【化７】



IA

【００１４】
（式中、
R^1～R^4、Q、W、X、Z、n、及びmは、上述の意味を有する）で示されるそれらである。
【００１５】
式Ｉの化合物の更に好ましい群は、式Ｉ－1:
【化８】



I-1

【００１６】
（式中、
R^1は、アリール又はヘテロシクリルを表し；
R^2は、フェニル、シクロヘキシル、又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、ハロ－低級アルキル、ヒドロキシ－低級アルキル、低級アルコキシ－低級アルキル、シアノ－低級アルキル、カルボキシ－低級アルキル、低級アルカノイルオキシ－低級アルキル、低級アルコキシカルボニルオキシ－低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシもしくは低級アルキレンジオキシにより、又は基L^1－T^1－L^2－T^2－L^3－T^3－L^4－T^4－L^5－Uによって置換されたフェニル又はシクロヘキシル；あるいはナフチル又はアセナフチルを表し；
L^1、L^2、L^3、L^4及びL^5は、互いに独立して、結合、C_{1-8}アルキレン、C_{2-8}アルケニレン又はC_{2-8}アルキニレンを表すか、非存在であり；
T^1、T^2、T^3及びT^4は、互いに独立して、
（ａ）結合を表すか、存在しないか、
（ｂ）－CH（OH）－、
（ｃ）－CH（OR^6）－、
（ｄ）－CH（NR^5R^6）－、
（ｅ）－CO－、
（ｆ）－CR^7R^8－、
（ｇ）－Ｏ－もしくは－NR^6－、
（ｈ）－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－、
（ｉ）－SO_2NR^6－、
（ｊ）－NR^6SO_2－、
（ｋ）－$CONR^6$－、
（ｌ）－NR^6CO－
（ｍ）－Ｏ－CO－、
（ｎ）－CO－Ｏ－、
（ｏ）－Ｏ－CO－Ｏ－、
（ｐ）－Ｏ－CO－NR^6－

の１つの基を表し、そこで（ｂ）、（ｄ）、（ｅ）及び（ｇ）～（ｐ）から発する結合は、隣接する基のＣ原子に結合し、このＣ原子は、該結合がヘテロ原子から発しているとき飽和されており、２個を越えない数の（ｂ）～（ｆ）基、３個を超えない数の（ｇ）～（ｈ）基及び１個を超えない数の（ｉ）～（ｐ）基が存在し；
R^3は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ又は低級アルケニルオキシを表し：
R^4は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、ヒドロキシ－低級アルキル、低級アルコキシ－低級アルキル又はベンジルを表し；
R^5及び^{6}は、水素、低級アルキルもしくはアシル、あるいはそれに結合したＮ原子とともに、付加的なＮ原子、ＯもしくはＳ原子を含有することができる５－もしくは６員複素環を表し；
R^7及びR^8は、それらが結合したＣ原子とともに、１個もしくは２個の酸素又は硫黄原子を含有することができる３～７員環を表し；
Ｕは、水素、低級アルキル、シクロアルキル、シアノ、アリール又はヘテロシクリルを表し；
Ｑは、エチレンを表すか、存在せず；
Ｘは、酸素、硫黄、又は基－CHOR^{9}又は－Ｏ－CO－を表し、ここでR^9は、水素、低級アルキル、アシル又はアリールアルキルを表し；
Ｗは、存在せず、又はR^3が水素を表すとき酸素又は硫黄を表すことができ；
Ｚは、低級アルキレンを表すか、又は存在しない）で示される化合物、ならびにその薬学的に使用可能な塩を含むが、化合物４－（４－フルオロフェニル）－３－（3,4－メチレンジオキシベンジルオキシ）ピペリジン及びその塩並びにトランス－３－（３－クロロフェノキシ）－４－（3,4－ジメチル－フェノキシ）－ピペリジン及びその薬学的に使用可能な塩を除く。

【００１７】
さらに式Ｉ及びＩＡ（ここで、Ｗは、存在しない）の化合物、及びＱが存在しないこれらの化合物が、好ましい。Ｘは、好ましくは酸素、硫黄、又は－CO－であり;Ｚは、好ましくはメチレンである。

【００１８】
好ましい基R^1は、フェニル、ならびに低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ－低級アルコキシ、低級アルコキシ－低級アルコキシ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、シクロブチルメトキシ－低級アルキル、低級アルキレンジオキシ、フェニル、フェノキシ、低級アルコキシカルボニルフェニル、ヒドロキシ－低級アルキルフェニル、2,3－ジヒドロキシ－プロピルアミノカルボニルフェニル、ベンジルオキシ、ベンゾイル、ピリジル－低級アルコキシ－低級アルキルもしくはニコチノイルアミノ－低級アルキルで置換されたフェニルである。

【００１９】
その他の好ましい基R^1は、ナフチル；ヒドロキシ、オキソ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルコキシ－低級アルコキシ、ジ－低級アルキルアミノ、2,3－ジヒドロキシプロポキシ、2,3－ジヒドロキシプロポキシ－低級アルコキシ、2,3－ジメトキシプロポキシ、低級アルコキシカルボニル－低級アルコキシ、カルバモイル－低級アルコキシ、メトキシベンジルオキシ、ヒドロキシベンジルオキシ、フェネチルオキシ、メチレンジオキシベンジルオキシ、ジオキソラニル－低級アルコキシ、シクロプロピル－低級アルコキシ、ヒドロキシ－低級アルコキシ、カルバモイルオキシ－低級アルコキシ、ピリジル－カルバモイルオキシ－低級アルコキシ、モルホリノ－低級アルコキシ、３－モルホリノ－２－ヒドロキシプロポキシ、Ｎ－メチルピペラジノ－Ｎ－低級アルコキシ、ベンゾイルオキシ－低級アルコキシもしくはピコリルオキシによって置換されたナフチル；テトラヒドロナフチルもしくはメチル置換テトラヒドロナフチル；又はインダニルである。

【００２０】
同様に好ましい基R^1は、ピリジル、ベンズイミダゾリル、ジ－低級アルコキシピリミジル

又は２－及び５－ベンゾ［ｂ］チエニル、６－及び７－キノリル、６－及び７－イソキノリル、６－及び７－テトラヒドロキノリル、６－及び７－テトラヒドロイソキノリニル、６－キノキサリニル、６－及び７－キナゾリニル、ならびにヒドロキシ、オキソ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルコキシ－低級アルコキシ、ジ－低級アルキルアミノ、2,3－ジヒドロキシプロポキシ、2,3－ジヒドロキシプロポキシ－低級アルコキシ、2,3－ジメトキシプロポキシ、低級アルコキシカルボニル－低級アルコキシ、カルバモイル－低級アルコキシ、メトキシベンジルオキシ、ヒドロキシベンジルオキシ、フェネチルオキシ、メチレンジオキシベンジルオキシ、ジオキソラニル－低級アルコキシ、シクロプロピル－低級アルコキシ、ヒドロキシ－低級アルコキシ、カルバモイルオキシ－低級アルコキシ、ピリジル－カルバモイルオキシ－低級アルコキシ、モルホリノ－低級アルコキシ、３－モルホリノ－２－ヒドロキシプロポキシ、Ｎ－メチルピペラジノ－Ｎ－低級アルコキシ、ベンゾイルオキシ－低級アルコキシ又はピコリルオキシによって置換された６－及び７－キノリル、６－及び７－イソキノリル、６－及び７－テトラヒドロキノリル、６－及び７－テトラヒドロイソキノリル、６－キノキサリニル、又は６－及び７－キナゾリニルである。

【００２１】

好ましい基R^2は、フェニル、及びハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、ハロ－低級アルキル、ヒドロキシ－低級アルキル、低級アルコキシ－低級アルキル、シアノ－低級アルキル、カルボキシ－低級アルキル、低級アルカノイルオキシ－低級アルキル、低級アルコキシカルボニルオキシ－低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシもしくは低級アルキレンジオキシによって置換されたフェニルである。

【００２２】

同様に好ましい基R^2は、基$L^1-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-L^5-U$（式中、$L^1$及び$L^2$は、好ましくは存在しないか、$C_{1-8}$アルキレンであり、$L^3$は存在せず、Ｕは、水素、低級アルキル、シクロ－低級アルキル、フェニル；低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキレンジオキシ、ハロゲン、ベンゾイル低級アルキル、ハロ－低級アルキル、低級アルカノイルオキシもしくはヒドロキシによって置換されたフェニル；又はナフチル；あるいはピリジル、チエニル、ピラジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、フェニル－オキサジアゾリル、チエニル－オキサジアゾリル、フリル－オキサジアゾリル、フェニル－オキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、ピリミジニル、ニトロベンズチアゾリル、フェニルテトラゾリル又はモルホリニルを表す）によって置換されたフェニルである。

【００２３】

基T^1～T^4においては、（ａ）～（ｃ）、（ｅ）～（ｈ）、（ｍ）及び（ｎ）の意味が好ましい。

【００２４】

特に好ましい基R^2の例は、フェニル、あるいは
２－ベンゾチアゾリル－チオ－低級アルキル、
２－ベンジルオキシ－３－メトキシプロポキシ、
２－ベンゾイルオキシ－３－メトキシプロポキシ、
2,3－ヒジドロキシプロポキシ、
２－ヒドロキシ－３－ベンジルアミノ－プロポキシ、
２－ヒドロキシ－３－フェノキシプロポキシ、
２－ヒドロキシ－３－フェニルチオプロポキシ、
２－メトキシ－３－フェノキシプロポキシ、
２－メトキシ－３－ベンジルオキシプロポキシ、
２－メチル－３－フルオロ－フェニルブチリルオキシ－低級アルコキシ、
２－低級アルケニルオキシ－４－フェニルブチル、
3,4,5－トリメトキシフェニル－オキサジアゾリル－低級アルコキシ、

６－ニトロ－２－ベンゾチアゾリル－チオ－低級アルキル、
ベンズアミド－低級アルコキシ、
ベンズアミド－低級アルキル、
ベンゾイル－低級アルコキシ、及びそのケタール、
ベンゾイル－低級アルキル、及びそのケタール、
ベンゾイル－低級アルキル－アミノカルボニル－低級アルキル、
ベンゾイル－低級アルコキシカルボニル－低級アルキル、
ベンゾイル－低級アルキルアミノカルボニル、
ベンゾイルオキシ、
ベンゾイルオキシ－低級アルキル－ベンゾイルオキシ－低級アルコキシ、
ベンゾイルオキシ－低級アルコキシ、
ベンゾイルオキシ－低級アルキル、
ベンズチアゾリルチオ－低級アルコキシ、
ベンズチアゾリルチオ－低級アルキル、
ベンジルカルバモイル－低級アルコキシ、
ベンジルオキシ－低級アルキルカルボニルオキシ－低級アルキル、
ベンジルオキシ－低級アルコキシ、
ベンジルチオ－低級アルコキシ、
カルバモイルオキシ－低級アルコキシ、
カルバモイルオキシ－低級アルキル、
カルボキシ－低級アルコキシ、
カルボキシ－低級アルキル、
シアノ、
シアノ－低級アルコキシ、
シアノ－低級アルキル、
シアノフェニル－低級アルコキシ、
シクロヘキシルカルボニルオキシ－低級アルキル、
シクロプロピルカルボニルオキシ－低級アルキル、
シクロプロピルオキシ－ベンジルオキシ－低級アルコキシ、
ジオキソラニル－低級アルコキシ、
フリル－オキサジアゾリル－低級アルコキシ、
フロイルオキシ－低級アルコキシ、
ハロ－フェノキシ－低級アルキル、
ハロベンゾイル－低級アルコキシ、
ハロベンゾイルオキシ－低級アルキル、
ハロベンゾイルオキシ－低級アルコキシ、
ハロベンジルオキシ－低級アルコキシ、
ハロゲン、
ハロゲン－低級アルキル、
ハロフェノキシ、
ハロフェニル－オキサジアゾリル－低級アルコキシ、
ヒドロキシ、
ヒドロキシ－ベンゾイルオキシ－低級アルキル、
ヒドロキシ－ベンジルオキシ－低級アルコキシ、
ヒドロキシ－低級アルコキシ、
ヒドロキシ－低級アルキル、
イミダゾリルカルボニルオキシ－低級アルキル、
メトキシベンゾイル－低級アルキル、
メトキシベンジルオキシ－低級アルコキシ、
メチレンジオキシベンゾイル－低級アルコキシ、

モルホリノ－低級アルコキシ、
モルホリノカルボニルオキシ－低級アルコキシ、
モルホリノカルボニルオキシ－低級アルキル、
Ｎ－メチルアミノフェニル－カルボニルオキシ－低級アルキル、
Ｎ－メチル－ベンジルアミノ－低級アルコキシ、
Ｎ－メチルピロリルカルボニルオキシ－低級アルコキシ、
Ｎ－低級アルキルベンズアミド－低級アルキル、
ナフチル－低級アルコキシ、
ニコチノイルオキシ－低級アルコキシ、
ニコチノイルオキシ－低級アルキル、
低級アルカノイルベンゾイルオキシ－低級アルキル、
低級アルカノイルオキシ－低級アルコキシ、
低級アルカノイルオキシ－低級アルキル、
低級アルケニル－ベンジルオキシ－低級アルコキシ、
低級アルケニルオキシ、
低級アルケニルオキシ－ベンジルオキシ－低級アルコキシ、
低級アルコキシ、
低級アルコキシ－ベンゾイルオキシ－低級アルキル、
低級アルコキシ－カルボニル、
低級アルコキシ－低級アルキル、
低級アルコキシベンゾイルアミノ－低級アルキル、
低級アルコキシベンジルカルボニルオキシ－低級アルキル、
低級アルコキシ－ベンジルオキシ－低級アルコキシ、
低級アルコキシ－ベンジルチオ－低級アルコキシ、
低級アルコキシカルボニル、
低級アルコキシカルボニル－低級アルコキシ、
低級アルコキシカルボニル－低級アルキル、
低級アルコキシフェニル－オキサジアゾリル－低級アルコキシ、
低級アルキル、
低級アルキルベンジルオキシ－低級アルコキシ、
低級アルキレンジオキシ、
低級アルキレンジオキシベンジルオキシ－低級アルコキシ、
低級アルキルスルホニルベンゾイル－低級アルコキシ、
低級アルキルチオベンゾイルオキシ－低級アルコキシ、
低級アルキルチオ－ベンジルオキシ－低級アルコキシ、
ベンゾイルオキシベンジル－低級アルコキシ、
ヒドロキシベンジル－低級アルコキシ、
低級アルコキシベンジル－低級アルコキシ、
低級アルコキシベンジルカルボニルオキシ－アルコキシ、
フェノキシ－ベンジルオキシ－低級アルコキシ、
フェノキシカルボニル－低級アルキル、
フェノキシ－低級アルケニルオキシ、
フェノキシ－低級アルキニルオキシ、
フェニル－低級アルカノイルアミノ－低級アルキル、
フェニル－低級アルケニルオキシ、
フェニル－低級アルコキシ、
フェノキシ－低級アルキル、
フェニル－低級アルキルアミノカルボニル、
フェノキシ－低級アルキルカルボニル－低級アルコキシ、
フェニル－低級アルキルアミノカルボニル－低級アルキル、

フェニルアミノカルボニルオキシ－低級アルコキシ、
フェニルアミノカルボニルオキシ－低級アルキル、
フェニル－ヒドロキシ－低級アルキル、
フェニル－オキサジアゾリル－低級アルコキシ、
フェニル－オキサジアゾリル－低級アルコキシ、
フェニル－オキサジアゾリル－低級アルキル、
フェニル－オキサゾリル－低級アルコキシ、
フェニルオキシ－低級アルコキシ、
フェニルスルファモイル－低級アルキル、
フェニルスルフィニル－低級アルキル、
フェニルスルホニル－低級アルコキシ、
フェニルスルホニル－低級アルキル、
フェニルテトラゾリル－チオ－低級アルキル、
フェニルチオ－低級アルコキシ、
フェニルチオ－低級アルキル、
ピラジニルカルボニルオキシ－低級アルキル、
ピリジルアミノカルボニルオキシ－低級アルコキシ、
ピリジルアミノカルボニルオキシ－低級アルキル、
ピリジルカルバモイルオキシ、
ピリジル－低級アルコキシ－低級アルコキシ、
ピリジル－低級アルコキシ－低級アルキル、
ピリジル－オキサジアゾリル－低級アルコキシ、
ピリジルチオ－低級アルキル、
ピリジミニルオキシ－低級アルコキシ、
ピリジミニルチオ－低級アルキル、
テノイルオキシ－低級アルコキシ、
テノイルオキシ－低級アルキル、
チエニル－オキサジアゾリル－低級アルコキシ、
トリアゾリル－低級アルコキシ、
トリフルオロメチルベンジルオキシ－低級アルコキシ、又は
トリフルオロメチル
で置換されたフェニルである。

【００２５】

好ましい基R^4は、
２－オキソ－イミダゾリジン－１－イル－低級アルキル、
４－ヒドロキシ－ピペラジン－１－イル－低級アルコキシ、
４－ヒドロキシ－ピペラジン－１－イル－低級アルコキシ－低級アルキル、
４－メチル－ピペラジン－１－イル－低級アルコキシ、
４－メチル－ピペラジン－１－イル－低級アルコキシ－低級アルキル、
４－メチル－ピペラジン－１－イル－低級アルキル－カルバモイルオキシ－低級アルキル、
1,2,4－トリアゾリル－低級アルキル、
アミノ、
アミノ－低級アルキル、
アミノ－低級アルキル－アミノ、
アミノ－低級アルキル－アミノ－低級アルキル、
アミノ－低級アルコキシ、
アミノ－低級アルコキシ－低級アルキル、
アミノカルボニルオキシ－低級アルキル、
ベンジルオキシ、又は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、トリフルオロメ

トキシ、低級アルキルチオ、ヒドロキシもしくはハロゲンで置換されたベンジルオキシ、ベンジルオキシ－低級アルキル、又は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシもしくはハロゲンで置換されたベンジルオキシ－低級アルキル、
カルバモイルオキシ－低級アルキル、
シアノ－低級アルキル、
ジ－低級アルキル－アミノ
ジ－低級アルキル－アミノ－低級アルキル、
ジ－低級アルキル－アミノ－低級アルキル－（Ｎ－低級アルキル）－アミノ－低級アルキル、
ジ－低級アルキル－アミノ－低級アルキル－アミノ、
ジ－低級アルキル－アミノ－低級アルキル－アミノ－低級アルキル、
ジ－低級アルキル－アミノ－低級アルコキシ、
ジ－低級アルキル－アミノ－低級アルコキシ－低級アルキル、
ジヒドロキシ－低級アルコキシ、
ジヒドロキシ－低級アルコキシ－低級アルキル、
ジヒドロキシ－低級アルキル－アミノ、
ジヒドロキシ－低級アルキル－アミノ－低級アルキル、
グアニジニル－低級アルコキシ－低級アルキル、
グアニジニル－低級アルキル、
ヒドロキシ、
ヒドロキシ－低級アルキル、
スルホオキシ－低級アルキル、
ヒドロキシ－低級アルコキシ、
ヒドロキシ－低級アルコキシ－低級アルキル、
モルホリン－４－イル－低級アルコキシ、
モルホリン－４－イル－低級アルコキシ－低級アルキル、
モルホリン－４－イル－低級アルキル－カルバモイルオキシ－低級アルキル、
ナフチル－アルコキシ、又は低級アルコキシで置換されたナフチル－アルコキシ、
低級アルコキシ、
低級アルコキシ－低級アルコキシ、
低級アルコキシ－低級アルコキシ－低級アルキル、
低級アルコキシ－低級アルキル、
低級アルキル、
低級アルキルスルホニルアミノ－低級アルキル、
フェノキシ－低級アルキル、又は低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されたフェノキシ－低級アルキル、
フェニル－チオ－低級アルキル、又は低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されたフェニル－チオ－低級アルキル、
ピペラジン－４－イル－低級アルコキシ、
ピペラジン－４－イル－低級アルコキシ－低級アルキル、
ピペリジン－１－イル－低級アルキル－カルバモイルオキシ－低級アルキル、
ピペリジン－４－イル－低級アルコキシ、
ピペリジン－４－イル－低級アルコキシ－低級アルキル、
ピリジル－低級アルコキシ、
ピリジル－低級アルコキシ－アルキル、
ピリジルチオ－低級アルキル、
ピリミジニルオキシ－低級アルキル、又は低級アルコキシで置換されたピリミジニルオキシ－低級アルキル、
テトラゾリル－低級アルキル、
トリフルオロメチルスルホニルアミノ－低級アルキル、あるいは

水素である。

【００２６】

式Ｉの化合物のそのほかの好ましい群は、R^2が、シクロヘキシル又はベンゾイルオキシメチルシクロヘキシルを表すそれら;R^2が、ナフチル、テトラヒドロナフチル、又はアセナフチルを表すそれら;R^2が、ピリジルもしくはオキソピリジル、又はピリジルもしくはオキソピリジル（3Ｈ－２－チオキソ－ベンゾチアゾリル、低級アルコキシフェニル－低級アルコキシ－低級アルコキシ、フェニル－低級アルコキシ－低級アルコキシ、フェニル－低級アルキル、シクロヘキシル－低級アルコキシ、フェノキシ－低級アルキルもしくはフェニル－低級アルコキシ－低級アルキルで置換されている）を表すそれら;R^2が、ピリミジニル、又はピリミジニル（ベンゾジオキサニル－低級アルコキシ、ビフェニルオキシ、ビフェニル－低級アルコキシ、シクロヘキシル－低級アルコキシ、シクロヘキシルオキシ－低級アルコキシ、ハロフェニル－低級アルコキシ、ハロフェニル－オキサジアゾリル－低級アルコキシ、インダニル－低級アルコキシ、ナフチル－低級アルコキシ、フェニル－低級アルキル、Ｎ－低級アルキル－フェニル－低級アルコキシ－低級アルキルアミノ、Ｎ－低級アルキル－フェニル－低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルコキシ、低級アルコキシフェニル－低級アルコキシ－低級アルコキシ、低級アルコキシフェニル－低級アルキルアミノ、ハロフェニル－低級アルキルアミノ、ハロフェノキシ－低級アルコキシ、低級アルキルピリジル－低級アルコキシ、フェニル－低級アルコキシ－低級アルコキシ、フェニル－低級アルコキシ－低級アルキルチオ、フェニル－低級アルコキシ－低級アルキルアミノ、フェノキシ－フェニル－低級アルコキシ、フェノキシ－フェノキシ、フェニル－低級アルキニルオキシ、低級アルコキシ－フェニル－低級アルコキシ－低級アルコキシ、フェニルチオ－低級アルコキシ、フェニル－オキサゾリル－低級アルコキシ、フェニル－低級アルケニルオキシ、フェニル－低級アルキルアミノ、フェニル－ピリジル－低級アルコキシ、もしくはフェニル－ピリジル－低級アルキルアミノで置換されている）を表すそれら；及びR^2が、ハロベンゾイルオキシ－低級アルキル－トリアゾリル、フェニル－低級アルコキシ－低級アルキル－トリアゾリル、又はフェニル－低級アルコキシ－低級アルコキシ－低級アルキル－トリアゾリルを表すそれらである。

【００２７】

特に好ましいのは、以下の化合物である：

４－［２－［７－［（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－エチル］－モルホリン；

（Ｒ）－３－［７－［（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－プロパン－1,2－ジオール；

（Ｓ）－３－［７－［（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－プロパン－1,2－ジオール；

（Ｒ）－３－［２－［７－［（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－エトキシ］－プロパン－1,2－ジオール；

（Ｓ）－３－［２－［７－［（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－エトキシ］－プロパン－1,2－ジオール；

１－［２－［７－［（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－エチル］－４－メチル－ピペラジン；

１－［（3R,4S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エタノン；

（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,

4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－オール；
（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［７－［（Ｒ）－2,3－ジヒドロキシ－プロポキシメチル］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン；
（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［７－［（Ｓ）－2,3－ジヒドロキシ－プロポキシメチル］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン；
（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［６－［（Ｒ）－2,3－ジヒドロキシ－プロポキシメチル］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン；
（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［６－［（Ｓ）－2,3－ジヒドロキシ－プロポキシメチル］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン；
４－（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－ブタン－１－オール；
３－（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－プロパン－１－オール；
１－｛２－［（3R,4R,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－エチル｝－４－メチル－ピペラジン；
（3R,4R,5R）－４－［２－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメトキシ］－エチル］－モルホリン；
（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オール；
（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン；
（3S,4R,5R）－４－［２－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメトキシ］－エチル］－モルホリン；
（3S,4R,5R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－メトキシ－メチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン；
（3S,4R,5R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメチル　［３－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－プロピル］－カルバメート；
（3S,4R,5R）－４－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメチルスルファニル］－ピリジン；
２－（４－シクロヘキシル－ブトキシ）－５－［（3R,4R）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル」－ピリミジン；
（3'R,4'R）－６－（３－シクロヘキシル－プロポキシ）－3'－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジン；
（3S,4R,5R）－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イル］メタノール；
（3S,4R,5R）－Ｎ－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメチル］－N,N',N'－トリメチル－エタン－1,2－ジアミン；

（3S,4R,5R）－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメチル］－ジエチル－アミン；
１－［（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（２－モルホリン－４－イル－エトキシメチル）－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エタノン；
（3R,4R）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン；
（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,4,5－トリメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン；
（3R,4R,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［1,2,4］トリアゾール－１－イルメチル－ピペリジン；
（3R,4R）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン；
２－（７－｛（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル｝－ナフタレン－２－イルメトキシ）－エタノール；
７－｛（3R,4R）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル｝－ナフタレン－２－イルメチル）－ジメチル－アミン；
（3R,4R）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン；
（3'R,4'R）－3'－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）－プロポキシ］－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジン；
（3R,4R）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン；
（3S,4R,5R）－１－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメチル］－イミダゾリジン－２－オン；
（3R,4R）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（２－オキソ－1,2－ジヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン；
（3R,4R）－３－（イソキノリン－７－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン；
（3R,4R）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（1,2,3,4－テトラヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン；
１－［２－［７－［（3R,4R）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニルピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタリン－２－イルオキシ］－エチル］－４－メチル－ピペラジン；
１－［２－［７－［（3R,4S,5S）－５－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニルピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタリン－２－イルオキシ］－エチル］－４－メチル－ピペラジン；
（3R,4S,5S）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタリン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－５－オール；
（3R,4R,5S）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタリン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－５－（1H－テトラゾール－５－イルメチル）－ピペリジン；及び
（3'S,4'S）－3'－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－

［1,4'］ビピリジン－２－オン。

【００２８】

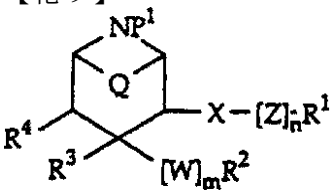
「薬学的に使用可能な塩」の語は、無機又は有機酸（塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸など）との塩を含む。

【００２９】

式（Ｉ）の化合物は、本発明により、式II:

【００３０】

【化９】



II

【００３１】

［式中、P^1は、保護基を表し、残りの記号は、請求項１に記載の意味を有し、そしてR^1、R^2、及びR^4に含まれるかもしれないヒドロキシ基は、保護された形で存在してもよい］で示される化合物から、保護基を開裂させ、所望であれば、このようにして得られた式Ｉの化合物における反応性基を官能的に修飾し、そして／又は式Ｉの化合物を薬学的に使用可能な塩に変換することによって調製することができる（４－（４－フルオロフェニル）－３－（3,4－メチレンジオキシ－ベンジルオキシ）ピペリジン及びその塩並びにトランス－３－（３－クロロフェノキシ）－４－（3,4－ジメチル－フェノキシ）－ピペリジン及びその薬学的に使用可能な塩の調製を除く）。

【００３２】

存在するかもしれない保護基P^1及びヒドロキシ保護基の開裂は、それ自体公知の方法で実施することができる。保護基P^1の例は、通常のアミノ保護基（tert－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、２－（トリメチルシリル）エトキシカルボニルなどのアルキルシリルアルキルオキシカルボニル、及びトリクロロエトキシカルボニルなど）である。ヒドロキシ保護基の例は、エーテル保護基（テトラヒドロピラニル、アリル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル、トリチル、tert－ブチルジメチルシリルなど）又はエステル保護基（アセチルなど）である。

【００３３】

これらの保護基の開裂は、酸性もしくは塩基性加水分解、水素化分解、還元法、又はルイス酸による方法で行う。鉱酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など）を不活性溶媒又は溶媒混合物に含む溶液が、酸性加水分解のために好都合に使用される。適当な溶媒は、アルコール（メタノール又はエタノールなど）、エーテル（テトラヒドロフラン又はジオキサンなど）、塩素化炭化水素（塩化メチレンなど）などである。アルカリ金属水酸化物及びアルカリ金属炭酸塩（水酸化カリウムもしくは水酸化ナトリウム、又は炭酸カリウムもしくは炭酸ナトリウムなど）、有機アミン（ピペリジンなど）などを、塩基性加水分解に使用することができる。酸性加水分解について上述した不活性有機溶媒を、可溶化剤として使用することができる。酸性及び塩基性加水分解のための反応温度は、０℃～灌流温度までの範囲内で変化させることができ、反応は好ましくはほぼ０℃と室温の間で行う。tert－ブトキシカルボニル基は、不活性溶媒の存在下又は非存在下、塩酸、塩化水素、トリフルオロ酢酸、又はギ酸により開裂させるのが好都合である。さらにtert－ブトキシカルボニル基は、不活性溶媒、好ましくは塩化メチレンの存在下、無水臭化亜鉛により開裂させることができる。トリクロロエトキシカルボニル基の開裂は、氷酢酸中、亜鉛により還元的に好都合に行うことができる。反応温度は、０℃～40℃の範囲内にすることができ、反応は好ましくは室温で行う。２－（トリメチルシリル）エトキシカルボニル基の開裂は、不活性溶媒（アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、又はテトラヒドロフランなど）の存在下、フッ素イオンにより、好ましくはテトラヒドロフラン

中フッ化テトラブチルアンモニウムにより、約０℃～ほぼ室温の温度で行うことができる。

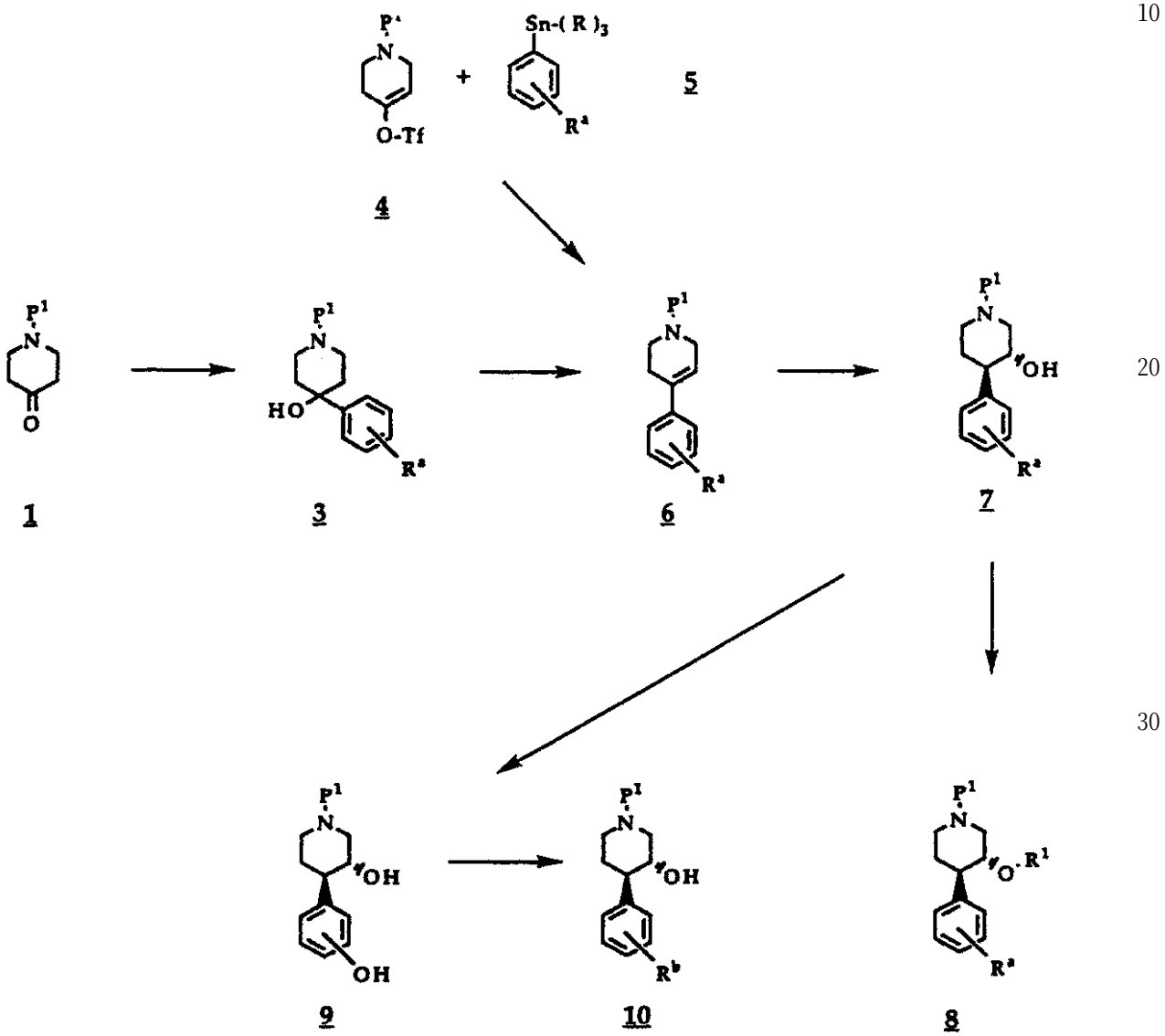
【００３４】

式IIの化合物は、新規であり、本発明の目的でもある。その製造法を、以降のスキーム１～15、及び実施例においてより詳細に述べる。

【００３５】

【化１０】

スキーム１

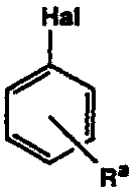


【００３６】

スキーム１によると、一般式３の化合物は、一般式１の化合物をそれ自体公知の方法で、金属－有機誘導体、好ましくはリチウムもしくはマグネシウム誘導体と反応させることによって得ることができるが、これは一般式２：

【００３７】

【化１１】



2

【００３８】

［式中、R^aは、水素、又は反応条件下で不活性である、もしくは反応性基が保護された形で存在する置換基を表す］で示される化合物から調製される。好ましくは、化合物2（ここで、R^aは、ハロゲン、低級アルコキシ、又はベンジルオキシを表す）を使用し、これらの置換基は、一連の反応の適当な後の段階で、別の所望の置換基の合成のために用いる。

【００３９】

このような金属有機化合物との反応は、それ自体公知の方法により、例えば反応条件下で不活性であるエーテルなどの溶媒中、約－78℃と75℃の間の温度で行う。一般式6の化合物は、酸、又は別の水開裂性試薬の存在下、最適には塩基の存在下、有機溶媒中、得ることができる。酸としては、例えば塩酸、トリフルオロ酢酸、又はｐ－トルエンスルホン酸を考慮することができ、そして水開裂性試薬としては、例えばピリジン中のオキシ三塩化リンを使用することができる。反応温度は、０～120℃の間であり、溶媒としては、例えばトルエン、ジメチルホルムアミド、又はアルコールを使用することができる。

【００４０】

一般式6の化合物はまた、一般式4の化合物（ここで、Tfは、トリフルオロメチルスルホニル（トリフラート）などの活性化基である）から出発して、金属有機化合物、特に一般式５（ここで、Ｒは、低級アルキル、例えばブチルである）のスズ誘導体、又は対応するアリールホウ酸誘導体と、適当な触媒（例えば、テトラキス－トリフェニルホスフィン－パラジウム）を用いて、不活性溶媒（ジオキサン、ジメトキシエタン、又はジメチルホルムアミドなど）中、室温と150℃の間の温度で反応させることによっても直接得ることができる。

【００４１】

一般式7の化合物は、一般式6の化合物から、ヒドロホウ素化とそれに続く塩基性酸化的処理によって得ることができる。ヒドロホウ素化は、それ自体公知の方法により、例えば反応条件下で不活性であるエーテルなどの溶媒（例えば、1,2－ジメトキシエタン）中、約０℃と70℃の間の温度で、ジボラン含有又はジボラン放出性試薬（例えば、テトラヒドロフラン中のボラン、又はホウ水素化ナトリウム及び三フッ化ホウ素エーテラートの混合物など）により行うことができる。中間体として生成するカルボボランは、塩基（例えば水酸化カリウム）及び酸化剤（例えば、過酸化水素）と、ほぼ室温と120℃の間の温度で反応させることにより、一般式7の第二級アルコールに変換することができる。

一般式8の化合物（ここで、R^aは、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ－低級アルキル、低級アルコキシ、又は低級アルキレンジオキシである）は、7から、基R^1をもたらす化合物によるアルキル化により得ることができる。第二級アルコールのアルキル化は、それ自体公知の方法により、例えば反応条件下では不活性であるエーテル（例えば、テトラヒドロフランもしくは1,2－ジメトキシエタン）又はジメチルホルムアミドなどの溶媒中、アルコラート形成塩基（例えば、水素化ナトリウム）を用いて、約０と40℃の間の温度で、R^1をもたらす化合物としてハロゲン化物、好ましくは塩化物もしくは臭化物、又はスルホン酸エステル（例えば、メシラートもしくはトシラート）を用いて行う。式7の化合物（ここで、R^aは、低級アルコキシである）は、一般式9の化合物へ、アルキル－アリールエーテル開裂により変換することができる。エーテル開裂は、それ自体公知の方法で、好ましくはR^aがメトキシを意味する化合物から出発して、アルキル－アリールエーテルを鉱酸（臭化水素酸、ヨウ化水素酸など）、又は好ましくはルイス酸（三塩化ホウ素もしくは三臭化ホウ素など）と、反応条件下では不活性である溶媒（例えば、ハロゲン化炭化水素など）中、約－10℃と室温の間の温度で反応させるこ

とによって行う。

【００４２】

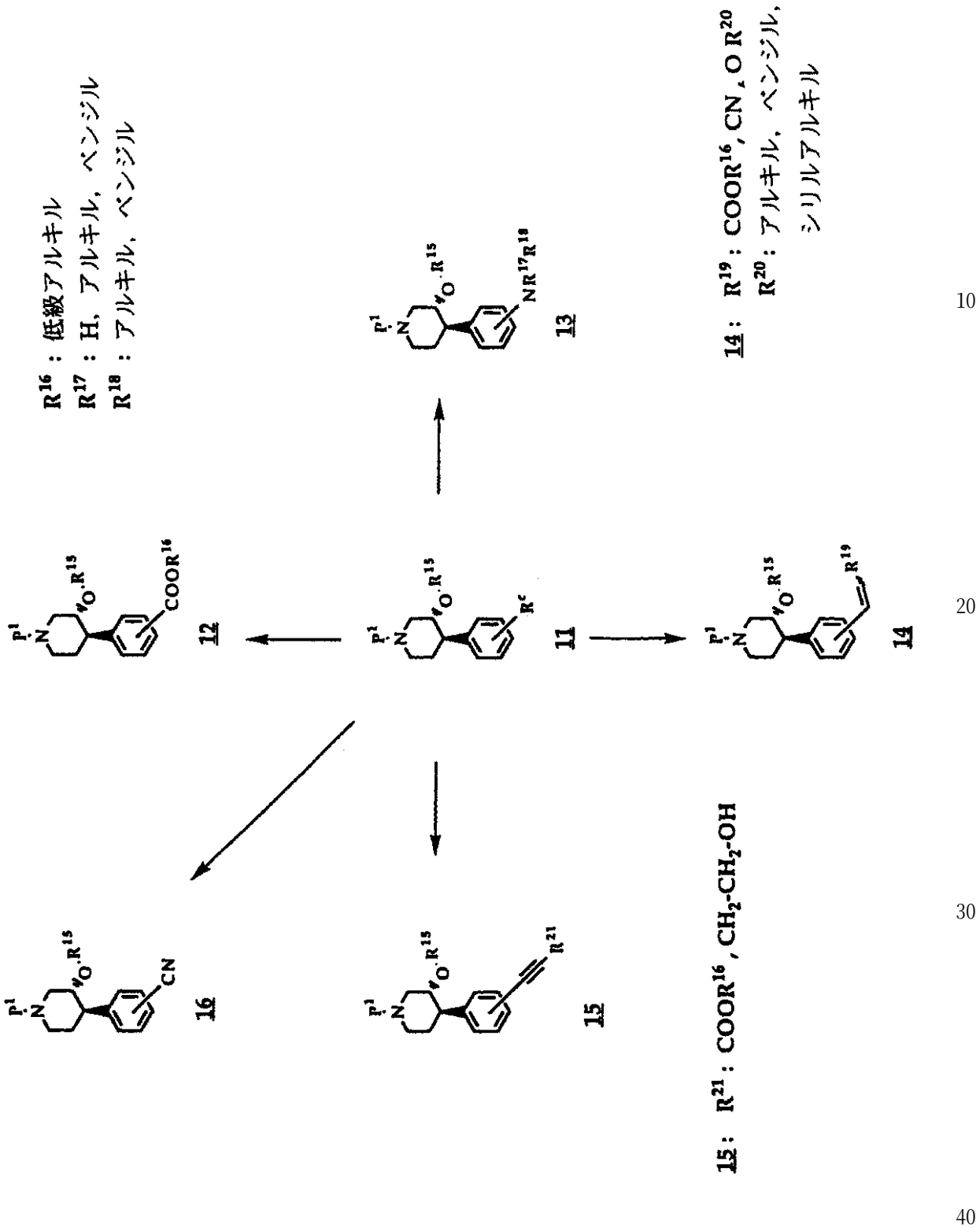
一般式９の化合物は、一般式10の化合物（ここで、R^bは、基－T^1－L^2－T^2－L^3－T^3－L^4－T^4－Ｕであり、T^1は、酸素、（ｍ）、（ｏ）、又は（ｐ）であり、残りの記号$L^{2,3,4}$、$T^{2,3,4}$、及びＵは、前述の意味を有する）の製造のための出発物質として使用することができる。基－L^2－T^2－L^3－T^3－L^4－T^4－Ｕの結合は、適当な脱離基を有する導入すべき基の誘導体との反応により選択的に行うことができるが、所望の基はまた、段階的に作り上げることもできる。フェノール性アルコールとの選択的結合は、それ自体公知のアルキル化又はアシル化法により、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で行う。アルキル化剤としては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、トシラート、又はメシラートを考慮する。反応は、反応条件下で不活性である、例えばエーテル（テトラヒドロフランなど）、芳香族炭化水素（例えば、トルエン、ピリジンなど）、アセトン、又はメチルエチルケトンなどの溶媒中、約０℃と100℃の間の温度で行う。適当なアシル化剤は、最適に活性化されたエステルなどの活性化された誘導体、酸ハロゲン化物、酸無水物、又は混酸無水物である。反応は、反応条件下で不活性である溶媒（例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル、例えばトルエンなどの芳香族炭化水素、塩化メチレンもしくはクロロホルムなどの塩素化炭化水素など）中、約０℃と50℃の間の温度で行う。

【００４３】

導入すべき基中に含まれる、脱離基のほか、ケトもしくはヒドロキシ基などの反応性基は、好ましくは適当な方法で保護された形、例えばアセタール、エステル、カルバメート、シリル誘導体などの形で存在する。これらの保護基の開裂後、基－T^1－L^2－T^2－L^3－T^3－L^4－T^4－Ｕの段階的合成を続けることができる。このようにして得られた、ピペリジン環にヒドロキシ基を含有する化合物は、７から８への変換について上述したようにアルキル化することができる。

【００４４】

【化１２】



スキーム２

【００４５】

式12～16の化合物は、スキーム２により、一般式11の化合物（ここで、R^cは、塩素、臭素、ヨウ素、及び例えば、トリフラートなどの活性化誘導体の形のヒドロキシであり、そしてR^{15}は、水素、又は反応条件下では不活性である基である）から出発して、それ自体公知の方法で、パラジウム触媒によるカップリングを、一酸化炭素、シアン化物、アミン、又は一般式：

$H_2C=CH-R^{19}$もしくは$HC\equiv C-R^{19}$

［式中、R^{19}は、$-COOR^{16}$、－CN、又は$-OR^{20}$である］で示される化合物と行うことによって調製することができる。

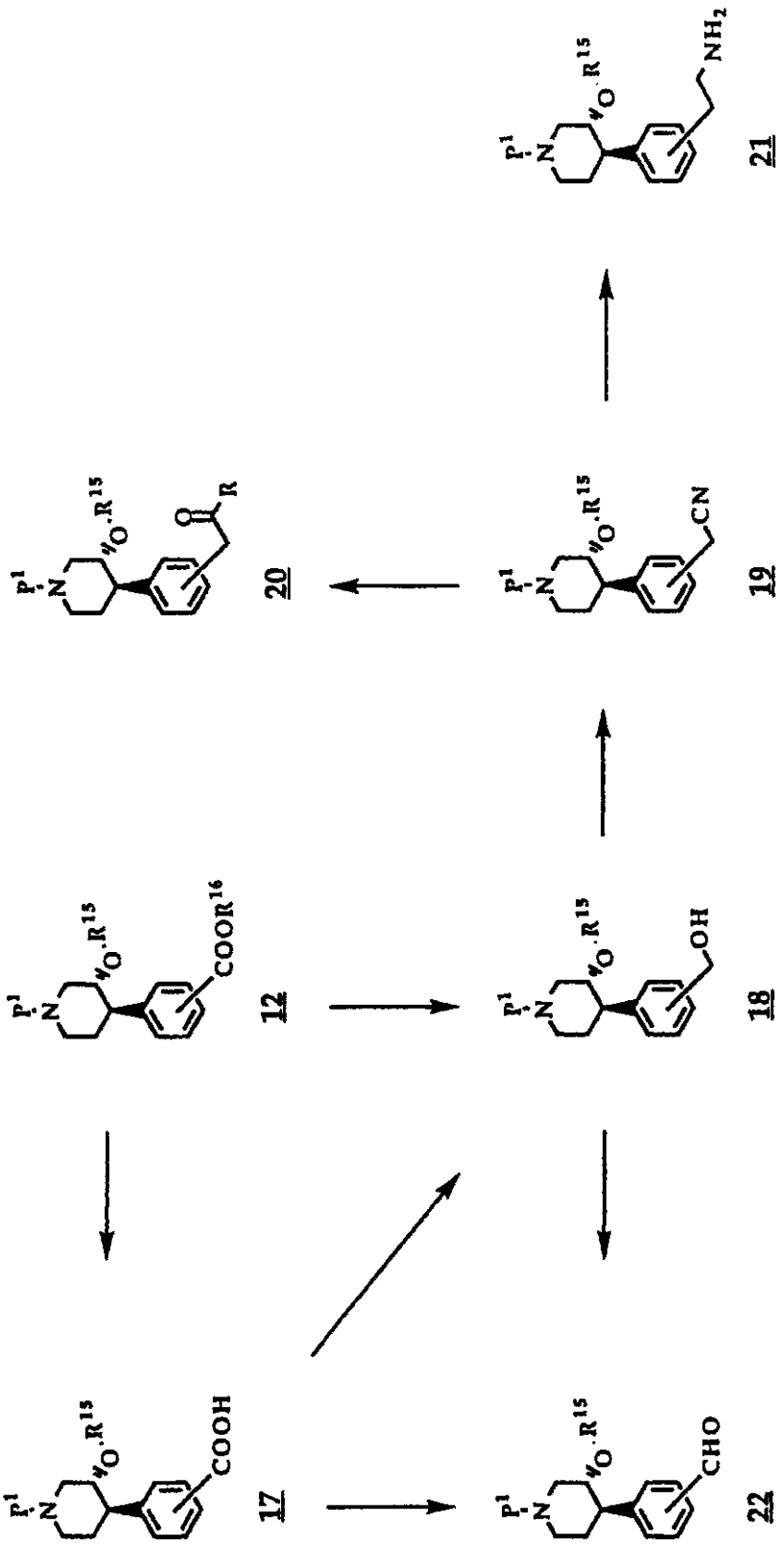
【００４６】

パラジウム触媒としては、その場で調製する、例えば$PbCl_2$（CH_3CN）$_2$又はPd（OAc）$_2$と1,1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、1,3－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン、又はトリ（ｏ－トリル）ホスフィンとの複合体を用いることができる。このようにして得られた化合物中の基－HC＝CH－R^{19}又は－Ｃ≡Ｃ－R^{19}は、置換基L^1－T^1－L^2－T^2－L^3－T^3－L^4－T^4－Ｕの更に段階的合成のために誘導体化することができる。Ｃ≡Ｃ三重結合は、二重結合に変換することができ、これは一重結合に変換することができる。シアノ基は、アミド、アルデヒド、酸、エステル、又はアミンに変換することができる。式13の化合物（$R^{17,18}$＝ベンジル）は、脱ベンジル化することができ、このようにして得られた第二級又は第一級アミノ基は、更なる誘導体化に利用することができる。これらの変換又は誘導体化のすべては、スキーム３～９に示すが、限定的に示すものではなく、これらは、それ自体公知の方法で行うことができる。

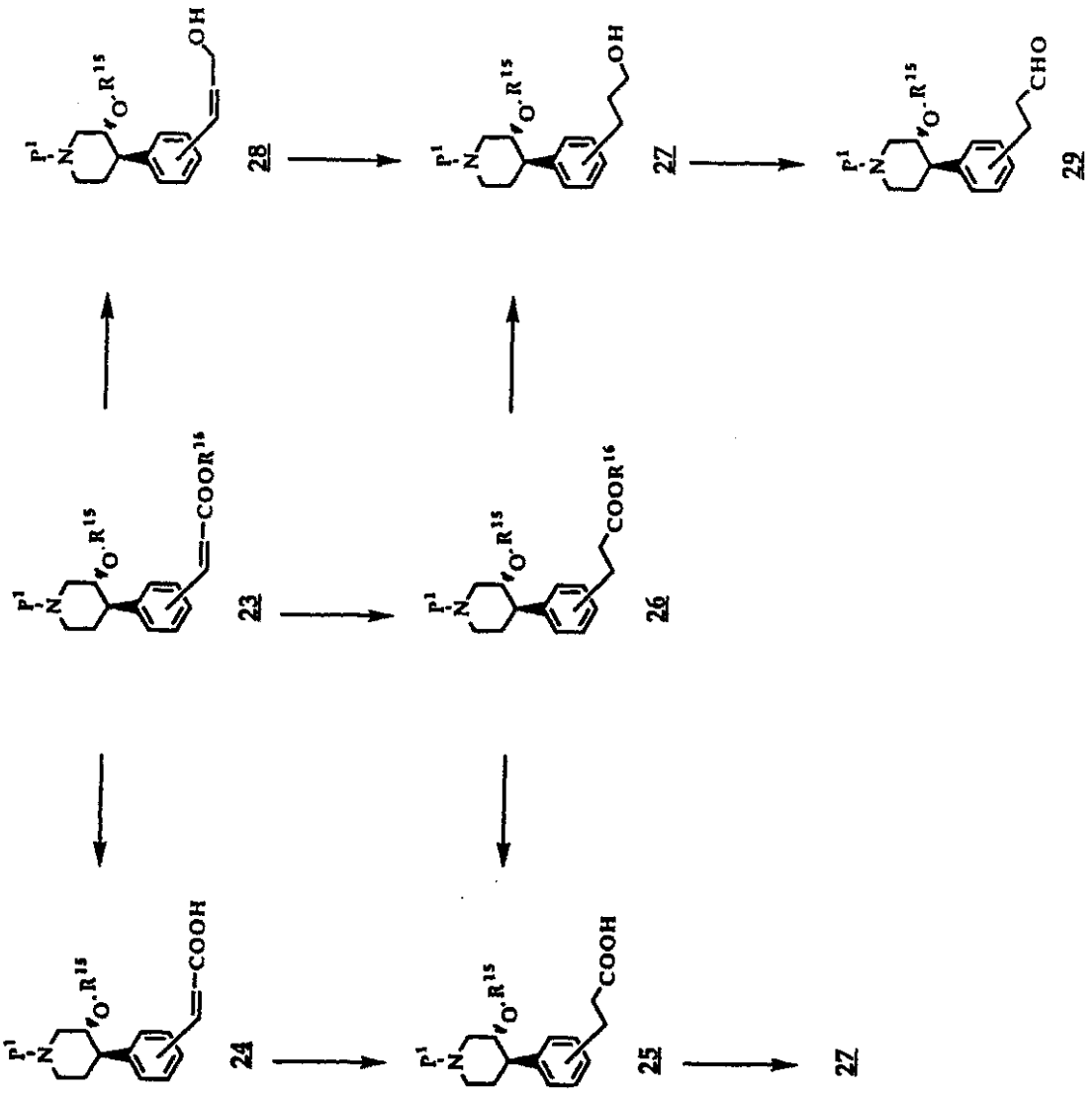
【００４７】

【化１３】

スキーム３



【００４８】
一般式17～22の化合物は、一般式11の化合物のパラジウム触媒を用いた一酸化炭素との反応により得られた一般式12の化合物からスキーム３により得ることができる。
【００４９】
【化１４】



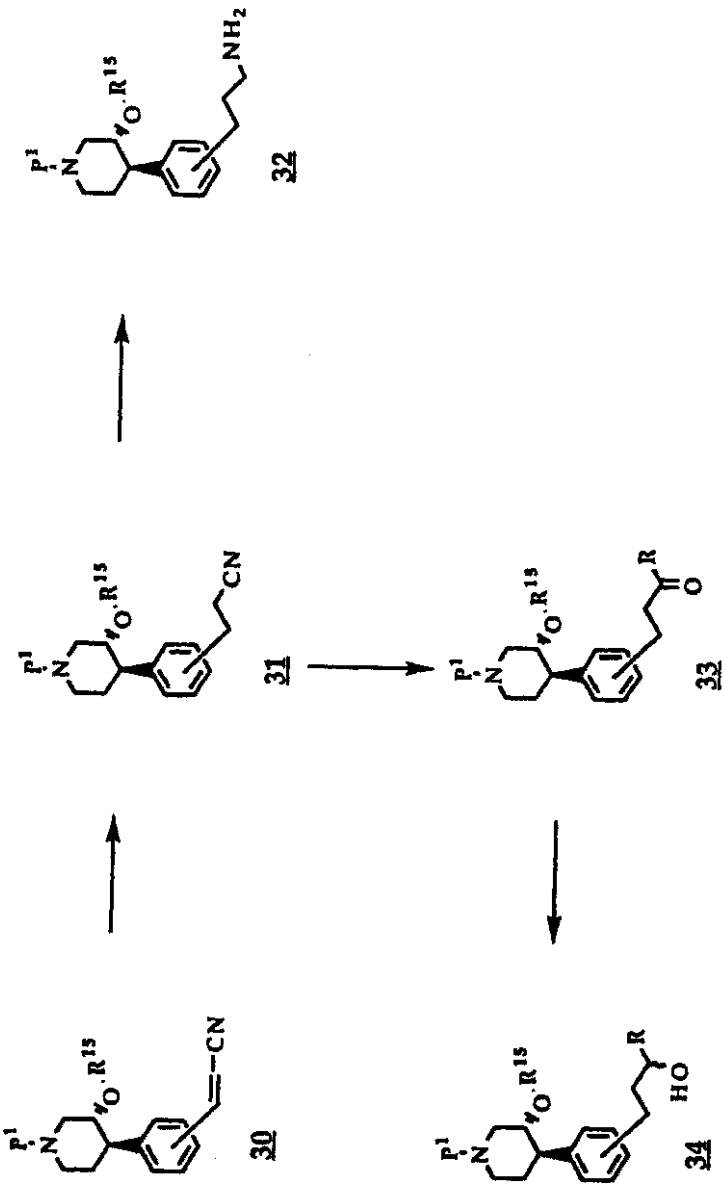
スキーム４

【００５０】

一般式24～29の化合物は、一般式11の化合物のパラジウム触媒を用いたアクリル酸エステルとの反応により得られた一般式23の化合物からスキーム４により得ることができる。

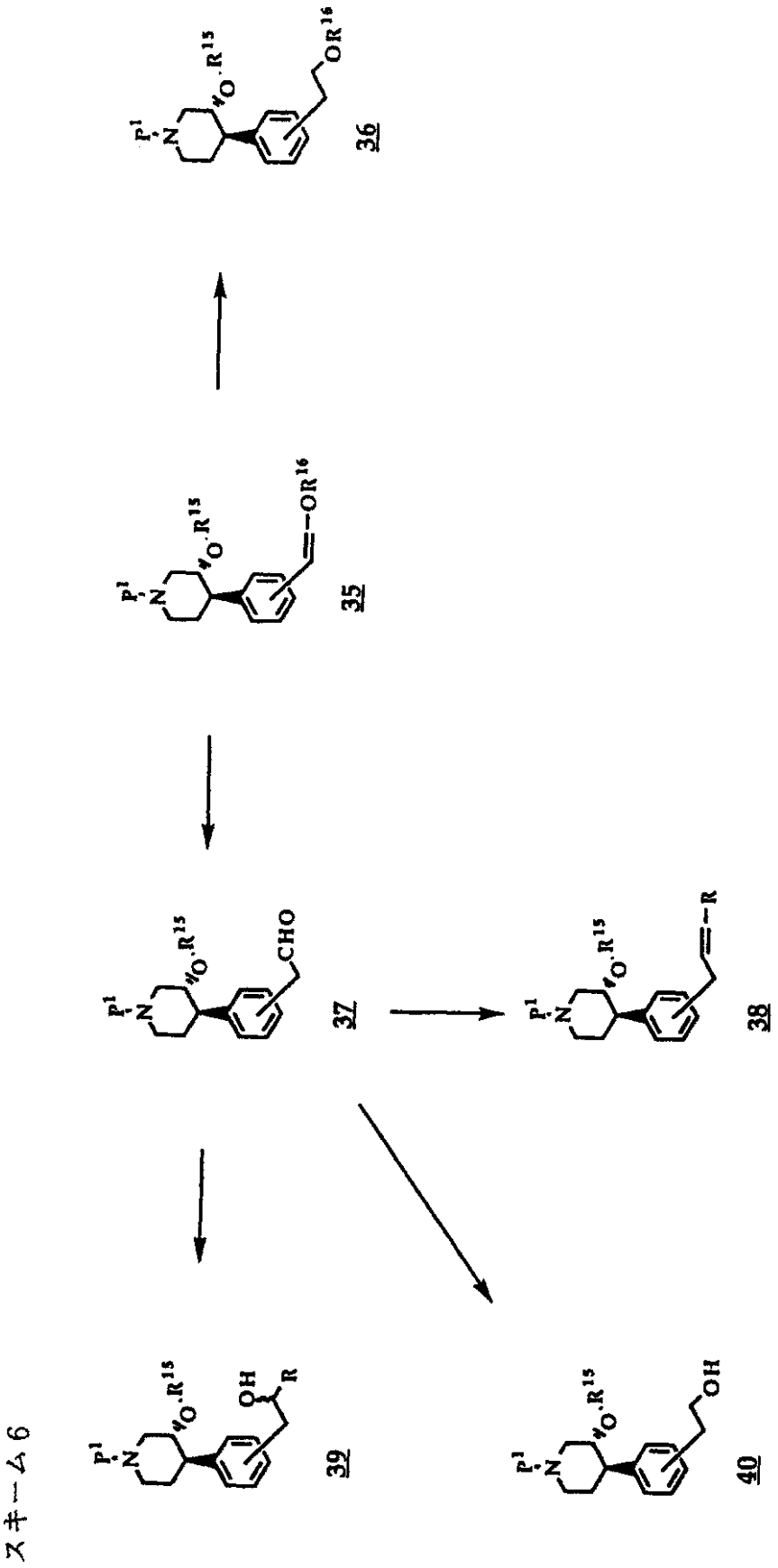
【００５１】

【化１５】



スキーム５

【００５２】
一般式31～34の化合物は、一般式11の化合物のパラジウム触媒を用いたアクリロニトリルとの反応により得られた一般式30の化合物からスキーム５により得ることができる。
【００５３】
【化１６】



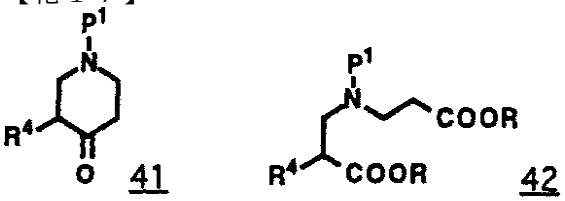
スキーム６

【００５４】
一般式36～40の化合物は、一般式11の化合物のパラジウム触媒を用いたビニルエーテルとの反応により得られた一般式35の化合物からスキーム６により得ることができる。
【００５５】
一般式41のピペリドンは、ピペリドン１について同様に記載したピペリジン誘導体Ｉの合

成のための出発物質として使用することができる。これらは、Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry Vol 1（１）,37－58（1959）に記載のA.H.Beckett et alの方法と同様にして得ることができる。一般式41のピペリドンは、一般式42のプロピオン酸誘導体の分子内閉環により得ることができる。

【００５６】

【化１７】



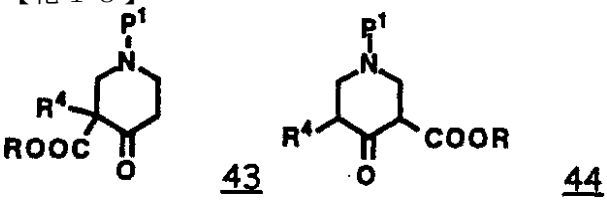
41　　42

【００５７】

［式中、R^4は、上記で定義したとおりであるが、あるいは反応条件下で不活性であるか、又は反応性基が適当に保護された形で存在する置換基を表わす。］好ましくは、R^4は、一連の反応の適当な後の段階で別の所望の置換基を場合により組み立てるのを可能とするように選択される。P^1は、メチル又はベンジルの意味を有する。閉環は、例えばナトリウムアルコラート、水素化ナトリウム、又はキシレン中のナトリウム分散物などの塩基の存在下で行う。このようにして得られた、一般式43又は44：

【００５８】

【化１８】



43　　44

【００５９】

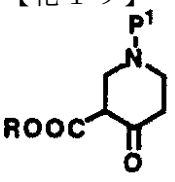
で示される化合物の、塩酸による次の脱カルバルコキシ化により、一般式41の化合物が得られる。

【００６０】

一般式43の誘導体（ここで、R^4は、アリル又はベンジルを意味する）は、A.H.Beckett et al.（上記を参照）によって記載された方法と同様にして、アリルジメチルアニリニウムブロミド又はベンジルジメチルアニリニウムブロミドを用いて、一般式45：

【００６１】

【化１９】



45

で示される化合物のナトリウム塩のＣ－アルキル化により、直接的な方法で調製することもできる。

【００６２】

一般式41の誘導体（ここで、R^4は、ヒドロキシ官能基が適当に保護されたヒドロキシメチルを意味する）もまた、一般式45の化合物から、E.Jaeger and J.H.BielがJ.Org.Chem.30（３）,740－744（1965）に記載した方法と同様にして、ジオールへの還元、第一級アルコールの適当な保護基（例えば、トリチル）の導入、そして得られた第二級アルコールの酸化により得ることができる。

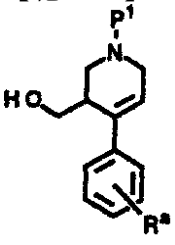
【００６３】

さらに、一般式46の誘導体は、K.Willcocks et al.がthe Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals Vol.XXXIII,No.8,783－794（1993）に記載した方法と同様

にして、一般式6の化合物をヒドロキシメチル化することによって調製することができる。

【００６４】

【化２０】



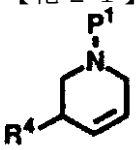
46

【００６５】

一般式IIの化合物（ここで、R^3は、水素の意味を有し、Wは、酸素又は硫黄の意味を有する）は、一般式47：

【００６６】

【化２１】



47

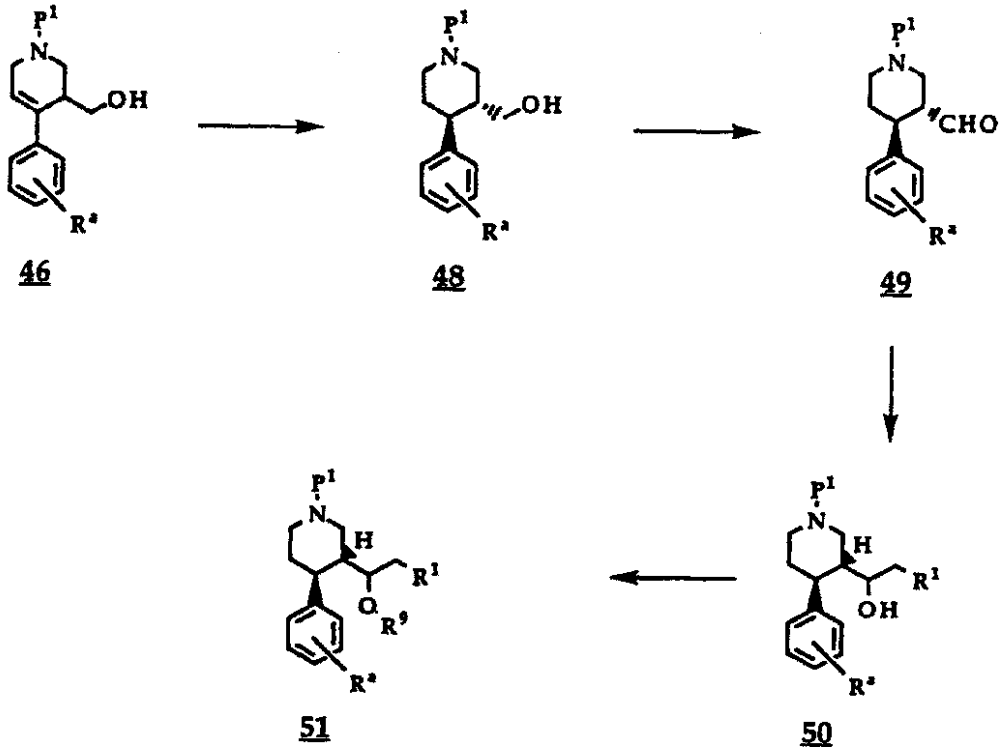
【００６７】

で示される化合物から出発して、エポキシ化により得ることができる。一般式47の化合物は、M.Ferles and M.JankovskyがColl.Czechoslov.Chem.Commun.Vol.35,2802－2809（1970）に記載した方法と同様にして調製することができる。次にエポキシドを、R.Paioniがドイツ特許公開2738477号に記載したように適当なチオフェノラートおよびフェノラートとの反応により、開環することができる。式IIの化合物への次の合成は、前述したように行うことができる。

【００６８】

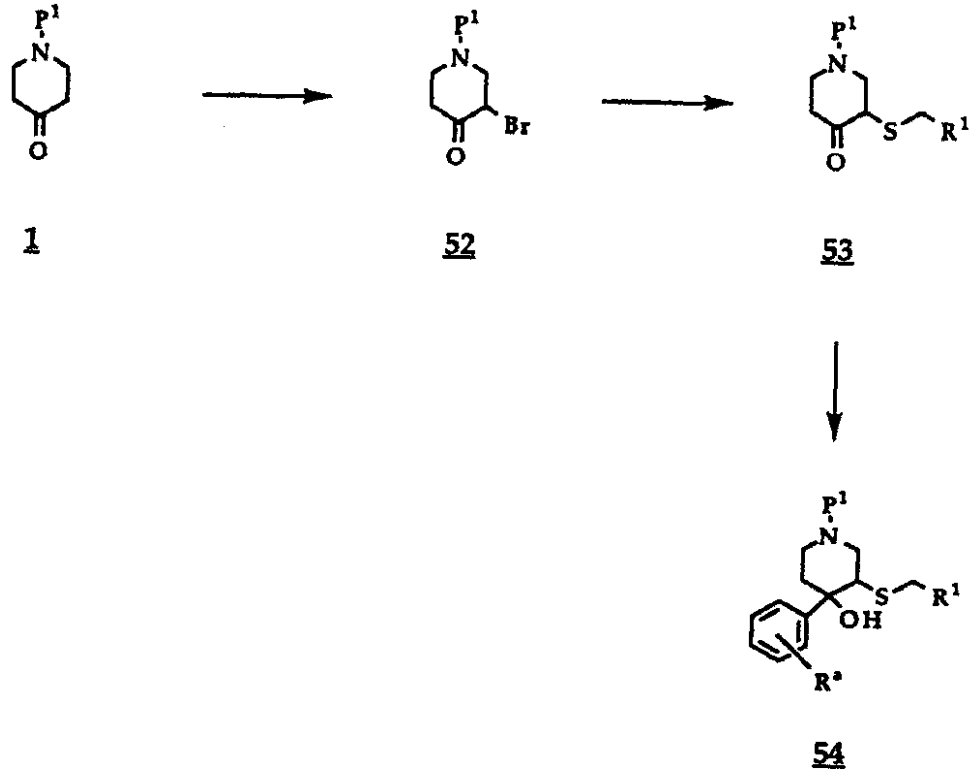
【化２２】

スキーム７



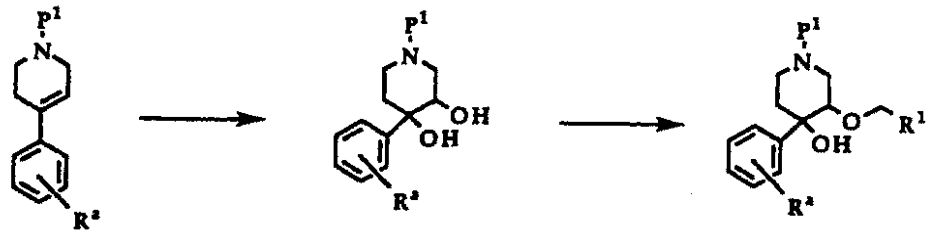
【００６９】
スキーム７によると、一般式51の化合物は、一般式46の化合物から、まず水素化物複合体（J.M.Lundbeck et al.がヨーロッパ特許出願E.P.0 374 674号に記載したような水素化アルミニウムリチウム、又はナトリウム ジヒドリドービス－（２－メトキシエトキシ）アルミナートなど）を用いて、反応条件下で不活性である溶媒（テトラヒドロフラン、ジオキサン、又はトルエンなど）中、室温と110℃の間の温度で二重結合を還元するか、あるいは触媒を用いて水素で二重結合を水素化することによって得ることができ、一般式48の化合物が、得られる。一般式48の化合物は、通常の酸化法により、例えば、A.J.Mancuso and D.SwernがSynthesis 1981,165に記載したように塩化オキサリル及びジメチルスルホキシドを用いて、一般式49の対応するアルデヒドに変換することができる。
【００７０】
一般式49のアルデヒドをグリニャール又はリチウム化合物と、反応条件下で不活性である溶媒（エーテル、テトラヒドロフラン、もしくはジオキサンなど）中、－80℃と室温の間の温度で縮合させることによって、一般式50の化合物が得られ、これは公知の方法により、一般式51の対応するエステル又はエーテル化合物に変換することができる。
【００７１】
【化２３】

スキーム８



1　52　53　54

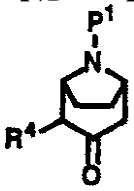
【００７２】
スキーム８によると、一般式1の化合物を、反応条件下では不活性である溶媒（クロロホルム又は塩化メチレン）中、緩衝塩（リン酸水素二ナトリウムなど）を用いて、０℃と50℃の間の温度で、臭素化して、最初に一般式52の化合物を形成し、これを、アセトン、アセトニトリル、又はジメチルホルムアミドなどの溶媒中、室温と100℃の間の温度で、チオールのアルカリ金属塩と反応させることによって一般式53の化合物を得ることによって、一般式54の化合物が得られる。これらの化合物のグリニャール又はリチウム化合物との不活性溶媒（エーテル、テトラヒドロフラン、又はジオキサンなど）中での、－80℃と室温の間の温度での縮合により、一般式54の化合物が得られる。
【００７３】
【化２４】
スキーム９



6　55　56

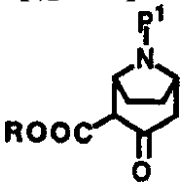
【００７４】
スキーム９により、一般式56の化合物は、一般式６の化合物をジヒドロキシル化して、一般式55の化合物とすることによって得ることができる。前述した方法によりこれらをアルキル化することによって、一般式56の化合物が得られる。ジヒドロキシル化は、それ自体公知の方法により、例えば反応条件下で不活性である溶媒（アセトン又はtert－ブタノールなど）中、０℃と50℃の間の温度、好ましくは室温で、ヒドロキシル化試薬（例えば、四酸化オスミウムと過酸化水素の混合物など）により行うことができる。

【００７５】
さらに、スキーム２～９で調製した化合物は、置換基：
【化２５】
$-L^1-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-U$
（場合により、R^2に存在する）の更なる合成のための出発物質として上述したように使用することができる。
【００７６】
一般式IIの化合物（ここで、エチレン架橋Ｑが存在する）は、スキーム１～９に記載の方法、ならびに上記で、そして実施例に詳細に記載する方法により調製することができる。
【００７７】
【化２６】



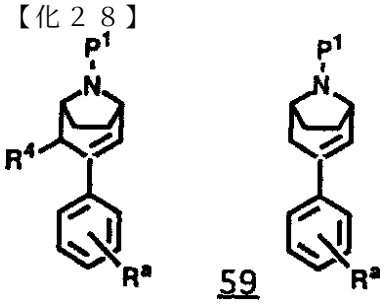
57

【００７８】
出発物質として使用することのできる一般式57のトロピノンは、特にM.Lounasmaa and C.J.JohanssonがTetrahedron Letters,No.29,2509（1974）に記載した方法、又はO.Kovacs et al.がHelv.Chim.Acta Vol.XXXVII,802（1954）に記載した方法により調製することができる。
【００７９】
【化２７】



58

【００８０】
一般式57の誘導体は、一般式58の化合物から、O.Kovacs et al.がHelv.Chim.Acta Vol.XXXVII,802（1954）に記載した方法により、ジオールへの還元、第一級アルコールのための適当な保護基（例えば、トリチル）の導入、そして得られた第二級アルコールの酸化によって調製することができる。ここで、R^4は、上記で定義したとおりであるか、あるいは反応条件下で不活性であるか、又はいかなる反応性基も保護された形で存在し、そして好ましくは、起こりえる一連の反応の適当な以降の段階で別の所望の置換基の構築を可能とするように選択された置換基である。
【００８１】
【化２８】



59 60

【００８２】
さらに、一般式59の誘導体（ここで、R^4は、ヒドロキシメチルを意味する）は、K.Willcocks et al.がJournal or Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals Vol.XXXIII,No

.8,783－794（1993）に記載の方法と同様にして、一般式60の化合物をヒドロキシメチル化することによって調製することができる。

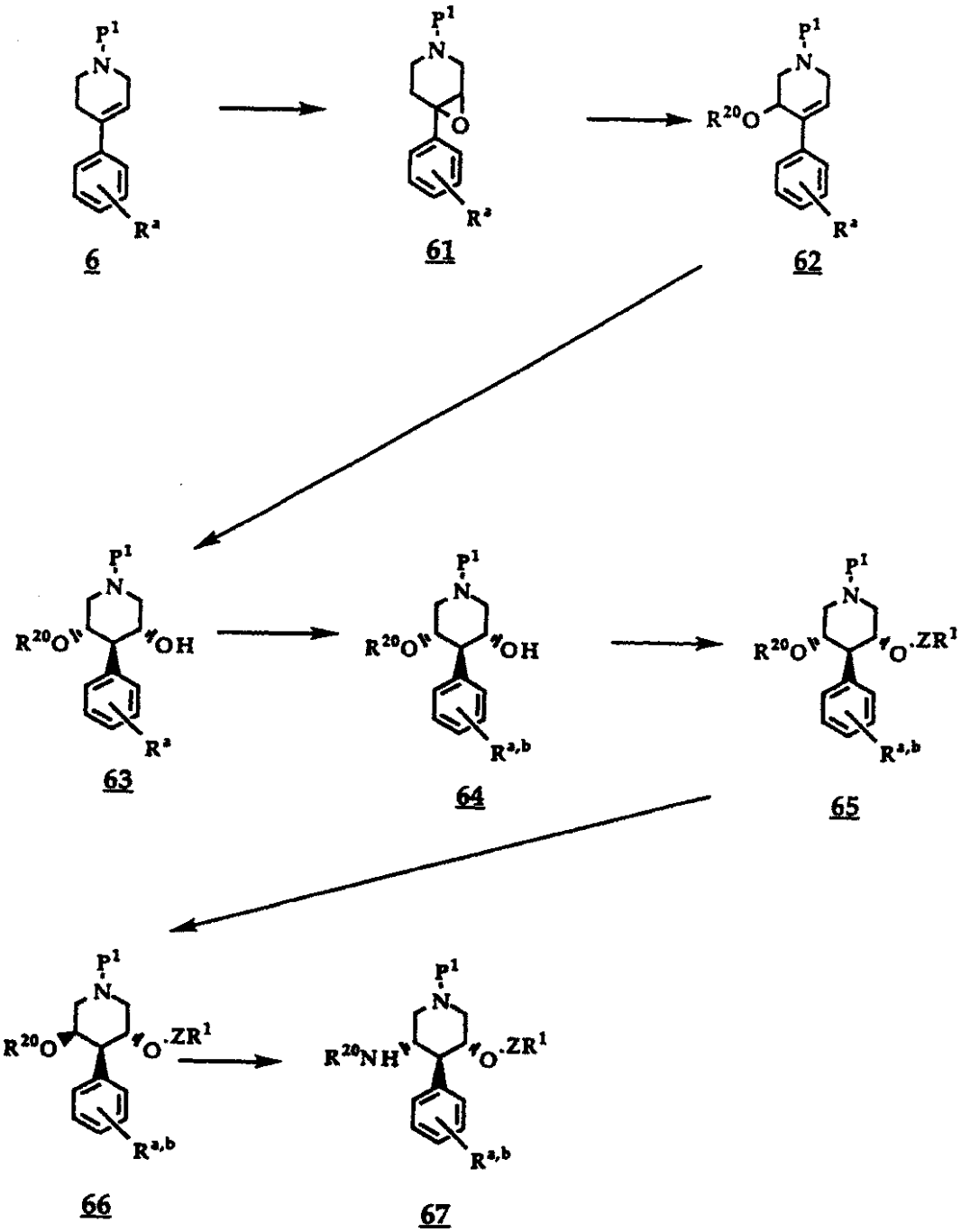
【００８３】

さらに、一般式57の誘導体を、対応して置換されたアセトンジカルボン酸誘導体から出発して、文献に公知の方法と同様にして、スクシンジアルデヒドとアミンとの反応により、対応するトロピノン誘導体は合成して、一般式57の誘導体を調製する可能性もある。出発物質として用いる置換されたアセトンジカルボン酸誘導体は、I.Ito and S.I.NagaiがChem.Pharm.Bull.22（９）2131（1974）に、又は、T.Arslan and S.A.BennerがJ.Org.Chem.58,2260（1993）に記載した方法により調製することができる。

【００８４】

【化２９】

スキーム１０



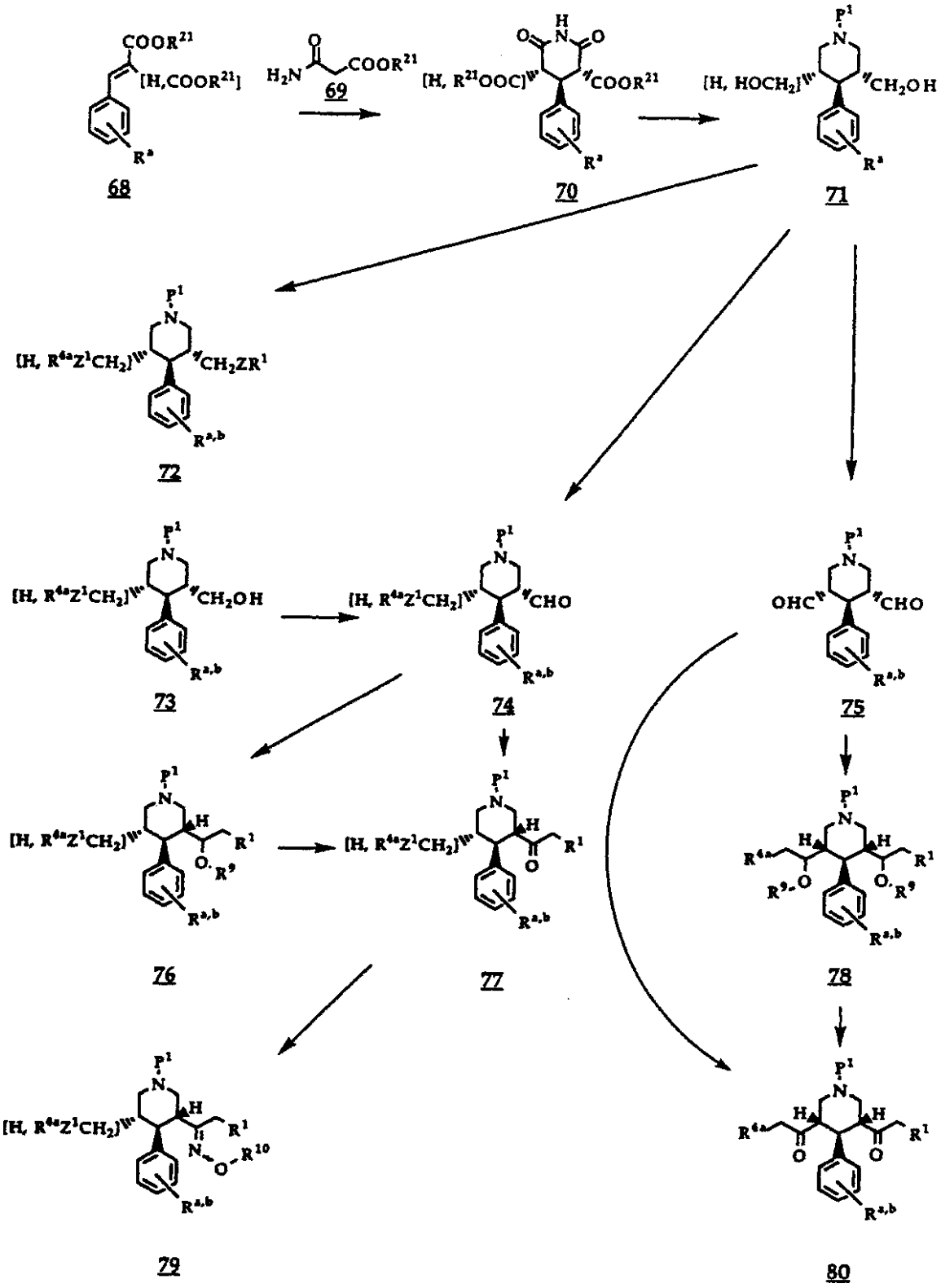
【００８５】

３位と５位のそれぞれが、Ｏ又はＮ原子で置換された４－アリール－ピペリジンを合成するための一つの可能性あるルートを、スキーム10に示す。一般式LXIのオキシラン化合物は、オレフィン６から、例えば中間体として生成され、水性ジオキサン中、臭素の添加によって得ることのできるブロモヒドリンを経由して調製することができる。次に、水性水酸化ナトリウム溶液の添加によって、ブロモヒドリンを閉環して、エポキシド61とすることができる。このようなオキシランを、非プロトン性溶媒（エーテル又はテトラヒドロフランなど）中、－80℃と＋60℃の間の温度で、メチルリチウム、ブチルリチウム、又はリチウムアミドで処理することによって、アリルアルコール62が得られ、これを、遊離OHにより、又はエーテル官能基R^{20}の導入後に、更に処理することができる。これらのアリルアルコール誘導体62のヒドロホウ素化を、一般式７の化合物の調製について上述したように行って、遊離又は一官能化ジヒドロキシ誘導体63を得る。基R^{20}（$R^{4a}Z^1$－又はＨ）、－ZR^1、及びR^aの構造的変化については、調製する目的分子に応じて、基R^{20}及び－ZR^1を、異なる順序で導入することができ、基R^aを、R^b、一般式：－T^1－L^2－T^2－L^3－T^3－L^4－T^4－Ｕの基に変更することができる。２つのOH官能基の１つに中間的に保護基を供し、合成の以降の段階においてこれを開裂させるか、あるいは所望であれば、一連の反応の適当な以降の段階で、別の所望の置換基を合成するのが可能であるように、基－ZR^1及びR^{20}を選択するのが望ましい。モノエーテル保護誘導体65から出発して、遊離OH官能基を、例えばテトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、Mitsunobu［Synthesis 1981,1］にしたがって、ギ酸、トリフェニルホスフィン、及びアゾジカルボン酸エステルとの反応により、立体化学的に反転させることができ、それによって一般式66の化合物が得られる。同様の条件下、ギ酸の替わりにジフェニルホスホリルアジドを用いることによって、化合物66から出発して、同一中心における新しい反転により、アジド官能基を導入する可能性が生じ、これは、第一級アミノ官能基に、例えばテトラヒドロフラン中のトリフェニルホスフィン／水により、室温と80℃の間の温度で還元することによって変換することができる［Synth. Commun.17,377（1987）］。このようにして一般式67の化合物が得られ、これを次にアルキル化又はアシル化することができる。

【００８６】

【化３０】

スキーム１１



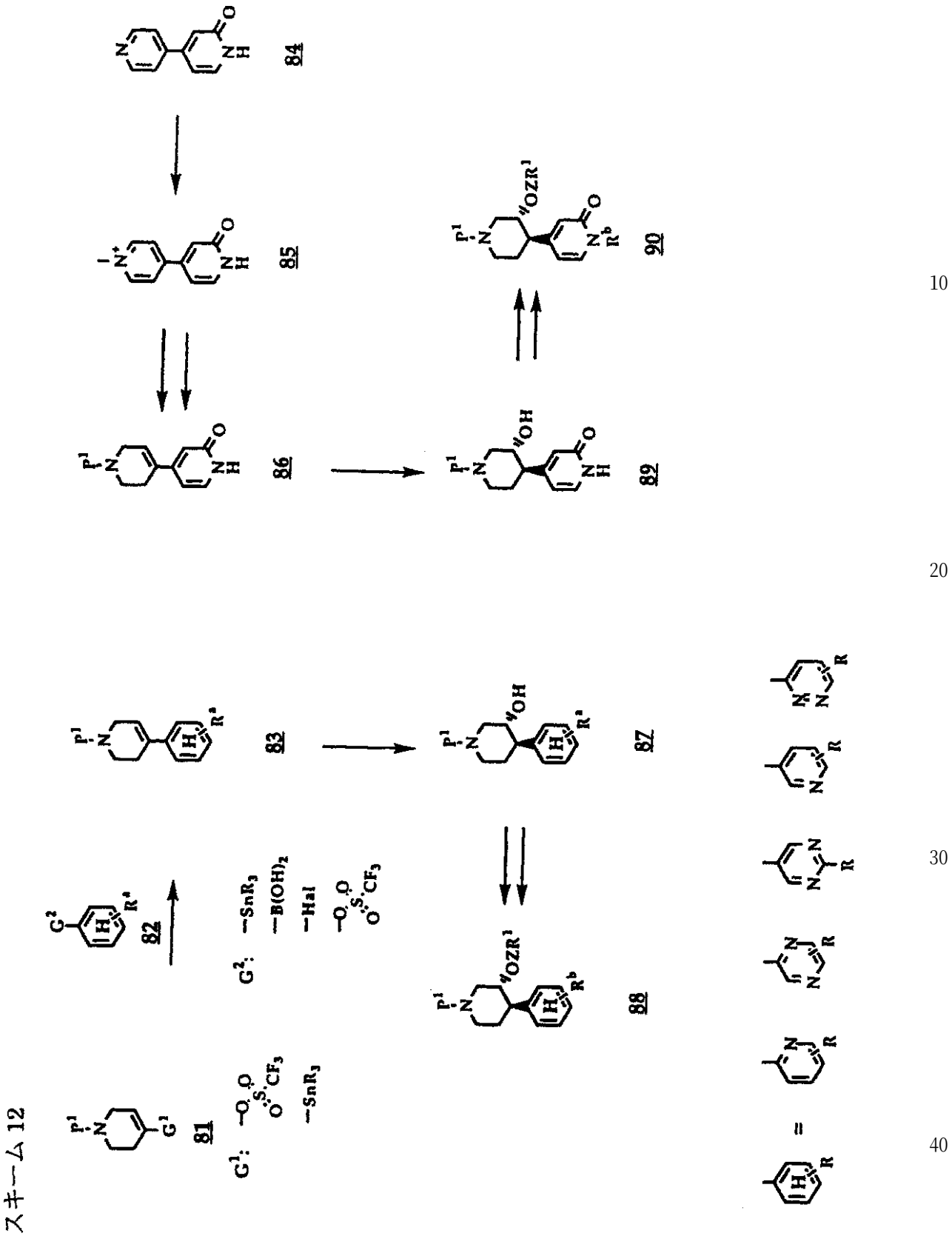
【００８７】

スキーム11により、文献から公知であるケイ皮酸誘導体68を、プロトン性溶媒（エタノールもしくはメタノールなど）、又は非プロトン性溶媒（N,N－ジメチル－ホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、もしくはアセトニトリルなど）中、塩基（例えば、カリウム　tert－ブチラートもしくは水素化ナトリウムなど）を用いて、室温と130℃の間の温度で、マロン酸モノエステルモノアミド69により、環式イミド70に変換することができる。これらのイミド70を、水素化物還元性試薬（水素化アルミニウムリチウ

ム、水素化アルミニウムジイソブチル、もしくはナトリウム　ジヒドリド－ビス－（２－メトキシエトキシ）アルミナートなど）により、非プロトン性溶媒（エーテル、テトラヒドロフラン、もしくはジオキサンなど）中、室温と120℃の間の温度で還元することによって、ピペリジン　モノ－及びジメタノール71が得られ、これに、ピペリジン窒素において、適当な保護基を付与することができる。一般式71のモノ－及びジヒドロキシ化合物を今度は選択的に、モノ－及びヒジドロキシ化合物７、10、62、63、64について上述した方法と同様の方法で、あるいは対応するブロモ、クロロ、もしくはヨード化合物、又はアリール－もしくはアルキルスルホン酸エステルへの変換、そして通例の方法によるアルコラート、フェノラート、もしくはチオフェノラートによる求核置換により、段階的に官能化することができる。これによって、ZR^1、Z^1R^{4a}は、一般式Ｉ又は適当な前駆体において上記で定義したような置換基を表すことができ、これらは、反応条件下で不活性であるか、又はその反応性基が、適当に保護された形で存在するが、好ましくは所望であれば、一連の反応の適当な以降の段階において、別の所望の置換基を合成することを可能とするように選択されている。R^a及びR^bは、上述した定義に対応する。替わりに、そのヒドロキシ官能基が構造的に変更されているモノヒドロキシ化合物71、ジヒドロキシ化合物71、又はジヒドロキシ化合物71の誘導体73は、酸化、例えばSwern（ジメチルスルホキシド、塩化オキサリル）［J.Org.Chem.43,2480（1978）］にしたがって、アルデヒド74に変換することができる。公知の方法により、グリニャール化合物又はリチウム化合物を、不活性溶媒（テトラヒドロフラン又は1,2－ジメトキシエタンなど）中、－78℃と室温の間の温度で加えることによって、アルコール76（R^9＝Ｈ）が得られ、これは、例えばSwernにしたがって、場合によりアルキル化、アシル化、又は再び酸化されて、誘導体76（R^9は、水素以外である）、又はそれぞれケトン77になることができる。一般式78及び80の化合物は、ジヒドロキシ化合物71から出発して、上述したのと同様に、両方のヒドロキシ官能基を同時に変換することによってジアルデヒド75を経由して得ることができる。アルデヒド74、75のケトン77、80への変換もまた、酸への酸化［例えば、亜塩素酸ナトリウム、アミドスルホン酸、及びイソプロペニルアセタートにより、アセトン／水などの溶媒中、０℃～室温で、J.Am.Chem.Soc.110,2242（1988）にしたがって］、次の、公知の方法によるN,O－ジメチルヒドロキシルアミンによるＮ－メチル－Ｎ－メトキシアミドへのアミドカップリング、そして不活性溶媒（テトラヒドロフラン又は1,2－ジメトキシエタンなど）中、－78℃と室温の間の温度での、例えば［Synthesis 1986,944］に記載されたような、オルガノリチウム又はオルガノマグネシウム化合物との反応により行うこともできる。ケトン77は、オキシム79（ここで、R^{10}は、一般式Ｉにおいて定義した意味を有することができる）に、場合により置換されたヒドロキシルアミン誘導体との、溶媒（ピリジンなど）中、触媒又は化学量論的量の強酸の存在下、室温と120℃の間の温度での反応により変換することができる。

【００８８】

【化３１】



スキーム12

【００８９】

一般式88及び90の化合物は、ピペリジン環の４位に複素環式置換基を含み、これは、スキーム12にしたがって、例えば以降に記載するように段階的に合成することができる。

【００９０】

４－ヘテロアリール－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン誘導体83は、例えば1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン誘導体81（例えば、スズ化合物の形で活性化された、適当な官能基化ヘテロ芳香族化合物との縮合により、エノールトリフラートの形で活性化されている）

から得られる。この型のカップリング反応は、好ましくは不活性溶媒（1,2－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン又はN,N－ジメチルホルムアミドなど）中、触媒（テトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウムなど）を用いて、130℃までの温度で行う。スズ化合物の替わりに類似したホウ酸誘導体82を、匹敵する反応条件下で使用することができ、あるいはエノールトリフラート81に類似したビニル－スズ化合物81を、複素環式ハロ化合物又はトリフラート82と、同様に匹敵する条件下で反応させることができる；いずれの場合でも、反応により同じ生成物が生じる。しかし、４－ヘテロアリール－1,2,3,6－テトラヒドロピリジン誘導体86もまた、公知の方法（Ｎ－メチル化、ホウ水素化ナトリウムなどの適当な水素化試薬によるメチル化ピリジン環の部分的水素化、そしてそれに続く脱メチル化カルバモイル化によるＮ－メチル官能基の適当な保護基への変換）にしたがって［例えば、J.Org.Chem.49,2081（1984）に記載されているように］、84などのピリジル－ヘテロアリール－ビアリール誘導体から得ることができる。

【００９１】

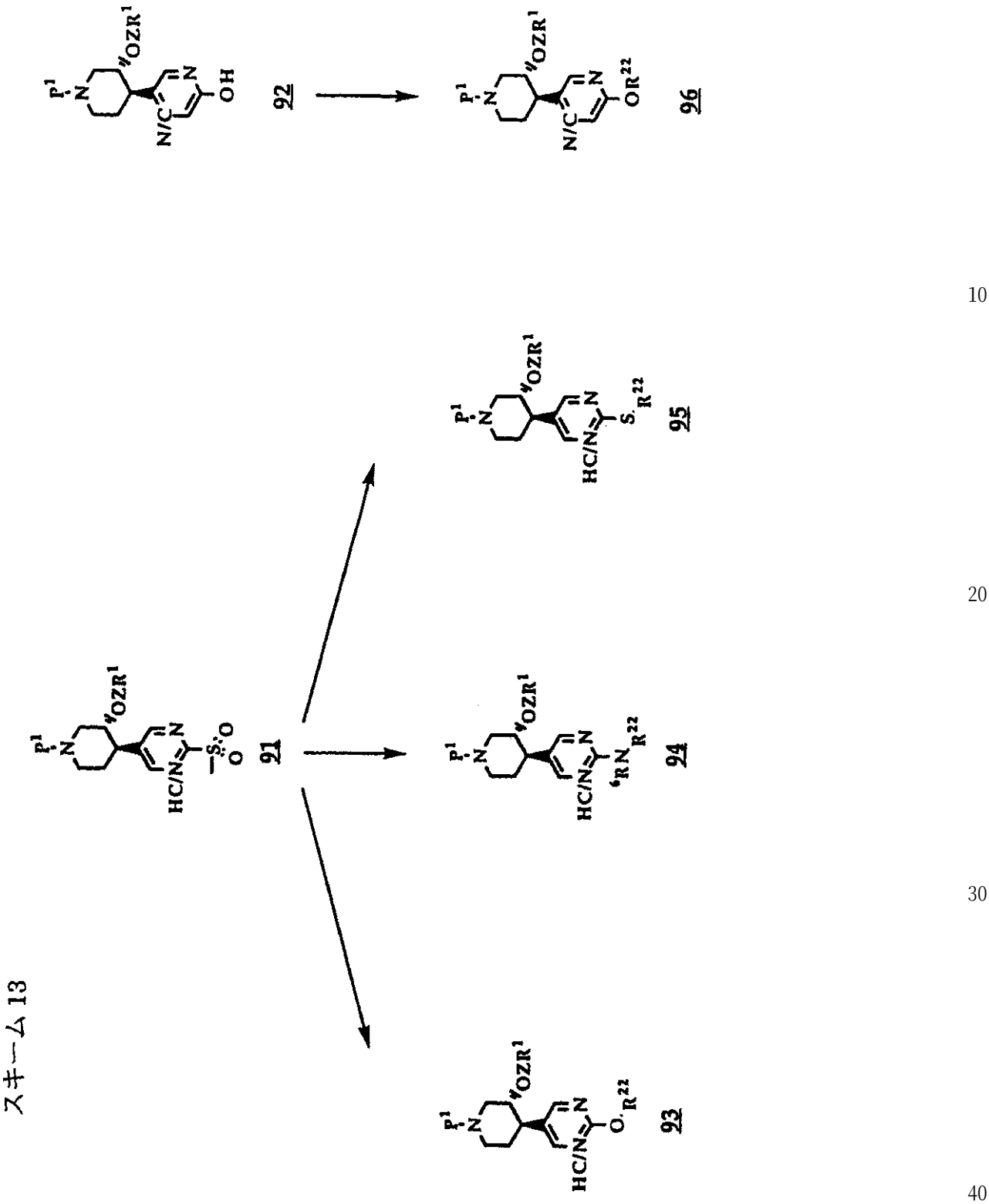
一般式87及び89の化合物は、一般式83及び86の化合物のホウ水素化及びそれに続く塩基性酸化処理によって得られる。ホウ水素化は、それ自体公知の方法により、例えば反応条件下で不活性であるエーテルなどの溶媒（例えば、1,2－ジメトキシエタン）中、約０℃と70℃の間の温度で、ジボランを含有する、又は放出する試薬により、例えばテトラヒドロフラン中のボラン、ボラン－ジメチルスルフィド、又はホウ水素化ナトリウムと三フッ化ホウ素エテラートの混合物により、行うことができる。中間体として生成されるカルボボランは、塩基（例えば、水酸化カリウム）と酸化剤（例えば、過酸化水素、過ホウ酸ナトリウム又は過炭酸ナトリウム）との反応、塩基と酸化剤の組み合わせとの反応、あるいはトリメチルアミンＮ－オキシドとの反応（塩基は添加しない）により、ほぼ室温と120℃の間の温度で、一般式87及び89の第二級アルコールに変換することができる。

【００９２】

一般式88及び90の化合物（ここで、$-ZR^1$は、アリール又はヘテロアリール官能基を含有する置換基を表す）は、一般式87及び89の化合物から、基$-ZR^1$をもたらす化合物によるアルキル化によって得ることができる。第二級アルコールのアルキル化は、それ自体公知の方法により、例えば反応条件下で不活性であるエーテル（例えば、テトラヒドロフランもしくは1,2－ジメトキシエタン）、又はジメチルホルムアミドなどの溶媒中、アルコラート生成塩基（例えば、水素化ナトリウム）により、約０℃と40℃の間の温度で、$-ZR^1$をもたらす化合物としてハロゲン化物（好ましくは塩化物もしくは臭化物）又はスルホン酸エステル（例えば、メシラートもしくはトシラート）を用いて行う。基R^aは、上述のアルキル化の前又は後に構造的に修飾することができる。基R^aのR^b、一般式$-T^1-L^2-T^2-L^3-T^3-L^4-T^4-U$の基への修飾反応には、官能基の除去及び再導入、アルコール及びアミン官能基のアルキル化及びアシル化、スルフィドのスルホキシド及びスルホンへの酸化などの通常の変換、ならびに文献によく記載されているそのほかの変換反応が含まれる。基R^aから基R^bへの特異的な構造変換の例は、スキーム13にまとめて記載する。

【００９３】

【化３２】



スキーム13

【００９４】

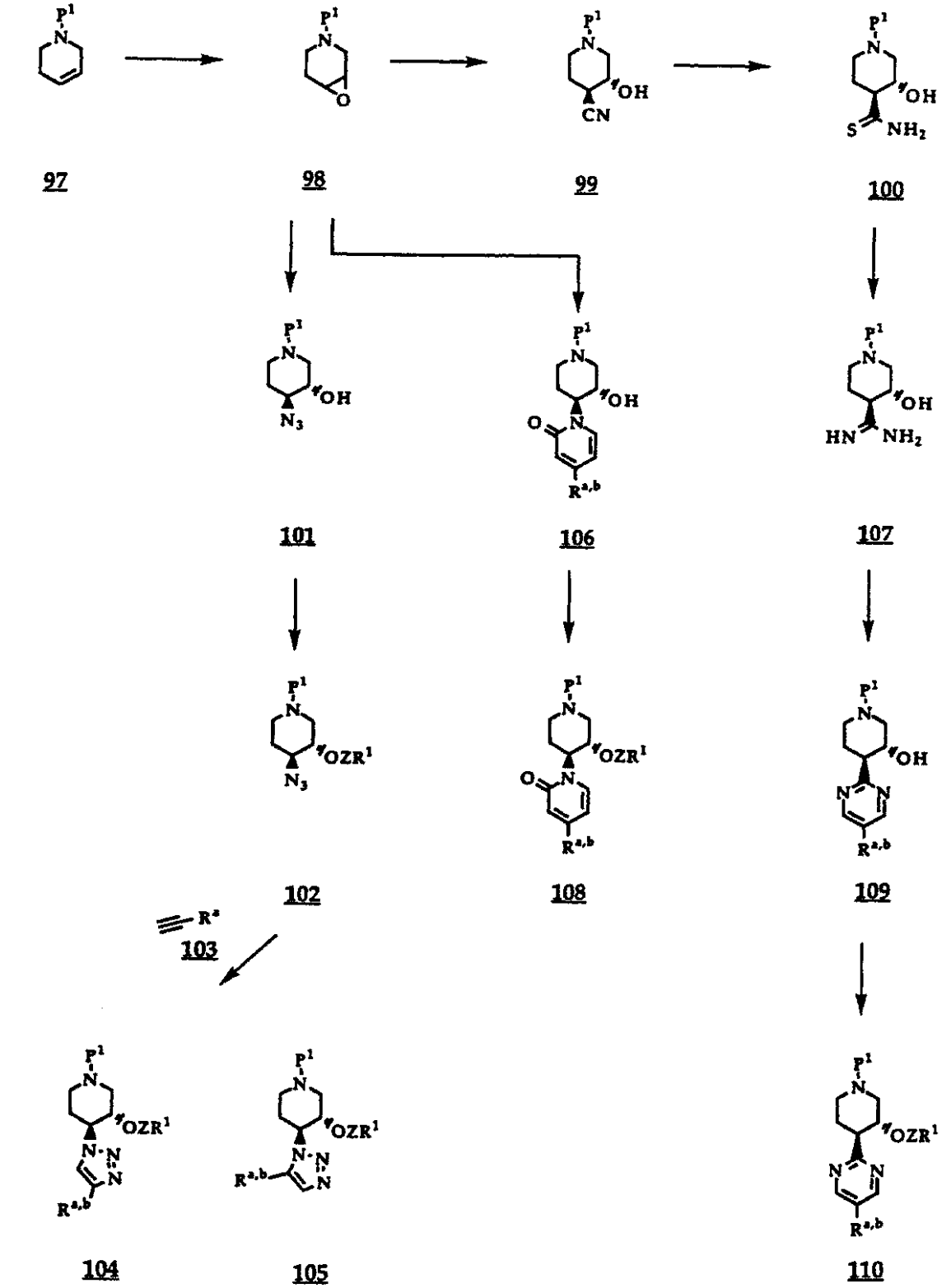
２－メチルスルホニルピリジン及びピリミジン誘導体91は、そのピペリジンの３位においてすでに適当に置換されているが、これをアルコラート、チオラート及びアミンにより、テトラヒドロフラン、1,2－ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、又はジメチルスルホキシド中、室温と約150℃の間の温度で、対応する置換されたヘテロアリール化合物に変換することができる。フェノール性ピリジン又はピラジン誘導体92は、ピペリジンの３位にOH又はOZR^1官能基を有しており、これは塩基及びアルキル化剤を用いて、公知の方法により、そのフェノールO官能基においてアルキル化することができ、この場合、まちまちの量のN－アルキル化生成物を得ることができる。一方、この反応を、アルコールにより、トリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸エステルの存在下、テトラヒドロフラ

ン又は1,2－ジメトキシエタンなどの溶媒中、Mitsunobu［Synthesis 1981,1］にしたがって行う場合、Ｏ－アルキル化生成物のみが生成することがほとんどである。したがって、一般式93～96の反応生成物において、－OR^{22}、－R^6NR^{22}、及び－SR^{22}はそれぞれ基－T^1－L^2－T^2－L^3－T^3－L^4－T^4－Ｕ（ここで、T^1＝酸素、窒素又は硫黄である）を表す。

【００９５】

【化３３】

スキーム１４



【００９６】

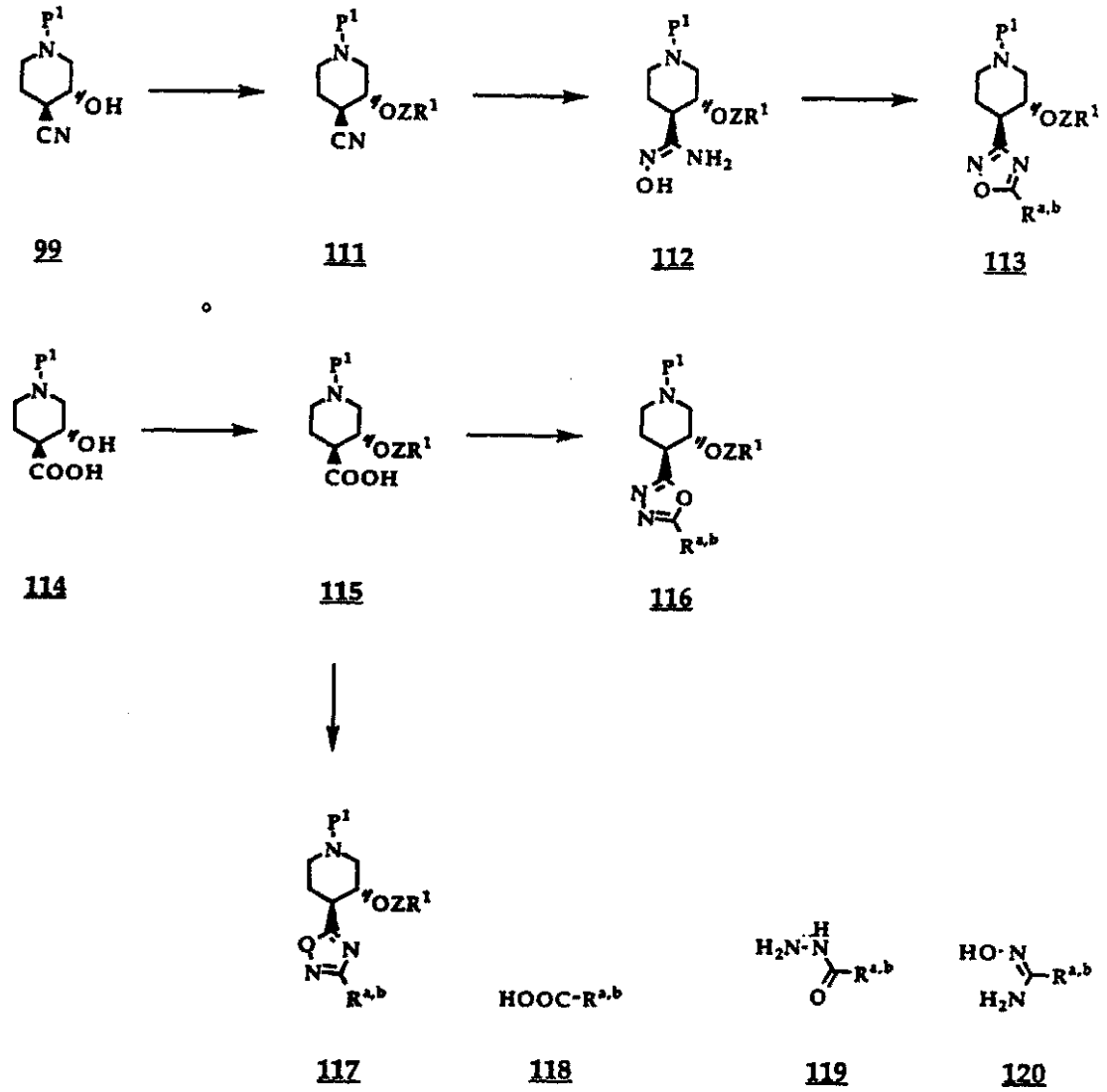
一般式104、105、及び108～110の化合物は、オキシラン化合物98から、スキーム14にしたがって得られる。オキシラン化合物98は、過酸（過酢酸もしくは過安息香酸など、好ましくは３－クロロ－過安息香酸）を用いた対応するオレフィンの酸化により、得ることができる。これらは、アジドアニオンにより、プロトン性溶媒（エタノールもしくはメタノールなど）又は非プロトン性溶媒（N,N－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、もしくはジメチルスルホキシドなど）中、ルイス酸（過塩素酸リチウムもしくは硫酸マグネシウムなど）を添加して、又は添加せず、50℃と150℃の間の温度で、アジド化合物101に変換することができ、ピペリジン環の３位にアジド官能基を有し、４位にOH官能基を有する各種量のエポキシド開環生成物が生成する。ピペリジン環の３位にアジド官能基を有する。望ましくない異性体化合物は、例えばシリカゲルのクロマトグラフィーにより分離することができる。３位への適当なエーテル官能基の導入後、アジド化合物は、適当なアセチレン化合物103（例えば、プロパルギルアルコールなど）との縮合により、非極性溶媒（トルエンもしくはキシレンなど）中、60℃と160℃の間の温度で、一般式104及び105の２つのＮ－トリアゾリル化合物の異性体に変換することができる。いずれも、基R^aからR^bへの特異的な修飾反応（官能基の除去及び再導入、アルコール及びアミン官能基のアルキル化及びアシル化、スルフィドのスルホキシド及びスルホンへの酸化、ならびに文献によく記載されているそのほかの変換など）を用いたトリアゾール環の置換基への適当な側鎖の導入後、ならびにピペリジン環の窒素原子における保護基の開裂後に、強力なレニン阻害剤をもたらす。一般式106の化合物は、置換されたピリドンから得られるアニオンによる一般式98のオキシランの求核的開環により合成することができる。求核的開環は、それ自体公知の方法により、例えば反応条件下で不活性である溶媒（例えば、アセトニトリル、1,2－ジメトキシエタン、もしくはN,N－ジメチルホルムアミドなど）中、ほぼ室温と120℃の間の温度で、触媒（例えば塩化アンモニウムもしくは過塩素酸リチウム）を用いて行うことができ、エポキシド－開環生成物異性体がまちまちの量で生成し、これはシリカゲルのクロマトグラフィーにより好都合に分離することができる。一般式109の化合物は、一般式98の化合物から出発して、まずシアニドイオンを用いてオキシランの求核的開環を行って一般式99の化合物を得ることによって得ることができる。求核的開環は、それ自体公知の方法により、例えば反応条件下で不活性である溶媒（例えば、アセトニトリル、1,2－ジメトキシエタンもしくはN,N－ジメチルホルムアミドなど）中、ほぼ室温と120℃の間の温度で、触媒（例えば、塩化アンモニウム、トリフルオロ酢酸亜鉛もしくはテトラフルオロホウ酸リチウム、特に過塩素酸リチウム）を用いて行うことができ、エポキシド－開環生成物異性体がまちまちの量で生成し、これはシリカゲルのクロマトグラフィーにより好都合に分離することができる。一般式107の化合物は、一般式99の化合物から、アンモニアの直接付加により、又は一般式100の対応するチオアミドを経て、得ることができる。付加は、それ自体公知の方法により、例えば圧力下、ニトリルをアンモニアもしくは塩化アンモニウムと反応させるか、又は硫化された水素を、好ましくは硫化水素の形で、ニトリルと反応させることによって行うことができ、一般式100のチオアミドを得る。これは更に、例えばHelv.Chim.Acta Vol.69,1224（1986）に記載されている方法により、ヨウ化メチル又はヨウ化エチルによるアルキル化により、対応するスルホニウム誘導体へ変換することができ、例えば塩化アンモニウムによるアンモノリシスにより、一般式107のアミジンが得られる。一般式109の化合物は、一般式107のアミジンを、対応するマロンジアルデヒドにより閉環反応させることによって調製することができる。ピリミジンユニットの合成は、それ自体公知の方法により、例えばアミジンと、２－置換マロンジアルデヒドのジアセタールもしくはエナミンとを、反応条件下では不活性である溶媒（例えば、メタノールなど）中、ほぼ室温と120℃の間の温度で反応させることによって行うことができる。

【００９７】

調製する標的分子に応じて、化合物106及び109から出発して、まず－ZR^1を導入し、次に基R^aを修飾してR^bとすることができ、また反対の合成経路を使用することもできる。

【００９８】

【化３４】
スキーム１５



【００９９】
一般式113の化合物は、一般式99の化合物から、スキーム15により、まず第二級アルコールを基Ｚ－R^1を導入する化合物によりアルキル化することによって得ることができ、それによって所望であれば、所望の置換基の更なる合成を、一連の反応の以降の段階で行うことができる。第二級アルコールのアルキル化は、それ自体公知の方法により、例えば反応条件下で不活性であるエーテル（例えば、テトラヒドロフランもしくは1,2－ジメトキシエタンなど）又はジメチルホルムアミドなどの溶媒中、アルコラート生成塩基（例えば、水素化ナトリウム）により、約０℃と40℃の間の温度で、そしてＺ－R^1を導入する化合物としてハロゲン化物（好ましくは塩化物もしくは臭化物）、又はスルホン酸エステル（例えば、メシラートもしくはトシラート）を用いて行う。

【０１００】
一般式111の化合物の、塩基（例えば、ナトリウムメチラートなど）の存在下、好都合には40℃と100℃の間の温度でのヒドロキシルアミンとの反応により、一般式112のアミドオキシムが得られる。一般式113の化合物は、一般式118のカルボン酸の反応性官能基誘導体を一般式112のアミドオキシムと反応させることによって得られる。この反応は、好都合には、不活性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中、約70℃～130℃まで数時間加熱することによって行う。中間体として生成する非環化縮合生成物は、所与の反応条件下で自動的に環化する。一般式118のカルボン酸の反応性官能基誘導体としては、対応するイ

ミダゾリドを使用することができ、これは対応する遊離カルボン酸から、それ自体公知の方法により、例えば1,1'－カルボニル－ジイミダゾールと、不活性有機溶媒中、例えばジメチルホルムアミド中で反応させることによって、調製することができる。さらに、カルボン酸の反応性官能基誘導体として、カルボン酸塩化物も使用することができ、これは、対応する遊離カルボン酸から、塩化チオニル又は塩化オキサリルにより調製することができる。

【０１０１】

一般式116の化合物は、一般式114の化合物から、まず上述したように一般式115の化合物をアルキル化することによって得ることができる。次にこれらを、カルボン酸の反応性官能基誘導体に変換し、一般式119のヒドラジドと反応させる。反応は、室温～50℃で、不活性有機溶媒中、例えばジメチルホルムアミド中で行うのが好都合である。これによって生じる非環化縮合生成物を単離し、ポリリン酸と共に約100℃で数時間加熱することによって、一般式116の化合物に環化することができる。

【０１０２】

一般式117の化合物は、一般式115の化合物から、スキーム15により、カルボン酸の反応性官能基誘導体を一般式120のアミドオキシムと反応させることによって得ることができる。この反応は、不活性溶媒中、例えばジメチルホルムアミド中、約70℃～130℃まで数時間加熱することによって行うのが好都合である。中間体として生成する非環化縮合生成物は、所与の反応条件下で自動的に環化する。

【０１０３】

一般式114及び118～120の化合物は、一般に公知のクラスの化合物に属し、そのため当業者には容易に入手可能である。

【０１０４】

さらに、R^2が、５員の芳香族基の意味を有する一般式IIの化合物は、スキーム12に記載の合成ルートと非常に似た方法で調製することもでき、ここでは、特異的に官能化された６員芳香族シントン82は、対応する５員の芳香族シントンに置き換わられていなければならない。

【０１０５】

一般式Ｉのピペリジンは、光学的に純粋な形でも存在することができる。対掌体への分離は、それ自体公知の方法により、好ましくは合成の早期の段階での、光学的に活性な酸（例えば、（＋）－もしくは（－）－マンデル酸など）との塩形成、及び分別結晶によるジアステレオマー塩の分離、あるいは好ましくは後期の段階での、キラル補助物質（例えば、（＋）－もしくは（－）－カンファモイルクロリドなど）による誘導体化、及びクロマトグラフィー及び／又は結晶化によるジアステレオマー生成物の分離と、それに続くキラル補助物質との結合の開裂のいずれかによって、行うことができる。得られたピペリジンの絶対的立体配置を求めるためには、純粋なジアステレオマー塩と誘導体を、通例の分光法により分析することができ、単一結晶のＸ線分光法が、特に適当な方法である。

【０１０６】

式Ｉの化合物とその薬学的に使用可能な塩は、天然酵素レニンに対して阻害活性を有する。レニンは、腎臓から血液に移行し、アンギオテンシノーゲンの開裂を惹起して、デカペプチドであるアンギオテンシンＩを生成させ、これが次に肺、腎、及びそのほかの器官に開裂されてオクタペプチドであるアンギオテンシンIIを生成する。アンギオテンシンIIは、動脈収縮により直接的に、更に副腎からのナトリウムイオン貯留ホルモンであるアルドステロンの放出（これは、細胞外体液量の増大と関連している）によって間接的にも血圧を上昇させる。この上昇が、アンギオテンシンII自体の作用、又は開裂生成物としてそれから生成されるヘプタペプチドであるアンギオテンシンIIIの作用に起因する。レニンの酵素活性の阻害剤を、アンギオテンシンＩの生成の低下をもたらし、その結果として、アンギオテンシンIIの生成量が低下する。この活性ペプチドホルモン濃度の低下が、レニン阻害剤の血圧低下活性の直接的理由である。

【０１０７】

レニン阻害剤のin vivo力価は、W.Fischli et al.がHypertension,Vol.18（１）,22－31（1991）又はHypertension Vol.22（１）,9－17（1993）に記載するように、以降に記載する試験によって実験的に証明することができる。この試験は、D.T.Pals et al.がHypertension Vol.8,1105－1112（1986）に、J.Boger et al.がJ.Med.Chem.28,1779－1790（1985）に、J.F.Dellaria et al.がJ.Med.Chem.30,2137－2144（1987）に、T.Kokubu et al.がBiochem.Biophys.Res.Commun.118,929－933（1984）に記載した方法と同様に行うことができる。

【０１０８】

純粋なヒトレニンによるin vitro試験

本試験は、エッペンドルフ試験管で行った。インキュベーション混合物には、（１）緩衝液Ａ（0.1Mリン酸ナトリウム溶液、pH7.4、0.1%ウシ血清アルブミン、0.1%アジ化ナトリウム、及び1mMエチレンジアミンテトラ酢酸を含有）中のヒトレニン100μｌ（アンジオテンシンI/ml/時間の２～3ngのレニン活性に十分である）；（２）緩衝液Ａ　145μl;（３）10mM塩酸中の10mMヒトテトラデカペプチドレニン基質（hTD）30μl;（４）阻害剤を含有する、又は含有しないジメチルスルホキシド15ml;並びに（５）0.03M硫酸ヒドロキシキノリン水溶液10μｌを含有させた。

【０１０９】

試料は、三重にそれぞれ37℃及び４℃で３時間インキュベーションした。アンギオテンシンＩの産生をRIA（標準的ラジオイムノアッセー；臨床アッセー固相キット）により測定するために、試験管当たり２×100μｌの試料を用いた。RIAに用いた抗体の交差反応性は：アンギオテンシンＩで100%；アンギオテンシンIIで0.0013%;hTD（アンギオテンシンＩ－Val－Ile－His－Ser－OH）で0.09%であった。アンギオテンシンＩの産生は、37℃での試験及び４℃での試験の間の差によって求めた。

【０１１０】

以下の対照試験を行った：

（ａ）レニンを用いず、阻害剤を用いず、37℃及び４℃でhTD試料をインキュベーション。これらの２つの値の差により、アンギオテンシンＩ産生の基底値が得られた。

（ｂ）レニンと共に、しかし阻害剤を用いず、37℃及び４℃でhTD試料をインキュベーション。これらの値の差により、アンギオテンシンＩ産生の最大値が得られた。

【０１１１】

それぞれの試料において、アンギオテンシンＩ産生の基底値を、求めたアンギオテンシンＩ産生量から差し引いた。最大値と基底値との差によって、レニンによる最大基質加水分解の値（＝100%）が得られた。

【０１１２】

結果として、酵素活性が50%阻害された阻害剤の濃度を示すIC_{50}値を示す。IC_{50}値は、logit－logプロットからの直線回帰曲線から求めた。

【０１１３】

この試験で得られた結果を以下の表にまとめた。

【０１１４】

【表１】

表

化合物	IC_{50} (μMol/l)
A	0.011
B	0.026
C	0.070
D	0.040
E	0.041
F	0.057
G	0.033
H	0.073
I	0.317
J	0.017
K	2.600
L	3.080
M	0.008
N	0.012
O	0.017
P	0.006
Q	0.005
R	0.003
S	0.002
T	0.005
U	0.024
V	0.002
W	0.002
X	0.003
Y	0.003
Z	0.001

AA	0.001
BB	0.003
CC	0.002
DD	0.001
EE	0.0004
FF	0.0006
GG	0.001
HH	0.006
II	0.002
JJ	0.002
KK	0.012
LL	0.001
MM	0.0005
NN	0.001
OO	0.006
PP	0.002
QQ	0.002
RR	0.270
SS	132
TT	0.0005
UU	0.0001
VV	0.002
WW	0.009
XX	0.0008
YY	0.0005
ZZ	0.00003

【０１１５】

Ａ＝（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチル　チオフェン－２－カルボキシレート塩酸塩（実施例58－４）

Ｂ＝（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチル　２－クロロ－ベンゾエート塩酸塩（実施例54－２）

Ｃ＝（3RS,4RS）－２－［４－［３－［４－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　ベンゾエート塩酸塩（実施例55－２）

Ｄ＝（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,3－ジヒドロ－ベンゾ［1,4］ジオキシン－６－イルメトキシ）－ピペリジン（実施例86－54）

Ｅ＝（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン　トリフルオロ酢酸塩（実施例86－34）

Ｆ＝（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル

－イソオキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン　トリフルオロ酢酸塩（実施例86－36）
Ｇ＝（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニルスルファニル－プロピル）－フェニル］－ピペリジン（実施例86－19）
Ｈ＝（3RS,4RS）－３－［４－［４－［２－（ベンゾチアゾール－２－イルスルファニル）－エチル］－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－１－オール（実施例86－23）
Ｉ＝（3RS,4RS,5SR）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－プロピル－ピペリジン（実施例64）
Ｊ＝（3SR,4RS,5RS）－４－（４－ベンジルオキシメチル－フェニル）－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン（実施例86－60）
Ｋ＝（SR）－又は（RS）－１－［（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エチル　ベンゾエート塩酸塩（実施例75b）
Ｌ＝（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－３－（４－フルオロ－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン（実施例84e）
Ｍ＝（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン
Ｎ＝４－［２－［７－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－エチル］－モルホリン塩酸塩（1:2）（実施例90－07）
Ｏ＝（RS）－及び（SR）－３－［７－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－プロパン－1,2－ジオールの混合物（実施例90－08）
Ｐ＝（RS）－及び（SR）－３－［２－［７－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－エトキシ］－プロパン－1,2－ジオール塩酸塩（1:1）の混合物（実施例98）
Ｑ＝１－［２－［７－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－エチル］－４－メチル－ピペラジン塩酸塩（1:3）（実施例90－13）
Ｒ＝１－［（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エタノン塩酸塩（1:1）（実施例100）
Ｓ＝（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－オール（実施例109－04）
Ｔ＝（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［７－［（RS）－2,3－ジヒドロキシ－プロポキシメチル］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンの混合物（実施例106－02）
Ｕ＝（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［６－［（RS）－2,3－ジヒドロキシ－プロポキシメチル］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンの混合物（実施例106－01）
Ｖ＝４－［（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－ブタン－１－オール（実施例110－08）
Ｗ＝３－［（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－プロパン－１－オール（実施例110－07）

X＝１－｛２－［（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－エチル｝－４－メチル－ピペラジン（実施例110－02）
Y＝４－｛２－［（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－エチル｝－モルホリン（実施例110－09）
Z＝［（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オール（実施例109－28）
【０１１６】
AA＝［（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン（実施例109－27）
BB＝［（3SR,4RS,5RS）－４－［２－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメトキシ］－エチル］－モルホリン（実施例149－04）
CC＝［（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン（実施例148）
DD＝［（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメチル　［３－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－プロピル］－カルバメート（実施例150－01）
EE＝［（3SR,4RS,5RS）－４－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメチルスルファニル］－ピリジン（実施例149－02）
FF＝２－（４－シクロヘキシル－ブトキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ピリミジン（実施例139－03）
GG＝（3'RS,4'RS）－６－（３－シクロヘキシル－プロポキシ）－3'－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］－ビピリジン（実施例140－01）
HH＝（3SR,4RS,5RS）－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イル］－メタノール塩酸塩（実施例149－01）
II＝（3SR,4RS,5RS）－Ｎ－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメチル］－N,N',N'－トリメチル－エタン－1,2－ジアミン（実施例149－06）
JJ＝（3SR,4RS,5RS）－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメチル］－ジエチル－アミン（実施例149－05）
KK＝１－（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（２－モルホリン－４－イル－エトキシメチル）－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エタノン（実施例101）
LL＝（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン（実施例123－27）
MM＝（3R,4S,5S）－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,4,5－トリメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン（実施例109－29）
NN＝（3RS,4RS,5SR）－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［1,2,4］－トリアゾール－１－イルメチル－ピペリジン塩酸塩（実施例149－07）
OO＝（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］

－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン（実施例120－07）
PP＝２－（７－｛（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル｝－ナフタレン－２－イルメトキシ）－エタノール（実施例106－03）
QQ＝７－｛（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル｝－ナフタレン－２－イルメチル）－ジメチルアミン（実施例106－03）
RR＝（3R,4R）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン（実施例154－06）
SS＝（3S,4S）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン（実施例154－07）
TT＝（3'RS,4'RS）－3'－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）－プロポキシ］－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］－ビピリジン（実施例140.02）
UU＝（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン（実施例123.32）
VV＝（3SR,4RS,5RS）－１－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－３－イルメチル］－イミダゾリジル－２－オン（実施例149.08）
WW＝（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（２－オキソ－1,2－ジヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン（実施例120.10）
XX＝（3RS,4RS）－３－（イソキノリン－７－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン（実施例120.11）
YY＝（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（1,2,3,4－テトラヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン（実施例120.12）
ZZ＝（3RS,4SR,5SR）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタリン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－５－オール（実施例112－11）

【０１１７】
式Ｉの化合物及びその薬学的に使用可能な塩は、医薬として、例えば医薬製剤の形で使用することができる。医薬製剤は、経口的など経腸的に（例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、水剤、乳剤、又は懸濁剤の形で）、経鼻的に（例えば、鼻用噴霧剤の形で）、又は直腸的に（例えば、座剤の形で）投与することができる。しかし、投与は、筋肉内もしくは静脈内など、非経口的に（例えば、注射用溶液の形で）行うこともできる。

【０１１８】
式Ｉの化合物及びその薬学的に使用可能な塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル用の薬学的に不活性な無機もしくは有機賦形剤と共に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプンもしくはその誘導体、タルク、ステアリン酸もしくはその塩などを、例えば錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル用のこのような賦形剤として使用することができる。

【０１１９】
軟ゼラチンカプセル用の適当な賦形剤は、例えば植物油、ろう、脂肪、半固形及び液状ポリオールなどである。
水剤及びシロップ剤製造用の適当な賦形剤は、例えば水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコースなどである。
注射用溶液用の適当な賦形剤は、例えば水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植

物油、胆汁酸、レシチンなどである。
座剤用の適当な賦形剤は、例えば天然もしくは硬化油、ろう、脂肪、半液状もしくは液状ポリオールなどである。
【０１２０】
さらに医薬製剤は、保存料、可溶化剤、増粘性物質、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香料、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤、又は抗酸化剤を含有することができる。これらはまた、そのほかの治療上有用な物質を含有することができる。
【０１２１】
本発明によると、一般式Ｉの化合物及びその薬学的に使用可能な塩は、高血圧及び心不全、ならびに緑内障、心梗塞、腎不全及び再狭窄の治療又は予防に使用することができる。
【０１２２】
本発明による化合物は、心血管活性を有する１つ以上の薬物（例えば、フェントールアミン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、テラゾシン、トラジン、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、チモロール、カルテオロールなどのα－及びβ－遮断剤；ヒドララジン、ミノキシジル、ジアゾキシド、ニトロプルシド、フロセキナンなどの血管拡張剤；アムリノン、ベンシクラン、ジルチアゼム、フェンジリン、フルナリジン、ニカルジピン、ニモジピン、ペルヘキシレン、ベラパミル、ガロパミル、ニフェジピンなどのカルシウムアンタゴニスト；シラザプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリルなどのACE阻害剤；ピナシジルなどのカリウムアクチベーター；ケタンセリンなどの抗セロトニン作動薬；トロンボキサンシターゼ阻害剤；アンギオテンシンIIアンタゴニスト；ならびにヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、アセタゾラミド、アミロリド、ブメタニド、ベンゾチアジド、エタクリン酸、フロセミド、インダクリノン、メトラゾン、スピロノラクトン、トリアムテレン、クロロタリドンなどの利尿剤；メチルドパ、クロニジン、グアナベンズ、レセルピンなどの交感神経遮断剤；及びヒト及び動物における、糖尿病又は急性もしくは慢性腎不全などの腎障害と関連する、高血圧、心不全、又は血管障害の治療に適当であるそのほかの薬物と組み合わせても投与することができる。このような組み合わせ剤は、別々に、又は数種類の成分を含有する製剤としても使用することができる。
【０１２３】
投与量は、広範囲で変化させることができ、それぞれの特定の場合において、個々の要件に適合させることができるのはもちろんである。一般的には、経口投与の場合、１日当たりの投与量は、約3mg～約3g、好ましくは約10mg～約1g（例えば、成人（70kg）１人当たり約300mgを、好ましくは１～３回に、例えば等量ずつ分けて）が十分なはずであるが、ここで示す上限は、それが表示されていると認められた場合には超えることができる。通常は、小児には、その年齢と体重に応じて、適宜減量して与える。
【０１２４】
以下の実施例は、本発明を説明することを意図するものであるが、いかなる方法によっても限定することを意図するものではない。温度はすべて摂氏で示す。以下の略語を用いる。
BOC:tert－ブトキシカルボニル
DME:1,2－ジメトキシエタン
DMF:ジメチルホルムアミド
TBAF:テトラブチルアンモニウムフルオリド
EDC:N－エチル－N'－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩
THP:テトラヒドロピラニル
TROC:トリクロロエトキシカルボニル
TPTU:O－（1,2－ジヒドロ－２－オキソ－１－ピリジル）－N,N,N',N'－テトラメチルウロニウム－テトラフルオロホウ酸塩
HBTU:O－（1H－ベンゾトリアゾール－１－イル）－N,N,N',N'－テトラメチルウロニウム

－ヘキサフルオロリン酸塩
SEM:2－（トリメチルシリル）－エトキシメチル
【０１２５】
実施例１
（ａ）無水エーテル250ml中の、23.6g（100mmol）の1,3－ジブロモベンゼン溶液を－75℃に冷却した。ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中1.6M）溶液62.5ml（100mmol）を45分間滴下した。得られた懸濁液を－75℃で2.5時間撹拌した。続いて、無水エーテル100ml中の19.0g（100mmol）の１－ベンジル－４－ピペリドン溶液を、－70℃～－75℃で30分で滴下し、その後混合液を２時間撹拌した。続いて、混合液をエーテルと飽和塩化アンモニウム溶液との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、最終的に減圧下で溶媒を除去した。塩化メチレンとヘキサンとの1:1混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。黄色の油として、１－ベンジル－４－（３－ブロモフェニル）－ピペリジン－４－オールを28.3g（理論値の82%）得た。
MS:345、347（Ｍ）$^{+}$
【０１２６】
（ｂ）トルエン600ml中の28.2g（81.4mmol）の４－（３－ブロモフェニル）－ピペリジン－４－オール溶液を、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物30g（157mmol）で処理し、水分離器で４時間還流加熱した。続いて、反応混合物を室温下で冷却し、3N水酸化ナトリウム溶液でpHを10に調整した。その後、最初に500mlの塩化メチレンで三回抽出した。合わせた有機相を毎回200mlの水で三回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、その後減圧下で蒸発させた。塩化メチレンとヘキサンとの1:1混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。淡黄色の油として、１－ベンジル－４－（３－ブロモフェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを9.5g（理論値の36%）得た。MS:327、329（Ｍ＋Ｎ）$^{+}$
【０１２７】
（ｃ）ホウ水素化ナトリウム3.15g（83.3mmol）を、室温で少しずつ、無水ジメトキシエタン（DME）65ml中の１－ベンジル－４－（３－ブロモフェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを9.5g（28.9mmol）の懸濁液に添加した。その後、DME11ml中の三フッ化ホウ素エーテル錯化合物17.7ml（20.0g、140.9mmol）の溶液を15－20℃で滴下し、混合液を室温で２時間撹拌した。続いて、水100ml中の水酸化カリウム18.3g（326mmol）の溶液を20－25℃で30分以内で滴下した。最後に、30%過酸化水素溶液55mlを、20－25℃で30分滴下した。この混合液を室温で30分間撹拌し、３時間還流加熱した。反応混合液を冷却後、遊離したホウ酸を濾去した。続いて、濾液を塩化メチレンと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。酢酸エチルと塩化メチレンとの1:1混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。無色の油として、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－ブロモフェニル）－ピペリジン－３－オール6.3g（理論値の63%）を得た。MS:345、347（Ｍ）$^{+}$
【０１２８】
（ｄ）無水テトラヒドロフラン3ml中の（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－ブロモフェニル）－ピペリジン－３－オール691mg（2.00mmol）の溶液を、炭酸リチウム163mg（2.20mmol）で処理し、－50℃に冷却した。トルエン4ml中のβ－トリメチルシリルエチルクロロホルメート［Synthesis 346（1987）］722mg（4.00mmol）の溶液を、－50℃でそこに滴下した。反応混合液を室温に温め、24時間撹拌した。続いて、濾液を塩化メチレンと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、最後に減圧下で溶媒を除去した。塩化メチレンを溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物（0.8g）を精製した。次の工程で直接使用される、淡黄色の油として、２－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（３－ブロモフェニル）－３－（２－トリメチルシリル－エトキシカルボニルオキシ）－ピペリジン－１－カーボキシレート470mg（理論値の43%）を得た。
【０１２９】

（ｅ）無水テトラヒドロフラン3ml中の２－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（３－ブロモフェニル）－３－（２－トリメチルシリル－エトキシカルボニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート470mg（0.863mmol）の溶液を、テトラブチルアンモニウムフルオリド2.65ml（2.91mmol）の溶液（THF中1.1M）で処理し、室温で2.5時間撹拌した。続いて、混合物を塩化メチレンと飽和炭酸ナトリウム溶液との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、最後に減圧下で溶媒を除去した。塩化メチレンとMeOHと25％アンモニアとの6.5:1:0.1の混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物（440mg）を精製した。淡黄色の油として、（3RS,4RS）－４－（３－ブロモフェニル）－ピペリジン－３－オール180mg（理論値の81％）を得た。MS:255、257（M）$^{+}$

【０１３０】

（ｆ）無水ジメチルホルムアミド1ml中の（3RS,4RS）－４－（３－ブロモフェニル）－ピペリジン－３－オール180mg（0.702mmol）の溶液を、０℃下、トリエチルアミン0.1ml（73mg、0.72mmol）の溶液で処理した。ジメチルホルムアミド0.5ml中のジ－tert－ブチルジカーボネート167mg（76.5mmol）の溶液を、０℃でそこに添加した。混合液を室温に温め、20時間撹拌した。50－55℃で0.1mmHg下、溶媒を留去した。続いて、得られた残渣を塩化メチレンと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、最後に減圧下で溶媒を除去した。塩化メチレンと酢酸エチルとの4:1の混合液を用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。無色の固体として、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（３－ブロモフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート220mg（理論値の92％）を得た。MS:229、301（M－C_4C_8）$^{+}$

【０１３１】

（ｇ）無水ジメチルホルムアミド2ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（３－ブロモフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート168mg（0.47mmol）と２－ブロモメチルナフタレン157mg（0.71mmol）の溶液を、水素化ナトリウム（精練油中60％分散液）28mg（0.7mmol）で処理し、混合液を室温下３時間撹拌した。その後、反応混合液を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、最後に減圧下で溶媒を除去した。酢酸エチルとヘキサンとの1:4の混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。淡黄色の油として、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（３－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート173mg（理論値の74％）を得た。MS:439、441（M－C_4C_8）$^{+}$

【０１３２】

（ｈ）メタノール6ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（３－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート173mg（0.35mmol）の溶液を、MeOH中の2N塩化水素溶液6mlで処理し、50℃で４時間撹拌した。続いて、混合液を酢酸エチルと５％炭酸水素ナトリウム溶液との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、最後に減圧下で溶媒を除去した。塩化メチレンとMeOHと25％アンモニアとの10:1:0.1の混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。淡黄色の油として、（3RS,4RS）－４－（３－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン126mg（理論値の91％）を得た。MS:396、398（M＋H）$^{+}$

【０１３３】

実施例２

以下の化合物を、実施例１（ｈ）に記載されたものと類似の方法において、BOC基の開裂により得た：

１）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の油として（3RS,4RS）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－フェニル－ピペリジン、MS:298（M＋H）$^{+}$；

２）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（４－メトキ

シ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油として（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン、MS:376、378（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
３）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油として（3RS,4RS）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－ピペリジン、MS:366（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
４）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－ｐ－トリル－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－ｐ－トリル－ピペリジン、MS:312（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
５）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の油として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－フェニル－ピペリジン、MS:318（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
６）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:396、398（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
７）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油として、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ピペリジン、MS:386（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
８）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－シクロヘキシル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の油として（3RS,4RS）－４－シクロヘキシル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:324（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
９）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－ｐ－トリル－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－ｐ－トリル－ピペリジン、MS:332（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
10）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－ナフタレン－２－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油として（3RS,4RS）－４－ナフタレン－２－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:367（Ｍ）$^+$;
11）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（5,6,7,8－テトラヒドロ－ナフタレン－２－イル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（5,6,7,8－テトラヒドロ－ナフタレン－２－イル）－ピペリジン、MS:372（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
12）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－ナフタレン－１－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－ナフタレン－１－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:367（Ｍ）$^+$;
13）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（3,4－ジメトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－（3,4－ジメトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:377（Ｍ）$^+$;
14）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－アセナフテン－５－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－アセナフテン－５－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:394（Ｍ）$^+$;

15）－ tert－ブチル （3RS,4RS）－４－（４－クロロフェニル）－３－（３－フェノキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－クロロフェニル）－３－（３－フェノキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン、MS:394、396（M＋H）$^+$;
16）－ tert－ブチル （3RS,4SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の粉末として（3RS,4SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－フェニル－ピペリジン塩酸塩、MS:318（M＋H）$^+$;

【０１３４】

出発物質として使用されるBOC化合物を、以下のようして調製した：
以下の化合物を、実施例１（ｂ）－（ｃ）及び（ｆ）－（ｇ）に記載されたものと類似の方法で得た：
（ａ）４－フェニル－ピペリジン－４－オールから、脱離により淡黄色の油として４－フェニル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを得た;MS:159（M）$^+$。続くヒドロホウ素化により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－フェニル－ピペリジン－３－オールを得た;MS:177（M）$^+$。BOC基の導入により、無色の固体としてtert－ブチル （3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレートを生じた;MS:277（M）$^+$。４－メトキシベンジルブロミドでのアルキル化の後、無色の固体としてtert－ブチル （3RS,4RS）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:340（M－C_4C_9）$^+$。

【０１３５】

（ｂ）４－（４－ブロモフェニル）－ピペリジン－４－オールから、脱離により淡黄色の固体として４－（４－ブロモフェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを得た;MS:237、239（M）$^+$。続くヒドロホウ素化により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－ピペリジン－３－オールを得た;MS:255、257（M）$^+$。BOC基の導入により、無色の固体としてtert－ブチル （3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを生じた;MS:299、301（M－C_4C_8）$^+$。４－メトキシベンジルブロミドでのアルキル化の後、淡黄色の油としてtert－ブチル （3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:418、420（M－C_4C_9）$^+$。

【０１３６】

（ｃ）４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－ピペリジン－４－オールから、脱離により淡黄色の固体として４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを得た;MS:227（M）$^+$。続くヒドロホウ素化により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－ピペリジン－３－オールを得た;MS:245（M）$^+$。BOC基の導入により、無色の固体としてtert－ブチル （3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを生じた;MS:289（M－C_4C_8）$^+$。４－メトキシベンジルブロミドでのアルキル化の後、淡黄色の油としてtert－ブチル （3RS,4RS）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）－４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:408（M－C_4C_9）$^+$。

【０１３７】

（ｄ）１－ベンジル－４－（ｐ－トリル）－ピペリジン－４－オールから、脱離により淡黄色の固体として１－ベンジル－４－（ｐ－トリル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを得た;MS:263（M）$^+$。続くヒドロホウ素化により、無色の固体として（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（ｐ－トリル）－ピペリジン－３－オールを得た;MS:281（M）$^+$。

【０１３８】

（ｅ）メタノール100ml中の（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（ｐ－トリル）－ピペリジン－３－オール2.5g（8.9mmol）の溶液を、パラジウム（10%）炭素触媒を用い、室温で5bar下18時間水素化した。処理のために、触媒を濾過し、メタノールで洗浄し、得られた

溶液を減圧下蒸発させた。精製のために、塩化メチレンとメタノールとアンモニアの5:1:0.1の混合液を溶離液として用い、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の固体として（3RS,4RS）－４－（ｐ－トリル）－ピペリジン－３－オール1.15g（理論値の68％）を得た;MS:191（Ｍ）$^{+}$。

【０１３９】

（ｆ）BOC基の導入により、（3RS,4RS）－４－（ｐ－トリル）－ピペリジン－３－オールから、無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（ｐ－トリル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:291（Ｍ）$^{+}$。４－メトキシベンジルブロミドでのアルキル化の後、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）－４－（ｐ－トリル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:354（Ｍ－C_4C_9）$^{+}$。

【０１４０】

以下の化合物を、実施例１（ｇ）に記載されたものと類似の方法で得た：

（ｇ）２－ブロモメチルナフタレンでtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレートをアルキル化することにより、淡黄色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:417（Ｍ）$^{+}$。

【０１４１】

（ｈ）２－ブロモメチルナフタレンでtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートをアルキル化することにより、無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:495、497（Ｍ）$^{+}$。

【０１４２】

（ｉ）２－ブロモメチルナフタレンでtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートをアルキル化することにより、淡黄色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－トリフルオロメチルフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:485（Ｍ）$^{+}$。

【０１４３】

（ｊ）メタノール100ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレート4.0g（13.8mmol）の溶液を、ロジウム（５％）－酸化アルミニウム触媒を用い、100℃で150bar下18時間水素化した。処理として、触媒を濾過し、メタノールで洗浄し、得られた溶液を減圧下蒸発させた。精製のために、ヘキサンと酢酸エチルの4:1の混合液を溶離液として用い、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－シクロヘキシル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート2.32g（理論値の59％）を得た;MS:283（Ｍ）$^{+}$。

【０１４４】

（ｋ）２－ブロモメチルナフタレンでtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－シクロヘキシル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートをアルキル化することにより、淡黄色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－シクロヘキシル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:423（Ｍ）$^{+}$。

【０１４５】

（ｌ）２－ブロモメチルナフタレンでtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（ｐ－トリル）－ピペリジン－１－カルボキシレートをアルキル化することにより、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－ｐ－トリル－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:431（Ｍ）$^{+}$。

【０１４６】

残りの出発物質は以下のように得られた：
（ｍ）実施例１（ａ）の類似の方法により、２－ブロモナフタレンと１－ベンジル－４－ピペリドンから、淡黄色の油として１－ベンジル－４－ナフタレン－２－イル－ピペリジン－４－オールを得た;MS:317（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｂ）に記載されたものと類似の方法での脱離により、淡褐色の油として１－ベンジル－４－ナフタレン－２－イル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを生じた;MS:299（Ｍ）$^{+}$。続いての、実施例１（ｄ）と類似のベンジル基の開裂により、無色の固体として２－トリメチルシリルエチル　４－ナフタレン－２－イル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン－１－カルボキシレートを得た;4－MS:325（Ｍ－C_2H_4）$^{+}$。実施例１（ｅ）と類似のテトラヒドロフラン中でのテトラブチルアンモニウムフルオリドでの処理により、無色の固体として４－ナフタレン－２－イル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを得た;MS:209（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｃ）に記載されたものと類似の方法での続くヒドロホウ素化により、無色の固体として（3RS,4RS）－ナフタレン－２－イル－４－ピペリジン－３－オールを生じた;MS:227（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｆ）と類似のBOC基の導入により、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－ナフタレン－２－イル－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:327（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｇ）に記載の方法と類似の方法による２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化の後、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－ナフタレン－２－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:467（Ｍ）$^{+}$。

【０１４７】

（ｎ）実施例２（ｅ）に記載されたものと同様の方法において、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－ナフタレン－２－イル－ピペリジン－３－オールを触媒的に水素化することにより、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（5,6,7,8,－テトラヒドロ－ナフタレン－２－イル）－ピペリジン－３－オールを得た;MS:231（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｆ）と類似のBOC基の導入により、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（5,6,7,8,－テトラヒドロ－ナフタレン－２－イル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:331（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｇ）に記載の方法と類似の方法による２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化の後、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（5,6,7,8,－テトラヒドロ－ナフタレン－２－イル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:471（Ｍ）$^{+}$。

【０１４８】

（ｏ）実施例１（ｃ）と類似の方法でのヒドロホウ素化により、１－ベンジル－４－ナフタレン－１－イル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン（EPA372776）から、無色の固体として（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－ナフタレン－１－イル－ピペリジン－３－オールを得た;MS:317（Ｍ）$^{+}$。実施例２（ｅ）記載のものと類似の方法で、ベンジル基を触媒的水素化により除去した［パラジウム（10%）－炭、エタノール、80℃、24時間、50bar、理論値の21%］。淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－４－ナフタレン－１－イル－ピペリジン－３－オールを得た;MS:227（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｆ）と類似のBOC基の導入により、無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－ナフタレン－１－イル－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:327（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｇ）に記載の方法と類似の方法による２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化の後、無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－ナフタレン－１－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:467（Ｍ）$^{+}$。

【０１４９】

（ｐ）実施例１（ｃ）と類似の方法でのヒドロホウ素化により、１－ベンジル－４－（3,4－ジメトキシ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン（JP60－146872）から、無色の固体として（3RS,4RS）－１－ベンジル－（3,4－ジメトキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オールを得た;MS:327（Ｍ）$^{+}$。実施例２（ｅ）記載のものと類似の方法で、ベンジル基を触媒的水素化により除去した［パラジウム（10%）－炭、メタノール、室温、18時間、5bar、理論値の81%］。無色の固体として（3RS,4RS）－４－（3,4－ジメトキ

シ－フェニル）－ピペリジン－３－オールを得た;MS:237（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｆ）と類似のBOC基の導入により、淡黄色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（3,4－ジメトキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:337（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｇ）に記載の方法と類似の方法による２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化の後、淡黄色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（3,4－ジメトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:477（Ｍ）$^{+}$。

【０１５０】

（ｑ）実施例１（ａ）と類似の方法により、５－ブロモ－アセナフテンと１－ベンジル－４－ピペリドンから、黄色の油として４－アセナフテン－５－イル－１－ベンジル－ピペリジン－４－オールを得た;MS:343（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｂ）に記載されたものと類似の方法での脱離により、淡褐色の油として４－アセナフテン－５－イル－１－ベンジル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを生じた;MS:325（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｃ）と類似の方法でのヒドロホウ素化により、黄色の油として（3RS,4RS）－１－ベンジル－アセナフテン－５－イル－４－ピペリジン－３－オールを得た;MS:343（Ｍ）$^{+}$。実施例２（ｅ）記載のものと類似の方法で、ベンジル基を触媒的水素化により除去した［パラジウム（10%）－炭、メタノール、室温、18時間、5bar、理論値の95%］。無色の固体として（3RS,4RS）－４－アセナフテン－５－イル－ピペリジン－３－オールを得た;MS:253（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｆ）と類似のBOC基の導入により、無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－アセナフテン－５－イル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:353（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｇ）に記載の方法と類似の方法による２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化の後、黄色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－アセナフテン－５－イル－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:493（Ｍ）$^{+}$。

【０１５１】

（ｒ）実施例１（ｂ）に記載されたものと類似の方法での脱離により、４－（４－クロロフェニル）－ピペリジン－４－オールから、淡黄色の固体として４－（４－クロロフェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを得た;MS:193、195（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｃ）と類似の方法でのヒドロホウ素化により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－ピペリジン－３－オールを生じた;MS:211、213（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｆ）と類似のBOC基の導入により、無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:255、257（Ｍ）$^{+}$。実施例１（ｇ）に記載の方法と類似の方法による４－フェノキシベンジルクロリドでのアルキル化の後、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－クロロフェニル）－３－（４－フェノキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:437、439（Ｍ－C_4C_9）$^{+}$。

【０１５２】

（ｓ）BOC基の導入により、（3RS,4SR）－４－フェニル－ピペリジン－３－オール［J.A. Gauthier et al.,US 4132710］から、無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4SR）－３－ヒドロキシ－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た；融点:134－134.5℃。２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化の後、無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレートを生じた;MS:417（Ｍ）$^{+}$。

【０１５３】

実施例３

130mg（0.31mmol）のtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートをメタノール5mlに溶解し、メタノール中の2N塩化水素溶液5mlで処理し、50℃下で４時間撹拌した。続いて、混合液を酢酸エチルと５%炭酸水素ナトリウム溶液との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、最終的に減圧下で溶媒を除去した。精製のために、塩化メチレン

とメタノールとアンモニアとの10:1:0.1混合液を溶離液として用い、シリカゲル上で粗生成物をクロマトグラフィーに付した。無色の油として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン76mg（理論値の78％）を得た。MS:316（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０１５４】

出発物質として使用されるtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、以下のようにして得た：

（ａ）無水ジメトキシエタン160ml中に、20.0g（93.6mmol）の（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロピリジン塩酸塩を懸濁させた。ホウ水素化ナトリウム10.6g（280mmol）を室温下で少量ずつ添加した。その後、ジメトキシエタン30ml中の三フッ化ホウ素エーテル錯化合物62ml（500mmol）の溶液を15－20℃で滴下し、混合液を室温で２時間撹拌した。続いて、水340ml中の水酸化カリウム65g（1.16mmol）の溶液を20－25℃で60分以内に滴下した。その後、過酸化水素溶液（30％）55mlを20－25℃で30分以内に滴下した。この混合液を室温で30分間撹拌し、３時間還流して加熱した。反応混合液を冷却後、沈殿したホウ酸を濾去した。続いて、濾液を塩化メチレンと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。塩化メチレンとメタノールとアンモニアとの3:1:0.1混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。無色の油として、（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－３－オール9.1g（理論値の50％）を得た。MS:195（Ｍ）$^+$

【０１５５】

（ｂ）無水ジメチルホルムアミド35ml中に、4.10g（21.0mmol）の（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－３－オールを懸濁させた。そこに、０℃で3.2ml（23.0mmol）のトリエチルアミンを添加し、続いてジメチルホルムアミド15ml中のジ－tert－ブチルジカーボネート5.04g（23.1mmol）の溶液を滴下した。混合液を室温に温め、20時間撹拌した。溶媒を50－55℃で0.1mmHg下で留去した。続いて、得られた残渣を塩化メチレンと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。酢酸エチルとヘキサンとの2:3混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物（7.09g）を精製した。tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート5.45mg（理論値の88％）を得た。MS:239（Ｍ－C_4C_8）$^+$

【０１５６】

（ｃ）ジメチルホルムアミド3ml中に、200mg（0.68mmol）のtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートと159mg（1.01mmol）の４－メトキシベンジルクロリドを溶解した。60％水素化ナトリウム懸濁液40mg（1.01mmol）を添加し、混合液を室温下で３時間撹拌した。続いて、反応混合液を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。酢酸エチルとヘキサンとの1:3混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。淡黄色の油としてtert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート250mg（理論値の90％）を得た。MS:358（Ｍ－C_4C_9）$^+$

【０１５７】

実施例４

以下の化合物を、実施例３記載のそれと類似の方法で調製した：

１）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油として、（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:336（Ｍ＋１）$^+$;

２）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（３－ベンジルオキシ－ベンジルオキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として、（3RS,4RS）－３－（３－ベンジルオキシ－ベンジルオキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン、MS:392（Ｍ＋１）$^{+}$;
３）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メトキシ－キナゾリン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として、（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メトキシ－キナゾリン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:367（Ｍ＋１）$^{+}$;
４）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として、（3RS,4RS）－３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン、MS:342（Ｍ＋１）$^{+}$;
５）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（インダン－５－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として、（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（インダン－５－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:326（Ｍ＋１）$^{+}$;
６）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（5,6,7,8－テトラ－ヒドロナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として、（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（5,6,7,8－テトラヒドロナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:340（Ｍ＋１）$^{+}$;
７）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（イソキノリン－６－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として、（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（イソキノリン－６－イル－メトキシ）－ピペリジン、MS:337（Ｍ＋１）$^{+}$;
【０１５８】
出発物質として使用されるBOC誘導体を、実施例３（ｃ）記載のアルキル化手順と類似の方法により、以下のようにして得た：
－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートと２－ナフチルメチルブロミドから、淡黄色の油として、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート、MS:436（Ｍ＋１）$^{+}$;
－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートと３－ベンジルオキシ－ベンジルクロリドから、無色の固体として、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（３－ベンジルオキシ－ベンジルオキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート、MS:492（Ｍ＋１）$^{+}$［J.Med.Chem.31（３）,606（1988）］;
－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートと２－ブロモ－メチル－４－メトキシ－キナゾリンから、無色の固体として、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メトキシ－キナゾリン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート、MS:492（Ｍ＋１）$^{+}$;
－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートと５－ブロモメチル－ベンゾ［ｂ］チオフェンから、淡黄色の樹脂状物として、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート、MS:442（Ｍ＋１）$^{+}$［J.Med.Chem.34（１）,65（1991）］;
－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートと５－クロロメチルインダンから、無色の固体として、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（インダン－５－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート、MS:426（Ｍ＋１）$^{+}$［Recl.Trav.Ch

im.Pays－Bas 77,792（1988）］；
－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートと６－クロロメチル－1,2,3,4－テトラヒドロ－ナフタレンから、淡黄色の樹脂状物として、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（5,6,7,8－テトラヒドロナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート、MS:440（Ｍ＋１）$^{+}$［J.Chem.Soc.684（1941）］；
－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートと６－ブロモメチルイソキノリン臭化水素酸塩から、淡黄色の樹脂状物として、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（イソキノリン－６－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート、MS:437（Ｍ＋１）$^{+}$;

【０１５９】

２－ブロモメチル－４－メトキシ－キナゾリン
（ａ）６－メチルキノキサリンから６－ブロモメチルキノキサリンを製造する方法［J.Het.Chem.11,595（1974）］記載の手順と類似の方法により、四塩化炭素中でＮ－ブロモスクシンイミドでの２－メチル－４－メトキシ－キナゾリン［Recl.Trav.Chim.Pays－Bas 76,401（1957）］の臭素化により、淡黄色の固体として２－ブロモメチル－４－メトキシ－キナゾリンを得た;MS:252、254（Ｍ＋）$^{+}$。
６－ブロモメチル－イソキノリン臭化水素酸塩
イソキノリン－６－カルボン酸から［J.Am.Chem.Soc.61,183（1939）］、エタノール／硫酸でのエステル化により、無色の固体としてエチルイソキノリン－６－カルボキシレートを得た;MS:201（Ｍ）$^{+}$。続いての還元により６－イソキノリン－メタノールを黄色の固体として得、次の工程で直接使用された。
（ｃ）氷酢酸1ml中の６－イソキノリン－メタノール190mg（1.19mmol）の溶液を、氷酢酸中の30％HBr2mlで処理し、混合液を70℃下で45分間加熱した。反応混合物を冷却し、ジエチルエーテル20mlで処理し、０℃下で30分間撹拌した。得られた固体を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空で乾燥させた。淡褐色の固体として６－ブロモメチル－イソキノリン臭化水素酸塩（理論値の73％）を得た;MS:221、223（Ｍ＋）$^{+}$。

【０１６０】

実施例５
70mg（0.141mmol）のβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートをテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液（テトラヒドロフラン中1M）1.0mlに溶解し、室温下で１時間撹拌した。続いて、塩化メチレンと５％炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、最終的に減圧下で溶媒を除去した。塩化メチレンとメタノールとアンモニアとの10:1:0.1混合液を溶離液として用い、シリカゲル上で粗生成物（72mg）をクロマトグラフィーにより精製した。無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン41mg（理論値の83％）を得た。MS:352（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０１６１】

出発物質として使用されるβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、以下のようにして得た：
（ａ）塩化メチレン900ml中に、17.87g（82.64mmol）のエチル　４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボキシレート［J.Agric.Chem Soc.Japan 24,313（1950）］を懸濁させ、その懸濁液を０～５℃に冷却し、続いて２－（トリメチルシリル）－エトキシメチルクロリド（SEM　クロリド）17.9ml（91.02mmol）とＮ－エチルジイソプロピルアミン28.3ml（165.31mmol）で処理した。黄色の溶液を室温に温め、２時間撹拌した。溶媒を減圧下で留去し、更なる精製をしない粗生成物（58g）を、塩化メチレンとヘキサンとの3:2混合液を

溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。淡黄色の油として、エチル　４－（２－トリメチル－シリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレート15.81g（理論値の99％）を得た。MS:322、324（Ｍ）$^{+}$

【０１６２】

（ｂ）ジエチルエーテル480ml中に、28.31g（81.70mmol）のエチル　４－（２－トリメチル－シリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートの溶液を、ジエチルエーテル230ml中の水素化リチウムアルミニウム3.29g（86.69mmol）の懸濁液に、－５～０℃でアルゴン下に90分間滴下した。反応混合液を室温に温め、２時間撹拌した。処理のため、混合物を０℃に冷却し、酢酸エチル25mlと飽和酒石酸ナトリウムカリウム溶液50mlを滴下して処理した。白い沈殿物を含む帯淡黄色の溶液が得られた。この溶液を室温に温め、沈殿物からデカンテーションした。残渣をジエチルエーテルで３回懸濁させ、溶媒を各回デカンテーションした。合わせた有機相を水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、最後に減圧下で溶媒を除去した。酢酸エチルとヘキサンとの3:7混合液を溶離液として用い、粗生成物（26.4g）をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。［４－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノール23.72g（理論値の95％）を淡黄色の油として得た。MS:304（Ｍ）$^{+}$

【０１６３】

（ｃ）四塩化炭素350ml中に、23.72g（77.91mmol）の［４－（２－トリメチルシリル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールを溶解し、この溶液を０℃に冷却した。それに、アセトニトリル350mlとトリフェニルホスフィン26.54g（1.012mmol）を添加した。淡黄色の溶液を０℃下で30分間撹拌し、室温に温め更に２時間撹拌した。トリフェニルホスフィンを更に10.14g（38.7mmol）添加し、反応混合液を室温下で90分間撹拌した。続いて、反応混合液を塩化メチレンと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、最後に減圧下で溶媒を除去した。塩化メチレンとヘキサンとの3:7混合液を溶離液として用い、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。淡黄色の油として２－クロロメチル－４－（β－トリメチルシリルエトキシメトキシ）－ナフタレン15.81g（理論値の63％）を得た。MS:322、324（Ｍ）$^{+}$

【０１６４】

（ｄ）エタノール150ml中の（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－３－オール4.00g（20.5mmol）の溶液を、炭酸ナトリウム2.80g（26.4mmol）で処理し還流させた。エタノール50ml中の2.50ml（21.1mmol）のベンジルブロミドの溶液を１時間滴下し、その後混合液を２時間還流温度に保った。帯薄褐色の懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。続いて、残渣を塩化メチレンと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、最後に減圧下で溶媒を除去した。酢酸エチルとヘキサンとの2:3混合液を溶離液として用い、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の固体として（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－３－オール4.34g（理論値の74％）を得た。MS:285（Ｍ）$^{+}$

【０１６５】

（ｅ）実施例１（ｇ）記載のものと類似の方法で、２－クロロメチル－４－（β－トリメチルシリルエトキシメトキシ）－ナフタレンで（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－３－オールをアルキル化することにより、淡黄色の油として（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得た;MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０１６６】

（ｆ）実施例１（ｄ）記載のものと類似の方法で、β－トリメチルシリルエチルクロロホルメートによる（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンからのベンジル基の開裂により、淡黄色の油としてβ－トリメチルシリルエチル（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－トリメチルシリル－

エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:626（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０１６７】

（ｇ）メタノール40ml中に、β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを溶解し、メタノール中の2N塩化水素溶液40mlで処理し、50℃下で90分間撹拌した。続いて、混合液を塩化メチレンと５％炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、最後に減圧下で溶媒を除去した。酢酸エチルとヘキサンとの3:7混合液を用い、粗生成物（6.8g）をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。無色の固体としてβ－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート2.93g（理論値の80%）を得た。MS:496（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０１６８】

実施例６

以下の化合物を、実施例５記載のそれと類似の方法で調製した：

１）－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（１－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡褐色の固体として、４－（４－フルオロフェニル）－３－（１－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:351（Ｍ）$^+$;

２）－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（５－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として、４－（４－フルオロフェニル）－３－（５－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:351（Ｍ）$^+$;

３）－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（６－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として、４－（４－フルオロフェニル）－３－（６－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:351（Ｍ）$^+$;

４）－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡褐色の固体として、４－（４－フルオロフェニル）－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:351（Ｍ）$^+$;

５）－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の樹脂状物として、４－（４－フルオロフェニル）－３－（８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:352（Ｍ）$^+$;

【０１６９】

出発物質として使用されるトリメチルシリルエチル　カルバメートを、実施例５（ａ）－（ｆ）に記載の手順と類似した方法で、以下のようにして得た：

（ａ）メチル　１－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボキシレート［J.Chem.Soc.309（1948）］から、保護基を導入することにより、淡黄色の油としてメチル　１－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートを得た;MS:333（Ｍ＋Ｈ）$^+$

（ｂ）メチル　１－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートの還元により、淡黄色の油として［１－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールを得た;MS:305（Ｍ＋Ｈ）$^+$

（ｃ）［１－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールの塩素化により、無色の油として２－クロロ－メチル－１－（β－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレンを得た;MS:322、324（Ｍ）$^+$

（ｄ）２－クロロメチル－１－（β－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレ

ンでの（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－オールのアルキル化により、淡黄色の油として（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－（４－フルオロ－フェニル）－３－［１－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得た;MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

（ｅ）β－トリメチルシリルエチルクロロホルメートによる（3RS,4RS）１－ベンジル－３－（４－フルオロフェニル）－３－［１－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンからのＮ－ベンジル基の開裂により、無色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［１－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:626（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

（ｆ）β－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［１－（２－トリメチルシリル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートからのSEM基の開裂により、無色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（１－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:494（Ｍ－Ｈ）$^{-}$

（ｇ）５－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボン酸［Bull.Soc.Chim.Fr.,857（1953）］から、最初にメタノール／硫酸でのエステル化により、メチル　５－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボキシレートを得た;MS:202（Ｍ）$^{+}$。保護基を導入することにより、淡黄色の油としてメチル　５－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートを得た;MS:333（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｈ）メチル　５－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートの還元により、淡黄色の油として［５－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールを得た;MS:305（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｉ）［５－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールの塩素化により、無色の油として２－クロロ－メチル－５－（β－トリメチル－シリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレンを得た;MS:322、324（Ｍ）$^{+}$。

（ｊ）２－クロロメチル－５－（β－トリメチル－シリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレンでの（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－オールのアルキル化により、淡黄色の油として（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－（４－フルオロ－フェニル）－３－［５－（２－トリ－メチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得た;MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

（ｋ）β－トリメチルシリルエチルクロロホルメートによる（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－（４－フルオロ－フェニル）－３－［５－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンからのＮ－ベンジル基の開裂により、無色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［５－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:626（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

（ｌ）β－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［５－（２－トリメチルシリル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートからのSEM基の開裂により、無色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（５－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:494（Ｍ－Ｈ）$^{-}$

（ｍ）エチル　６－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボキシレート［J.Chem.Soc.123,1654（1923）］から、保護基を導入することにより、淡黄色の油としてエチル　６－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートを得た;MS:346（Ｍ）$^{+}$。

（ｎ）エチル　６－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートの還元により、無色の油として［６－（２－トリメチルシリル－エトキシ

メトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールを得た;MS:304（M）$^+$。
（ｏ）［６－（２－トリメチルシリル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールの塩素化により、無色の油として６－クロロメチル－１－（β－トリメチルシリルエトキシメトキシ）－ナフタレンを得た;MS:322、324（M）$^+$。
（ｐ）６－クロロメチル－１－（β－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレンでの（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－オールのアルキル化により、淡黄色の油として（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－（４－フルオロフェニル）－３－［６－（２－トリメチル－シリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得た;MS:572（M＋H）$^+$
（ｑ）β－トリメチルシリルエチルクロロホルメートによる（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－（４－フルオロフェニル）－３－［６－（２－トリメチル－シリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンからのＮ－ベンジル基の開裂により、無色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［６－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:626（M＋H）$^+$
（ｒ）β－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［６－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートからのSEM基の開裂により、無色の樹脂状物としてβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（６－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:495（M）$^+$
（ｓ）７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボン酸［Bull.Soc.Chim.Fr.,573（1952）］から、最初にメタノール／硫酸でのエステル化により、無色の固体としてメチル　７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボキシレートを得た;MS:202（M）$^+$。保護基を導入することにより、淡黄色の油としてメチル　７－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートを得た;MS:332（M）$^+$。
（ｔ）メチル　７－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートの還元により、淡黄色の油として［７－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールを得た;MS:304（M）$^+$。
（ｕ）［７－（２－トリメチルシリル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールの塩素化により、淡黄色の油として２－クロロメチル－７－（β－トリメチルシリルエトキシメトキシ）－ナフタレンを得た;MS:322、324（M）$^+$。
（ｖ）２－クロロメチル－７－（β－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレンでの（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－オールのアルキル化により、淡黄色の油として（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－（４－フルオロフェニル）－３－［７－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得た;MS:572（M＋H）$^+$
（ｗ）β－トリメチルシリルエチルクロロホルメートによる（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－（４－フルオロフェニル）－３－［７－（２－トリメチル－シリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンからのＮ－ベンジル基の開裂により、無色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［７－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:626（M＋H）$^+$
（ｘ）β－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［７－（２－トリメチルシリル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートからのSEM基の開裂により、淡黄色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:495（M）$^+$
（ｙ）８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボン酸［Bull.Soc.Chim.Fr.,857（1953）

］から、最初にメタノール／硫酸でのエステル化により、淡黄色の固体としてメチル　８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボキシレートを得た;MS:202（M）$^{+}$。保護基を導入することにより、無色の固体としてメチル　８－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートを得た;MS:274［M－（C_2H_4＋CH_2O）］$^{+}$。

（ｚ）メチル　８－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートの還元により、無色の油として［８－（２－トリメチルシリル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールを得た;MS:304（M）$^{+}$。

【０１７０】

（aa）［８－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールの塩素化により、淡黄色の油として２－クロロメチル－８－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレンを得た;MS:322、324（M）$^{+}$。

（bb）２－クロロメチル－８－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレンでの（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－オールのアルキル化により、淡黄色の油として（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－（４－フルオロフェニル）－３－［８－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得た;MS:572（M＋H）$^{+}$

（cc）β－トリメチルシリルエチルクロロホルメートによる（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－（４－フルオロ－フェニル）－３－［８－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンからのＮ－ベンジル基の開裂により、無色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［８－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:626（M＋H）$^{+}$

（dd）β－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［８－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートからのSEM基の開裂により、無色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:494（M－H）$^{-}$

【０１７１】

実施例７

以下の化合物を、実施例３及び５記載のものと類似の方法により製造した：

【０１７２】

１）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（３－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン

実施例３及び５（ｇ）記載のものと類似の方法における、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［３－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートからのメタノール性塩酸での二つの保護基の開裂により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（３－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イル－メトキシ］－ピペリジンを得た;MS:351（M）$^{+}$

【０１７３】

出発物質として使用されるtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［３－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、以下のようにして製造した：

（ａ）実施例５（ａ）記載のものと類似の方法において、保護基を導入することにより、メチル　３－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボキシレートから、淡黄色の油としてメチル　３－（２－トリメチルシリル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートを得た;MS:274［M－（C_2H_4＋CH_2O）］$^{+}$。

（ｂ）実施例５（ｂ）記載のものと類似の方法において、メチル　３－（２－トリメチル

シリル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－カルボキシレートの還元により、淡黄色の油として［３－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールを得た;MS:304（Ｍ）$^{+}$。

（ｃ）無水アセトニトリル5ml中に、［３－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノール400mg（1.30mmol）と四臭化炭素462mg（1.81mmol）mlを溶解し、この溶液を０℃に冷却した。それに、無水アセトニトリル6ml中のトリフェニルホスフィン446mg（1.68mmol）の溶液を０℃下で10分間滴下し、その後更に30分間０℃下で撹拌した。続いて、溶媒を減圧下で留去し、精製のため、更なる処理なしに、塩化メチレンとヘキサンとの2:3混合液を溶離液として用い、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。淡黄色の油として２－ブロモ－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）－ナフタレン314mg（理論値の65%）を得た。MS:366、368（Ｍ）$^{+}$

（ｄ）実施例３（ｃ）記載のものと類似の方法において、２－ブロモメチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレンでのtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートのアルキル化により、淡黄色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［３－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:523［Ｍ－（C_2H_4R＋CH_2O）］$^{+}$。

【０１７４】

２）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン

実施例３記載のものと類似の方法における、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートからのBOC保護基の開裂により、淡黄色の油として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジンを得た;MS:365（Ｍ）$^{+}$

出発物質として使用されるtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、以下のようにして製造した：

（ｅ）実施例５（ｂ）記載のものと類似の方法において、メチル　１－メトキシ－ナフタレン－２－カルボキシレート［J.Chem.Soc.121,1657（1922）］の還元により、無色の固体として［１－メトキシ－ナフタレン－２－イル］－メタノールを得た;MS:188（Ｍ）$^{+}$。

（ｆ）実施例７（ｃ）記載のものと類似の方法において、［１－メトキシ－ナフタレン－２－イル］－メタノールを臭素化することにより、無色の固体として２－ブロモメチル－１－メトキシ－ナフタレンを得た;MS:250、252（Ｍ）$^{+}$。

（ｇ）実施例３（ｃ）記載のものと類似の方法において、２－ブロモメチル－１－メトキシ－ナフタレンでのｔ－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート［実施例３（ｂ）］のアルキル化により、無色の樹脂状物としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［１－メトキシ－ナフタレン－２－イル－メトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:465（Ｍ）$^{+}$。

３）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（３－メトキシ－ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン

実施例３記載のものと類似の方法における、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［３－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートからのBOC保護基の開裂により、淡黄色の油として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（３－メトキシ－ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジンを得た;MS:365（Ｍ）$^{+}$

出発物質として使用されるtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－［３－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートは、以下のように製造される：
（ｈ）実施例５（ｂ）記載のものと類似の方法において、メチル　３－メトキシ－ナフタレン－２－カルボキシレート［J.Chem.Soc.2351（1950）］の還元により、無色の固体として［３－メトキシ－ナフタレン－２－イル］メタノールを得た;MS:188（Ｍ）$^{+}$。
（ｉ）実施例７（ｃ）記載のものと類似の方法において、［３－メトキシ－ナフタレン－２－イル］メタノールを臭素化することにより、無色の固体として２－ブロモメチル－３－メトキシ－ナフタレンを得た;MS:250、252（Ｍ）$^{+}$。
（ｊ）実施例３（ｃ）記載のものと類似の方法において、２－ブロモメチル－３－メトキシ－ナフタレンでのｔ－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート［実施例３（ｂ）］のアルキル化により、無色の樹脂状物としてtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－［３－メトキシ－ナフタレン－２－イル－メトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:465（Ｍ）$^{+}$。
【０１７５】
実施例８
予めテトラヒドロフランで覆われたマグネシウム削り屑1.46gに、無水テトラヒドロフラン30ml中の５－ブロモ－ベンゾ［1,3］ジオキソール12.06g（60mmol）の溶液を、続いて１－ベンジル－４－ピペリドン11.35g（60mmol）を滴下した。反応混合物を50℃下で１時間撹拌し、氷と塩化アンモニウム溶液中に注いだ。生成した４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－ベンジル－ピペリジン－４－オールを酢酸エチルで抽出し、溶液を濃縮して結晶化させた。10.85g（理論値の59%）の白色結晶を得た；融点:144℃。
（ｂ）実施例２（ｅ）記載のものと類似の方法において、平常圧下での４時間以内の触媒的水素化により、４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－ベンジル－ピペリジン－４－オールから、定量的収量において無色の固体として４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－ピペリジン－４－オールを得た;MS:221（Ｍ）$^{+}$。
（ｃ）実施例１（ｂ）記載のものと類似の方法において、脱離により、４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－ピペリジン－４－オールから、淡黄褐色の固体として４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを得た;MS:203（Ｍ）$^{+}$。
（ｄ）実施例１（ｆ）記載のものと類似の方法において、BOC基を導入することにより、４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンから、無色の油としてtert－ブチル　４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:304（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｅ）実施例１（ｃ）記載のものと類似の方法において、tert－ブチル　４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボキシレートをヒドロホウ素化することにより、白色結晶としてtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た；融点:112℃。
（ｆ）実施例１（ｇ）記載のものと類似の方法において、２－ブロモメチル－ナフタレンでのtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートのアルキル化により、ヘキサンからの結晶化の後、白色結晶としてtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た；融点:128－129℃。
（ｇ）5mlのメタノールと25%塩酸水溶液との混合液中のtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート190mg（0.41mmol）の溶液を、還流下で１時間加熱した。続いて、溶媒を減圧下で留去した。メタノールとエーテルとの混合液からの残渣の再結

晶の後、白色粉末として（3RS,4RS）－４－（1,3－ベンゾジオキソール－５－イル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン塩酸塩130mg（理論値の73%）を得た;MS:362（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１７６】

実施例９

以下の化合物を、BOC基使用酸の開裂により、実施例８（ｇ）記載のものと類似の方法により得た：

１）－ tert－ブチル （3RS,4RS）－４－フェニル－３－（２－｛［ピリジン－３－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄褐色の粉末としてピリジン－３－カルボン酸 （3RS,4RS）－２－（４－フェニル－ピペリジン－３－イルオキシメチル）－ベンジルアミド塩酸塩、MS:402（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

２）－ tert－ブチル （3RS,4RS）－４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－３－（２－カルバモイル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、白色粉末として（3RS,4RS）－２－（４－［1,3］ベンゾジオキソール－５－イル－ピペリジン－３－イルオキシメチル）－ベンズアミド塩酸塩、MS:355（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１７７】

出発物質として使用されるBOC誘導体を、以下のようにして製造した：

（ａ）実施例１（ｇ）記載のものと類似の方法において、２－ブロモメチルベンゾニトリルでのtert－ブチル （3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレート［実施例２（ａ）］のアルキル化により、無色の油としてｔ－ブチル（3RS,4RS）－３－（２－シアノ－ベンジルオキシ）－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:393（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）ｔ－ブチル （3RS,4RS）－３－（２－シアノ－ベンジルオキシ）－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレート528mg（1.35mmol）を、H.C.Brown et al.（Synthesis 1981,605）に記載されたものと類似の方法により、ボラン－ジメチルスルフィド複合体0.3mlで還元した。無色の固体としてtert－ブチル （3RS,4RS）－３－（２－アミノメチル－ベンジルオキシ）－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレート480mg（理論値90%）を得た;MS:397（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｃ）2mlの塩化メチレン中のtert－ブチル （3RS,4RS）－３－（２－アミノメチル－ベンジルオキシ）－４－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレート150mg（0.38mmol）を、トリエチルアミン229mg（2.26mmol）、ニコチン酸139mg（1.05mmol）、EDC216mg（1.13mmol）及び４－ジメチルアミノピリジン10mg（0.08mmol）で処理し、混合物を室温下で24時間撹拌した。その後、反応溶液を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。溶離液として酢酸エチルを用い、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の固体としてtert－ブチル （3RS,4RS）－４－フェニル－３－（２－｛［ピリジン－３－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート100mg（理論値53%）を得た;MS:502（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｄ）実施例１（ｇ）記載のものと類似の方法において、２－ブロモメチルベンゾニトリルでのtert－ブチル （3RS,4RS）－４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート［実施例８（ｆ）］のアルキル化により、無色の結晶としてtert－ブチル （3RS,4RS）－４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－３－（２－シアノ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:455（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｅ）0.5mlの過酸化水素（33%）と0.2mlの2N水酸化ナトリウム溶液を、5mlのメタノール中の236mg（0.54mmol）のtert－ブチル （3RS,4RS）－４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－３－（２－シアノ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートの溶液に添加した。反応溶液を還流下で２時間加熱した。続いて、同量の過酸化水素と水酸化ナトリウム溶液を再び添加し、その溶液を更に２時間加熱した。その後、その溶液

を冷却し、減圧下で蒸発させた。精製のため、溶離液として塩化メチレンとエーテルとの9:1混合液を用い、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の固体としてtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イル－３－（２－カルバモイル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート140mg（理論値の57%）を得た;MS:455（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１７８】

実施例10

（ａ）実施例１（ｇ）記載のものと類似の方法において、６－クロロメチル－2,3－ジヒドロ－ベンゾ［1,3］ジオキシン［Brit.Pat.566732（1943）］でのtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートのアルキル化により、無色の固体としてtert－ブチル　(3RS,4RS)－３－（2,3－ジヒドロ－ベンゾ［1,4］ジオキシン－６－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:444（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）乾燥塩化メチレン5ml中のtert－ブチル　(3RS,4RS)－３－（2,3－ジヒドロ－ベンゾ［1,4］ジオキシン－６－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート280mg（0.63mmol）を、無水臭化亜鉛808mg（1.89mmol）で処理し、混合物を室温下で５時間撹拌した。続いて、溶媒を減圧下で留去し、残渣を10mlのメタノール中にとり、2N水酸化ナトリウム溶液2mlで処理し、固体を分離した。濾液を減圧下で蒸発させ、残渣を塩化メチレンと水との間で分配した。有機相を分離し、減圧下で蒸発させた。帯黄色の固体として（3RS,4RS）－３－（2,3－ジヒドロベンゾ［1,4］ジオキシン－６－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン220mg（理論値の98%）を得た;MS:344（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１７９】

実施例11

実施例10（ｂ）記載のものと類似の方法において、tert－ブチル　(3RS,4RS)－３－（ベンゾ［ｂ］フラン－５－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（ベンゾ［ｂ］フラン－５－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジンを得た;MS:326（Ｍ＋１）$^{+}$。

実施例１（ｇ）記載のものと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートをアルキル化することにより、出発物質として使用される、無色の固体としてtert－ブチル　(3RS,4RS)－３－（ベンゾ［ｂ］フラン－５－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:426（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

アルキル化試薬として使用される５－ブロモメチル－ベンゾ［ｂ］フランを以下のようにして製造した：

５－ブロモメチル－ベンゾ［ｂ］チオフェンの製造方法［J.Med.Chem.34（１）,65（1991）］と類似の方法で、四塩化炭素中のＮ－ブロモスクシンイミドでの５－メチル－ベンゾ［ｂ］フラン［Synth.Commun.19,257（1989）］の臭素化により、５－メチル－ベンゾ［ｂ］チオフェンから、淡黄色の固体として５－ブロモメチル－ベンゾ［ｂ］フランを得た;MS:MS:210、212（Ｍ）$^{+}$。

【０１８０】

実施例12

（ａ）実施例１（ｃ）記載のものと類似の方法において、テトラヒドロフラン中のボランを用いてのヒドロホウ素化により、４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－1,2,3,6－テトラヒドロピリジン［US Pat.3320265］から、（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールを得、塩化メチレンとヘキサンとの混合液からの再結晶の後、無色の結晶を形成した；融点:99－100℃。

（ｂ）テトラヒドロフラン5ml中の（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オール1.12g（5mmol）の溶液を、テトラヒドロフラン8ml中の水

素化ナトリウム（精練油中50％分散液）0.264g（5mmol）の懸濁液に滴下し、混合物を50℃下で60分間撹拌した。続いて、室温に冷却し、テトラヒドロフラン5ml中の２－ブロモメチル－ナフタレン1.10g（5mmol）で処理した。50℃下で２時間後、反応溶液を60mlの氷水に注ぎ、各回25mlの酢酸エチルで３回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過・蒸発させた。塩化メチレンとエタノールとの95:5混合液を溶離液として用い、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。薄黄色の油として（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン0.53g（理論値の28％）を得た;MS:366（M）$^{+}$。

（ｃ）トルエン12ml中の（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン0.526g（1.43mmol）の溶液を、炭酸カリウム100mgで処理し、100℃に加熱した。続いて、2,2,2－トリクロロエチルクロロホルメート0.423g（0.288ml、2mmol）をそれに添加し、混合物を100℃下で12時間撹拌した。反応溶液を蒸発させ、酢酸エチル50ml中にとり、20mlの水と20mlの飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過（sic）及び蒸発させることにより無色の油を得、ヘキサンと酢酸エチルとの3:2混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。2,2,2－トリクロロエチル　４－（４－クロロ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート0.426g（理論値の57％）を得た;R_f:0.31（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル:3/2）

（ｄ）2,2,2－トリクロロエチル　４－（４－クロロ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート0.420g（0.8mmol）と酢酸10ml中の亜鉛300mgとの懸濁液を、室温下で12時間撹拌した。反応溶液を40mlの水で稀釈し、塩化メチレン30mlで４回抽出した。各回1N水酸化ナトリウム溶液40mlで２回有機相を洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過・蒸発させた。塩化メチレンとメタノールとの9:1混合液を溶離液として用い、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン0.210g（理論値の74％）を得た;MS:210（M－$C_{11}H_9$）$^{+}$。これをメタノール中の塩化水素溶液により、融点159－161℃（dec.）の塩酸塩に変換した。

【０１８１】

実施例13

以下の化合物を、アルキル化と続いてのＮ－メチル基の開裂により、実施例12（ｂ）－（ｄ）記載のものと類似の方法で製造した：

１）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと１－ブロモメチルナフタレンから、（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（ナフタレン－１－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:210（M－C_{11}－H_9）$^{+}$;エタノール中の塩化水素溶液で融点210－213℃の塩酸塩に変換した（dec.）。

２）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと１－ブロモメチル－４－tert－ブチルベンゼンから、（3RS,4RS）－３－（４－tert－ブチルベンジルオキシ）－４－（４－クロロ－フェニル）－ピペリジン;MS:358（M）$^{+}$;エタノール中の塩化水素溶液で融点164－166℃の塩酸塩に変換した（dec.）。

３）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと５－クロロメチル－ベンゾ［1,3］ジオキソールから、（3RS,4RS）－３－（ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イルメトキシ）－４－（４－クロロ－フェニル）－ピペリジン;MS:210（M－$C_8H_7O_2$）$^{+}$;ジオキサンと水との混合液中のメタンスルホン酸と続いての凍結乾燥により、対応するメタンスルホン酸塩に変換した;R_f:0.45（シリカゲル、塩化メチレン／メタノール:9/1）。

４）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと1,2－ジクロロ－４－クロロメチルベンゼンから、（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（3,4－ジクロロベンジルオキシ）－ピペリジン;MS:370（M）$^{+}$;エタノール中の塩化水素溶液で融点156－158℃の塩酸塩に変換した（dec.）。

５）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと2,4－ジクロロ－１－クロロメチルベンゼンから、（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（2,4－ジクロロベンジルオキシ）－ピペリジン；融点83－84℃、MS:370（M）$^+$。
６）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと１－クロロ－４－クロロメチルベンゼンから、（3RS,4RS）－３－（４－クロロベンジルオキシ）－４－（４－クロロ－フェニル）－ピペリジン;MS:210（M－C_7H_6Cl）$^+$;エタノール中の塩化水素溶液で融点128－130℃の塩酸塩に変換した（dec.）。
７）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと１－クロロメチル－３－メトキシ－ベンゼンから、（3RS,4RS）－（４－クロロ－フェニル）－３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン;MS:332（M）$^+$;エタノール中の塩化水素溶液で融点116－118℃の塩酸塩に変換した（dec.）。
８）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと１－クロロ－２－クロロメチル－ベンゼンから、（3RS,4RS）－３－（２－クロロベンジルオキシ）－４－（４－クロロ－フェニル）－ピペリジン;MS:210（M－C_7H_6Cl）$^+$;エタノール中の塩化水素溶液で融点145－147℃の塩酸塩に変換した（dec.）。
９）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと４－クロロメチル－ビフェニルから、（3RS,4RS）－３－（ビフェニル－４－イルメトキシ）－４－（４－クロロ－フェニル）－ピペリジン;MS:210（M－$C_{13}H_{11}$）$^+$;エタノール中の塩化水素溶液で融点177－180℃の塩酸塩に変換した（dec.）。
10）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと２－クロロメチル－キノリンから、（3RS,4RS）－２－［４－（４－クロロ－フェニル）－ピペリジン－３－イルオキシ－メチル］キノリン；融点109－110℃、MS:353（M）$^+$。
11）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと３－クロロメチル－ベンゾフラン［J.Am.Chem.Soc.73,4400（1951）］から、（3RS,4RS）－３－（ベンゾフラン－２－イルメトキシ）－４－（４－クロロ－フェニル）－ピペリジン;MS:341（M）$^+$;エタノール中の塩化水素溶液で融点144－146℃の塩酸塩に変換した（dec.）。
12）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと２－クロロメチル－ベンゾ［ｂ］チオフェン［J.Am.Chem.Soc.71,2856（1954）］から、（3RS,4RS）－３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イルメトキシ）－４－（４－クロロ－フェニル）－ピペリジン;MS:210（M－C_8H_7S）$^+$;エタノール中の塩化水素溶液で融点141～144℃の塩酸塩に変換した（dec.）。
13）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールとメチル　4'－ブロモメチル－ビフェニル－２－カルボキシレート［J.Am.Chem.34,2525（1991）］から、メチル　（3RS,4RS）－4'－［４－（４－クロロ－フェニル）－ピペリジン－３－イルオキシ－メチル］－ビフェニル－２－カルボキシレート;MS:436（M）$^+$;エタノール中の塩酸溶液で融点95－99℃の塩酸塩に変換した（dec.）。
14）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと３－クロロメチル－ピリジン［J.Am.Chem.Soc.77,1054（1955）］から、（3RS,4RS）－３－［４－（４－クロロ－フェニル）－ピペリジン－３－イルオキシ－メチル］－ピリジン;MS:303（M）$^+$;エタノール中の塩化水素溶液で融点78－81℃の塩酸塩に変換した（dec.）。
15）－　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールと６－クロロメチル－1,1,4,4－テトラメチル－1,2,3,4－テトラ－ヒドロナフタレンから、（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（5,5,8,8－テトラメチル－5,6,7,8－テトラヒドロナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:412（M）$^+$;エタノール中の塩化水素溶液で融点118－121℃の塩酸塩に変換した（dec.）。
16）－　（3RS,4RS）－４－（３－クロロ－フェニル）－１－メチル－ピペリジン－３－

オール［US Pat.4132710（1976）］と４－メトキシベンジルクロリドから、（3RS,4RS）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－（３－クロロ－フェニル）－ピペリジン;MS:332（M）$^+$。

【０１８２】

実施例14

以下の化合物を、テトラブチルアンモニウムフルオリドでの２－トリメチルシリル－エトキシカルボニル基の開裂により、実施例１（ｅ）記載のものと類似の方法で製造した：

１）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:365（M）$^+$;

２）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（５－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（５－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:365（M）$^+$;

３）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（６－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（６－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:365（M）$^+$;

４）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（７－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（７－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:365（M）$^+$;

５）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（８－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（８－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:366（M＋H）$^+$;

６）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－ピリジン－２－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イル－メトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（ピリジン－２－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン;MS:442（M）$^+$;

７）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－ピリジン－３－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イル－メトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（ピリジン－３－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン;MS:443（M＋H）$^+$;

８）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（ピリジン－４－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イル－メトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（ピリジン－４－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン;MS:442（M）$^+$;

９）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－３－（４－アリルオキシ－ナフタレン－２－イル－メトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（４－アルキルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン;MS:391（M）$^+$;

10）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－３－（６－アリルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（６－アリルオキシ－ナフタレン

－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン;MS:391（M）$^+$;
11）－　β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－イソブトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－イソブトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:407（M）$^+$;
12）－　β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－３－（１－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の油として（3RS,4RS）－３－（１－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン;MS:441（M）$^+$;
13）－　β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン;MS:441（M）$^+$;
14）－　β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－３－（５－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の油として（3RS,4RS）－３－（５－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン;MS:442（M）$^+$;
15）－　β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－３－（７－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（７－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン;MS:441（M）$^+$;
16）－　β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－３－（８－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の樹脂状物として（3RS,4RS）－３－（８－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン;MS:442（M）$^+$;
17）－　β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イル－メトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン;MS:410（M＋H）$^+$;
18）－　β－トリメチル－シリルエチル　４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の固体として４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン;MS:424（M＋H）$^+$;
19）－　β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－３－（４－ブトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（４－ブトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン;MS:408（M）$^+$;
20）－　β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－（２－メトキシ－ベンジル－オキシ）－ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン;MS:472（M＋H）$^+$;
21）－　β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）

－３－（４－（３－メトキシ－ベンジルオキシ）－ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－（３－メトキシ－ベンジル－オキシ）－ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン;MS:471（Ｍ）$^+$;

22）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－（２－メトキシ－ベンジル－オキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:471（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

23）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（１－フェネチルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の油として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（１－フェネチルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:456（Ｍ）$^+$;

24）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－フェネチルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－フェネチルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:456（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

25）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－３－［４－（２－［1,3］ジオキソラン－２－イル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の油として（3RS,4RS）－３－［４－（２－［1,3］ジオキソラン－２－イル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン;MS:451（Ｍ）$^+$;

26）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－３－［１－（２－［1,3］ジオキソラン－２－イル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の油として（3RS,4RS）－３－［１－（２－［1,3］ジオキソラン－２－イル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン;MS:452（Ｍ）$^+$;

27）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－３－［４－（ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－３－［４－（ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン;MS:485（Ｍ）$^+$;

28）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－３－［４－（２－シクロプロピル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－３－［４－（２－シクロプロピル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン;MS:419（Ｍ）$^+$;

29）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン;MS:395（Ｍ）$^+$;

【０１８３】

出発物質として使用される化合物を、以下のようにして製造した：

（ａ）β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート99mg（0.20mmol）を、ジメチルホルムアミド1ml中に溶解し、無水炭酸カリウム69mg（0.50mmol）とヨウ化メチル19μｌ（43mg、0.30mmol）で処理し、室温下で４時間撹拌

した。続いて、混合物を塩化メチレンと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、最後に溶媒を減圧下で留去した。精製のために、ヘキサンと塩化メチレンとの4:1混合液を溶離液として用い、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。淡黄色の油としてβ－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート85mg（理論値の83%）を得た;MS:509（M）$^+$;

【０１８４】

以下の化合物を、前記と類似の方法により製造した：

－　β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（５－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとヨウ化メチルから、β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（５－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；

－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（６－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとヨウ化メチルから、淡黄色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（６－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:509（M）$^+$;

－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとヨウ化メチルから、β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（７－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；

－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとヨウ化メチルから、β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（８－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；

－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと２－ピリジルメチルクロリドから、淡黄色の油としてβ－トリメチルシリルエチル(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（ピリジン－２－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:587（M＋H）$^+$;

－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと３－ピリジルメチルクロリドから、β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（ピリジン－３－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；

－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと４－ピリジルメチルクロリドから、淡黄色の油としてβ－トリメチルシリルエチル(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（ピリジン－４－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:587（M）$^+$;

－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとアリルブロミドから、β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－３－（４－アリルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジ

ン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（６－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとアリルブロミドから、β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－３－（６－アリルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとイソ－ブチルブロミドから、β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－イソブトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（１－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとベンジルブロミドから、β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（１－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとベンジルブロミドから、淡黄色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:586（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとベンジルブロミドから、淡黄色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－３－（７－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:585（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（５－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとベンジルブロミドから、無色の油として２－トリメチルシラニル－エチル　(3RS,4RS)－３－（５－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:585（Ｍ）$^{+}$;
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとベンジルブロミドから、β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－３－（８－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと２－メトキシエチルブロミドから、２－トリメチルシラニル－エチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと２－メトキシプロピルクロリド［J.Org.Chem.16,704（1951）］から、２－トリメチルシラニル－エチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［４－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレー

トとブチルブロミドから、２－トリメチルシラニル－エチル　(3RS,4RS)－３－（４－ブチル－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと２－メトキシベンジルクロリドから、２－トリメチルシラニル－エチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと３－メトキシベンジルクロリドから、淡黄色の油として２－トリメチルシラニル－エチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［４－（３－メトキシ－ベンジルオキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:615（M）$^+$;
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと４－メトキシベンジルクロリドから、淡黄色の油として２－トリメチルシラニル－エチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:616（M）$^+$;
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとフェネチルブロミドから、β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－フェネチルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（１－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとフェネチルブロミドから、淡黄色の油として２－トリメチルシラニル－エチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（１－フェネチルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:600（M＋H）$^+$;
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと２－（２－ブロモエチル）－1,3－ジオキソランから、２－トリメチルシラニル－エチル　(3RS,4RS)－３－［４－（２－［1,3］ジオキソラン－２－イル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（１－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと２－（２－ブロモエチル）－1,3－ジオキソランから、β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－３－［１－（２－［1,3］ジオキソラン－２－イル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと3,4－メチレンジオキシベンジルクロリドから、β－トリメチル－シリルエチル　(3RS,4RS)－３－［４－（ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程において粗形態で使用した；
－　β－トリメチルシリルエチル　(3RS,4RS)－４－（４－フルオロフェニル）－３－

（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと２－シクロプロピル－エチルクロリド［Justus Liebigs Ann.Chem.759,132（1972）］から、淡桃色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－３－［４－（２－シクロプロピル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:564（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
－　β－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと２－（２－ブロモエトキシ）－テトラヒドロピランから、無色の油としてβ－トリメチル－シラニルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－｛４－［２－［（RS）－及び（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ｝－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:624（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

【０１８５】

続いての、メタノール中の1M塩化水素溶液でのTHP保護基の開裂（10分間、室温）により、無色の固体としてβ－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:540（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０１８６】

実施例15

（ａ）塩化メチレン2ml中のβ－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレート63mg（0.116mmol）の溶液を、シアン酸ナトリウム38mg（0.58mmol）で処理した。トリフルオロ酢酸44μｌ（67mg、0.58mmol）を０℃下でこの懸濁液に添加し、この反応混合物を室温下で２時間撹拌した。続いて、この混合物を塩化メチレンと５％炭酸水素ナトリウム溶液との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、最後に溶媒を減圧下で留去した。得られた粗β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－３－［４－（２－カルバモイルオキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、更なる精製や特性決定をすることなしに次の工程で使用した。

（ｂ）粗製β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－３－［４－（２－カルバモイルオキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、実施例１（ｅ）記載のものと類似の方法で、テトラヒドロフラン中のテトラブチルアンモニウムフルオリドでの保護基の開裂により、淡黄色の油として（3RS,4RS）－３－［４－（２－カルバモイルオキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロフェニル）－ピペリジンを得た;MS:438（Ｍ）$^+$。

【０１８７】

実施例16

以下の化合物を、実施例１（ｅ）記載のものと類似の方法で、テトラヒドロフラン中のテトラブチルアンモニウムフルオリドでの保護基の開裂により得た：

１）－　β－トリメチル－シリルエチル　４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［２－（ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ）－エトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［２－（ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ）－エトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン;MS:395［Ｍ－（PyNCO）］$^+$;

２）－　β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－３－［４－（２－ベンゾイルオキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－３－［４－（２－ベンゾイルオキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン;MS:500（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

出発物質として使用されるβ－トリメチル－シリルエチル　カルバメートを、以下のようにして得た：
（ａ）トルエン5ml中のβ－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレート54mg（0.10mmol）の溶液を、２－ピリジルカルボニルアジド［Monatsh.Chem.33,397（1912）］30mg（0.20mmol）と４－ジメチルアミノピリジン5mgで処理した。この溶液をアルゴン下２時間還流して加熱した。混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を塩化メチレンと飽和塩化ナトリウム溶液で分配し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、最後に溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチルとヘキサンとの1:2混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物（103mg）を精製した。無色の固体としてβ－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［２－（ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ）－エトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレート65mg（理論値の99％）を得た;MS:660（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｂ）塩化メチレン2ml中のβ－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレート108mg（0.20mmol）の溶液を、トリエチルアミン56μｌ（41mg、0.40mmol）で処理した。ベンゾイルクロリド36μｌ（42mg、0.30mmol）をそこに添加した。室温下で６時間、50℃下で１時間、反応混合物を撹拌した。続いて、混合物を塩化メチレンと５％炭酸水素ナトリウム溶液で分配し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、最後に溶媒を減圧下で除去した。粗製β－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－３－［４－（２－ベンゾイルオキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを次の工程で直接使用した。
【０１８８】
実施例17
以下の化合物を、実施例５記載のものと類似の方法により得た：
実施例５（ａ）－（ｄ）に類似した、以下のように工程を実施した：
（ａ）SEM基の導入により、サリチル酸メチルから、無色の油としてメチル　２－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）－ベンゾエートを得た;MS:224［Ｍ－（C_2H_4＋CH_2O）］$^{+}$。
（ｂ）メチル　２－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ベンゾエートの還元により、淡黄色の油として［２－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－フェニル］－メタノールを得た;MS:226［Ｍ－（C_2H_4）］$^{+}$
（ｃ）［２－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－フェニル］－メタノールの塩素化により、無色の油として１－クロロメチル－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ベンゼンを得た;MS:214、216［Ｍ－（C_2H_4＋CH_2O）］$^{+}$
（ｄ）１－クロロメチル－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ベンゼンでのβ－トリメチル－シリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸［実施例５（ｇ）］のアルキル化により、無色の油としてβ－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［２－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－ナフタレン－２－イル－メトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:749（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。
（ｅ）実施例５記載のものと類似の方法で、テトラヒドロフラン中のテトラブチルアンモニウムフルオリドによるβ－トリメチルシリルエチルカルバメートの開裂により、β－トリメチルシリルエチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［２－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－ナフタレン－２－イル－メトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、薔薇色の油として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［２－（２－トリメチルシリル－エト

キシメトキシ）－ベンジルオキシ］－ナフタレン－２－イル－メトキシ］－ピペリジンを得た;MS:588（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｆ）実施例５（ｇ）記載のものと類似の方法で、メタノール中の2N塩化水素溶液を用いてのSEM基の開裂により、（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［２－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－ナフタレン－２－イル－メトキシ］－ピペリジンから、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［２－ヒドロキシ－ベンジルオキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得た;MS:458（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０１８９】
以下の化合物を、実施例12（ｄ）記載のものと類似の方法で、2,2,2－トリクロロエチルカルバメートの開裂により得た；
１）－　2,2,2－トリクロロエチル　（3RS,4RS）－４－（２－フルオロフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の油として（3RS,4RS）－４－（２－フルオロフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:336（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
２）－　2,2,2－トリクロロエチル　（3RS,4RS）－４－（３－フルオロフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の油として（3RS,4RS）－４－（３－フルオロフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:336（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
３）－　2,2,2－トリクロロエチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［３－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－４－（３－ヒドロキシフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:333（Ｍ）$^{+}$;
【０１９０】
出発物質として使用される2,2,2－トリクロロエチルカルバメートを、以下のようにして製造した：
（ａ）実施例１（ａ）－（ｃ）に類似した、以下のように工程を実施した：
２－ブロモフルオロベンゼン及び１－ベンジル－４－ピペリドンから、黄色の油として１－ベンジル－４－（２－フルオロフェニル）－ピペリジン－４－オールを得た;MS:285（Ｍ）$^{+}$。続く脱離により、淡黄色の油として１－ベンジル－４－（２－フルオロフェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを得た;MS:267（Ｍ）$^{+}$。続いてのヒドロホウ素化により、無色の固体として（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（２－フルオロフェニル）－ピペリジン－３－オールを得た;MS:285（Ｍ）$^{+}$。
（ｂ）実施例１（ｇ）のものと類似する方法で、２－ブロモメチルナフタレンでの（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（２－フルオロフェニル）－ピペリジン－３－オールのアルキル化により、黄色の油として（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（２－フルオロフェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジンを得た;MS:284（Ｍ－$C_{11}H_9$）$^{+}$。実施例12（ｃ）記載のものと類似する方法で、2,2,2－トリクロロエチルクロロホルメートでのベンジル保護基の開裂により、黄色の油として2,2,2－トリクロロエチル（3RS,4RS）－４－（２－フルオロフェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た；
（ｃ）実施例１（ａ）－（ｃ）記載のものと類似する方法で、以下のように工程を実施した：
３－ブロモフルオロベンゼン及び１－ベンジル－４－ピペリドンから、無色の固体として１－ベンジル－４－（３－フルオロフェニル）－ピペリジン－４－オールを得た;MS:285（Ｍ）$^{+}$。続く脱離により、淡黄色の油として１－ベンジル－４－（３－フルオロフェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピペリジンを得た;MS:267（Ｍ）$^{+}$。続いてのヒドロホウ素化により、無色の油として（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－フルオロフェニル）－ピペリジン－３－オールを得た;MS:285（Ｍ）$^{+}$。

（ｄ）実施例１（ｇ）のものと類似する方法で、２－ブロモメチルナフタレンでの（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－フルオロフェニル）－ピペリジン－３－オールのアルキル化により、無色の油として（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－フルオロフェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジンを得た;MS:426（Ｍ＋Ｈ）$^+$。実施例12（ｃ）記載のものと類似する方法で、2,2,2－トリクロロエチルクロロホルメートでのベンジル保護基の開裂により、黄色の油として2,2,2－トリクロロエチル　（3RS,4RS）－４－（３－フルオロフェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:510（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｅ）実施例１（ａ）－（ｃ）記載のものと類似する方法で、以下のように工程を実施した：

３－ベンジルオキシ－ヨードベンゼン［J.Chem.Soc.2857（1932）］及び１－ベンジル－４－ピペリドンから、淡黄色の油として１－ベンジル－４－（３－ベンジルオキシ－フェニル）－ピペリジン－４－オールを得た;MS:373（Ｍ）$^+$。続く脱離により、無色の固体として１－ベンジル－４－（３－ベンジルオキシ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを得た;MS:355（Ｍ）$^+$。続いてのヒドロホウ素化により、無色の固体として（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－ベンジルオキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オールを得た;MS:373（Ｍ）$^+$。

（ｆ）実施例１（ｇ）のものと類似する方法で、２－ブロモメチルナフタレンでの（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－ベンジルオキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オールのアルキル化により、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－ベンジルオキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジンを得た;MS:514（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｇ）塩化メチレン1.1ml中の（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－ベンジルオキシフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン250mg（0.487mmol）の溶液を、室温下、N,N－ジメチルアニリン247μｌ（236mg、1.946mmol、４当量）とアルミニウムトリクロリド195mg（1.46mmol、３当量）で処理し、室温下2.5時間撹拌した。続いて、この混合物を塩化メチレンと５％炭酸水素ナトリウム溶液との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、最後に溶媒を減圧下で除去した。塩化メチレンとヘキサンとの4:1混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－ヒドロキシフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン65mg（理論値の32%）を得た;MS:423（Ｍ）$^+$。

（ｈ）実施例12（ｃ）記載のものと類似の方法で、2,2,2－トリクロロエチルクロロホルメートでのベンジル基の開裂により、2,2,2－トリクロロエチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［３－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレート；この化合物を次の工程で粗生成物として直接使用した。

【０１９１】

実施例19

実施例２（ｅ）記載のものに類似する方法で、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－オールを触媒的に水素化することにより、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（３－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－オールを得た;MS:196（Ｍ＋Ｈ）$^+$。実施例１（ｆ）記載のものと類似の方法で、BOC基を導入することにより、無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（３－フルオロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:296（Ｍ＋Ｈ）$^+$。実施例１（ｇ）記載のものと類似の方法で、４－ベンジル－オキシ－２－クロロメチル－ナフタリンでの続いてのアルキル化により、無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－フルオロフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:541（Ｍ）$^+$。実施例１（ｈ）記載のものと類似の方法で、メタノール中の塩化水素溶液を用いたBOC基の開裂

により、最終的に無色の固体として（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－フルオロフェニル）－ピペリジンを得た;MS:442（M＋H）$^{+}$。

【０１９２】

出発物質として使用される４－ベンジルオキシ－２－クロロメチル－ナフタレンを以下のようにして得た：

（ａ）実施例14（ａ）記載のものと類似の方法で、ベンジルブロミドでのエチル　４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボキシレート［J.Agric.Chem.Soc.Japan 24,313（1950）］をアルキル化することにより、殆ど無色の固体としてエチル　４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－カルボキシレートを得た;MS:216（M）$^{+}$。

（ｂ）実施例５（ｂ）記載のものと類似の方法で、エチル　４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－カルボキシレートの還元により、無色の固体として（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イル）－メタノールを得た;MS:264（M）$^{+}$。

（ｃ）実施例７（ｃ）と類似の四塩化炭素を用いた（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イル）－メタノールの塩素化により、無色の固体として４－ベンジルオキシ－２－クロロメチル－ナフタレンを得た;MS:282（M）$^{+}$。

【０１９３】

実施例20

以下の化合物を、実施例１（ｈ）記載のそれと類似の方法で、メタノール中の塩化水素溶液を用いたBOCの開裂により得た：

１）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－シアノ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－シアノ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン;MS:342（M＋H）$^{+}$;

２）－　tert－ブチル　４－［４－（フェニルスルホニルアミノ－メチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－（フェニルスルホニルアミノ－メチル－）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:485（M－H）$^{-}$;

３）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（４－メトキシ－ベンゾイルアミノ）－メチル］－フェニル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－［４－（４－メトキシ－ベンゾイルアミノ）－メチル］－フェニル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:481（M＋H）$^{+}$;

４）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（フェニルアセチルアミノ－メチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（フェニル－アセチル－アミノメチル）－フェニル］－ピペリジン;MS:465（M＋H）$^{+}$;

５）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（ベンゾイルアミノ－メチル）－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシリル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、実施例３及び５（ｇ）記載のものと類似の方法でBOC及びSEM基の同時開裂によって、淡橙色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－（ベンゾイルアミノ－メチル）－フェニル］－３－（ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:467（M＋H）$^{+}$;

【０１９４】

出発物質として使用されるBOC化合物を、以下のようにして調製した：

（ａ）2mlのアセトニトリル中の、20mg（0.30mmol）の活性亜鉛粉末、76mg（1.17mmol）のシアン酸カリウム、52mg（0.02mmol）のトリフェニルホスフィン及び74mg（0.10mmol）のビス（トリフェニルホスフィン）－ニッケル（II）ジブロミドの懸濁液を、アルゴン下５分間60℃で加熱した。固体状のtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニ

ル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート356mg（1.00mmol）をそこに添加した。緑色の懸濁液をアルゴン下20時間60℃で撹拌した。得られた濃褐色の懸濁液をSpeedex上で濾過し、不溶物質を塩化メチレンで洗浄した。濾液を塩化メチレンと５％炭酸水素ナトリウム溶液との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチルとヘキサンとの1:1混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物（416mg）を精製した。無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－シアノ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート356mg（1.00mmol）168mg（理論値の56％）を得た;MS:302（M）$^{+}$。

（ｂ）実施例１（ｇ）記載のものと類似の方法で、２－ブロモメチルナフタレンでのｔ－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－シアノ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートのアルキル化により、淡黄色の樹脂状物としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－シアノ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:443（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｃ）テトラヒドロフラン0.5ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－シアノ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート133mg（0.30mmol）の溶液を、テトラヒドロフラン中の1Mボラン－テトラヒドロフラン複合体溶液1.5ml（1.5mmol）で処理し、混合物をアルゴン下６時間還流して加熱した。反応混合物を塩化メチレンと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に溶媒を減圧下で除去した。塩化メチレンとメタノールと25％アンモニア溶液との14:1:0.1の混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物（163mg）を精製した。無色の樹脂状物としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－アミノメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート106mg（理論値の79％）を得た;MS:447（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｄ）塩化メチレン2ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－アミノメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート47mg（0.105mmol）の溶液を、トリエチルアミン18μｌ（12.7mg、0.126mmol、1.2当量）で処理し、０℃に冷却した。ベンゼンスルホニルクロリド15μｌ（20.4mg、0.116mmol、1.1当量）を滴下し、混合物を室温に温め１時間撹拌した。反応混合物を塩化メチレンと５％炭酸水素ナトリウム溶液との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、最後に溶媒を減圧下で除去した。粗製tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（フェニルスルホニル－アミノ－メチル）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得、この化合物を更なる精製や特性決定することなしに次の工程で使用した。

（ｅ）（ｄ）記載のものと類似の方法で、ｐ－アニソイルクロリドによるアシル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－アミノメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、粗製tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（４－メトキシ－ベンゾイルアミノ）メチル］－フェニル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得、この化合物を更なる精製や特性決定することなしに次の工程で使用した。

（ｆ）（ｄ）記載のものと類似の方法で、フェニルアセチルクロリドによるアシル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－アミノメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、粗製tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（フェニルアセチル－アミノ－メチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得、この化合物を更なる精製や特性決定することなしに次の工程で使用した。

（ｇ）実施例１（ｇ）記載のものと類似の方法で、２－クロロメチル－４－（β－トリメチル－シリル－エトキシメトキシ）－ナフタレンでのtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－シアノ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、淡黄色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－シアノ－フェニル）－３－［

４－（２－トリメチルシリル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:530［M－（C_2H_4＋CH_2O）］$^+$。
（ｈ）（ｃ）記載のものと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－シアノ－フェニル）－３－［４－（２－トリメチルシリル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレート中のニトリル基の還元により、淡黄色の油としてtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－アミノメチル－フェニル）－３－［４－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:593（M＋H）$^+$。
（ｉ）（ｄ）記載のものと類似の方法で、ベンゾイルクロリドでのアシル化により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－アミノメチル－フェニル）－３－［４－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、粗製tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（ベンゾイルアミノ－メチル）－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得、この化合物を更なる精製や特性決定することなしに次の工程で使用した。
【０１９５】
実施例21
以下の化合物を、実施例１（ｈ）記載のそれと類似の方法で、メタノール中の塩化水素溶液を用いたBOCの開裂により得た：
１）－　tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン;MS:348（M＋H）$^+$;
２）－　tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:226、228［M－（$C_{11}H_9$）］$^+$;
【０１９６】
出発物質として使用される化合物を、以下のようにして調製した：
（ａ）無水ジメチルホルムアミド20ml中の４－（４－クロロフェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン3.0g（15.5mmol）溶液を、トリエチルアミン2.37ml（1.72g、17.0mmol）で処理し、０℃に冷却した。無水ジメチルホルムアミド8ml中のジ－tert－ブチルジカーボネート3.7g（17.0mmol）の溶液を、０℃で滴下した。反応混合物を室温に温め、20時間撹拌した。溶媒を0.1mmHg下で50～55℃で留去した。続いて、得られた残渣を塩化メチレンと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に溶媒を減圧下で除去した。塩化メチレンと酢酸エチルとの95:5の混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物（5.0g）を精製した。無色の油としてtert－ブチル－４－（４－クロロフェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン－１－カルボキシレート4.5g（理論値の99%）を得た;MS:236、238［M－（C_4H_9）］$^+$。
（ｂ）アセトン20ml中のtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－クロロフェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン－１－カルボキシレート2.5g（8.5mmol）の溶液を、オスミウムテトロキシド溶液（ｔ－ブタノール中0.02M）0.425ml（0.0085mmol、0.01当量）と過酸化水素溶液（水中30%）8.6mlで処理し、混合物を室温下18時間撹拌した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を10%重亜硫酸ナトリウム及び水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に溶媒を減圧下で除去した。塩化メチレンと酢酸エチルとの3:1の混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物（2.2g）を精製した。無色の樹脂状物としてtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－クロロ－フェニル）－3,4－ジヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート544mg（理論値の20%）を得た;MS:270、272［M－（C_4H_9）］$^+$。
（ｃ）ジメチルスルホキシド1.5ml中のtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－クロロフ

ェニル）－3,4－ジヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート128mg（0.392mmol）の溶液を、ジメチルスルホキシド3ml中の水素化ナトリウム（精練油中の60％分散液）16mg（0.4mmol）の懸濁液に滴下した。15分後、ジメチルスルホキシド1ml中のｐ－メトキシベンジルクロリド61mg（0.39mmol）の溶液を室温下10分間で滴下し、反応混合物を18時間撹拌した。続いて、反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、最後に溶媒を減圧下で除去した。ヘキサンと酢酸エチルとの3:1の混合液を溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより粗生成物（200mg）を精製した。無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート63mg（理論値の38％）を得た（出発物質とビスアルキル化生成物に加えて）;MS:448、450［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

（ｄ）（ｃ）記載のものと類似の方法で、２－ブロモメチルナフタレンでのtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－クロロフェニル）－3,4－ジヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートのアルキル化により、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:411、413［Ｍ－（C_4H_8）］$^{+}$。

【０１９７】

実施例22

（ａ）ヘキサン中の1.2Mn－BuLi溶液400mlを、－70℃に冷却した、1200mlジエチルエーテル中の112.5g（0.48mol）の1,4－ジブロモベンゼン溶液に、温度が－60℃を超えないように45分かけて滴下した。添加完了後、混合物を－70℃下で2.5時間撹拌した。その後、エーテル300ml中の１－ベンジル－４－ピペリドン90.84g（0.48mol）の溶液を、１時間かけて－70～－65℃下で滴下した。滴下後、混合物を－70℃で２時間撹拌した。処理として、冷たい反応混合物を15％塩化アンモニウム溶液1200mlに注ぎ、混合物を分液漏斗に移し、有機相を分離した。水相をエーテルで２回抽出し、続いて合わせた有機相を水と飽和塩化ナトリウム溶液で２回抽出した。その後、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し減圧下で蒸発させ、帯黄色の固体として粗生成物を分離した。精製のため、高温の塩化メチレンに溶解し、濁りが生じるまでその溶液をヘキサンで処理し、撹拌しながら室温に冷却した。得られた沈殿物を吸引濾去し乾燥した。帯黄色の固体として１－ベンジル－（４－ブロモ－フェニル）－ピペリジン－４－オール121.65g（理論値の73％）を得た；融点:106℃、MS:346、348（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）トルエン1200ml中の１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－ピペリジン－４－オール121.6g（0.35mol）とｐ－トルエンスルホン酸一水和物121.6g（0.64mol）の混合物を、水分離器上で4.5時間還流加熱した。続いて、反応混合物を室温に冷却し、3N水酸化ナトリウム溶液でpH10に調整した。その後、最初に200ml、次に500mlの塩化メチレンで混合物を抽出した。合わせた有機相を各回100mlの水で２回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。帯黄色の固体として１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン109.1g（理論値の99％）を得た;MS:328、330（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｃ）ホウ水素化ナトリウム16.9gを、ジメトキシエタン350ml中の１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン51.1g（0.156mol）の溶液に添加し、反応混合物を室温下で15分間撹拌した。その後、三フッ化ホウ素エーテル錯化合物95.2mlを、25～30℃下30分間滴下し、反応混合物を続いて室温下で２時間撹拌した。その後、最初に水530ml中の水酸化カリウム98.4gの溶液をゆっくりと滴下し、その後30％過酸化水素溶液80.7mlを15分かけて添加した。処理として、冷した反応混合物をDecalit上で濾過し、これを塩化メチレンで濯いだ。得られた溶液を700mlの塩化メチレンで処理し、有機相を分離し、その後水相を300mlの塩化メチレンで逆抽出した。合わせた有機相を各回200mlの水で２回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。アセトンからの粗生成物の結晶化により、無水の結晶として（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－ピペリジン－３－オール31g（理論値の57％）を得た；融

点:125～129℃。
（ｄ）シュレンク管に、$PdCl_2$（CH_3CN）$_2$74.9mg（0.29mmol）、1,1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン168.0mg（0.303mmol）及びメタノール10ml（アルゴン下で蒸留）をアルゴン下で装入し、反応混合物を室温下で30分撹拌した。ガラスインサートにより185mlのスチールオートクレーブ中にアルゴン下で赤褐色の懸濁物を移した。その後、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－ピペリジン－３－オール（活性炭で前処理）10.0g（29mmol）、メタノール60ml及びトリエチルアミン（sic）6ml（43mmol）を添加した。オートクレーブを密封し、一酸化炭素で15barに加圧し、反応混合物を定圧・110℃で20時間撹拌した。オートクレーブを冷却しガスを放出させた後、橙色の反応混合物を減圧下で蒸発させた。固体橙色の残渣を、20mlの塩化メチレンに溶解し、各回100mlの５％炭酸ナトリウム溶液で２回、及び、100mlの水でそれぞれ洗浄し、その後減圧下で蒸発させた。精製のため、黄褐色の固体状の残渣を、酢酸エチルとヘキサンとの1:1の混合液と溶離液として用い、シリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。白色固体としてメチル　（3RS,4RS）－４－（１－ベンジル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンゾエート7.74g（理論値の82％）を得た；融点:103～104℃、MS:326（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｅ）テトラヒドロフラン50ml中のメチル　（3RS,4RS）－４－（１－ベンジル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンゾエート5.0g（15.3mmol）の溶液を、室温下ホウ水素化リチウム720mg（32.9mmol）で処理した。続いて、反応混合物を60℃下で15時間加熱した。処理のため、反応混合物を氷で冷却しながら20mlの水で処理し、各回50mlの酢酸エチルで２回抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた粗製（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－ピペリジン－３－オール（R_f:0.23、塩化メチレン：メタノール：アンモニア　95:5:0.1）を、更なる精製なしに次の工程で使用した。
（ｆ）エタノール100ml中の（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－ピペリジン－３－オール2.0g（6.72mmol）の溶液を、室温・3bar下で４時間、1.0gの酸化パラジウム／炭（20％）の存在下で水素化した。処理のため、触媒をDicalit上で吸引濾過し、残渣を各回50mlのエタノールで２回洗浄した。エタノール溶液を減圧下で蒸発させ、塩化メチレン、メタノール及びアンモニアの65:10:1の混合液を溶離液として使用し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－ピペリジン－３－オール1.1g（理論値の79％）を得た;MS:207（Ｍ）$^+$。
（ｇ）20mlのジメチルホルムアミド中の（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－ピペリジン－３－オール1.10g（5.31mmol）の溶液を、０℃下、トリエチルアミン0.59g（5.82mmol）及びジ－tert－ブチルジカーボネート1.22g（5.57mmol）で処理し、混合物を室温下15時間撹拌した。続いて、ジメチルホルムアミドを油ポンプ減圧（oil pump vacuum）で留去し、精製のために、塩化メチレン及びメタノールの98:2の混合液を溶離液として使用し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の泡状物としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－メチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート1.51g（理論値の92％）を得た;MS:233（Ｍ－$C_4H_{10}O$）$^+$。
（ｈ）20mlの塩化メチレン中の、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート1.50g（5.14mmol）、トリフェニルクロロメタン1.73g（6.16mmol）及びトリエチルアミン674mg（6.68mmol）の溶液を、室温下で５時間撹拌した。処理のため、10mlの水と10mlの飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応混合物を洗浄し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。トルエン及び酢酸エチルの95:5の混合液を溶離液として使用し、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の泡状物としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－トリチルオキシメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート2.08g（理論値の77.5％）を得た;MS:567（Ｍ＋NH_4）$^+$。

（ｉ）水素化ナトリウム（精練油中の50％分散液）290mg（6.05mmol）を、ジメチルホルムアミド30ml中の、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－トリチルオキシメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート2.08g（3.78mmol）と２－ブロモ－メチルナフタレン1.0g（4.54mmol）との溶液に添加し、反応混合物を室温下２時間撹拌した。処理のため、反応混合物を油ポンプ減圧で蒸発させ、100mlの飽和塩化アンモニウム溶液と100mlの酢酸エチルとの間で残渣を分散し、その後飽和水相を各回50mlの酢酸エチルで２回抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。精製のために、塩化メチレン及びヘキサンの4:1の混合液を溶離液として使用し、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－（４－トリチルオキシメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート2.27g（理論値の87％）を得た;MS:707（Ｍ＋NH_4）$^+$。

（ｊ）塩化メチレン15ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－（４－トリチルオキシメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート1.07g（1.48mmol）の溶液を、室温下メタノール中の2N塩化水素溶液2mlで処理し、混合物を室温下15分間撹拌した。続いて、飽和炭酸ナトリウム溶液30ml中にその溶液を注ぎ、これを各回50mlの酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。精製のために、塩化メチレンとメタノールの99:1混合液を溶離液として用い、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート580mg（理論値の82％）を得た;MS:447（Ｍ）$^+$。

（ｋ）塩化メチレン5ml中の、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート45mg（0.1mmol）、トリエチルアミン12mg（0.12mmol）及びピバロイルクロリド12mg（0.1mmol）の溶液を、室温下15時間撹拌した。処理のために、反応溶液を10mlの塩化メチレンで希釈し、その後5mlの水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。ヘキサンと酢酸エチルの4:1混合液を溶離液として用い、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（2,2－ジメチル－プロピオニルオキシメチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート39mg（理論値の73％）を得た;MS:549（Ｍ＋NH_4）$^+$。

（ｌ）メタノール中2M塩化水素溶液2ml中の、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（2,2－ジメチル－プロピオニルオキシメチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート35mg（0.07mmol）の溶液を、室温下4.5時間撹拌した。続いて、反応溶液を減圧下蒸発させた。残渣をジエチルエーテル中にとり、（3RS,4RS）－４－（３－ナフタレン－２－イル－メトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジル　2,2－ジメチル－プロピオネート塩酸塩の一部（15mg、理論値の49％）を白色結晶の形態で得た;MS:432（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０１９８】

実施例23

（ｌ）メタノール50ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イル－メトキシ－４－（４－トリチルオキシメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート1.10g（1.59mmol）の溶液を、室温下メタノール中の2M塩化水素溶液30mlで処理し、混合物を室温下４時間撹拌した。続いて、その溶液を減圧下蒸発させ、30mlの飽和炭酸ナトリウム溶液と50mlの酢酸エチルとの間で残渣を分配した。水相を再び50mlの酢酸エチルで抽出し、その後有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。精製のために、塩化メチレンとメタノールとの90:10混合液を溶離液として用い、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の固体として（3RS,4RS）－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル］－メ

タノール462mg（理論値の83%）を得た;MS:348（M＋H）$^+$。

【０１９９】

実施例24

以下の化合物を、実施例22（１）記載のものと類似の方法で、酸を用いてのBOC基の開裂により得た：

１）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（ベンゾイルオキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の泡状物として（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンジル　ベンゾエート;MS:452（M＋H）$^+$

２）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－メトキシ－ベンゾイルオキシメチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジル　３－メトキシ－ベンゾエート塩酸塩;MS:482（M＋H）$^+$

３）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（3,5－ジメトキシ－ベンゾイルオキシメチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4SR）－４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジル　3,5－ジメトキシ－ベンゾエート塩酸塩;MS:512（M＋H）$^+$

４）－　塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸を用いて、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－シクロヘキサンカルボニルオキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンジル　シクロヘキサンカルボキシレート　トリフルオロ酢酸塩;MS:458（M＋H）$^+$

５）－　塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸を用いて、tert－ブチル　（3RS,4RS）－［４－（２－クロロ－ベンゾイルオキシメチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（4RS,3RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジル　２－クロロ－ベンゾエート　トリフルオロ酢酸塩;MS:486（M＋H）$^+$］

６）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－メトキシカルボニルオキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油として、炭酸メチルエステル　（3RS,4RS）－４－（ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジルエステル塩酸塩;MS:406（M＋H）$^+$

７）－　（3RS,4RS）－４－（１－ｔ－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジル　ピリジン－４－カルボキシレートから、黄色の油として（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンジル　ピリジン－４－カルボキシレート塩酸塩;MS:453（M＋H）$^+$

８）－　（3RS,4RS）－４－［１－ｔ－ブトキシカルボニル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンジル　ピラジン－２－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジル　ピペラジン－２－カルボキシレート塩酸塩;MS:454（M＋H）$^+$

９）－　塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸を用いて、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－クロロ－ベンゾイルオキシメチル）－フェニル］－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－［３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンジル　２－クロロ－ベンゾエート　トリフルオロ酢酸塩;MS:516（M＋H）$^+$

10）－　塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸を用い、またアセタール基の同時開裂により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（４－ヒドロキシ－ベンゾイルオキシメチル

）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、帯黄色の固体として（3RS,4RS）－４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジル　４－ヒドロキシ－ベンゾエート塩酸塩;MS:468（Ｍ＋Ｈ）$^+$
11）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（ピリジン－２－イルカルバモイルオキシメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の泡状物として（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンジル　ピリジン－２－イル－カルバメート塩酸塩;R_f:0.15（塩化メチレン：メタノール：アンモニア90:10:0.1）
12）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロペニル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、黄色の油として（3RS,4RS）－４－［４－（３－メトキシ－プロペニル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:388（Ｍ＋Ｈ）$^+$
13）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンゾイルオキシ－プロペニル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、黄色の油として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンゾイルオキシ－プロペニル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン;MS:478（Ｍ＋Ｈ）$^+$
14）－　tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－クロロ－ベンゾイルオキシ）－プロピル］－フェニル］－３－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、帯黄色の油として３－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル］－プロピル　（3RS,4RS）－２－クロロ－ベンゾエート;MS:514、516（Ｍ＋Ｈ）$^+$
【０２００】
出発物質を、実施例22（ｋ）記載のものと類似の方法により得た：
（ａ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとベンゾイルクロリドから、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ベンゾイルオキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:552（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（ｂ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピリジン－１－カルボキシレートと３－メトキシベンゾイルクロリドから、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－メトキシ－ベンゾイルオキシメチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:582（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（ｃ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと3,5－ジメトキシベンゾイルクロリドから、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（3,5－ジメトキシ－ベンゾイルオキシメチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:612（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（ｄ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとシクロヘキサンカルボニルクロリドから、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－シクロヘキサンカルボニルオキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:558（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（ｅ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと２－クロロベンゾイルクロリドから、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－クロロ－ベンゾイルオキシメチル－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート;MS:586（Ｍ＋Ｈ）$^+$

（ｆ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとメチルクロロホルメートから、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－メトキシカルボニルオキシメチル－フェニル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート
（ｇ）アセトニトリル5ml中の、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート60mg（0.13mmol）と、イソニコチン酸16mg（0.13mmol）と、ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－（ジメチルアミノ）－ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（BOP）58mg（0.13mmol）の溶液を、室温下２時間撹拌した。続いて、反応混合物を減圧下で蒸発させ、更なる処理なしに、ヘキサンと酢酸エチルとの3:1混合液を溶離液として用い、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の固体として（3RS,4RS）－４－（１－ｔ－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジル　ピリジン－４－カルボキシレート15mg（理論値の21％）を得た;MS:552（Ｍ）$^{+}$。
（ｈ）（ｇ）記載のものと類似の方法で、縮合剤として1,1－カルボニルジイミダゾールを用い、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとピラジンカルボン酸を縮合させることにより、４－［１－ｔ－ブトキシカルボニル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンジル　（3RS,4RS）－ピラジン－２－カルボキシレートを得た;MS:554（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
実施例22（ｉ）－（ｋ）記載のものと類似の方法で、以下のように処理を行った：
（ｉ）２－ブロモメチル－１－メトキシ－ナフタレンでのメチル　（3RS,4RS）－４－（１－ベンジル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンゾエートのアルキル化により、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－トリチルオキシメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:720（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｊ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－トリチルオキシメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートからのトリチル基の開裂により、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:478（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｋ）２－クロロベンゾイルクロリドでのtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートのアシル化により、無色の油としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－クロロ－ベンゾイルオキシメチル）－フェニル］－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:615（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｌ）（ｇ）記載のものと類似の方法で、縮合剤としてＮ－エチル－N'－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（EDC）を用い、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－安息香酸とを縮合させることにより、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシ－メトキシ）－ベンゾイルオキシメチル］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:715（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。
【０２０１】
実施例５記載のものと類似の方法で、メチル　４－ヒドロキシベンゾエートと２－（トリメチルシリル）－エトキシメトキシクロリドとの反応と続くエステルの塩基によるケン化により、４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－安息香酸を、無色の固体

として得た。
（ｍ）トルエン3ml中の、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート57mg（0.13mmol）と、ピリジン－２－カルボニルアジド［H.Saikachi and T.Kitgawa,Chem.Pharm.Bull.25（７）,1651－1657（1977）］20mg（0.14mmol）と、４－ジメチルアミノピリジン3mgとの溶液を、90℃下で３時間加熱した。続いて、トルエンを減圧下で蒸発させ、残渣を塩化メチレン15ml中にとり、その溶液を5mlの水で洗浄した。その後有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。油状の残渣をエーテルとヘキサンの混合液にとり、結晶化させた。無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（ピリジン－２－イルカルバモイルオキシメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレート64mg（理論値の88％）を得た;MS:568（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｎ）Pd（OAc）$_2$25.6mg（0.114mmol）、トリ（ｏ－トリル）ホスフィン69.6mg（0.229mmol）及びDMF（アルゴン下で蒸留）20mlをアルゴン下シュレンク管に装入し、反応混合物を室温下15分間撹拌した。200mlのスルホン化フラスコに、アルゴン下及び撹拌しながら、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート［実施例25（ｃ）］8.15g（22.9mmol）と、DMF100mlと、アクリル酸エチル3.73ml（34.3mmol）と酢酸ナトリウム2.25g（27.5mmol）と黄色の触媒溶液とを装入した。反応混合物を120℃下６時間撹拌した。反応を完結させるために、DMF5ml中のPd（OAc）$_2$5.1mgとトリ（ｏ－トリル）ホスフィン14.3mgの溶液を５時間後に添加した。暗色の反応混合物をロータリーエバポレータで蒸発させた。灰色の固体状の残渣をエーテル中にとり、濁った溶液を水で３回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。ヘキサンとの酢酸エチルとの2:1の混合液を溶離液として用い、黄色の固体状の残渣を250gのシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルからの結晶化の後、無色の結晶としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－エトキシカルボニル－ビニル）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート6.66g（理論値の77％）を得た;MS:376（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｏ）実施例22（ｉ）記載のものと類似の方法で、２－ブロモメチルナフタレンでのtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－エトキシカルボニル－ビニル）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートのアルキル化により、淡黄色の樹脂状物としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－エトキシカルボニル－ビニル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:516（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｐ）水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAH）（ヘキサン中1M）溶液5ml（5mmol）を、トルエン15ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－エトキシカルボニル－ビニル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート698mg（1.35mmol）の溶液に－50℃下で滴下し、混合物を－50℃下で30分間撹拌した。続いて、－50℃下、反応混合物を10mlのエタノールで滴下により処理し、室温に温めた。処理のために、氷で冷却しながら、反応混合物を20mlの水と20mlの飽和酒石酸カリウムナトリウムで処理し、その後各回50mlの酢酸エチルで３回抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。ヘキサンと酢酸エチルとの6:4の混合液を溶離液として用い、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付した。無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロペニル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート354mg（理論値の55％）を得た;MS:474（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｑ）実施例22（ｋ）記載のものと類似の方法で、ベンゾイルクロリドでのtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロペニル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートのアシル化により、無色の樹脂状物としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンゾイルオキシ－プロペニル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－

カルボキシレートを得た;MS:578（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｒ）エタノール100ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－エトキシカルボニル－ビニル）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート2.0g（5.35mmol）の溶液を、パラジウム／炭（Type E101R）220mgで処理し、室温下で１時間水素化した。続いて、触媒を濾去し、エタノールで濯いだ。濾液を減圧下で蒸発させ、淡灰色の残渣（1.97g）を三つの類似の水素化バッチからのそれらと合わせた（全3.08g）。精製のために、ヘキサンと酢酸エチルとの2:1の混合液を溶離液として用い、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付し、その後酢酸エチル／ヘキサンから結晶化させた。無色の結晶としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－エトキシカルボニル－エチル）－フェニル］－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート2.67g（理論値の87%）を得た;MS:378（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｓ）実施例22（ｉ）記載のものと類似の方法で、２－ブロモ－メチルナフタレンでのtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－エトキシカルボニル－エチル）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－エトキシカルボニル－エチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:518（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｔ）実施例22（ｅ）記載のものと類似の方法で、ホウ水素化リチウムを用いてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－エトキシカルボニル－エチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを還元することにより、無色の固体としてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートをた;MS:476（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｕ）実施例22（ｋ）記載のものと類似の方法で、２－クロロ－ベンゾイルクロリドでのtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートのアシル化により、無色でアモルファスな固体tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－クロロ－ベンゾイルオキシ）－プロピル］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:614.6,616（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０２０２】
実施例25
（ａ）トルエン20ml中の（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－ピペリジン－３－オール［実施例22（ｃ）］1.0g（2.9mmol）、クロロギ酸2,2,2－トリクロロエチル1.36ml（10.2mmol）及び炭酸リチウム0.90g（12.6mmol）の混合物を105℃まで18時間加熱した。処理のために、冷却した反応混合物を氷水200ml中に注ぎ、次いで酢酸エチル各回25mlで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去した。精製のため、この得られた粗材料を塩化メチレンとヘキサンの2:3の混合物を溶離液として用いてシリカゲルとしてのクロマトグラフィーに付した。2,2,2－トリクロロエチル（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（2,2,2－トリクロロ－エトキシ－カルボニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート1.3g（理論値の76%）を無色の固体として得た。R_f:0.17（塩化メチレン：ヘキサン＝1:1）、MS:622,624,626（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。
（ｂ）氷酢酸20ml中の2,2,2－トリクロロエチル（3RS,4RS）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－（2,2,2－トリクロロ－エトキシ－カルボニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート1.3g（2.1mmol）、及び活性化亜鉛1.54gの混合物を、室温で５時間撹拌した。処理のために、亜鉛を濾去し、残渣を氷酢酸ですすぎ、次いで溶液を減圧下で溶媒留去して乾固した。残渣を飽和炭酸ナトリウム溶液20mlと酢酸エチル30mlとに分配し、その後に分離した水相を各回30mlの酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去した。残渣の結晶化を、酢酸エチルとヘキサンの1:2混合物を用いて行い、（3RS,4RS）－４－（４－ブロモ－フェニル）－ピペリジン－３－オ

ール250mg（理論値の46%）を無色の固体として得た。MS:255,257（M）$^{+}$。母液を、塩化メチレンとメタノールの4:1混合物を溶離液として用いてシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、更に101mg（理論値の18%）を得た。
（ｃ）ジメチルホルムアミド12ml中の（3RS,4RS）－４－（４－ブロモ－フェニル）－ピペリジン－３－オール351mg（1.37mmol）の溶液を、トリエチルアミン139mg（1.37mmol）及びジ－tert－ブチルジカルボネート300mg（1.37mmol）で処理し、混合物を室温で15時間撹拌した。次いで、ジメチルホルムアミドをオイルポンプ真空下で留去し、残渣をエーテルとヘキサンの1:1混合物から結晶化した。tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート318mg（理論値の65%）を、無色の固体として得た。MS:299、301（M－C_4H_8）$^{+}$。母液を、塩化メチレンとメタノールの98:2混合物を溶離液としてシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、更に生成物96mg（理論値の19%）を得た。
（ｄ）実施例22（ｄ）の記載と同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを$PdCl_2$（CH_3CN）$_2$と1,3－ビス（ジフェニルホスフィノ）－プロパンを触媒に用いてトリエチルアミンの存在下、一酸化炭素10bar下で100℃で40時間カルボニル化して、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－メトキシカルボニル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを白色結晶として得た。融点:145.5～146℃、MS:279（M－C_4H_8）$^{+}$。
（ｅ）実施例22（ｉ）の記載と同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－メトキシカルボニル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを２－ブロモメチルナフタレンでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－メトキシカルボニル－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを、無色の油状物として得た。MS:476（M＋H）$^{+}$。
（ｆ）実施例22（ｌ）の記載と同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－メトキシカルボニル－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートからBOC基を開裂した後、メチル（3RS,4RS）－４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）ベンゾエート塩酸塩を、無色の固体として得た。MS:344（M－OCH_3）$^{+}$。
【０２０３】
実施例26
実施例22（ｌ）の記載と同様の方法により、BOC基の開裂により以下の化合物が得られた。
１）－（3RS,4RS）－［３－｛３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］フェニル｝－メタノールを、無色のアモルファス粉末としてtert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－ヒドロキシメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た。MS:454（M＋H）$^{+}$。
２）－（3RS,4RS）－３－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジルベンゾエート塩酸塩を、無色の固体として、tert－ブチル（3RS、4RS）－４－（３－ベンゾイルオキシメチル－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た。MS:452（M＋H）$^{+}$。
【０２０４】
出発物質として用いるBOC誘導体は、以下のようにして得た。
（ａ）実施例22（ａ）～（ｄ）に記載の方法と同様にして、３－ブロモフェニルリチウム及び１－ベンジル－４－ピペリドンから出発して、メチル（3RS,4RS）－３－（１－ベンジル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－４－イル）ベンゾエートを淡黄色の樹脂状物として得た。MS:325（M）$^{+}$。
（ｂ）メチル（3RS,4RS）－３－（１－ベンジル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンゾエートから、実施例２（ｅ）の記載と同様の方法により、接触水素化によってベンジル基を開裂した。メチル（3RS,4RS）－３－（３－ヒドロキシ－ピペリジン－４

－イル）－ベンゾエートを、更に精製及び特性化することなしに、ジ－tert－ブチルジカルボネートにより実施例22（ｇ）と同様にしてtert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（３－メトキシカルボニル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートに変換した。MS:304（Ｍ－OCH_3）$^+$。

（ｃ）実施例22（ｉ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（３－メトキシカルボニル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを１－ベンジルオキシ－３－クロロメチルナフタレンでアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－メトキシカルボニル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、淡黄色のアモルファス粉末として得た。MS:582（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｄ）実施例22（ｅ）記載の方法と同様にして、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－メトキシカルボニル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボンキシレートを水素化ホウ素リチウムで還元して、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－ヒドロキシメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、無色の固体として得た。MS:554（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｅ）実施例22（ｉ）記載の方法と同様にして、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（３－メトキシカルボニル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを２－ブロモメチルナフタレンでアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（３－メトキシカルボニル－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。MS:493（Ｍ＋H_4）$^+$。

（ｆ）実施例22（ｅ）記載の方法と同様にして、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（３－メトキシカルボニル－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシピペリジン－１－カルボキシレートを水素化ホウ素リチウムで還元して、tert－ブチル４－（３－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。MS:448（Ｍ＋NH）$^+$。

ｇ）実施例22（ｋ）記載の方法と同様にして、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（３－ヒドロキシメチルフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートをベンゾイルクロリドでアシル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（３－ベンゾイルオキシメチル－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。MS:569（Ｍ＋NH_4）$^+$。

【０２０５】

実施例27

実施例22（ｌ）の記載と同様にして、BOC基の開裂により以下の化合物を得た。

１）－メチル（3RS,4RS）－３－［３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンゾエートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－メトキシカルボニル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色のアモルファス粉末として得た。MS:482（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

２）－メチル（3RS,4RS）－３－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンゾエートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（３－メトキシカルボニル－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油状物として得た。MS:376（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２０６】

実施例28

実施例22の記載と同様の方法により、粗製のtert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－フルオロメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート57mgからBOC基を開裂することにより、（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－フルオロメ

チル－フェニル）－ピペリジンを、淡黄色樹脂状物として得た。MS:456（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
出発物質として用いるtert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－フルオロメチルフェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートは、以下のようにして調製した。
塩化メチレン1ml中のジエチルアミノ－スルファトリフルオリド（DAST）18mg（0.106mmol）を－65℃まで冷却し、塩化メチレン1ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－ヒドロキシメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボンキシレートの56mg（0.101mmol）の溶液を－60℃から－65℃で３分以内に滴下した。得られた黄色の溶液を室温まで加温して１時間撹拌した。次に、混合物を塩化メチレンと炭酸水素ナトリウム５％溶液とに分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に溶媒を減圧下で留去した。粗製のtert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（３－フルオロメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート57mgを得、これを更に精製及び特徴付けすることなく次の工程に用いた。
【０２０７】
実施例29
（ａ）実施例22（ａ）の記載と同様の方法により、１－ベンジル－４－ピペリドン及び２－［２－（４－ブロモ－フェニル）－エトキシ］－テトラヒドロピランから出発して、（RS）－１－ベンジル－４－［４－［２－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－エチル］－フェニル］－ピペリジン－４－オールを黄色の油状物として得た。MS:396（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｂ）メタノール400ml中の（RS）－１－ベンジル－４－［４－［２－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－エチル］－フェニル］－ピペリジン－４－オール78g（197mmol）を、2N塩酸470mlで処理し、室温で５時間撹拌した。処理のために、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液1500mlに注ぎ入れ、次いで酢酸エチル各回1000mlで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去した。粗生成物の精製のために塩化メチレンとメタノールの95:5混合物を溶離液として用いてシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーに付した。１－ベンジル－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－４－オール51.6g（理論値の84%）を帯黄色固体として得た。MS:312（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｃ）実施例22（ｂ）の記載と同様の方法により、１－ベンジル－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－４－オールから、ｐ－トルエンスルホン酸を用いて脱離反応により、２－［４－（１－ベンジル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン－４－イル）－フェニル］－エタノールを無色の油状物として得た。MS:293（Ｍ）$^+$。
（ｄ）実施例22（ｃ）に記載の方法と同様にして、２－［４－（１－ベンジル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン－４－イル）－フェニル］－エタノールから、ヒドロホウ素化により、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－３－オールを無色の油状物として得た。MS:311（Ｍ）$^+$。
（ｅ）実施例２（ｅ）及び実施例22（ｇ）の記載と同様の方法により、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－３－オールを接触水素化することにより、（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－３－オールを得、これを、更に精製及び特性化することなく、ジ－tert－ブチルジカルボネートによりtert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートへと変換した（無色油状物）。MS:322（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｆ）実施例22（ｈ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、これにトリチル基を導入して、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－トリチルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の泡状物として得た。MS:581（Ｍ＋NH_4）$^+$。

（ｇ）実施例22（ｉ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－トリチルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、２－ブロモメチルナフタレンでアルキル化することによりtert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－トリチルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。MS:721（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｈ）実施例22（ｊ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－トリチルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、トリチル基の開裂により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た。MS:462（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｉ）実施例22（ｋ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを塩化シクロプロパンカルボニルでアシル化して、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－シクロプロピルカルボニルオキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｊ）実施例22（ｌ）に記載の方法と同様にして、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－シクロプロピルカルボニルオキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いてBOC基を開裂することにより、（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　シクロプロパンカルボキシレート　トリフルオロ酢酸塩を白色固体として得た。MS:430（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２０８】

実施例30

実施例23の記載と同様の方法により、BOC基とトリチル基の同時開裂によって以下の化合物を得た。

－（3RS,4RS）－２－｛４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル｝－エタノール塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－トリチルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから白色粉末として得た。MS:362（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２０９】

実施例31

実施例22（ｌ）と同様の方法により、酸によってBOC基を開裂することにより以下の化合物を得た。

１）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　ベンゾエート塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾイルオキシエチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、白色固体として得た。MS:466（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

２）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　３－メトキシ－ベンゾエート塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－｛４－［２－（３－メトキシ－ベンゾイルオキシ）－エチル］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油状物として得た。MS:496（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

３）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　２－メトキシ－ベンゾエート塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－｛４－［２－（２－メトキシ－ベンゾイルオキシ）－エチル］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから

無色固体として得た。MS:496（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
４）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　ベンジルオキシ－アセテート塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシアセトキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の固体として得た。MS:510（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
５）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル］－エチル　（４－メトキシ－フェニル）－アセテート　トリフルオロ酢酸塩を、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－［２－［（４－メトキシ－フェニル）－アセトキシ］－エチル］－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を使用して、無色の固体として得た。MS:510（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
６）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　シクロヘキサンカルボキシレート　トリフルオロ酢酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－シクロヘキシルカルボニルオキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を使用して、無色の固体として得た。MS:472（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
７）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　2,6－ジクロロベンゾエート　トリフルオロアセテートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－｛４－［２－（2,6－ジクロロ－ベンゾイルオキシ）－エチル］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いて無色の固体（sic）として得た。MS:534（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
８）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　2,6－ジメトキシ－ベンゾエート　トリフルオロ酢酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（2,6－ジメトキシ－ベンゾイルオキシ）－エチル］－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いて無色の固体として得た。MS:526（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
９）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　２－アセトキシベンゾエート　トリフルオロ酢酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（２－アセトキシ－ベンゾイルオキシ）－エチル］－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いて無色の固体として得た。MS:524（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
10）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　２－クロロベンゾエート　トリフルオロ酢酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－［４－［２－（２－クロロ－ベンゾイルオキシ）－エチル］－フェニル］－３－ナフタレン－２－イル－メトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いて無色の固体として得た。MS:500（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
11）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　ピリジン－２－イル－カルバメート　塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから無色の泡状物として得た。MS:482（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
12）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　フェニル－カルバメート　塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－フェニルカルバモイル

オキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから無色の固体として得た。MS:598（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
13）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　ピリジン－３－カルボキシレート　塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－ピリジン－３－イルカルボニルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから無色の固体として得た。MS:467（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
14）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　ピリジン－２－カルボキシレートを、２－｛４－［１－tert－ブトキシカルボニル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル｝－エチル　（3RS,4RS）－ピリジン－２－カルボキシレートから、無色の油状物として得た。MS:467（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
15）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　チオフェン－３－カルボキシレート　トリフルオロ酢酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－チオフェン－３－イルカルボニルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いて無色の固体として得た。MS:472（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
16）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　チオフェン－２－イルアセテート　トリフルオロ酢酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－チオフェン－３－イルアセトキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いて無色の固体として得た。MS:486（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
17）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　イミダゾール－カルボキシレート　トリフルオロ酢酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－イミダゾール－２－イルカルボニルオキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いて無色の固体として得た。MS:456（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
18）－（3RS,4RS）－２－［４－［３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル］－エチル　ベンゾエート　塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルキシ－エチル）－フェニル－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから帯黄色の固体として得た。MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２１０】

以下の出発物質を、実施例22（ｋ）の記載と同様の方法によって得た。
（ａ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾイルオキシ－エチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート及びベンゾイルクロリドから、無色の油状物として得た。MS:583（Ｍ＋NH_4）$^+$。
（ｂ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－｛４－［２－（３－メトキシ－ベンゾイルオキシ）－エチル］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート及び塩化３－メトキシベンゾイルから、無色の油状物として得た。MS:593（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｃ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－｛４－［２－（２－メトキシ－ベンゾイルオキシ）－エチル］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－

カルボキシレートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート及び塩化２－メトキシベンゾイルから、無色の油状物として得た。R_f:0.35（SiO_2、ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）。

（ｄ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシアセトキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート及びベンジルオキシアセチルクロリドから、無色の油状物として得た。MS:627（M＋NH_4）$^+$。

（ｅ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－［（４－メトキシ－フェニル）－アセトキシ］－エチル］－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート及び４－メトキシフェニルアセチルクロリドから、無色の油状物として得た。MS:627（M＋NH_4）$^+$。

（ｆ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－シクロヘキシルカルボニルオキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート及びシクロヘキサンカルボニルクロリドから、無色の油状物として得た。MS:572（M＋H）$^+$。

（ｇ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－｛４－［２－（2,6－ジクロロ－ベンゾイルオキシ）－エチル］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート及び2,6－ジクロロベンゾイルクロリドから、無色の油状物として得た。MS:651（M＋NH_4）$^+$。

（ｈ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（2,6－ジメトキシ－ベンゾイルオキシ）－エチル］－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート及び2,6－ジメトキシベンゾイルクロリドから、無色のアモルファスな固体として得た。MS:643（M＋NH_4）$^+$。

【０２１１】

（ｉ）tert－ブチル（3RS,4RS）－［４－［２－（２－アセトキシ－ベンゾイルオキシ）－エチル］－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート及びＯ－アセチルサリチロイルクロリドから、無色の油状物として得た。MS:641（M＋NH_4）$^+$。

（ｊ）tert－ブチル（3RS,4RS）－［４－［２－（２－クロロ－ベンゾイルオキシ）－エチル］－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートと２－クロロベンゾイルクロリドから、無色の油状物として得た。MS:617（M＋NH_4）$^+$。

（ｋ）実施例24（ｍ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートとピリジン－２－カルボニルアジドを反応させて、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の結晶として得た。MS:582（M＋H）$^+$。

（ｌ）実施例24（ｍ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートとフェニルイソシアナートを反応させて、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－フェニルカルバモイルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、無色の油状物として得た。MS:481（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｍ）実施例24（ｇ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートとニコチン酸を縮合することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－ピリジン－３－イルカルボニルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。MS:567（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｎ）実施例24（ｇ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートとピリジン－２－カルボン酸とを、1,1－カルボニルジイミダゾールを縮合剤として用いて縮合させ、２－｛４－［１－tert－ブトキシ－カルボニル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル｝－エチル（3RS,4RS）－ピリジン－２－カルボキシレートを無色の油状物として得た。MS:467（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｏ）実施例24（ｇ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートとチオフェン－３－カルボン酸とを、1,1－カルボニルジイミダゾールを縮合剤として用いて縮合させて、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－チオフェン－３－イルカルボニルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを白色結晶として得た。MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｐ）実施例24（ｇ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートと３－チオフェン酢酸とを、1,1－カルボニルジイミダゾールを縮合剤として縮合させて、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－チオフェン－３－イルアセトキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た。MS:603（Ｍ＋NH_4）$^+$。

（ｑ）実施例24（ｇ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートとイミダゾール－２－カルボン酸とを、1,1－カルボニルジイミダゾールを縮合剤として用いて縮合させて、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－イミダゾール－２－イルカルボニルオキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た。MS:556（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２１２】

実施例22（ｉ）～（ｋ）の記載と同様の方法により、以下の工程を実施した。

（ｒ）tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－トリチルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、１－ベンジルオキシ－３－クロロメチル－ナフタレンでアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－トリチルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。MS:827（Ｍ＋NH_4）$^+$。

（ｓ）tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－トリチルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートからトリチル基を開裂して、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベ

ンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。MS:568（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｔ）tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートをベンゾイルクロリドでアシル化して、（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシ－エチル）－フェニル－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。MS:689（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。

【０２１３】

実施例32

実施例22（ｌ）の記載と同様の方法によりBOC基を酸を用いて開裂して、以下の化合物を得た。

１）－（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－（４－ナフタレン－２－イルメトキシメチル－フェニル）－ピペリジン　塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（ナフタレン－２－イルメトキシ－メチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから無色の固体として得た。MS:488（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

２）－（3RS,4RS）－４－［４－（４－メトキシ－フェノキシメチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジンを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（４－メトキシ－フェノキシ－メチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、黄色泡状物として得た。MS:454（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

３）－（3RS,4RS）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン　トリフルオロ酢酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いて無色の油状物として得た。MS:468（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

４）－（3RS,4RS）－４－［４－（２－メトキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－メトキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから無色の固体として得た。MS:376（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２１４】

出発物質として使用するBOC誘導体は以下のようにして調製した。

（ａ）実施例22（ｉ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－メチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、２－ブロモメチル－ナフタレンによりアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（ナフタレン－２－イルメトキシ－メチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色油状物、R_f:0.31（SiO_2、ヘキサン：酢酸エチル＝2:1として得た。

（ｂ）テトラヒドロフラン10ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート200mg（0.45mmol）の溶液を、トリフェニルホスフィン143mg（0.58mmol）、ジエチルアゾジカルボキシレート94mg（0.58mmol）及びヒドロキノンモノメチルエーテル166mg（1.35mmol）で順次処理し、反応混合物を室温で15時間撹拌した。処理のため、反応混合物を塩化メチレン20mlで希釈し、飽和炭酸ナトリウム溶液20mlで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去した。精製のために、粗生成物を、塩化メチレンを溶離液として用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。無色の油状物245mgが得られ、これは、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（４－メトキシ－フェノキシ

メチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートに加えてtert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを含んでいた。R_f:0.08（塩化メチレン）。

実施例22（ｉ）～（ｊ）の記載と同様の方法で、以下の工程を実施した。

（ｃ）tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－トリチルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを２－ブロモメチル－１－メトキシ－ナフタレンでアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－トリチルオキシエチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得、これからトリチル基を開裂した後に、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得、フェノールとの反応の後、（ｂ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。R_f:0.34（SiO_2、ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）。

（ｄ）実施例22（ｉ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートをヨウ化メチルでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－メトキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを、無色の油状物として得た。MS:493（Ｍ＋NH_4）$^+$。

【０２１５】

実施例33

実施例22（ｌ）の記載と同様の方法により、BOC基を酸により開裂して、以下の化合物を得た。

１）－（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－フェニル－スルファニル－エチル）－フェニル］－ピペリジン塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－フェニルスルファニル－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、白色結晶として得た。MS:454（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

２）（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－［（RS）－及び［（SR）－２－フェニルスルフィニル－エチル］－フェニル－ピペリジンの混合物を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－［（RS）－及び［（SR）－２－フェニルスルフィニル－エチル］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物から、無色のアモルファスな固体として得た。MS:470（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

３）（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－フェニルスルホニル－エチル）－フェニル］－ピペリジン　塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－フェニルスルホニル－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、白色結晶として得た。MS:486（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

４）－（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾチアゾール－２－イルスルファニル－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジンを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾチアゾール－２－イルスルファニル－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の泡状物として得た。MS:511（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

５）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジルスルファニル］－ベンゾチアゾールを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（ベンゾチアゾール－２－イル－スルファニルメチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、黄色泡状物とし

て得た。MS:497（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
６）（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（１－フェニル－1H－テトラゾール－５－イルスルファニルメチル）－フェニル］－ピペリジン塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（１－フェニル－1H－テトラゾール－５－イルスルファニルメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油状物として得た。MS:508（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
７）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジンを、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、帯黄色の泡状物として得た。MS:438（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２１６】
出発物質として用いるBOC誘導体は、以下のようにして調製した。
（ａ）ピリジン1ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート200mg（0.43mmol）、トリブチルホスフィン263mg（1.29mmol）及びジフェニルスルフィド284mg（1.29mmol）の混合物を、室温で18時間撹拌した。次いでこの反応混合物を減圧下で溶媒留去し、残渣を更に処理せずに直接塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イル－メトキシ－４－［４－（２－フェニルスルファニル－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として定量的収率で得た。MS:554（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｂ）テトラブチルアンモニウムオゾン216mg（0.23mmol）を室温で、塩化メチレン10ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－フェニルスルファニル－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレート128mg（0.23mmol）中に非常にゆっくりと滴下した。６時間後、反応溶液を減圧下で溶媒留去し、粗生成物を、すでに形成されているスルホンを分離するために、ヘキサンと酢酸エチルの2:1混合物を溶離液として用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－［（RS）－及び［（SR）－２－フェニルスルフィニル－エチル］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物を、無色の油状物として100mg（理論値の76％）得、これは徐々に析出した。MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｃ）（ｂ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－フェニルスルファニル－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、テトラブチルアンモニウムオキソンの過剰量を用いて、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－フェニルスルホニル－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、無色の泡状物として得た。MS:603（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。
（ｄ）（ａ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートをビス－（ベンゾチアゾール－２－イル）ジスルフィドと反応させることにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾチアゾール－２－イルスルファニル－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを帯黄色固体として得た。MS:611（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｅ）（ａ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを（ベンゾチアゾール－２－イル）ジスルフィドと反応させることにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（ベンゾチアゾール－２－イルスルファニルメチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを帯黄色泡状物として得た。MS:597（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｆ）（ａ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カ

ルボキシレートをビス－（１－フェニル－1H－テトラゾール－５－イル）ジスルフィドと反応させることにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（１－フェニル－1H－テトラゾール－５－イルスルファニルメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の泡状物として得た。MS:630（Ｍ＋Na）$^+$。

（ｇ）実施例32（ｂ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。MS:555（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２１７】

実施例34

（ａ）テトラヒドロフラン10ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート100mg（0.22mmol）に、トリエチルアミン68mg（0.66mmol）を加え、次いで塩化メタンスルホニル25mg（0.26mmol）を０℃で滴下した。反応溶液を室温で90分撹拌し、その後に２－メルカプトピリミジン38mg（0.33mmol）を加えて、混合物を室温で更に18時間撹拌した。処理のために、反応混合物を減圧下で溶媒留去し、残渣を塩化メチレン20mlに取り、次いで水10mlで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去した。精製のために、粗生成物を、ヘキサンと酢酸エチル5:1の混合物を溶離液として用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（ピリミジン－２－イルスルファニルメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレート100mg（理論値の82%）を、帯黄色の油状物として得た。MS:542（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）実施例22（ｌ）の記載と同様の方法により、BOC基の開裂によって（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジルスルファニル］－ピリミジンを黄色の泡状物として得た。MS:442（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２１８】

実施例35

実施例22（ｌ）の記載と同様の方法により、BOC基の開裂により以下の化合物を得た。

１）－（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンジルスルファニル］－６－ニトロ－ベンゾチアゾール塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（６－ニトロ－ベンゾチアゾール－２－イル－スルファニルメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、帯黄色の泡状物として得た。MS:542（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

２）－（3RS,4RS）－３－｛４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル｝－プロピオニトリル　トリフルオロ酢酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－シアノ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートから、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いて白色粉末として得た。MS:371（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

出発物質として用いるBOC誘導体は、以下のようにして得た。

（ａ）実施例34（ａ）の記載と同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを６－ニトロ－２－メルカプトベンゾチアゾールと反応させて、その場で調製されるメシレートを経て、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（６－ニトロ－ベンゾチアゾール－２－イルスルファニルメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを黄色固体として得た。MS:642（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）実施例34（ａ）の記載と同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジ

ン－１－カルボキシレートをジメチルホルムアミド中でシアン化カリウムと反応させることにより、対応のメシレートを経て、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－シアノ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを、白色粉末として得た。MS:471（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２１９】

実施例36

（ａ）水100mlと氷酢酸100mlの混合物に溶解した粉末過マンガン酸カリウム6.95g（44mmol）、及びヨウ化テトラブチルアンモニウム0.73g（2mmol）を、ベンゼン500ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート5.0g（10.83mmol）の溶液に加えた。反応混合物を48時間強く撹拌した。処理のために、相分離を行った。有機相を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液100mlで洗浄した。水相を、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を加えて脱色し、次いで酢酸エチル各回100ml及び塩化メチレン100mlで２回抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去した。精製のために、塩化メチレン、メタノール及びアンモニアの90:10:0.1混合物でカラムを予め調製した後に塩化メチレンとメタノール9:1混合物を溶離液として用いて、粗材料をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。（3RS,4RS）－［４－（１－tert－ブトキシ－カルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－酢酸2.6g（理論値の50%）を無色のアモルファスな固体として得た。MS:476（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）ジメチルホルムアミド5ml中の（3RS,4RS）－［４－（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－酢酸150mg（0.32mmol）及び２－アミノ－１－フェニル－エタノン55mg（0.32mmol）を、トリエチルアミン44.6μｌ（0.32mmol）及びＯ－（1,2－ジヒドロ－２－オキソ－１－ピリジル）－N,N,N',N'－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TPTU）96mg（0.32mmol）で順次処理し、混合物を室温で18時間撹拌した。処理のため、反応物をオイルポンプ真空で蒸留し、残渣を塩化メチレン20ml中に取り、水5mlで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸留した。精製のため、粗材料を塩化メチレンとメタノールの95:5混合物を溶離液として用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－４－｛４－［（２－オキソ－２－フェニル－エチルカルバモイル）－メチル］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートを120mg（理論値の64%）を、無色の油状物として得た。MS:615（Ｍ＋Na）$^+$。

（ｃ）実施例22（ｌ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［２－オキソ－２－フェニル－エチルカルバモイル）－メチル］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートから出発してBOC基を塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いて開裂して、（3RS,4RS）－２－｛４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル｝－Ｎ－（２－オキソ－２－フェニル－エチル）－アセトアミド　トリフルオロ酢酸塩を白色粉末として得た。MS:493（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２２０】

実施例37

実施例36（ｂ）～（ｃ）の記載と同様の方法により以下の化合物を得た。

１）－（3RS,4RS）－［４－（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－酢酸及び３－アミノ－１－フェニル－プロパン－１－オンから［H.Zinner and G.Brossmann,J.Prakt.Chem.5,91（1958）］、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［（３－オキソ－３－フェニル－プロピルカルバモイル）－メチル］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た。MS:607（Ｍ＋Ｈ）$^+$、15154B66。これを、BOC基の開裂を行って（3RS,4RS）－２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル］－Ｎ－（３－オキソ－３－フェニル－プロピル）－アセトア

ミド　トリフルオロ酢酸塩を得たMS:507（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
２）－（3RS,4RS）－［４－（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－酢酸及び２－ヒドロキシ－１－フェニル－エタノンから、1,1－カルボニルジイミダゾールを縮合剤として用いて、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－オキソ－２－フェニル－エトキシ－カルボニルメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得、これを、BOC基の開裂により、２－オキソ－２－フェニル－エチル（3RS,4RS）－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル］－アセテート　トリフルオロ酢酸塩を白色粉末として得た。MS:494（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
３）－（3RS,4RS）－［４－（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－酢酸及びフェノールから、1,1－カルボニルジイミダゾールを縮合剤として用いて、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フェノキシカルボニルメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得、これをBOC基の開裂によりフェニル（3RS,4RS）－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－アセテート　トリフルオロ酢酸塩を白色結晶として得た。MS:452（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２２１】

実施例38

（ａ）ジメチルホルムアミド5ml中の（3RS,4RS）－［４－（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－酢酸100mg（0.21mmol）の溶液を、1,1－カルボニルジイミダゾール50mg（0.31mmol）で処理し、混合物を50℃で１時間撹拌した。次いで、この混合物を室温まで冷却し、ジメチルホルムアミド2ml中のベンズアミドオキシム45mg（0.33mmol）の溶液を加えこの混合物を50℃で１時間撹拌した。処理のために、この混合物を室温に冷却し、オイルポンプ真空でジメチルホルムアミドを留去した。残渣を、塩化メチレン、メタノール及びアンモニアの98:2:0.1混合物を溶離液として用いて、シリカゲルのクロマトグラフィーに付した。ベンズアミドオキシムエステル90mg（理論値の72%）を、無色の泡状物として得た。MS:594（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。R_f:0.68（SiO_2、塩化メチレン：メタノール：アンモニア＝95:5:0.1）。
（ｂ）ジメチルホルムアミド10ml中のこのベンズアミドオキシムエステル90mg（0.15mmol）の溶液を、130℃で18時間加熱した。処理のため、この混合物を減圧下で溶媒留去し、残渣を、ヘキサンと酢酸エチルの4:1混合物を溶離液として用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。。tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－［1,2,4］－オキサジアゾール－５－イルメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレート63mg（理論値の72%）を無色の油状物として得た。MS:592（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。
（ｃ）実施例22（ｌ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから出発して、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いてBOC基を開裂して、（3RS,4RS）－３－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメチル）－フェニル］－ピペリジン　トリフルオロ酢酸塩を白色粉末として得た。MS:476（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２２２】

実施例39

（ａ）塩化メチレン5ml中の（3RS,4RS）－［４－（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－酢酸100mg（0.21mmol）の溶液を、室温でエーテル性ジアゾメタン溶液1mlで処理し、更に２時間撹拌した。反応溶液を減圧下で蒸留し、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－メトキシカルボニルメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートをR_f:0.5（ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）で定量的収率で得、これを更に精

製及び特徴付けすることなしに次の工程に用いた。
（ｂ）ヒドラジン水和物0.5ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－メトキシカルボニルメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート102mg（0.21mmol）の溶液を、120℃に18時間加熱した。処理のため、反応混合物を室温まで冷却し、氷水3mlで処理し、塩化メチレン各回5mlで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸留した。tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドラジノカルボニルメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート63mg（理論値の63%）を無色の泡状物として得た。R_f:0.22（SiO_2、塩化メチレン：メタノール：アンモニア＝95:5:0.1）。
（ｃ）エタノール5ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドラジノカルボニルメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート60mg（0.12mmol）及びトリエチルオルトベンゾエート27.7μｌ（0.12mmol）の混合物を、還流下で18時間沸騰させた。冷却の後、この混合物を減圧下で溶媒留去し残渣をヘキサンと酢酸エチルの2:1混合物を溶離液として用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（５－フェニル－［1,3,4］－オキサジアゾール－２－イルメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレート30mg（理論値の44%）を、無色の泡状物として得た。MS:575（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｄ）実施例22（ｌ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（５－フェニル－［1,3,4］－オキサジアゾール－２－イルメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから出発して、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いてBOC基を開裂して、（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（５－フェニル－［1,3,4］－オキサジアゾール－２－イルメチル）－フェニル］－ピペリジン　トリフルオロ酢酸塩を白色粉末として得た。MS:476（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０２２３】
実施例40
（ａ）塩化フェニルマグネシウム70mg（0.51mmol）を、シリンジを用いて、トルエン10ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－シアノ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例35）80mg（0.17mmol）に加えた。反応混合物を還流下で３時間沸騰させ、その後室温まで冷却し、1N塩酸4mlで加水分解した。この混合物を次いで80℃で１時間撹拌し、次いで室温に冷却して酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去した。残渣を塩化メチレン、メタノール及びアンモニアの90:10:0.1混合物を溶離液として用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。得られた（3RS,4RS）－３－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－１－フェニル－プロパン－１－オンと（3RS,4RS）－３－｛４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル｝－フェニル｝－プロピオン酸の混合物を、実施例１（ｆ）の記載と同様の方法により対応のBOC誘導体へと転換し、次いでヘキサンと酢酸エチルの2:1混合物を溶離液として用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－オキソ－３－フェニル－プロピル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレート13mg（理論値の14%）を無色の泡状物として得た。R_f:0.38（ヘキサン：＝2:1）。
（ｂ）実施例22（ｌ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－オキソ－３－フェニル－プロピル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから出発して、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いてBOC基を開裂して、（3RS,4RS）－３－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－１－フェニル－プロパン－１－オン　トリフルオロ酢酸塩を白色粉末として得た。MS:450（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０２２４】

実施例41
（ａ）メタノール2ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－（３－メトキシカルボニル－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート［実施例26（ｅ）］60mg（0.13mmol）及び1N水酸化ナトリウム溶液0.26ml（0.26mmol）の溶液を、30℃で18時間撹拌した。処理のため、反応混合物を1N塩酸で中和し、塩化メチレン各回10mlで２回抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去した。残渣をヘキサンとジエチルエーテルの混合物から結晶化した。（3RS,4RS）－３－（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）安息香酸45mg（理論値の75%）を無色の結晶として得た。MS:462（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｂ）実施例36（ｂ）の記載と同様の方法により、（3RS,4RS）－３－（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）安息香酸とベンジルアミンを1,1－カルボニルジイミダゾールを縮合剤として用いて縮合させて、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（３－ベンジル－カルバモイル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。MS:551（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｃ）実施例22（ｌ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（３－ベンジルカルバモイル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートのBOC基を開裂することにより、（3RS,4RS）－Ｎ－ベンジル－３－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－ベンズアミド塩酸塩を白色粉末として得た。MS:451（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０２２５】
実施例42
実施例11（ｌ）の記載と同様の方法により、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸を用いてBOC基を開裂して下記の化合物を得た。
１）－（3RS,4RS）－Ｎ－ベンジル－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンズアミドを、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ベンジルカルバモイル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから白色粉末として得た。MS:453（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
２）－（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－Ｎ－（３－オキソ－３－フェニル－プロピル）－ベンズアミド　トリフルオロ酢酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－オキソ－３－フェニル－プロピル－カルバモイル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、白色粉末として得た。MS:493（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
３）－（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－Ｎ－（２－オキソ－２－フェニル－エチル）－ベンズアミド　トリフルオロ酢酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－オキソ－２－フェニル－エチル－カルバモイル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキサミドから、白色粉末として得た。MS:479（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
出発物質として用いるBOC誘導体は、以下のようにして得た。
（ａ）実施例41（ｂ）の記載と同様な方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－メトキシカルボニル－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートをアルカリけん化することにより、（3RS,4RS）－４－（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）安息香酸を、無色の固体として得た。MS:461（Ｍ）$^+$。
（ｂ）実施例36（ｂ）の記載と同様の方法により、（3RS,4RS）－４－（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）安息香酸をベンジルアミンと縮合することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ベンジルカルバモイル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の泡状物として得た。MS:551（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｃ）実施例36（ｂ）の記載と同様の方法により、（3RS,4RS）－４－（１－tert－ブト

キシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－安息香酸を３－アミノ－１－フェニル－プロパン－１－オンと縮合することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－オキソ－３－フェニル－プロピルカルバモイル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の泡状物として得た。MS:593（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｄ）実施例36（ｂ）の記載と同様の方法により、（3RS,4RS）－４－（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）安息香酸を２－アミノ－１－フェニル－エタノンと縮合することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－オキソ－２－フェニル－エチルカルバモイル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、無色の泡状物として得た。MS:579（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２２６】

実施例43

（ａ）メタノール100ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－メトキシカルボニル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート1.0グラム（3mmol）を、酸化アルミニウム担持ロジウム（５％）100mgで処理し、水素圧10bar下で50℃で５時間水素化した。その後反応混合物をDicalit30gで濾過し、濾過助剤をメタノール200mlですすぎ、得られた溶液を減圧下で蒸留した。tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（トランス－及び（シス－４－メトキシカルボニル－シクロヘキシル）－ピペリジン－４－カルボキシレートの2:1又は1:2の混合物を定量的収率で無色の固体として得た。MS:342（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

実施例22（ｅ）及び（ｈ）～（ｌ）の記載と同様の方法により以下の工程を実施した。

（ｂ）tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（トランス－及び－（シス－４－メトキシカルボニル－シクロヘキシル）－ピペリジン－４－カルボキシレートの2:1又は1:2混合物から、水素化ホウ素リチウムを用いる還元により、tert－ブチル（3RS,4RS）－シス－及び－トランス－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシメチル－シクロヘキシル）－ピペリジン－１－カルボキシレートの2:1又は1:2混合物を無色の泡状物として得た。MS:314（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｃ）tert－ブチル（3RS,4RS）－シス－及び－トランス－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシメチル－シクロヘキシル）－ピペリジン－１－カルボキシレートの2:1又は1:2混合物から、トリチル基を導入することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－シス－及び－トランス－３－ヒドロキシ－４－（４－トリチルオキシメチル－シクロヘキシル）－ピペリジン－１－カルボキシレートの2:1又は1:2混合物を無色の泡状物として得た。MS:573（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｄ）tert－ブチル（3RS,4RS）－シス－及び－トランス－３－ヒドロキシ－４－（４－トリチルオキシメチル－シクロヘキシル）－ピペリジン－１－カルボキシレートの2:1又は1:2混合物を、２－ブロモメチルナフタレンでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－シス－及び－トランス－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－（４－トリチルオキシメチル－シクロヘキシル）－ピペリジン－１－カルボキシレートの2:1又は1:2混合物を無色の泡状物として得た。MS:713（Ｍ＋NH_4）$^+$。

（ｅ）tert－ブチル（3RS,4RS）－シス－及び－トランス－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－（４－トリチルオキシメチル－シクロヘキシル）－ピペリジン－１－カルボキシレートの2:1又は1:2混合物から、メタノール中で塩化水素を用いてトリチル基を開裂して、tert－ブチル（3RS,4RS）－シス－及び－トランス－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－（４－ヒドロキシメチル－シクロヘキシル）－ピペリジン－１－カルボキシレートの2:1又は1:2混合物を無色の泡状物として得た。MS:453（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｆ）tert－ブチル（3RS,4RS）－シス－及び－トランス－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－（４－ヒドロキシメチル－シクロヘキシル）－ピペリジン－１－カルボキシレートの2:1又は1:2混合物を、ベンゾイルクロリドでアシル化して、tert－ブチル（3RS,4RS）－シス－及び－トランス－４－（４－ベンゾイルオキシメチル－シクロヘキシル）

－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートの2:1又は1:2混合物を、無色の油状物ととして得た。MS:558（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｇ）tert－ブチル（3RS,4RS）－シス－及び－トランス－４－（４－ベンゾイルオキシメチル－シクロヘキシル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートの2:1又は1:2混合物から、メタノール中で塩化水素を用いてBOC基を開裂して、（3RS,4RS）－シス－及び－トランス－４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－シクロヘキシルメチルベンゾエートの2:1又は1:2混合物を、無色の泡状物として得た。MS:458（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０２２７】
実施例44
実施例22（ａ）～（ｃ）の記載と同様の方法により、以下の工程を実施した：
（ａ）１－ベンジル－４－（４－メトキシ－フェニル）－ピペリジン－４－オールを、１－ベンジル－４－ピペリドンと４－ヨードアニソールから無色の固体として得た。MS:298（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｂ）１－ベンジル－４－（４－メトキシ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを、１－ベンジル－４－（４－メトキシ－フェニル）－ピペリジン－４－オールから脱離反応により淡黄褐色固体として得た。MS:280（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｃ）１－ベンジル－４－（４－メトキシ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンをヒドロホウ素化して、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－メトキシ－フェニル）－ピペリジン－４－オールを、無色の結晶として得た。MS:297（Ｍ）$^{+}$。
（ｄ）塩化メチレン中約1Mの三臭化ホウ素49.6ml（49.6mmol、２当量）の溶液を、塩化メチレン248ml中の（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－メトキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オール7.38g（24.82mmol）の溶液に滴下した。
この懸濁液を、室温で３時間撹拌した。次いで反応混合物を氷／水混合物750ml中に注ぎ入れ、2N水酸化ナトリウム溶液でpH8まで調整し、塩化メチレン各回500mlで３回抽出した。有機相を少量の水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸留して高真空で乾燥した。これにより、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オール6.42gを、白色泡状物の形態で得た。MS:283（Ｍ）$^{+}$。
（ｅ）エチルメチルケトン75ml中の（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オール3.0g（10.6mmol）の溶液を、２－（２－ヨード－エトキシ）－テトラヒドロ－ピラン10.84g（42.4mmol、4.8当量）及び炭酸カリウム5.25g（53mmol、５当量）で順次処理した。この混合物を95℃で25時間撹拌した。次いで、これを数ミリリットルまで濃縮し、氷／水混合物200ml中に注ぎ入れ、各回塩化メチレン300ミリリットルで３回抽出した。合わせた有機相を少量の水で１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸留し、高圧下で乾燥した。このようにして得た粗生成物（11.81g）を、シリカゲル上で塩化メチレンとメタノールの99:1混合物を用いて分離し、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－３－オールの混合物3.2g（理論値の73%）を、無色の油状物として得た。R_f:0.55（SiO_2、塩化メチレン：メタノール＝9:1）。
（ｆ）実施例22（ｉ）の記載と同様の方法により、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－３－オールの混合物を、２－ブロモメチルナフタレンでアルキル化することにより、（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジンの混合物を、無色の油状物として得た。R_f:0.46（SiO_2、塩化メチレン＝1:1）。
（ｇ）実施例25（ａ）の記載と同様の方法により、クロロギ酸2,2,2－トリクロロエチルと炭酸カリウムを用いてベンジル基を開裂することにより、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－［（RS）－及

び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリオジン－１－カルボキシレートの混合物を無色の油状物として得た。MS:653.3、655（M＋H）$^+$。
（ｈ）メタノール10ml中の2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレート500mg（0.785mmol）の溶液を、水1mlとｐ－トルエンスルホン酸一水和物1.120g（5.888mmol）で処理した。この懸濁液を室温で1.5時間撹拌し、次いで減圧下で半量まで濃縮し、塩化メチレンにより水に対して４回抽出した。有機相をそれぞれ飽和炭酸水素ナトリウム溶液で１回及び飽和塩化ナトリウム溶液で１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去して、高真空で乾燥した。粗生成物（465mg）をシリカゲル上で塩化メチレンとメタノールの9:1混合物を溶離液として用いて分離した。これにより、2,2,2－トリクロロエチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート344mg（理論値の79％）を、無色のアモルファスな粉末として得た。MS:569.3、571（M＋NH_4）$^+$。
（ｉ）実施例24（ｍ）の記載と同様の方法により、2,2,2－トリクロロエチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート及びピリジン－２－カルボニルアジドから、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、無色の油状物として得た。MS:672.2、674（M＋H）$^+$。
（ｊ）実施例25（ｂ）の記載と同様の方法により、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、氷酢酸中の亜鉛で処理することにより、（3RS,4RS）－２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　ピリジン－２－イル－カルバメートを、無色の固体として得た。MS:498（M＋H）$^+$。
【０２２８】
実施例45
実施例25（ｂ）の記載と同様の方法により、以下の化合物を得た。
１）－（3RS,4RS）－２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　カルバメートを、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－カルバモイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油状物として得た。MS:421（M＋H）$^+$。
２）－（3RS,4RS）－２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　モルホリン－４－カルボキシレートを、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油状物として得た。MS:491（M＋H）$^+$。
３）－（3RS,4RS）－４－（４－メトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－（４－メトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、無色の油状物として得た。MS:348（M＋H）$^+$。
４）－（3RS,4RS）－２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エタノールを、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物からTHP基を同時開裂して、無色のアモルファスな固体として得

た。MS:378（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
出発物質として用いられる誘導体は、以下のようにして得た。
（ａ）実施例24（ｍ）の記載と同様の方法により、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとイソシアン酸ナトリウムから、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－カルバモイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、無色の油状物ととして得た。R_f:0.28（SiO_2、塩化メチレン：アセトン＝1:1）。
（ｂ）トルエン20ml中の2,2,2－トリクロロエチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート250mg（0.56mmol）の溶液を、モルホリン－４－カルボニルクロリド250ml（2.8mmol、5.0当量）、４－ジメチルアミノピリジン375mg（3.08mmol、5.5当量）及びジブチルスズジアセテート20μｌ（0.075mmol、0.13当量）で順次処理した。この混合物を還流下で64時間沸騰させた。反応の間に、更にモルホリン－４－カルボニルクロリド125ml（1.40mmol、5.0当量）及び４－ジメチルアミノピリジン188mg（1.56mmol、2.3当量）を加えて混合物を還流下で更に24時間沸騰させた。反応混合物を、室温まで冷却し、氷／水混合物100ml中に注ぎ入れ、５分間撹拌し、塩化メチレンで３回抽出した。有機相を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で各１回ずつ洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸留して高真空で乾燥した。粗生成物（546mg）を、ヘキサンとアセトンの9:1混合物を溶離液として用いてシリカゲル上で分離した。2,2,2－トリクロロ－エチル－（3RS,4RS）－４－［４－［２－モルホリン－４－イルカルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート42mg（理論値の14%）を無色の油状物として得た。MS:665.3、667（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｃ）実施例12（ｂ）の記載と同様の方法により、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－メトキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オール［実施例44（ｃ）］を２－ブロモメチルナフタレンでアルキル化することにより、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－メトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを淡黄褐色の固体として得た。MS:437（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。次いでクロロギ酸2,2,2－トリクロロエチルとの反応により、2,2,2－トリクロロエチル（3RS,4RS）－４－（４－メトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを帯黄色油状物として得た。MS:539、541（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。
【０２２９】
実施例46
（ａ）実施例２（ｅ）の記載と同様の方法により、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オール［実施例44（ｄ）］からベンジル基を水素化分解的に開裂することにより、（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オールを無色の固体として得た。MS:194（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｂ）実施例22（ｇ）の記載と同様の方法により、（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オールから、BOC基の導入により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の泡状物として得た。MS:237（Ｍ－C_4H_8）$^{+}$。
（ｃ）メチルエチルケトン50ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート4.5g（15.3mmol）、２－（３－クロロプロピル）－２－フェニル－［1,3］ジオキサン［J.Med.Chem.34,12（1991）］20.8g（91.8mmol、6.0当量）、炭酸カリウム14.6g（105.5mmol、6.9当量）及びヨウ化カリウム2.0g（0.012mmol、0.078当量）の混合物を、密封した耐圧容器中で、浴温100℃で60時間撹拌した。反応混合物を氷／水混合物中に注ぎ入れ、酢酸エチルで３回抽出した。有機相を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で１回ずつ洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して高真空で乾燥した。ヘキサンと酢酸エチルの混合物を溶離液とし、4:1から1:1の溶離勾配によりシリカゲル上で黄色油状物（25.72g）を分離した。これによ

り、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－フェニル－［1,3］ジオキソラン－２－イル）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを白色結晶として得た。MS:484（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｄ）実施例22（ｉ）の記載と同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－フェニル－［1,3］ジオキソラン－２－イル）－プロポキシ］－フェニル－ピペリジン－１－カルボキシレートを、２－ブロモメチルナフタレンでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－フェニル－［1,3］ジオキソラン－２－イル）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを白色結晶として得た。MS:624（Ｍ＋Ｈ）$^+$）。
（ｅ）テトラヒドロフラン3ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－［（２－フェニル－［1,3］ジオキソラン－２－イル）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレート193mg（0.31mmol）の溶液及び2N塩酸3mlを室温で12時間、次いで50℃で24時間撹拌した。次いで、反応混合物を水と飽和炭酸水素ナトリウム溶液の1:1混合物中に注加し、酢酸エチルで３回抽出した。有機相を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で１回ずつ洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して高真空で乾燥した。塩化メチレンとメタノールの9:1混合物を用いてシリカゲル上で無色の油状物（165mg）を分離した（５容量％濃度のNH_4OHに対して抽出）。これにより、（3RS,4RS）－４－「４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－１－フェニル－ブタン－１－オン127.4mgを無色の油状物として得た。MS:502（Ｍ＋Na）$^+$。
【０２３０】
実施例47
以下の化合物は、実施例46（ｄ）－（ｅ）及び３（ｃ）－（ｅ）にそれぞれ記載されたのと同様の方法で得た：
１）－tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－フェニル－［1,3］ジオキソラン－２－イル）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、５－ブロモメチル－ベンゾ［ｂ］チオフェンによるアルキル化により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル－メトキシ）－４－｛４－［３－（２－フェニル－［1,3］ジオキソラン－２－イル）－プロポキシ］－フェニル｝ピペリジン－１－カルボキシレートを、MS:630（Ｍ＋Ｈ）$^+$、淡黄色の樹脂状物として得た。続くBOC及びアセタール基の開裂は、（3RS,4RS）－４－［４－［３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－１－フェニル－ブタン－１－オンを無色の樹脂状物として生じた;MS:486（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
２）－tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－フェニル－［1,3］ジオキソラン－２－イル）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、５－（クロロメチル）インダンによるアルキル化により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（インダン－５－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（２－フェニル－［1,3］ジオキソラン－２－イル）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートを、MS:614（Ｍ＋Ｈ）$^+$、淡黄色の樹脂状物として得た。続くBOC及びアセチル基の開裂は、（3RS,4RS）－４－［４－［３－インダン－５－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－１－フェニル－ブタン－１－オンを無色の樹脂状物として生じた;MS:470（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
３）－tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－フェニル－［1,3］ジオキソラン－２－イル）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、３－クロロメチル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシ－メチル）－ナフタレンによるアルキル化により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－フェニル－［1,3］ジオキソラン－２－イル）－プロポキシ］－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、MS:770（Ｍ＋Ｈ）$^+$、無色の樹脂状物とし

て得た。続くBOC基及び２つのアセタール基の開裂は、（3RS,4RS）－４－［４－［３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－１－フェニル－ブタン－１－オンを無色の樹脂状物として生じた;R_f:0.17（SiO_2、塩化メチレン：メタノール＝9:1、５％アンモニアに対して抽出）。

４）－tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、実施例46（ｃ）と同様に１－ブロモ－４－（２－ブロモエチル）－ベンゼンによるアルキル化により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを、無色の樹脂状物として得た。２－ブロモメチル－ナフタレンによる更なるアルキル化は、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを与え、それからBOC基の開裂により、（3RS,4RS）－４－［４－［２－（４－ブロモ－フェノキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを無色の樹脂状物として得た;MS:532、534（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

５）－tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、実施例44（ｅ）と同様に２－ブロモ－メチル－５－フェニル［1,3,4］オキサジアゾールによるアルキル化により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（５－フェニル－［1,3,4］オキサジアゾール－２－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、帯黄色のアモルファスの固体として得た。２－ブロモメチルナフタレンによる更なるアルキル化は、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（５－フェニル－［1,3,4］オキサジアゾール－２－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを与え、それからBOC基の開裂により、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（５－フェニル－［1,3,4］オキサジアゾール－２－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジンを無色の固体として得た;MS:492（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

６）－（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、実施例46（ｃ）と同様にβ－ブロモフェネトールによるアルキル化により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－フェノキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:414（Ｍ＋Ｈ）$^+$。２－ブロモメチルナフタレンによる更なるアルキル化は、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを与え、MS:554（Ｍ＋Ｈ）$^+$、それからBOC基の開裂により、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジンを得た;MS:454（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

７）－tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－フェノキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、２－クロロメチル－Ｏ－SEMによるアルキル化により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－フェノキシ－エトキシ）－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:700（Ｍ＋Ｈ）$^+$。続くBOC及びアセタール基の開裂は、（3RS,4RS）－３－｛４－［４－（２－フェノキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル｝－ナフタレン－１－オールを生じた;MS:470（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２３１】

実施例48

0.35mlの水中18.7mg（0.494mmol、6.7当量）の水素化ホウ素ナトリウムの溶液を、シリンジを用いて、1.5mlのジオキサン中44mg（0.074mmol）の（3RS,4RS）－４－［４－［３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノ

キシ］－１－フェニル－ブタン－１－オンの溶液に添加した。この混合物を室温で1.5時間撹拌した。続いて、反応溶液を同容量の氷水で処理し、そしてこの混合物を2Nの塩酸によりpHを１にした。室温で５－10分間撹拌した後、この混合物を濃アンモニアでpH9に調節し、この水溶液をそれぞれ容量が同量の塩化メチレンで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下45℃で濃縮して高真空中で乾燥した。帯褐色の固体（40.1mg）を、溶離液として塩化メチレンとメタノールの9:1の混合物（５容量％濃NH_3水溶液に対して抽出）を用いてシリカゲルで分離した。これにより、13mg（理論値の35％）の（3RS,4RS）－３－［４－［４－（４－ヒドロキシ－４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－４－イルオキシメチル］－ナフタレン－１－オール（ブタノール部分の立体配置は不明）を無色の油状物として生じた;MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２３２】

実施例49

以下のアルコールは、実施例48に記載したのと同様の方法でケトンの還元により得た：

１）－（RS）－及び（SR）－４－［４－［（3RS,4RS）－３－（インダン－５－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－１－フェニル－ブタン－１－オールの2:1又は1:2の混合物を、無色の樹脂状物、MS:472（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、（3RS,4RS）－４－［４－［３－インダン－５－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－１－フェニル－ブタン－１－オンから得た；

２）－（RS）－及び（SR）－４－［４－［（3RS,4RS）－３－（ベンゾ－［ｂ］チオフェン－５－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－１－フェニル－ブタン－１－オールの混合物を、無色の樹脂状物、MS:488（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、（3RS,4RS）－４－［４－［３－（ベンゾ－［ｂ］チオフェン－５－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－１－フェニル－ブタン－１－オンから得た；

３）－４－［４－［（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－１－フェニル－ブタン－１－オール（ブタノール部分の立体配置は不明）を、無色の樹脂状物、MS:482（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－１－フェニル－ブタン－１－オンから得た。

【０２３３】

実施例50

（ａ）実施例22（ｇ）に記載したのと同様の方法で、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－１－フェニル－ブタン－１－オンからBOC基を誘導することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－４－［４－（４－オキソ－４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:580（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）実施例48と同様のtert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－４－［４－（４－オキソ－４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの還元により、tert－（3RS,4RS）－４－［４－（４－ヒドロキシ－４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（ブトキシ部分の立体配置は不明）が無色の固体として生じた;MS:582（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｃ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（４－ヒドロキシ－４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートの、実施例22（ｉ）と同様のヨードメチルによるアルキル化は、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（４－メトキシ－４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート（ブトキシ部分の立体配置は不明）を無色の油状物として与えた;R_f:0.61（SiO_2、ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）。

（ｄ）実施例22（ｌ）に記載したのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［

４－（４－メトキシ－４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートからBOC基の開裂により、（3RS,4RS）－４－［４－（４－メトキシ－４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン（ブトキシ部分の立体配置は不明）を無色の樹脂状物として得た;MS:496（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２３４】

実施例51

30mg（0.052mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（４－ヒドロキシ－４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（ブトキシ部分の立体配置は不明）、25.5μｌ（0.186mmol、3.6当量）のトリエチルアミン及び1.7mlの塩化メチレンの溶液を、連続して21.6μｌ（0.186mmol、3.6当量）のベンゾイルクロリド及び2mg（0.016mmol）の４－ジメチルアミノピリジンで処理した。この反応溶液を室温で10時間撹拌し、次いで、5mlの水に注ぎ入れ、それぞれ10mlの酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させ、高真空で乾燥した。淡黄色の樹脂状物（62mg）を1mlのメタノールに溶解し、再度濃縮して高真空で乾燥した。更なる精製及び特徴づけなしに、得られた生成物を、実施例22（ｌ）に記載した手法と同様にメタノール中で塩化水素と反応させた。褐色－黄色の樹脂状物（56mg）を、溶離液として塩化メチレンとメタノールの95:5の混合物（５容量％濃アンモニアに対して抽出）を用いてシリカゲルで分離した。15mg（理論値の50％）の４－［４－（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－１－フェニル－ブチル－ベンゾエート（ブトキシ部分の立体配置は不明）を無色の樹脂状物として得た;MS:586（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２３５】

実施例52

3.0mlの塩化メチレン中600mg（0.962mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（２－フェニル－［1,3］ジオキソラン－２－イル）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレート及び433mg（1.92mmol、2.0当量）の臭化亜鉛を、室温で４時間撹拌した。この反応混液を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで３回抽出した。有機相を各場合に水で１回、飽和塩化ナトリウム溶液で１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させ、高真空で乾燥した。アモルファスでわずかに黄色の粗生成物を、塩化メチレン、メタノール及びアンモニアの95:5:0.1の混合物を用いてシリカゲルで分離した。355mg（理論値の71％）の（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－フェニル－［1,3］ジオキソラン－２－イル）プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを無色の樹脂状物として得た;MS:524（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２３６】

実施例53

（ａ）実施例44（ｅ）－（ｆ）に記載されたのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、２－（２－ヨード－エトキシ）－テトラヒドロ－ピランでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物を黄色の油状物として得た;R_f:0.45（SiO_2、ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）。

（ｂ）実施例22（ｉ）に記載されたのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物を２－ブロモメチル－ナフタレンでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カ

ルボキシレートの混合物を無色の固体として得た;MS:579（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｃ）11.3mlのメタノール中1.99g（3.54mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物の溶液を、メタノール中2Nの塩化水素11.3mlで処理し、この混合物を室温で５分間撹拌した。この反応混合物を、200mlの氷と飽和炭酸水素ナトリウム溶液の混合物に注ぎ入れ、酢酸エチルで３回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて、高真空で乾燥した。黄色の樹脂状物（1.80g）をヘキサンから再結晶した。950mg（56%）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:478（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｄ）実施例22（ｋ）に記載されたのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを４－クロロベンゾイルクロリドでアシル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（４－クロロ－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た;MS:616（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｅ）実施例22（ｌ）に記載されたのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（４－クロロ－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、BOC基の開裂により、（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチル－４－クロロ－ベンゾエート塩酸塩を無色の固体として得た;MS:516（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０２３７】
実施例54
以下の化合物は、酸を用いてBOC基を開裂することにより、実施例22（ｌ）に記載されたのと同様の方法で得た：
１）（3RS,4RS）－２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　４－メトキシ－ベンゾエート塩酸塩を無色の固体、MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（４－メトキシ－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
２）（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチル　２－クロロ－ベンゾエート塩酸塩を無色の固体、MS:516（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（２－クロロ－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
３）（3RS,4RS）－２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルオキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　ベンゾエートを無色でアモルファスの固体、MS:340（Ｍ－ナフチルメチル）$^{+}$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
４）（3RS,4RS）－２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　２－ベンゾイルオキシメチル－ベンゾエート塩酸塩を無色の固体、MS:616（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（２－ベンゾイルオキシメチル－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
５）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェニル－スルファニル－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン塩酸塩を無色の固体、MS:470（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－

４－［４－（２－フェニルスルファニル－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
６）（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－フェニル－スルホニル－エトキシ）－フェニル］－ピペリジンを帯黄色の泡状物、MS:502（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェニルスルホニル－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
７）（3RS,4RS）－Ｎ－［２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルオキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル－ベンズアミドを無色でアモルファスの固体、MS:481（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾイル－アミノ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
８）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－［1,2,4］－トリアゾール－１－イル－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン塩酸塩を白色粉末、MS:428（Ｍ）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－［1,2,4］トリアゾール－１－イル－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
９）（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:468（Ｍ＋Ｈ）$^+$を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た。

【０２３８】

出発物質として用いたBOC誘導体は以下のように調製した：
（ａ）10mlの塩化メチレン中150mg（0.314mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート、3.7mg（0.031mmol、0.1当量）の４－ジメチルアミノピリジン、65.9mg（0.375mmol、1.2当量）の４－メトキシ－ベンゾイルクロリド、及び51.7μｌのトリエチルアミンの溶液を室温で15時間撹拌した。この反応溶液を50mlの氷／水混合物に注ぎ入れ、酢酸エチルで３回抽出した。有機相を水で１回、及び飽和塩化ナトリウム溶液で１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させ、高真空で乾燥した。粗生成物（208mg）を溶離液としてヘキサンとアセトンの95:5の混合物を用いてシリカゲルで分離した。104mg（理論値の51%）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（４－メトキシ－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た;MS:612（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｂ）実施例22（ｋ）に記載されたのと同様の方法で、（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを２－クロロベンゾイルクロリドでアシル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（２－クロロ－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを黄色の油状物として得た;MS:616（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｃ）実施例22（ｋ）に記載されたのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートをベンゾイルクロリドでアシル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色でアモルファスの固体として得た;R_f:0.61（SiO_2、ヘキサン：アセトン＝95:5）。
（ｄ）実施例22（ｋ）に記載されたのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを２－クロロカルボニル－ベンジルベンゾエー

トでアシル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（２－ベンゾイルオキシメチル－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:716（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｅ）実施例33（ａ）に記載されたのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート及びジフェニルスルフィドから、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェニルスルファニル－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｆ）実施例33（ｃ）に記載されたのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェニルスルファニル－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを酸化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェニルスルホニル－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の泡状物として得た;MS:619（Ｍ＋NH_4）$^+$。

（ｇ）5mlのピリジン中478mg（1.00mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート及び93mlの塩化メシルの溶液を室温で２時間撹拌した。続いて、この反応溶液を50mlの氷／水混合物に注ぎ入れ、塩化メチレンで３回抽出した。有機相を水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて、高真空で乾燥した。これにより569mgの粗製のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－メチルスルホニルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートが生じ、更なる精製及び特徴づけなしに次の工程に用いられた。

【０２３９】

（ｈ）20mlのジメチルスルホキシド中569mgの粗製のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－メチルスルホニルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと650mgのアジ化ナトリウムの混合物を80℃で3.5時間撹拌した。続いて、この反応溶液を50mlの氷／水混合物に注ぎ入れ、酢酸エチルで３回抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて、高真空で乾燥した。黄色の油状物（670mg）を溶離液としてヘキサンと酢酸エチルの9:1の混合物を用いてシリカゲルで分離した。271mg（両工程を通じて理論値の54%）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－アジド－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:503（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｉ）115.9mg（0.231mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－アジド－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート、87.4mg（0.330mmol、1.43当量）のトリフェニルホスフィン、及び6.1μｌ（6.1mg、0.339mmol、1.47当量）の脱イオン水の混合物を室温で４時間撹拌した。続いて、3mlの酢酸を添加し、その混合物を室温で17時間撹拌した。この反応混合物を氷／水混合物に注ぎ入れ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性にして、酢酸エチルで３回抽出した。有機相を水で１回、飽和塩化ナトリウム溶液で１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて、高真空で乾燥した。これにより、192.3mgの粗製のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－アミノ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートが生じ、更なる精製なしに次の反応に用いられた;R_f:0.10（SiO_2、塩化メチレン：アセトン＝95:5＋0.1%アンモニア）。

（ｊ）3mlの塩化メチレン中192.4mgの粗製のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－アミノ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジ

ン－１－カルボキシレートの溶液を、０℃で、51.7mlのトリエチルアミン及び64.9mg（0.462mmol、2.0当量）のベンゾイルクロリドで処理し、この混合物を０℃で0.75時間及び室温で３時間撹拌した。この反応混合物を氷／水混合物に注ぎ入れ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性にして、酢酸エチルで３回抽出した。有機相を水で１回、飽和塩化ナトリウム溶液で１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて、高真空で乾燥した。溶離液として塩化メチレンとアセトンの95:5の混合物を用いてシリカゲルで無色の油状物を分離した。44.9mg（理論値の33%）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾイルアミノ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを淡黄色の油状物の形態で得た;MS:581（M＋H）$^+$。

（ｋ）5mlのジメチルホルムアミド中110mg（0.2mmol）の粗製のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－メチルスルホニルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートの溶液を、70mg（1.0mmol）の1,2,4－トリアゾールナトリウム塩で処理し、反応混合物を100℃まで６時間加熱した。続いて、この混合物を室温まで冷却し、ジメチルホルムアミドをオイルポンプ真空で蒸留した。残渣を10mlの塩化メチレン中に採り、2mlの水で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。残渣を、溶離液として塩化メチレン、メタノール及びアンモニアの95:5:0.1の混合物を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。90mg（理論値の85%）のtert－ブチル（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－４－［４－（２－［1,2,4］－トリアゾール－１－イル－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た;MS:529（M＋H）$^+$。

（ｌ）実施例３（ｃ）に記載された手法と同様に、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを臭化ベンジルでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;MS:568（M＋H）$^+$。

【０２４０】

実施例55

以下の化合物は、実施例22（ｌ）に記載されたのと同様の方法で得た：

１）（3RS,4RS）－２－｛４－［３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ｝－エチル　２－クロロメチルベンゾエートを無色の油状物として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（２－クロロ－メチル－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから、BOC及びアセタール基の同時開裂により得た；

２）（3RS,4RS）－２－［４－［３－［４－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　ベンゾエート塩酸塩を無色の固体、MS:618（M＋H）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－［４－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

３）（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン、MS:574（M＋H）$^+$を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た。

【０２４１】

出発物質として用いたBOC誘導体は以下のように調製した：

（ａ）実施例44（ｅ）に記載したのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒ

ドロキシ－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物を、３－クロロメチル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレンでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イル］－エトキシ］－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物を無色の油状物として得た;MS:725（M＋NH_4）$^+$。

（ｂ）実施例53（ｃ）に記載したのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イル］－エトキシ］－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物から、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:624（M＋H）$^+$。

（ｃ）実施例22（ｋ）に記載したのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、２－クロロメチル－ベンゾイルクロリドでアシル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（２－クロロメチル－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:776（M＋H）$^+$。

（ｄ）200mg（0.28mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イル］－エトキシ］－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物を、メタノール中0.1Mの塩化水素7.6mlに溶解し、混合物を室温で２時間撹拌した。続いて、更にメタノール中2Mの塩化水素0.36mlを添加し、混合物を室温で更に２時間撹拌した。この反応溶液を半飽和の炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ入れ、酢酸エチルで３回抽出した。有機相を水で１回、飽和塩化ナトリウム溶液で１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させ、高真空で乾燥した。帯黄色の油状物（204mg）をヘキサンと酢酸エチルの1:1の混合物を用いてシリカゲルで分離した（濃アンモニアに対して抽出）。これにより、111mg（理論値の80％）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートが無色の油状物の形態で生じた;R_f:0.26（SiO_2、ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）。

（ｅ）実施例44（ｅ）に記載したのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、２－メトキシベンジルクロリドでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－［４－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た;MS:652（M＋H）$^+$。

（ｆ）実施例22（ｋ）に記載したのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－［４－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、ベンゾイルクロリドでアシル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－［４－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た;MS:736（M＋H）$^+$。

（ｇ）実施例１（ｇ）に記載したのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、ベンジルブロミドで２重にアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た。

【０２４２】

実施例56

以下の化合物は、実施例22（ｌ）に記載したのと同様に、BOC及びSEM基を酸を用いて同時に開裂することにより得た：

１）（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチル　４－ヒドロキシ－ベンゾエート塩酸塩を無色の固体、MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンゾイルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

２）（3RS,4RS）－３－［４－［４－（２－ベンジルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル｝－ナフタレン－１－オール、MS:484（Ｍ＋Ｈ）$^+$を、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た。

【０２４３】

出発物質として用いたBOC誘導体は、以下のように調製した：

（ａ）実施例24（ｌ）で記載したのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート及び４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）安息香酸から、縮合剤としてＮ－エチル－N'－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（EDC）を用いて、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンゾイルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色でアモルファスの固体として得た;MS:728（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）実施例１（ｇ）に記載したのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、ベンジルブロミドでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た。

【０２４４】

実施例57

（ａ）実施例44（ｅ）に記載したのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、２－（３－ブロモ－プロポキシ）－テトラヒドロ－ピランでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ］－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物を、無色の固体として得た;R_f:0.23（SiO_2、ヘキサン：酢酸エチル＝4:1）。

（ｂ）tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物の、実施例22（ｉ）に記載の手法と同様の２－ブロモメチルナフタレンによるアルキル化は、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン

－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルメオキシ］－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物を黄色の油状物として与えた;R_f:0.35（SiO_2、ヘキサン：アセトン＝4:1）。
（ｃ）30mlのテトラヒドロフラン中5.22gのtert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの粗製の混合物の溶液及び30mlの2Nの塩酸を室温で14時間、40℃で２時間撹拌した。続いて、テトラヒドロフランを減圧下で蒸留し、残った水相を塩化メチレンで３回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、その後溶媒を減圧下で蒸留した。得られた黄色の油状物（2.9g）を、溶離液として塩化メチレンと酢酸エチルの9:1の混合物を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。1.08g（両工程を通じて理論値の34％）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、白色のアモルファスの固体の形態で得た;MS:491（M）$^+$。
（ｄ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートとメシルクロリドとの実施例54（ｈ）に記載の手法と同様の反応は、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－メチルスルホニルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを黄色の油状物として与えた;R_f:0.50（SiO_2、ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）。
（ｅ）エタノール中33％メチルアミン溶液6.1ml（48.98mmol、32.4当量）中850mgの粗製のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－メチルスルホニルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートの溶液を室温で14時間撹拌した。その後直ちに溶液を減圧下で蒸発させた。黄色の固体（932mg）を、溶離液として塩化メチレン、メタノール及びアンモニアの90:10:0.1の混合物を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。これにより、610mg（両工程を通じて理論値の80％）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－メチルアミノ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートが無色の固体として生じた;MS:505（M＋H）$^+$。
（ｆ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－メチルアミノ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートのベンゾイルクロリドによる実施例22（ｋ）に記載の手法と同様のアシル化は、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［３－（ベンゾイル－メチル－アミノ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として与えた;MS:609（M＋H）$^+$。
（ｇ）実施例22（ｌ）に記載の手法と同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［３－（ベンゾイル－メチル－アミノ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから、BOC基の開裂により、（3RS,4RS）－Ｎ－メチル－Ｎ－［３－［４－［３－（ナフタレン－２－イルオキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－プロピル］－ベンズアミドを無色の固体として得た;MS:509（M＋H）$^+$。
【０２４５】
実施例58
以下の化合物は、メタノール中で塩酸を用いてBOC基を開裂することにより実施例８（ｇ）に記載の手法と同様にして得た：
１）（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチル　ピペリジン－３－カルボキシレート塩酸塩を無色の固体、MS:483（M＋H）$^+$として、２－［４－［１－tert－ブトキシ－カルボニル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　（3RS,4RS）－ニコチネートから得た；

２）（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチル　1,3－ベンゾジオキソール－５－カルボキシレート塩酸塩を無色の固体、MS:526（M＋H）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－｛４－［２－（ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－カルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

３）（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチル　チオフェン－３－カルボキシレート塩酸塩を無色の固体、MS:488（M＋H）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［２－（チオフェン－３－カルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

４）（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチル　チオフェン－２－カルボキシレート塩酸塩を無色の固体、MS:488（M＋H）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（チオフェン－２－カルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

５）２－［（3RS,4RS）－４－［３－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　フラン－３－カルボキシレート塩酸塩を無色の固体、MS:472（M＋H）$^+$として、tert－ブチル　４－［４－［２－（フラン－３－カルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

６）２－［（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　フラン－２－カルボキシレート塩酸塩を無色の固体、MS:472（M＋H）$^+$として、tert－ブチル　４－［４－［２－（フラン－２－カルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

７）（3RS,4RS）－２－［４－（２－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチル　（RS）－及び（SR）－メトキシ－フェニル－アセテート臭化水素酸塩の混合物を帯褐色の固体、MS:716（M＋H）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－［（RS）－及び（SR）－メトキシ－フェニル－アセトキシ］エトキシ］フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物から得た；

８）（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチル　２－メチルスルファニル－ベンゾエート塩酸塩を淡黄褐色の固体、MS:528（M＋H）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（２－メチルスルファニル－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

９）（3RS,4RS）－２－［４－（２－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェニル］－エチル　（RS）－及び（SR）－２－メチルスルフィニル－ベンゾエート塩酸塩を無色の固体、MS:544（M＋H）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－｛４－［２－［（RS）－及び（SR）－２－メチルスルフィニル－ベンゾイルオキシ］－エトキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

【０２４６】

出発物質として用いたBOC誘導体は、縮合剤としてＮ－エチル－N'－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（EDO）を用いて実施例24（１）で記載したのと同様の方法で以下のように調製した：

（ａ）２－［４－［１－tert－ブトキシ－カルボニル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　（3RS,4RS）－ニコチネートを無色の固体、MS:481（M－C_4H_9COO）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（

２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート及びピリジン－３－カルボン酸から得た。
（ｂ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－｛４－［２－（ベンゾ［1,3］ジオキソール－５－カルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体、MS:626（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート及びピペロニル酸から得た。
（ｃ）tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［２－（チオフェン－３－カルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体、MS:587（Ｍ）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート及びチオフェン－３－カルボン酸から得た。
（ｄ）tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（チオフェン－２－カルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体、MS:588（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート及びチオフェン－２－カルボン酸から得た。
（ｅ）tert－ブチル　４－［４－［２－（フラン－３－カルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体、MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート及びフラン－３－カルボン酸から得た。
（ｆ）tert－ブチル　４－［４－［２－（フラン－２－カルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体、MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート及びフラン－２－カルボン酸から得た。
（ｇ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（メトキシ－フェニル－アセトキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物、MS:648（Ｍ＋Ｎａ）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート及び（RS）－α－メトキシフェニル酢酸から得た。
（ｈ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（２－メチルスルファニル－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体、MS:628（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート及び２－メチルスルファニル安息香酸から得た。
（ｉ）2mlの水中170mg（0.8mmol）のメタ過ヨウ素酸ナトリウムの溶液を、25mlのメタノール中250mg（0.4mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［２－（２－メチルスルファニル－ベンゾイルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートの溶液に添加した。得られた反応混合物を50℃で８時間撹拌した。その後、溶媒を減圧下で蒸留し、残渣を酢酸エチルと水との間に分配し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。230mg（理論値の90%）の粗製のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－｛４－［２－［（RS）－及び（SR）－２－メチルスルフィニル－ベンゾイルオキシ］－エトキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン

－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:644（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２４７】

実施例59

以下の化合物は、BOC基の開裂により実施例22（１）に記載したのと同様の方法で得た：

１）（3RS,4RS）－４－［４－（３－モルホリン－４－イル－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを無色の固体、MS:461（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－モルホリン－４－イル－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

２）（3RS,4RS）－３－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－プロピル　2,2－ジメチル－プロピオネートを無色でアモルファスの固体、MS:476（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［３－（2,2－ジメチル－プロピオニルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

３）（3RS,4RS）－３－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－プロピル　ベンゾエート塩酸塩を無色の固体、MS:496（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンゾイルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

４）（3RS,4RS）－４－（４－ベンゾイルオキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルオキシ）－ピペリジンを無色でアモルファスの固体、MS:424（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

５）（3RS,4RS）－３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－（４－ナフタレン－２－イルメトキシ－フェニル）－ピペリジン塩酸塩を無色の固体、MS:454（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－［４－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た。

【０２４８】

出発物質として用いたBOC誘導体を以下のように調製した：

（ａ）1mlの酢酸エチル中200mg（0.35mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－メチルスルホニルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートの溶液を、60μｌのモルホリンで処理し、還流下で３時間煮沸した。続いて、この反応溶液を5mlの酢酸エチルで希釈して、それぞれ1mlの飽和炭酸水素ナトリウム溶液で２回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させ、高真空で乾燥した。無色の油状物（169mg）を、溶離液として酢酸エチルを用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。142mgのtert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－モルホリン－４－イル－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを白色結晶の形態で得た;MS:561（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）実施例22（ｋ）に記載されたのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートをピバロイルクロリドでアシル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－［３－（2,2－ジメチル－プロピオニルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た;MS:576（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｃ）実施例22（ｋ）に記載されたのと同様の方法で、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－１－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートをベンゾイルクロリドでアシル化することにより、te

rt－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンゾイルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た;R_f:0.84（SiO_2、ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）。
（ｄ）30mlのジメチルホルムアミド中1.0g（3.41mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレート、471mg（34.1mmol、10当量）の炭酸カリウム、及び607ml（5.11mmol、1.5当量）のベンジルブロミドの混合物を、室温で２時間、及び80℃で15時間撹拌した。続いて、471mg（34.1mmol、10当量）の炭酸カリウムと607ml（5.11mmol、1.5当量）の臭化ベンジルを再度添加してこの混合物を80℃で更に６時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、300mlの氷／水混合物に注ぎ入れ、250mlの酢酸エチルで３回抽出した。有機相を水で１回、及び飽和塩化ナトリウム溶液で１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて高真空で乾燥した。黄色の油状物（1.82g）を、溶離液としてヘキサンと酢酸エチルの混合物の4:1～3:2の溶離液勾配を用いてシリカゲルで分離した。620mg（理論値の72%）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを得、塩化メチレンとヘキサンの混合物からの再結晶化の後、361mg（理論値の28%）を白色の結晶生成物として得た;MS:383（M）$^+$。
（ｅ）実施例22（ｉ）に記載されたのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを２－ブロモメチル－ナフタレンでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色でアモルファスの固体として得た;MS:523（M）$^+$。
（ｆ）実施例14に記載の手法と同様に、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、炭酸カリウム存在下で２－ブロモメチル－ナフタレンでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:434（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｇ）実施例３（ｃ）に記載の手法と同様に、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを、２－メトキシベンジルクロリドでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－［４－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:554（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０２４９】
実施例60
以下の化合物は、実施例25（ｂ）に記載したのと同様の方法で、2,2,2－トリクロロエチルカルバメートの氷酢酸中の亜鉛での処理による開裂により得た：
１）３－｛４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ｝－プロピル（3RS,4RS）－カルバメートを無色の固体、MS:435（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－カルバモイルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
２）３－｛４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ｝－プロピル（3RS,4RS）－ピリジン－２－イル－カルバメートを無色の油状物、MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
３）（3RS,4RS）－２－［３－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　ピリジン－２－イル－カルバメートを無色の油状物、MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレ

ン－２－イルメトキシ）－４－［３－（２－ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
４）（3RS,4RS）－２－［３－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　カルバメートを無色のアモルファスの固体、MS:421（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［３－（２－カルバモイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
５）（3RS,4RS）－２－［３－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エタノールを無色のアモルファスの固体、MS:378（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［３－［２－［（RS）－及び（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物からTHP基の同時開裂により得た；
６）（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチルベンゾエートを無色のアモルファスの固体、MS:482（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、2,2,2－トリクロロエチル（3RS,4RS）－４－［３－（２－ベンゾイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
７）３－｛３－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ｝－プロピル（3RS,4RS）－ピリジン－２－イル－カルバメートを、無色のアモルファスの固体、MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、2,2,2－トリクロロエチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛３－［３－（ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
８）（3RS,4RS）－４－［３－［３－（ナフタレン－２－イルオキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－ブチルベンゾエートを無色のアモルファスの固体、MS:510（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［３－（４－ベンゾイルオキシ－ブトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た。

【０２５０】

出発物質として用いた2,2,2－トリクロロエチルカルバメートは、以下のように調製した：
以下の手法は、実施例22（ａ）－（ｃ）に記載されたのと同様に行った：
（ａ）１－ベンジル－４－（３－メトキシ－フェニル）－ピペリジン－４－オールを、無色の固体として、R_f:0.18（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝1:1）で、１－ベンジル－４－ピペリドン及び３－ヨード－アニソールから得た。続くｐ－トルエンスルホン酸による除去により、１－ベンジル－４－（３－メトキシ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロピリジンが、無色の固体として生じた、MS:279（Ｍ）$^+$。続くヒドロホウ素化は、１－ベンジル－４－（３－メトキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オールを無色の粉末として与えた、MS:297（Ｍ）$^+$。
以下の手順は、実施例44（ｄ）－（ｉ）に記載されたのと同様の方法にしたがった：
（ｂ）１－ベンジル－４－（３－メトキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オールから、メチルエーテル（RS）－及び（SR）－メトキシ－フェニル－アセテート三臭化ホウ素の塩化メチレン中での開裂により、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オールを淡黄色の固体として得た;MS:283（Ｍ）$^+$。炭酸カリウム存在下でのrac.－２－（２－ヨード－エトキシ）－テトラヒドロ－ピランによるアルキル化は、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－［３－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－３－オールの混合物を無色の油状物として与えた;MS:410（Ｍ－Ｈ）$^+$。実施例22（ｉ）に記載されたのと同様の方法で、２－ブロモメチルナフタレンによる続くアルキル化により、

（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［３－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジンの混合物を無色の油状物として得た;MS:552（M）$^+$。次いで、実施例25（ａ）に記載されたのと同様の方法で2,2,2－トリクロロエチルクロロホルメート及び炭酸カリウムを用いるベンジル基の開裂により、2,2,2－トリクロロエチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［３－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物を得た;R_f:0.60（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝2:1）。続くｐ－トルエンスルホン酸を用いるTHP基の開裂により、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［３－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た。最後に、実施例24（ｍ）に記載されたのと同様の方法でピリジン－２－カルボニルアジドとの反応により、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［３－（２－ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た;R_f:0.45（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝9:1）。

（ｃ）実施例44（ｅ）に記載されたのと同様の方法で、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オールを、rac.2－（３－ブロモ－プロポキシ）－テトラヒドロ－ピランでアルキル化することにより、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－｛４－［３－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－３－オールを無色の固体として得た;MS:426（Ｍ＋Ｈ）$^+$。実施例12（ｂ）に記載された手法による続く２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化は、（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－［（RS）－及び（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジンを無色の固体として与えた;MS:566（Ｍ＋Ｈ）$^+$。実施例12（ｃ）と同様に、2,2,2－トリクロロエチルクロロホルメートとの更なる反応は、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－［（RS）－及び（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として生じた;MS:672（Ｍ＋Na）$^+$。実施例44（ｈ）と同様の、ｐ－トルエンスルホン酸を用いるTHP基の開裂は、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として与えた;MS:583（Ｍ＋NH_4）$^+$。最後に、実施例24（ｍ）に記載されたのと同様の方法で、イソシアン酸ナトリウムとの反応により、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－カルバモイルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:609（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｄ）実施例24（ｍ）に記載されたのと同様の方法で、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートをピリジン－２－カルボニルアジドと反応させることにより、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た。

【０２５１】

（ｅ）実施例24（ｍ）に記載されたのと同様の方法で、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［３－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートをイソシアン酸ナトリウムと反応させることにより、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［３－（２－カルバモイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリ

ジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;R_f:0.40（SiO_2、塩化メチレン：メタノール＝9:1）。
（ｆ）実施例22（ｋ）に記載されたのと同様の方法で、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［３－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、塩化ベンゾイルでアシル化することにより、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［３－（２－ベンゾイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。
（ｇ）実施例14に記載されたのと同様の方法で、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オールをrac.－２－（３－ブロモ－プロポキシ）－テトラヒドロピランで炭酸カリウム存在下でアルキル化することにより、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－｛３－［３－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－３－オールのジアステレオマーラセミ体混合物を無色の油状物として得た;R_f:0.38（ヘキサン：アセトン＝1:1）。実施例12（ｂ）と同様の２－ブロモメチルナフタレンでの続くアルキル化は、１－ベンジル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛３－［３－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジンのジアステレオマーラセミ体混合物を無色の油状物として与えた;MS:566（Ｍ＋Ｈ）$^+$。実施例12（ｃ）と同様の2,2,2－トリクロロエチル（sic）クロロホルメートとの続く反応は、2,2,2－トリクロロエチル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛３－［３－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートのジアステレオマー混合ラセミ体の混合物を生じ、それを更なる精製及び特徴づけなしに、実施例53（ｃ）と同様にｐ－トルエンスルホン酸と反応させて、2,2,2－トリクロロエチル（3RS,4RS）－４－［３－（３－ヒドロキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを与えた。最後に、実施例24（ｍ）に記載されたのと同様の方法でピリジン－２－カルボニルアジドとの反応により、2,2,2－トリクロロエチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛３－［３－（ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た;R_f:0.55（塩化メチレン：酢酸エチル＝1:1）。
（ｈ）実施例14に記載されたのと同様の方法で、（3RS,4RS）－１－ベンジル－４－（３－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－３－オールをrac.－２－（４－ブロモ－ブトキシ）－テトラヒドロピランでアルキル化し［S.W.Baldwin et al.,J.Org.Chem.1985,50,4432－4439］、更に（ｇ）に記載したように反応させることにより、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［３－（４－ヒドロキシ－ブトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;R_f:0.50（塩化メチレン：酢酸エチル＝9:1）。実施例22（ｋ）と同様の塩化ベンゾイルでの続くアシル化は、2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4RS）－４－［３－（４－ベンゾイルオキシ－ブトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として生じた;R_f:0.85（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝95:5）。
【０２５２】
実施例61
以下の化合物は、実施例10（ｂ）に記載した手法と同様に、塩化メチレン中で臭化亜鉛を用いるBOC基の開裂により得た：
１）（3RS,4RS）－２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－１－フェニル－エタノン臭化水素酸塩を無色の固体、MS:452（Ｍ＋Ｈ）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－オキソ－２－フェニル－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

２）（3RS,4RS）－２－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチルベンゾエート臭化水素酸塩を淡黄褐色の固体、MS:462（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；
３）（3RS,4RS）－４－（４－［1,3］ジオキソラン－２－イルメトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを帯黄色の固体、MS:420（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$として、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（［1,3］ジオキソラン－２－イルメトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

【０２５３】

出発物質として用いたBOC誘導体は以下のように得た：
（ａ）実施例14に記載された手法と同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを炭酸カリウム存在下で臭化アリルでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た；融点:113℃（ヘキサン）。
（ｂ）実施例３（ｃ）に記載された手法と同様に、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを２－ブロモメチルナフタレンでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た;MS:474（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｃ）10mlのエタノール中400mg（0.8mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレート、0.2mlのトリエチルアミン、0.5mlの水、及び78mgのトリス－（トリフェニルホスフィン）ロジウム（Ｉ）クロリドの混合物を還流下で１時間撹拌した。tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートが部分的に形成され（理論値の30%）、MS:434（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、クロマトグラフィーによって分離し、次の工程に用いた。
（ｄ）実施例14に記載された手法と同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを炭酸カリウム存在下で臭化フェナシルでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－オキソ－２－フェニル－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートを帯黄色の固体として得た;MS:551（Ｍ）$^{+}$。
（ｅ）実施例３（ｃ）に記載された手法と同様に、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシレートの混合物［実施例53（ａ）］を２－メトキシベンジルクロリドでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－｛４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た。
（ｆ）実施例53（ｃ）に記載された手法と同様に、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－｛４－［２－［（RS）－及び［（SR）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシレートからTHPエーテルを開裂させることにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た。
（ｇ）実施例22（ｋ）に記載された手法と同様に、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）

－ピペリジン－１－カルボキシレートをアシル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンゾイルオキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを、無色の粘性の液体として得た;MS:562（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｈ）実施例14に記載された手法と同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシレートを炭酸カリウム存在下で２－ブロモメチル－1,3－ジオキソランでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（［1,3］ジオキソラン－２－イルメトキシ）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た；融点:136－137℃（ヘキサン）。

（ｉ）実施例３（ｃ）に記載された手法と同様に、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（［1,3］ジオキソラン－２－イル－メトキシ）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレートを２－ブロモメチルナフタレンでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（［1,3］ジオキソラン－２－イルメトキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:520（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２５４】

実施例62

18mlのメタノール中210mg（0.425mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシレートの溶液を、12mlの1Nの塩酸で処理し、50℃で一晩撹拌した。続いて、この溶液を減圧下で蒸発させ、残渣を温かいトルエン中に採って再度蒸発させ、生成物の分離を開始させた。153mg（理論値の84％）の（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－５－プロピル－ピペリジンを無色の固体として得た;MS:252（Ｍ－ナフチルメチル）$^{+}$。

【０２５５】

出発物質として用いたtert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシレートは以下のように調製した：

（ａ）A.Zieringらが、J.Org.Chem.22,1521－1528（1957）に記載した、対応するアクリル酸エステルからのメチルアミン又はベンジルアミンとの反応によるピペリジン－４－オンの調製についての手法、エチルアクリレート又はメチルアクリレートとの反応、環化、そして最後の脱炭酸と、同様の方法により、エチル２－プロピルアクリレート及びメチルアミンから出発して、（3RS）－１－メチル－３－プロピル－ピペリジン－４－オンを無色の油状物として得た;R_f:0.38（SiO_2、塩化メチレン：メタノール＝95:5）。

（ｂ）83.3ml（134mmol）のｎ－BuLi（ヘキサン中1.6N）を、－78℃まで冷却した、250mlのtert－ブチルメチルエーテル中25.68g（134mmol）の１－ブロモ－４－クロロベンゼンの溶液に30分以内に滴下した。添加の完了後、この混合物を－78℃で１時間撹拌した。その後、100mlのtert－ブチルメチルエーテル中10.41g（67.05mmol）の（3RS）－１－メチル－３－プロピル－ピペリジン－４－オンの溶液を－70℃～－65℃で滴下した。滴下後、この混合物を－78℃で２時間撹拌した。処理のため、この反応混合物を氷上に注ぎ、分液漏斗に移して有機相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、続いて合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で蒸発させた。精製のため、粗生成物を、溶離液として塩化メチレン、メタノール、及びアンモニアの95:5:0.1の混合物を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。15.9g（理論値の88％）の（3RS,4RS）－及び（3RS,4SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－３－プロピル－ピペリジン－４－オールを無色の固体として得た;MS:267（Ｍ）$^{+}$。

（ｃ）67mlのトリフルオロ酢酸中13.68g（51.06mmol）の（3RS,4RS）－及び（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－３－プロピル－ピペリジン－４－オールの溶液を還流下で18時間煮沸した。その後、この反応溶液を減圧下で蒸発させた。残渣を

飽和炭酸ナトリウム溶液とエーテルとの間で分配し、分離した水相をエーテルで逆抽出し、最後に合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗生成物の精製及び異性体オレフィンの分離のため、「残渣」を、溶離液として塩化メチレンとメタノールの96:4の混合物を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。9.71g（理論値の76%）の（RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－３－プロピル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン、MS:249（M）$^{+}$、及び1.74gの４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－５－プロピル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン、MS:248（M－H）$^{+}$をそれぞれ黄色の油状物として得た。

（ｄ）2.23g（60mmol）の水素化ホウ素ナトリウムを、スパーテルで、80mlの1,2－ジメトキシエタン中9.7g（39mmol）の（RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－３－プロピル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンの懸濁液に温度が35℃より高く上昇しないようにして添加した。続いて、15mlの1,2－ジメトキシ－エタンに溶解した三フッ化ホウ素エーテル錯化合物13.2mlを45分間滴下し、その後この反応混合物を室温で２時間撹拌した。続いて、まず60mlの水に溶解した15.65g（277mmol）の水酸化カリウムの溶液を30℃でゆっくりと滴下し、その後15分以内に11.2mlの30%過酸化水素溶液を温度を40℃まで上昇させながら添加した。続いて、この混合物を還流下で2.5時間煮沸した。処理のため、冷却した反応混合物をDicalitで濾過し、これを酢酸エチルで濯いだ。得られた溶液を100mlの酢酸エチル及び100mlの水で処理し、有機相を分離し、次いで水相を100mlの酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。精製のため、粗生成物を、溶離液として塩化メチレンとメタノールの95:5の混合物を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。8.64g（理論値の73%）の（3RS,4SR,5RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－５－プロピル－ピペリジン－３－オームを無色の固体として得た;MS:267（M）$^{+}$。

【０２５６】

（ｅ）200mlのトルエン中7.19g（26.85mmol）の（3RS,4SR,5RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－１－メチル－５－プロピル－ピペリジン－３－オール、5.96g（80.7mmol）の炭酸ナトリウム、及び14.22g（67.1mmol）の2,2,2－トリクロロエチルクロロホルメートの混合物を、105℃で８時間撹拌した。処理のため、冷却した反応混合物を水性の炭酸ナトリウム溶液及び酢酸エチルで処理した。有機相を分離して硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。精製のため、粗生成物を、溶離液として塩化メチレンとヘキサンの1:1の混合物を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。13.05g（論理値の80%）の2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4SR,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－プロピル－５－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートを帯黄色の油状物として得た;MS:621（M＋NH_4）$^{+}$。

（ｆ）200mlの氷酢酸中13.05g（21.6mmol）の2,2,2－トリクロロ－エチル（3RS,4SR,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－プロピル－５－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシレートと14.5gの亜鉛の混合物を超音波浴中で15時間処理した。反応を完了させるため、更に5gの亜鉛を続いて添加し、混合物を超音波浴中に更に５時間放置した。処理のため、亜鉛を吸引しながら濾去し、残渣を氷酢酸で濯ぎ、溶液を減圧下で蒸発乾固させた。残渣を1NのNaOHと酢酸エチルとの間に分け、分離した水相を、次いで再度酢酸エチルで抽出し、最後に合わせた有機相を減圧下で蒸発させた。得られた粗生成物をジエチルエーテルから結晶化させ、3.0g（理論値の55%）の（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－５－プロピル－ピペリジン－３－オールを無色の結晶として与えた;MS:253（M）$^{+}$。精製のため、母液を、溶離液として塩化メチレン、メタノール及びアンモニアの90:10:0.1の混合物を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。更に、1.1g（理論値の20%）の（3RS,4RSSR,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－５－プロピル－ピペリジン－３－オールを得た。

（ｇ）20mlのジメチルホルムアミド中3.05g（12.0mmol）の（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－５－プロピル－ピペリジン－３－オールの溶液を０℃で1.34g（13.2mmol）のトリエチルアミンと3.02g（13.8mmol）のジ－tert－ブチルジカーボネートで処

理し、この混合物を室温で15時間撹拌した。続いて、ジメチルホルムアミドをオイルポンプ真空で蒸留し、精製のため、残渣を、溶離液として塩化メチレンとメタノールの99:1の混合物を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。3.92g（理論値の92%）のtert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た;MS:297（M－C_4H_8）$^+$。

（ｈ）37mg（0.85mmol）の水素化ナトリウム（精製油中55%分散）を、10mlのジメチルホルムアミド中200mg（0.56mmol）のtert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシレートと188mg（0.85mmol）の２－ブロモメチルナフタレンの溶液に添加し、この反応混合物を室温で５時間撹拌した。処理のため、この反応混合物をオイルポンプ真空で蒸発させ、残渣を水とエーテルとの間に分け、その後分離した水相をそれぞれ50mlのエーテルで５回抽出した。合わせたエーテル抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。精製のため、粗生成物を、溶離液としてトルエンと酢酸エチルの96:4の混合物を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。215mg（理論値の77%）のtert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た;MS:494（M＋H）$^+$。

【０２５７】

実施例63

以下の化合物は、実施例62に記載したのと同様の方法で得た：

１）（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－５－プロピル－ピペリジンを帯黄色の油状物、MS:252（M－メトキシベンジル）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシレートから得た；

２）（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（１－エチル－1H－ベンズイミダゾール－２－イルメトキシ）－５－プロピル－ピペリジン塩酸塩を無色の固体、MS:412（M＋H）$^+$として、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（１－エチル－1H－ベンズイミダゾール－２－イルメトキシ）－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシレートから。

出発物質として用いたBOC誘導体は以下のように得た：

実施例62（ｈ）に記載したのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシレートを、４－メトキシ－ベンジルクロリドでアルキル化することにより、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の固体として得た、MS:416（M－C_4H_9）$^+$。

実施例62（ｈ）に記載したのと同様の方法で、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシレートを、２－クロロ－メチル－１－エチル－1H－ベンゾイミダゾールでアルキル化することにより［Acta Pol.Pharm.1977,34（４）,359－369］、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（１－エチル－1H－ベンズイミダゾール－２－イルメトキシ）－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た、MS:495（M＋H）$^+$。

【０２５８】

実施例64

実施例５に記載されたそれと類似の方法で、２－トリメチルシラニルエチル　(3RS,4RS,5SR）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシラートを、テトラブチル

アンモニウムフルオリド溶液で処理することにより、（3RS,4RS,5SR）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－プロピル－ピペリジンを、ほとんど無色固体として得た。MS:484（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
出発物質として用いた２－トリメチルシラニルエチル　（3RS,4RS,5SR）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシラートは、以下のよう得た。
（ａ）実施例62（ａ）－（ｄ）に記載されたそれと類似の方法で、（RS）－１－ベンジル－３－プロピル－ピペリジン－４－オン、MS:231（Ｍ）$^+$及び１－ブロモ－４－フルオロベンゼンから出発して、（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－プロピル－ピペリジン－３－オールを、無色固体として得た。MS:327（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｂ）実施例62（ｈ）に記載されたそれと類似の方法で、（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－プロピル－ピペリジン－３－オールを、１－ベンジルオキシ－３－クロロメチル－ナフタレンでアルキル化して、（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－プロピル－ピペリジンを、帯黄色樹脂として得た。MS（ISP）:574（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｃ）実施例１（ｄ）に記載されたそれと類似の方法で、（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－プロピル－ピペリジンを、β－トリメチルシリルエチル　クロロホーマート［Synthesis 346（1987）］と反応させて、２－トリメチルシラニルエチル　（3RS,4RS,5SR）－３－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－プロピル－ピペリジン－１－カルボキシラートを、黄色シラップとして得た。MS:628（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
出発物質として用いた１－ベンジルオキシ－３－クロロメチル－ナフタレンは、以下のようにして得た。
（ａ）実施例14（ａ）に記載されたそれと類似の方法で、エチル　４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボキシラート［J.Agric.Chem Soc.Japan 24,313（1950）］をベンジルブロミドでアルキル化して、エチル　４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－カルボキシラートを、ほとんど無色固体として得た。R_f:0.53（SiO_2、ヘキサン：酢酸エチル＝4:1）。
（ｂ）実施例７（ｂ）と類似に、エチル　４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－カルボキシラートの還元により、（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イル）メタノールを、無色固体として得た。R_f:0.42（SiO_2、ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）。
（ｃ）実施例７（ｃ）と類似に、（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イル）－メタノールのクロル化により、１－ベンジルオキシ－３－クロロメチルナフタレンを、無色固体として得た。MS:282（Ｍ）$^+$。
【０２５９】
実施例65
以下の化合物を実施例62に記載されたそれと類似に製造した。
１）－（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－５－イソプロピル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン塩酸塩を、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－５－イソプロピル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートから、無色固体として得た。MS:394（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
２）－（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－イソブチル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン塩酸塩を、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－イソブチル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートから、無色固体として得た。MS:310（Ｍ－ナフチルメチル）$^+$。

３）－（3RS,4RS,5SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン塩酸塩を、tert－ブチル－（3RS,4RS,5SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートから、無色固体として得た。R_f:0.37（SiO_2、メチレンクロリド：メタノール：アンモニア＝95:5:0.1）。
４）－（3RS,4RS,5SR）－５－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン塩酸塩を、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－５－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートから、無色固体として得た。MS:426（Ｍ＋Ｈ）$^+$。出発物質として用いたBOC誘導体は、以下のように得た。

【０２６０】

以下の方法を、実施例62（ａ）－（ｈ）に記載のそれと類似に行った。
（ａ）エチル　２－イソプロピルアクリラートとメチルアミンから出発して、（3RS）－１－メチル－３－イソプロピル－ピペリジン－４－オンを、無色油状物として得た。MS:155（Ｍ）$^+$。１－ブロモ－４－クロロベンゼンと反応させて、（3RS,4RS,）－及び（3RS,4SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－イソプロピル－１－メチル－ピペリジン－４－オールを、無色固体として得た。MS:267（Ｍ）$^+$。トリフルオロ酢酸を用いる脱離、引き続くクロマトグラフィー分離により、２つの異性体のオレフィン、（RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－イソプロピル－１－メチル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン、MS:249（Ｍ）$^+$及び４－（４－クロロ－フェニル）－５－イソプロピル－１－メチル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンをそれぞれ無色油状物として得た。（RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－イソプロピル－１－メチル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンのヒドロホウ素化により、（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－５－イソプロピル－１－メチル－ピペリジン－３－オールを、無色固体として得た。MS:267（Ｍ）$^+$。2,2,2－トリクロロエチル　クロロホーマートとの反応により、2,2,2－トリクロロエチル　（3SR,4RS,5RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－イソプロピル－５－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、帯黄色油状物として得た。MS:619、621、623、625（Ｍ＋NH_4）$^+$。氷酢酸中での亜鉛によるTROC基の開裂により、（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－５－イソプロピル－ピペリジン－３－オールを、無色固体として得た。MS:253（Ｍ）$^+$。BOC基の導入により、そのものから、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－５－イソプロピル－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:297（Ｍ－C_4H_8）$^+$。最後に、２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－５－イソプロピル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:437（Ｍ－C_4H_8）$^+$。
実施例62（ａ）－（ｈ）に記載されたそれと類似に、以下の方法を行った。
（ｂ）メチル　２－イソブチル－アクリラートとベンジルアミンから出発して、（3RS）－１－ベンジル－３－イソブチル－ピペリジン－４－オンを、帯黄色油状物として得た。MS:245（Ｍ）$^+$。1,4－ジブロモベンゼンとの反応及びトリフルオロ酢酸を用いる脱離、引き続くクロマトグラフィー分離により、２つの異性体オレフィン、（RS）－１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－イソブチル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン、MS:383（Ｍ）$^+$、及び１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－イソブチル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを、それぞれ帯褐色油状物として得た。次いで、（RS）－１－ベンジル－４－（４－ブロロ－フェニル）－３－イソブチル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンのヒドロホウ素化により、（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－イソブチル－ピペリジン－３－オールを、無色固体として得た。MS:401（Ｍ）$^+$。2,2,2－トリクロエチル　ホーマートとの更なる反応により、2,2,2－トリクロエチル　（3RS,4R,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル－５－イソブチル－３－（2,2,2－トリクロ－エトキシカルボニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシ

ラートを、無色固体として得た。R_f:0.25（SiO_2、メチレンクロリド：ヘキサン＝1:1）。酢酸中での亜鉛によるTROC基の開裂により、（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－イソブチル－ピペリジン－３－オールを、無色固体として得た。MS:311（M）$^+$。BOC基の導入により、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－ヒドロキシ－５－イソブチル－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:412（M＋H）$^+$。最後に、２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－イソブチル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色泡状物として得た。MS:552（M＋H）$^+$。

実施例62（ｂ）－（ｄ）に記載のそれと類似に、以下の方法を行った。

（ｃ）（RS）－１－ベンジル－３－メチル－ピペリジン－４－オンと１－ブロモ－４－フルオロベンゼンから、（3RS,4RS）－及び（3RS,4SR）－１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－ピペリジン－４－オールを、無色油状物として得た。MS:299（M）$^+$。トリフルオロ酢酸を用いる脱離、引き続くクロマトグラフィー分離により、２つの異性体オレフィン、（RS）－１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン、MS:281（M）$^+$、及び１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン、MS:281（M）$^+$を、それぞれ帯褐色油状物として得た。次いで、（RS）－１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンのヒドロホウ素化により、（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－ピペリジン－３－オールを、無色固体として得た。MS:299（M）$^+$。

【０２６１】

（ｄ）メタノール20ml中の（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－ピペリジン－３－オール600mg（2mmol）の溶液を、パラジウム／炭素（10%）60mgと共に室温常圧で水素化した。処理のために、触媒を濾別し、温メタノール中で撹拌し、再度濾別した。メタノール溶液を合わせ、溶媒を減圧下に蒸発させた。得られた粗生成物（410mg）を、更なる精製をするこなく次ぎの工程で用いた。分析のために、サンプルをエーテル／ヘキサンから再結晶した。（3RS,4RS,5SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－ピペリジン－３－オール塩酸塩を、無色結晶の形態で得た。MS:209（M）$^+$。

（ｅ）（3RS,4RS,5SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－ピペリジン－３－オール塩酸塩から、BOC保護基を導入して、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。最後に、２－ブロモメチルナフタレンによるアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:393（M－C_4H_8）$^+$。

【０２６２】

実施例62（ａ）－（ｄ）及び（ｇ）－（ｈ）に記載のそれと類似に、以下の方法を行った。

（ａ）エチル　２－ベンジル－アクリラートとベンジルアミンから出発して、（3RS）－1,3－ジベンジル－ピペリジン－４－オンを、帯黄色油状物として得た。MS:279（M）$^+$。１－ブロモ－４－フルオロベンゼンとの反応により、（3RS,4RS）－及び（3RS,4SR）－1,3－ジベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－４－オールを、無色固体として得た。MS:375（M）$^+$。トリフルオロ酢酸を用いる脱離、及びクロマトグラフィー分離により、２つの異性体オレフィン、（RS）－1,3－ジベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを、黄色油状物として、MS:357（M）$^+$、及び1,5－ジベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを得た。次いで、（RS）－1,3－ジベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンのヒドロホウ素化により、（3RS,4RS,5SR）－1,5

－ジベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－オールを、無色固体として得た。MS:375（M）$^+$。ベンジル基の開裂を、上記の実施例に記載のそれと類似に行い、（3RS,4RS,5SR）－５－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－オールを、無色固体として得た。MS:285（M）$^+$。BOC基の導入により、そのものからtert－ブチル　（3RS,4SR,5SR）－３－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:329（M－C_4H_8）$^+$。最後に、２－ブロモメチルナフタレンによるアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－５－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。R_f:0.32（SiO_2、トルエン：酢酸エチル＝95:5）。

【０２６３】

実施例66

A.Mann et al.Synth.Comm.19（18）,3139－3142（1989）に記載された方法と類似に、tert－ブチル　（3SR,4RS,5RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（１－エチル－プロピル）－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－カルボキシラート40mg（0.08mmol）を、乾燥メチレンクロリド5mlに溶解し、無水臭化亜鉛35mg（0.16mmol）で処理した。反応混合物を室温で５時間撹拌した。処理のために、反応混合物から減圧で溶媒を蒸発させ、得られた粗生成物を溶離剤としてメチレンクロリド、メタノール及びアンモニアの混合物90:10:0.1を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。（3SR,4RS,5RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（１－エチル－プロピル）－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン28mg（理論の86%）を、無色油状物として得た。MS:422（M＋H）$^+$。

出発物質として用いたtert－ブチル　（3SR,4RS,5RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（１－エチル－プロピル）－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－カルボキシラートを、実施例62（ａ）－（ｈ）に記載のそれと類似に、以下のように得た。

メチル　２－（１－エチル－プロピル）－アクリラートとメチルアミンから出発して、（3RS）－３－（１－エチル－プロピル）－１－メチル－ピペリジン－４－オンを、無色油状物として得た。MS:183（M）$^+$。１－ブロモ－４－クロロ－ベンゼンとの反応により、そのものから（3RS,4RS）－及び（3RS,4SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（１－エチル－プロピル）－１－メチル－ピペリジン－４－オールを、無色油状物として得た。MS:295（M）$^+$。次いで、トリフルオロ酢酸を用いる脱離、及びクロマトグラフィー分離により２つの異性体オレフィン、（RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（１－エチル－プロピル）－１－メチル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン、MS:277（M）$^+$、及び４－（４－クロロ－フェニル）－５－（１－エチル－プロピル）－１－メチル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを、それぞれ無色油状物として得た。次いで、（RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（１－エチル－プロピル）－１－メチル－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンのヒドロホウ素化により、（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－５－（１－エチル－プロピル）－１－メチル－ピペリジン－３－オールを、無色固体として得た。MS:296（M＋H）$^+$。

2,2,2－トリクロロエチル　クロロホーマートとの反応により、2,2,2－トリクロロ－エチル　（3SR,4RS,5RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（１－エチル－プロピル）－５－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:653（M＋N）$^+$。氷酢酸中での亜鉛によるTROC基の開裂により、（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－５－（１－エチル－プロピル）－ピペリジン－３－オールを、無色固体として得た。MS:281（M）$^+$。BOC保護基の導入により、tert－ブチル　（3SR,4RS,5RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－（１－エチル－プロピル）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:325（M－C_4H_8）$^+$。最後に、２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3SR,4RS,5RS）－４－（４－クロロ－フェニ

ル）－３－（１－エチル－プロピル）－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－カルボキシラートを得た。R_f:0.41（SiO_2、トルエン：酢酸エチル＝95:5）。

【０２６４】

実施例67

実施例66に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3SR,4RS,5RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－イソプロピル－５－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－イソプロピル－５－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジンを、無色油状物として得た。R_f:0.21（SiO_2、メチレンクロリド：メタノール：アンンモニア＝95:5:0.1）。出発物質として用いたtert－ブチル　（3SR,4RS,5RS）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－イソプロピル－５－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－カルボキシラートを、実施例62（ｈ）に記載のそれと類似に、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－クロロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－５－イソプロピル－ピペリジン－カルボキシラートの４－メトキシ－ベンジルクロリドによるアルキル化により得た。R_f:0.39（SiO_2、トルエン：酢酸エチル＝9:1）。

【０２６５】

実施例68

メチレンクロリド5mlに溶解したtert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－メトキシメチル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートを60mg（0.11mmol）の溶液を、メタノール中の2N塩酸2mlで処理し、室温で２時間撹拌した。処理のために、反応溶液から減圧下に溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルから再結晶し、（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－メトキシメチル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン塩酸塩を、無色固体として得た。MS:442（M）$^+$。

【０２６６】

出発物質として用いたtert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－メトキシメチル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートは、以下のようにして得た。

（ａ）ジメチルホルムアミド80ml中の（3SR,4RS）－１－ベンジル－３－ヒドロキシメチル－ピペリジン－４－オールと（3RS,4RS）－１－ベンジル－３－ヒドロキシメチル－ピペリジン－４－オール［E.Jeager and J.H.Biel,J.Org.Chem.30（３）,740－744（1965）］7.45g（33.7mmol）及びtert－ブチルジフェニルクロロシラン10.89g（39.6mmol）、イミダゾール3.44g（50.5mmol）並びに４－ジメチルアミノピリジン0.2g（1.6mmol）の溶液を、室温で４日間モレキュラーシーブ（４オングストローム）の存在下に撹拌した。処理のために、モレキュラーシーブを濾別し、溶液から溶媒を真空下に蒸発させた。残渣をエーテルとメチレンクロリドの混合物中で４時間温浸し、得られた溶液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で溶媒を蒸発させた。精製のために、粗生成物を、溶媒剤としてメチレンクロリドとメタノールの98:2の混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。（3RS,4RS）－及び（3RS,4SR）－１－ベンジル－３－（tert－ブチル－ジフェニル－シラニルオキシメチル）－ピペリジン－４－オールの混合物を、無色油状物として得た。MS:459（M）$^+$。

（ｂ）メチレンクロリド60ml中のオキザリルクロリド2.45g（19.33mmol）を、－70℃に冷却し、次いで、ジメチルスルホキシド3.02g（38.66mmol）で滴下により処理し、次いで５分間、－70℃で撹拌した。メチレンクロリド15mlの（3RS,4RS）－及び（3RS,4SRS）－１－ベンジル－３－（tert－ブチル－ジフェニル－シラニルオキシメチル）－ピペリジン－４－オールの混合物の溶液を、それに滴下により加え、混合物を15分間撹拌した。次いで、トリエチルアミン8.86g（87.6mmol）を－70℃で滴下により加えた。反応混合物を室温まで温めた（約15分）後、氷－水中で加水分解し、その後それぞれメチレンクロリド200mlで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発させた。精製のために、粗生成物を溶離剤としてメチレンクロリドを用いるシリカゲルクロマ

トグラフィーに付した。（3RS）－１－ベンジル－３－（tert－ブチル－ジフェニル－シラニルオキシメチル）－ピペリジン－４－オン6.5g（理論の81%）を、無色油状物として得た。MS:458（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｃ）実施例62（ｂ）に記載のそれと類似の方法で、（3RS）－１－ベンジル－３－（tert－ブチル－ジフェニル－シラニルオキシメチル）－ピペリジン－４－オンと1,4－ジブロモベンゼンから、（3RS,4RS）－及び／又は（3RS,4SR）－１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－（tert－ブチル－ジフェニル－シラニルオキシメチル）－ピペリジン－４－オールを、無色泡状物として得た。MS:616（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０２６７】
（ｄ）実施例62（ｃ）に記載と類似の方法で、（3RS,4RS）－及び／又は（3RS,4SR）－１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－（tert－ブチル－ジフェニル－シラニルオキシメチル）－ピペリジン－４－オールから、トリフルオロ酢酸を用いるtert－アルコールの脱離及び同時にシリル基の開裂により、（3RS）－［１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン－３－イル］－メタノールを、無色固体として得た。MS:360（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｅ）実施例62（ｄ）に記載のそれと類似の方法で、（3RS）－［１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン－３－イル］－メタノールのヒドロホウ素化により、（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－ヒドロキシ－メチル－ピペリジン－３－オール並びに（3RS,4RS）－及び／又は（3RS,4SR）－１－ベンジル－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－ヒドロキシメチル－ピペリジン－４－オールの混合物を、無色泡状物として得た。
（ｆ）（ｅ）に記載のそれと類似の方法で、2,2,2－トリクロロエチル　ホーマートで上記の混合物を処理して、2,2,2－トリクロロ－エチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニルオキシ）－５－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニルオキシメチル）－ピペリジン－１－カルボキシラート及び2,2,2－トリクロロ－エチル　（3RS,4RS）－及び／又は（3RS,4SRS）－４－（４－ブロモ－フェニル）－４－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニルオキシ）－３－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニル－オキシメチル）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を、無色泡状物として得た。
（ｇ）実施例62（ｆ）に記載のそれと類似の方法で、氷酢酸中で上記混合物を亜鉛で処理することにより、（3RS,4RS,5RS）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－ヒドロキシメチル－ピペリジン－３－オール並びに（3RS,4RS）－及び／又は（3RS,4SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－ヒドロキシメチル－ピペリジン－４－オールの4:1混合物を、無色泡状物として得た。
（ｈ）実施例62（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、BOC基の導入、次いでクロマトグラフィー分離により、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－ヒドロキシ－５－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色泡状物として、MS:386（Ｍ）$^{+}$並びにtert－ブチル　（3RS,4RS）－及び／又は（3RS,4SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－４－ヒドロキシ－３－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:386（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｉ）メチレンクロリド8ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－ヒドロキシ－５－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボキシラート735mg（1.91mmol）、トリフェニルクロロメタン766mg（2.75mmol）及びトリエチルアミン324mg（3.20mmol）の溶液を、室温で15時間撹拌した。処理のために、反応混合物から減圧下で溶媒を蒸発させ、粗生成物を溶離剤としてメチレンクロリドを用いてシリカゲル上で直接にクロマトグラフィーを行った。tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－ヒドロキシ－５－トリチルオキシメチル－ピペリジン－１－カルボキシラート1.01g（理論の84.5%）を、無色泡状物として得た。MS:646（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。
（ｊ）実施例62（ｈ）に記載のそれと類似の方法で、２－ブロモメチルナフタレンでの、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－ヒドロキシ－５

－トリチルオキシメチル－ピペリジン－１－カルボキシラートのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－５－トリチルオキシメチル－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色泡状物として得た。MS:785（M＋NH_4）$^+$。

（ｋ）メチレンクロリド5ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－５－トリチルオキシメチル－ピペリジン－１－カルボキシラート990mg（1.29mmol）、及び2N塩酸／メタノール4mlの溶液を、室温で45分間撹拌した。処理のために、反応溶液を飽和炭酸ナトリウム溶液40ml中に注ぎ、それぞれメチレンクロリド40mlで２回抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を蒸発させた。精製と分離のために、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーを行った：溶離剤として初めにメチレンクロリドとメタノールの98:2の混合物を用いた。このようにして、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－ヒドロキシメチル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:528（M＋H）$^+$。次いで、メチレンクロリド、メタノール及びアンモニアの90:10:1の混合物で、（3SR,4RS,5RS）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－イル］－メタノールを、無色固体として得た。MS:426（M＋H）$^+$。

（ｌ）実施例62（ｈ）に記載のそれと類似の方法で、メチルヨーダイドで、（3SR,4RS,5RS）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－３－イル］メタノールをアルキル化して、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－メトキシメチル－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:540（M＋H）$^+$。

【０２６８】

実施例69

ａ）クロロホルム200ml中のtert－ブチル　４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシラート32.5g（163ml）の溶液を、リン酸水素２ナトリウム24.0g（168mmol）で処理し、５℃に冷却した。クロロホルム75ml中の臭素27.9g（175mmol）の溶液を、１時間にわたり滴下により加え、その後、反応混合物を室温に温め、18時間撹拌した。反応混合物を氷－水とメチレンクロリドで抽出により処理し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を水流り真空下に蒸発させた。粗生成物（38g）を、溶離剤としてメチレンクロリドと酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして得た生成物を酢酸エチルとｎ－ヘキサンから再結晶した。tert－ブチル　３－ブロモ－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシラート19.1g（理論の42%）を、淡黄色固体として得た。MS:277、279（M）$^+$。

ｂ）無水のアセトニトリル100ml中のtert－ブチル　３－ブロモ－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシラート2.78g（10mmol）及び２－メルカプトメチルナフタレンの溶液を無水炭酸ナトリウムで処理し、その後、混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を氷－水に注ぎ、濃塩酸でpHを２～３に調整した：水相をそれぞれ酢酸エチル200mlで３回抽出し、有機相を水200mlで１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流の真空下に濃縮した。粗生成物（5.5g）を溶離剤としてヘキサンと酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。生成物を酢酸エチルとヘキサンから再結晶した。tert－ブチル　（3RS）－３－（ナフタレン－２－イルメチルチオ）－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシラート2.27g（理論の61%）を、無色固体として得た。MS:371（M）$^+$。

ｃ）アルゴン雰囲気下に、マグネシウム屑0.31g（12.8mg）を無水テトラヒドロフラン中に懸濁し、次いでテトラヒドロフラン10ml中の４－ブロモフルオロベンゼン1.75gの溶液と還流下に反応させた。反応が完了した後、テトラヒドロフラン10ml中のtert－ブチル（3RS）－３－（ナフタレン－２－イルメチルチオ）－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシラート1.86g（5mmol）の溶液を室温で滴下により加え、更に４時間撹拌した。水10mlで加水分解した後、反応混合物を酢酸エチルでの抽出により処理した。有機相を硫酸

マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を水流ポンプの真空下で蒸留した。粗生成物（2.6g）を溶離剤としてヘキサンと酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル　（3RS,4SR又は3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメチルチオ）－ピペリジン－１－カルボキシラート1.45g（理論の62%）を、無色固体としてMS:468（Ｍ＋Ｈ）$^+$及びtert－ブチル　（3RS,4RS又は3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメチルチオ）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.37g（理論の16%）を、無色固体として得た。MS:468（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

ｄ）無水メタノール5ml中課のtert－ブチル　（3RS,4SR又は3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメチルチオ）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.23g（0.5mmol）の溶液を、無水メタノール中の塩酸（1.4モル当量）1mlで処理し、その後50℃で３時間撹拌した。溶媒を水流ポンプの真空下に蒸留した後、生成物をメタノールから再結晶した。このようにして、（3RS,4SR又は3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメチルチオ）－ピペリジン塩酸塩を、黄色固体として得た。MS:368（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２６９】

実施例70

無水メタノール5ml中のtert－ブチル（3RS,4RS又は3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメチルチオ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例70（ｃ）］の溶液を、メタノール中の塩酸（1.4モル当量）1mlで処理し、その後50℃で３時間撹拌した。溶媒を水流ポンプの真空下に蒸留した後、生成物をメチレンクロリドと水に分配し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、抽出した：有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物（0.15g）を溶離剤としてメチレンクロリドとメタノールを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、（3RS,4RS又は3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－４－メトキシ－３－（ナフタレン－２－イルメチルチオ）－ピペリジン0.041g（理論の22%）を、黄色油状物として、MS:368（Ｍ＋Ｈ）$^+$及び（3RS,4RS又は3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメチルチオ）－ピペリジン0.067g（理論の37%）を、淡黄色固体として得た。MS:367（Ｍ）$^+$。

【０２７０】

実施例71

（ａ）ベンジル　rac－３－アザ－７－オキサ－ビシクロ［4.1.0］ヘプタン－３－カルボキシラート［S.V.D'Andrea et al.,J.Org.Chem.（1991）,56（９）,3133－3137］2.33g（10.0mmol）及びフェノール1.88g（20.0mmol）をアセトニトリル30mlに溶解し、室温で2N水酸化ナトリウム溶液10.0mlで処理した。この溶液を95℃で５時間撹拌した。次いで、室温まで冷却した溶液を、水60mlで処理し、メチレンクロリドで３回抽出した。有機相を2N水酸化ナトリウム溶液100ml及び水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、高真空下で乾燥した。粗生成物（3.05g）を、溶離剤としてヘキサンと酢酸エチルの混合物を用いるシリカゲル上で分離した。ベンジル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－フェノキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート2.06g（理論の63%）を、無色油状物として得た。MS:327（Ｍ）$^+$。

（ｂ）ジメチルスルホキシド40ml中のナトリウムヒドリド（精製油中、60%分散物）262mg（6.0mmol、２当量）の分散物を、ジメチルスルホキシド67ml中のベンジル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－フェノキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート982mg（3.0mmol）の溶液で処理した。混合物を40℃で２時間撹拌し、次いで室温まで冷却し、ジメチルスルホキシド40ml中の２－ブロモ－メチルナフタレン1326mg（6.0mmol）の溶液で処理し、室温で４時間撹拌した。混合物を氷／水の１リットル中に注ぎ、10分間撹拌し、ジエチルエーテルで３回抽出した。有機相を水で１回、飽和食塩溶液で１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、高真空下に乾燥した。淡黄色油状物（1.75g）を、溶離剤としてヘキサンと酢酸エチルの4:1混合物を用いて、シリカゲル上で分離した。ベン

ジル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－フェノキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートの647mg（理論の46%）を、無定形固体として得た。MS:476（M－ベンジル）$^+$。

（ｃ）ベンジル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－フェノキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート30mg（0.065mmol）をテトラヒドロフラン1.6mlに溶解し、０℃に冷却し、25分の間に、トルエン中の70%ジヒドロ－ビス（２－メトキシエトキシ）アルミン酸ナトリウム溶液（SDMA）95ml（0.32mmol、約５当量）及びテトラヒドロフラン1.6mlで連続して処理した。反応溶液を、０℃で2.5時間撹拌した。次いで、飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液と氷の混合物に注ぎぎ、それぞれメチレンクロリド50mlで４回抽出した。有機相を水で２回洗浄し、減圧下に濃縮し、高真空下で乾燥した。橙色樹脂を、溶離剤としてメチレンクロリドとメタノール95:5の混合物を用いてシリカゲル上で分離した。（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－フェノキシ－ピペリジンを、無色無定形固体として10mg（理論の47%）を得た。R_f:0.38（SiO_2、メチレンクロリド：メタノール＝9:1）。

【０２７１】

実施例72

以下の化合物を、実施例71に記載のそれと類似の方法で、ベンジルオキシカルボニル基の開裂により得た。

１）－（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェノキシ）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを、ベンジル　（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－カルボキシラートから、無色無定形固体として得た。MS:412.4、414（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

２）－（3RS,4RS）－４－（４－クロロフェニルスルファニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを、ベンジル　（3RS,4RS）－４－（４－クロロフェニルスルファニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－カルボキシラートから、無色無定形固体として得た。MS:384（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

出発物質として用いた誘導体は以下のようにして得た。

（ａ）実施例71（ａ）に記載のそれと類似の方法で、ベンジル　rac－３－アザ－７－オキサ－ビシクロ［4.1.0］ヘプタン－３－カルボキシラートから、４－ブロモフェノールとの反応により、（3RS,4RS）－１－［４－（４－ブロモフェノキシ）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル］－２－フェニル－エタノンを、無色固体として得た。［R_f:0.40（SiO_2、メチレンクロリド：酢酸エチル＝2:1）］。２－ブロモメチルナフタレンでのそのアルキル化により、ベンジル　（3RS,4RS）－４－（４－ブロモ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:454、456（Ｍ－ベンジル）$^+$。

（ｂ）アセトニトリル20.5ml中のベンジル　rac－３－アザ－７－オキサ－ビシクロ［4.1.0］ヘプタン－３－カルボキシラート2.33g（10.0mmol）、ｐ－クロロチオフェノール2.89g（20.0mmol、２当量）及び2N水酸化ナトリウム溶液10.0mlの混合物を４時間還流下に煮沸した。次いで、室温に冷却した溶液を、水25mlで処理し、メチレンクロリドで３回抽出した。有機相を1N水酸化ナトリウム溶液で１回、水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、高真空下に乾燥した。粗生成物（3.55g）を、溶離剤としてヘキサンと酢酸エチル9:1の混合物を用いて、シリカゲル上で分離した。ベンジル　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニルスルファニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート1.89g（理論の46%）を、無色固体として、MS:377（Ｍ）$^+$及びベンジル　（3RS,4SR）－４－（４－クロロ－フェニルスルファニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート169mg（４%）を得た。

（ｃ）実施例71（ｂ）に記載のそれと類似の方法で、ベンジル　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニルスルファニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートから、２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化により、ベンジル　（3RS,4RS）－４－（４－クロロ－フェニルスルファニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－

ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:518（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２７２】

実施例73

ａ）メチレンクロリド50ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート5.0g（16.9ml）の溶液を,4－ジメチルアミノ－ピリジン240mg（1.96mmol）及びトリエチルアミン4.2ml（29mmol）で処理し、０℃に冷却した。次いで、２－ナフトイルクロリド4.65g（24.4mmol）を、少量づつ加え、反応混合物を室温で18時間撹拌した。その後、反応混合物を氷－水で処理し、メチレンクロリドで抽出した。合わせたメチレンクロリド相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を水流－ポンプの真空下に蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてメチレンクロリドを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして得た生成物画分をエーテルとｎ－ヘキサンから再結晶した。tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３（ナフタレン－２－イルカルボニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:450（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

ｂ）メチレンクロリド18ml中のチタニウムテトラクロリド2.7ml（24.6mmol）の溶液を、テトラヒドロフラン30ml中へ湿気を避けアルゴン下に０℃で滴下により加え、黄色懸濁液を得た。室温まで温めた後、テトラメチルエチレンジアミン15ml（95mmol）を加え、反応混合物を10分間撹拌した。亜鉛屑3.6g（55mmol）を加えた後、混合物を室温で更に30分撹拌した。

次いで、テトラヒドロフラン30ml中に溶解したジブロモメタン2.1ml（30mmol）及びtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルカルボニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの溶液を、温度が36℃を超えないようにして、滴下により加えた。次いで、反応混合物を室温で60時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、エーテルで抽出した。合わせたエーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮し、残渣を溶離剤としてメチレンクロリドとトリエチルアミン99:1の混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。それにより、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（１－ナフタレン－２－イル－ビニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無定形固体として得た。MS:448（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｃ）テトラヒドロフラン10ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（１－ナフタレン－２－イル－ビニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート70mg（0.156mmol）の溶液をトリエチルアミン0.2ml及びパラジウム炭素100mgで処理し、室温常圧の水素雰囲気で水素化した。次いで、反応混合物を0.8μセルロースフィルター上で吸引濾過し、溶媒を水流－ポンプの真空下に蒸発させた。tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び［（SR）－１－ナフタレン－２－イル－エトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無定形固体として得た。MS:450（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

ｄ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ナフタレン－２－イル－エトキシ」－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物69mg（0.153mmol）を、メチレンクロリド2ml中に溶解し、無水塩化亜鉛104mg（0.46mmol）で処理し、2.5時間室温で撹拌した。その後、反応混合物を水性炭酸ナトリウム溶液に注ぎ、メチレンクロリドで抽出した。合わせたメチレンクロリド相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、このように得た残渣を溶離剤としてメチレンクロリドとメタノール9:1の混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－又は［（SR）－１－ナフタレン－２－イル－エトキシ」－ピペリジン22.1mg（理論の41%）を、無定形帯黄色固体として、MS:350（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$及び（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（SR）－又は－［（RS）－１－ナフタレン－２－イル－エトキシ」－ピペリジン13.6mg（理論の25%）を、無定形無色固体として得た。MS:350（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２７３】

実施例74

ａ）エタノール400ml中の４－（４－フルオロ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン塩酸塩10.0g（46.8mmol）の溶液に、炭酸カリウム13.8g（100mmol）を加え、次いで反応混合物を還流温度に加熱した。エタノール100ml中のベンジルブロミド5.8ml（49mmol）の溶液を１時間以内に滴下で加え、次いで混合物をこの温度で更に１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を水及び酢酸エチルで抽出し、最後に、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した。水流－ポンプの真空下で溶媒を蒸発させた後、得られた粗生成物を溶離剤としてヘキサンと酢酸エチルとを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロピリジン8.90g（理論の71%）を得た。MS:267（Ｍ）$^{+}$。

ｂ）１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロピリジン4.5g（16.8mmol）を水55mlに懸濁し、次いで濃塩酸70mlを添加して部分的に溶解し、パラホルムアルデヒド1.36g（45.3mmol）を加え、混合物を100℃で５時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水酸化ナトリウム溶液でpHを５～６に調整し、生成物を酢酸エチル100mlで２回抽出した。有機相を水100mlで１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流－ポンプの真空下に溶媒を蒸発させた。このようにして得た粗生成物を、溶離剤（sic）としてヘキサンと酢酸エチルでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。（RS）－［１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン－３－イル］－メタノール3.91g（理論の78%）を得た。MS:297（Ｍ）$^{+}$。

ｃ）ジヒドロ－ビス（２－メトキシ－エトキシ）アルミン酸ナトリウム（トルエン中、70%）58ml（203mmol）を、撹拌しながら室温アルゴン下で無水トルエン580ml中の（RS）－［１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン－３－イル］－メタノール17.4g（58.5mmol）の溶液に滴下により加えた。続いて、混合物を80℃で４時間撹拌した。処理のために、水100mlをこの溶液に室温で滴下により加え、水及び酢酸エチルで抽出した。粗生成物を、溶離剤としてヘキサンと酢酸エチルでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。（3RS,4SR）－［１－ベンジル４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イル］－メタノール3.90g（理論の44%）を得た。MS:300（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

ｄ）（3RS,4SR）－［１－ベンジル－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イル］－メタノール6.86g（22.9mmol）を、メタノール70ml中でPd－炭素（10%）1.5gを添加して室温で水素化した。触媒を濾過した後、溶媒を水流ポンプの真空下で蒸留した。このようにして、（3RS,4SRRS）－［４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イル］－メタノール4.79g（理論の100%）を得た。MS:210（Ｍ）$^{+}$。

ｅ）炭酸水素ナトリウム4.20g（50mmol）及び水20mlを、ジオキサン60ml中の（3RS,4SR）－［４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イル］－メタノール4.89g（23.4mmol）の溶液に加え、次いでジtert－ブチルジカーボナート6.10g（28mmol）を少量づつ加え、混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を氷－水に注ぎ、生成物をそれぞれ酢酸エチル200mlで２回抽出し、有機相を水300mlで１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。このようにして得た粗生成物を溶離剤としてメチレンクロリドとメタノールを用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボキシラート7.03g（理論の97%）を得た。MS:309（Ｍ）$^{+}$。

ｆ）ジメチルスルホキシド3.28ml（46.2mmol）を、メチレンクロリド250ml中のオギザルクロリド2.34ml（27.3mmol）の溶液にアルゴン雰囲気下－70℃で加えた。30分後、tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボキシラート6.50g（21mmol）を滴下により加え、混合物を－70℃で２時間撹拌した。続いて、トリエチルアミン7.25ml（52.5mmol）を滴下により加えた。反応混合物を３時間の間室温に温め、水とメチレンクロリドで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、水流ポンプの真空下に溶媒を蒸発させ後、生成物をｎ－ヘキサンから再結晶した。このようにして、tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－

３－ホルミル－ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。MS:279（Ｍ－CO）$^{+}$。
ｇ）ヘキサブチルジスタナート28.0ml（54mmol）を、アルゴン雰囲気下に０℃でテトラヒドロフラン150mlに導入した。それに、ｎ－ブチルリチウム溶液（ｎ－ヘキサン中1.6M）31.3ml（50mmol）を滴下により加えた。30分後、テトラヒドロフラン50ml中の２－ブロモメチル－ナフタレン11.1g（50mmol）の溶液を滴下により加え、その後、混合物を室温で撹拌した。２時間後、溶媒を水流ポンプの真空下に蒸留し、残渣を溶離剤としてヘキサンと酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。トリブチル－ナフタレン－２－イルメチル－スタナート16.8g（理論の78%）を得た。MS:432（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
ｈ）トリブチル－ナフタレン－２－イルメチル－スタナート16.8g（38.9mmol）を、アルゴン雰囲気下にテトラヒドロフラン150ml中に溶解した。その後、ｎ－ブチルリチウム（ｎ－ヘキサン中1.6M）溶液12.5ml（20mmol）を、－70℃に滴下により加えた。30分後、テトラヒドロフラン70ml中のtert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－ホルミル－ピペリジン－１－カルボキシラート4.80g（15.6mmol）の溶液を－78℃で滴下により加え、反応混合物を更に２時間撹拌した。続いて、混合物を３時間室温に温め、更に18時間撹拌した。水流ポンプの真空下で溶媒を蒸発させた後、反応混合物を水とメチレンクロリドに分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物を溶離剤としてヘキサンと酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物5.50g（理論の78%）を得た。MS:450（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
ｉ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物0.45g（1mmol）を、メタノール10ml中に溶解した。その溶液にメタノール中のHClの2.0ml（2.8mmol）を加え、反応混合物を50℃で１時間撹拌した。水流ポンプの真空下に溶媒を蒸発させた後、残渣をメタノールとエーテルから再結晶した。（RS）－及び（SR）－１－［（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エタノール塩酸塩（1:1）の混合物0.16g（理論の42%）を、無色結晶の形態で得た。MS:350（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２７４】

実施例75

ａ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物0.45g（1mmol）をアルゴン雰囲気下にジメチルホルムアミド5mlに溶解し、４－ジメチルアミノ－ピリジン0.16g（1.2mmol）及びベンゾイルクロリド0.14ml（1.2mmol）で連続して処理し、室温で16時間撹拌した。次いで、反応混合物を氷－水とメチレンクロリドで抽出して処理した。このようにして得た粗生成物を、溶離剤としてヘキサンと酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル　（3RS,4SR）－３－［（RS）－又は－［（SR）－１－ベンゾイルオキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.27g（理論の49%）、MS:554（Ｍ）$^{+}$及びtert－ブチル　（3RS,4SR）－３－［（SR）－又は－［（RS）－１－ベンゾイルオキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.19g（理論の34%）を得た。MS:554（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
ｂ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－３－［（RS）－又は－［（RS）－１－ベンゾイルオキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.15g（0.27mmol）を、メタノール10ml中でメタノール中のHClの1.0mlを添加して50℃で１時間撹拌した。水流ポンプの真空下に溶媒を蒸発させ、次いで高真空下に乾燥して、（SR）－又は－（RS）－１－［（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－イル－エチル　ベンゾアート0.12g（理論の91%）を、無色泡状物として得た。MS:454（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２７５】
実施例76
ａ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－３－［（RS）－又は－［（SR）－１－ベンゾイルオキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.25g（0.45mmol）を、実施例75（ｂ）と類似に、メタノール中のHClの1.2ml（1.68mmol）と反応させた。このようにして、（RS）－又は（SR）－１－［3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－ベンゾアート塩酸塩（1:1）0.21g（理論の95%）を、無色泡状物として得た。MS:454（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０２７６】
実施例77
ａ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラート0.45g（1mmol）の混合物を、実施例75（ａ）と類似に、アセチルクロリド0.09ml（1.26mmol）と４－ジメチルアミノ－ピリジン0.16g（1.3mmol）と反応させた。このようにして、tert－ブチル　（3RS,4SR）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－アセチルオキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物（これは、次ぎの工程で直接に用いた）0.38g（理論の77%）得た。
ｂ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－アセチルオキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物0.15g（0.31mmol）を、メチレンクロリド10ml中でトリフルオロ酢酸0.5ml（6.5mmol）で処理し、混合物を室温で16時間撹拌した。水流ポンプの真空下に溶媒を蒸留し、次いで高真空下に乾燥した後、（RS）－及び（SR）－１－［（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エチル　アセタート（1:1）の混合物0.15g（理論の96%）を、無色泡状物として得た。MS:392（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０２７７】
実施例78
ａ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物0.45g（1mmol）を、アルゴン雰囲気下にジメチルホルムアミド10mlに溶解し、ナトリウムヒドリド分散物（鉱油中、55%）0.07g（1.6mmol）を、撹拌しながら室温でそれに加えた。１時間後に、ベンジルブロミド0.14ml（1.2mmol）を滴下により加え、反応混合物を室温で18時間撹拌した。次いで、混合物を氷－水とメチレンクロリドで処理した。このようにして得た、粗生成物を溶離剤としてヘキサンと酢酸エチルでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル　（3RS,4SR）－３－［（RS）－又は－［（SR）－１－ベンジルオキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物0.21g（理論の39%）、MS:540（Ｍ＋Ｈ）$^+$、及びtert－ブチル　（3RS,4SR）－３－［（RS）－又は－［（RS）－１－ベンジルオキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート、MS:540（Ｍ＋Ｈ）$^+$を得た。
ｂ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－３－［（RS）－又は－［（SR）－１－ベンジルオキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.21g（0.22mmol）を、実施例75（ｂ）と類似に、メタノール中のHClの1.0mlと反応させた。このようにして、（3RS,4SR）－３－［（RS）－又は－［（SR）－１－ベンジルオキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン塩酸塩（1:1）0.10g（理論の95%）を，無色泡状物として得た。MS:440（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０２７８】

実施例79
ａ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－３－［（SR）－又は－［（RS）－１－ベンジルオキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.16g（0.3mmol）を、実施例75（ｂ）と類似に、メタノール中のHClの1.0ml（1.40mmol）と反応させた。水流ポンプの真空下に溶媒を濃縮し、残渣をメタノールとジエチルエーテルから再結晶した。このようにして、（3RS,4SR）－３－［（SR）－又は－［（RS）－１－ベンジルオキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン塩酸塩（1:1）0.85g（理論の60%）を、白色固体として得た。MS:440（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２７９】

実施例80
ａ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラート0.45g（1mmol）をアルゴン雰囲気下にジメチルホルムアミド10ml中に溶解し、次いで、ナトリウムヒドリド分散物（鉱油中55%）0.07g（1.6mmol）を、撹拌しながら室温で加えた。１時間後に、２－（ブロモメチル）－ナフタレン0.27g（1.2mmol）を加え、混合物を室温で72時間撹拌した。次いで、混合物を氷－水と酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで水流ポンプの真空下に溶媒を蒸発させた。このようにして得た粗生成物を、溶離剤としてヘキサンと酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（SR）－又は－（RS）－２－ナフタレン－２－イル－１（ナフタレン－２－イルメトキシ）－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラート（それは、次ぎの工程で直接用いた）0.19g（理論の32%）、及びtert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－又は－［（SR）－２－ナフタレン－２－イル－１－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラート（それは、同様に次ぎの工程で直接用いた）0.09g（理論の15%）を得た。
ｂ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（SR）－又は－［（RS）－２－ナフタレン－２－イル－１－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラート0.19g（0.32mmol）を、実施例75（ｂ）と類似に、メタノール中のHClの1.0ml（1.40mmol）と反応させた。反応混合物を氷－水上に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、次いでメチレンクロリド50mlで２回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで溶媒を水流ポンプの真空下に蒸留した。このようにして得た粗生成物を、溶離剤としてメタノールとメチレンクロリドを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（SR）－又は－（RS）－２－ナフタレン－２－イル－１－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－エチル］－ピペリジン0.28g（理論の81%）を、無定形固体として得た。MS:490（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２８０】

実施例81
ａ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－又は－（SR）－２－ナフタレン－２－イル－エチル－１－（ナフタレン－２－イルメトキシ）エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラート0.09g（0.15ml）を、実施例75（ｂ）と類似に、メタノール中のHClの1.0ml（1.40mmol）と反応させた。反応混合物を氷－水（sic）上に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、次いでメチレンクロリド50mlで２回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、次いで溶媒を水流ポンプの真空下に蒸留した。このようにして得た粗生成物を、溶離剤としてメタノールとメチレンクロリドを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル（－３－［（RS）－又は－（SR）－２－ナフタレン－２－イル－１－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－エチル］－ピペリジン0.036g（理論の49%）を、無定形固体として得た。MS:490（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２８１】
実施例82
ａ）テトラヒドロフラン5ml中の（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－８－メチル－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－オール［J.Org.Chem.35,802,1970］1.08g（4.3mmol）の溶液を、テトラヒドロフラン6ml中のナトリウムヒドリド（精製油中、50％分散物）0.206g（4.3mmol）の懸濁液に滴下により加え、混合物を50℃で60分撹拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、テトラヒドロフラン5ml中の２－ブロモメチルナフタレン0.95g（4.3mmol）と反応させた。50℃で２時間後、反応溶液を氷－水60mlに注ぎ、酢酸エチル25mlで３回抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、濃縮した。残渣を溶離剤としてメチレンクロリドとメタノール95:5混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－８－メチル－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン1.04g（理論の62％）を、淡黄色油状物として得た。R_f:0.43（シリカゲル、メチオレンクロリド：メタノール＝95:5）、MS:392（Ｍ）$^+$。
（ｂ）トルエン40ml中の（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－８－メチル－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン1.02g（2.6mmol）の溶液を、炭酸カリウム150mgで処理し、100℃に加熱した。次いで、2,2,2－トリクロロエチル　クロロホーマート0.635g（0.400ml）（3mmol）を、それに加え、混合物を100℃で12時間撹拌した。反応溶液を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル70mlにとり、水30ml及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させて、無色油状物を得、溶離剤としてヘキサンと酢酸エチル3:2混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。2,2,2－トリクロロエチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラート1.14g（理論の79％）を、無色油状物として得た。R_f:0.38（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル＝3:2）。
（ｃ）酢酸10ml中の2,2,2－トリクロロエチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラート1.14g（2.06mmol）と亜鉛400mgを室温で12時間撹拌した。反応溶液を水50mlで希釈しメチレンクロリド40mlで４回抽出した。有機相を1N水酸化ナトリウム溶液で２回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を溶離剤としてメチレンクロリドとメタノール9:1の混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン480g（理論の61％）を得た。融点184－185℃;MS:379（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０２８２】
実施例83
実施例82－（ａ）～（ｃ）に記載のそれと類似の方法で、以下の化合物を製造した。
１）－（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－８－メチル－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－オールと４－クロロメチル－ビフェニルから、（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－（ビフェニル－４－イルメトキシ）－３－（４－クロロ－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン（これは、メタノール中HClで塩酸塩（融点175～177℃（分解）に変換される）を得た。MS:236（Ｍ－$C_{13}H_{11}$）$^+$。
２）－（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－８－メチル－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－オールと3,4－ジクロロメチル－ベンゼンから、３－（４－クロロ－フェニル）－２－（3,4－ジクロロベンジルオキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン（これは、メタノール中HClで塩酸塩（融点211～213℃（分解）に変換される）を得た。MS:236（Ｍ－$C_7H_5Cl_2$）$^+$。
３）－（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－８－メチル－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－オールと１－クロロ－メチル－４－メトキシベンゼンから、（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－２－（４－メトキシ－ベ

ンジルオキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン（これは、シオキサン／水中でのメタンスルホン酸での変換、次いで凍結乾燥により相当するメタンスルホン酸塩に変換される）を得た。R_f:0.26（シリカゲル、メチレンクロリド：メタノール：アンモニア＝200:10:1）。

４）－（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－８－メチル－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－オールと３－クロロ－メチル－ベンゾ［ｂ］チオフェン（J.Am.Chem.Soc.71,2856（1949））から、２－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イルメトキシ）－３－（４－クロロ－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン（エタノール中のHClで塩酸塩（融点196～198℃（分解）に変換される）を得た。MS:236（$M-C_8H_7S$）$^+$。

５）－（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－８－メチル－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－オールとメチル　4'－ブロモメチル－ビフェニル－２－カルボキシラート（J.Med.Chem.34,2525（1991））から、メチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－4'－［３－（４－クロロ－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタ－２－イルオキシメチル］－ビフェニル－２－カルボキシラート（エタノール中のHClで塩酸塩（融点101～103℃（分解）に変換される）を得た。MS:236（$M-C_{15}H_{13}O_2$）$^+$。

６）－（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－８－メチル－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－オールと６－クロロメチル－1,1,3,4,－テトラメチル－1,2,3,4－テトラヒドロナフタレンから、（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－クロロ－フェニル）－２－（5,5,8,8－テトラメチル－5,6,7,8－テトラヒドロナフタレン－２－イルメトキシ－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン（エタノール中のHClで塩酸塩（融点87～90℃（分解）に変換される）を得た。MS:437（M）$^+$。

【０２８３】

実施例84

（ａ）４－クロロ－フェニル誘導体と類似に得られる（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－フルオロ－フェニル）－８－メチル－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－オール［J.Org.Chem.35,802,1970］と2,2,2－トリクロロエチル　クロロホーマートの反応による、Ｎ－メチル基の開裂を、実施例12（ｃ）に記載の方法と類似に行った。このようにして、2,2,2－トリクロロエチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－フルオロ－フェニル）－２－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニルオキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを、帯黄色固体として得た。MS:587、589、591、593（$M+MH_4$）$^+$。

（ｂ）2,2,2－トリクロロエチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－フルオロ－フェニル）－２－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニルオキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートから、実施例12（ｄ）に記載のそれと類似に、2,2,2－トリクロロエチルカーバマートと2,2,2－トリクロロエチル　カーボナートの開裂より、（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－フルオロ－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－オールを、無色固体として得た。MS:221（M）$^+$。

（ｃ）実施例（ｆ）に記載の方法と類似に、（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－フルオロ－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－オールから、BOC基の導入により、tert－ブチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－フルオロ－フェニル）－２－ヒドロキシ－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを、無色泡状物として得た。MS:265（$M-C_4H_8$）$^+$。

（ｄ）tert－ブチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－フルオロ－フェニル）－２－ヒドロキシ－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートの１－ベンジルオキシ－３－クロロメチル－ナフタレン（実施例19）でのアルキル化によりtert－ブチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イル－メトキシ）－３－（４－フルオロ－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:568（M＋H）$^+$。

（ｅ）実施例22（ｌ）に記載の方法と類似に、エタノール中HClを用いたBOC基の開裂によ

り、（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－（４－ベンジルオキシ－ナフタレン－２－イル－メトキシ）－３－（４－フルオロ－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタンを、無色固体として得た。MS:468（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２８４】

実施例85

エーテル10ml中のメチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－4'－［３－（４－クロロフェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－イルオキシメチル］－ビフェニル－２－カルボキシラート0.330g（0.71mmol）の溶液を、エーテル10ml中のリチウムアルミニウムヒドリド33mgの懸濁液に滴下により、徐々に加え、混合物を室温で４時間撹拌した。水性エーテル、続いて水の添加の後、相を分離し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を溶離剤としてメチレンクロリド、メタノール及びアンモニア140:10:1の混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。［4'－［３－（４－クロロフェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタ－２－イルオキシメチル］－ビフェニル－２－イル］エタノール0.210g（理論の68%）を、無色泡状物として得た。R_f:0.18（メチレンクロリド：メタノール：アンモニア＝140:10:1）、MS:43.18（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２８５】

実施例86

以下の化合物をBOC基の開裂により製造した。１）tert－ブチル　（3RS,4SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－プロパ－２－イニルオキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートとトリフルオロ酢酸から、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（プロパ－２－イニルオキシ）－フェニル］－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を、無色固体として得た。融点:186℃（分解）。

２）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジンを、軽い油状物として得た。MS:374（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

３）tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－2,2－ジメチル－［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物とメタノール中の塩酸、同時にイソプロピリデン基の開裂により、（RS）－及び（SR）－３－［（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－プロパン－1,2－ジオールの混合物を、帯黄色固体として得た。MS:108（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

４）tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ヒドロキシ－３－フェノキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物とトリフルオロ酢酸から、（RS）－及び（SR）－１－［４－（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル］－３－フェノキシ－プロパン－２－オールトリフルオロ酢酸塩の混合物を、白色結晶として得た。MS:484（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

５）tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ベンジルオキシ－３－メトキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物とトリフルオロ酢酸から、（RS）－及び（SR）－４－［（3RS,4RS）－４－（２－ベンジルオキシ－３－メトキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジントリフルオロ酢酸塩の混合物を、白色結晶として得た。融点:138～139℃。

６）tert－ブチル　（3RS,4SR）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ヒドロキシ－３－フェニルスルファニル－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物とトリフルオロ酢酸から、（RS）－及び（SR）－１－［（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－イルオキシメチル）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－３－フェニルスルファニル－プロパン－２－

オールトリフルオロ酢酸塩の混合物を、白色結晶として得た。MS:500（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
７）tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－メトキシ－３－フェノキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物とトリフルオロ酢酸から、（3RS,4RS）－４－［４－［（RS）及び［（SR）－２－メトキシ－３－フェノキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジントリフルオロ酢酸塩の混合物を、白色個体として得た。MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
８）tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ベンゾイルオキシ－３－メトキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物とトリフルオロ酢酸から、（RS）－及び（SR）－１－メトキシメチル－２－［４－（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　ベンゾアートトリフルオロ酢酸塩の混合物を、白色個体として得た。MS:526（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
９）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－［（RS）－及び４－［（RS）－（３－ベンジルオキシ－２－メトキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物から、（3RS,4RS）－４－［４－（RS）－及び－［（SR）－３－ベンジルオキシ－２－メトキシプロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジントリフルオロ酢酸塩の混合物を、白色個体として得た。MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
10）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［２－（ピリジン－３－イルメトキシ）－エトキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－３－（２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エトキシメチル）－ピリジンを、無色樹脂として得た。MS:469（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０２８６】
11）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－｛４－［２－（ピリジン－３－イルメトキシ）－エトキシ］－フェニル｝－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸、同時にSEM基の開裂により、（3RS,4RS）－３－（４－［４－［２－（ピリジン－３－イルメトキシ）エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル）－ナフタレン－１－オールを、無色樹脂として得た。MS:485（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
12）tert－ブチル　（3RS,4SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［２－（ピリジン－４－イルメトキシ）－エトキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－４－（２－｛４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］フェノキシ｝－エトキシメチル）－ピペリジンを、無色樹脂として得た。MS:469（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
13）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［２－（ピリジン－２－イルメトキシ）－エトキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－２－（２－｛４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ｝－エトキシメチル）－ピペリジンを、無色樹脂として得た。MS:469（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
14）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを、無色樹脂として得た。MS:482（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
15）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（ピリジン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－２－（３－｛４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ｝－プロポキシ

メチル）－ピリジンを、無色無定形固体として得た。MS:483（M＋H）$^+$。
16）tert－ブチル　（3RS,4RS）－3－（ナフタレン－2－イルメトキシ）－4－［4－［3－（ピリジン－2－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－1－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－2－［3－［4－［3－（ナフタレン－2－イルメトキシ）－ピペリジン－4－イル］－フェニル］－プロポキシメチル）－ピリジンを、無色樹脂として得た。MS:467（M＋H）$^+$。
17）tert－ブチル　（3RS,4RS）－4－［4－［3－（ベンジル－メチル－アミノ）－プロポキシ］－フェニル］－3－（ナフタレン－2－イルメトキシ）－ピペリジン－1－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－ベンジル－メチル－3－｛4－［3－（ナフタレン－2－イルメトキシ）－ピペリジン－4－イル］－フェノキシ｝－プロピル）－アミノを、無色固体として得た。MS:495（M＋H）$^+$。
18）tert－ブチル　（3RS,4RS）－4－［4－［3－（ベンゾチアゾール－2－イルスルホニル）－プロポキシ］－フェニル］3－（1－メトキシ－ナフタレン－2－イルメトキシ）－ピペリジン－1－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－2－［3－［4－［3－（1－メトキシ－ナフタレン－2－イルメトキシ）－ピペリジン－4－イル］－フェノキシ］－プロピルスルホニル］－ベンゾチアゾールを、無色泡状物として得た。MS:571（M＋H）$^+$。
19）tert－ブチル　（3RS,4RS）－3－（ナフタレン－2－イルメトキシ）－4－［4－（3－フェニルスルファニル－プロピル）－フェニル］－ピペリジン－1－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－3－（ナフタレン－2－イルメトキシ）－4－［4－（3－フェニルスルファニル－プロピル）－フェニル］－ピペリジンを、白色固体として得た。MS:468（M＋H）$^+$。
20）tert－ブチル　（3RS,4RS）－4－｛4－［3－（ベンゾチアゾール－2－イルスルファニル）－プロポキシ］－フェニル｝－3－（ナフタレン－2－イルメトキシ）－ピペリジン－1－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－2－（3－｛4－［3－（ナフタレン－2－イルメトキシ）－ピペリジン－4－イル］－フェニル｝－プロピルスルファニル］－ベンゾチアゾールを、白色体として得た。MS:525（M＋H）$^+$。

【0287】

21）tert－ブチル　（3RS,4RS）－4－｛4－［2－（ピリミジン－2－イル－スルファニル）－エチル］－フェニル｝－3－［4－（2－トリメチルシラニル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－2－イルメトキシ］－ピペリジン－1－カルボキシラートとメタノール中の塩酸、同時にSEM基の開裂により、（3RS,4RS）－3－［4－［4－［2－（ピリジン－2－イル－スルファニル）－エチル］－フェニル］－ピペリジン－3－イルオキシメチル］－ナフタレン－1－オールを、無色泡状物として得た。MS:472（M＋H）$^+$。
22）tert－ブチル　（3RS,4RS）－4－｛4－［2－（ピリジン－2－イル－スルファニル）－エチル］－フェニル｝－3－［4－（2－トリメチルシラニル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－2－イルメトキシ］－ピペリジン－1－カルボキシラートとメタノール中の塩酸、同時にSEM基の開裂により、（3RS,4RS）－3－（4－｛4－［2－（ピリジン－2－イル－スルファニル）－エチル］－フェニル］－ピペリジン－3－イルオキシメチル］－ナフタレン－1－オールを、得た。MS:471（M＋H）$^+$。
23）tert－ブチル　（3RS,4RS）－4－［4－［2－（ベンゾチアゾール－2－イルスルファニル）－エチル］－フェニル］－3－［4－（2－トリメチルシラニル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－2－イルメトキシ］－ピペリジン－1－カルボキシラートとメタノール中の塩酸、同時にSEM基の開裂により、（3RS,4RS）－3－［4－［4－［2－（ベンゾチアゾール－2－イルスルファニル）－エチル］－フェニル］－ピペリジン－3－イルオキシメチル］－ナフタレン－1－オールを、無色固体として得た。MS:527（M＋H）$^+$。
24）tert－ブチル　（3RS,4RS）－3－（ナフタレン－2－イルメトキシ）－4－［4－（ピリジン－3－イルメトキシメチル）－フェニル］－ピペリジン－1－カルボキシラー

トとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－３－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンジルオキシメチル］－ピリジンを、無色泡状物として得た。MS:438（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
25）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－｛２－［（RS）－２－及び（SR）－２－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－ブチリルオキシ］－エトキシ｝－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物とメチレンクロリド中の臭化亜鉛から、（3RS,4RS）－２－［４－（３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル）－フェノキシ］－エチル（RS）－及び（SR）－２－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－ブチラート臭化水素酸塩の混合物を、白色固体として得た。MS:556（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
26）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－［２－（１－メチル－1H－ピロール－２－カルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメチレンクロリド中の臭化亜鉛から、（3RS,4RS）－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エチル　１－メチル－1H－ピロール－２－カルボキシラート臭化水素酸塩を、淡黄褐色固体として得た。MS:485（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
27）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンゾイルオキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－３－｛４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル｝－プロピルベンゾアートを、黄色シラップとして得た。MS:480（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
28）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（３－メトキシベンゾイルオキシ）－プロピル］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－３－｛４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル｝－プロピル　３－メトキシ－ベンゾアートを、黄色固体として得た。MS:510（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
29）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－メトキシベンゾイルオキシメチル）－フェニル］－３－［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸、同時にSEM基の開裂により、（3RS,4RS）－４－［３－（１－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンジル　３－メトキシ－ベンゾアートを、無色泡状物として得た。MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
30）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－エトキシカルボニルメトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとトリフルオロ酢酸から、（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－アセタートトリフルオロ酢酸塩を、白色固体として得た。MS:420（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２８８】

31）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（ベンジルカルバモイルメトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとトリフルオロ酢酸から、（3RS,4RS）－Ｎ－ベンジル－２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－アセトアミドトリフルオロ酢酸塩を、白色固体として得た。融点:185℃。
32）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートとトリフルオロ酢酸から、（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－３－フェニル　ピリジン－２－イルカーバマートトリフルオロ酢酸塩を、白色固体として得た。融点:158℃。
33）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－カルボキシメトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例86（ee）

］とトリフルオロ酢酸から、（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－酢酸トリフルオロ酢酸塩を、白色固体として得た。融点:183～184℃。
34）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－オキソ－３－フェノキシプロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートとトリフルオロ酢酸から、（3RS,4RS）－１－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－３－フェノキシ－プロパン－２－オントリフルオロ酢酸塩を、白色固体として得た。融点:145～146℃。
35）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－エトキシカルボニル－エチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメチレンクロリド中の臭化亜鉛から、エチル　（3RS,4RS）－３－｛４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェニル｝－プロピオナートを、黄色シラップとして得た。MS:418（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
36）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－［（RS）－２－及び［（SR）－２－ヒドロキシ－２－フェニル－エチル］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物とメタノール中の塩酸から、（RS）－及び（SR）－２－［４－［（3RS,4RS）－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル］－フェニル］－１－フェニル－エタノール塩酸塩の混合物を得た。MS:438（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
37）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（２－｛［（ピリジン－２－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、ピリジン－２－カルボン酸（3RS,4RS）－２－［４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ベンジルアミド２塩酸塩を、白色固体として得た。MS:420（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
38）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（３－ベンゾイル－ベンジルオキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－［３－［４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－フェニル］－フェニル－メタノン塩酸塩を、白色無定形固体として得た。MS:390（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
39）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（５－フェニル－［1,2,4］オキサジアゾール－３－イル）－エチル］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（５－フェニル－［1,2,4］オキサジアゾール－３－イル）－エチル］－フェニル］－ピペリジンを、無色固体として得た。MS:490（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
40）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－フェニル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イル）－エチル］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（３－フェニル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イル）－エチル］－フェニル］－ピペリジンを、無色固体として得た。MS:490（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０２８９】
41）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イル－メトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートとトリフルオロ酢酸から、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（３－フェニル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を、白色固体として得た。融点:195～196℃。
42）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－ピリジン－３－イル－［1,2,4］－オキサジアゾール－５－イル－メトキシ）－フ

ェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートとトリフルオロ酢酸から、（3RS,4RS）－３－（５－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシメチル］－［1,2,4］オキサジアゾール－３－イル）－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を、白色固体として得た。MS:493（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

43）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－イソキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートとトリフルオロ酢酸から、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－イソキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を、白色固体として得た。MS:491（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

44）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートから、メタノール中の塩酸により、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン塩酸塩を、無色油状物として得た。MS:462（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

45）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［３－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸、同時にSEM基の開裂により、（3RS,4RS）－３－｛４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル｝－フェノールを、無色油状物として得た。MS:448（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

46）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－クロロ－４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメチレンクロリド中の臭化亜鉛から、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－クロロ－４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン臭化水素酸塩を、無色油状物として得た。MS:497（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

47）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン塩酸塩を、無色油状物として得た。MS:500（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

48）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,5－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートからメタノール中の塩酸により、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,5－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン塩酸塩を、無色油状物として得た。MS:500（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

49）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ベンジルオキシ－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートとメチレンクロリド中の臭化亜鉛から、（3RS,4RS）－３－ベンジルオキシ－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン臭化水素酸塩を、無色固体として得た。MS:432（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

50）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,5－ジメチル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメチレンクロリド中の臭化亜鉛から、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,5－ジメチル－ベンジルオキシ－ピペリジン臭化水素酸塩を、無色油状物として得た。MS:460（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２９０】

51）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル－３－（４－エチル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメチレンクロリド中の臭化亜鉛から、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－エチル－ベンジルオキシ）－ピペリジンを、無色油

状物として得た。MS:460（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
52）tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－及び４－ビニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物とメチレンクロリド中の臭化亜鉛から、(3RS,4RS)－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－及び４－ビニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン臭化水素酸塩の混合物を、無色油状物として得た。MS:458（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
53）tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,3－ジヒドロ－ベンゾ［1,4］ジオキシン－６－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメチレンクロリド中の臭化亜鉛から、(3RS,4RS)－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,3－ジヒドロ－ベンゾ［1,4］ジオキサン－６－イルメトキシ）－ピペリジンを、無色樹脂として得た。MS:490（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
54）tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（5,6,7,8－テトラヒドロ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物とメチレンクロリド中の臭化亜鉛から、(3RS,4RS)－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（5,6,7,8－テトラヒドロ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを、無色樹脂として得た。MS:486（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
55）tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸、同時にSEM基の開裂により、(3RS,4RS)－３－｛４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル｝－ナフタレン－１－オールを、無色樹脂として得た。MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
56）tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（４－ベンジルオキシ－ブトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、(3RS,4RS)－４－［４－（４－ベンジルオキシ－ブトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを、無色油状物として得た。MS:496（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
57）tert－ブチル　(3SR,4RS,5RS)－４－［４－（２－クロロ－ベンゾイルオキシ－メチル）－フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、(3SR,4RS,5RS)－４－［３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンジル　２－クロロ－ベンゾアートを、無色泡状物として得た。MS:530（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
58）tert－ブチル　(3SR,4RS,5RS)－４－（４－メトキシカルボニル－フェニル）－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、(3SR,4RS,5RS)－４－［３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ベンゾアートを、無色固体として得た。MS:420（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
59）tert－ブチル　(3SR,4RS,5RS)－４－（４－ベンジルオキシメチル－フェニル）－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、(3SR,4RS,5RS)－４－［４－ベンジルオキシメチル－フェニル）－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを、無色泡状物して得た。MS:482（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
60）tert－ブチル　(1RS,2RS,3RS,5SR)－３－（４－（２－ベンジルオキシプロポキシメチル）－フェニル］－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートとメタノール中の塩酸から、(1RS,2RS,3RS,5SR)－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－３－［４－（３－フェノキシ－プロポキシ

メチル）－フェニル］－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタンを、無色油状物として得た。MS:508（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２９１】

出発物質として用いたBOC誘導体は、以下のように製造した。

（ａ）実施例44（ｅ）に記載のそれと類似の方法で、アセトン中で炭酸カリウムの存在下に、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例46（ｂ）］の、プロパルギルブロミドでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－プロパ－２－イニルオキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートを得、実施例１（ｇ）に類似に、２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－プロパ－２－イニルオキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、淡黄色固体として得た。MS:472（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）実施例44（ｅ）に記載のそれと類似の方法で、アセトン中で炭酸カリウムの存在下に、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例46（ｂ）］の、アリルブロミドでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートを得、実施例１（ｇ）に類似に、２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色樹脂として得た。MS:474（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｃ）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、水酸化ナトリウムの存在下に、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例46（ｂ）］の（RS）－2,2,－ジメチル－［1,3］ジオキソラン－４－イルメチル　メタンスルホナートでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－2,2－ジメチル［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ］－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を得、実施例１（ｇ）に類似に、２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－2,2－ジメチル－［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ］－フェニル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、白色体として得た。MS:547（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｄ）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、水酸化ナトリウムの存在下に、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例46（ｂ）］の、（RS）－2,3－エポキシプロピル　ｐ－トルエンスルホナートでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－ヒドロキシ－４－［（RS）－４－オキシラニルメトキシ－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を得、実施例１（ｇ）に類似に、２－ブロモメチルナフタレンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［（RS）－４－オキシラニルメトキシ－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を得た。続いて、実施例71（ａ）に類似に、カリウムフェノラートでのエポキシド開裂により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ヒドロキシ－３－フェノキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を、白色固体として得た。MS:584（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２９２】

（ｅ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［（RS）－４－オキシラニルメトキシ－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例86（ｄ）］の混合物の、N,N－ジメチルホルムアミド中でナトリウムメチラートでのエポキシド開裂により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）

－４－［４－［（RS）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を得、実施例１（ｇ）と類似に、ベンジルブルミドでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ベンジルオキシ－３－メトキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を、無色樹脂として得た。MS:612（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｆ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［（RS）－４－オキシラニルメトキシ－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例86（ｄ）］の混合物の、実施例71（ａ）に類似に、ナトリウムチオフェノラートでのエポキシド開裂により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ヒドロキシ－３－フェニルスルファニル－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を、白色固体として得た。MS:600（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｇ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ヒドロキシ－３－フェノキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例86（ｄ）］の混合物の、実施例１（ｇ）と類似に、メチルヨーダイドでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－メトキシ－３－フェノキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を、無色樹脂として得た。MS:598（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｈ）実施例22（ｋ）と類似に、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ヒドロキシ－３－メトキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例86（ｅ）］の混合物のベンゾイル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ベンゾイルオキシ－３－メトキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を、無色樹脂として得た。MS:626（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２９３】

（ｉ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［（RS）－４－オキシラニル－メトキシ－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例86（ｄ）］の混合物の、N,N－ジメチルホルムアミド中のナトリウムベンジラートでのエポキシド開裂により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－３－ベンジルオキシ－２－ヒドロキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を得、実施例１（ｇ）と類似に，メチルヨーダイドでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－３－ベンジルオキシ－２－メトキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色樹脂として得た。MS:612（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｊ）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例53（ｃ）］の、３－クロロメチル－ピリジンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［２－（ピリジン－３－イルメトキシ）－エトキシ）－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。MS:569（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｋ）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例55（ｂ）］の、３－クロロメチル－ピペリジンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－｛４－［２－（ピリジン－３－イルメトキシ）－エトキシ）－フェニル｝－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフ

タレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。
（ｌ）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピリジン－１－カルボキシラート［実施例53（ｃ）］の、４－クロロメチル－ピペリジンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［２－（ピリジン－４－イルメトキシ）－エトキシ）－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。
【０２９４】
（ｍ）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例53（ｃ）］の、２－クロロメチル－ピリジンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［２－（ピリジン－２－イルメトキシ）－エトキシ）－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。
（ｎ）実施例44（ｅ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例46（ｂ）］の、ブタン－２－オン中での炭酸カリウム存在下でのベンジル　３－ブロモプロピルエーテルでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートを得、実施例１（ｇ）と類似に、２－ブロモメチル－ナフタレンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:582（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｏ）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例57（ｃ）］の、２－クロロメチル－ピリジンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（ピリジン－２－イルメトキシ）プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色樹脂として得た。MS:583（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｐ）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例24（ｔ）］の、２－クロロメチル－ピリジンでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（ピリジン－２－イルメトキシ）－プロピル］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラート（更なる精製及び分析をせずに次の工程を用いた）を、無定形固体として得た。
【０２９５】
（ｑ）実施例44（ｅ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－メチルアミノ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例57（ｅ）］の、ベンジルブロミドでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－［３－（ベンジル－メチル－アミノ－）プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:595（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｒ）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR、4SR）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物［実施例57（ａ）］の、１－メトキシ－２－ブロモメチル－ナフタレン［実施例７（ｆ）］でのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR、4SR）－３－（１－メトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－［（RS）－テトラヒドロ

－ピラン－２－イルメトキシ］－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を得た。実施例53（ｃ）に類似に、エタノール中で、ピリジニウム（トルエン－４－スルホナート）によるTHP基の開裂により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（１－メトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを得、実施例33（ａ）と類似に、それと、ビス（ベンゾチアゾール－２－イル）ジスルフィドとの反応により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－［３－（ベンゾチアゾール－２－イルスルホニル）－プロポキシ］－フェニル］－３－（１－メトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:671（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｓ）実施例33（ａ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例24（ｔ）］と、ジフェニルジスルフィドの反応により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニルスルファニル－プロピル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色無定形固体として得た。MS:568（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｔ）実施例33（ａ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例24（ｔ）］と、ビス－（ベンゾチアゾール－２－イル）ジスルフィドの反応により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－｛４－［３－（ベンゾチアゾール－２－イル－スルファニル）－プロピル］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート（これは、更に精製と分析をせずに次の工程で用いた）を得た。

【０２９６】

（ｕ）（α）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－トリチルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例29（ｔ）］の、３－クロロメチル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン［実施例５（ｃ）］でのアルキル化により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメオトキシ］４－［４－（２－トリチルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。

（β）トリエチル基の選択的開裂を、E.Krainer et al.Tetrahedron Letters 1993,1713－1716により開示された方法と類似に、メチレンクロリド15ml中のtert－ブチル　(3RS,4RS)－３－［４－（２－トリメチル－シラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－［４－（２－トリチルオキシ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラート780mg（0.92mmol）と、メチレンクロリド2ml中のトリフルオロ酢酸436mg（3.68mmol）とトリフルオロ酢酸無水物803mg（3.68mmol）の溶液を処理することにより行った。30秒後に、反応混合物を０℃に冷却し、トリエチルアミン4mlで処理した。５分後に、メタノール10mlを加え、混合物を10分間撹拌した。続いて、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、その後、水性相をメチレンクロリド10mlで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下に溶媒を蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてヘキサンと酢酸エチルの4:1混合物を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。

（γ）実施例34に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－［４－（２－トリ離メチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートから、２－メルカプトピリミジンとの反応により相当するメシラートを経由して、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－｛４－［２－（ピリミジン－２－イルスルファニル）－エ

チル］－フェニル}－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラート（これは、更なる精製と分析をせずに次の工程に用いた）を得た。
（ｖ）実施例33（ａ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートから、2,2'－ジチオピリジンとの反応により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－{４－［２－（ピリジン－２－イルスルファニル）－エチル］－フェニル}－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラート（これは、更なる精製と分析をせず）に次の工程に用いた）を得た。

【０２９７】

（ｗ）実施例33（ａ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートから、ビス－（ベンゾチアゾール－２－イル）ジスルフィドとの反応により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－［２－（ベンゾチアゾール－２－イルスルファニル）－エチル］－フェニル－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色泡状物として得た。MS:747（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｘ）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例22（ｊ）］の、３－クロロメチル－ピリジンでのアルキル化により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（ピリジン－３－イル－メトキシメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:539（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｙ）実施例９（ｃ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例53（ｃ）］の、EDCの存在下での（RS）－２－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－酪酸（DE236555）でのエステル化により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－及び（3SR,4SR）－４－（４－２－［（RS）－２－（４－フルオロ－フェニル）－３－メチル－ブチリルオキシ］－エトキシ］－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:656（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｚ）実施例９（ｃ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例53（ｃ）］の、EDCの存在下での１－メチル－ピロール－２－カルボン酸でのエステル化により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－［２－（１－メチル－1H－ピロール－２－カルボニルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:585（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２９８】

（aa）実施例22（ｋ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例24（ｔ）］の、ベンゾイルクロイドでのアシル化より、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（３－ベンゾイルオキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、ほぼ無色固体として得た。MS:580（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（bb）実施例22（ｋ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキ

シ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例24（ｔ）］の、３－メトキシ－ベンゾイルクロリドでのアシル化より、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－｛４－［３－（３－メトキシ－ベンゾイルオキシ－プロピル）－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色、無定形固体として得た。MS:610（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（cc）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－３－ヒドロキシ－４－（４－トリチルオキシ－メチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例22（ｈ）］の、２－クロロメチル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン［実施例６（ｃ）］でのアルキル化により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－３－［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－トリチルオキシメチル－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。実施例86（ｕ）（β）と類似に、トリチル基の選択的開裂により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－ヒドロキシ－メチル－フェニル）－３－［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。実施例22（ｋ）と類似に、３－メトキシ－ベンゾイルクロリドでのアシル化により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（３－メトキシ－ベンゾイルオキシ－メチル）－フェニル］－３－［１－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:745（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（dd）実施例44（ｅ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例61（ｃ）］の、エチル
ブロモアセタートでのアルキル化より、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－エトキシカルボニルメトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:520（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ee）tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－エトキシカルボニル－メトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例86（dd）］の、メタノール中の1N水酸化ナトリウムでのケン化により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－カルボキシメトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを得、実施例36（ｂ）と類似に、HBTUの存在にベンジルアミンとの縮合により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（ベンジルカルバモイル－メトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イル－メトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、帯黄色固体として得た。MS:598（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。

（ff）実施例24（ｍ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートと、２－ピリジルイソシアネートとの反応により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（ピリジン－２－イルカルバモイルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、白色固体として得た。MS:554（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（gg）実施例68（ｂ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4RS)－及び(3SR,4SR)－４－［４－（RS）－２－ヒドロキシ－３－フェノキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物のSwern酸化により、tert－ブチル　(3RS,4RS)－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－オキソ－３－フェノキシプロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、白色固体とした得た。MS:582（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（hh）（α）水10ml中の臭化カリウム5mg（0.04mmol）及び炭酸水素ナトリウム20mg（0.24mmol）の溶液を、室温で撹拌しながら、アルゴン雰囲気下にメチレンクロリド10ml中のtert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例29（ｈ）］

の溶液に加えた。反応混合物を０℃に冷却し、2,2,6,6－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシル（TEMPO）で処理した。次いで、Javelle水1ml（0.658mmol）を、継続して撹拌しながら反応混合物に噴霧した。添加した後、反応混合物を０℃で約30分撹拌した。処理のために、メチレンクロリドと水1:1混合物20mlを加え、反応混合物を飽和食塩水で洗浄し、水相を、メチレンクロリド10mlで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を蒸発させた。粗生成物を溶離剤としてヘキサンと酢酸エチル2:1混合物でのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－オキソ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラート200mg（理論の75%）を、泡状物として得た。MS:460（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（β）実施例40（ａ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－オキソ－エチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートと、フェニルマグネシウムクロリドとのGrignard反応により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－［（RS）－２－及び［（SR）－２－ヒドロキシ－２－フェニル－エチル］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。

（ii）実施例９（ａ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例３（ｂ）］の、２－ブロモメチルベンゾニトリルでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（２－シアノ－ベンジルオキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートを得、ボランジメチルスルフィド錯体を用いる還元により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（２－アミノメチル－ベンジルオキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。次いで、EDC存在下にピリジン－２－カルボン酸でのアシル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（２－｛［（ピリジン－２－カルボニル）－アミノ］－メチル｝－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、白色固体として得た。

（jj）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例３（ｂ）］の、（３－ブロモメチルフェニル）－フェニル－メタノ［J.Med.Chem.1984,27（12）,1682－1690］でのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（３－ベンゾイル－ベンジルオキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、帯黄色液体として得た。MS:490（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（kk）（α）メタノール中1Mナトリウムメチラート6ml中の、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－シアノ－メチル）－フェニル］－３－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例35（ｂ）］470mg（1.0mmol）及び塩酸ヒドロキシアミン348mg（5.0mmol）の溶液を、65℃で５時間撹拌した。処理のために、混合物を酢酸エチル40mlと水40mlに分配し、有機相を分離した。水相を、酢酸エチル各40mlで２回逆抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に減圧下に溶媒を蒸留した。粗生成物（550mg）を、メチレンクロリド、メタノール及び28%アンモニア溶液20:1:0.1の混合物でのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－｛４－［２－（Ｎ－ヒドロキシカルバミイミドイル）－エチル］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート501mg（理論の99%）（これは、次の工程で直接用いた）を、黄色油状物として得た。

（ｂ）実施例38に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－｛４－［２－（Ｎ－ヒドロキシカルバイミドイル）－エチル］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの、EDCの存在下での安息香酸との縮合、続いて環化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（５－フェニル－［1,2,4］オキサジアゾール－３－イル）－エチル］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。MS:590（M

＋Ｈ）$^{+}$。
（ll）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－エトキシカルボニル－エチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例24（ｓ）］の、テトラヒドロフラン中の水性水酸化ナトリウムでのアルカリ性のケン化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（２－カルボキシ－エチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを得、実施例38に記載のそれと類似の方法で、EDCの存在下にＮ－ヒドロキシ－ベンズアミジンとの縮合により、相当するＮ－ヒドロキシ－ベンズアミジンエステル、及び後者の環化による、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（３－フェニル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イル）－エチル］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、帯黄色無定形固体として得た。MS:590（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（mm）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－エトキシカルボニルメトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例86（dd）］の、メタノール中の1N水酸化ナトリウムでのケン化により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－カルボキシメトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを得、実施例38に記載のそれと類似に、HBTUの存在下にＮ－ヒドロキシ－ベンズアミジンエステルとの縮合により、相当するＮ－ヒドロキシ－ベンズアミジンエステル及び後者の環化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:592（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（nn）実施例38に記載のそれと類似に、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－カルボキシメトキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例86（mm）］の、HBTU存在下での３－ピリジンアミドキシムとの縮合、続いて環化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－ピリジン－３－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、帯黄色固体として得た。MS:593（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（oo）実施例44（ｅ）に記載のそれと類似に、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例61（ｃ）］の、５－ヒドロキシメチル－３－フェニル－4,5－ジヒドロ－イソキサゾール　メシラート（これは、一般的に知られた方法により製造された）でのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－メトキシ）－４－［４－（３－フェニル－イソキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:591（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
以下のBOC誘導体は、実施例１（ｇ）に記載のそれと類似に、以下のように、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例86（ｎ）］のアルキル化により製造した：
（pp）３－メトキシベンジルクロリドにより、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:579（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。
（qq）１－クロロメチル－３－（２－トリメチルシラニル－エトキシ－メトキシ）－ベンゼンにより、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［３－（２－トリメチルシラニル－エトキシ－メトキシ）－ベンジルオキシ］－ピペリジン１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:695（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。
アルキル化剤として用いた１－クロロメチル－３－（２－トリメチルシラニル－エトキシ

－メトキシ）－ベンゼンは、実施例５（ａ）－（ｄ）と類似に、メチル　３－ヒドロキシ－ベンゾアートを、SEM基の導入により、メチル　３－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンゾアートへ変換することにより得た。続いて、リチウムアルミニウムヒドリドでの還元により、［３－（２－トリメチルシラニル－エトキシ－メトキシ）－フェニル］－メタノールを得、後者のクロル化により、１－クロロメチル－３－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンゼンを、無色油状物として得た。MS:272（M）$^{+}$。

（rr）３－クロロ－４－メトキシ－ベンジルクロリドにより、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－クロロ－４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート（これは、更なる精製と分析をせずに次の工程で用いた）を得た。

（ss）3,4－ジクロロ－ベンジルクロリドで、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート（これは、更なる精製と分析をせずに次の工程で用いた）を得た。

（tt）2,5－ジクロロ－ベンジルクロリドにより、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,5－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート（これは、更なる精製と分析をせずに次の工程で用いた）を得た。

（uu）ベンジルクロリドにより、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ベンジルオキシ－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラート（これは、更なる精製と分析をせずに次の工程で用いた）を得た。

（vv）2,5－ジメチル－ベンジルクロリドにより、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,5－ジメチル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート（これは、更なる精製と分析をせずに次の工程で用いた）を得た。

（ww）４－エチル－ベンジルクロリドにより、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－エチル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート（これは、更なる精製と分析をせずに次の工程で用いた）を得た。

（xx）３－及び４－ビニル－ベンジルクロリドの混合物により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－及び４－ビニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物（これは、更なる精製と分析をせずに次の工程で用いた）を得た。

（yy）６－クロロメチル－2,3－ジヒドロ－ベンゾ［1,4］ジオキシンにより、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,3－ジヒドロ－ベンゾ［1,4］ジオキシン－６イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色樹脂として得た。MS:607（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。

（zz）６－クロロメチル－1,2,3,4－テトラヒドロ－ナフタレンにより、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（5,6,7,8－テトラヒドロ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色樹脂として得た。MS:603（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。

【０２９９】

（aaa）３－クロロメチル－１－（２－トリメチルシラニル－エトキシ－メトキシ）－ナフタレン［実施例５（ｃ）］により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色樹脂として得た。MS:745（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。

（bbb）実施例44（ｅ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート［

実施例46（ｂ）］の、２－（４－クロロ－ブトキシ）－テトラヒドロ－2H－ピランでのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－ヒドロキシ－４－［４－［４－［（RS）－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ］－ブトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を得、実施例１（ｇ）と類似に、２－ブロモメチル－ナフタレンでのアルキル化により、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［４－［（RS）－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ］－ブトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。実施例53（ｃ）と類似に、メタノール中で、塩酸によるTHP基の開裂により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（４－ヒドロキシ－ブトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを得、実施例１（ｇ）と類似に、ベンジルブロミドによるそのアルキル化により、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（４－ベンジルオキシ－ブトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:613（Ｍ＋NH_4）$^+$。

（ccc）実施例22（ｄ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ブロモ－フェニル）－５－メトキシ－メチル－３－ナフタレン－２－イル－メトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例68（ｌ）］の、メタノール中でのCOによるパラジウム－触媒カルボニル化により、tert－ブチル　（3SR,4RS,5RS）－４－（４－メトキシカルボニル－フェニル）－３－メトキシ－メチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを得、実施例22（ｅ）と類似に、リチウムボロヒドリドによる還元により、tert－ブチル　（3SR,4RS,5RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。続いて、実施例22（ｋ）と類似に、２－クロロベンゾイルクロリドによるアシル化により、tert－ブチル　（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－クロロ－ベンゾイルオキシメチル）－フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色泡状物として得た。MS:630（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ddd）実施例１（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3SR,4RS,5RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートの、ベンジルブロミドでのアルキル化により、tert－ブチル　（3SR,4RS,5RS）－４－（４－ベンジルオキシメチル－フェニル）－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:582（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（eee）実施例12（ｃ）に記載のそれと類似の方法で、４－クロロフェニル誘導体［J.Org.Chem.35,802（1970）］と類似に得た（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－ブロモ－フェニル）－８－メチル－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－オールからのＮ－メチル基の開裂は、初めに2,2,2－トリクロロエチル　クロホーマートとの反応により（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－ブロモ－フェニル）－２－（2,2,2－トリクロロ－エトキシカルボニルオキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートの合成を行い、続いて氷酢酸中での亜鉛との反応により、（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－ブロモ－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－２－オールを得た。続いて、実施例１（ｆ）と類似にBOC基の導入により、tert－ブチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－ブロモ－フェニル）－２－ヒドロキシ－８－アザ－ジシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを得、実施例22（ｄ）と類似に、メタノール中でのCOによるパラジウム－触媒カルボニル化により、tert－ブチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－ヒドロキシ－３－（４－メトキシカルボニル－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを得た。続いて、実施例22（ｅ）と類似に、リチウムボロヒドリドでの還元により、tert－ブチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－ヒドロキシメチル－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを得、実施例22（ｈ）と類似に、それとトリチルクロリドとの反応により、tert－ブチル　（1RS,2R

S,3RS,5SR）－２－ヒドロキシ－３－（４－トリチルオキシメチル）－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを得た。更に、実施例１（ｇ）と類似に、２－ブロモメチル－ナフタレンとの反応により、tert－ブチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－３－（４－トリチルオキシメチル－フェニル）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを得た。実施例86（ｕ）に記載のそれと類似の方法で、トリフルオロ酢酸とトリフルオロ酢酸無水物の混合物でのトリチル基の開裂により、tert－ブチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを得、実施例44（ｅ）と類似に、ベンジル　３－ブロモピロピルエーテルでのアルキル化により、tert－ブチル　（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－［４－（２－ベンジルオキシ－プロポキシメチル）－フェニル］－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザ－ビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを、無色油状物として得た。

【０３００】

実施例87

以下の化合物を、実施例73（ｄ）に記載のそれと類似の方法で、無水臭化亜鉛を用いて、BOC基の開裂により得た。

１）－tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－カルボニルオキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS）－４－［４－（２－フェノキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イル　ナフタレン－２－カルボキシラートを、無色固体として得た。MS:468（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

２）－tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び（SR）－２－ヒドロキシ－１－ナフタレン－２－イル－エトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物から、（RS）－及び（SR）－２－［（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イルオキシ］－２－ナフタレン－２－イル－エタノールを、無色無定形固体として得た。MS:366（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３０１】

出発物質として用いたBOC誘導体は、以下のように製造した。

（ａ）４－ジメチルアミノ－ピリジン250mg及びトリエチルアミン2.5mlを、メチレンクロリド50ml中のtert－ブチル　（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－フェノキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例47.6］5.50g（13.3mmol）の溶液に加え、続いて固体２－ナフトイルクロリド2.77g（14.5mmol）を撹拌しながら加えた。その後、反応混合物を室温で20時間撹拌し、水とメチレンクロリドに分配し、合わせたメチレンクロリド相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、このようにして得た残渣をメチレンクロリド／エーテル（95:5）でのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－カルボニルオキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラート7.3g（理論の97%）を、無定形の泡状物、無色固体として得た。MS:568（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）アルゴン雰囲気下で湿気を排除して、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（１－ナフタレン－２－イル－ビニルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例73（ｂ）］を、テトラヒドロフラン3mlに溶解し、０℃でトリエチルアミン50mg、次いでボラン－ジメチルスルヒド錯体0.11ml（約1.1mmol）で処理し、室温で30分間撹拌した。その後、再度氷で冷却しながら、水中の50%KOHの1.5ml、続いて水中の30%過酸化水素1.5mlを加え、反応混合物を1.5時間還流下に加熱した。その後、反応溶液を水とメチレンクロリドに分配し、合わせたメチレンクロリド相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、このようにして得た残渣をヘキサン／酢酸エチルでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び（SR）－２－ヒドロキシ－１－ナフ

タレン－２－イル－エトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を、無定形の泡状物、無色固体として得た。MS:466（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３０２】

実施例88

（ａ）tert－ブチル　４－（４－フルオロ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン－１－カルボキシラート［４－（４－フルオロフェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンとジtert－ブチルジカーボナートから製造された］25.23g（91mmol）を、実施例１（ｆ）と類似に、1,2－ジメトキシエタン中に懸濁し、それにナトリウムボロヒドリド5.1g（135mmol）を、20℃で加え、続いて1,2－ジメトキシエタン35ml中のボロントリフルオリドエチルエーテラート22.85ml（182mmol）の溶液を時々20℃に冷却しながら45分かけて滴下により加えた。室温で2.5時間撹拌した後、蒸留水430ml中の水酸化カリウム（86％）82g（1.26mmol）の溶液を室温で１時間かけて撹拌しながら、滴下により加えた。その後、過酸化水素（30％）69.3ml（0.68mmol）を、30分以内に室温で滴下により加え、次いで混合物を３時間還流下に撹拌した。室温に冷却した後、混合物を氷－水に注ぎ、生成物を各200mlの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を各蒸留水300mlで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。室温高真空で90分乾燥した後、そのようにしてtert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色結晶の形態で得た。MS:296（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）３－メチルベンゾフェノン39.2g（0.2mmol）及び臭素38.4g（0.4mol）を、四塩化炭素の１リットル中で８時間撹拌した。水流ポンプの真空下に溶媒を蒸留した後、粗生成物はこのようにして得たヘキサンとメチレンクロリドでのシリカゲル500gのクロマトグラフィーに付した。このように精製した生成物をｎ－ヘキサンとメチレンクロリドから再結晶した。このようにして、（３－ブロモメチル－フェニル）－フェニル－メタノン21.76g（理論の40％）、無色結晶の形態で得た。MS:274、276（Ｍ）$^{+}$。

（ｃ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート0.29g（1mmol）及び（３－ブロモメチル－フェニル）－フェニル－メタノン0.30g（1.1mmol）を、アルゴン雰囲気下にジメチルホルムアミド10ml中に室温で溶解し、カリウムヨーダイドを添加してナトリウムヒドリド分散物（鉱油中、55％）0.056g（1.3mmol）で処理し、室温で18時間撹拌した。反応混合物を氷－水に注ぎ、生成物をメチレンクロリドで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。このようにして、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（３－ベンゾイル－ベンジルオキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.42g（理論の86％）を、無色油状物として得た。MS:490（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｄ）実施例22（ｌ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－（３－ベンゾイル－ベンジルオキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートから、メタノール中のHClでBOC基の開裂により、３－［（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－フェニル］－フェニル－メタノン塩酸塩（1:1）を、無色結晶の形態を得た。MS:390（Ｍ）$^{+}$。

【０３０３】

実施例89

以下の化合物を、実施例73（ｄ）に記載のそれと類似の方法で、無水臭化亜鉛を用いてBOC基の開裂により得た。

１）－tert－ブチル　（Ｅ）－（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（３－フェニル－アリルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラートから、（Ｅ）－（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（３－フェニル－アリルオキシ）－ピペリジンを、淡黄色油状物として得た。MS:312（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

２）tert－ブチル　（3RS,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（4,5－ジメトキシ－ピペミジン－２－イルオキシメチル）－ピ

ペリジン－１－カルボキシラートから、２－［（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（4,5－ジメトキシ－ピリミジン－２－イルオキシメチル）－ピペリジン－３－イルメトキシ｝－4,5－ジメトキシ－ピリジミジンを、淡黄色樹脂として得た。MS:662（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

３）－tert－ブチル　（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－ジメトキシ－フェノキシメチル）－ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス（４－メトキシ－フェノキシメチル）－ピペリジンを、淡黄色油状物として得た。MS:598（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

４）－tert－ブチル　（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－ｐ－トリルスルファニルメチル－ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－ｐ－トリルスルファニルメチル－ピペリジンを、淡黄色油状物として得た。MS:598（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

５）（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－［７－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－エトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、１－［２－［７－［（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタリン－２－イルオキシ］－エチル］－４－メチル－ピペラジンを、無定形、無色固体として得た。MS:654（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３０４】

出発物質として用いたBOC誘導体は、以下のように製造した。

（ａ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例88（ａ）］1.48g（5mmol）及び３－ブロモ－１－フェニル－プロペン1.08g（5.5mmol）を、アルゴン雰囲気下にジメチルホルムアミド10ml中に室温で溶解し、ナトリウムヨーダイド1.25mg（7.5mmol）を添加してナトリウムヒドリド（鉱油中、55%）0.284g（6.5mmol）で処理し、室温で18時間撹拌した。反応混合物を氷－水に注ぎ、生成物をメチレンクロリドで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。このようにして得た粗生成物をメチレンクロリドとメタノールでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　（Ｅ）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（３－フェニル－アリルオキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート1.01g（理論の49%）を、無色油状物として得た。MS:412（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）tert－ブチル　（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例101（ｆ）］0.49g（1mmol）及び4,5－ジメトキシ－２－メチルスルホニル－ピリミジン［実施例129（ｃ）に記載のそれと類似の方法で、4,5－ジメトキシ－２－メチルスルファニル－ピリミジンから、ｍ－クロロ過安息香酸での酸化により製造した］0.45g（2mmol）を、アルゴン雰囲気下に５℃でジメチルホルムアミド5ml中に導入し、撹拌しながらナトリウムヒドリド分散物（鉱油中、55%）0.10g（6.5mmol）で処理し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を氷－水に注ぎ、生成物をメチレンクロリドで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。このようにして得た粗生成物をメチレンクロリドとメタノールでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（4,5－ジメトキシ－ピリミジン－２－イルオキシメチル）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.47g（理論の61%）を、無色油状物として得た。MS:762（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｃ）（α）tert－ブチル　（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボキシラート

［実施例101（ｆ）］2.91g（6mmol）及びピリジン1.93ml（24mmol）を、アルゴン雰囲気下に５℃でアセトニトリル30ml中に導入し、撹拌しながらトリフェニルホスフィンジブロミド8.00g（18mmol）を少量づつ加え、その後混合物を室温で撹拌した。反応混合物を氷－水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。このようにして得た粗生成物をｎ－ヘキサンと酢酸エチルでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－ブロモメチル－ピペリジン－１－カルボキシラート2.81g（理論の77%）を、無色油状物として得た。MS:610（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｃ）（β）tert－ブチル　（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－ブロモメチル－ピペリジン－１－カルボキシラート0.30g（0.5mmol）及びヒドロキノンモノメチルエーテル0.19g（1.5mmol）を、アセトニトリル中、無水炭酸カリウム0.69g（5mmol）を添加して還流下に18時間撹拌した。室温に冷却下後、反応混合物を氷－水に注ぎ、生成物をメチレンクロリドで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。このようにして得た粗生成物をメチレンクロリドとメタノールでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－メトキシ－フェノキシ－メチル）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.15g（理論の43%）を、淡黄色結晶として得た。MS:698（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｄ）実施例89（ｃ）（β）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－ブロモメチル－ピペリジン－１－カルボキシラート及び４－メチル－チオフェノールから、tert－ブチル　（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－ｐ－トリルスルファニル－メチル－ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た。MS:698（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｅ）実施例95（ａ）に記載のそれと類似の方法で、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例120（ｇ）（ｄ）］及び２－クロロメチル－７－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン［実施例６（ｕ）］から、（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－［７－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを、淡黄色油状物とし得た。MS:758（Ｍ＋Ｈ）$^+$。次いで、（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－［７－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを、実施例95（ｃ）に記載のそれと類似の方法で、SEM保護基の開裂により、（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－［７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［黄色油状物、MS:628（Ｍ＋Ｈ）$^+$］を得、実施例90（ｎ）に記載のそれと類似の方法で、１－（２－クロロ－エチル）－４－メチル－ピペリラジン塩酸塩（1:2）［Chim.Ther.4,283（1969）］でのアルキル化により、（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ－フェニル］－３－［７－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－エトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを、淡褐色油状物として得た。MS:754（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３０５】

実施例90

以下の化合物を、実施例22（ｌ）に記載のそれと類似の方法で、メタノール中のHClを用いて、BOC基の開裂により得た。

１）－tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－［４－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－ベンゾイルオキシ］－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物から、（RS）－及び（SR）－１－［（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エチル　４－（２－モルホリン－４－イルエトキシ）－ベンゾアートの混合物を、無色油状物として得た。MS:583（M＋H）$^+$。
２）－tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－アセチル）－ピペリジン－１－カルボキシラートから、１－［（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エタノン塩酸塩（1:1）を、無色結晶として得た。MS:348（M＋H）$^+$。
３）－tert－ブチル　（E）－及び（Z）－（3RS,4SR）－３－（１－カルボキシメトキシイミノ－２－ナフタレン－２－イル－エチル）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－カルボキシラートの混合物から、メチル（E）－及び（Z）－［１－［（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エチリデン－アミノオキシ］－アセタートの3:1混合物を、黄色油状物として得た。MS:435（M＋H）$^+$。
４）tert－ブチル　（3RS,4RS）－３－［２－（3H－ベンゾイミダゾール－５－イルオキシ）－エトキシ］－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラートから、６－［２－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシ］－エトキシ］－1H－ベンゾイミダゾールを、黄色油状物として得た。MS:502（M＋H）$^+$。
５）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［２－（２－オキソ－2,3－ジヒドロ－1H－ベンゾイミダゾール－５－イルオキシ）－エトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートから、５－［２－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシ］－エトキシ］－1,3－ジヒドロ－ベンゾイミダゾール－２－オンを、黄色結晶として得た。MS:518（M＋H）$^+$。
６）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［２－（3,4－ジヒドロ－フェニル）－エトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例94（ｄ）］から、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［２－（3,4－ジニトロ－フェノキシ）－エトキシ］－ピペリジンを、無定形の黄色泡状物として得た。MS:552（M＋H）$^+$。
７）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［７－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－ナフタレン－２－イル－メトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートから、４－［２－［７－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－エチル］－モルホリン塩酸塩（1:2）を、淡黄褐色結晶として得た。MS:611（M＋H）$^+$。
８）－tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［７－（RS）－2,2－ジメチル－［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物から、（RS）－及び（SR）－３－［７－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－プロパン－1,2－ジオールの混合物を、無色油状物として得た。MS:572（M＋H）$^+$。
９）－tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［６－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例97（ａ）］から、６－（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－ピペリジン

－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－オール塩酸塩（1:1）を、無色結晶の形態で得た。MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
10）－tert－ブチル　［3RS,4RS］－及び［3SR,4SR］－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［６－［（RS）－2,2－ジメチル－［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物から、ジオキソラン保護基の同時の開裂により、（RS）－及び（SR）－３－［６－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－プロパン－1,2－ジオール塩酸塩（1:1）の混合物を、淡褐色結晶として得た。MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
11）－tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［６－［２－［（RS）－2,2－ジメチル－［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ］－エトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物から、ジオキソラン保護基の同時の開裂により、［RS］－及び［SR］－３－［２－［６－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－エトキシ］－プロパン－1,2－ジオール塩酸塩（1:1）の混合物を、無色結晶の形態で得た。MS:616（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
12）－tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［（RS）－及び（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例100（ｂ）］の混合物から、（RS）－及び（SR）－１－［（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エタノール塩酸塩（1:1）の混合物を、淡黄褐色の結晶として得た。MS:496（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
13）－tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［７－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートから、１－［２－［７－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－エチル］－４－メチル－ピペラジン塩酸塩（1:3）を、無色結晶の形態で得た。MS:624（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
14）tert－ブチル　（Ｅ）－及び（Ｚ）－（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（１－メトキシカルボニル－メトキシイミノ－２－ナフタレン－２－イル－エチル）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物から，メチル　（Ｅ）－及び（Ｚ）－（１－［（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エチリデン－アミノオキシ）－アセタートの混合物を、淡黄色油状物として得た。MS:581（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
15）tert－ブチル　（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（２－モルホリン－４－イル－エトキシメチル）－ピペリジン１－カルボキシラート［実施例101（ｇ）］から、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（２－モルホリン－４－イル－エトキシメチル）－ピペリジンを、黄色油状物として得た。MS:612（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０３０６】
出発物質として用いたBOC誘導体は、以下のように製造した。
（ａ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－１－イル－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例74（ｈ）］0.45g（1mmol）及び４－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－安息香酸（ジメチルホルムアミド中、メチル　４－ヒドロキシベンゾアートを炭酸カリウムの存在下に100℃で４－（２－クロロメチル）－モルホリンでアルキル化し、続いて塩基でケン化して製造した）0.28g（1.1mmol）を、メチレンクロリド15ml中にアルゴン雰囲気下に溶解し、次いで、Ｎ－エチル－N'－（３－ジメチルアミノプロ

ピル）－カルボジイミド塩酸塩0.23g（1.2mmol）及び４－ジメチルアミノ－ピリジン0.04g（0.33mmol）を加え、混合物を室温で70時間撹拌した。水流ポンプの真空下に溶媒を蒸留した後、粗生成物をｎ－ヘキサン、メチレンクロリド及びメタノールでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－［４－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－ベンゾイルオキシ］－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を、無色油状物として得た。MS:683（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）実施例74（ｆ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例74（ｈ）］の混合物から、メチレンクロリド中ジメチルスルホキシド／オギザリルクロリドでの酸化により、tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－アセチル）－ピペリジン－１－カルボキシラートを、黄色油状物として得た。MS:447（Ｍ）$^+$。

（ｃ）tert－ブチル　（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イル－アセチル）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.22g（0.5mmol）及びアミノオキシ－酢酸塩酸塩（1:05）［Organic Synthesis Collect.Vol.III,172（1955）］0.11g（1mmol）を、アルゴン雰囲気下にピリジン2ml中で18時間撹拌した。その後、反応混合物を氷－水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。このようにして得た粗生成物を、メチレンクロリドとメタノールでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　（Ｅ）－及び（Ｚ）－（3RS,4SR）－３－（１－カルボキシメトキシイミノ－２－ナフタレン－２－イル－エチル）４－（４－フルオロ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.24g（理論の92%）を、淡黄色油状物として得た。MS:521（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｄ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［２－（3,4－ジアミノ－フェノキシ）－エトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例94（ｅ）］0.55g（0.93mmol）を、アルゴン雰囲気下にトリエチル　オルトホーマート5ml中で50℃で１時間撹拌した。反応混合物を氷－水に注ぎ、生成物をメチレンクロリドで３回抽出し、有機相を蒸留水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。このようにして得た粗生成物を、メチレンクロリドとメタノールでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　３－［２－（3H－ベンゾイミダゾール－５－イルオキシ）－エトキシ］－４－（3RS,4RS）－４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボキシラート0.38g（理論の68%）を、淡褐色油状物として得た。MS:602（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３０７】

（ｅ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［２－（3,4－ジアミノ－フェノキシ）－エトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例94（ｅ）］を、アルゴン雰囲気下に室温でジメチルホルムアミド5ml中に溶解し、次いで1,1'－カルボニルジイミダゾール0.18g（1.1mmol）を加えた。１時間後に、反応混合物を氷－水に注ぎ、生成物をメチレンクロリドで３回抽出し、有機相を蒸留水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。このようにして得た粗生成物を、メチレンクロリドとメタノールでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［２－オキソ－2,3－ジヒドロ－1H－ベンゾ－イミダゾール－５－イルオキシ）－エトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラート0.46g（理論の74%）を得た。MS:618（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｇ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－

フェニル］－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例95（ｂ）］0.30g（0.5mmol）及び４－（２－クロロエチル）－モルホリン塩酸塩0.13g（0.7mmol）を、アルゴン雰囲気下にジメチルホルムアミド15ml中で炭酸カリウム（無水）0.69g（5mmol）を添加して18時間撹拌した。反応混合物を氷－水に注ぎ、生成物をメチレンクロリドで３回抽出し、有機相を蒸留水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。このようにして得た粗生成物を、メチレンクロリドとメタノールでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［７－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラート0.32g（理論の90%）を、無色油状物として得た。MS:711（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｈ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例95（ｂ）］0.33g（0.54mmol）及びD,L－α，β－イソプロピリデングリセロール　γ－トシラート0.20g（0.70mmol）を、アルゴン雰囲気下にジメチルホルムアミド15ml中で炭酸カリウム（無水）0.69g（5mmol）を添加して18時間撹拌した。反応混合物を氷－水に注ぎ、生成物をメチレンクロリドで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。このようにして得た粗生成物を、メチレンクロリドとメタノールでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［７－［（RS）－2,2－ジメチル－［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物0.32g（理論の83%）を、無色油状物として得た。MS:712（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３０８】

（ｋ）実施例90（ｈ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（６－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例97（ｂ）］から、tert－ブチル　［3RS,4RS］－及び［3SR,4SR］－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［６－［（RS）－2,2－ジメチル－［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を、無色結晶として得た。MS:712（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｌ）実施例90（ｇ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（６－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例97（ｂ）］及び（RS）－２－（2,2－ジメチル［1,3］ジオキソラン－４－イルメオトキシ）－エチルトルエン４－スルホナート［実施例98（ａ）］から、tert－ブチル　（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［６－［２－（RS）－2,2－ジメチル－［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ］－エトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を、無色結晶として得た。MS:773（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｎ）tert－ブチル　（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例95（ｂ）］0.30g（（0.5mmol）及び１－（２－クロロ－エチル）－４－メチル－ピペラジン塩酸塩（1:2）［Chim.Ther.4,283（1969）］0.47g（2mmol）を、アルゴン雰囲気下に、室温でジメチルホルムアミド5ml中に溶解し、ヨードカリウム0.05g（0.3mmol）及びナトリウムヒドリド分散物（鉱油中、55%）0.22g（5mmol）を加えて100℃で３時間撹拌した。反応混合物を氷－水に注ぎ、生成物をメチレンクロリドで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水流ポンプの真空下に濃縮した。このようにして得た粗生成物を、メチレンクロリドとメタノー

ルでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　(3RS,4RS)－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［７－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－エトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボキシラート0.20g（理論の55%）を、淡黄色油状物として得た。MS:724（M＋H）$^+$。

（ｏ）実施例102（ａ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　(3RS,4SR)－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イル－アセチル）－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例100（ｃ）］及びメチル　アミノ－アセタート塩酸塩［J.Med.Chem.28,1447（1985）］から、tert－ブチル　（Ｅ）－及び（Ｚ）－（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（１－メトキシカルボニルメトキシイミノ－２－ナフタレン－２－イルエチル）－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を、無色油状物として得た。MS:698（M＋NH_4）$^+$。

【０３０９】

実施例91

（ａ）tert－ブチル　(3RS,4SR)－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イル－エチル］－ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物［実施例74（ｈ）］0.90g（2mmol）及び４－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ］－安息香酸（メチル　４－ヒドロキシベンゾアートを、ジメチルホルムアミド中炭酸カリウムの存在下に100℃で４－（２－クロロエチル）モルホリンでのアルキル化、続いて塩基でのケン化により製造した）0.55g（2.2mmol）を、アルゴン雰囲気下にテトラヒドロフラン30mlに溶解し、次いでトリフェニルホスフィン0.66g（2.5mmol）を加えた後にジエチルアゾジカルボキシラート0.44ml（2.8mmol）を、滴下により加え、室温で19時間撹拌した。水流ポンプの真空下に溶媒を蒸留した後、粗生成物をｎ－ヘキサンと酢酸エチルでのシリカゲルクロマトグラフィーに付した。このようにして、tert－ブチル　（Ｅ）－（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（２－ナフタレン－２－イル－ビニル）－ピペリジン－１－カルボキシラート0.31g（理論の23%）を、淡黄色樹脂として得た。MS:432（M＋H）$^+$。

（ｂ）実施例22（ｌ）に記載のそれと類似の方法で、tert－ブチル　（Ｅ）－（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（２－ナフタレン－２－イル－ビニル）－ピペリジン－１－カルボキシラートから、メタノール中のHClを用いて、BOC基を開裂して、（Ｅ）－（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（２－ナフタレン－２－イル－ビニル）－ピペリジンを、淡黄色油状物として得た。MS:331（Ｍ）$^+$。

（ｃ）（Ｅ）－（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（２－ナフタレン－２－イル－ビニル）－ピペリジン0.060g（0.18mmol）を、メタノール中でPd－Ｃ（10%）30mgを添加して通常の条件で水素化した。触媒を濾過した後、溶媒を水流ポンプの真空下に蒸留した。そのようにして、（3RS,4SR）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（２－ナフタレン－２－イル－エチル）－ピペリジンを0.055g（理論の92%）を、淡黄色油状物として得た。MS:334（M＋H）$^+$。

【０３１０】

実施例92

（ａ）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例88（ａ）］2.95g（10mmol）、及び4'－ブロモメチル－ビフェニル－２－カルボン酸tert－ブチル［J.Med.Chem.34,2525（1991）］3.82g（11mmol）を、アルゴン下に室温でジメチルホルムアミド100mlに溶解し、次いで初めにヨウ化カリウム2.49g（15mmol）、その後、水素化ナトリウム0.57g（13mmol）の分散物（鉱油に55%）を加えた。室温で４時間撹拌した後、反応混合物を氷冷水に注ぎ、生成物を塩化メチレンで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、ｎ－ヘキサン及び酢酸エチルによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4RS）－

３－（2'－tert－ブトキシカルボニル－ビフェニル－４－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル5.08g（理論の90%）を無定形、無色の泡沫として得た。
（ｂ）（3RS,4RS）－３－（2'－tert－ブトキシカルボニル－ビフェニル－４－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル2.25g（4mmol）を、水酸化ナトリウム溶液（14%）8ml（36mmol）を加えたエチレングリコールモノメチルエーテル50ml中で、還流にて18時間撹拌した。水流減圧下で溶媒を留去した後、残渣を氷冷水に溶解し、次いで2N塩酸でpH3に調整し、生成物を塩化メチレンで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4RS）－３－（2'－カルボキシ－ビフェニル－４－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル1.66g（理論の82%）を無定形、無色の泡沫として得た;MS:504（Ｍ－Ｈ）$^+$。
（ｃ）（3RS,4RS）－３－（2'－カルボキシ－ビフェニル－４－イルメトキシ）－４－（４－フルオロ－フェニル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.51g（1mmol）及び２－クロロ－4,6－ジメトキシ－1,3,5－トリアジン0.18g（1mmol）を、ジメチルホルムアミド3.5mlとアセトニトリル5mlとの混合物にアルゴン下で溶解し、Ｎ－メチルモルホリン0.22ml（2mmol）を０℃でこれに滴下し、混合物を０℃で２時間撹拌した。ここで、アセトニトリル6ml中の（RS）－３－アミノ－1,2－プロパンジオール0.08ml（1mmol）の溶液を滴下し、その後、混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を氷冷水に注ぎ、生成物を塩化メチレンで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－［2'［（RS）－（2,3－ジヒドロキシ－プロピル－カルバモイル］ビフェニル－４－イルメトキシ］－４－（４－フルオロ－フェニル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物0.29g（理論の50%）を無定形、無色の泡沫として得た;MS:579（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｄ）実施例22（ｌ）に記載したのと同様にして、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－［2'［（RS）－（2,3－ジヒドロキシ－プロピル－カルバモイル］ビフェニル－４－イルメトキシ］－４－（４－フルオロ－フェニル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、メタノール中の塩化水素によるBOC保護基の開裂によって、4'－［（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）ピペリジン－３－イルオキシメチル］ビフェニル－２－カルボン酸（RS）－及び（SR）－（2,3－ジヒドロキシプロピル）アミドの塩酸塩（1:1）の混合物を無定形、無色の泡沫として得た;MS:479（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０３１１】
実施例93
（ａ）メチル（Ｅ）－及び（Ｚ）－［１－［（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イルエチリデンアミノオキシ］アセタート［実施例90.03］の3:1混合物0.050g（0.12mmol）を、1N水酸化ナトリウム溶液1.0mlを加えたメタノール3ml中に50℃で18時間撹拌した。室温まで冷却した後、1N塩酸1.0mlを滴下し、その後、混合物を水流減圧下で濃縮した。残渣をエタノールに懸濁させ、次いで濾過し、濾液に塩酸（37%）0.025ml（0.3mmol）を加え、混合物を水流減圧下で再度濃縮した。ここで、この残渣を高真空中、室温で２時間乾燥した。こうして、（Ｅ）－及び（Ｚ）－（3RS,4RS）－（１－［４－（４－フルオロ－フェニル）ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イル－エチリデンアミノオキシ）酢酸の塩酸塩（1:1）の混合物0.040g（理論の73%）を無定形、淡黄色の泡沫として得た;MS:421（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０３１２】
実施例94
（ａ）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシベンジルオキシ－プロ

ポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｎ）］4.30g（9.7mmol）をアルゴン下に０℃でテトラヒドロフラン215mlに入れ、撹拌しながら水素化ナトリウム1.23g（28.1mmol）の分散物（鉱油に55%）を撹拌しながら加えた。30分後、テトラヒドロフラン10ml中のtert－ブチルブロモアセタート1.86ml（12.7mmol）の溶液を滴下し、混合物を室温まで暖めた。反応混合物を氷冷水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－tert－ブトキシカルボニルメトキシピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル4.77g（理論の88%）を黄色の油として得た;MS:556（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）ホウ水素化リチウム0.36g（16.5mmol）をアルゴン下に室温でテトラヒドロフラン55mlに入れ、テトラヒドロフラン55ml中の（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－tert－ブトキシカルボニルメトキシピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル4.58g（8.24mmol）を、撹拌しながら滴下し、次いで混合物を還流にて加熱した。４時間後、反応混合物を氷冷水に注ぎ、塩酸（2N）でpH3に調整し、次いで生成物を酢酸エチルで３回抽出した。そうして有機相を蒸留水で２回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ヒドロキシエトキシヒドロキシ－エトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル3.95g（理論の99%）を黄色の油として得た;MS:486（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｃ）トリフェニルホスフィンジブロミド5.56g（13.2mmol）をアルゴン下でアセトニトリル20mlに溶解し、次いでピリジン1.06ml（13.2mmol）を０℃で滴下した。この溶液を、アセトニトリル20ml中の（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ヒドロキシエトキシヒドロキシ－エトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル3.95g（8.1mmol）の溶液に０℃で滴下し、次いで混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を氷水冷に注ぎ、次いで生成物を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、ｎ－ヘキサン及び酢酸エチルによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ブロモ－エトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル3.14g（理論の71%）を黄色の油として得た;MS:548、550（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｄ）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ブロモエトキシブロモ－エトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル3.14g（5.72mmol）、及びアセトニトリル230mlの中の3,4－ジニトロフェノール2.53g（13.76mmol）を、炭酸カリウム（無水）7.9g（57.2mmol）を加えて、アルゴン下に還流にて22時間撹拌した。水流減圧下で溶媒を留去した後、残渣を氷冷水に注ぎ、生成物を塩化メチレンで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、ｎ－ヘキサン及び酢酸エチルによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［２－（3,4－ジニトロ－フェノキシ）エトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル2.57g（理論の69%）を褐色の油として得た;MS:652（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｅ）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［２－（3,4－ジニトロ－フェノキシ）エトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル1.63g（2.5mmol）を、酸化白金0.50gを加えた酢酸エチル80ml中で、正常な条件下で２時間水素化した。Dicaliteパッドを通して触媒を濾別し、水流減圧下で溶媒を留去した。こうして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］

－３－［２－（3,4－ジアミノフェノキシ）エトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル1.44g（理論の97%）を紫色の油として得た;MS:592（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｆ）実施例22（ｌ）に記載したのと同様にして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［２－（3,4－ジアミノフェノキシ）エトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素によるBOC保護基の開裂によって、４－［２－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシ］エトキシ］ベンゼン－1,2－ジアミンの塩酸塩（1:3）を淡紫色の結晶として得た;MS:492（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０３１３】
実施例95
（ａ）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸塩［実施例86（ｎ）］4.37g（9.9mmol）、及び２－クロロメチル－７－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）ナフタレン［実施例６（ｕ）］3.20g（9.9ml）をアルゴン下でジメチルホルムアミド35mlに溶解し、次いで水素化ナトリウム0.46g（1.05mmol）の分散物（鉱油に55%）を加えた。次いで混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を氷冷水に注ぎ、生成物を塩化メチレンで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［７－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル7.15g（理論の99%）を淡黄色の油として得た;MS:728（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｂ）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［７－（２－トリメチルシラニルエトキシメトキシトリメチルシラニル－エトキシメトキシ）ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル6.72g（9.23g）を、０℃で無水メタノール140mlに入れ、次いでメタノール（7.0モル量）中の塩酸2.8ml（19.4mmol）を最高５℃で滴下し、その後、混合物を室温まで暖めた。90分後、反応混合物を氷炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、生成物を塩化メチレンで３回抽出し、有機相を蒸留水で１回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル4.92g（理論の89%）を黄色の油として得た;MS:598（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｃ）実施例22（ｌ）に記載したのと同様にして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素によるBOC保護基の開裂によって、７－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－オールの塩酸塩（1:1）を無定形、淡黄褐色の泡沫として得た;MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０３１４】
実施例96
（ａ）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例95（ｂ）］0.33g（0.54mmol）、及びジ－Ｏ－イソプロピリデン－１－Ｏ－（４－メチルフェニルスルホニル）－Ｄ－アラビニトール［Liebigs Ann.Chem.1992,1131］0.27g（0.7mmol）をアルゴン下に炭酸カリウム（無水）0.69g（5mmol）で加えたジメチルホルムアミド15ml中で、還流にて２時間撹拌した。反応混合物を氷冷水に注ぎ、生成物を塩化メチレンで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレ

ン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3R,4R）－及び（3S,4S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［７－［（4S,4'R,5R）－2,2,2',2'－テトラメチル－［4,4'］ビ［1,3］ジオキソラン－５－イルメトキシ］ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの1:1混合物0.34g（理論の78%）を無色の油として得た;MS:829（M＋NH_4）$^+$。

（ｂ）（3R,4R）－及び（3S,4S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［７－［（4S,4'R,5R）－2,2,2',2'－テトラメチル－［4,4'］ビ［1,3］ジオキソラン－５－イルメトキシ］ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの1:1混合物0.10g（0.12mmol）を無水エタノール5mlに溶解し、エタノール（5.6モル）中の塩酸1mlをこれに加え、混合物をアルゴン下に50℃で90時間撹拌した。水流減圧下で溶媒を留去した後、残渣を五酸化リン上、高真空下に50℃で３時間乾燥した。こうして、（2R,3R,4R）－５－［７－［（3R,4R）－及び（3S,4S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－イルオキシ］ペンタン－1,2,3,4－テトラオールの塩酸塩（1:1）の1:1混合物0.07g（理論の87%）を淡黄色結晶の形態で得た;MS:632（M＋H）$^+$。

【０３１５】

実施例97

（ａ）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｎ）］4.77g（10.8mmol）、及び２－クロロメチル－６－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）ナフタレン［実施例６（ｏ）］3.49g（10.8ml）をアルゴン下に室温でジメチルホルムアミド35mlに溶解し、次いで水素化ナトリウム0.50g（11.5mmol）の分散物（鉱油に55%）を加え、混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を氷冷水に注ぎ、生成物を塩化メチレンで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、ｎ－ヘキサン及び塩化メチレンによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［６－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル6.74g（理論の83%）を淡黄色の油として得た;MS:728（M＋H）$^+$。

（ｂ）実施例95（ｂ）に記載したのと同様にして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［６－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（６－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無定形、無色の泡沫として得た;MS:598（M＋H）$^+$。

（ｃ）実施例90（ｇ）に記載したのと同様にして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（６－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［６－（２－モルホリン－４－イルエトキシ）ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の油として得た;MS:711（M＋H）$^+$。

（ｄ）実施例22（ｌ）に記載したのと同様にして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［６－（２－モルホリン－４－イルエトキシ）ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素によるBOC保護基の開裂によって、４－［２－［６－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－イルオキシ］エチル］モルホリンの塩酸塩（1:2）を無色の結晶の形態で得た;M:611（M＋H）$^+$。

【０３１６】

実施例98
（ａ）ｐ－トルエンスルホニルクロリド4.10g（21.5mmol）をアルゴン下に５℃で無水ピリジン20mlに入れ、４－ジメチルアミノピリジン0.06g（0.5mmol）を加え、無水ピリジン20ml中の（RS）－２－［（2,2－ジメチル－1,3－ジオキソラン－４－イル）メトキシ］エタノール［J.Chem.Soc.1695,2968］3.58g（20.03mmol）の溶液を、撹拌しながら滴下した。室温で６時間撹拌した後、反応混合物を氷冷水に注ぎ、生成物を塩化メチレンで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（RS）－２－（2,2－ジメチル［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ］エチル　トルエン－４－スルホン酸塩1.72g（理論の26%）を無色の油として得た;MS:315（Ｍ－CH3）。
（ｂ）実施例90（ｇ）に記載したのと同様にして、（RS）－２－（2,2－ジメチル［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ）エチル　トルエン－４－スルホナートと、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例95（ｂ）］とから、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［７－［２－［（RS）－2,2－ジメチル［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ］エトキシ］ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を無色の結晶の形態で得た;MS:773（Ｍ＋NH_4）$^+$。
（ｃ）実施例22（ｌ）に記載したのと同様にして、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［７－［２－［（RS）－2,2－ジメチル［1,3］ジオキソラン－４－イルメトキシ］エトキシ］ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、メタノール中の塩化水素によるBOC保護基の開裂によって、（RS）－及び（SR）－３－［２－［７－（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－イルオキシ］エトキシ］プロパン－1,2－ジオールの塩酸塩（1:1）の混合物を、無定型色、淡黄褐色の泡沫として得た;MS:616（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０３１７】
実施例99
（ａ）水素化ナトリウム9.92g（227.4mmol）の分散物（鉱油に55%）を、アルゴン下に５℃で無水テトラヒドロフラン220mlに入れ、無水テトラヒドロフラン220ml中のトリエチルホスホノアセタート68.3ml（341.1mmol）の溶液を、５℃で１時間でこれに滴下し、次いで混合物を室温で１時間撹拌した。ここで、再度５℃で、テトラヒドロフラン220ml中の４－ベンジルオキシベンズアルデヒド24.1g（113.7mmol）の溶液を30分間で滴下し、その後、混合物を５℃で２時間撹拌した。反応混合物を氷冷水300mlで処理し、水流減圧下で溶媒を留去した。生成物の水懸濁液を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、ｎ－ヘキサン及び酢酸エチルによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、エチル（Ｅ）－３－（４－ベンジルオキシ－フェニル）アクリル酸塩30.8g（理論の96%）を無色の固体として得た;MS:282（Ｍ）$^+$。
（ｂ）無水エタノール350ml中のマロン酸モノエチルエステルモノアミド17.85g（136.1mmol）を、アルゴン下でカリウムtert－ブチラート15.3g（136.1mmol）で処理し、次いでエチル（Ｅ）－３－（４－ベンジルオキシ－フェニル）アクリル酸塩19.2g（68.1mmol）を室温で撹拌しながら加え、混合物を還流にて１時間撹拌した。10℃まで冷却した後、氷酢酸15.4ml（269.7mmol）を滴下した。反応混合物を氷冷水い注ぎ、生成物を塩化メチレンで３回抽出し、有機相で蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4SR）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－2,6－ジオキソ－ピペリジン－３－カルボン酸エチル17.2g（理論の69%）を無色の固体として得た;MS:367（Ｍ）$^+$。

（ｃ）水素化アルミニウムリチウム4.33g（114.2mmol）をアルゴン下でテトラヒドロフラン200mlに懸濁させ、次いでテトラヒドロフラン200ml中の（3RS,4SR）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－2,6－ジオキソピペリジン－３－カルボン酸エチル18.31g（49.8mmol）の室温で滴下し、次いで混合物を還流にて２時間撹拌した。５～10℃で、蒸留水100mlを反応混合物に慎重に滴下し、それによって形成された沈澱を濾去した。そうして、濾液を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びｎ－ヘキサンから再結晶させた。こうして、（3RS,4SR）－［４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）ピペリジン－３－イル］メタノール11.14g（理論の75％）を無色の結晶の形態で得た;MS:297（Ｍ）$^{+}$。

（ｄ）（3RS,4SR）－［４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）ピペリジン－３－イル］メタノール11.14g（37.5mmol）をアルゴン下でジオキサン140mlに溶解し、次いで水45ml中の炭酸水素ナトリウム6.72g（80mmol）の溶液を室温で加え、二酸化ジ－tert－ブチル9.78g（44.8mmol）を少しづつ導入した。室温で18時間撹拌した後、反応混合物を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4SR）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル13.38g（理論の90％）を無定形、無色の泡沫として得た;MS:398（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｅ）塩化オキサリル3.92ml（45.6mmol）を、アルゴン下に－70℃で塩化メチレン400mlに入れ、ジメチルスルホキシド5.48ml（77.2mmol）をこれに滴下し、混合物を30分間撹拌した。ここで、塩化メチレン200ml中の（3RS,4SR）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル13.95g（35.1mmol）の溶液を－70℃で滴下し、その後、混合物をこの温度で２時間撹拌した。次いでトリエチルアミン12.2ml（87.7mmol）を反応混合物に滴下し、その後、室温まで暖めた。この温度で18時間撹拌した後、混合物を氷冷水に注ぎ、生成物を塩化メチレンで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、ｎ－ヘキサンから再結晶させた。こうして、（3RS,4SR）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル11.31g（理論の81％）を無色の結晶の形態で得た;MS:395（Ｍ）$^{+}$。

（ｆ）トリブチルナフタレン－２－イルスズ酸塩［実施例74（ｇ）］11.04g（25.6mmol）をアルゴン下に－70℃でテトラヒドロフラン100mlに入れ、ｎ－ブチルリチウム12.0ml（19.02mmol）の溶液（ｎ－ヘキサン中で1.6モル）をこれに滴下した。この温度で30分撹拌した後、テトラヒドロフラン45ml中の（3RS,4SR）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル5.94g（15mmol）の溶液を滴下し、混合物を－70℃で更に１時間撹拌した。ここで、混合物を室温まで暖め、18時間後に氷冷水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、ｎ－ヘキサン及び酢酸エチルによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4SR）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イルエチル］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物6.88g（理論の85％）を黄色の結晶の形態で得た;MS:538（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｇ）実施例22（ｌ）に記載したのと同様にして、（3RS,4SR）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イルエチル］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、メタノール中の塩化水素によるBOC保護基の開裂によって、（RS）－及び－（SR）－１－［（3RS,4SR）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２

－イルエタノールの塩酸塩（1:1）の混合物を淡黄褐色の結晶の形態で得た;MS:438（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３１８】

実施例100

（ａ）（3RS,4SR）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イルエチル］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物［実施例99（ｆ）］6.36g（11.8mmol）を、パラジウム－木炭（10%）2.0gを加えたメタノール50ml中で、通常の条件下で４時間水素化した。Dicaliteパッドを通して触媒を濾別し、水流減圧下で溶媒を留去した後、（3RS,4SR）－４－（４－ヒドロキシフェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イルエチル］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物4.97g（理論の94%）を無定形、淡黄色の泡沫の形態で得た;MS:448（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）（3RS,4SR）－４－（４－ヒドロキシフェニル）－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イルエチル］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物3.97g（8.9mmol）をアルゴン下に室温でメチルエチルケトン60mlに入れ、次いで炭酸カリウム（無水）4.90g（35.5mmol）及びベンジル３－ブロモプロピルエーテル4.54ml（27.7mmol）を加え、その後、混合物を還流にて８時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を氷冷水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イルエチル］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物5.13g（理論の97%）を無定形、黄色の泡沫の形態で得た;MS:596（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｃ）実施例99（ｃ）に記載したのと同様にして、（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イルエチル］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、塩化オキサリル及びジメチルスルホキシドを用いて、（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの無色の油として得た;MS:594（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｄ）実施例22（ｌ）に記載したのと同様にして、（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素によるBOC保護基の開裂によって、［（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イルエタノンの塩酸塩（1:1）を無色の結晶の形態で得た;MS:494（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３１９】

実施例101

（ａ）４－ベンジルオキシベンズアルデヒド10.66g（50.2mmol）及びマロン酸ジエチル8.54ml（56.2mmol）を、アルゴン下にモレキュラーシーブ（４Å）10.15g、ピペリジン1.0ml（10.0mmol）及び氷酢酸1.0ml（17.6mmol）を加えたトルエン100ml中で、還流にて18時間撹拌した。反応混合物を濾過した後、溶媒を水流減圧下で留去し、残渣をｎ－ヘキサン及び酢酸エチルによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、ジエチル２－（４－ベンジルオキシベンジリデン）マロン酸14.05g（理論の83%）を黄色の結晶の形態で得た;MS:354（Ｍ）$^{+}$。

（ｂ）無水エタノール115ml中のマロン酸モノエチルエステルモノアミド6.42g（48.9mmol）を、アルゴン下でカリウムtert－ブチラート5.49g（48.9mmol）で処理し、次いで２－（４－ベンジルオキシベンジリデン）マロン酸ジエチル17.35g（48.9mmol）を撹拌しながら室温で加え、混合物を還流にて２時間撹拌した。10℃まで冷却した後、氷酢酸13.0ml（227mmol）を滴下した。反応混合物を氷冷水に注ぎ、生成物を塩化メチレンで３回抽出し

、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びｎ－ヘキサンから再結晶させた。こうして、（3R,4s,5S）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－2,6－ジオキソピペリジン－3,5－ジカルボン酸ジエチル16.76（理論の78％）を無色の固体として得た;MS:439（Ｍ）$^+$

（ｃ）水素化アルミニウリチウム3.83g（100.9mmol）をアルゴン下でテトラヒドロフラン200mlに懸濁させ、次いでテトラヒドロフラン200ml中の（3R,4s,5S）－４－（４－ベンジルオキシフェニルベンジルオキシ－フェニル）－2,6－ジオキソピペリジン－3,5－ジカルボン酸ジエチル18.37g（41.8mmol）の溶液を滴下し、次いで混合物を還流にて１時間撹拌した。次いで蒸留水25mlを反応混合物に５～10℃で慎重に滴下した。反応混合物を濾過した後、水流減圧下で溶媒を留去した。こうして、（3R,4s,5S）－［４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－５－ヒドロキシメチルピペリジン－３－イル］メタノール11.04g（理論の81％）を無色の結晶の形態で得た;MS:328（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｄ）（3R,4s,5S）－［４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－５－ヒドロキシメチルピペリジン－３－イル］メタノール8.10g（24.7mmol）をアルゴン下でジオキサン100mlに溶解し、次いで水34ml中の炭酸水素ナトリウム4.44g（52.8mmol）の溶液を室温で滴下し、次いで二炭酸ジ－tert－ブチル6.46g（29.6mmol）を少しづつ導入した。室温で66時間撹拌した後、反応混合物を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3R,4s,5S）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－3,5－ビスヒドロキシメチルピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル8.10g（理論の77％）を無定形、無色の泡沫として得た;MS:428（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｅ）（3R,4s,5S）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－3,5－ビスヒドロキシメチルピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル7.46g（17.5mmol）をパラジウム－木炭（10％）1.5gを加えたメタノール250ml中で、通常の条件下で２時間水素化した。次いで、Dicaliteパッドを通して触媒を濾別し、水流減圧下で溶媒を留去した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3R,4s,5S）－3,5－ビスヒドロキシメチル－４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル6.07g（理論の99％）を無定形、無色の泡沫として得た;MS:338（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｆ）（3R,4s,5S）－3,5－ビスヒドロキシメチル－４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル6.77g（20mmol）を、アルゴン下に室温でメチルエチルケトン90mlに入れた。そうして、炭酸カリウム（無水）11.05g（80mmol）及びベンジル３－ブロモプロピルエーテル10.25ml（58mmol）を加え、その後、混合物を還流にて18時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を氷冷水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－3,5－ビスヒドロキシメチルピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル7.95g（理論の82％）を無定形、無色の泡沫として得た;MS:486（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｇ）水素化ナトリウム1.51g（33.2mmol）の分散物（鉱油中で55％）及び４－（２－クロロエチル）モルホリン塩酸塩2.94g（15.9mmol）をアルゴン下でジメチルホルムアミド25mlに溶解し、ジメチルホルムアミド50ml中の（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－3,5－ビスヒドロキシメチルピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル7.33g（15.1mmol）の溶液を、撹拌しながら滴下し、ヨウ化カリウム0.1g（0.6mmol）を加えた。反応混合物を100℃で９時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を氷冷水に注ぎ、生成物を塩化メチレンで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうし

て得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－3,5－ビス（２－モルホリン－４－イルエトキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.29g（理論の３％）を淡褐色の油として［MS:72（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］、または（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（２－モルホリン－４－イルエトキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル2.37g（理論の26％）を淡褐色の油として得た;MS:599（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｈ）実施例74（ｆ）に記載したのと同様にして、（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（２－モルホリン－４－イルエトキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化オキサリル中のジメチルスルホキシド／塩化メチレンを用いた酸化によって、（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－ホルミル－５－（２－モルホリン－４－イルエトキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを黄色の油として得た;MS:597（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］。

（ｉ）マグネシウム切削片1.20g（0.05g原子）をアルゴン下に室温で無水エーテル15mlに入れ、ヨウ素の結晶１個、及び1,2－ジブロモメタン５滴を加え、混合物を還流にて加熱した。反応（脱色）の開始の後、無水エーテル10ml中の２－（クロロメチル）ナフタレン1.77g（10mmol）の溶液を30分間で滴下した。添加の後、混合物を放置して室温まで冷却させ、１時間後に、無水エーテル15ml中の（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－ホルミル－５－（２－モルホリン－４－イルエトキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.70g（1.7mmol）の溶液を滴下した。次いで、混合物を室温で18時間撹拌した。氷で冷却しつつ水3mlを滴下した後、反応混合物を氷冷水に注ぎ、生成物をエーテルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イルエチル］－５－（２－モルホリン－４－イルエトキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物0.77g（理論の89％）を得た;MS:739（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｋ）実施例74（ｆ）に記載したのと同様にして（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［（RS）－及び－［（SR）－１－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イルエチル］－５－（２－モルホリン－４－イルエトキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物0.74g（1mmol）から、塩化オキサリル中のジメチルスルホキシド／塩化メチレンを用いた酸化によって、（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－５－（２－モルホリン－４－イルエトキシメチル）－３－（ナフタレン－２－イルアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.15g（理論の20％）を淡黄色の油として得た;MS:737（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｌ）実施例73（ｄ）に記載したのと同様にして、（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－５－（２－モルホリン－４－イルエトキシメチル）－３－（ナフタレン－２－イルアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の無水臭化亜鉛を用いたBOC保護基の開裂によって、１－［（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－５－（２－モルホリン－４－イルエトキシメチル）ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イルエタノンを黄色の油として得た;MS:637（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３２０】

実施例102

（ａ）（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例10

0（ｃ）］0.30g（0.5mmol）、及びピリジン3ml中の３－（アミノオキシ）プロピオン酸ヒドロクロリド［J.Am.Chem.Soc.77,2345（1955）］0.071g（0.5mmol）をアルゴン下に60℃で18時間撹拌した。そうして、反応混合物を氷冷水に注ぎ、希塩酸でpH3に調整し、次いで生成物を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を蒸留水で２回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、水流減圧下で濾過し、かつ濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン及びメタノールによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（Ｅ）－及び（Ｚ）－（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［１－（２－カルボキシエトキシイミノ）－２－ナフタレン－２－イルエチル］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物0.018g（理論の５％）を淡黄色の油として［MS:681（Ｍ＋Ｈ）$^+$］、または（Ｅ）－及び（Ｚ）－（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（１－ヒドロキシイミノ－２－ナフタレン－２－イルエチル］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物0.21g（理論の69%）を無色の油として得た；
MS:609（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）実施例22（ｌ）に記載したのと同様にして、（Ｅ）－及び（Ｚ）－（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［１－（２－カルボキシエトキシイミノ）－２－ナフタレン－２－イルエチル］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、ジオキサン中の塩化水素を用いたBOC保護基の開裂によって、（Ｅ）－及び（Ｚ）－３－（１－［（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イルエチリデンアミノオキシ）プロピオン酸の混合物を無定形、淡黄褐色の泡沫として［MS:581（Ｍ＋Ｈ）$^+$］、また（Ｅ）－及び（Ｚ）－（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（１－ヒドロキシイミノ－２－ナフタレン－２－イルエチル］ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、メタノール中の塩化水素を用いたBOC保護基の開裂によって、（Ｅ）－及び（Ｚ）－１－［（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イルエタノンオキシムの混合物を無色の固体として得た;MS:509（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３２１】

実施例103

（ａ）（Ｅ）－及び（Ｚ）－（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（１－メトキシカルボニルメトキシイミノ－２－ナフタレン－２－イルエチル）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例90（ｐ）の混合物0.15g（0.22mmol）をメタノール10mlに溶解し、メタノール中の3.1M塩酸1.3ml（4mmol）で処理し、反応混合物を室温で７時間撹拌した。５℃で水酸化ナトリウム溶液（28%）1ml（9mmol）を加えた後、反応混合物を室温で18時間撹拌した。塩酸（37%）0.7ml（8.75mmol）の滴下によって、反応液のpH値を１に調整し、混合物を濾過し、高真空下で溶媒を留去した。残渣を無水エタノール5mlに懸濁させ、濾過し、濾液を濃縮した。こうして得られた粗生成物を、塩化メチレン、メタノール及びアンモニウム溶液（25%）によるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。こうして、（Ｅ）－及び（Ｚ）－（１－［（3RS,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イル］－２－ナフタレン－２－イルエチリデンアミノオキシ）酢酸の混合物0.059g（理論の47%）を無定形、淡黄褐色の泡沫として得た;MS:567（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３２２】

実施例104

実施例１（ｇ）と同様にして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｎ）］のアルキル化によって、対応するBOC誘導体を合成し、これらの誘導体を用いることによって、下記の化合物を得たが、更なる精製を伴わず、また、実施例22（ｌ）と同様にしてメタノール中の塩化水素を用いるか、又は実施例10（ｂ）と同様にして塩化メチレン中の臭化亜鉛を用いたBOC基の開裂反応における同定は実

施しなかった：
【０３２３】
１）４－トリフルオロメチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－トリフルオロメチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:500（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
２）４－フルオロベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－フルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:450（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
３）２－クロロベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－クロロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:466（Ｍ）$^{+}$;
４）４－ブロモベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－ブロモベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:510（Ｍ）$^{+}$;
５）３－ブロモベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－ブロモベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:511（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
６）４－ヨードベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－ヨードベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:558（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
７）２－トリフルオロメチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－トリフルオロメチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:500（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
８）3,5－ジメチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（3,5－ジメチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:460（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
９）2,4－ジメチルベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（2,4－ジメチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:460（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
10）４－メチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－メチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:446（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
【０３２４】
11）４－イソプロピルベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－イソプロピルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:474（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
12）４－tert－ブチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－tert－ブチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の

油として得;MS:488（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
13）２－メトキシベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－メトキシベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:462（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
14）２－フルオロベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－フルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:450（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
15）２－フルオロ－６－トリフルオロメチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－フルオロ－６－トリフルオロメチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:518（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
16）２－ブロモ－５－フルオロベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ブロモ－５－フルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:528（Ｍ）$^+$;
17）４－フルオロ－３－トリフルオロメチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－フルオロ－３－トリフルオロメチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:518（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
18）3,5－ジ－トリフルオロメチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（3,5－ビストリフルオロメチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:568（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
19）２－フルオロ－３－メチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－フルオロ－３－メチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:464（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
20）２－フルオロ－４－トリフルオロメチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－フルオロ－４－トリフルオロメチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:518（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
【０３２５】
21）２－フルオロ－５－トリフルオロメチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－フルオロ－５－トリフルオロメチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を帯黄色の油として得;MS:518（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
22）４－フルオロ－２－トリフルオロメチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－フルオロ－２－トリフルオロメチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:518（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
23）3,5－ジクロロベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（3,5－ジクロロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:500（Ｍ）$^+$;
24）2,4－ジクロロベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（2,4－ジクロロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:500（Ｍ）$^+$;

25）２－ブロモベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ブロモベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:510（M）$^+$;
26）2,6－ジクロロベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（2,6－ジクロロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:500（M＋H）$^+$;
27）３－フルオロベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－フルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:450（M＋H）$^+$;
28）６－クロロ－２－フルオロベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－クロロ－６－フルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:484（M）$^+$;
29）２－ヨードベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ヨードベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:558（M＋H）$^+$;
30）3,4－ジフルオロベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（3,4－ジフルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:468（M＋H）$^+$;

【０３２６】

31）2,3－ジフルオロベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（2,3－ジフルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:468（M＋H）$^+$;
32）2,5－ジフルオロベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（2,5－ジフルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:468（M＋H）$^+$;
33）2,6－ジフルオロベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（2,6－ジフルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:468（M＋H）$^+$;
34）2,4－ジフルオロベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（2,4－ジフルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:468（M＋H）$^+$;
35）3,5－ジフルオロベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（3,5－ジフルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:468（M＋H）$^+$;
36）メチル４－ブロモメチルベンゾアートによるアルキル化、水性の加工（working up）の際のメチルエステルの鹸化、及びその後、のメタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂によって、４－｛（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル｝安息香酸ヒドロクロリドを無色の油として得;MS:476（M＋H）$^+$;

37）１－ブロモメチル－４－トリフルオロメトキシベンゼンによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－トリフルオロメトキシベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:516（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
38）３－ブロモメチルベンゾニトリルによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、３－｛（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル｝ベンゾニトリル塩酸塩を無色の油として得;MS:457（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
39）４－ブロモ－２－フルオロベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－ブロモ－２－フルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:529（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
40）３－クロロベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－クロロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:466（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

【０３２７】

41）３－クロロ－２－フルオロベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－クロロ－２－フルオロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:484（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
42）3,5－ジブロモベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（3,5－ジブロモベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:590（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
43）2,5－ジメトキシベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（2,5－ジメトキシベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:492（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
44）２－メチルベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－メチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:446（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
45）３－ブロモメチルピリジンによるアルキル化と、塩化メチレン中の臭化亜鉛を用いたBOC基の開裂とによって、３－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ピリジンを無色の油として得;R_f:0.08（SiO_2、塩化メチレン：メタノール＝98:2、５体積％の飽和アンモニアに対して抽出）；
46）４－メチルチオベンジルクロリド［J.Org.Chem.（1988）,53（３）,561－569］によるアルキル化と、塩化メチレン中の臭化亜鉛を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－メチルスルファニルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:478（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
47）５－クロロメチルベンゾ［1.3］ジオキソールによるアルキル化と、塩化メチレン中の臭化亜鉛を用いたBOC基の開裂とによって、臭化水素酸（3RS,4RS）－３－（ベンゾ［1.3］ジオキソール－５－イルメトキシ）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジンを無色の油として得;MS:476（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
48）４－メトキシベンジルクロリドによるアルキル化と、塩化メチレン中の臭化亜鉛を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ピペリジンを無色の油として得;MS:462（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

49）3,4,5－トリメトキシベンジルクロリドによるアルキル化と、塩化メチレン中の臭化亜鉛を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（3,4,5－トリメトキシベンジルオキシ）ピペリジンを無色の油として得;MS:522（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
50）４－メトキシ－３－メチルベンジルクロリドによるアルキル化と、塩化メチレン中の臭化亜鉛を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－メトキシ－３－メチルベンジルオキシ）ピペリジンを無色の油として得;MS:476（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
51）3,5－ジメトキシベンジルクロリドによるアルキル化と、塩化メチレン中の臭化亜鉛を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（3,5－ジメトキシベンジルオキシ）ピペリジンを無色の油として得;MS:492（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
52）2,3,5,6－テトラメチルベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（2,3,5,6－テトラメチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:488（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
53）３－メチルベンジルブロミドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－メチルベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:446（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
54）４－クロロベンジルクロリドによるアルキル化と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－クロロベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:466（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

【０３２８】

実施例105

実施例12（ｂ）と同様にして、対応する臭化ベンジルとそれぞれのアルコラート３当量との反応によって、対応するBOC誘導体を合成し、これらの誘導体を更なる精製及び特性決定をせずに実施例22（１）と同様してメタノール中の塩化水素によるか、又は実施例10（ｂ）と同様にして塩化メチレン中の臭化亜鉛によるBOC基の開裂反応において用いることによって、下記の化合物を得た：

【０３２９】

１）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとエタノールとの反応と、塩化メチレン中の臭化亜鉛を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－エトキシメチルベンジルオキシ）ピペリジン、MS:490（Ｍ＋Ｈ）$^+$、及び［３－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］フェニル］メタノール、MS:479（Ｍ＋NH_4）$^+$をそれぞれ無色の油として得；
２）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとシクロブチルメタノールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－シクロブチルメトキシ－メチルベンジルオキシ）ピペリジンを無色の油として得;MS:530（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
３）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと３－フェニル－プロパン－１－オールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［３－（３－フェニル－プロポキシメチル）ベンジルオキシ］ピペリジンを無色

の油として得;MS:580（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
４）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと3,3－ジメチル－ブタン－１－オールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［３－（3,3－ジメチル－ブトキシメチル）ベンジルオキシ］ピペリジンを無色の油として得;MS:546（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
５）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとイイリジン－３－イルメタノールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、３－［３－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ベンジルオキシメチル］ピペリジンを無色の油として得;MS:553（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
６）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとピリジン－４－イルメタノールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、４－［３－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ベンジルオキシメチル］ピペリジンを無色の油として得;MS:553（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
７）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと２－ピリジン－２－イルエタノールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、２－［２－［３－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ベンジルオキシ］エチル］ピペリジンを無色の油として得;MS:567（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
８）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとシクロブチルメタノールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－シクロブチルメトキシ－メチルベンジルオキシ）ピペリジンを無色の油として得;MS:530（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
９）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと３－フェニルプロパン－１－オールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［４－（３－フェニル－プロポキシメチル）ベンジルオキシ］ピペリジンを無色の油として得;MS:580（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
10）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと3,3－ジメチルブタン－１－オールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［４－（3,3－ジメチルブトキシメチル）ベンジルオキシ］ピペリジンを無色の油として得;MS:546（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
【０３３０】
11）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとピリジン－３－イルメタノールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、３－［４－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ベンジルオキシメチル］ピリジンを無色の油として得;MS:553（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

12）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとピリジン－４－イルメタノールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、４－［４－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ベンジルオキシメチル］ピリジンを無色の油として得;MS:553（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
13）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと２－ピリジン－２－イルエタノールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、２－［２－［４－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ベンジルオキシ］エチル］ピリジンを無色の油として得;MS:567（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
14）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと３－フェニルプロパン－１－オールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［２－（３－フェニル－プロポキシメチル）ベンジルオキシ］ピペリジンを無色の油として得;MS:580（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
15）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと3,3－ジメチルブタン－１－オールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［２－（3,3－ジメチルブトキシメチル）ベンジルオキシ］ピペリジンを無色の油として得;MS:546（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
16）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとピリジン－３－イルメタノールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、３－［２－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ベンジルオキシメチル］ピリジンを無色の油として得;MS:553（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
17）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとピリジン－４－イルメタノールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、４－［２－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ベンジルオキシメチル］ピリジンを無色の油として得;MS:553（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
18）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと２－ピリジン－２－イルエタノールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、２－［２－［２－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ベンジルオキシ］エチル］ピリジンを無色の油として得;MS:567（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
19）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとシクロブチルメタノールとの反応と、メタノール中の塩化水素を用いたBOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－シクロブチルメトキシ－メチルベンジルオキシ）ピリジンを無色の油として得;MS:530（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

【０３３１】

出発材料として用いた臭化ベンジル類は、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキ

シプロポキシベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｎ）］を、実施例１（ｇ）に記載したのと同様にするが、４当量の二臭化物を用いて、対応するビスブロモメチルベンゼンでアルキル化し、反応液を氷冷重炭酸ナトリウム溶液で慎重に加水分解することによって調製した：
（ａ）1,3－ビス－ブロモメチルベンゼンを用い、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（３－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の樹脂として得;MS:624,626（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
（ｂ）1,4－ビス－ブロモメチルベンゼンを用い、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（４－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを帯黄色の油として得;MS:643,645（Ｍ＋NH_4）$^+$;
（ｃ）1,2－ビス－ブロモメチルベンゼンを用い、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（２－ブロモメチル－ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の油として得;MS:624,626（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
【０３３２】
実施例106
実施例１（ｇ）と同様にして、対応する臭化ベンジルとそれぞれのアルコラート３当量との反応によって、対応するBOC誘導体を合成し、別途示さない限り、更なる精製及び特性決定をせずこれらの誘導体を実施例22（ｌ）と同様にしてメタノール中の塩化水素によるBOC基の開裂反応において用いることによって、下記の化合物を得た：
１）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（６－ブロモメチル－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと（RS）－（2,2－ジメチル［1,3］ジオキソラン－４－イル）メタノールとの反応と、その後、のBOC及びジオキソラン基の同時開裂とによって、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［６－［（RS）－2,3－ジヒドロキシプロポキシメチル］ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジンの混合物を無色の油として得;MS:586（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
２）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（７－ブロモメチル－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと（RS）－（2,2－ジメチル［1,3］ジオキソラン－４－イル）メタノールとの反応と、その後、のBOC及びジオキソラン基の同時開裂とによって、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［７－［（RS）－2,3－ジヒドロキシプロポキシメチル］ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジンの混合物を無色の油として得;MS:586（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
３）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（７－ブロモメチル－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとrac－２－［（テトラヒドロ－2H－ピラン－２－イル）オキシ］－１－エタノールとの反応によって、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－｛７－［２－［（RS）－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ］エトキシメチル］ナフタレン－２－イルメトキシ｝ピペリジン－１－カルボン酸の混合物［無色の油、MS:740（Ｍ＋Ｈ）$^+$］、並びに（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（７－ジメチルアミノメチル－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを［副生物、無色の油、MS:639（Ｍ）$^+$］。
主生成物からのBOC及びテトラヒドロピラニル基の同時開裂は、２－（７－｛（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル｝ナフタレン－２－イルメトキシ）エタノールを無色の油として与えた;MS:556（Ｍ＋Ｈ）$^+$。副生物からのBOC基の開裂は、７－｛（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル｝ナフタレン－２－イルメチル）ジメチル－アミンを無色の油として与えた;MS:539（Ｍ＋Ｈ）$^+$、
４）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（

８－ブロモメチル－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル及び（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［７－ブロモメチル－ナフタレン１－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物と、（RS）－（2,2－ジメチル［1,3］ジオキソラン－４－イル）メタノールとの反応と、その後、のBOC及びジオキソラン基の同時開裂とによって、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［８－［（RS）－2,3－ジヒドロキシプロポキシメチル］ナフタレン－２－イルメトキシ］ピペリジン並びに（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－［７－［（RS）－2,3－ジヒドロキシプロポキシメチル］ナフタレン－１－イルメトキシ］ピペリジンの混合物を無色の油として得;MS:586（M＋H）$^{+}$。

【０３３３】

出発材料として用いた臭化ナフチルメチル類は、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｎ）を、実施例１（ｇ）に記載したのと同様にするが、４当量の二臭化物を用いて、対応するビスブロモメチル－ナフタレンでアルキル化し、反応液を氷冷重炭酸ナトリウム溶液で慎重に加水分解することによって調製した：

（ａ）2,7－ビス－ブロモメチル－ナフタレン［J.Chem.Soc.（1961）,3741－3748］で、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（６－ブロモメチル－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の油として得;MS:675（M＋H）$^{+}$;

（ｂ）2,6－ビス－ブロモメチル－ナフタレン［J.Am.Chem.Soc.（1979）,101（15）,4259－4267］で、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（７－ブロモメチル－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の油として得;MS:675（M＋H）$^{+}$;

（ｃ）1,7－ビス－ブロモメチル－ナフタレン［Chem.Ber.91,1981（1958）］で、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（８－ブロモメチル－ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル及び（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）フェニル］－３－（７－ブロモメチル－ナフタレン１－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を無色の油として得た;MS:675（M＋H）$^{+}$。

【０３３４】

実施例107

実施例１（ｇ）と同様にして、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例57（ｃ）］のアルキル化によって、対応するBOC誘導体を合成し、更なる精製及び特性決定をせずこれらの誘導体を実施例22（ｌ）と同様にしてメタノール中の塩化水素によるBOC基の開裂反応において用いることによって、下記の化合物を得た：

１）４－フルオロ－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（４－フルオロ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:500（M＋H）$^{+}$;

２）２－クロロ－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－クロロ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを無色の油として得;MS:516（M）$^{+}$;

３）2,3,4,5,6－ペンタフルオロ－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（2,3,4,5,6－ペンタフルオロ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝ピペリジンを無色の油として得;MS:572（M＋H）$^{+}$;

４）４－ブロモ－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（４－ブロモ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:560（M）$^+$;
５）３－ブロモ－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（３－ブロモ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:560（M）$^+$;
６）４－ヨード－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（４－ヨード－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:608（M＋H）$^+$;
７）２－トリフルオロメチル－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（２－トリフルオロメチル－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:550（M＋H）$^+$;
８）３－トリフルオロメチル－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（３－トリフルオロメチル－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:550（M＋H）$^+$;
９）４－トリフルオロメチル－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（４－トリフルオロメチル－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:550（M＋H）$^+$;
10）２－フルオロ－ベンジルブロミド－臭化ベンジルでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－フルオロ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを無色の油として得;MS:500（M＋H）$^+$;
11）２－メチル－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－メチルベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:496（M＋H）$^+$;
12）3,5－ジメチル－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（3,5－ジメチルベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:510（M＋H）$^+$;
13）３－メトキシ－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（３－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:512（M＋H）$^+$;
14）４－イソプロピル－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（４－イソプロピル－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:524（M＋H）$^+$;
15）2,4－ジメチル－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（2,4－ジメチル－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:510（M＋H）$^+$;
16）４－メチル－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（４－メチル－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－

（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:496（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
17）４－tert－ブチル－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（４－tert－ブチル－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:538（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
18）2,3,5,6－テトラメチル－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（2,3,5,6－テトラメチル－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:538（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
19）3,5－ジクロロ－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（3,5－ジクロロ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:550（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
20）2,4－ジクロロ－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:550（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
【０３３５】
21）2,6－ジクロロ－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（2,6－ジクロロ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:550（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
22）2,5－ジクロロ－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（2,5－ジクロロ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:550（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
23）２－クロロ－６－フルオロベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－クロロ－６－フルオロ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:534（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
24）２－ヨード－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－ヨード－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:608（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
25）２－ブロモ－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－ブロモ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:560（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
26）４－クロロ－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（４－クロロ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:517（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
27）４－メチルチオベンジルクロリド［J.Org.Chem.（1988）,53（３）,561－569］でのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（４－メチルスルファニルベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:528（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
28）３－及び４－ビニル－ベンジルクロリドの混合物でのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（３－及び４－ビニル－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝ピペリジン塩酸塩の混合

物を無色の油として得;MS:508（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
29）４－メトキシ－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
30）2,4－ジメトキシ－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（2,4－ジメトキシ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:542（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
31）3,4,5－トリメトキシ－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（3,4,5－トリメトキシ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
32）５－クロロメチル－ベンゾ［1.3］ジオキソールでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（ベンゾ［1.3］ジオキソール－５－イルメトキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:526（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
33）３－クロロ－４－メトキシベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（３－クロロ－４－メトキシ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:546（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
34）３－メチル－ベンジルブロミドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（３－メチル－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:496（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
35）３－フルオロ－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（３－フルオロ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:500（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
36）２－メトキシ－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを無色の油として得;MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
37）2,5－ジメチル－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（2,5－ジメチル－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得;MS:510（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
38）４－エチル－ベンジルクロリドでのアルキル化と、BOC基の開裂とによって、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（４－エチル－ベンジルオキシ）プロポキシ］フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩を無色の油として得た;MS:510（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

【０３３６】

実施例108

実施例44（ｅ）と同様にして、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－ヒドロキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－ナフタレン－２－イルメトキシ」－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルをアルキル化することにより対応するBOC誘導体を合成し、これらの誘導体を更なる精製及び特性決定をすることなく、実施例10（ｂ）と同様にして塩化メチレン中の臭化亜鉛によるBOC基の開裂反応において用いることによって、下記の化合物を得た：
１）１－ブロモ－プロパンによるアルキル化及びBOC基の開裂により、無色の油状物とし

て（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（２－プロポキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン臭化水素酸塩を得;MS:540（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
２）１－ブロモ－ブタンによるアルキル化及びBOC基の開裂により、無色の油状物として（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－ブトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン臭化水素酸塩を得;MS:554（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
３）ブロモメチル－シクロプロパンによるアルキル化及びBOC基の開裂により、無色の油状物として（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－シクロプロピルメトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン臭化水素酸塩を得;MS:552（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
４）ヨウ化エチルによるアルキル化及びBOC基の開裂により、無色の油状物として（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－エトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン臭化水素酸塩を得;MS:526（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
５）ブロモメチル－シクロブタンによるアルキル化及びBOC基の開裂により、無色の油状物として（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－シクロブチルメトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン臭化水素酸塩を得;MS:566（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
６）臭化イソブチルによるアルキル化及びBOC基の開裂により、無色の油状物として（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－イソブトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン臭化水素酸塩を得;MS:554（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
７）臭化ベンジルによるアルキル化及びBOC基の開裂により、無色の油状物として（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－ベンジルオキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン臭化水素酸塩を得;MS:588（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
８）４－ブロモ－１－ブテンによるアルキル化及びBOC基の開裂により、無色の油状物として（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－ブタ－３－エニルオキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン臭化水素酸塩を得;MS:552（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
９）臭化アリルによるアルキル化及びBOC基の開裂により、無色の油状物として（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－アリルオキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン臭化水素酸塩を得;MS:538（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
10）ブロモ－シクロプロパンによるアルキル化及びBOC基の開裂により、無色の油状物として（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－シクロプロピルオキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン臭化水素酸塩を得;MS:538（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３３７】

出発物質として使用した（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－ヒドロキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルは、以下のように得た：
（ａ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例57（ｃ）］を１－クロロメチル－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ベンゼン「実施例17（ｃ）］によりアルキル化することにより、無色の油状物として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－｛３－［２－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－プロポキシ｝－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得;MS:74

6（Ｍ＋NH_4）$^+$。
（ｂ）メタノール0.5ml中の（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－｛３－［２－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－プロポキシ｝－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル50mg（0.069mmol）の溶液をアルゴン下で０℃に冷却して、メタノール中の2N塩化水素溶液69μｌ（0.138mmol）で処理した。次に、混合物を室温に戻るのを待ち、更に１時間撹拌した。後処理のため、反応溶液を塩化メチレンとメタノールとの95:5混合物で処理して（５容量％飽和アンモニアに対して抽出）、減圧下で蒸発乾固した。精製のため、溶離液としてヘキサンと酢酸エチルとの3:1混合物を用いて、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－ヒドロキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル33.1mg（理論値の81％）を無色の油状物として得た;MS:598（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３３８】

実施例109

以下の化合物は、実施例22（Ｉ）と同様にメタノール中の塩化水素による、又は実施例10（ｂ）と同様に塩化メチレン中の臭化亜鉛による、BOC基の開裂により得た：
１）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の固体として塩酸（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:638（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
２）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
３）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色のロウ状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:758（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
４）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:558（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
５）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の固体として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン塩酸塩を得;MS:676（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
６）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:516（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
７）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（2,5－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブ

チルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として塩酸塩（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（2,5－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:610（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
８）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,5－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,5－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オール塩酸塩を得;MS:484（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
９）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－カルボキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－カルボキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン塩酸塩;R_f:0.63（SiO_2、塩化メチレン：メタノール＝95:5、５容量％飽和アンモニア水溶液に対して抽出）；
10）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－カルボキシ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－｛４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－ピペリジン－３－イルオキシメチル｝－安息香酸塩酸塩;R_f:0.30（SiO_2、塩化メチレン：メタノール＝9:1、５容量％飽和アンモニア水溶液に対して抽出）；

【０３３９】

11）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（2,4－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（2,4－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン塩酸塩を得;MS:610（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
12）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,4－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,4－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オール塩酸塩;R_f:0.28（SiO_2、塩化メチレン：メタノール＝9:1、５容量％飽和アンモニア水溶液に対して抽出）；
13）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－クロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－クロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン塩酸塩を得;MS:606（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
14）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－クロロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の固体として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－クロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オール塩酸塩を得;MS:482（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
15）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の固体として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン塩酸塩を得;MS:676（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
16）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の固体として（3RS,4SR,5SR

）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オール塩酸塩を得;MS:516（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
17）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,5－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,5－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン塩酸塩を得;MS:676（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
18）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,5－ジクロロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,5－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オール塩酸塩を得;MS:516（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
19）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（３－クロロ－２－フルオロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（３－クロロ－２－フルオロ－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:642（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
20）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－クロロ－２－フルオロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－クロロ－２－フルオロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オール塩酸塩を得;MS:500（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
【０３４０】
21）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン塩酸塩を得;MS:640（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
22）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－５－オール塩酸塩を得;MS:499（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
23）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－エチル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－エチル－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:594（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
24）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－エチル－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－エチル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:476（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
25）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－ビニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－ビニル－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:590（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
26）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－

５－ヒドロキシ－３－（４－ビニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－ビニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:474（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
27）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:598（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
28）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:478（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
29）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,4,5－トリメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,4,5－トリメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:718（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
30）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（3,4,5－トリメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,4,5－トリメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:538（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

【０３４１】

31）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,5－ジメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,5－ジメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:658（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
32）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,5－ジメトキシ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,5－ジメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:508（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
33）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－トリフルオロメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－トリフルオロメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:706（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
34）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－トリフルオロメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－トリフルオロメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:532（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
35）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－

４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:630（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
36）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:494（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
37）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－イソプロピル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－イソプロピル－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:622（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
38）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－イソプロピル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－イソプロピル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:490（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
39）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（３－クロロ－４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（３－クロロ－４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:666（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
40）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－クロロ－４－メトキシ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－クロロ－４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
41）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－メトキシ－３－メチル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－メトキシ－３－メチル－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:626（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
42）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－メトキシ－３－メチル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－メトキシ－３－メチル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:492（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３４２】

出発物質として使用したBOC誘導体は、以下のように得た：
実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、ハロゲン化ベンジル１当量を用いて（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ジヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルをアルキル化することにより、未反応出発物質と、対応するモノ－及びジアルキル化BOC誘導体とをほぼ同じ割合で得た。次にこの混合物をクロマトグラフィーにより分離した：

【０３４３】

（ａ）２－ブロモメチル－ナフタレンによるアルキル化により、（3R,4S,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（ナフタレン－２－

イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:739（Ｍ＋Ｈ）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:598（Ｍ＋Ｈ）$^+$、各々無色の固体として得；

（ｂ）２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレン［J.Org.Chem.（1983）,48（19）,3265－3268］によるアルキル化により、無色の泡状物質として（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:876（Ｍ＋Ｈ）$^+$、及び無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得、MS:659（Ｍ＋Ｈ）$^+$；

（ｃ）2,4－ジクロロ－ベンジルクロリドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.83（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝8:2）、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.30（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝8:2）、各々無色の油状物として得；

（ｄ）2,5－ジフルオロ－ベンジルブロミドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（2,5－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:727（Ｍ＋Ｈ）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,5－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.26（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝8:2）、各々無色の油状物として得；

【０３４４】

（ｅ）４－ブロモメチル－安息香酸メチルによるアルキル化及びメチルエステルの水処理による鹸化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－カルボキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.18（SiO_2、塩化メチレン：メタノール＝9:1）、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－カルボキシ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.42（SiO_2、塩化メチレン：メタノール＝9:1）、各々無色の油状物として得；

（ｆ）2,4－ジフルオロ－ベンジルブロミドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（2,4－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:727（Ｍ＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（2,4－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.24（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝8:2）、各々無色の油状物として得；

（ｇ）４－クロロ－ベンジルブロミドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－クロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:724（Ｍ＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－クロロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:582（Ｍ＋Ｈ）$^+$、各々無色の油状物として得；

（ｈ）3,4－ジクロロ－ベンジルクロリドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:793（Ｍ＋NH_4）$^+$

、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,4－ジクロロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.55（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝8:2）、各々無色の油状物として得；

【０３４５】

（ｉ）3,5－ジクロロ－ベンジルクロリドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,5－ジクロロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:793（Ｍ＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,5－ジクロロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:634（Ｍ＋NH_4）$^+$、各々無色の油状物として得；

（ｊ）３－クロロ－２－フルオロ－ベンジルブロミドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（３－クロロ－２－フルオロ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:760（Ｍ＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－クロロ－２－フルオロ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.54（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝8:2）、各々無色の油状物として得；

（ｋ）適度に過剰の水素化ナトリウムを用いた７－ブロモメチル－キノリン臭化水素酸塩［J.Am.Chem.Soc.77,1054（1955）］によるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:740（Ｍ＋Ｈ）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:599（Ｍ＋Ｈ）$^+$、R_f:0.35（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝2:3）、各々無色の油状物として得；

（ｌ）４－エチル－ベンジルクロリドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－エチル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:711（Ｍ＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－エチル－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.30（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝8:2）、各々無色の油状物として得；

【０３４６】

（ｍ）４－ビニル－ベンジルクロリドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－ビニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:707（Ｍ＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－ビニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.30（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝8:2）、各々無色の油状物として得；

（ｎ）４－メトキシ－ベンジルクロリドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:715（Ｍ＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:595（Ｍ＋NH_4）$^+$、各々無色の油状物として得；

（ｏ）3,4,5－トリメトキシ－ベンジルクロリドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,4,5－トリメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:835（

M＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（3,4,5－トリメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:655（M＋NH_4）$^+$、各々無色の油状物として得；

（ｐ）3,5－ジメトキシ－ベンジルクロリドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（3,5－ジメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:775（M＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（3,5－ジメトキシ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:625（M＋NH_4）$^+$、各々無色の油状物として得；

（ｑ）４－トリフルオロメトキシ－ベンジルブロミドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－トリフルオロメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:823（M＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－トリフルオロメトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.32（SiO_2、塩化メチレン：酢酸エチル＝8:2）、各々無色の油状物として得；

【０３４７】

（ｒ）４－メチルチオ－ベンジルクロリド［J.Org.Chem.（1988）,53（３）,561－569］によるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:747（M＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:611（M＋NH_4）$^+$、各々無色の油状物として得；

（ｓ）４－イソプロピル－ベンジルクロリドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－イソプロピル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:739（M＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－イソプロピル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:607（M＋NH_4）$^+$、各々無色の油状物として得；

（ｔ）３－クロロ－４－メトキシ－ベンジルクロリドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（３－クロロ－４－メトキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:784（M＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（３－クロロ－４－メトキシ－ベンジルオキシ）－５－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:630（M＋NH_4）$^+$、各々無色の油状物として得；

（ｕ）４－メトキシ－３－メチル－ベンジルクロリドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－メトキシ－３－メチル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:743（M＋NH_4）$^+$、及び（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－メトキシ－３－メチル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:609（M＋NH_4）$^+$、各々無色の油状物として得た。

【０３４８】

出発物質として使用した（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ジヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルは、以下のように得た：

（α）１－ベンジル－４－（４－メトキシ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリ

ジン［実施例44（ｂ）］50.0g（179mmol）をテトラヒドロフラン500mlに溶解して、室温で48％臭化水素酸水溶液36.3ml（322mmol）で処理して、次に反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。こうして生成した残渣をトルエン500mlで２回懸濁して、再度濃縮し、次にジオキサン1500ml及び水1200mlに溶解し、臭化ナトリウム51.6g（501mmol）及び臭素9.3ml（181mmol）で処理して室温で２時間撹拌した。こうして得られた橙色の溶液を次に０℃に冷却し、５°～10℃で2N水酸化ナトリウム溶液1240mlで処理して室温で更に２時間撹拌した。ここで、反応混合物を酢酸エチル２リットルで３回抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、最高40℃でロータリーエバポレーターで溶媒を留去した。こうして（1RS,6RS）－３－ベンジル－６－（４－メトキシ－フェニル）－７－オキサ－３－アザ－ビシクロ［4.1.0］ヘプタン53.64g（理論値の約100％）を褐色の固体の形態で得た;MS:295（Ｍ）$^{+}$。

（β）（1RS,6RS）－３－ベンジル－６－（４－メトキシ－フェニル）－７－オキサ－３－アザ－ビシクロ［4.1.0］ヘプタン53.44g（179mmol）をエーテル980mlに懸濁し、この懸濁液をアルゴン下で水分を排除しながら室温でジエチルエーテル中の1.6Mメチルリチウム溶液226ml（362mmol）に滴下により加えた。次に、反応混合物を１時間加熱還流した。室温まで冷却後、これを飽和炭酸水素ナトリウム溶液1.5リットル中に注ぎ入れ、酢酸エチル1.5リットルで２回抽出し、合わせた酢酸エチル相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、最高40℃でロータリーエバポレーターで溶媒を留去した。こうして（RS）－１－ベンジル－４－（４－メトキシ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン－３－オール52.8g（理論値の約100％）を褐色の油状物の形態で得た;MS:296（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（γ）（RS）－１－ベンジル－４－（４－メトキシ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン－３－オール52.6g（178mmol）をN,N－ジメチルホルムアミド300mlに溶解し、精製油中の水素化ナトリウム分散物（55～65％）25g（約600mmol）で少量ずつ処理し、反応混合物をアルゴン下で50℃まで１時間加熱した。５℃に冷却後、混合物をヨウ化エチル23ml（285mmol）でゆっくり処理して、冷却せずに１時間撹拌した。ここで反応混合物を氷水２リットル中に注ぎ入れ、酢酸エチル１リットルで３回抽出した。合わせた酢酸エチル相を次に水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、最高40℃でロータリーエバポレーターで溶媒を留去した。こうして得られた残渣をヘキサン／酢酸エチル（5:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（RS）－１－ベンジル－３－エトキシ－４－（４－メトキシ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン42.51g（理論値の74％）を橙色の油状物の形態で得た;MS:324（Ｍ）$^{+}$。

（δ）（RS）－１－ベンジル－３－エトキシ－４－（４－メトキシ－フェニル）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジン42.3g（131mmol）を1,2－ジメトキシエタン500mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム7.45g（196mmol）で処理し、最高28℃で冷却しながら1,2－ジメトキシエタン44.3ml中の三フッ化ホウ素エーテル錯体44.3ml（353mmol）の溶液で処理し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。次に最高35℃で冷却しながら、4.1N水酸化カリウム溶液169ml、次に30％過酸化水素溶液33.9mlを滴下により加え、反応混合物を３時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応溶液を水２リットル中に注ぎ入れ、各回塩化メチレン１リットルで２回抽出した。合わせた塩化メチレン相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、最高40℃でロータリーエバポレーターで溶媒を留去した。こうして得られた残渣をヘキサン／酢酸エチル（最初4:1、次に酢酸エチル含量を段階的に1:1まで増加）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3RS,4RS,5SR）－５－エトキシ－１－ベンジル－３－ヒドロキシ－４－（４－メトキシ－フェニル）－ピペリジン22.1g（理論値の49％）を帯黄色の油状物の形態で得た;MS:342（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３４９】

（ε）（3RS,4RS,5SR）－５－エトキシ－１－ベンジル－３－ヒドロキシ－４－（４－メトキシ－フェニル）－ピペリジン53.39g（153.4mmol）を塩化メチレン525mlに溶解し、最高40℃で塩化メチレン中の1M三臭化ホウ素溶液306mlで処理し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。ここで反応混合物を５℃に冷却して、生成した結晶を濾過した。次にこれを塩化メチレン／メタノール（8:2、５容量％濃アンモニア水溶液に対して抽出）に溶解し

て、同じ溶離液によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3R,4s,5S）－１－ベンジル－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－3,5－ジオール34.18g（理論値の74%）を無定形の無色の固体の形態で得た；MS:300（M＋H）$^+$。
（ζ）（3R,4s,5S）－１－ベンジル－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－3,5－ジオール33.98g（113.5mmol）をメタノール1.7リットルに溶解し、パラジウム担持活性炭（10%）5.1gで処理して室温で常圧下で徹底的に水素化した。次に反応混合物をシリカゲルで濾過して、水噴射バキュームで濃縮した。こうして（3R,4s,5S）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－3,5－ジオール22.56g（理論値の95%）を無定形の無色の固体の形態で得た;MS:209（M）$^+$。
（η）（3R,4s,5S）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－3,5－ジオール22.36g（106mmol）をジオキサン559ml及び水186mlに溶解して、炭酸水素ナトリウム18.85g（224mmol）及び二炭酸ジ－tert－ブチル25.65g（117.5mmol）で処理して室温で２時間撹拌した。ここで反応混合物を氷水1.5リットルに注ぎ入れ、酢酸エチル1.5リットルで２回抽出した。合わせた酢酸エチル相を硫酸マグネシウムで乾燥して最高50℃でロータリーエバポレーターで溶媒を留去した。こうして得られた残渣を塩化メチレン／メタノール（95:5）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3R,4s,5S）－3,5－ジヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル15.79g（理論値の48%）を無色の結晶の形態で得た;MS:310（M＋H）$^+$。
（θ）（3R,4s,5S）－3,5－ジヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル15.59g（50.4mmol）をメチルエチルケトン510mlに溶解し、炭酸カリウム28g（201mmol）、及び次にベンジル３－ブロモプロピルエーテル34.7g（151mmol）で処理して、反応混合物を24時間加熱還流した。室温まで冷却後、混合物を氷水800mlに注ぎ入れ、酢酸エチル500mlで２回抽出し、合わせた酢酸エチル相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して最高40℃でロータリーエバポレーターで溶媒を留去した。こうして得られた残渣を塩化メチレン／酢酸エチル（7:3）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ジヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル20.5g（理論値の89%）を無定形の無色の固体の形態で得た;MS:458（M＋H）$^+$。
【０３５０】
実施例110
以下の化合物は、実施例22（Ｉ）と同様にメタノール中の塩化水素による、又は実施例10（ｂ）と同様に塩化メチレン中の臭化亜鉛による、BOC基の開裂により得た：
１）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－エトキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－エトキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:526（M＋H）$^+$;
２）（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－エトキシ］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として１－｛２－［（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－エチル｝－４－メチル－ピペラジンを得;MS:624（M＋H）$^+$;
３）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－プロポキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－プロポキシ－ピペリジンを得;MS:540（M＋H）$^+$;
４）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－

５－ブトキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ブトキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:554（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
５）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－メトキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－エトキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
６）（3RS,4RS,5SR）－及び（3SR,4SR,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［２－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、メタノール中の塩化水素によりテトラヒドロピラニル基の開裂と同時に、無色の油状物として２－［（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－エタノールを得;MS:542（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
７）（3RS,4SR,5SR）－及び（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［３－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－プロポキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、メタノール中の塩化水素によりテトラヒドロピラニル基の開裂と同時に、無色の油状物として３－［（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－プロパン－１－オールを得;MS:556（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
８）（3RS,4SR,5SR）－及び（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［４－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－ブトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、メタノール中の塩化水素によりテトラヒドロピラニル基の開裂と同時に、無色の油状物として４－［（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－ブタン－１－オールを得;MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
９）（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物として４－｛２－［（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－エチル｝－モルホリンを得;MS:611（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
10）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－｛３－［２－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－プロポキシ｝－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例108（ｂ）］から、メタノール中の塩化水素により２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ基の開裂と同時に、無色の油状物として２－（３－｛４－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ｝－プロポキシメチル）－フェノールを得;MS:579（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

【０３５１】

出発物質として使用したBOC誘導体は、（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例109（ａ）］から、反応温度を50℃にしたことと大過剰の水素化ナトリウム及びアルキル化剤を用いた以外は、以下のように実施例１（ｇ）に記載された方法と同様して得た：
（ａ）臭化エチルによるアルキル化により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－

［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－エトキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得;MS:626（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
（ｂ）１－（２－クロロエチル）－４－メチル－ピペラジン［Austr.J.Chem.9（1956）,89］によるアルキル化により、無色の油状物として（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－エトキシ］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得;MS:724（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
（ｃ）臭化ｎ－プロピルによるアルキル化により、帯黄色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－プロポキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得;MS:640（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
（ｄ）臭化ｎ－ブチルによるアルキル化により、帯黄色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ブトキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得;MS:654（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
（ｅ）ヨウ化メチルによるアルキル化により、帯黄色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－メトキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得;MS:612（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
（ｆ）rac－２－（２－ブロモメトキシ）－テトラヒドロ－ピラン［J.Amer.Chem.Soc.70,4187（1948）］によるアルキル化により、無色の油状物として（3RS,4RS,5SR）－及び（3SR,4SR,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［２－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を得;MS:743（Ｍ＋NH_4）$^+$;
（ｇ）rac－２－（３－ブロモ－プロポキシ）－テトラヒドロ－ピラン［J.Chem.Soc.1955,1770］によるアルキル化により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－及び（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［３－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－プロポキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を得;MS:740（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
（ｈ）rac－２－（４－ブロモ－ブトキシ）－テトラヒドロ－ピラン［S.W.Baldwinら,J.Org.Chem.1985,50,4432－4439］によるアルキル化により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－及び（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［４－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－ブトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を得;MS:771（Ｍ＋NH_4）$^+$;
（ｉ）４－（２－クロロエチル）－モルホリンによるアルキル化により、無色の油状物として（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得;MS:711（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３５２】

実施例111

以下の化合物は、実施例22（Ｉ）と同様にメタノール中の塩化水素によるBOC基及び同時のテトラヒドロピラニル保護基（存在する場合）の開裂、又は実施例10（ｂ）と同様に塩化メチレン中の臭化亜鉛によるBOC基の開裂により得た：
１）（3RS,4SR,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体として（3RS,4SR,5RS

）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:499（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
２）（RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の油状物の形態で（RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－1,2,3,6－テトラヒドロ－ピリジンを得;MS:480（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
３）（3RS,4SR,5SR）－５－アミノ－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体の形態で（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルアミンを得;MS:497（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
４）（3RS,4RS,5SR）－及び（3SR,4SR,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－５－［２－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、無色の油状物の形態で２－［４－（3RS,4RS,5SR）－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－エタノールを得;MS:543（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
５）（3RS,4SR,5SR）－及び（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－５－［３－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－プロポキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、無色の油状物の形態で３－［４－（3RS,4SR,5SR）－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－プロパン－１－オールを得;MS:557（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
６）（3RS,4SR,5SR）－及び（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－５－［４－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－ブトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、無色の油状物の形態で４－［４－（3RS,4SR,5SR）－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－５－イルオキシ］－ブタン－１－オールを得;MS:571（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３５３】

出発物質として使用したBOC誘導体は、以下のように調製した：
（ａ）無水テトラヒドロフラン170ml中の（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例109（ａ）］850mg（1.422mmol）及びトリフェニルホスフィン1.884g（7.11mmol）の溶液を、撹拌しながら無水ギ酸274μｌ（7.11mmol）及びテトラヒドロフラン42.5ml中のアゾジカルボン酸ジエチル1.238g（7.11mmol）の溶液で処理した。次に反応混合物を室温で90時間撹拌した。そしてここから減圧下で40℃で溶媒を留去して、残渣をメタノール42.5ml及び水酸化カリウム464mg（7.11mmol）の溶液で処理して室温で３時間撹拌した。次に溶液を脱イオン水500mlで処理して、混合物を各回塩化メチレン200mlで４回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で40℃で溶媒を留去し、残渣を高真空で乾燥した。白色の結晶性残渣（4.2g）を、溶離液として塩化メチレンと酢酸エチルとの4:1混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。（3RS,4SR,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル560mg（理論値の66%）を無色の固体の形態で得た;MS:598（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｂ）無水テトラヒドロフラン20ml中の（3RS,4SR,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル560mg（0.937mmol）及びトリフェニルホ

スフィン273mg（1.031mmol）の溶液を、撹拌しながらアゾジカルボン酸ジエチル160.2μｌ（1.031mmol）で処理して、10分後テトラヒドロフラン2ml中のジフェニルホスホリルアジド319.8μｌ（1.405mmol）の溶液で処理した。この混合物を室温で72時間撹拌し、次に減圧下で40℃で溶媒を留去し、残渣を高真空で乾燥した。黄色の油状残渣を、溶離液としてｎ－ヘキサンと酢酸エチルとの4:1混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。（3RS,4SR,5SR）－５－アジド－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル210mg（理論値の36%）を無色の油状物の形態で得た［MS:623（Ｍ＋Ｈ）$^+$］。更なる生成物として（RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル180mg（理論値の33.1%）を同様に無色の油状物として得た；MS:580（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｃ）無水テトラヒドロフラン0.36ml中の（RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル50mg（0.0803mmol）の溶液を、撹拌しながら無水テトラヒドロフラン0.36mlに溶解したトリフェニルホスフィン21mg（0.0793mmol）で処理した。ここで混合物を室温で４時間撹拌し（約50%転換）、次にトリフェニルホスフィン10.6mg（0.040mmol）で再度処理して、最後に室温で更に24時間撹拌した。次に混合物を脱イオン水２μｌ（0.111mmol）で処理して室温で１時間撹拌した。次に混合物から減圧下で40℃で溶媒を留去して、残渣をエーテルにとり水に対して抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾液から溶媒を留去した。無色の油状残渣（110mg）を、溶離液としてｎ－ヘキサンと酢酸エチルとの4:1混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。（3RS,4SR,5SR）－５－アミノ－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル30mg（理論値の63%）を無色の固体の形態で得た；MS:597（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

以下のBOC誘導体は、50℃の反応温度である以外は、実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから以下のように得た；（ｄ）rac－２－（２－ブロモエトキシ）－テトラヒドロ－ピラン［J.Amer.Chem.Soc.70,4187（1948）］によるアルキル化により、無色の油状物として（3RS,4RS,5SR）－及び（3SR,4SR,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－５－［２－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－エトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を得;MS:727（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｅ）rac－２－（３－ブロモ－プロポキシ）－テトラヒドロ－ピラン［J.Chem.Soc.1955,1770］によるアルキル化により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－及び（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－５－［３－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－プロポキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を得;MS:741（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｆ）rac－２－（４－ブロモ－ブトキシ）－テトラヒドロ－ピラン［S.W.Baldwinら,J.Org.Chem.1985,50,4432－4439］によるアルキル化により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－及び（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－５－［４－［（RS）－テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ］－ブトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を得;MS:755（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３５４】

実施例112

以下の化合物は、実施例10（ｂ）と同様に塩化メチレン中の臭化亜鉛によるBOC基の開裂により得た：

１）（3R,4s,5S）－3,5－ビス－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－3,5－ビス－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:628（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
２）（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－５－オールを得;MS:508（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
３）（3R,4s,5S）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－3,5－ビス－（ピリジン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の油状物として（3R,4s,5S）－２－［５－（ピリジン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ピリジンを得;MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
４）（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ピリジン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（ピリジン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:479（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
５）（3R,4s,5S）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－3,5－ビス－（ピリジン－３－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の油状物として（3R,4s,5S）－３－［５－（ピリジン－３－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ピリジンを得;MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
６）（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ピリジン－３－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（ピリジン－３－イルメトキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:479（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
７）（3R,4s,5S）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－3,5－ビス－（ピリジン－４－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の油状物として（3R,4s,5S）－４－［５－（ピリジン－４－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ピリジンを得;MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
８）（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ピリジン－４－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（ピリジン－４－イルメトキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:479（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
９）（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－［７－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－エトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから、無定形の無色の固体として１－［２－［７－［（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－エチル］－４－メチル－ピペラジンを得;MS:670（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
10）（3R,4s,5S）－3,5－ビス－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－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、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、

無色のロウ状物として（3R,4s,5S）－3,5－ビス－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:788（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
11）（3RS,4SR,5SR）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－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、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－５－オールを得;MS:588（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３５５】

出発物質として使用したBOC誘導体は、以下のように得た：
（α）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3R,4s,5S）－3,5－ジヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例109（ｈ）］を２－メトキシベンジル３－クロロプロピルエーテル［実施例120（ｇ）］によりアルキル化することにより、（3R,4s,5S）－3,5－ジヒドロキシ－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無定形の無色の固体の形態で得た;MS:505（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。
（β）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3R,4s,5S）－3,5－ジヒドロキシ－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルをハロゲン化ベンジル１当量を用いてアルキル化することにより、未反応出発物質と、対応するモノ－及びジアルキル化BOC誘導体とをほぼ等しい割合で得た。次にこれらの混合物をクロマトグラフィーにより分離した：
（ａ）４－メトキシ－ベンジルクロリドによるアルキル化により、（3R,4s,5S）－3,5－ビス－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:746（Ｍ＋NH_4）$^{+}$、及び（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－３－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:626（Ｍ＋NH_4）$^{+}$、各々無定形の無色の固体として得；
（ｂ）２－クロロメチル－ピリジン塩酸塩及び対応する過剰な塩基によるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－3,5－ビス－（ピリジン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:670（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、及び（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ピリジン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:579（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、各々無定形の無色の固体として得；
（ｃ）３－クロロメチル－ピリジン塩酸塩及び対応する過剰な塩基によるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－3,5－ビス－（ピリジン－３－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:670（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、及び（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ピリジン－３－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:579（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、各々無定形の無色の固体として得；
（ｄ）４－クロロメチル－ピリジン塩酸塩及び対応する過剰な塩基によるアルキル化により、（3R,4s,5S）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－3,5－ビス－（ピリジン－４－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:670（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、及び（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（ピリジン－４－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、MS:579（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、各々無定形の無色の固体として得；

（ｅ）（3R,4s,5S）－3,5－ジヒドロキシ－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル［実施例112（α）］を２－クロロメチル－７－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン［実施例６（ｕ）］によりアルキル化することにより、（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－［７－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルを淡黄色の油状物として得た;MS:774（Ｍ＋Ｈ）$^+$。次にこれを実施例95（ｂ）と同様にSEM保護基を分離することにより反応させて、（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル［黄色の油状物；MS:644（Ｍ＋Ｈ）$^+$］を得て、これを実施例90（ｎ）と同様に１－（２－クロロ－エチル）－４－メチル－ピペラジン塩酸塩（1:2）［Chim.Ther.4,283（1969）］によりアルキル化して、（3RS,4SR,5SR）－５－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－［７－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－エトキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルを明褐色の油状物として得た;MS:770（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｆ）（3R,4s,5S）－3,5－ジヒドロキシ－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル［実施例112（α）］を２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレン［J.Org.Chem.（1983）,48（19）,3265－3268］によりアルキル化することにより、無色の泡状物質として（3R,4s,5S）－3,5－ビス－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル、MS:906（Ｍ＋Ｈ）$^+$、及び無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル、MS:705（Ｍ＋NH_4）$^+$を得た。

【０３５６】

実施例113

以下の化合物は、実施例10（ｂ）と同様に塩化メチレン中の臭化亜鉛によるBOC基の開裂により得た：

１）（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－ヒドロキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の油状物として（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（４－ヒドロキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－５－オールを得;MS:464（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

２）（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－ヒドロキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の油状物として４－｛（3R,4s,5S）－５－（４－ヒドロキシベンジルオキシ）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル｝－フェノールを得;MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３５７】

出発物質として使用したBOC誘導体は、以下のように得た：

（ａ）（α）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ジヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例109（ｑ）］を１－クロロメチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンゼンによりアルキル化することにより、（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキ

シ－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.33（SiO_2、ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）、及び（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、R_f:0.64（SiO_2、ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）を各々無定形の無色の固体として得た。

（ａ）（β）メタノール50ml中の（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル2.16g（3.113mmol）の溶液を、メタノール中の無水2M塩化水素溶液2.02ml（4.046mmol）で処理して、室温で２時間撹拌した。次に混合物を塩化メチレンとメタノールとの95:5混合物100mlで処理（飽和アンモニア水溶液５容量％に対して抽出）して、30℃でロータリーエバポレーターで溶液から溶媒を留去した。ここで白色の固体（2.17g）を、溶離液として塩化メチレンと酢酸エチルとの4:1混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーを付した。（3RS,4SR,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－３－（４－ヒドロキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル780mg（理論値の45％）を無色の油状物の形態で得た;MS:581（Ｍ＋NH_4）$^+$。

（ｂ）メタノール20ml中の（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－［４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル1.1g（1.18mmol）の溶液を、メタノール中の無水2M塩化水素溶液1.30ml（2.60mmol）で処理して、室温で70分間撹拌した。次に、混合物を塩化メチレンとメタノールとの95:5混合物50mlで処理（飽和アンモニア水溶液５容量％に対して抽出）して、30℃でロータリーエバポレーターで溶液から溶媒を留去した。ここで白色の固体（920mg）を、溶離液として塩化メチレンと酢酸エチルとの4:1混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。（3R,4s,5S）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－3,5－ビス－（４－ヒドロキシ－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル300mg（理論値の38％）を無色の油状物の形態で得た;R_f:0.26（SiO_2、ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）。

アルキル化剤として使用した１－クロロメチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンゼンは、実施例５（ａ）～（ｃ）と同様に、４－ヒドロキシ安息香酸メチルから、SEM基を導入して４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－安息香酸メチルを得ることにより調製した。次に水素化アルミニウムリチウムにより還元して［４－（２－トリメチルシラニルエトキシ－メトキシ）－フェニル］－メタノールを得て、これを塩素化して１－クロロメチル－４－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ベンゼンを無色の油状物として得た;MS:272（Ｍ）$^+$。

【０３５８】

実施例114

以下の化合物は、実施例１（ｅ）に記載された方法と同様に、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウムによるSEM基の開裂により得た：

１）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［４－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチルから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［４－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得;MS:465（Ｍ）$^+$;

２）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［８－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチルから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［８－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得;MS:424（Ｍ）$^+$;

３）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［５－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチルから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［５－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得;MS:424（Ｍ）$^{+}$;
４）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［７－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチルから、無色の固体として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［７－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得;MS:424（Ｍ）$^{+}$。
出発物質として使用したSEM誘導体は、以下のように調製した：
（ａ）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチル［実施例５（ｇ）］及び４－（２－クロロエチル）－モルホリン塩酸塩から、黄色の油状物として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［４－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチル；MS:609（Ｍ）$^{+}$;
（ｂ）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチル［実施例６（dd）］及び１－クロロ－３－メトキシプロパンから、明黄色の油状物として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［８－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチル；MS:568（Ｍ）$^{+}$;
（ｃ）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（５－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチル［実施例６（ｌ）］及び１－クロロ－３－メトキシプロパンから、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［５－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチル（これは、更に精製及び同定することなく次の工程に使用した）；
（ｄ）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチル［実施例６（ｘ）］及び１－クロロ－３－メトキシプロパンから、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－（４－フルオロ－フェニル）－３－［７－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチル（これは、更に精製及び同定することなく次の工程に使用した）。
【０３５９】
実施例115
（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［３－ヒドロキシ－ベンジルオキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを、実施例５に記載された方法と同様に以下のように得た：
（ａ）実施例５（ａ）～（ｄ）に記載された方法と同様に、最初に３－ヒドロキシ安息香酸エチルから、SEM基の導入により３－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－安息香酸エチルを無色の油状物として得た；MS:238［Ｍ－（C_2H_4＋CH_2O）］$^{+}$。次に還元して［３－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－フェニル］－メタノール、MS:196［Ｍ－（C_2H_4＋CH_2O）］$^{+}$を無色の油状物として得て、これを塩素化して、１－クロロメチル－３－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ベンゼンを無色の油状物として得た；MS:214、216［Ｍ－（C_2H_4＋CH_2O）］$^{+}$。次に（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチル［実施例５（ｇ）］を１－クロロメチル－３－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ベンゼンによりアルキル化して、（

3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［３－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチルを明黄色の油状物として得た；MS:749（$M+NH_4$）$^+$。

（ｂ）（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［３－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸２－トリメチルシリルエチルから、実施例１（ｅ）に記載された方法と同様に、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチル－アンモニウムによるカルバミン酸２－トリメチルシリルエチルの開裂により、（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［３－（２－トリメチルシリル－エトキシメトキシ）－ベンジルオキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン、MS:588（$M+H$）$^+$を明黄色の油状物として得て、ここから実施例５（ｇ）に記載された方法と同様に、メタノール中の2N塩化水素溶液によるSEM基の開裂により、（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［４－［３－ヒドロキシ－ベンジルオキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを無色の固体として得た；スペクトル］458（$M+H$）$^+$。

【０３６０】

実施例116

以下の化合物は、実施例10（ｂ）に記載された方法と同様に、塩化メチレン中の臭化亜鉛によるBOC基の開裂により得た：

（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（５－フェニル－［1,3,4］オキサジアゾール－２－イル）－エチル］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（５－フェニル－［1,3,4］オキサジアゾール－２－イル）－エチル］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:490（$M+H$）。

出発物質として使用したBOC誘導体は、以下のように調製した：

（ａ）（3RS,4RS）－４－［４－（２－カルボキシ－エチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（II）］から、実施例38に記載された方法と同様にEDCの存在下で安息香酸ヒドラジドと縮合することにより、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－［４－［３－（N'－ベンゾイル－ヒドラジノ）－３－オキソ－プロピル］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得;MS:608（$M+H$）$^+$。

（ｂ）ヘキサメチルジシラザン1.5ml中の（3RS,4RS）－４－［４－［３－（N'－ベンゾイル－ヒドラジノ）－３－オキソ－プロピル］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル106mg（0.174mmol）の溶液を、テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム溶液39μｌ（0.039mmol）で処理して、20時間加熱還流した。後処理のため、反応混合物を塩化メチレンと水との1:1混合物50mlで処理し、次に有機相を分離して、水相を各回塩化メチレン25mlで２回逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。粗生成物を、溶離液としてヘキサンと酢酸エチルとの7:3混合物を用いてシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（５－フェニル－［1,3,4］オキサジアゾール－２－イル）－エチル］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル70mg（理論値の68%）を無色の固体として得た；MS:590（$M+H$）$^+$。

【０３６１】

実施例117

以下の化合物は、実施例22（Ｉ）に記載された方法と同様に、メタノール中の塩化水素によるBOC基の開裂により得た：

（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の無

定形の固体として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:467（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
出発物質として使用したBOC誘導体は、以下のように調製した：
実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ヒドロキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例24（ｔ）］を臭化ベンジルによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の無定形の固体として得て、これを同定することなく次の工程に使用した。
【０３６２】
実施例118
以下の化合物は、実施例22（Ｉ）と同様に、メタノール中の塩化水素によるBOC基の開裂により調製した：
１）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エトキシメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、明黄色の油状物として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エトキシメチル）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:468（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
２）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェノキシ－プロポキシメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の泡状物質として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェノキシ－プロポキシメチル）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:482（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
３）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシメチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、明黄色の油状物として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシメチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:496（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
４）（3RS,4RS）－４－［４－［３－（４－フルオロ－フェノキシ）－プロポキシメチル］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、明黄色の油状物として（3RS,4RS）－４－［４－［３－（４－フルオロ－フェノキシ－プロポキシメチル］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:500（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
出発物質として使用したBOC誘導体は、実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例22（ｊ）］をアルキル化することにより、以下のように調製した：
（ａ）ｂ－ブロモフェネトールによるアルキル化により、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェノキシ－エトキシメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（これは、更に同定することなく次の工程に使用した）；
（ｂ）ブロミド３－フェノキシプロピルによるアルキル化により、無色の油状物として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェノキシ－プロポキシメチル）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得;MS:582（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
（ｃ）ベンジル３－ブロモプロピルエーテルによるアルキル化により、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシメチル）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得;MS:596（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
（ｄ）１－（３－クロロプロポキシ）－４－フルオロベンゼンによるアルキル化により、

無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－［４－［３－（４－フルオロ－フェノキシ）－プロポキシメチル］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得;MS:600（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３６３】

実施例119

以下の化合物は、実施例22（Ｉ）と同様にメタノール中の塩化水素による、又は実施例10（ｂ）と同様に塩化メチレン中の臭化亜鉛による、BOC基の開裂により得た：

１）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

２）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［８－（３－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、明黄色の油状物として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［８－（３－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得;MS:556（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

３）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［８－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、明黄色の油状物として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［８－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジンを得;MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

４）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（８－メトキシカルボニルメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（８－メトキシカルボニルメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

５）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（８－カルバモイルメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の泡状物質として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（８－カルバモイルメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:555（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

【０３６４】

出発物として使用したBOC誘導体は、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを、実施例１及び５に記載された方法と同様にアルキル化することにより、以下のように調製した：

（ａ）２－メトキシエチルブロミドによるアルキル化により、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［８－（３－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（これは、同定することなく次の工程に使用した）；

（ｂ）１－クロロ－３－メトキシプロパンによるアルキル化により、明黄色のの樹脂状物として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［８－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（これは、同定することなく次の工程に使用した）；

（ｃ）ブロモ酢酸メチルによるアルキル化により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－

［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（８－メトキシカルボニルメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得;MS:670（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
（ｄ）ヨードアセトアミドによるアルキル化により、明黄色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（８－カルバモイルメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（これは、同定することなく次の工程に使用した）;
出発物質として使用した（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルは、実施例１、５及び６に記載されたように、以下のように調製した：
（ａ）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｎ）］を２－クロロメチル－８－（２－トリメチルシリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン［実施例６（aa）］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［８－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを明黄色の油状物として得た;MS:728（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｂ）メタノール4ml中の（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［８－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル552mgの溶液を、メタノール中の2N塩化水素溶液4mlで処理して、室温で45分間撹拌した。後処理のため、混合物を酢酸エチル50mlと炭酸水素ナトリウム５％溶液50mlとに分液し、次に有機相を分離した。水相を、各回酢酸エチル25mlで３回抽出した。合わせた酢酸エチル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に減圧下で溶媒を留去した。粗生成物（538mg）を、溶離液として酢酸エチルとヘキサンとの1:2混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（８－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル348mg（理論値の77％）を無色の泡状物質として得た;MS:598（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３６５】

実施例120

以下の化合物は、実施例22（Ｉ）と同様に、メタノール中の塩化水素によるBOC基の開裂により調製した：
１）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無色の油状物として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:483（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
２）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,2,3,4－テトラヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、明黄色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,2,3,4－テトラヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:487（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
３）ヨウ化（3RS,4RS）－７－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－１－tert－ブトキシカルボニル－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－キノリニウムから、無色の固体として塩化（3RS,4RS）－７－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－キノリニウムを得;MS:497（Ｍ）$^+$;
４）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（１－メチル－1,2,3,4－テトラヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、明黄色の油状物として（3RS,4RS）－４－［４－（３

－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（１－メチル－1,2,3,4－テトラヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:501（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
５）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（イソキノリン－６－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、明黄色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（イソキノリン－６－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:483（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
６）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（２－メチル－1,2,3,4－テトラヒドロ－イソキノリン－６－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、明黄色の油状物として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（２－メチル－1,2,3,4－テトラヒドロ－イソキノリン－６－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:501（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
７）（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、明黄色の樹脂状物として（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:513（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
８）（3RS,4RS）－３－（1Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルメトキシ）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の樹脂状物として（3RS,4RS）－３－（1Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルメトキシ）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:472（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
９）（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（１－オキシ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（１－オキシ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:529（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
10）（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（２－オキソ－1,2－ジヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（２－オキソ－1,2－ジヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:529（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
11）（3RS,4RS）－３－（イソキノリン－７－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、明黄色の油状物として（3RS,4RS）－３－（イソキノリン－７－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:513（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
12）（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（1,2,3,4－テトラヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、淡黄色のシロップ状物として（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（1,2,3,4－テトラヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:517（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
13）（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（キノキサリン－６－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、黄色の油状物として（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（キノキサリン－６－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:514（Ｍ＋Ｈ）$^+$

。

【０３６６】

出発物質として使用したBOC誘導体は、実施例１及び５に記載された方法と同様に調製した：

（ａ）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｎ）］を、実施例１（ｇ）と同様に７－ブロモメチル－キノリン臭化水素酸塩［J.Am.Chem.Soc.77,1054（1955）］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の油状物として得た；MS:583（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）メタノール1.5ml中の（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル116mg（0.20mmol）の溶液を、塩化ニッケル（II）六水和物24mg（0.1mmol）及び水素化ホウ素ナトリウム30mg（0.8mmol）で処理した。暗色の懸濁液を０℃で１時間、及び室温で更に１時間撹拌した。後処理のため、混合物をエーテル20mlと飽和塩化アンモニウム水溶液5mlとに分液し、次に有機相を分離した。水相を、各回エーテル20mlで３回抽出した。合わせたエーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥して、最後に減圧下で溶媒を留去した。粗生成物（150mg）を、溶離液として酢酸エチルとヘキサンとの1:1混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,2,3,4－テトラヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル70mg（理論値の60%）を明黄色の樹脂状物として得た；MS:587（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｃ）無水クロロホルム0.5ml中の（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル146mg（0.25mmol）の溶液を、ヨウ化メチル40μｌ（0.6mmol）で処理して、３時間加熱還流した。次に、ヨウ化メチル更に40μｌを加えて、混合物を還流温度で一晩加熱した。減圧下で溶媒を留去して、粗ヨウ化（3RS,4RS）－７－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－１－tert－ブトキシカルボニル－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－キノリニウムを得て、これを同定することなく次の工程に使用した。

（ｄ）メタノール1ml中のヨウ化（3RS,4RS）－７－［４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－１－tert－ブトキシカルボニル－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－キノリニウム91mg（0.125mmol）の溶液を、０℃で水素化ホウ素ナトリウム47mg（0.125mmol）で処理し、次に室温に加温して室温で２時間撹拌した。後処理のため、混合物を酢酸エチル50mlと５％炭酸水素ナトリウム水溶液50mlとに分液し、次に有機相を分離した。水相を、各回酢酸エチル25mlで３回抽出した。合わせた酢酸エチル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に減圧下で溶媒を留去した。粗（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（１－メチル－1,2,3,4－テトラヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを同定することなく次の工程に使用した。

（ｅ）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｎ）］を、実施例１（ｇ）と同様に臭化水素酸塩６－ブロモメチル－イソキノリン（実施例４）によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（イソキノリン－６－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の油状物として得た；MS:583（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｆ）前述の方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（イソキノリン－６－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルをクロロホルム中のヨウ化メチルによりアルキル化し、次にメタノール中の水素化ホウ素ナトリウムにより還元することにより、（3RS,4RS）－４－［４－（３

－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（２－メチル－1,2,3,4－テトラヒドロ－イソキノリン－６－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを更に同定することなく粗生成物として次の工程に使用した。

【０３６７】

（ｇ）（α）無水DMF18ml中の（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］5.2g（17.7mmol）及び２－メトキシベンジル３－クロロプロピルエーテル3.37ml（3.8g、17.7mmol）の溶液を無水炭酸カリウム3.7g（26.9mmol）で処理して120℃で60時間撹拌した。後処理のため、反応混合物を水250mlと酢酸エチル250mlとに分液した。有機相を分離して、水相を各回酢酸エチル100mlで３回抽出した。合わせた有機相を各回水100mlで２回洗浄し、最後に減圧下で溶媒を留去した。粗生成物をエーテル処理により結晶化した。（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル7.3g（理論値の88%）を無色の固体として得た；MS:472（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（β）次に（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを、実施例１（ｇ）と同様に７－ブロモメチル－キノリン臭化水素酸塩［J.Am.Chem.Soc.77,1054（1955）］によりアルキル化して、（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを明黄色の樹脂状物として得た；MS:613（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

アルキル化剤として使用した２－メトキシベンジル３－クロロプロピルエーテルは、以下のように調製した：

無水DMF150ml中の２－メトキシベンジルクロリド24.6g（0.157mmol）及び３－クロロ－１－プロパノール26ml（29.4g、0.311mmol）の溶液を、10℃で2.5時間以内に水素化ナトリウム分散物（精製油中55%）8.4g（0.196mmol）で少量ずつ処理して、室温で１時間撹拌した。次に、水素化ナトリウム分散物更に1.0g（0.023mmol）を室温で加えて、混合物を更に３時間撹拌した。後処理のため、反応混合物を水500mlと酢酸エチル500mlとに分液した。有機相を分離した。水相を各回酢酸エチル250mlで４回抽出した。合わせた有機相を各回水250mlで２回洗浄し、最後に減圧下で溶媒を留去した。粗生成物（44g）を、溶離液として塩化メチレンとヘキサンとの1:2混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。２－メトキシベンジル３－クロロプロピルエーテル25.0g（理論値の74%）を無色の油状物として得た；MS:214、216（Ｍ）$^{+}$。

（ｈ）（α）無水DMF55ml中の（1H－ベンズイミダゾール－５－イル）－メタノール［DE 2,813,523］2.15g（14.50mmol）の溶液を無水炭酸カリウム4.01gで処理し、塩化SEM3.15ml（2.96g、16.02mmol）で滴下により処理した。室温で３時間後、反応混合物を濾過して大部分のDMFを高真空下で留去した。後処理のため、残渣を酢酸エチル60mlと水60mlとに分液し、次に有機相を分離した。水相を各回酢酸エチル60mlで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に減圧下で溶媒を留去した。粗生成物（4.57g）を、溶離液として塩化メチレン、メタノール及び28%アンモニア溶液の14:1:0.1混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。［３－（２－トリメチルシリル－エトキシメチル）－3H－ベンズイミダゾール－５－イル］－メタノールと［１－（２－トリメチルシリル－エトキシメチル）－1H－ベンズイミダゾール－５－イル］－メタノールとの1:2又は2:1混合物1.26g（理論値の31%）を橙色の油状物として得た；MS:278（Ｍ）$^{+}$。

（β）［３－（２－トリメチルシリル－エトキシメチル）－3H－ベンズイミダゾール－５－イル］－メタノールと［１－（２－トリメチルシリル－エトキシメチル）－1H－ベンズイミダゾール－５－イル］－メタノールとの1:2又は2:1混合物の塩素化を、実施例５（ｃ）に記載された方法と同様に行って、６－クロロメチル－１－（２－トリメチルシリル－エトキシメチル）－1H－ベンズイミダゾールと５－クロロメチル－１－（２－トリメチル

シリル－エトキシメチル）－1H－ベンズイミダゾールとの1:2又は2:1混合物を明黄色の油状物として得た;MS:296、298（Ｍ）$^{+}$。
（γ）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｎ）］を、６－クロロメチル－１－（２－トリメチルシリル－エトキシメチル）－1H－ベンズイミダゾールと５－クロロメチル－１－（２－トリメチルシリル－エトキシメチル）－1H－ベンズイミダゾールとの1:2又は2:1混合物によりアルキル化して、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［１－（２－トリメチルシリル－エトキシメチル）－1H－ベンズイミダゾール－５－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［３－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－3H－ベンズイミダゾール－５－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとの2:1又は1:2混合物を黄色の油状物として得た；MS:702（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（δ）1.1M無水テトラブチルアンモニウム14ml中の（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［１－（２－トリメチルシリル－エトキシメチル）－1H－ベンズイミダゾール－５－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルと（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－［３－（２－トリメチルシラニル－エトキシメチル）－3H－ベンズイミダゾール－５－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルとの2:1又は1:2混合物328mg（0.467mmol）の溶液を、テトラヒドロフラン中の1.1Mフッ化テトラブチルアンモニウム溶液3.5mlで処理して、還流温度で２時間加熱した。後処理のため、反応混合物を酢酸エチル50mlと炭酸水素ナトリウム溶液（５％）50mlとに分液し、次に有機相を分離した。水相を各回酢酸エチル50mlで２回抽出した。合わせた有機相を各回水25mlで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、最後に減圧下で溶媒を留去した。粗生成物（280mg）を、溶離液として塩化メチレン、メタノール及び28％アンモニア溶液の14:1:0.1混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。（3RS,4RS）－３－（1H－ベンズイミダゾール－５－イルメトキシ）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル176mg（理論値の66％）を黄色の油状物として得た；MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３６８】

（ｉ）クロロホルム15ml中の60～70％３－クロロ過安息香酸240mg（約0.82mmol）の溶液を０℃で、クロロホルム30ml中の（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル459mg（0.75mmol）の溶液に滴下により加えた。反応混合物を室温で2.5時間撹拌し、次に後処理のため、クロロホルム50mlと10％炭酸カリウム溶液50mlとに分液した。有機相を分離し、水相を各回クロロホルム25mlで３回抽出した。合わせた有機相を各回水25mlで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に減圧下で溶媒を留去した。粗生成物を、溶離液として塩化メチレンとメタノールとの19:1混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（１－オキシ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル450mg（理論値の96％）を明黄色の樹脂状物として得た；MS:（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｊ）クロロホルム0.5ml中の（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（１－オキシ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル50mg（0.080mmol）の溶液をトシルクロリド17mg（0.088mmol）及び10％炭酸カリウム溶液0.5mlで処理して、室温で３時間激しく撹拌した。後処理のため、反応混合物を酢酸エチル20mlと水20mlとに分液し、次に有機相を分離し、水相を各回酢酸エチル20mlで３回抽出した。合わせた有機相を各回水25mlで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に減圧下で溶媒を留去した。粗生成物（60mg）を、溶離液として酢酸エチルとヘキサンとの2:1混合物を用いてシリカゲルのクロマトグ

ラフィーにより精製した。（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（２－オキソ－1,2－ジヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル37mg（理論値の74%）を無色の固体として得て、これを同定することなく次の工程に直接使用した。
（ｋ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例120（ｇ）（α）］を７－ブロモメチル－イソキノリン（WO 9,319,059）によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（イソキノリン－７－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを明黄色の樹脂状物として得た；MS:613（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｌ）実施例120（ｂ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例120（ｇ）（β）］を塩化ニッケル（II）六水和物及び水素化ホウ素ナトリウムにより還元することにより、（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（1,2,3,4－テトラヒドロ－キノリン－７－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色のシロップ状物として得て、これを更に精製及び同定することなく次の工程に使用した。
（ｍ）実施例１（ｇ）と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル［実施例120（ｇ）（α）］を６－ブロモメチル－キノキサリン［J.Heterocycl.Chem.11,595（1974）］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（キノキサリン－６－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルを淡黄色の油状物として得た；MS:614（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０３６９】
実施例121
以下の化合物は、BOC基の開裂により得た：
１）（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－３－ベンジルオキシ－２－メトキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、黄色の油状物として（3RS,4RS）－４－［４－［（RS）－及び［（SR）－３－ベンジルオキシ－２－メトキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンの混合物を得;MS:542（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
２）（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ベンジルオキシ－３－フェノキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、白色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－［（RS）－及び－［（SR）－２－ベンジルオキシ－３－フェノキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジントリフルオロ酢酸塩の混合物を得;MS:574（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
３）（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ヒドロキシ－３－（４－メチル－フェニルスルホニルアミノ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、白色の固体としてＮ－［（RS）－及び－（SR）－２－ヒドロキシ－３－［（3RS,4RS）－４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－プロピル］－４－メチルベンゼンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩の混合物を得;MS:561（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
４）（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－アリルオキシ－４－フェニル－ブトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－

１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、白色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－［（RS）－及び－［（SR）－２－アリルオキシ－４－フェニル－ブトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジントリフルオロ酢酸塩の混合物を得;MS:522（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

【０３７０】

出発物質として使用したBOC誘導体は、以下のように調製した：

（ａ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－ヒドロキシ－４－［（RS）－４－オキシラニルメトキシ－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物［実施例86（ｄ）］を１－メトキシ－２－ブロモメチル－ナフタレン［実施例７（ｆ）］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［（RS）－４－オキシラニルメトキシ－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を得た。次にN,N－ジメチルホルムアミド中でナトリウムベンジラートによるエポキシド開環により、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－３－ベンジルオキシ－２－ヒドロキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を得て、これを実施例１（ｇ）と同様にヨウ化メチルによりアルキル化して、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－３－ベンジルオキシ－２－メトキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を無色の油状物として得た；MS:628（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｂ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ヒドロキシ－３－フェノキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物［実施例86（ｄ）］を臭化ベンジルによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ベンジルオキシ－３－フェノキシ－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を固体として得た；MS:674（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｃ）実施例71（ａ）と同様に（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［（RS）－４－オキシラニル－メトキシ－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物［実施例86（ｄ）］をカリウムトルエン－４－スルホンアミドによりエポキシド開環して、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ヒドロキシ－３－（４－メチル－フェニルスルホニルアミノ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を白色の固体として得た；MS:661（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｄ）（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［（RS）－４－オキシラニル－メトキシ－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物［実施例86（ｄ）］をテトラヒドロフラン中でベンジルマグネシウムクロリドによりエポキシド開環して、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－ヒドロキシ－４－フェニル－ブトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を得て、これを実施例１（ｇ）と同様に臭化アリルによりアルキル化して、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－［４－［（RS）－２－アリルオキシ－４－フェニル－ブトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を無色の油状物として得た；MS:621（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３７１】

実施例122

以下の化合物は、BOC基の開裂により得た：

１）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－

２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を得;MS:452（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
２）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を得;MS:466（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
３）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（５－フェニル－ペンチルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（５－フェニル－ペンチルオキシ）－フェニル］－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を得;MS:480（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
４）（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－アリルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体として（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－アリルオキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:450（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
５）（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－アリルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－アリルオキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:510（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
６）（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－４－［４－（３－フェニル－アリルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、帯黄色の油状物として（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－４－［４－（３－フェニル－アリルオキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:446（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
７）（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェニル－ブタ－３－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェニル－ブタ－３－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:524（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
８）（3RS,4RS）－４－［４－（３－シアノ－ベンジルオキシ）－フェニル］－３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、粘性の淡黄色の油状物として（3RS,4RS）－３－［４－［３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－４－イル］－フェノキシメチル］－ベンゾニトリルを得;MS:523（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
９）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:526（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３７２】

出発物質として使用したBOC誘導体は、以下のように調製した：
（ａ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を炭酸カリウムの存在下で１－ブロモ－３－フェニル－プロパンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（３－フェニル－プロポキ

シ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを実施例１（ｇ）と同様に２－ブロモメチル－ナフタレンによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:551（Ｍ）$^+$。

（ｂ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を炭酸カリウムの存在下で、一般に知られている方法により調製した４－フェニル－ブタノールメシラートによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを実施例１（ｇ）と同様に２－ブロモメチル－ナフタレンによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の油状物として得た；MS:566（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｃ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］をDMF中で炭酸カリウムの存在下で、一般に知られている方法により調製した５－フェニル－ペンタノールメシラートによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（３－フェニル－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを実施例１（ｇ）と同様に２－ブロモメチル－ナフタレンによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（５－フェニル－ペンチルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:580（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｄ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］をアセトン中で炭酸カリウムの存在下で臭化シンナミルによりアルキル化することにより、（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（３－フェニル－アリルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを実施例１（ｇ）と同様に２－ブロモメチル－ナフタレンによりアルキル化して、（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－アリルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:550（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｅ）（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（３－フェニル－アリルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを実施例１（ｇ）と同様に２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレン［J.Org.Chem.（1983）,48（19）,3265－3268］によりアルキル化して、（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－アリルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを帯黄色の固体として得た；MS:610（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｆ）（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（３－フェニル－アリルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを実施例１（ｇ）と同様に塩化４－メチルチオ－ベンジル［J.Org.Chem.（1988）,53（３）,561－569］によりアルキル化して、（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－４－［４－（３－フェニル－アリルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを帯黄色の固体として得た；MS:546（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｇ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を（Ｅ）－４－フェニル－３－ブテン－１－オールメシラートによりアルキル化することにより、（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（４－フェニル－ブタ－３－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て

、これを実施例１（ｇ）と同様に２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンによりアルキル化して、（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェニル－ブタ－３－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを粘性の淡黄色の油状物として得た；MS:624（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３７３】

出発物質として使用した（Ｅ）－４－フェニル－ブタ－３－エニルメタンスルホン酸塩は、以下のように調製した：

（α）メタノール20ml中の（Ｅ）－スチリル酢酸3.24mg（20mmol）の溶液、オルトギ酸トリメチル2ml及びメタンスルホン酸192mg（2mmol）をアルゴン下で50℃で１時間撹拌した。後処理のため、混合物をナトリウムメチラート2mmolで中和し、次に減圧下で溶媒混合物を留去した。（Ｅ）－４－フェニル－ブタ－３－エン酸メチルを無色の液体として定量的収量で得た；MS:176（Ｍ）$^{+}$。

（β）実施例５（ｂ）に記載された方法と同様に、（Ｅ）－４－フェニル－ブタ－３－エン酸メチルをテトラヒドロフラン中の水素化アルミニウムリチウムにより還元することにより、（Ｅ）－４－フェニル－ブタ－３－エン－１－オールを得て、（Ｚ）異性体の調製のためのJ.Chem.Soc.Perk.Trans.1（1988），（６）,1517－1519に記載された方法と同様に、（Ｅ）－４－フェニル－ブタ－３－エニルメタンスルホン酸塩に変換した。

（ｈ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｂ）］を２－クロロメチル－１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、ここから、実施例152（ｅ）と同様に二酢酸ビス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（II）によるアリル基の開裂後、（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを生成し、これを実施例44（ｅ）と同様に３－ブロモメチル－ベンゾニトリルによりアルキル化して、（3RS,4RS）－４－［４－（３－シアノ－ベンジルオキシ）－フェニル］－２－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の油状物として得た；MS:623（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

アルキル化剤として使用した２－クロロメチル－１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレンは、以下のように得た：

実施例１（ｇ）と同様に１－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボン酸メチルを２－ブロモエチルメチルエーテルによりアルキル化することにより、１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－カルボン酸メチルを得て、これを次に実施例５（ｂ）～（ｃ）と同様に、最初に［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールに、次に２－クロロメチル－１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレンに変換して、最終的に淡黄褐色の固体として得た；MS:250（Ｍ）$^{+}$。

（ｉ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例122（ｂ）］を２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレン［J.Org.Chem.（1983）,48（19）,3265－3268］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェニル－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の粘性油状物として得た；MS:626（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３７４】

実施例123

以下の化合物は、BOC基の開裂により得た：

１）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－

（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン臭化水素酸塩を得;MS:542（M＋H）$^+$;
２）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:548（M＋H）$^+$;
３）（3RS,4RS）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、帯黄色の樹脂状物として（3RS,4RS）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:484（M＋H）$^+$;
４）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、黄色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:558（M＋H）$^+$;
５）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を得;MS:498（M＋H）$^+$;
６）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を得;MS:482（M＋H）$^+$;
７）（3RS,4RS）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄色の固体として（3RS,4RS）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン臭化水素酸塩を得;MS:478（M＋H）$^+$;
８）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:542（M＋H）$^+$;
９）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（ピリミジン－２－イルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、無色の固体として（3RS,4RS）－２－（２－［４－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－フェノキシ］－エトキシ）－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を得;MS:456（M＋H）$^+$;
10）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェノキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェノキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペ

リジントリフルオロ酢酸塩を得;MS:468（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
【０３７５】
11）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を得;MS:482（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
12）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:542（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
13）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、褐色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:544（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
14）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－イニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、黄色の粘性油状物として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－イニルオキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:478（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
15）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－イニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、褐色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－イニルオキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:538（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
16）（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体として（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:480（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
17）（Ｚ）－（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄色の固体として（Ｚ）－（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:480（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
18）（3RS,4RS）－３－（4,8－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－３－（4,8－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:548（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
19）（3RS,4RS）－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、メタノール中の塩化水素により、無色の固体として（3RS,4RS）－７－［４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－オールを得;MS:504（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
20）（3RS,4RS）－３－［８－メトキシ－４－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレ

ン－２－イルメトキシ］－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－３－［８－メトキシ－４－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:606（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

【０３７６】

21）（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－［７－［（RS）－2,3－ジメトキシ－プロポキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、黄色の粘性油状物として（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－［７－［（RS）－2,3－ジメトキシ－プロポキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンの混合物を得;MS:606（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

22）（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－［１－［（RS）－2,3－ジメトキシ－プロポキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、黄色の粘性油状物として（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－［１－［（RS）－2,3－ジメトキシ－プロポキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンの混合物を得;MS:606（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

23）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、褐色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:548（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

24）（3RS,4RS）－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、褐色の固体として（3RS,4RS）－７－［４－［４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－オールを得;MS:504（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

25）（3RS,4RS）－３－［８－メトキシ－４－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－｛４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、帯黄色の粘性油状物として（3RS,4RS）－３－［８－メトキシ－４－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－［４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:606（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

26）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェノキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、黄色の粘性油状物として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェノキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:528（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

27）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡褐色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:558

（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
28）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（３－メトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、黄色の粘性油状物として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（３－メトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:558（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
29）（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－クロロ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、黄色の半固体生成物として（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－クロロ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル］－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:562（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
30）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－フェニルスルファニル）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、黄色の粘性油状物として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－フェニルスルファニル）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:574（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
【０３７７】
31）（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－３－（4,8－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－３－（4,8－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジンを得;MS:558（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
32）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、黄色のシロップ状物として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
33）（3R,4R）－及び（3S,4S）－３－［７－［（Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－モルホリン－４－イル－プロポキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの1:1混合物から、メタノール中の塩化水素により、淡黄褐色の固体として（Ｒ）－１－モルホリン－４－イル－３－［（3R,4R）－及び－［（3S,4S）－７－［４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－２－イルオキシ］－プロパン－２－オール二塩酸塩の1:1混合物を得;MS:647（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
34）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジンを得て、これを以下のように酸化した：
水1ml中の硝酸セリウム（IV）アンモニウム240mgの溶液を室温でアセトニトリル10ml中の（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン118mgの溶液に滴下により加えた。反応溶液を室温で15分間撹拌し、次に減圧下で溶媒を留去した。残渣を塩化メチレンと水とに分液し、有機相を乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。精製のため、粗生成物を、溶離液として塩化メチレンとメタノールとの9:1混合物を用いてシリカゲルのクロマ

トグラフィーに付した。（3RS,4RS）－２－［４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－［1,4］ナフトキノン95mg（理論値の85%）を赤色の固体として得た；MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３７８】

出発物質として使用したBOC誘導体は、以下のように調製した：

（ａ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｎ）］を２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレン［J.Org.Chem.（1983）,48（19）,3265－3268］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:642（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（RS）－２－（３－ブロモ－プロポキシ）－テトラヒドロピランtert－ブチルをDMF中で２－ヒドロキシメチル－チオフェンによりアルキル化することにより、（RS）－２－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－テトラヒドロピランを得て、実施例53（ｃ）と同様にTHP基の開裂後、３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロパン－１－オールを得た。次に文献から既知の方法によりメシラートに変換し、後者を実施例44（ｅ）と同様に（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルのアルキル化を行って、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得た。実施例１（ｇ）と同様に２－クロロ－メチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の樹脂状物として得た；MS:648（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｃ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを４－メチルチオ－ベンジルクロリド［J.Org.Chem.（1988）,53（３）,561－569］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオシ）－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを帯黄色の油状物として得た；MS:584（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｄ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を（３－ブロモ－プロピルスルファニルメチル）－ベンゼン［J.Org.Chem.（1986）,51,846－850］により炭酸カリウムの存在下でアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを実施例１（ｇ）と同様に２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンによりアルキル化して、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の油状物として得た；MS:584（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｅ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを２－ブロモメチル－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の樹脂状物として得た；MS:598（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｆ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－

（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を、文献から既知の方法により調製した２－フェネチルオキシ－エタノールメシラート［J.Med.Chem.（1983）,26（11）,1570－1576］により炭酸カリウムの存在下でアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを実施例１（ｇ）と同様にアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の油状物として得た；MS:582（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｇ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを４－メチルチオ－ベンジルクロリド［J.Org.Chem.（1988）,53（３）,561－569］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の油状物として得た；MS:578（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３７９】

（ｈ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェネチルオキシ－エトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを黄色の固体として得た；MS:642（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｉ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例53（ｃ）］を２－クロロ－ピリミジンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［２－（ピリミジン－２－イルオキシ）－エトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:556（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｊ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を、文献から既知の方法により調製した３－フェノキシ－プロパノールメシラートによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（３－フェノキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを実施例１（ｇ）と同様に２－ブロモメチル－ナフタレンによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェノキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:568（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｋ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を（Ｅ）－（４－ブロモ－ブタ－２－エニルオキシ）－ベンゼンによりアルキル化することにより、（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得た。次に実施例73（ｃ）と同様にパラジウム／活性炭により水素化して、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（４－フェノキシ－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを実施例１（ｇ）と同様に２－ブロモメチル－ナフタレンによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:582（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

アルキル化剤として使用した（Ｅ）－（４－ブロモ－ブタ－２－エニルオキシ）－ベンゼンは、実施例44（ｅ）に記載された方法と同様にフェノールを1,4－ジブロモ－２－ブテ

ンによりアルキル化することにより得た。
（ｌ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（４－フェノキシ－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の固体として得た；MS:642（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｍ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を、文献から既知の方法により調製した３－フェニルチオ－プロパノールメシラートによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（３－フェニルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを実施例１（ｇ）と同様に２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを黄色の粘性油状物として得た；MS:644（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｎ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を４－フェノキシ－ブタ－２－イニルメタンスルホン酸塩によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－イニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを２－ブロモメチル－ナフタレンによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－イニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の粘性油状物として得た；MS:578（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
アルキル化剤として使用した４－フェノキシ－ブタ－２－イニルメタンスルホン酸塩は、実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、文献から既知の方法により調製した２－ブチン－1,4－ジオールジメシラートによりフェノールをアルキル化することにより得た。
【０３８０】
（ｏ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－イニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－イニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の固体として得た；MS:638（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｐ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例123（ｋ）］を２－ブロモメチル－ナフタレンによりアルキル化することにより、（Ｅ）－（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:580（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｑ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を（Ｚ）－４－フェノキシ－ブタ－２－エニルメタンスルホン酸塩によりアルキル化することにより、（Ｚ）－（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを２－ブロモメチル－ナフタレンによりアルキル化して、（Ｚ）－（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（４－フェノキシ－ブタ－２－エニルオキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体

として得た；MS:580（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
アルキル化剤として使用した（Ｚ）－４－フェノキシ－ブタ－２－エニルメタンスルホン酸塩は、実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、文献から既知の方法により（Ｚ）－２－ブテン－1,4－ジオールから調製した（Ｚ）－４－メチルスルホニルオキシ－ブタ－２－エニルメタンスルホン酸塩によりフェノールをアルキル化することにより得た。
（ｒ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例123（ｂ）］を２－クロロメチル－4,8－ジメトキシ－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（4,8－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄褐色の固体として得た；MS:648（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０３８１】
アルキル化剤として使用した２－クロロメチル－4,8－ジメトキシ－ナフタレンは、以下のように調製した：
（α）実施例5b）に記載された方法と同様に、4,8－ジメトキシ－ナフタレン－２－カルボン酸メチル（J.Chem.Soc.1959,1024）を水素化アルミニウムリチウムにより還元することにより、（4,8－ジメトキシ－ナフタレン－２－イル）－メタノール、MS:218（Ｍ）$^{+}$、を無色の固体として得た。
（β）塩化メチレン20ml中のメタンスルホニルクロリド3.92gの溶液を、－10℃に冷却した塩化メチレン50ml中の（4,8－ジメトキシ－ナフタレン－２－イル）－メタノール7.7g（35.3mmol）及びトリエチルアミン4.4g（38.8mmol）の溶液に滴下により加えた。反応混合物を室温で18時間撹拌した。後処理のため、混合物を氷冷炭酸水素ナトリウム溶液50mlで抽出し、水相を分離して塩化メチレン25mlで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、次に減圧下で溶媒を留去した。精製のため、残渣を、溶離液として塩化メチレンを用いてシリカゲルの層で濾過した。２－クロロメチル－4,8－ジメトキシ－ナフタレン7.2gを淡黄褐色の固体として得た；MS:296（Ｍ）$^{+}$。
（ｓ）実施例1g）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例123b）］を２－クロロメチル－７－（２－トリメチル－シリルエトキシ－メトキシ）－ナフタレン［実施例6u）］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－［７－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の粘性油状物、MS:734（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$として得て、ここからメタノール中の塩化水素によるSEM基の開裂により、（3RS,4RS）－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:604（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｔ）実施例1g）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例123b）］を３－クロロメチル－５－メトキシ－１－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－［８－メトキシ－４－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の粘性油状物として得た；MS:706（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
アルキル化剤として使用した３－クロロメチル－５－メトキシ－１－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレンは、以下のように調製した：
実施例44e）に記載された方法と同様に、４－ヒドロキシ－８－メトキシ－ナフタレン－２－カルボン酸メチル［Justus Liebigs Ann.Chem.（1967）,702,94－100］を、文献から

既知の方法により調製した３－メトキシ－ブタン－１－オールメシラートによりアルキル化することにより、８－メトキシ－４－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－カルボン酸エチルを得て、実施例５（ｂ）と同様に水素化アルミニウムリチウムによりこれを還元して、［８－メトキシ－４－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールを得た。次に実施例123（ｒ）（β）と同様に塩素化して、３－クロロメチル－５－メトキシ－１－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレンを淡黄色の液体として得た；MS:276（Ｍ）$^{+}$。

（ｕ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例123b）］を（RS）－２－クロロメチル－７－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－［７－［（RS）－2,3－ジメトキシ－プロポキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を無色の粘性油状物として得た；MS:706（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

アルキル化剤として使用した（RS）－２－クロロメチル－７－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－ナフタレンは、以下のように調製した：

実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボン酸エチル（EPA 61800）を、文献から既知の方法で調製した（RS）－2,3－ジメトキシ－プロパン－１－オールメシラート（J.Chem.Soc.C,1966,415－149）によりアルキル化することにより、（RS）－７－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－カルボン酸メチルを得て、実施例５（ｂ）と同様に水素化アルミニウムリチウムによりこれを還元して、（RS）－［７－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールを得た。次に実施例123（ｒ）（β）と同様に塩素化して、（RS）－２－クロロメチル－７－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－ナフタレンを無色の固体として得た；MS:294（Ｍ）$^{+}$。

【０３８２】

（ｖ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例123（ｂ）］を（RS）－２－クロロメチル－１－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－３－［１－［（RS）－2,3－ジメトキシ－プロポキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を無色の油状物として得た；MS:706（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

アルキル化剤として使用した（RS）－２－クロロメチル－１－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－ナフタレンは、以下のように調製した：

実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、文献から既知の方法で調製した（RS）－2,3－ジメトキシ－プロパン－１－オールメシラート（J.Chem.Soc.C,1966,415－419）により、（RS）－１－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－カルボン酸メチルを得て、実施例５（ｂ）と同様に水素化アルミニウムリチウムによりこれを還元して、（RS）－［１－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イル］－メタノールを得た。次に実施例123（ｒ）（β）と同様に塩素化して、（RS）－２－クロロメチル－１－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－ナフタレンを無色の粘性油状物として得た；MS:294（Ｍ）$^{+}$。

（ｗ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（RS）－２－（３－ブロモ－プロポキシ）－テトラヒドロ－ピランをDMF中で３－ヒドロキシメチル－チオフェンによりアルキル化することにより、（RS）－２－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－テトラヒドロ－ピランを得て、実施例53（ｃ）と同様にTHP基の開裂後、３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロパン－１－オールを得た。次に文献から既知の方法

によりメシラートに変換し、これにより実施例44（ｅ）と同様に（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］のアルキル化を行って、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得た。実施例１（ｇ）と同様に２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンによるアルキル化により、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の固体として得た；MS:648（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｘ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを２－アリルオキシ－７－クロロメチル－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（７－アリルオキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、ここから、実施例152（ｅ）と同様に二酢酸ビス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（II）によるアリル基の開裂後、（3RS,4RS）－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを帯黄色の粘性油状物として得た；MS:604（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

アルキル化剤として使用した２－アリルオキシ－７－クロロメチル－ナフタレンは、以下のように調製した：

実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボン酸エチル（EPA 61800）を臭化アリルによりアルキル化することにより、７－アリルオキシ－ナフタレン－２－カルボン酸メチルを得て、実施例５（ｂ）と同様に水素化アルミニウムリチウムによりこれを還元して、（７－アリルオキシ－ナフタレン－２－イル）－メタノールを得た。次に実施例123（ｒ）（β）と同様に塩素化して、２－アリルオキシ－７－クロロメチル－ナフタレンを無色の固体として得た；MS:232（Ｍ）$^+$。

（ｙ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを３－クロロメチル－５－メトキシ－１－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン［実施例123（ｔ）］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－［８－メトキシ－４－（３－メトキシ－プロポキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－｛４－［３－（チオフェン－３－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の粘性油状物として得た；MS:723（Ｍ＋NH_4）$^+$。

（ｚ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（３－フェノキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例123（ｊ）］を２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェノキシ－プロポキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを粘性の黄色の油状物として得た；MS:628（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３８３】

（aa）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を１－（３－ブロモ－プロポキシ）－２－メトキシ－ベンゼンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－｛４－［３－（２－メトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンにより更にアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［

３－（２－メトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の固体として得た；MS:657（M）$^+$。
アルキル化剤として使用した１－（３－ブロモ－プロポキシ）－２－メトキシ－ベンゼンは、２－メトキシフェノールを実施例44（ｅ）と同様に1,3－ジブロモ－プロパンによりアルキル化することにより、無色の液体、MS:244、246（M）$^+$として得た。
（bb）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を１－（３－ブロモ－プロポキシ）－３－メトキシ－ベンゼンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－｛４－［３－（３－メトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンにより更にアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（３－メトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の固体として得た；MS:658（M＋H）$^+$。
アルキル化剤として使用した１－（３－ブロモ－プロポキシ）－３－メトキシ－ベンゼンは、３－メトキシフェノールを実施例44（ｅ）と同様に1,3－ジブロモ－プロパンによりアルキル化することにより、無色の液体、MS:244、246（M）$^+$として得た。
（cc）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を１－（３－ブロモ－プロポキシ）－２－クロロ－ベンゼンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－クロロ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンにより更にアルキル化して、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－クロロ－フェノキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の粘性油状物として得た；MS:662（M＋H）$^+$。
アルキル化剤として使用した１－（３－ブロモ－プロポキシ）－２－クロロ－ベンゼンは、２－クロロフェノールを実施例44（ｅ）と同様に1,3－ジブロモ－プロパンによりアルキル化することにより、無色の液体、MS:248（M）$^+$として得た。
（dd）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を３－（２－メトキシ－フェニルスルファニル）－プロピルメタンスルホン酸塩によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－｛４－［３－（２－メトキシ－フェニルスルファニル）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンにより更にアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－フェニルスルファニル）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の粘性油状物として得た；MS:674（M＋H）$^+$。

【０３８４】

アルキル化剤として使用した３－（２－メトキシ－フェニルスルファニル）－プロピルメタンスルホン酸塩は、以下のように調製した：
（α）実施例44e）に記載された方法と同様に、tert－ブチル２－メトキシ－チオフェノールを（RS）－２－（３－ブロモ－プロポキシ）－テトラヒドロ－ピランによりアルキル化することにより、（RS）－２－［３－（２－メトキシ－フェニルスルファニル）－プロポキシ］－テトラヒドロ－ピランを得た。
（β）メタノール100ml中の（RS）－２－［３－（２－メトキシ－フェニルスルファニル）－プロポキシ］－テトラヒドロ－ピラン9.5g（33.6mmol）及びトルエン－４－スルホン酸ピリジニウム1.0g（4mmol）の溶液を２時間加熱還流した。後処理のため、減圧下で溶媒を留去し、次に残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液とに分液した。次に有

機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。３－（２－メトキシ－フェニルスルファニル）－プロパン－１－オールを定量的収量で帯黄色の液体として得た；MS:198（M）$^+$。メシルクロリドとの反応を一般に既知の方法により行って、３－（２－メトキシ－フェニルスルファニル）－プロピルメタンスルホン酸塩を淡黄色の液体として得た；MS:276（M）$^+$。

（ee）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンゼンスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例123d）］を３－クロロメチル－1,5－ジメトキシ－ナフタレン［実施例123r）］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルスルファニル－プロポキシ）－フェニル］－３－（4,8－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを黄色の粘性油状物として得た；MS:658（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ff）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－ベンジルオキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色のシロップ状物として得た；MS:689（Ｍ＋NH_4）$^+$。

（gg）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－（７－ヒドロキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例123（ｓ）］を（Ｒ）－オキシラニル－メチルトルエン－４－スルホン酸塩によりアルキル化することにより、（3R,4R）－及び（3S,4S）－３－［（Ｒ）－７－オキシラニルメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの1:1混合物、MS:660（Ｍ＋Ｈ）$^+$を帯黄色の粘性油状物として得た。次にモルホリンにより実施例71（ａ）と同様にエポキシド開環して、（3R,4R）－及び（3S,4S）－３－［７－［（Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－モルホリン－４－イル－プロポキシ］－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－｛４－［３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－プロポキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの1:1混合物を無色の固体として得た；MS:747（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３８５】

実施例124

以下の化合物は、BOC基の開裂により得た：

１）（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル｝－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の油状物として（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル］－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:518（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

２）３－（４－メタンスルホニル－ベンジルオキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル］－３－（４－メチルスルホニル－ベンジルオキシ）－ピペリジンを得;MS:550（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

３）（3RS,4RS）－３－［４－［（RS）－及び－［（SR）－2,3－ジメトキシ－プロポキシ］－８－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－｛４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル｝－ピペリ

ジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物から、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－３－［４－［（RS）－及び－［（SR）－2,3－ジメトキシ－プロポキシ］－８－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－［４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル］－ピペリジンの混合物を得;MS:670（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

４）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:582（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

【０３８６】

５）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（3,4,5－トリメトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（3,4,5－トリメトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル｝－ピペリジンを得;MS:642（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

６）（3RS,4RS）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄色の粘性油状物として（3RS,4RS）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル］－ピペリジンを得;MS:494（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

７）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:558（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

８）３－［１－（２－メトキシ－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛によりMEM基の開裂と同時に、褐色の固体として（3RS,4RS）－２－［４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－３－イルオキシメチル］－ナフタレン－１－オールを得;MS:514（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

９）（3RS,4RS）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン臭化水素塩酸を得;MS:572（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

【０３８７】

10）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３

－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を得;MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
11）（3RS,4RS）－４－［４－（３－フラン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－（３－フラン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を得;MS:482（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
12）（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－クロロ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、無色の固体として（3RS,4RS）－４－［４－（３－（２－クロロ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を得;MS:526（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
13）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェニル－オキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェニル－オキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:551（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
14）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェニル－チアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、淡黄褐色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェニル－チアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:567（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
15）（3RS,4RS）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:565（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
16）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中の臭化亜鉛により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジンを得;MS:551（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
17）（3RS,4RS）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸により、無色の固体として（3RS,4RS）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジントリフルオロ酢酸塩を得;MS:521（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３８８】

出発物質として使用したBOC誘導体は、以下のように調製した：
（ａ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｂ）］を４－メチルチオ－ベンジルクロリド［J.Org.Chem.（1988）,53（３）,561－569］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル

）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、ここから実施例152（ｅ）と同様に二酢酸ビス－（トリフェニル－ホスフィン）－パラジウム（II）によるアリル基の開裂により、（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得た。次に実施例44（ｅ）と同様に５－ブロモメチル－３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾールによりアルキル化して、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル｝－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の粘性油状物として得た；MS:618（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）実施例152（ｃ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル｝－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルをｍ－クロロ過安息香酸により酸化することにより、（3RS,4RS）－３－（４－メタン－スルホニル－ベンジルオキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄褐色の固体として得た；MS:650（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｃ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｂ）］を（RS）－３－クロロメチル－１－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－５－メトキシ－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－［４－［（RS）－及び［（SR）－2,3－ジメトキシ－プロポキシ］－８－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を得て、ここから実施例152（ｅ）と同様に二酢酸ビス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（II）によるアリル基の開裂により、（3RS,4RS）－３－［４－［（RS）－及び［（SR）－2,3－ジメトキシ－プロポキシ］－８－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を得た。次に実施例44（ｅ）と同様に５－ブロモ－メチル－３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾールによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－［４－［（RS）－及び［（SR）－2,3－ジメトキシ－プロポキシ］－８－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの混合物を淡黄褐色の固体として得た；MS:770（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

アルキル化剤として使用した（RS）－３－クロロメチル－１－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－５－メトキシ－ナフタレンは、以下のように調製した：

４－アセトキシ－８－メトキシ－ナフタレン－２－カルボン酸エチル［Chem.Pharm.Bull.19（６）,1245－1256（1971）］を、エタノール中で炭酸カリウム水溶液により４－ヒドロキシ－８－メトキシ－ナフタレン－２－カルボン酸エチルに鹸化して、これを実施例44（ｅ）と同様に炭酸カリウムの存在下で、（RS）－2,3－ジメトキシ－プロパン－１－オール［J.Chem.Soc.（1931）,450］から文献から既知の方法により得た（RS）－2,3－ジメトキシ－プロピルメタンスルホン酸塩によりアルキル化して、（RS）－４－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－８－メトキシ－ナフタレン－２－カルボン酸エチルを得た。次に実施例５（ｂ）と同様に水素化アルミニウムリチウムにより還元して、（RS）－［４－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－８－メトキシ－ナフタレン－２－イル］－メタノールを得て、これを実施例５（ｃ）と同様に（RS）－３－クロロメチル－１－（2,3－ジメトキシ－プロポキシ）－５－メトキシ－ナフタレンに変換した;MS:324（Ｍ）$^+$。

（ｄ）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例152（ｅ）］を実施例44（ｅ）と同様に５－ブロモメチル－３－（２－メトキシ－フェニル）－

［1,2,4］オキサジアゾールによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－［３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:682（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３８９】

（ｅ）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例152（ｅ）］を実施例44（ｅ）と同様に５－ブロモメチル－３－（3,4,5－トリメトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾールによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－｛４－［３－（3,4,5－トリメトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル｝－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:742（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｆ）（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例61（ｃ）］を実施例44（ｅ）と同様に５－ブロモメチル－３－（２－クロロ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾールによりアルキル化して、（3RS,4RS）－４－［４－［３－（２－クロロ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを黄色の固体として得た；MS:626（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｇ）（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを実施例44（ｅ）と同様に５－ブロモメチル－３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾールによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（４－メチルスルファニル－ベンジルオキシ）－４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:594（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｈ）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例152（ｅ）］を実施例44（ｅ）と同様に５－ブロモメチル－３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾールによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の粘性油状物として得た；MS:658（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｉ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｂ）］を２－クロロメチル－１－（２－メトキシ－エトキシメトキシ）－ナフタレンによりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、ここから実施例152（ｅ）と同様に二酢酸ビス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（II）によるアリル基の開裂により、（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得た。次に実施例44（ｅ）と同様に５－ブロモメチル－３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾールによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の粘性油状物として得た；MS:702（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

アルキル化剤として使用した２－クロロメチル－１－（２－メトキシ－エトキシメトキシ）－ナフタレンは、以下のように調製した：

（α）無水テトラヒドロフラン15ml中の１－ヒドロキシ－ナフタレン－２－カルボン酸メチル2.3g（11.4mmol）の溶液を水素化ナトリウム（80％）0.51g（17mmol）で処理して、次に２－メトキシエトキシメチルクロリド2.13gを氷で冷却しながら滴下により加えた。室温で３時間後、溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出して、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で溶媒を留去した。精製のため、粗生成物を、溶離液として塩化メチレンとエーテルとの9:1混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。出発物質1.55gに加えて、１－（２－メトキシ－エトキシ－メチル）－ナフタレン－２－カルボン酸メチル1.2gを得た；MS:290（M）$^+$。

（β）実施例５（ｂ）～（ｃ）に記載された方法と同様に、１－（２－メトキシ－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－カルボン酸メチルから、水素化アルミニウムリチウムにより還元することにより、［１－（２－メトキシ－エトキシメトキシ）－ナフタレン－２－イル］メタノールを得て、次にこれを２－クロロメチル－１－（２－メトキシ－エトキシメトキシ）－ナフタレンに変換した;MS:280（M）$^+$。

【０３９０】

（ｊ）（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例122（ｈ）］を実施例44（ｅ）と同様に５－ブロモメチル－３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾールによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の粘性油状物として得た；MS:672（M＋H）$^+$。

（ｋ）（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例61（ｃ）］を実施例44（ｅ）と同様に５－ブロモメチル－３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾールによりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の粘性油状物として得た；MS:597（M＋H）$^+$。

（ｌ）（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例61（ｃ）］を実施例44（ｅ）と同様に５－ブロモメチル－３－フラン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾールによりアルキル化して、（3RS,4RS）－４－［４－（３－フラン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:582（M＋H）$^+$。

（ｍ）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例152（ｅ）］を実施例44（ｅ）と同様に４－クロロメチル－２－フェニル－オキサゾール［Arch.Pharmazie（1971）,425］によりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェニル－オキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:651（M＋H）$^+$。

（ｎ）（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例152（ｅ）］を実施例44（ｅ）と同様に４－クロロメチル－２－フェニル－チアゾール［Chem.Ber.（1961）,2887］によりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（２－フェニル－チアゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを淡黄色の固体として得た；MS:667（M＋H）$^+$。

（ｏ）実施例１（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例86（ｂ）］を２－クロロメチル－１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン［実施例122（ｈ）］によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシ－フェニル）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、ここから実施例152（ｅ）と同様に二酢酸ビス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（II）によるアリル基の開裂により、（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得た。次に実施例44（ｅ）と同様に３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメチルメタンスルホン酸塩によりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－［１－（２－メトキシ－エトキシ）－ナフタレン－２－イルメトキシ］－４－［４－（３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:665（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３９１】

（ｐ）実施例44（ｅ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例46（ｂ）］を３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメチルメタンスルホン酸塩によりアルキル化することにより、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを得て、これを実施例１（ｇ）と同様に２－クロロメチル－1,4－ジメトキシ－ナフタレン［J.Org.Chem.（1983）,48（19）,3265－3268］により更にアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:651（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｑ）（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－［４－（３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを実施例１（ｇ）と同様に１－メトキシ－２－ブロモメチル－ナフタレン［実施例７（ｆ）］によりアルキル化して、（3RS,4RS）－３－（１－メトキシ－ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［４－（３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメトキシ）－フェニル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体として得た；MS:621（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

アルキル化剤として使用した置換５－ブロモメチル－［1,2,4］オキサジアゾール：

５－ブロモメチル－３－（２－メトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール、

５－ブロモメチル－３－（3,4,5－トリメトキシ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール、

５－ブロモメチル－３－（２－クロロ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール、

５－ブロモメチル－３－チオフェン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール、及び

５－ブロモメチル－３－フラン－２－イル－［1,2,4］オキサジアゾール

の調製は、J.Med.Chem.1986,26,2174－2183に記載された方法と同様に行った。

アルキル化剤として使用した３－フェニル－イソオキサゾール－５－イルメチルメタンスルホン酸塩は、以下のように合成した：

（α）Ｎ－クロロスクシンイミド1.47g（11mmol）を、－30℃で塩化メチレン10ml中のベンズアルドキシム1.21gの溶液に加えた。２時間後、塩化メチレン5ml中のトリエチルアミン1.0g及び（RS）－テトラヒドロ－２－（２－プロピニルオキシ）－2H－ピラン1.4gの溶液を滴下により加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌し、次に溶媒を留去し、精製のため、粗生成物を、溶離液として塩化メチレンを用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。（RS）－３－フェニル－５－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシメチル）－イソオキサゾール1.8gを無色の液体として得た；MS:259（Ｍ）$^{+}$。

（β）次に実施例53（ｃ）と同様にTHP基の開裂を行った。こうして得られた（３－フェニル－イソオキサゾール－５－イル）－メタノールを、文献で既知の方法により、３－フ

ェニル－イソオキサゾール－５－イルメチルメタンスルホン酸塩に変換して、無色の固体として得た；MS:253（M）$^{+}$。

【０３９２】

実施例125

（ａ）エタノール300ml中の（Ｅ）－３－（４－ピリジル）－２－プロペナール［Tetrahedron Letters 26,6447（1985）］13.32g（0.1mmol）及び２－（フェニルスルホニル）－アセトアミド［Synthesis 1987,56］19.92g（0.1mol）の懸濁液を室温で撹拌しながら45分間でトリトンＢ溶液（メタノール中40%）20mlで滴下により処理して、次に室温で16時間及び還流下で90分間撹拌した。冷却後混合物を氷酢酸100mlで処理して、次に2.5時間加熱還流した。次いでこれを水噴射バキュームで濃縮し、水200mlで処理し、次に酢酸ナトリウム16.4g（0.2mol）で処理し、再度濃縮した。残渣を塩化メチレンにとり、濾過し、濾液を濃縮して、こうして得られた残渣をイソプロパノールから再結晶した。こうして1H－［4,4'］ビピリジン－２－オン3.9g（理論値の23%）を僅かに黄色の結晶の形態で得た；融点263～265℃。

（ｂ）ヨウ化メチル15mlを、N,N－ジメチルホルムアミド150ml中の1H－［4,4'］ビピリジン－２－オン9.0g（52.3mmol）の懸濁液に加えて、反応混合物を室温で20時間撹拌した。次にエーテル300mlを滴下により加えて、こうして生成した沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄して高真空で乾燥した。こうしてヨウ化１－メチル－４－（２－オキソ－1,2－ジヒドロ－ピリジン－４－イル）－ピリジニウム15.8g（理論値の96%）を僅かに黄色の結晶の形態で得た；融点:264～266℃。

（ｃ）ヨウ化１－メチル－４－（２－オキソ－1,2－ジヒドロ－ピリジン－４－イル）－ピリジニウム5.3g（16.9mmol）をメタノール100mlに懸濁して、アルゴン下で室温で水素化ホウ素ナトリウム1.1g（29mmol）で少量ずつ処理した。ここで反応混合物を５時間加熱還流し、次に水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣を飽和塩化ナトリウム溶液と塩化メチレン／メタノール（9:1）とに分液して、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。最後に残渣をメタノール／酢酸エチルから再結晶して、1'－メチル－1',2',3',6'－テトラヒドロ－1H－［4,4'］ビピリジン－２－オン2.7g（理論値の84%）を僅かに黄色の結晶の形態で得た；融点:250～252℃。

（ｄ）1'－メチル－1',2',3',6'－テトラヒドロ－1H－［4,4'］ビピリジン－２－オン0.88g（4.6mmol）、炭酸リチウム180mg（2.4mmol）及びモレキュラーシーブ（４Å）2gを1,2－ジクロロエタン20mlに懸濁し、クロロギ酸１－クロロエチル1.1ml（10mmol）で処理して18時間加熱還流した。ここで反応混合物を水噴射バキュームで濃縮して、ジオキサン／水（2:1）60ml中で二炭酸ジ－tert－ブチル2.2g（10mmol）及び炭酸水素ナトリウム2g（24mmol）と共に室温で18時間撹拌した。次に、混合物を再度水噴射バキュームで濃縮し、こうして得られた残渣を塩化メチレンと0.1N塩酸とに分液した。合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、エーテルから再結晶した。こうして2'－オキソ－1',2',3',6'－テトラヒドロ－2H－［4,4'］ビピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.24g（理論値の19%）を帯黄色の固体の形態で得た；MS:277（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｅ）2'－オキソ－1',2',3',6'－テトラヒドロ－2H－［4,4'］ビピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.50g（1.8mmol）、（２－ブロモエトキシ）－ベンゼン0.50g（2.5mmol）及び炭酸カリウム0.35g（2.5mmol）をアセトニトリル6ml中で75℃で20時間加熱した。ここで反応混合物を水噴射バキュームで濃縮して、水と塩化メチレンとに分液し、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、こうして得られた残渣を、塩化メチレン／酢酸エチル（1:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして2'－オキソ－1'－（２－フェノキシ－エチル）－1',2',3,6－テトラヒドロ－2H－［4,4'］ビピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.41g（理論値の58%）を無定形の帯黄色の固体の形態で得た；MS:397（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｆ）2'－オキソ－1'－（２－フェノキシ－エチル）－1',2',3,6－テトラヒドロ－2H－［4,4'］ビピリジン－１－カルボン酸tert－ブチ0.20g（0.5mmol）を1,2－ジメトキシエタン5mlに溶解し、1Mボラン－テトラヒドロフラン溶液1.5mgで処理して室温で48時間撹拌

した。ここで1Mボラン－テトラヒドロフラン溶液更に1.0mlを加えて、混合物を室温で更に60時間撹拌した。次に50%KOH水溶液2.5ml次に30%過酸化水素水溶液2.5mlを氷で冷却しながら加えて、反応混合物を２時間加熱還流した。次に反応溶液を水と塩化メチレンとに分液し、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、こうして得られた残渣を塩化メチレン／メタノール（95:5）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－2'－オキソ－1'－（２－フェノキシ－エチル）－3,4,5,6,1',2'－ヘキサヒドロ－2H－［4,4'］ビピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル23mg（理論値の11%）を無定形の帯黄色の固体の形態で得た；MS:414（M）$^+$。

（ｇ）ジメチルホルムアミド0.5ml中の（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－2'－オキソ－1'－（２－フェノキシ－エチル）－3,4,5,6,1',2'－ヘキサヒドロ－2H－［4,4'］ビピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル21mg（0.051mmol）及び２－ブロモメチルナフタレン15mg（0.068mmol）の溶液を水素化ナトリウム（精製油中50%分散物）4.0mg（0.083mmol）で処理して、混合物を室温で0.5時間撹拌した。次に、反応混合物をエーテルと水とに分液し、合わせたエーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥して水噴射バキュームで濃縮した。粗生成物を塩化メチレン／メタノール（95:5）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－（２－フェノキシ－エチル）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－1H－［4,4'］ビピリジン－２－オン－1'－カルボン酸tert－ブチル20mg（理論値の71%）を無定形の帯黄色の固体の形態で得た；MS:555（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｈ）（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－（２－フェノキシ－エチル）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－1H－［4,4'］ビピリジン－２－オン－1'－カルボン酸tert－ブチル20mg（0.036mmol）を塩化メチレン3mlに溶解し、無水臭化亜鉛40mg（0.18mmol）で処理して室温で３時間撹拌した。ここで反応混合物を炭酸ナトリウム水溶液中に注ぎ入れ、これを塩化メチレンで抽出した。合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、こうして得られた残渣を、溶離液として塩化メチレンとメタノールとの9:1混合物を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。ここから（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－（２－フェノキシ－エチル）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－1H－［4,4'］ビピリジン－２－オン5.8mg（理論値の35%）を無定形の無色の固体の形態で得た；MS:455（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３９３】

実施例126

（ａ）2,5－ジブロモピリジン41g（0.173mol）及び３－フェニル－１－プロピン20.1g（0.173mol）をアルゴン下で水分を排除しながらトリエチルアミン450mlに溶解し、氷で冷却しながらヨウ化銅（Ｉ）740mg（3.88mmol）及び二塩化ビス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム2.7g（3.88mmol）で処理して、０～５℃で１時間、及び室温で１時間撹拌した。次に反応溶液を氷水に注ぎ入れ、塩化メチレンで抽出し、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、こうして得られた残渣を、塩化メチレンにより１回、そしてヘキサン／酢酸エチル（9:1）により１回シリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして５－ブロモ－２－（３－フェニル－プロパ－１－イニル）－ピリジン27g（理論値の57%）を無色の固体として得た；MS:271、273（Ｍ）$^+$。

（ｂ）５－ブロモ－２－（３－フェニル－プロパ－１－イニル）－ピリジン17g（0.062mol）をエタノール300mlに溶解し、酸化白金150mgで処理して、水素雰囲気で１時間水素化した。次に反応混合物を0.8μセルロースィルターで濾過して、水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣を塩化メチレンによりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして５－ブロモ－２－（３－フェニル－プロピル）－ピリジン5.2g（理論値の30%）を帯黄色の油状物の形態で得た；MS:171、173（Ｍ－ビニルベンゾール）$^+$。

（ｃ）ヘキサン中のｎ－ブチルリチウム1.6M溶液100ml（約0.16mol）を、テトラヒドロフラン145mlに溶解したジイソプロピルアミン21.5ml（0.152mol）にアルゴン下で水分を排除しながら、温度が－70℃以上に上昇しないように滴下により加えた。ここでテトラヒド

ロフラン145mlに溶解した４－ピペリドン－１－カルボン酸tert－ブチル29g（0.145mol）を、45分間で温度を－70℃未満に維持しながら滴下により加えた。同じ温度で10分間撹拌後、テトラヒドロフラン145ml中のＮ－フェニル－ビス－（トリフルオロメタンスルホンアミド）56g（0.157mol）の溶液を、30分以内に温度が－70℃以上に上昇しないように滴下により加えた。ここで、反応混合物を０℃になるまで放置して、この温度で更に３時間撹拌した。次に反応溶液を40℃で水噴射バキュームで濃縮して、こうして得られた残渣をヘキサン／酢酸エチル（9:1）により塩基性アロックス（Alox）のクロマトグラフィーに付した。こうして４－トリフルオロ－メチルスルホニルオキシ－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル41g（理論値の85％）を無色の油状物の形態で得た；MS:332（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｄ）５－ブロモ－２－（３－フェニル－プロピル）－ピリジン1.05g（3.8mmol）、二ズ酸ヘキサメチル1.12ml（5.4mmol）、テトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム100mg（0.086mmol）、モレキュラーシーブ（４Å）3g及び2,6－ジ－tert－ブチル－ｐ－クレゾール結晶数個をジオキサン15mlに懸濁して、反応混合物を100℃でアルゴン下で３時間撹拌した。ここで反応混合物を濾過し、水噴射バキュームで濃縮し、残渣をヘキサン／酢酸エチル（3:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして２－（３－フェニル－プロピル）－５－トリメチルスタンニル－ピリジン0.93g（理論値の68％）を帯黄色の油状物の形態で得た；MS:362（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｅ）２－（３－フェニル－プロピル）－５－トリメチルスタンニル－ピリジン0.93g（2.6mmol）、４－トリフルオロメチルスルホニルオキシ－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.9g（2.7mmol）、塩化リチウム0.345g（8.0mmol）、テトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム100mg（0.086mmol）、モレキュラーシーブ（４Å）3g及び2,6－ジ－tert－ブチル－ｐ－クレゾール結晶数個を1,2－ジメトキシエタン40mlに懸濁して、反応混合物を還流しながら８時間アルゴン下で撹拌した。ここで混合物を濾過し、水噴射バキュームで濃縮して、残渣を塩化メチレン／エーテル（3:2）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして６－（３－フェニル－プロピル）－3',6'－ジヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル0.411g（理論値の42％）を帯黄色の油状物の形態で得た；MS:379（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｆ）６－（３－フェニル－プロピル）－3',6'－ジヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル0.587g（1.55mmol）を1,2－ジメトキシエタン8mlに溶解し、1Mボラン－テトラヒドロフラン溶液6mlで処理して、テフロン（登録商標）栓で閉じたフラスコ中で60°～65℃で４時間撹拌した。次に1Mボラン－テトラヒドロフラン溶液更に3mlを加えて、24時間後に1Mボラン－テトラヒドロフラン溶液更に2.2mlを加えて、混合物を60°～65℃で全部で48時間撹拌した。次に、氷で冷却しながら、50％KOH水溶液7.0ml次いで30％過酸化水素水溶液6.0mlを加えて、反応混合物を２時間加熱還流した。ここで反応溶液を水と塩化メチレンとに分液し、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、こうして得られた残渣をエーテル／メタノール（99:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－６－（３－フェニル－プロピル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル211mg（理論値の34％）を無定形の無色の固体の形態で得た；MS:397（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｇ）実施例125（ｇ）に記載された方法と同様に、（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－６－（３－フェニル－プロピル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル及び２－ブロモメチルナフタレンから、（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－（３－フェニル－プロピル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチルを無定形の無色の固体の形態で得た；MS:537（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｈ）実施例125（ｈ）に記載された方法と同様に、（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－（３－フェニル－プロピル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチルから、無水臭化亜鉛によるBOC基

の開裂により、（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－（３－フェニル－プロピル）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジンを無定形の無色の泡状物質の形態で得た；MS:437（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３９４】

実施例127

（ａ）５－ブロモ－２－（３－ヒドロキシ－プロピル）－ピリジン［J.Org.Chem.53,386（1988）］1.24g（5.7mmol）をN,N－ジメチルホルムアミド4mlに溶解し、臭化ベンジル0.7ml（5.9mmol）次に水素化ナトリウム分散物（鉱物油中約50％）285mg（約5.9mmol）で処理し、室温でアルゴン下で90分間撹拌した。次に、反応溶液を水と塩化メチレンとに分液し、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣をエーテル／塩化メチレン（5:95）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして２－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－５－ブロモ－ピリジン1.57g（理論値の90％）を帯黄色の油状物の形態で得た。

（ｂ）２－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－５－ブロモ－ピリジン1.57g（5.10mmol）、二スズ酸ヘキサメチル1.6ml（7.5mmol）、テトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム150mg（0.129mmol）、モレキュラーシーブ（４Å）3g及び2,6－ジ－tert－ブチル－ｐ－クレゾール結晶数個をジオキサン18mlに懸濁して、反応混合物を100℃でアルゴン下で2.5時間撹拌した。ここで反応混合物を濾過し、水噴射バキュームで濃縮して、残渣をヘキサン／酢酸エチル（3:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして２－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－５－トリメチルスタンナニル－ピリジン1.43g（理論値の72％）を帯黄色の油状物の形態で得た；MS:392（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｃ）２－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－５－トリメチルスタンナニル－ピリジン1.43g（3.66mmol）、４－トリフルオロメチルスルホニルオキシ－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例126（ｃ））1.32g（4.00mmol）、塩化リチウム0.477g（11.3mmol）、テトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム150mg（0.129mmol）、モレキュラーシーブ（４Å）3g及び2,6－ジ－tert－ブチル－ｐ－クレゾール結晶数個を1,2－ジメトキシエタン40mlに懸濁して、反応混合物を還流しながらアルゴン下で８時間撹拌した。ここで混合物を濾過し、水噴射バキュームで濃縮して、残渣を塩化メチレン／エーテル（1:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして６－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－3',6'－ジヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジニル－1'－カルボン酸tert－ブチル0.903g（理論値の60％）を帯黄色の油状物の形態で得た；MS:409（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｄ）６－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－3',6'－ジヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジニル－1'－カルボン酸tert－ブチル0.115g（0.28mmol）を1,2－ジメトキシエタン1mlに溶解し、1Mボラン－テトラヒドロフラン溶液1mlで処理して、室温で96時間撹拌した。次に、氷で冷却しながら、50％KOH水溶液1.0ml次に30％過酸化水素水溶液1.0mlを加えて、反応混合物を２時間加熱還流した。ここで反応溶液を水と塩化メチレンとに分液して、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。こうして（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－3'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル105mg（理論値の88％）を帯黄色の油状物の形態で得て、これを直接次の工程に使用した。

（ｅ）実施例125（ｇ）に記載された方法と同様に、（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－3'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル及び２－ブロモメチルナフタレンから、（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチルを無色の油状物の形態で得た；MS:568（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｆ）実施例125（ｈ）に記載された方法と同様に、（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチルから、無水臭化亜鉛によ

るBOC基の開裂により、（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジンを無色の油状物の形態で得た；MS:467（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３９５】

実施例128

（ａ）水素化ナトリウム分散物（油中50%）19g（0.38mol）を、最高30℃でN,N－ジメチルホルムアミド175mlに溶解したベンジルアルコール104ml（1.0mol）中に少量ずつ導入して、混合物を室温で２時間撹拌した。次にN,N－ジメチルホルムアミド50ml中の５－ブロモ－２－（２－トリメチルシリル）エチニル－ピリジン［J.Org.Chem.53,386（1988）］46.4g（0.183mol）を10分以内に滴下により加えて、混合物を室温で２時間撹拌した。次に、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液1000ml中に注ぎ入れて、エーテルで抽出した。合わせたエーテル相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣を塩化メチレン／エーテル（99:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（Ｅ）－２－（２－ベンジルオキシ－ビニル）－５－ブロモ－ピリジン19.5g（理論値の37%）を帯黄色の固体の形態で得た。

（ｂ）（Ｅ）－２－（２－ベンジルオキシ－ビニル）－５－ブロモ－ピリジン17.5g（0.0603mol）をトルエン650mlに溶解し、ラネーニッケル（含水、メタノール及びトルエンで洗浄）約3gで処理して、室温で水素雰囲気で72時間撹拌した。この時間内にラネーニッケル同量を更に３回加えた。次に混合物をジカライト（Dicalite）パッドで濾過し、水噴射バキュームで濃縮して、残渣を塩化メチレン／エーテル（95:5）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして２－（２－ベンジルオキシ－エチル）－５－ブロモ－ピリジン13.2g（理論値の75.4%）を帯赤色の泡状物質の形態で得た；MS:292、294（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｃ）実施例（ｂ）～（ｄ）と同様に、２－（２－ベンジルオキシ－エチル）－５－ブロモ－ピリジンから、２－（２－ベンジルオキシ－エチル）－５－トリメチルスタンナニル－ピリジン［帯黄色の油状物、MS:362（Ｍ－CH_3）$^{+}$］更には４－トリフルオロメチルスルホニルオキシ－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、及び６－（２－ベンジルオキシ－エチル）－3',6'－ジヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル［無色の油状物、MS:395（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］を経て、（3'RS,4'RS）－６－（２－ベンジルオキシ－エチル）－3'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチルを無色の固体の形態で得た；MS:413（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｄ）実施例125（ｇ）に記載された方法と同様に、（3'RS,4'RS）－６－（２－ベンジルオキシ－エチル）－3'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル及び２－ブロモメチルナフタレンから、（3'RS,4'RS）－６－（２－ベンジルオキシ－エチル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチルを無定形の無色の固体の形態で得た；MS:553（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｅ）実施例125（ｈ）に記載された方法と同様に、（3'RS,4'RS）－６－（２－ベンジルオキシ－エチル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチルから、無水臭化亜鉛によるBOC基の開裂により、（3'RS,4'RS）－６－（２－ベンジルオキシ－エチル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジンを淡黄褐色のゴム状物の形態で得た；MS:453（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３９６】

実施例129

（ａ）実施例127（ｂ）～（ｄ）と同様に、５－ブロモ－２－メチルスルファニル－ピリミジン［J.Chem.Soc.1953,3129］から、２－メチルスルファニル－５－トリメチルスタンナニル－ピリミジン（帯黄色の油状物）更には４－トリフルオロメチルスルホニルオキシ

－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル、及び４－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－５－イル）－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（帯黄色の固体、MS:308（Ｍ＋Ｈ）$^+$）を経て、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－５－イル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを帯黄色の無定形の固体の形態で得た；MS:326（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）実施例125（ｇ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－５－イル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル及び２－ブロモメチルナフタレンから、（3RS,4RS）－４－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－５－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無定形の帯黄色の固体の形態で得た；MS:466（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｃ）（3RS,4RS）－４－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－５－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.138g（0.296mmol）を塩化メチレン5mlに溶解し、ｍ－クロロ過安息香酸（約70％）0.113g（約0.46mmol）で処理し、室温で３時間撹拌し、ｍ－クロロ過安息香酸更に0.050g（約0.20mmol）で処理して室温で更に16時間撹拌した。ここで反応混合物を塩化メチレンと飽和ソーダ溶液とに分液して、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣をエーテルから結晶化した。こうして（3RS,4RS）－４－（２－メチルスルホニル－ピリミジン－５－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.102g（理論値の69％）を無色の固体の形態で得た；MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｄ）カリウムtert－ブチラート0.027g（0.24mmol）をテトラヒドロフラン1mlに入れて、テトラヒドロフラン0.5mlに溶解した３－ベンジルオキシ－プロパノール0.038g（0.22mmol）を０℃で滴下により加えた。０℃で15分間撹拌後、テトラヒドロフラン1mlに溶解した（3RS,4RS）－４－（２－メチルスルホニル－ピリミジン－５－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.098g（0.20mmol）を同じ温度で滴下により加えて、反応混合物を室温で18時間撹拌した。ここで混合物を氷水に注ぎ入れてエーテルで抽出した。合わせたエーテル相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣を塩化メチレン／メタノール（95:5）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3RS,4RS）－４－［２－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－ピリミジン－５－イル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.076g（理論値の66％）を無色の固体の形態で得た；MS:585（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｅ）実施例125（ｈ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［２－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－ピリミジン－５－イル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無水臭化亜鉛によるBOC基の開裂により、２－（３－ベンジルオキシ－プロポキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ピリミジンを帯黄色のゴム状物の形態で得た；MS:485（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３９７】

実施例130

（ａ）テトラヒドロフラン15mlに溶解した（3'RS,4'RS）－６－（２－ベンジルオキシ－エチル）－3'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル［実施例128（ｃ）］0.90g（2.18mmol）を酢酸0.3ml及びパラジウム担持活性炭（10％）250mgで処理して、反応混合物を水素雰囲気で14日間撹拌した。次に混合物を0.8μセルロースフィルターで濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣を塩化メチレンと飽和ソーダ溶液とに分液し、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。次いで粗生成物を塩化メチレン／メタノール（95:5）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

こうして（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－６－（２－ヒドロキシ－エチル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル0.555g（理論値の80%）を無色のゴム状物の形態で得た；MS:323（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－６－（２－ヒドロキシ－エチル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル0.46g（1.43mmol）、４－ジメチルアミノ－ピリジン0.18g（1.5mmol）及びトリエチルアミン0.32ml（2.2mmol）を塩化メチレン5mlに入れて、ブロモトリフェニルメタン0.55g（1.7mmol）で処理した。室温で16時間撹拌後、トリエチルアミン更に0.32ml（2.2mmol）及びブロモトリフェニルメタン0.50g（1.5mmol）を加えて、混合物を室温で更に１時間撹拌した。ここで反応混合物を塩化メチレンと飽和ソーダ溶液とに分液し、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣を塩化メチレン／メタノール（95:5）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－６－（２－トリチルオキシ－エチル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル0.67g（理論値の83%）を無色の泡状物質の形態で得た；MS:566（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｃ）実施例125（ｇ）に記載された方法と同様に、（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－６－（２－トリチルオキシ－エチル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル及び２－ブロモメチルナフタレンから、（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－（２－トリチルオキシ－エチル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチルを無定形の無色の固体の形態で得た；MS:706（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｄ）（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－（２－トリチルオキシ－エチル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル0.35g（0.50mmol）を塩化メチレン8mlに溶解して、室温で塩化メチレン2ml中のトリフルオロ酢酸240mg及びトリフルオロ酢酸無水物440mgの溶液で迅速に処理して、反応混合物を50秒間撹拌した。次いで氷で冷却しながらトリエチルアミン2.2ml次にメタノール3mlを加えて、混合物を冷却せずに10分間撹拌した。ここで反応混合物を塩化メチレンと飽和ソーダ溶液とに分液し、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣を塩化メチレン／メタノール（95:5）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3'RS,4'RS）－６－（２－ヒドロキシ－エチル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル0.189g（理論値の82%）を無定形の橙色の固体の形態で得た；MS:463（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３９８】

（ｅ）（3'RS,4'RS）－６－（２－ヒドロキシ－エチル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル0.060g（0.129mmol）及び２－クロロ－ベンゾチアゾール0.022g（0.129mmol）をN,N－ジメチルホルムアミド0.5mlに溶解して、水素化ナトリウム0.008g（鉱物油中約50%、約0.17mmol）で処理し、反応混合物を室温で4.5時間撹拌した。ここで混合物を氷水で処理してエーテルで抽出した。合わせたエーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣を塩化メチレン／エーテル（1:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－ビニル－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル0.053g（理論値の70%）を無定形の無色の固体の形態で得た；MS:446（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｆ）（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－ビニル－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル0.041g（0.091mmol）及び２－メルカプトベンゾチアゾール0.054g（0.32mmol）をアセトニトリル0.5mlに溶解し、メタノール中の0.6Mナトリウムメチラート溶液0.2ml（0.12mmol）で処理して80℃で3.5時間撹拌した。ここで、反応混合物を濃縮して、残渣を酢酸エチル／ヘキサン

（3:2）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－［２－（２－チオキソ－ベンゾチアゾール－３－イル）－エチル］－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル0.040g（理論値の72%）を無定形の帯黄色の固体の形態で得た；MS:612（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｇ）実施例125（ｈ）に記載された方法と同様に、（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－［２－（２－チオキソ－ベンゾチアゾール－３－イル）－エチル］－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチルから、無水臭化亜鉛によるBOC基の開裂により、３－［２－［（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジン－６－イル］－エチル］－3H－ベンゾチアゾール－２－チオンを無定形の無色の固体の形態で得た；MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３９９】

実施例131

（ａ）５－ブロモメチル－３－（２－クロロ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール［実施例124］0.15g（0.56mmol）、炭酸カリウム0.21g及び炭酸水素ナトリウム0.15gを、65℃で42時間テトラヒドロフラン4.5mlと水1.0mlとの混合物中で撹拌した。ここで、反応混合物を冷却し、水で希釈してエーテルで抽出した。合わせたエーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣を塩化メチレン／エーテル（9:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして［３－（２－クロロ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イル］－メタノール0.041g（理論値の35%）を無色の固体の形態で得た；MS:210（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）［３－（２－クロロ－フェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イル］－メタノール0.040g（0.19mmol）及び（3RS,4RS）－４－（２－メチルスルホニル－ピリミジン－５－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例129（ｃ）］0.094g（0.19mmol）をN,N－ジメチルホルムアミド0.5mlに溶解し、氷で冷却しながら水素化ナトリウム0.0095g（鉱物油中約50%、約0.20mmol）で処理して反応混合物を室温で１時間撹拌した。ここで、混合物を氷水で処理してエーテルで抽出した。合わせたエーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣をエーテルによりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3RS,4RS）－４－［２－［３－（２－クロロフェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－ピリミジン－５－イル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.112g（理論値の94%）を無定形の帯赤色のゴム状物の形態で得た；MS:628（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｃ）実施例125（ｈ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［２－［３－（２－クロロフェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－ピリミジン－５－イル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無水臭化亜鉛によるBOC基の開裂により、２－［３－（２－クロロフェニル）－［1,2,4］オキサジアゾール－５－イルメトキシ］－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ピリミジンを無定形の帯黄色の固体の形態で得た；MS:528（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４００】

実施例132

（ａ）３－ベンジルオキシ－１－ブロモ－プロパン2.3g（10mmol）及びチオ尿素0.76g（10mmol）をエタノール5.0ml中で3.5時間加熱還流した。ここで、混合物を室温に冷却し、水6.0ml中の水酸化ナトリウム0.6g（15mmol）で処理して、アルゴン下で更に３時間撹拌した。ここで、混合物を希塩酸で酸性にしてエーテルで抽出した。合わせたエーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣をヘキサン／塩化メチレン（1:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして３－ベンジルオキシ－プロパン－１－チオール1.5g（理論値の83%）を無色の液

体として得た。
（ｂ）実施例131（ｂ）に記載された方法と同様に、３－ベンジルオキシ－プロパン－１－チオール及び（3RS,4RS）－４－（２－メチルスルホニル－ピリミジン－５－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例129（ｃ）］から、（3RS,4RS）－４－［２－（３－ベンジルオキシ－プロピルスルファニル）－ピリミジン－５－イル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無定形の石竹色の固体の形態で得た；MS:600（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｃ）実施例125（ｈ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［２－（３－ベンジルオキシ－プロピルスルファニル）－ピリミジン－５－イル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無水臭化亜鉛によるBOC基の開裂により、２－（３－ベンジルオキシ－プロピルスルファニル）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ピリミジンを無定形の無色の固体の形態で得た；MS:500（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０４０１】
実施例133
（ａ）３－ベンジルオキシ－１－ブロモ－プロパン0.50g（2.2mmol）をエタノール中の30％メチルアミン溶液2.5mlで処理して、密閉容器中で60℃で10時間撹拌した。ここで混合物を氷水で処理してエーテルで抽出した。合わせたエーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣を塩化メチレン／メタノール（9:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（３－ベンジルオキシ－プロピル）－メチル－アミン0.16g（理論値の41％）を無色の油状物として得た。
（ｂ）（３－ベンジルオキシ－プロピル）－メチル－アミン0.15g（0.84mmol）及び（3RS,4RS）－４－（２－メチル－スルホニル－ピリミジン－５－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例129（ｃ）］0.060g（0.12mmol）を80℃でトリエチルアミン1.5ml中でアルゴン下で18時間撹拌した。ここで混合物を氷水で処理してエーテルで抽出した。合わせたエーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣を塩化メチレン／酢酸エチル（1:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3RS,4RS）－４－［２－［（３－ベンジルオキシ－プロピル）－メチル－アミノ］－ピリミジン－５－イル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.070g（理論値の97％）を帯褐色のゴム状物の形態で得た；MS:598（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｃ）実施例125（ｈ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［２－［（３－ベンジルオキシ－プロピル）－メチル－アミノ］－ピリミジン－５－イル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無水臭化亜鉛によるBOC基の開裂により、（３－ベンジルオキシ－プロピル）－メチル－［５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ピリミジン－２－イル］－アミンを無定形の無色の固体の形態で得た；MS:498（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０４０２】
実施例134
（ａ）３－ベンジルオキシ－１－ブロモ－プロパン1.15g（5.0mmol）及びカリウムフタルイミド1.02g（5.5mmol）を70～80℃でN,N－ジメチルホルムアミド10ml中で２時間撹拌した。ここで混合物を氷水で処理して、ここで生成した沈殿物を濾過し、水で洗浄して五酸化リン上で水噴射バキュームで乾燥した。こうして２－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－イソインドール－1,3－ジオン1.4g（理論値の95％）を無色の固体として得た。
（ｂ）２－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－イソインドール－1,3－ジオン1.4g（4.7mmol）及びヒドラジン一水和物0.9mlを100℃で無水エタノール10ml中でアルゴン下で２時間撹拌した。冷却後、混合物をエーテルで処理し、濾過して濾液を濃縮した。こうして３

－ベンジルオキシ－プロピルアミン0.75g（理論値の96%）を帯明黄色の油状物として得た。
（ｃ）実施例133（ｂ）に記載された方法と同様に、３－ベンジルオキシ－プロピルアミン及び（3RS,4RS）－４－（２－メチルスルホニル－ピリミジン－５－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例129（ｃ）］から、（3RS,4RS）－４－［２－（３－ベンジルオキシ－プロピルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを帯褐色のゴム状物の形態で得た；MS:583（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｄ）実施例125（ｈ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－［２－（３－ベンジルオキシ－プロピルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無水臭化亜鉛によるBOC基の開裂により、（３－ベンジルオキシ－プロピル）－｛５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ピリミジン－２－イル｝－アミンを帯褐色のゴム状物の形態で得た；MS:483（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０４０３】
実施例135
以下の化合物は、実施例125（ｈ）に記載された方法と同様に、無水臭化亜鉛によるBOC基の開裂により得た：
１）（3RS,4RS）－４－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－５－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例129（ｂ）］から、無定形の帯黄色の固体の形態で２－メチルスルファニル－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ピリミジンを得;MS:366（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
２）（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－オキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチルから、無色の油状物の形態で（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジン－１－オキシドを得;MS:483（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
３）（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－（３－フェニル－プロピル）－１－オキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチルから、無定形の帯黄色の固体の形態で（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－（３－フェニル－プロピル）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジン－１－オキシドを得;MS:453（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
４）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［２－（４－フェニル－ブチルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無定形の帯赤色の固体の形態で［５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ピリミジン－２－イル］－（４－フェニル－ブチル）－アミンを得;MS:467（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
５）（3RS,4RS）－４－｛２－［メチル－（４－フェニル－ブチル）－アミノ］－ピリミジン－５－イル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、無定形の無色の固体の形態でメチル－｛５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ピリミジン－２－イル｝－（４－フェニル－ブチル）－アミンを得;MS:481（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
出発物質として使用したBOC誘導体は、以下のように調製した：
（ｂ）（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル［実施例127（ｅ）］0.074g（0.13mmol）を塩化メチレン1.5mlに溶解し、ｍ－クロロ過安息香酸（約70%）0.046g（約0.19mmol）で処理して室温で30分間撹拌した。ここで反応混合物を塩化メチレンと飽和ソーダ溶液とに分液して、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得

られた残渣を塩化メチレン／メタノール（95:5）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－オキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル0.032g（理論値の42%）を無定形の無色の固体の形態で得た；MS:584（M＋H）$^+$。

（ｃ）実施例135（ｂ）に記載された方法と同様に、（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－（３－フェニル－プロピル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチル［実施例126（ｇ）］から、（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－（３－フェニル－プロピル）－１－オキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボン酸tert－ブチルを無色の油状物の形態で得た；MS:553（M＋H）$^+$。

（ｄ）実施例133（ｂ）に記載された方法と同様に、（3RS,4RS）－４－（２－メチルスルホニル－ピリミジン－５－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル及び４－フェニルブチルアミンから、（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［２－（４－フェニル－ブチルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無定形の無色の固体の形態で得た；MS:568（M＋H）$^+$。

（ｅ）（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－［２－（４－フェニル－ブチルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.058g（0.10mmol）をN,N－ジメチルホルムアミド1.0mlに溶解し、０℃でヨウ化メチル0.08ml（1.3mmol）次に水素化ナトリウム分散物（鉱物油中約50%）0.010g（約0.2mmol）で処理して、室温でアルゴン下で90分間撹拌した。次に反応溶液を水とエーテルとに分液し、合わせたエーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して水噴射バキュームで濃縮した。こうして得られた残渣をヘキサン／酢酸エチル（1:1）によりシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。こうして（3RS,4RS）－４－｛２－［メチル－（４－フェニル－ブチル）－アミノ］－ピリミジン－５－イル｝－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル0.021g（理論値の35%）を無定形の無色の固体の形態で得た；MS:582（M＋H）$^+$。

【０４０４】

実施例136

（ａ）メタノール中の2M塩化水素溶液1.1ml中の（3RS,4RS）－４－（２－メチルスルホニル－ピリミジン－５－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル［実施例129（ｃ）］40mg（0.080mmol）の溶液を室温で５時間撹拌した。次に反応溶液を飽和炭酸ナトリウム溶液と塩化メチレンとに分液して、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。こうして塩酸塩２－メチルスルホニル－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ピリミジン33mg（理論値の95%）を無色の固体の形態で得た；MS:398（M＋H）$^+$。

（ｂ）以下の化合物は、水素化ナトリウム２当量を用いた以外は、実施例131（ｂ）に記載された方法と同様に、塩酸塩２－メチルスルホニル－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ピリミジンをアルコールと反応させることにより得た；

１）（Ｅ）－３－フェニル－２－プロペン－１－オールにより、無定形の帯黄色の固体の形態で（Ｅ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－２－（３－フェニル－アリルオキシ）－ピリミジンを得;MS:452（M＋H）$^+$;

２）（Ｅ）－２－メチル－３－フェニル－２－プロペン－１－オールにより、無定形の帯黄色の固体の形態で（Ｅ）－２－（２－メチル－３－フェニル－アリルオキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－ピペリジン－４－イル］－ピリミジンを得;MS:466（M＋H）$^+$。

【０４０５】

実施例137

tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（２－メチルスルホニルピリジン－５－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例129（ｃ）］を、実施例131（ｂ）に記載したのと同様の方法で、アルコール類及びフェノール類と反応させ、次いで実施例136（ａ）に記載したように、メタノール中の2M塩化水素によってBOC基を開裂して除くことによって、次の化合物を得た。

１）３－ヒドロキシフェニルと反応させて、２－（ビフェニル－３－イルオキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS:488（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

２）３－フェノキシベンジルアルコールと反応させて、５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－２－（３－フェノキシベンジルオキシ）ピリミジンを、非晶質、褐色固体の形状として得た:MS:519（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

３）４－フェノキシフェノールと反応させて、５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－２－（４－フェノキシフェノキシ）ピリミジンを、非晶質、褐色固体の形状;MS:504（Ｍ＋Ｈ）$^+$で、また２－メトキシ－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、褐色ゴム状の形状として得た;MS:349（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

４）４－ヒドロキシビフェニルと反応させて、２－（ビフェニル－４－イルオキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS:488（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

５）３－フェニル－２－プロピン－１－オールと反応させて、５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－２－（３－フェニル－２－プロプ－２－イルオキシ）ピリミジンを、非晶質、褐色固体の形状として得た:MS:451（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

６）２－ヒドロキシメチル－2,3－ジヒドロベンゾ［1,4］ジオキシンと反応させて、２－（2RS及び2SR）－（2,3－ジヒドロベンゾ［1,4］ジオキシン－２－イルメトキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、無色固体の形状として得た;MS:484（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

７）４－ビフェニルエタノール［Chemische Berichte 85 897（1952）］と反応させて、２－（２－ビフェニル－４－イルオキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－ピリミジンを、非晶質、黄色ゴム状の形状して得た;;MS:517（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

８）４－フェノキシベンジルアルコールと反応させて、５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－１－（４－フェノキシベンジル）－1H－ピリミジン－１－オンを、非晶質、無色固体の形状として得た;:MS518（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

９）４－ビフェニルメタノールと反応させて、２－（ビフェニル－４－イルメトキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、黄色ゴム状の形状として得た;MS:503（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

10）［１－（４－クロロフェニル）シクロペンチル］メタノールと反応させて、２－［［１－（４－クロロフェニル）シクロペンチル］メトキシ］－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、無色固体の形状として得た;MS:528（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

【０４０６】

11）２－ナフタレンメタノールと反応させて、２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、黄色固体の形状として得た;MS:476（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

12）２－ナフタレンエタノールと反応させて、２－（２－ナフタレン－２－イルエトキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル

］ピリミジンを、非晶質、褐色固体の形状として得た;MS:490（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
13）２－（４－ブロモフェニル）エタノールと反応させて、２－［２－（４－ブロモフェニル）エトキシ］－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、褐色固体の形状として得た;MS:518、520（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
14）２－（２－クロロフェノキシ）エタノールと反応させて、２－［２－（２－クロロフェノキシ）エトキシ］－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、褐色固体の形状として得た;MS:490（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
15）２－ベンゾイルオキシエタノールと反応させて、２－（２－ベンゾイルオキシエトキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、黄色固体の形状として得た;MS:470（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
16）３－シクロヘキシルプロパノールと反応させて、２－（３－シクロヘキシルプロポキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、褐色固体の形状として得た;MS:461（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
17）３－（６－メチルピリジン－２－イル）プロパノールと反応させて、２－［３（６－メチルピリジン－２－イル）プロポキシ］－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、褐色固体の形状として得た;MS:469（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
18）２－シクロヘキシルオキシエタノールと反応させて、２－（２－シクロヘキシルオキシエトキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、黄色固体の形状として得た;MS:462（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
19）２－（フェニルチオ）エタノールと反応させて、５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－２－（２－フェニルスルファニルエトキシ）ピリミジンを、非晶質、黄色固体の形状として得た;MS:472（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
20）２－（５－メチル－２－フェニルオキサゾール－４－イル）エタノール（Maybridge Chemical Companyより入手）と反応させて、２－［２－（５－メチル－２－フェニルオキサゾール－４－イル）エトキシ］－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、褐色固体の形状として得たMS:522（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
21）２－シクロヘキシルエタノールと反応させて、２－（２－シクロヘキシルエトキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS:447（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
22）（RS）４－（２－ヒドロキシエチル）－５－メチル－２－フェニル－2,4－ジヒドロピラゾール－３－オン（Maybridge Chemical Companyより入手）と反応させて、（RS）－及び（SR）－５－メチル－４－［２－［５－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジン－２－イルオキシ］エチル］－２－フェニル－2,4－ジヒドロピラゾール－３－オンを、非晶質、褐色固体の形状として得た;MS:536（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４０７】

実施例138

tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－（３－フェニルプロピル）－１－オキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート［実施例135（ｃ）］0.045g（0.082mmol）を、N,N－ジメチルホルムアミド1.5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸無水物0.10ml（0.80mmol）を加えて、室温で２時間撹拌した。それから、反応混合物を塩化メチレンと飽和重炭酸塩溶液の間で分配し、合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して、水ジェット減圧によって濃縮した。このようにして得られた残留物を、シリカゲルにより、塩化メチレン／メタノール（95:5）を用いるクロマトグラフィーにかけた。こうして、（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－６－（３－フェニルプロピル）－1',2',3',4',5'

,6'ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジン－４－オール0.019g（理論量の52%）を、非晶質、無色固体の形状として得た;MS:453（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４０８】

実施例139

tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（２－メチルスルホニルピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシラートを、実施例131（ｂ）に記載されたのと同様な方法でアルコール類と反応させ、次いで実施例125（ｈ）に記載したように、塩化メチレン中の無水臭化亜鉛によりBOC基を開裂して除くことによって、下記の化合物を得た。

１）３－フェニル－２－プロピン－１－オールと反応させて、５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－２－（３－フェニルプロプ－２－インイルオキシ）ピリミジンを、非晶質、黄色固体の形状として得た;MS:510（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

２）３－シクロヘキシルプロパノールと反応させて、２－（３－シクロヘキシルプロポキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、褐色固体の形状として得た;MS:521（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

３）４－シクロヘキシルブタノールと反応させて、２－（４－シクロヘキシルブトキシ）－５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジンを、非晶質、黄色固体の形状として得た;MS:535（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

４）２－インダン－２－イル－エタノール［J.Am.Chem.Soc.87,1295（1965）］と反応させて、５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－２－（２－インダン－２－イルエトキシ）ピリミジンを、非晶質、黄色固体の形状として得た;MS:540（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

５）３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロパン－１－オール（プロピレングリコールを、大過剰の２－メトキシベンジルクロリド中で、N,N－ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウムを用いてアルキル化することによって合成した）と反応させて、５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－２－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］ピリミジンを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS;574（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

６）（Ｅ）－４－フェニルブト－３－エン－１－オール［実施例122（ｂ）］と反応させて、５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－２－［（Ｅ）－４－フェニルブト－３－エンイルオキシ］ピリミジンを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS;526（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

７）２－（５－フェニルピリジン－２－イル）エタノール［実施例139（ｂ）］と反応させて、５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－２－［２－（５－フェニルピリジン－２－イル）エトキシ］ピリミジンを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS;576（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

【０４０９】

８）５－フェニル－４－ペンチン－１－オールと反応させて、５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－２－（５－フェニルペント－４－インイルオキシ］ピリミジンを、非晶質、橙色固体の形状として得た;MS;537（Ｍ）$^{+}$。

tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（２－メチルスルホニルピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシラートを、実施例133（ｂ）に記載されたのと同様な方法でアミン類と反応させ、次いで実施例125（ｈ）に記載したように、塩化メチレン中の無水臭化亜鉛によりBOC基を開裂して除くことによって、下記の化合物を得た。

９）４－フェニルブチルアミンと反応させて、｛５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジン－２－イル｝－

（４－フェニルブチル）アミンを、非晶質、橙色固体の形状として得た;MS;527（M＋H）$^+$;
10）２－（５－フェニルピリジン－２－イル）－エチルアミン［実施例139（ｄ）］と反応させて、｛５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジン－２－イル｝－［２－（５－フェニルピリジン－２－イル）－エチル］アミンを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS;576（M＋H）$^+$;
11）３－メトキシベンジルアミンと反応させて、｛５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジン－２－イル｝－（３－メトキシベンジル）アミンを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS;514（M）$^+$;
12）４－メトキシベンジルアミンと反応させて、｛５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジン－２－イル｝－（４－メトキシベンジル）アミンを、非晶質、黄色固体の形状として得た;MS;514（M）$^+$;
13）３－ブロモベンジルアミンと反応させて、（３－ブロモベンジル）－｛５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジン－２－イル｝アミンを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS;562、564（M）$^+$;
14）３－メチルベンジルアミンと反応させて、｛５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジン－２－イル｝－（３－メチルベンジル）アミンを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS;499（M＋H）$^+$;
15）４－ブロモベンジルアミンと反応させて、（４－ブロモベンジル）－｛５－［（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジン－２－イル｝アミンを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS;563、565（M＋H）$^+$;
【０４１０】
出発物質として必要なtert－ブチル（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（２－メチルスルホニルピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシラートは、下記のようにして合成した。
（ａ）実施例125（ｇ）に記載されたのと同様な方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（２－メチルスルファニルピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例129（ａ）］及び２－クロロメチル－1,4－ジメトキシナフタレン［J.Am.Chem.Soc.64,2657（1942）］から、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（２－メチルスルファニルピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシラートを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS;527（M＋H）$^+$;
（ｂ）実施例129（ｃ）に記載されたのと同様な方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（２－メチルスルファニルピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシラートから、ｍ－クロロ過安息香酸による酸化で、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（２－メチルスルホニルピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシラートを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS;558（M＋H）$^+$;
縮合試薬として用いた２－（５－フェニルピリジン－２－イル）エタノール及び２－（５－フェニルピリジン－２－イル）エチルアミンは、下記のように合成した。
α）２－（２－ベンジルオキシエチル）－５－ブロモピリジン［実施例128（ｂ）］1.16g（4mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム139mg（1.13mmol）及びフェニルホウ酸537mg（8.2mmol）を、少量のエタノールに溶解して、全量をただちに80mlのトルエンに加えた。次いで、水4.4ml中の炭酸ナトリウム1.87g（17.6mmol）を加えて、反応混合物をアルゴン雰囲気で還流下に7.5時間加熱した。冷却後、反応溶液を水ジェット

減圧によって濃縮し、塩化メチレンと水の間で分配した。合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して、水ジェット減圧によって濃縮した。このようにして得られた残留物を、次いでシリカゲルにより、塩化メチレン／エーテル（93:7）を用いるクロマトグラフィーにかけた。このようにして、２－（２－ベンジルオキシエチル）－５－フェニルピリジン1.005g（理論量の87%）を、無色固体として得た;R_f:0.08（SiO_2、塩化メチレン：エーテル＝93:7）。

（β）２－（２－ベンジルオキシエチル）－５－フェニルピリジン1.0g（3.5mmol）を、氷酢酸1mlに溶解し、氷酢酸中の臭化水素酸（30%）1.8ml（6.7mmol）を加えて、反応混合物を室温で18時間撹拌した。次いで、それを氷水に注ぎ、ヘキサンで２回抽出して、ヘキサン相を捨て、水相を炭酸ナトリウム溶液でアルカリ性にし、エーテルで３回抽出した。合わせたエーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して、水ジェット減圧によって濃縮した。このようにして得られた２－（５－フェニルピリジン－２－イル）エチルアセタートを、次いでアセトニトリル12ml中に取り、水5mlと2N水酸化ナトリウム4mlを加えて、室温で2.5時間撹拌した。次いで、塩化アンモニウム水溶液を加えて、混合物を塩化メチレンで抽出した。合わせた塩化メチレン相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して、水ジェット減圧によって濃縮した。このようにして得られた残留物を、次いでシリカゲルにより、塩化メチレン／エーテル（1:1）を用いるクロマトグラフィーにかけた。このようにして、２－（５－フェニルピリジン－２－イル）エタノール0.656g（理論量の94%）を、無色の固体として得た;R_f:0.09（SiO_2、塩化メチレン：エーテル＝1:1）。

（γ）２－（５－フェニルピリジン－２－イル）エタノール0.473g（2.4mmol）、フタルイミド0.420g（2.85mmol）及びトリフェニルホスフィン0.747g（2.85mmol）を、テトラヒドロフラン10mlに溶解し、反応混合物を、次いでアルゴン雰囲気中、－５℃で、アゾジカルボン酸ジエチル0.47ml（3.0mmol）を加えて、－５℃で更に20分、室温で更に18時間撹拌した。次いで、反応混合物を水ジェット減圧によって濃縮し、シリカゲルにより、塩化メチレン／メタノール（98:2）を用いるクロマトグラフィーにかけた。このようにして、２－［２－（５－フェニルピリジン－２－イル）エチル］イソインドール－1,3－ジオン0.657g（理論量の83%）を、無色固体として得た;R_f:0.38（SiO_2、ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）。

（δ）２－［２－（５－フェニルピリジン－２－イル）エチル］イソインドール－1,3－ジオン0.657g（2.0mmol）、ヒドラジン水和物0.5ml及びエタノール5mlを、アルゴン雰囲気で還流下に3.5時間加熱した。次いで、混合物をエタノール5mlとエーテル20mlで希釈し、濾過して、ろ液を水ジェット減圧によって濃縮した。このようにして得られた残留物を、次いでシリカゲルにより、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水（89:10:1）を用いるクロマトグラフィーにかけた。このようにして、２－（５－フェニルピリジン－２－イル）エチルアミン0.250g（理論量の63%）を、黄色の非晶質固体として得た;R_f0.17（SiO_2、塩化メチレン：メタノール：濃アンモニア水＝89:10:1）。

【０４１１】

実施例140

tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－５－（メチルスルホニル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートを、実施例129（ｄ）に記載されたのと同様な方法で、そして、次いで実施例125（ｈ）に記載したように、塩化メチレン中の無水臭化亜鉛によりBOC基を開裂して除くことによって、下記の化合物を得た。

１）３－シクロヘキシルプロパノールと反応させて、（3'RS,4'RS）－６－（３－シクロヘキシルプロポキシ）－3'－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジンを、無色固体の形状として得た;MS:519（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

２）３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロパン－１－オール（プロピレングリコールを、大過剰の２－メトキシベンジルクロリド中で、N,N－ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウムを用いてアルキル化することによって合成した）と反応させて、（3'RS,4'R

S）－3'－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－６－［３－（２－メトキシベンジルオキシ）プロポキシ］－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジンを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS:573（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
３）４－シクロヘキシルブタノールと反応させて、（3'RS,4'RS）－６－（４－シクロヘキシルブトキシ）－3'－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジンを、無色固体の形状として得た;MS:533（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０４１２】
出発物質として用いたtert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－６－メチルスルホニル－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートは、下記のように合成した。
（ａ）実施例127（ｂ）－（ｃ）に記載されたのと同様な方法で、tert－ブチル　２－メチルスルファニル－５－ブロモピリジン［Tetrahedron 41,1373（1985）］から、２－メチルスルファニル－５－トリメチルスタニルピリジン［無色油状物、MS:289（Ｍ）$^{+}$］を経て、４－トリフルオロメチルスルホニルオキシ－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボキシラートとともに、tert－ブチル－６－メチルスルファニル－3',6'－ジヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートを、黄色固体の形状として得た;MS:307（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
（ｂ）tert－ブチル６－メチルスルファニル－3',6'－ジヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート1.5g（4.9mmol）を、1,2－ジメトキシエタン15mlに溶解し、３～４℃で、１モルのボラン－テトラヒドロフラン溶液8.8で処理し、次いで室温で４時間撹拌した。次いで、氷で冷却しながら、水15mlを加え、続いて固体過炭酸ナトリウム3,5g（22.3mmol）を一部ずつ加え、そして反応混合物を50℃まで１時間加熱した。次いで、反応溶液を、水と塩化メチレンの間で分配し、合わせた塩化メチレン相をピロ亜硫酸ナトリウム溶液及び水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、濃縮した。このようにして得られた残留物を、次いでシリカゲルにより、ヘキサン／酢酸エチル（1:1）を用いるクロマトグラフィーにかけた。このようにして、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－６－メチルスルファニル－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート330mg（理論量の21%）を、無色、非晶質固体の形状として得た;MS:324（Ｍ）$^{+}$。
（ｃ）実施例125（ｇ）に記載されたのと同様な方法で、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－６－メチルスルファニル－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートから、２－クロロメチル－1,4－ジメトキシナフタレン［J.Am.Chem.Soc.64,2657（1942）］によるアルキル化によって、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－６－メチルスルファニル－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートを、無色固体の形状として得た;MS:526（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
（ｄ）実施例129（ｃ）に記載されたのと同様な方法で、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－６－メチルスルファニル－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートから、ｍ－クロロ過安息香酸による酸化で、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－６－メチルスルホニル－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートを、非晶質、無色固体の形状として得た;MS:557（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
【０４１３】
実施例141
（ａ）1,2,5,6－テトラヒドロピリジン50.0g（0.6mol）及び水（脱イオンされた）／ジオキサン（3:2）1,250mlに溶解したジ－tert－ブチルジカルボナート135.3g（0.6mol）を、炭酸カリウム（無水）1660g（1.2mol）を添加しながら、室温で３時間撹拌した。混合物を氷水の上に注ぎ、生成物を酢酸エチル300mlずつで３回抽出し、有機相を蒸留水200mlず

つで２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、水ジェット減圧によって濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、シリカゲルにより、ヘキサンと酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにかけた。このようにして、tert－ブチル－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボキシラート109.4g（理論量の99%）を、淡黄色油状物として得た;MS:183（M）$^+$。

（ｂ）ｍ－クロロ過安息香酸127.0g（0.6mol）を、アルゴン雰囲気中で塩化メチレン1,500mlに溶解し、次いでtert－ブチル3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボキシラート108g（0.59mol）の塩化メチレン500ml中の溶液を、５℃で１時間以内に滴下し、引き続き、混合物を室温で１夜撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、炭酸カリウム溶液でpHを＞８に調整し、毎回500mlの塩化メチレンで２回逆抽出して；有機相を水で２回、中性にまで洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して、溶媒を水ジェット減圧によって留去した。粗生成物を、シリカゲルにより、ヘキサンと酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにかけた。このようにして、tert－ブチル（1RS,6RS）－７－オキサ－３－アザビシクロ［4.1.0］ヘプタン－３－カルボキシラート86.64g（理論量の74%）を、淡黄色油状物として得た;MS:199（M）$^+$。

（ｃ）tert－ブチル（1RS,6RS）－７－オキサ－３－アザビシクロ［4.1.0］ヘプタン－３－カルボキシラート19.9g（100mmol）及びナトリウムアジド32.5g（500mmol）を、無水メタノール500ml中の硫酸マグネシウム二水和物39.1g（250mmol）を添加しながら、還流下に３時間撹拌した。次いで混合物を10℃まで冷却し、濾過して、溶媒を水ジェット減圧によって留去した。このようにして得られた粗生成物を、シリカゲルにより、ｎ－ヘキサンと酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにかけた。このようにして、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－アジド－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート15.86g（理論量の66%）を、無色結晶の形状として得た;MS:242（M）$^+$。

（ｄ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－アジド－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート15.4g（63.5mmol）及び２－ブロモメチルナフタレン15.5g（69.9mmol）を、アルゴン雰囲気下、５℃で、ジメチルホルムアミド200ml中に入れた。次いで、水素化ナトリウムディスパージョン（鉱油中、55%）3.33g（76.2mmol）を、外部から冷却しながら一部ずつ添加し、次いで混合物を室温で１夜撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、生成物を酢酸エチル200mlずつで３回抽出し、有機相を水300mlずつで２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して、水ジェット減圧によって濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、シリカゲルにより、ｎ－ヘキサンと酢酸エチルを用いてクロマトグラフィーにかけた。子のようにして、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－アジド－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－ピペリジン－１－カルボキシラート23.18g（理論量の95%）を、淡黄色油状物として得た;MS:383（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４１４】

（ｅ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－アジド－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－ピペリジン－１－カルボキシラート3.2g（8.37mmol）及びプロパルギルアルコール9.87g（176.3mmol）を、トルエン80ml中で還流下に５時間撹拌した。水ジェット減圧によって溶媒を留去した後、粗生成物をシリカゲルにより、塩化メチレンとメタノールを用いてクロマトグラフィーにかけた。このようにして、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－ピペリジン－１－カルボキシラート1.47g（理論量の40%）を無色結晶の形状として［MS:439（Ｍ＋Ｈ）$^+$］、そしてtert－ブチル（3RS,4RS）－４－（５－ヒドロキシメチル－［1,2,3］トリアゾール－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－ピペリジン－１－カルボキシラート0.81g（理論量の22%）を無色結晶の形状として得た［MS:439（Ｍ＋Ｈ）$^+$］。

（ｆ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（５－ヒドロキシメチル－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－ピペリジン－１－カルボキシラート0.22g（0.5mmol）及びオルトクロロベンゾイルクロリド0.064ml（0.5mmol）を、アルゴン雰囲気中、室温で塩化メチレン10ml中に入れた。次いで、最初に、撹拌しながら

トリエチルアミン0.41ml（3mmol）、及び次に４－ジメチルアミノピリジン0.025g（0.2mmol）を添加し、混合物を室温で18時間撹拌した。水ジェット減圧によって溶媒を留去した後、粗生成物をシリカゲルにより、塩化メチレンとメタノールを用いてクロマトグラフィーにかけた。このようにして、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－クロロベンゾイルオキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート0.14g（理論量の49%）を、無色樹脂として得た;MS:577（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｇ）実施例136（ａ）に記載されたのと同様な方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－クロロベンゾイルオキシメチル）－［1.2.3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、メタノール中の塩化水素によるBOC基の開裂で、１－［（3RS,4RS）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］－1H－［1,2,3］トリアゾール－４－イルメチル－２－クロロベンゾアート塩酸塩（1:1）を、無色結晶の形状として得た;MS:477（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４１５】

実施例142

実施例136（ａ）に記載されたのと同様の方法により、メタノール中の塩化水素によってBOC基を開裂して、下記の化合物を得た。

１）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（５－ベンジルオキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS）－４－（５－ベンジルオキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを、淡黄色油状物として得た;MS:429（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

２）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ベンジルオキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS）－４－（４－ベンジルオキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン塩酸塩（1:1）を、無色結晶の形状で得た;MS:429（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

３）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［５－（３－ベンジルオキシプロポキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS）－４－［５－（３－ベンジルオキシプロポキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを、無色油状物として得た;MS:487（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

４）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを、無色油状物として得た;MS:487（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４１６】

出発物質として用いたBOC誘導体を、次のようにして合成した。

（ａ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（５－ヒドロキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－ピペリジン－１－カルボキシラート0.22g（0.5mmol）［実施例141（ｅ）］及び臭化ベンジル0.09ml（0.75mmol）を、アルゴン雰囲気中、５℃において、ジメチルホルムアミド5ml中に入れ、次いで水素化ナトリウムディスパージョン（鉱油中、55%）0.044g（1mmol）を１度に加えて、混合物を室温で18時間撹拌した。続いて、混合物を氷水の上に注ぎ、生成物を酢酸エチル30mlずつで３回抽出し、有機相を蒸留水25mlずつで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水ジェット減圧で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、シリカゲルにより、塩化メチレンとメタノールを用いるクロマトグラフィーにかけた。このようにして、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（５－ベンジルオキシメチル）－［1,2,3］トリアゾー

ル－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート0.24g（理論量の91%）を、淡黄色油状物として得た;MS:529（M＋H）$^+$。
（ｂ）実施例142（ａ）に記載されたのと同様な方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例141（ｅ）］から、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ベンジルオキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、淡黄色油状物として得た;MS:529（M＋H）$^+$。
（ｃ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（５－ヒドロキシメチル－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート0.22g（0.5mmol）［実施例141（ｅ）］及び３－ベンジルオキシプロピルブロミド0.13ml（0.75mmol）を、アルゴン雰囲気中、５℃において、ジメチルホルムアミド5ml中に入れ、次いでヨウ化カリウム0.17g（1mmol）と、続いて水素化ナトリウムディスパージョン（鉱油中、55%）0.044g（1mmol）をすべて１度に加えて、混合物を室温で72時間撹拌した。次いで、混合物を氷水の上に注ぎ、生成物を酢酸エチル30mlずつで３回抽出し、有機相を蒸留水25mlずつで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、水ジェット減圧で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、シリカゲルにより、塩化メチレンとメタノールを用いるクロマトグラフィーにかけた。このようにして、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［５－（３－ベンジルオキシプロポキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート0.27g（理論量の92%）を、淡黄色油状物として得た;MS:586（M）$^+$。
（ｄ）実施例142（ｃ）に記載されたのと同様な方法で、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例141（ｅ）］から、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシメチル）－［1,2,3］トリアゾール－１－イル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、淡黄色油状物として得た;MS:586（M）$^+$。
【０４１７】
実施例143
実施例136（ａ）に記載されたのと同様の方法により、メタノール中の塩化水素によってBOC基を開裂して、下記の化合物を得た。
１）tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］－ピリジン－１－カルボキシラートから、（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［2,4'］ピリジンを、淡黄色油状物として得た;MS:319（M＋H）$^+$;
２）tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］－ピリジン－１－カルボキシラートから、（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ピリジンを、淡黄色油状物として得た;MS:319（M＋H$^+$）。
【０４１８】
出発物質として用いたBOC誘導体を、次のようにして合成した。
（ａ）（α）tert－ブチル－４－トリフルオロメチルスルホニルオキシ－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボキシラート［実施例126（ｃ）］662mg（0.5mmol）、２－トリブチルスタンニルピリジン（Maybridge Chemical Companyより入手）884mg（2.4mmol）及び無水塩化リチウム254mg（6.0mmol）の無水DMF30ml中の溶液に、アルゴンを流し、その後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（IV）を加え、次いでアルゴン雰囲気中、還流下に３時間加熱した。後処理として、反応混合物をアンモニア10%溶液に注ぎ、最後に５分間強く撹拌した。淡黄色溶液に塩化メチレン100mlを加えて５分間撹拌した。有機相を分離して、水相を塩化メチレン25mlずつで３回抽出した。合わせた有機相を、水25mlずつで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に溶媒を水ジェット減圧

下で留去した。粗生成物を、シリカゲルにより、ヘキサンと酢酸エチルの2:1混合物を溶離剤として、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。tert－ブチル（3',6'）－ジヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート354mg（理論量の68％）を、黄色油状物として得た;MS:261（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（β）tert－ブチル（3',6'）－ジヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート1.30g（5.0mmol）の無水テトラヒドロフラン15ml中の溶液に、次いでアルゴン雰囲気、０℃でボラン－ジメチルスルフィド錯体1.0ml（801mg、10.0mmol）を滴下した。混合物を、沸騰して溶媒の蒸留がゆっくり起こる（１分あたり約１滴）まで加熱した。３時間後、2N水酸化ナトリウム溶液3ml及び過酸化水素溶液（30％）2mlを０℃で滴下した。混合物を50℃で６時間撹拌し、次いで室温まで冷却して、後処理として、激しく撹拌しながら、エーテル200ml、水200ml及びピロ亜硫酸ナトリウム溶液（10％）の混合物に注いだ。有機相を分離して、水相をエーテル50mlずつで３回抽出した。合わせた有機相を、水25mlずつで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に溶媒を減圧下で留去した。粗生成物を、シリカゲルにより、ヘキサンと酢酸エチルの1:1混合物を溶離液として、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－１－カルボキシラート354mg（理論量の24％）を、黄色油状物として得た;MS:279（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（γ）実施例125（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートを２－ブロモメチルナフタレンでアルキル化して、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－１－カルボキシラートを、無色樹脂として得た;MS:419（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）（α）tert－ブチルメチルエーテル200ml中の３－ブロモピリジン16.7g（106mmol）の溶液を、－75℃まで冷却した。それに、ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中、1,6M）溶液66ml（106mmol）を45分以内に滴下して、混合物を－75℃で１時間撹拌した。続いて、１－ベンジル－４－ピペリジン10.0g（52.8mmol）のtert－ブチルメチルエーテル50ml中の溶液を、－70～－75℃で滴下し、その後、混合物を２時間撹拌した。次いで、混合物を放置して室温まで暖めた。その後、それを水50mlで加水分解し、酢酸エチル100mlによって抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に溶媒を水ジェット減圧下で揮発させると、粗生成物が分離しはじめた。溶媒を揮発させた母液から、酢酸エチルとヘキサンの混合物よりの結晶化によって、更に1.9g、合計8.4g（理論量の60％）の1'－ベンジル－2',3',5',6'－テトラヒドロ－1'H－［3,4'］ビピリジニル－4'－オールを、無色固体として得た;MS:268（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（β）1'－ベンジル－2',3',5',6'－テトラヒドロ－1'H－［3,4'］ビピリジニル－4'－オール4.52g（16.8mmol）及び二硫酸カリウム18g（71mmol）の、デカリン35ml中のディスパージョンを、190℃で30分撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水に溶解し、トルエン50mlずつで２回抽出した。次いで、水相を水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。その後、酢酸エチル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を揮発させた。精製のために、粗生成物をシリカゲルにより、塩化メチレン、メタノール及びアンモニアの98:2:0.1の混合物を溶離液として、クロマトグラフィーにかけた。1'－ベンジル－1',2',3',6'－テトラヒドロ3,4'－ビピリジンを、黄色油状物として得た;MS:250（Ｍ）$^{+}$。

（γ）実施例126（ｆ）に記載されたのと同様の方法により、1'－ベンジル－1',2',3',6'－テトラヒドロ－3,4'－ビピリジンのヒドロホウ素化によって、（3'RS,4'RS）－1'－ベンジル－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジニル－3'－オールを、淡黄色油状物として得た;MS:268（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。続いて、パラジウム－木炭（10％）の存在下で、室温、常圧下のメタノール中における接触水素化によって、ベンジル基を開裂し、（3'RS,4'RS）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジニル－3'－オールを得て、それは実施例141（ａ）と同様にジ－tert－ブチルジカルボナートと反応させて、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3

,4']－ビピリジン－１－カルボキシラートを、淡黄色油状物として得た;MS:279（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。続いて、実施例125（ｇ）と同様の２－ブロモメチルナフタレンによるアルキル化により、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－１－カルボキシラートを得て、粗生成物として、メタノール中の塩化水素によるBOC基の開裂反応に用いた。

【０４１９】

実施例144

メタノール中の塩化水素によってBOC基を開裂して、下記の化合物を得た。

１）tert－ブチル（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－3'－ナフタレン－２－イルメトキシ）3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートから、実施例125（ｈ）と同様に、メチレンクロリド中の臭化亜鉛によって、（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［3,4'］ビピリジンを、無色固体として得た;MS:483（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;

２）tert－ブチル（3'RS,4'RS）－５－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートから、実施例136（ａ）と同様に、メタノール中の塩化水素によって、（3'RS,4'RS）－５－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［2,4'］ビピリジンを、淡黄色油状物として得た;MS:483（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４２０】

出発物質として用いたBOC誘導体を、次のようにして合成した。

（ａ）（α）２－ベンジルオキシ－５－ブロモピリジン［J.0rg.Chem.60,1408（1995）］10.62g（40.2mmol）及びヘキサメチルジスタナン10.0ml（15.8g、48.2mmol）を、無水ジオキサン100mlに溶解した溶液に、アルゴンを流し、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（IV）2.32g（2.0mmol）を添加した。混合物を、還流下に15時間沸騰させた。後処理のために、濃色の溶液をSpeedexで濾過し、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩化メチレン300mlに溶解し、水100mlずつで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に、溶媒を減圧下で留去した。粗生成物をシリカゲルにより、ヘキサンと塩化メチレンの3:1混合物を溶離剤として、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。２－ベンジルオキシ－５－トリメチルスタンニルピリジン10.4g（理論量の74%）を、無色油状物として得た;MS:349（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（β）上記と同様の方法で、２－ベンジルオキシ－５－トリメチルスタンニルピリジンのtert－ブチル－４－トリフルオロメチルスルホニルオキシ－3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－１－カルボキシラート［実施例126（ｃ）］とのパラジウム触媒によるカップリングによって、tert－ブチル－６－ベンジルオキシ－3',6'－ジヒドロ－2H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートを、無色固体として得た;MS:367（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（γ）tert－ブチル－６－ベンジルオキシ－3',6'－ジヒドロ－2H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート0.75g（2.04mmol）の無水テトラヒドロフラン3mlの溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で、ジメチルスルフィド中のボラン－ジメチルスルフィド錯体（95%）0.42ml（4.20mmol）を滴下した。混合物を60℃に加熱し、同時に弱いアルゴン流を通した。1.5時間後、０℃でテトラヒドロフラン3mlと水2mlを滴下した。続いて、過炭酸ナトリウム740ml（4.71mmol）を少しずつ添加し、混合物を室温に暖めて、次に60℃に１時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却して、後処理のために、エーテル100ml、水100ml及び10%ピロ亜硫酸ナトリウム溶液10mlに、激しく撹拌しながら注いだ。有機相を分離して、水相をエーテル25mlずつで３回抽出した。合わせた有機相を水10mlずつで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に、溶媒を減圧下で留去した。粗生成物（0.9g）を、シリカゲルにより、塩化メチレンと酢酸エチルの4:1混合物を溶離剤として、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。tert－ブチル（3'RS,4'RS）－６－ベンジルオキシ－3'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボ

キシラート及びtert－ブチル－６－ベンジルオキシ－4'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの4:1混合物0.630g（理論量の80％）を、無色固体として得た;MS:385（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（δ）tert－ブチル（3'RS,4'RS）－６－ベンジルオキシ－3'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート及びtert－ブチル６－ベンジルオキシ－4'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの4:1混合物256mg（0.67mmol）の無水エタノール6mlの溶液に、パラジウム－木炭（10％）40mgを加えて、常圧で６時間かけて水素化した。触媒をろ化し、次いで減圧下で溶媒を蒸留した後、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－６－オキソ－1,6,3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート及びtert－ブチル－4'－ヒドロキシ－６－オキソ－1,6,3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの4:1混合物を、無色固体として得た;MS:295（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ε）tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－６－オキソ－1,6,3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート及び4'－ヒドロキシ－６－オキソ－1,6,3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの4:1混合物74mg（0.25mmol）の溶液に、無水テトラヒドロフラン5ml中のトリフェニルホスフィン99mg（0.375mmol）及び３－ベンジルオキシ－１－プロパノール52mg（0.312mmol）を、ジ－tert－ブチルアゾジカルボキシラート69mg（0.30mmol）とともに、少しずつ添加し、室温６時間で撹拌した。次いで、反応混合物に0.25mlを加え、後処理のために、激しく撹拌しながら塩化メチレン10mlと水10mlに注いだ。有機相を分離して、水相を塩化メチレン10mlずつで３回抽出した。合わせた有機相を、水10mlずつで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に、溶媒を減圧下で留去した。粗生成物（280mg）を、シリカゲルにより、メチレンと酢酸エチルの4:1混合物を溶離剤として、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。tert－ブチル（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－3'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート及びtert－ブチル６－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－4'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの4:1混合物37mg（理論量の34％）を、無色油状物として得た;MS:443（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ζ）実施例125（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－3'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート及びtert－ブチル６－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－4'－ヒドロキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの4:1混合物を、２－ブロモメチレンナフタレンによるアルキル化、及び引続く異性体の分離によって、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－６－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［3,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:583（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４２１】

（ｂ）（α）最初に、メチルリチウム（エーテル中、1.6M）53ml（86mmol）の無水テトラヒドロフラン100ml中の溶液を、０℃で調製した。その後、ヘキサメチルジスタナート20ml（96.8mmol）の無水テトラヒドロフラン100ml中の溶液を、０℃で30分以内に滴下し、混合物を０℃で30分撹拌した。淡黄色の溶液を、－78℃に冷却した。それに、Ｎ－tert－ブトキシカルボニル－４－ピペリドン14.2g（71.3mmol）の無水テトラヒドロフラン80ml中の溶液を、－78℃で45分以内に滴下した。－78℃で４時間の後、酒石酸カリウムナトリウム飽和溶液60mlを滴下し、混合物を室温まで加温した。有機相を分離して、水相をエーテル200mlずつで２回抽出した。合わせた有機相を、飽和塩化アンモニウム溶液100mlずつで２回、及び飽和塩化ナトリウム溶液で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に、溶媒を減圧下で留去した。結果として得られた黄色油状物（23.1g）を、塩化メチレン250

mlに溶解し、トリエチルアミン25.6ml（183.9mmol）を添加して、０℃まで冷却した。メタンスルホニルクロリド9.82ml（18.4mmol）の塩化メチレン90ml中の溶液を、０℃で１時間以内に滴下し、次いで混合物を、０℃で１時間撹拌した。続いて、1,8－ジアザブビシクロ［5.4.0］ウンデカ－７－エン（DBU）28.3ml（190.3mmol）を、０℃で30分以内に滴下した。赤色溶液を、室温で15時間撹拌した。後処理のために、混合物を激しく撹拌しながら水200mlを添加した。有機相を分離して、水相を塩化メチレン100mlずつで３回抽出した。合わせた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液100mlずつで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に、溶媒を減圧下で留去した。粗生成物（21.4g）を、シリカゲルにより、塩化メチレンを溶離剤として、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。tert－ブチル４－トリメチルスタンニル－3,6－2H－ピリジン－１－カルボキシラート12.9g（37.2mmol、理論量の52%）を、黄色油状物として得た;MS:348（M＋H）$^+$。

（β）上記と同様の方法により、tert－ブチル４－トリメチルスタンニル－3,6－2H－ピリジン－１－カルボキシラートを、（rac）－２－クロロ－５－［（テトラヒドロ－2H－ピラン－２－イルオキシ）メチル］ピリジン［EP475,273］と、パラジウム触媒によるカップリングによって、tert－ブチル（RS）－５－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシメチル）－3',6'－ジヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートを、黄色油状物として得た;MS:375（M＋H）$^+$。

（γ）tert－ブチル（RS）－５－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシメチル）－3',6'－ジヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートを、2.56g（6.84mmol）の無水テトラヒドロフラン10ml中の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で、ジメチルスルフィド中のボラン－ジメチルスルフィド錯体（95%）1.40ml（1.12g14.0mmol）を滴下した。混合物を50℃に加熱し、同時に弱いアルゴン流を通した。45分後、テトラヒドロフラン10mlを加え、混合物を０℃に冷却して、温度を５～10℃に保ちながら、固体トリメチルアミン－Ｎ－オキシド1.58g（21.0mmol）を添加した。混合物を室温にまで加温し、還流下に１時間加熱し、メタノール10mlを加え、次いで更に還流下に４時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、そして後処理のために、塩化メチレン200ml、水200ml及び2N水酸化ナトリウム溶液10mlに、激しく撹拌しながら注いだ。有機相を分離して、水相を塩化メチレン50mlずつで３回抽出した。合わせた有機相を、ピロ亜硫酸ナトリウム溶液（10%）（2N水酸化ナトリウム溶液の添加によって、pHを約９に調節した）50mlずつで２回、及び水25mlずつで２回洗浄し、その後、硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に、溶媒を減圧下で留去した。粗生成物（2.59g）を、シリカゲルにより、塩化メチレンと酢酸エチルの1:1混合物を溶離剤として、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－５－［（RS）－及び－［（SR）－テトラヒドロピラン－２－イルオキシメチル］－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの1:1混合物0.280g（理論量の10%）を、淡黄色油状物として得た;MS:393（M＋H）$^+$。

（δ）実施例125（ｇ）に記載されたのと同様の方法で、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－ヒドロキシ－５－［（RS）－及び－［（SR）－テトラヒドロピラン－２－イルオキシメチル］－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの1:1混合物を、２－ブロモメチルナフタレンでアルキル化して、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［（RS）－及び－［（SR）－テトラヒドロピラン－２－イルオキシメチル］－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの1:1混合物を、黄色油状物として得た;MS:533（M＋H）$^+$。

（ε）tert－ブチル（3'RS,4'RS）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［（RS）－及び－［（SR）－テトラヒドロピラン－２－イルオキシメチル］－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの1:1混合物102mg（0.19mmol）を、メタノール2mlに溶解し、－15℃に冷却した。メタノール中の塩化水素2N溶液2mlを、－10～－15℃で２分以内に滴下した。混合物を室温にまで加温し、30分撹拌し、そして次いで、後処理のために、酢酸エチル25mlと５%炭酸水素ナトリウム水溶液25mlとの

間で分配した。有機相を分離して、水相を酢酸エチル10mlずつで３回抽出した。合わせた酢酸エチル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に、溶媒を減圧下で留去した。粗生成物（9.6mg）を、シリカゲルにより、塩化メチレンと酢酸エチルの1:1混合物を溶離剤として、クロマトグラフィーによって精製した。tert－ブチル（3'RS,4'RS）－５－ヒドロキシメチル－3'－［ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート78mg（理論量の92%）を、淡黄色油状物として得た;MS:449（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ζ）tert－ブチル（3'RS,4'RS）－５－ヒドロキシメチル－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート70mg（0.156mmol）の、無水DMF2ml中の溶液を、－10℃に冷却して、トリエチルアミン26μｌ（19mg、0.187mmol）を添加した。メタンスルホニルクロリド13μｌ（20mg、0.172mmol）及びN,N－ジメチルアミノピリジン（DMAP）2mgを、－10～－15℃で添加して、続いて混合物を０℃で１時間撹拌した。後処理のために、混合物を酢酸エチル25mlと５％塩化アンモニウム水溶液25mlとの間で分配し、有機相を分離した。水相を酢酸エチル10mlずつで３回抽出した。合わせた酢酸エチル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に、溶媒を減圧下で留去した。粗生成物を、シリカゲルにより、酢酸エチルとヘキサンの1:1混合物を溶離剤として、クロマトグラフィーによって精製した。tert－ブチル（3'RS,4'RS）－５－クロロメチル－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート22mg（理論量の35%）を、淡黄色油状物として得た;MS:467、469（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（η）tert－ブチル（3'RS,4'RS）－５－クロロメチル－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート22mg（0.047mmol）の、DMF0.5ml中の溶液に、２－ベンジルオキシエタノール67μｌ（72mg、0.47mmol）及び水素化ナトリウム（オイル中、60%ディスパージョン）19mg（0.47mmol）を添加し、次いで室温で２時間撹拌した。後処理のために、混合物を酢酸エチル15mlと５％塩化アンモニウム水溶液15mlの間で分配し、次いで有機相を分離した。水相を酢酸エチル5mlずつで３回抽出した。合わせた酢酸エチル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に、溶媒を減圧下で留去した。粗生成物tert－ブチル（3'RS,4'RS）－５－（２－ベンジルオキシエトキシメチル－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2'H－［2,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートを、それ以上の精製と同定なしに、次の段階に用いた。

【０４２２】

実施例145

（ａ）tert－ブチル（1RS,6SR）－７－オキサ－３－アザ－ビシクロ［4.1.0］ヘプタン－３－カルボキシラート［実施例141（ｂ）］10.8g（54.3mmol）のアセトニトリル250ml中の溶液に、ナトリウムシアニド粉末7.98g（162.9mmol）及び過塩素酸ナトリウム17.3g（162.0mmol）を添加し、反応混合物を、アルゴン雰囲気下、95℃で24時間撹拌した。後処理のために、褐色溶液を冷却して、酢酸エチル150mlを加え、デカライトによって濾過した、ろ液を水100mlで洗浄し、各相を分離した。水相のpHを５に調節して、酢酸エチル60mlずつで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に、溶媒を減圧下で留去した。精製のために、残留物を、シリカゲルにより、ヘキサンと酢酸エチルの4:1混合物を溶離剤として、クロマトグラフィーによって精製した。tert－ブチル（3RS,4SR）－４－シアノ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート及びtert－ブチル（3RS,4SR）－３－シアノ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートの4:1混合物9.9g（理論量の80.5%）を、無色結晶の形状で得た;MS:227（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｂ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－シアノ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート及びtert－ブチル（3RS,4SR）－３－シアノ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートの4:1混合物5.8g（25.6mmol）の、N,N－ジメチルホルムアミド50ml中の溶液を、室温、アルゴン雰囲気中で、ナトリウム水素スルフィド一水和物1.8g（38.4mmol）及び塩化アンモニウム2.05g（38.4mmol）とともに、４時間撹拌した。後処理のため

に、反応生成物から減圧で溶媒を揮発させ、残留物を、塩化メチレン150ml中に取った。得られた溶液を、水10mlずつで２回洗浄して、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、溶媒を減圧下で留去した。精製と異性体混合物の分離のために、残留物を、シリカゲルにより、塩化メチレン、メタノール及びアンモニアの95:5:0.1の混合物を溶離剤として、クロマトグラフィーにかけた。tert－ブチル（3RS,4SR）－３－ヒドロキシ－４－チオカルバモイルピペリジン－１－カルボキシラート3.48g（Rf:0.37、シリカゲル；塩化メチレン：メタノール：アンモニア＝90:10:0.1v/v/v）、MS:260（M）$^{+}$、並びにtert－ブチル（3RS,4SR）－３－ヒドロキシ－４－チオカルバモイルピペリジン－１－カルボキシラートとtert－ブチル（3RS,4RS）－４－ヒドロキシ－３－チオカルバモイルピペリジン－１－カルボキシラートとの混合物1.2gを、いずれも無色油状物として得た。

（ｃ）ヨウ化メチル4mlを、室温で、tert－ブチル（3RS,4SR）－３－ヒドロキシ－４－チオカルバモイルピペリジン－１－カルボキシラート1.88g（7.22mmol）のアセトン5ml中の溶液に添加した。室温で14時間撹拌した後、生成物を分離した。エーテル10mlを加え、反応混合物を30分撹拌した。濾過し、乾燥した後、（3RS,4SR）－［アミノ（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）メチレンメチルスルホニウムヨージド2.76g（理論量の98%）を、無色結晶として得た;Rf:0.22（シリカゲル；塩化メチレン：メタノール：アンモニア＝95:5:0.1v/v/v）。

（ｄ）（3RS,4SR）－［アミノ－（１－tert－ブトキシカルボニル－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－メチレンメチルスルホニウムヨージド2.76g（7.09mmol）のメタノール15ml中の溶液に、炭酸アンモニウム0.41g（3.55mmol）を加えて、室温で18時間撹拌した。後処理のために、反応混合物から減圧によって溶媒を除去した。tert－ブチル（3RS,4SR）－４－カルバモイミドイル－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートヨージド2.5g（理論量の95%）を，無色泡状物として得た。

tert－ブチル（3RS,4RS）－４－カルバミイミドイル－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートヨージド715mg（1.92mmol）のメタノール20ml中の溶液を、酢酸銀321mg（1.92mmol）とともに、室温で１時間撹拌した。沈殿したヨウ化銀を濾過して除き、メタノール20mlで洗浄した。得られた淡黄色のろ液から減圧で溶媒を揮発させた。酢酸tert－ブチル（3RS,4RS）－４－カルバミイミドイル－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート538mg（理論量の92%）を、無色泡状物として得た。

【０４２３】

（ｅ）酢酸－tert－ブチル（3RS,4RS）－４－カルバミイミドイル－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート372mg（1mmol）のメタノール10ml中の溶液に、1Nナトリウムメチラート溶液1mlを添加し、室温で撹拌した。次いで、それに２－ベンジルオキシ－３－ジメチルアミノアクロレイン（EDA　０　477　901）を加え、溶液を還流するまで18時間加熱した。後処理のために、反応混合物から減圧で溶媒を揮発させ、残留物を塩化メチレン20ml中に取り、水5mlで洗浄した。有機相を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧で溶媒を揮発させた。精製のために、残留物を、塩化メチレンと酢酸エチルの1:4混合物を溶離剤として用い、シリカゲルによるクロマトグラフィーにかけた。tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（５－ベンジルオキシピリミジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート106mg（理論量の27%）を、無色油状物として得た;MS:386（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｆ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（５－ベンジルオキシピリミジン－２－イル）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシラート110mg（0.29mmol）のメタノール5ml溶液に、５%パラジウム－木炭20mgを添加し、室温で12時間水素化した。後処理のために、触媒を濾過して除き、メタノール20mlで洗浄した。メタノール溶液から減圧で溶媒を揮発させ、結果として得られた油状物に、エーテルを添加して結晶化した。tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）－ピペリジン－１－カルボキシラート80mg（理論量の93%）を、無色の、わずかに潮解する結晶の形状として得た;MS:296（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

（ｇ）tert－ブチル（3RS,4RS）－３－ヒドロキシ－４－（５－ヒドロキシピリミジン－

２－イル）－ピペリジン－１－カルボキシラート65mg（0.22mmol）と、メチルエチルケトン10ml中の（３－ブロモプロポキシメチル）ベンゼン151.2mg（0.66mmol）との混合物を、アルゴン雰囲気中、80℃で48時間撹拌した。後処理のために、反応混合物から減圧で溶媒を揮発させ、残留物を塩化メチレン中に取り、溶液を直接に、塩化メチレンと酢酸エチルの1:4の混合物を溶離剤として用いて、シリカゲルによるクロマトグラフィーにかけた。tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［５－（３－ベンジルオキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル］－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート40mg（理論量の41%）を、泡状物として得た;R_f:0.43（シリカゲル；塩化エチレン：酢酸エチル＝1:4v/v）。

（ｈ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［５－（３－ベンジルオキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル］－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート40mg（0.09mmol）及び２－ブロモメチルナフタレン23mg（0.1mmol）のN,N－ジメチルホルムアミド5ml中の溶液に、水素化ナトリウム（オイル中、50%ディスパージョン）5mg（0.09mmol）を添加し、室温で18時間撹拌した。後処理のために、反応混合物から減圧で溶媒を揮発させ、残留物を塩化メチレン3ml中に取り、溶液を直接に、ヘキサンと酢酸エチルの2:1の混合物を溶離剤として用いて、シリカゲルによるクロマトグラフィーにかけた。tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［５－（３－ベンジルオキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート40mg（理論量の76%）を、油状物として得た;MS:584（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｉ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［５－（３－ベンジルオキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート40mg（0.07mmol）及びトリフルオロ酢酸0.1mlの、塩化メチレン1ml中の溶液を、室温で２時間撹拌した。その後、溶液から溶媒を揮発させて、残留物を酢酸エチル1ml中に取り、ヘキサンを加えて結晶化した。（3RS,4RS）－５－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－２－［３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ピリミジントリフルオロ酢酸塩25mg（理論量の60%）を、無色結晶として得た;MS:484（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４２４】

実施例146

（ａ）実施例145（ａ）に記載されたのと同様の方法により、４－ベンジルオキシ－２（1Ｈ）－ピリドン［Chem.Pharm.Bull.22,763－770（1974）］によるエポキシドの開環によって、tert－ブチル（1RS,6SR）－７－オキサ－３－アザビシクロ［4.1.0］ヘプタン－３－カルボキシラート［実施例141（ｂ）］から、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－４－ベンジルオキシ－4'－ヒドロキシ－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H－2H'－［1,3'］ビピリジン－1'－カルボキシラートと、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－４－ベンジルオキシ－3'－ヒドロキシ－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H,2'H－［1,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの1:1混合物を、無色結晶として得た;MS:401（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｂ）実施例145（ｆ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－４－ベンジルオキシ－4'－ヒドロキシ－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H－2'H－［1,3'］ビピリジン－1'－カルボキシラートと、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－４－ベンジルオキシ－3'－ヒドロキシ－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H－2'H－［1,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの1:1混合物から、接触水素化反応によって、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－4,3'－ジヒドロキシ－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H－2'H－［1,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートと、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－4,4'－ジヒドロキシ－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H,2'H－［1,3'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの1:1混合物を、無色泡状体として得た;MS:311（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｃ）実施例145（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－4,3'－ジヒドロキシ－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H,2'H－［1,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートと、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－4,4'－ジヒドロキシ

－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H－2'H－［1,3'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの1:1混合物から、炭酸カリウムの存在化で、（３－ブロモプロポキシメチル）ベンゼンとの反応によって、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－3'－ヒドロキシ－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H－2'H－［1,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートと、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－4'－ヒドロキシ－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H,2'H－［1,3'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの1:1混合物を、無色油状物として得た;MS:459（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｄ）実施例145（ｈ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－3'－ヒドロキシ－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H－2'H－［1,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートと、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－4'－ヒドロキシ－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H,2'H－［1,3'］ビピリジン－1'－カルボキシラートの1:1混合物から、２－ブロモメチルナフタレンによるアルキル化、及び塩化メチレンと酢酸エチルの1:4混合物を溶離剤として用いる、シリカゲルによるクロマトグラフィーによる２種の異性体の分離によって、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－4'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H,2'H－［1,3'］ビピリジン－1'－カルボキシラート（R_f:0.64、SiO_2;塩化メチレン：酢酸エチル＝1:4v/v）、及びtert－ブチル（3'RS,4'RS）－４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H,2'H－［1,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラート（R_f:0.44、SiO_2;塩化メチレン：酢酸エチル＝1:4v/v）を、それぞれ黄色油状物として得た;MS:599（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｅ）実施例145（ｉ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3'RS,4'RS）－４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－２－オキソ－3',4',5',6'－テトラヒドロ－2H,2'H－［1,4'］ビピリジン－1'－カルボキシラートから、トリフルオロ酢酸によるBOC基の開裂によって、（3'RS,4'RS）－４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）－3'－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－1',2',3',4',5',6'－ヘキサヒドロ－［1,4'］ビピリジン－２－オン－トリフルオロ酢酸塩を、無色固体として得た;MS:499（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４２５】

実施例147

下記の化合物を、実施例22（ｌ）に記載されたのと同様の方法により、メタノール中の塩化水素によるBOC基の開裂によって得た。

１）tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートから、（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタンを、無色油状物として得た;R_f:0.15（シリカゲル；塩化メチレン：メタノール：アンモニア＝95:5:0.1）；

２）tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－３－［４－（２－フェノキシエトキシメチル）フェニル］－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートから、（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－３－［４－（２－フェノキシエトキシメチル）フェニル］－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタンを、黄色油状物として得た;R_f:0.21（シリカゲル；塩化メチレン：メタノール：アンモニア＝95:5:0.1）；

３）tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－ベンジルオキシメチルフェニル）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートから、（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－［４－ベンジルオキシメチルフェニル）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン塩酸

塩を、無色油状物として得た;MS:464（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
４）tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－３－（４－フェニルスルファニルメチルフェニル）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートから、（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－３－（４－フェニルスルファニルメチルフェニル）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン塩酸塩を、無色油状物として得た;MS:566（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
５）tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－［４－（２－クロロベンゾイルオキシメチル）フェニル］－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートから、（1RS,2RS,3RS,5SR）－４－［２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクト－３－イル］ベンジル－２－クロロベンゾアートを、黄色泡状物として得た;MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４２６】

出発物質として用いたBOC化合物は、次のようにして製造した。
（ａ）実施例１（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－ヒドロキシメチルフェニル）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラート［実施例86（eee）］から、２－（ベンジルオキシ）エチルヨージド［Helv.Chim.Acta Vol.71,（1988）2039］によるアルキル化によって、tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:625（Ｍ＋NH_4）$^+$;
（ｂ）実施例１（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－ヒドロキシメチルフェニル）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラート［実施例86（eee）］から、フェノキシエチルブロミドによるアルキル化によって、tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－３－［４－（２－フェノキシエトキシメチル）フェニル］－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:611（Ｍ＋NH_4）$^+$;
（ｃ）実施例１（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－ヒドロキシメチルフェニル）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラート［実施例86（eee）］から、ベンジルブロミドによるアルキル化によって、tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－ベンジルオキシメチルフェニル）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを得て、粗生成物として、BOC開裂の反応に用いた。
（ｄ）実施例33（ａ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－ヒドロキシメチルフェニル）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラート［実施例86（eee）］を、トリブチルホスフィンの存在下にジフェニルジスルフィドと反応させて、tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－３－（４－フェニルスルファニルメチルフェニル）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:566（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
（ｅ）実施例22（ｋ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－３－（４－ヒドロキシメチルフェニル）－２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクタン－８－カルボキシラート［実施例86（eee）］を、２－クロロベンゾイルクロリドによってエステル化して、tert－ブチル（1RS,2RS,3RS,5SR）－４－［２－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－８－アザビシクロ［3.2.1］オクト－３－イル］ベンジル－２－クロロベンゾアートを得て、粗生成物として、BOC開裂の反応に用いた。

【０４２７】

実施例148
実施例22（ｌ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、メタノール中の塩化水素によるBOC基の開裂によって、（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを、非晶質、無色固体として得た;MS:526（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
出発物質として用いたtert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートは、次のようにして合成した。
（ａ）実施例68（ａ）に記載されたのと同様の方法により、最初に、（3RS,4RS）及び（3SR,4RS）－１－ベンジル－３－ヒドロキシメチルピペリジン－４－オール［E.Jaeger及びJ.H.Biel,J.Org.Chem.30（３）740－744（1965）］の第一級ヒドロキシル官能性を、実施例22（ｈ）と同様に、ピリジン中のtert－ブチルジフェニルクロロシランの代わりにトリフェニルクロロメタンを用いて保護し、このようにして、（3RS,4RS）－及び（3SR,4RS）－１－ベンジル－３－トリチルオキシメチルピペリジン－４－オールを得た。次のジメチルスルホキシド中の塩化オキサリルによる酸化で、（RS）－１－ベンジル－３－トリチルオキシメチルピペリジン－４－オンを、無色泡状体として得た;MS:462（Ｍ＋Ｈ）$^+$。次いで、実施例62（ｂ）と同様に、４－ヨウ化アニソールとの反応で、（3RS,4RS）－及び（3RS,4SR）－１－ベンジル－４－（４－メトキシフェニル）－３－トリチルオキシメチルピペリジン－４－オールを、無色固体として得た;MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｂ）リンオキシクロリド5.5ml（58.7mmol）の、乾燥ピリジン20中の溶液を、（3RS,4RS）－及び（3RS,4SR）－１－ベンジル－４－（４－メトキシフェニル）－３－トリチルオキシメチルピペリジン－４－オールの混合物8.36g（14.6mmol）の乾燥ピリジン20中の溶液に、20分で滴下した。反応生成物を、60℃で20時間撹拌した。濃赤色の反応生成物を冷却して、減圧下に溶媒を揮発させた。残留物を塩化メチレン中に取り、炭酸ナトリウム飽和溶液を添加した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下に溶媒を揮発させた。残留物を、トルエンと酢酸エチルの20:1混合物を溶離剤として用いる、シリカゲルによるクロマトグラフィーにかけた。（RS）－１－ベンジル－４－（４－メトキシフェニル）－３－トリチルオキシメチル－1,2,3,6－テトラヒドロピリジン6.1g（理論量の75%）を、無色固体として得た;MS:552（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｃ）実施例62（ｄ）に記載されたのと同様の方法により、（RS）－１－ベンジル－４－（４－メトキシフェニル）－３－トリチルオキシメチル－1,2,3,6－テトラヒドロピリジンを、ボラン－テトラヒドロフランによるヒドロホウ素化反応、及び続いての過炭酸ナトリウムによる酸化により、（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－４－（４－メトキシフェニル）－５－トリチルオキシメチルピペリジン－３－オールを、無色泡状体として得た;MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｄ）実施例44（ｄ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－４－（４－メトキシフェニル）－５－トリチルオキシメチルピペリジン－３－オールから、塩化メチレン中の三臭化ホウ素によりメトキシ基とトリチルオキシ基を同時に開裂させて、（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－５－ヒドロキシメチル－４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－３－オール臭化水素塩を、白色固体として得た;MS:314（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｅ）実施例２（ｅ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－５－ヒドロキシメチル－４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－３－オール臭化水素塩から、メタノール中の10%パラジウム－木炭触媒を用いる、常圧における接触水素化によって、（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル５－ヒドロキシメチル－４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－３－オール臭化水素塩を、無色泡状体として得た;MS:224（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｆ）実施例１（ｆ）に記載されたのと同様の方法により、（3RS,4RS,5SR）－５－ヒド

ロキシメチル－４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－３－オール臭化水素塩を、ジ－tert－ブチルジカルボナートと反応させて、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－３－ヒドロキシ－５－ヒドロキシメチル－４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色泡状体として得た。

（ｇ）実施例44（ｅ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－３－ヒドロキシ－５－ヒドロキシメチル－４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－１－カルボキシラートを、ブタン－２－オン中の炭酸カリウムの存在下に、ベンジル－３－ブロモプロピルエーテルでアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシ－５－ヒドロキシメチルピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:472（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（ｈ）実施例22（ｈ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシ－５－ヒドロキシメチルピペリジン－１－カルボキシラートを、ピリジン中のトリフェニルクロロメタンと反応させて、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシ－５－トリチルオキシメチルピペリジン－１－カルボキシラート［MS:731（Ｍ＋NH_4）$^+$］を、無色泡状体として得て、それを実施例62（ｈ）と同様に、２－ブロモメチルナフタレンでアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－トリチルオキシメチルピペリジン－１－カルボキシラート［MS:871（Ｍ＋NH_4）$^+$］を、無色泡状体として得た。続いて、実施例86（ｕ）と同様に、トリフルオロ酢酸とトリフルオロ酢酸無水物との混合物によりトリチル基を選択的に開裂して、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシ－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た;MS:612（Ｍ＋Ｈ）$^+$。続いて、それを実施例62（ｈ）と同様に、ヨウ化メチルでアルキル化して、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た;MS:626（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４２８】

実施例149

下記の化合物を、実施例22（ｌ）に記載されたのと同様の方法により、メタノール中の塩化水素によるBOC基の開裂によって得た。

１）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例148（ｈ）］から、（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イル］メタノール塩酸塩を、無色固体として得た;MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

２）tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－（ピリジン－４－イルスルファニルメチル）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5RS）－４－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメチルスルファニル］ピリジン塩酸塩を、無色固体として得た;MS:605（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

３）tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－フェニルスルファニルメチルピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－フェニルスルファニルメチルピペリジン塩酸塩を、無色油状物として得た;MS:604（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

４）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェ

ニル］－３－（２－モルホリン－４－イルエトキシメチル）－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5RS）－４－［２－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメトキシ］エチル］モルホリンを、無色油状物として得た;MS:625（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

５）tert－ブチル（3RS,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ジエチルアミノメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS,5RS）－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメチル］ジエチルアミンを、黄色油状物として得た;MS:567（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

６）tert－ブチル（3RS,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－［［（２－ジメチルアミノエチル）メチルアミノ］メチル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS,5RS）－Ｎ－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメチル］－N,N',N'－トリメチルエタン－1,2－ジアミンを、黄色油状物として得た;MS:596（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

７）tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［1,2,4］トリアゾール－１－イルメチルピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［1,2,4］トリアゾール－１－イルメチルピペリジン塩酸塩を、無色固体として得た;MS:563（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

８）tert－ブチル（3RS,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－（２－オキソイミダゾリジン－１－イルメチルピペリジン－１－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5RS）－１－［４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメチル］イミダゾリジンを、無色固体として得た;MS:580（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

９）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－（スルホキシメチルピペリジン－１－カルボキシラート・トリメチルアンモニウム塩から、モノ（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメチル］硫酸塩を、無色固体として得た;MS:590（Ｍ－Ｈ）$^-$;

【０４２９】

出発物質として用いたBOC化合物は、次のようにして製造した。

（ａ）実施例33（ａ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例148（ｈ）］を、トリブチルホスフィンの存在下に、4,4'－ジチオピリジンと反応させて、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－（ピリジン－４－イルスルファニルメチル）ピペリジン－１－カルボキシラートを、黄色半固状物質として得た;MS:705（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｂ）実施例33（ａ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例148（ｈ）］を、トリブチルホスフィンの存在下に、ジフェニルジスルフィドと反応させて、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－フェニルスルファニルメチルピペリジン－１－カルキシラナートを、無色油状物として得た;MS:721（Ｍ＋NH_4）$^+$;

（ｃ）実施例１（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例148（ｈ）］を、４－（２－クロロエチル）モルホリンでアルキル化して、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（２－モルホリン－４－イルエトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:725（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｄ）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例148（ｈ）］を、文献により公知の方法に基づいて、塩化メシルと反応させて、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－メタンスルホニルオキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート［MS:707（Ｍ＋NH_4）$^+$］を、無色固体として得た。更に、実施例34と同様に、50℃で、アセトニトリル中のジエチルアミンと反応させて、tert－ブチル（3RS,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ジエチルアミノエチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、褐色泡状体として得た;MS:667（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｅ）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－メタンスルホニルオキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、実施例34と同様に、100℃で、ジメチルホルムアミド中のN,N,N'－トリメチルエチレンジアミンと反応させて、tert－ブチル（3RS,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－［［（２－ジメチルアミノエチル）メチルアミノ］メチル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:696（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｆ）1,2,4－トリアゾール22mg（0.32mmol）のDMF5ml中の溶液を、０℃に冷却し、水素化ナトリウム（精製油中、50％ディスパージョン）15mg（0.29mmol）を添加した。次いで、混合物を室温まで加温し、更に１時間撹拌した。tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－メタンスルホニルオキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート70mg（0.105mmol）を、溶液に添加した。反応混合物を、100℃に24時間加熱した。後処理のために、反応混合物から減圧で溶媒を揮発させ、残留物を水と塩化メチレンの間で分配して、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を揮発させた。精製のために、粗生成物（70mg）を、塩化メチレンとメタノールの98:2混合物を溶離剤として用いる、シリカゲルによるクロマトグラフィーにかけた。tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［1,2,4］トリアゾール－１－イルピペリジン－１－カルボキシラート52mg（理論量の77％）を、無色固体として得た;MS:663（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｇ）実施例149（ｆ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－メタンスルホニルオキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、イミダゾリジン－２－オンと反応させて、tert－ブチル（3RS,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－（２－オキソイミダゾリジン）ピペリジン－１－カルボキシラートを、黄色油状物として得た。

（ｈ）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例148（ｈ）］100mg（0.136mmol）の乾燥ピリジン10ml中の溶液に、三酸化硫黄－トリメチルアミン錯体78mg（0.43mmol）を添加して、室温で36時間撹拌した。

後処理のために、反応混合物から減圧で溶媒を揮発させ、粗生成物を直接に、塩化メチレ

ンとメタノールの9:1混合物を溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーにかけた。tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－スルホキシメチルピペリジン－１－カルボキシラート・トリメチルアンモニウム塩102mgを、無色固体として得た;MS:690（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０４３０】

実施例150　実施例10（ｂ）に記載されたのと同様な方法により、塩化メチレン中の臭化亜鉛によるBOC基の開裂によって、下記の化合物を得た。

１）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピルカルバモイルオキシメチル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメチル［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］カルバマートを、無色固体として得た;MS:695（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

２）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（２－モルホリン－４－イルエチルカルバモイルオキシメチル）－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメチル（２－モルホリン－４－イルエチル］カルバマートを、無色油状物として得た;MS:668（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

３）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－カルバモイルオキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメチルカルバマートを、無色固体として得た;MS:695（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３１】

出発物質として用いたBOC誘導体を、次のようにして合成した。

（ａ）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例148（ｈ）］90mg（0.15mmol）と、乾燥テトラヒドロフラン10ml中の炭酸リチウム60mg（0.75mmol）との混合物を、０℃に冷却した。トルエン中のホスゲン（1.93N）を、氷で冷却しながらそれに滴下した。反応を完結させるために、混合物を室温で一夜撹拌した。過剰のホスゲンを除去するために、反応混合物から減圧下で低沸点分を揮発させ、得られた粗クロロホルマートを、テトラヒドロフラン10ml中に入れた。この混合物に、１－（３－アミノプロピル）－４－メチルピペリジン58mg（0.38mmol）を添加し、室温で３時間撹拌した。後処理のために、反応混合物を塩化メチレン40mlで希釈し、次いで水20mlで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、続いて、減圧下で溶媒を揮発させた。精製のために、残留物を、塩化メチレン、メタノール及びアンモニアの95:5:0.1の混合物を溶離剤として用いる、シリカゲルによるクロマトグラフィーにかけた。tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピルカルバモイルオキシメチル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た;MS:795（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｂ）実施例150（ａ）に記載されたのと同様な方法で、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例148（ｈ）］から、対応するクロロホルマートを合成し、その４－（２－アミノエチル）モルホリンとの反応により、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（２－モルホリン－４－イルエチルカルバモイルオキシメチル）－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無

色固体として得た;MS:768（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
（ｃ）実施例150（ａ）に記載されたのと同様な方法で、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例148（ｈ）］から、対応するクロロホルマートを合成し、そのテトラヒドロフラン中のアンモニア溶液との反応により、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－カルバモイルオキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色固体として得た;MS:672（Ｍ＋NH_4）$^+$。

【０４３２】

実施例151

実施例22（ｌ）に記載されたのと同様な方法により、メタノール中の塩化水素によるBOC基の開裂によって、下記の化合物を得た。
１）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを、無色泡状体として得た;MS:482（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
２）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5RS）－［４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イル］メタノールを、無色油状物として得た;MS:512（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
３）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5RS）－［４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを、無色油状物として得た;MS:526（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
４）tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－（ピリジン－３－イルメトキシメチル］ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5SR）－３－［４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメトキシメチル］ピリジンを、無色油状物として得た;MS:603（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
５）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－（２－メトキシエトキシメチル）－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－（２－メトキシエトキシメチル）－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを、無色油状物として得た;MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
６）tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）及び（3SR,4SR,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシエチル）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［３－［（RS）－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ］プロポキシメチル］ピペリジン－１－カルボキシラートから、同時にTHP基を開裂して、（3SR,4RS,5RS）－３－［４－［４－（（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－３－イルメトキシ］プロパン－１－オールを、無色油状物として得た;MS:570（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
７）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－３－メトキシメチル－４－｛４－［（メチルフェニルカルバモイルオキシ）メチル］フェニル｝－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5RS）－４－［３－メトキシメチル－

５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ベンジル・メチルフェニルカルバマートを、無色油状物として得た;MS:525（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$;
８）tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－［（ベンジルメチルカルバモイルオキシ）メチル］フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3SR,4RS,5RS）－４－［３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］ベンジル・ベンジルメチルカルバマートを、無色油状物として得た;MS:539（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４３３】

出発物質として用いたBOC誘導体を、次のようにして合成した。

（ａ）実施例１（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－ヒドロキシメチルフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート［実施例22（ｊ）］を、２－（ベンジルオキシ）エチルヨージド［Helv.Chim.Acta Vol.71,（1988）,2039］でアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色泡状体として得た;MS:599（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。

（ｂ）実施例22（ｄ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－１－ベンジル－４－（４－ブロモフェニル）－５－ヒドロキシメチルピペリジン－３－オール［実施例68（ｅ）］を、メタノール中で、パラジウム触媒により、一酸化炭素によるカルボニル化によって、メチル（3RS,4RS,5SR）－４－（１－ベンジル－３－ヒドロキシ－５－ヒドロキシメチルピペリジン－４－イル）ベンゾアートを得て、これを実施例２（ｅ）と同様に、５％パラジウム－木炭の存在下に、常圧、メタノール中で水素化分解して、メチル－４－（３－ヒドロキシ－５－ヒドロキシメチルピペリジン－４－イル）ベンゾアートを得た。続いて、実施例１（ｆ）と同様に、BOC基を導入して、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－３－ヒドロキシ－５－ヒドロキシメチル－４－（４－メトキシカルボニルフェニル）ピペリジン－１－カルボキシラーゼを得て、それを、実施例68（ｉ）と同様に、トリフェニルクロロメタンと反応させて、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－３－ヒドロキシ－４－（４－メトキシカルボニルフェニル）－５－トリチルオキシメチルピペリジン－１－カルボキシラートを得た。続いて、実施例１（ｇ）と同様に、２－ブロモメチルナフタレンによるアルキル化によって、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－メトキシカルボニルフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－トリチルオキシメチルピペリジン－１－カルボキシラートを得て、それを実施例22（ｅ）と同様に、水素化ホウ素リチウムで還元して、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ヒドロキシメチルフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－トリチルオキシメチルピペリジン－１－カルボキシラートを、無色泡状体として得た;MS:737（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。更に、実施例１（ｇ）と同様に、２－（ベンジルオキシ）エチルヨージド［Helv.Chim.Acta Vol.71,（1988）,2039］でアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－トリチルオキシメチルピペリジン－１－カルボキシラートを得て、それを、実施例86（ｕ）と同様に、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸とトリフルオロ酢酸無水物の混合物によってトリチル基を開裂した後に、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:629（Ｍ＋NH_4）$^{+}$。

（ｃ）実施例１（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、ヨウ化メチルでアルキル化して、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:643（Ｍ＋N

H_4）$^+$。
（ｄ）実施例１（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、３－（クロロメチル）ピリジンでアルキル化して、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－（ピリジン－３－イルエトキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:703（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（ｅ）実施例１（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、２－メトキシエチルブロミドでアルキル化して、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－（２－メトキシエトキシメチル）－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:687（Ｍ＋NH_4）$^+$。
（ｆ）実施例１（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、rac－２－（３－ブロモプロポキシ）テトラヒドロ－2H－ピラン［J.Org.Chem.53,（1988）,25,5903－5908］でアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－及び（3SR,4SR,5RS）－４－［４－（２－ベンジルオキシエトキシメチル）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－［３－［（RS）テトラヒドロピラン－２－イルオキシ］プロポキシメチル］ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:771（Ｍ＋NH_4）$^+$。
（ｇ）実施例24（ｍ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ヒドロキシメチルフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－トリチルオキシメチルピペリジン－１－カルボキシラートとフェニルイソシアナートとの反応によって、（3RS,4RS,5SR）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フェニルカルバモイルオキシメチルフェニル］－５－トリチルオキシメチルピペリジン－１－カルボキシラートが得られ、それより、実施例86（ｕ）と同様の、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸とトリフルオロ酢酸無水物との混合物によるトリチル基の開裂によって、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フェニルカルバモイルオキシメチルフェニル）ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。続いて、実施例１（ｇ）と同様に、ヨウ化メチルによるアルキル化によって、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－３－メトキシメチル－４－｛４－［（メチルフェニルカルバモイルオキシ）メチル］フェニル｝－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:642（Ｍ＋NH_4）$^+$。
（ｈ）実施例24（ｍ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ヒドロキシメチルフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－トリチルオキシメチルピペリジン－１－カルボキシラートとベンジルイソシアナートとの反応によって、（3RS,4RS,5SR）－４－（４－ベンジルカルバモイルオキシメチルフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－５－トリチルオキシメチルピペリジン－１－カルボキシラートが得られ、それより、実施例86（ｕ）と同様の、塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸とトリフルオロ酢酸無水物との混合物によるトリチル基の開裂によって、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－（４－ベンジルカルバモイルオキシメチルフェニル）－３－ヒドロキシメチル－５－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを得た。続いて、実施例１（ｇ）と同様に、ヨウ化メチルによるアルキル化によって、tert－ブチル（3SR,4RS,5RS）－４－［４－［（ベンジルメチルカルバモイルオキシ）メチル］フェニル］－３－メトキシメチル－５－（ナフタレン－２－イ

ルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:656（M＋NH_4）$^+$。

【０４３４】

実施例152

塩化メチレン中の臭化亜鉛によるBOC基の開裂によって、下記の化合物を得た。

１）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メチルスルファニルベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メチルスルファニルベンジルオキシ）ピペリジンを、黄色油状物として得た;MS:332（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

２）tert－ブチル（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［（RS）－４－メタンスルフィニルベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物から、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［（RS）－４－メチルスルフィニルベンジルオキシ）ピペリジンの混合物を、黄色油状物として得た;MS:348（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

３）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メチルスルホニルベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メチルスルホニルベンジルオキシ）ピペリジン臭化水素塩を、黄色固体として得た;MS:364（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

４）tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－１－カルボキシラートから、（3RS,4RS）－４－［３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］フェノールを、無色固体として得た;MS:394（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

５）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－シアノベンジルオキシ）フェニル］－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートから、臭化亜鉛により、（3RS,4RS）－３－［４－［３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－４－イル］フェノキシメチル］ベンゾニトリルを、無色固体として得た;MS:509（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３５】

出発物質として用いたBOC誘導体を、次のようにして合成した。

（ａ）実施例１（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート［実施例３（ｂ）］を、４－メチルチオベンジルクロリド［J.Org.Chem.（1988）,53（３）,561－569］でアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メチルスルファニルベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、無色油状物として得た;MS:432（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｂ）実施例58（ｉ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メチルスルファニルベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、メタ過ヨウ素酸ナトリウムにより酸化して、（3RS,4RS）－及び（3SR,4SR）－４－（４－フルオロフェニル）－３－［（RS）－４－メタンスルフィニルベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートの混合物を、黄色油状物として得た;MS:448（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

（ｃ）ｍ－過安息香酸（80%）126mg（0.586mmol）を、塩化メチレン2ml中のtert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メチルスルファニルベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート115mg（0.27mmol）の溶液に添加した。反応溶液を室温で２時間撹拌し、その後、メタノール中の炭酸カリウムで中和した。次いで、溶液を塩化メチレンで希釈した。その後、それを通常の方法で後処理して、得られた粗精製物を、塩化メチレンとエーテルの4:1の混合物を溶離剤として用いる、シリカゲルによるクロマトグラフィーによって精製した。tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メチルスルホニルベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート1.05mg（理論量の85%）を、無色の粘稠な油状物として得た;MS:464（Ｍ＋Ｈ

)$^+$;
（ｄ）（α）実施例１（ｇ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシフェニル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート［実施例86（ｂ）］を、２－クロロメチル－1,4－ジメトキシナフタレン［J.Org.Chem.（1983）,48（19）,3265－3268］でアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシフェニル）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、淡黄色固体として得た;MS:534（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
（β）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－（４－アリルオキシフェニル）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート315mg（0.59mmol）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジアセタート44mg（0.059mmol）及び1,4－ジアザビシクロ［2.2.2］オクタン132mg（1.18mmol）の、95％エタノール10ml中の溶液を、アルゴン雰囲気中で還流下に２時間加熱した。次いで、反応混合物を０～５℃に冷却し、1N塩酸0.6mlを添加した。その後、溶媒を減圧下に留去し、残留物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機相を抽出して硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を揮発させた。残留物を、塩化メチレンとエーテルの9:1の混合物を溶離剤として用いて、シリカゲルで精製した。tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート265mg（理論量の91％）を、黄色泡状体として得た;MS:494（Ｍ＋Ｈ）$^+$;
（ｅ）実施例44（ｅ）に記載されたのと同様の方法により、tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－１－カルボキシラートを、３－ブロモメチルベンゾニトリルでアルキル化して、tert－ブチル（3RS,4RS）－４－［４－（３－シアノベンジルオキシ）フェニル］－３－（1,4－ジメトキシナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートを、淡黄褐色固体として得た;MS:609（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３６】

実施例153

（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］－ピペリジン736mg（1.26mmol）の無水テトラヒドロフラン32ml中の溶液を、－70℃に冷却した。それに、テトラヒドロフラン32ml中のアルミン酸ジヒドロビス（２－メトキシエトキシ）ナトリウム（トルエン中70％、約3.5M）1.86ml（6.5mmol）の溶液を滴下した。混合物を－40℃まで加温し、－40℃で８時間撹拌して、その後、－78℃に冷却し、テトラヒドロフラン10ml中の氷酢酸0.5mlを滴下した。後処理のために、反応混合物を、酢酸エチル200mgと５％炭酸水素ナトリウム水溶液200mlの間で分配した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル50mlずつで３回逆抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に減圧下で溶媒を揮発させた。粗生成物（800g）を、塩化メチレンとメタノールの9:1の混合物を溶離剤として用い、シリカゲルによるクロマトグラフィーによって精製した。（3R,4R）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン344mg（理論量の68％）を、無色固体として得た;MS:396、398（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

出発物質として用いたカンファン酸誘導体は、次のようにして合成した。

（3RS,4RS）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン（実施例2.6）1.98g（5.00mmol）の塩化メチレン20ml中の溶液を、０℃に冷却して、トリエチルアミン0.84ml（0.61g、6.0mmol）を添加した。それに、アルゴン雰囲気中、０℃で、（－）－（1S,4R）カンファノイルクロリド1.19g（5.5mmol）の塩化メチレン20ml中の溶液を滴下し、混合物を、次いで０℃で30分及び室温で更に２時間撹拌した。後処理のために、反応混合物を、塩化メチレン200mlと氷水200mlの間で分配した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル50mlずつで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、最後に、溶媒を減圧下に留去した。粗異性体混合物（2.89g）を、酢酸エチルとヘキサンの2:3混合物を溶離剤として、シリカゲルによるクロマトグラフィーによって

分離した。（3R,4R）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジン1.14g（理論量の40％）、MS:575、577（M）$^+$、及び（3S,4S）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジン1.01g（理論量の35％）、MS:575、577（M）$^+$を、それぞれ無色固体として得た。

【０４３７】

実施例154

上述の実施例に記載されたのと同様な方法により、カンファニル基の還元的開裂によって、下記の化合物を得た。

１）（3S,4S）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジンから、（3S,4S）－４－（４－ブロモフェニル）－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを、無色固体として得た;MS:396、398（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

２）tert－ブチル（3R,4R）－４－（４－クロロフェニル）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジンから、（3S,4S）－４－（４－クロロフェニル）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ピペリジンを、無色固体として得た;MS:332、334（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

３）tert－ブチル（3S,4S）－４－（４－クロロフェニル）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジンから、（3S,4S）－４－（４－クロロフェニル）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ピペリジンを、無色固体として得た;MS:332、334（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

４）tert－ブチル（3R,4R）－４－ナフタレン－１－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジンから、（3R,4R）－４－ナフタレン－１－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを、無色固体として得た;MS:368（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

５）tert－ブチル（3S,4S）－４－ナフタレン－１－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジンから、（3S,4S）－４－ナフタレン－１－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジンを、無色固体として得た;MS:368（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

６）tert－ブチル（3R,4R）－３－（４－ベンジルオキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジンから、（3R,4R）－３－（４－ベンジルオキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）ピペリジンを、無色固体として得た;MS:441（Ｍ＋Ｈ）$^+$;

７）tert－ブチル（3S,4S）－３－（４－ベンジルオキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジンから、（3S,4S）－３－（４－ベンジルオキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）ピペリジンを、無色固体として得た;MS:441（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３８】

下記の誘導体は、上述の実施例に記載されたのと同様な方法により、（－）－カンファノイルクロリドによるアシル化によって合成した。

（ａ）（3RS,4RS）－４－（４－クロロフェニル）－３－（４－メトキシベンジルオキシ

）ピペリジン［実施例１及び２で、（3RS,4RS）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）－４－ｐ－トリルピペリジン（実施例2.4）について記載されたように合成した］から、（3R,4R）－４－（４－クロロフェニル）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジン、MS:511、513（M）$^+$、及び（3S,4S）－４－（４－クロロフェニル）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジン、MS:511、513（M）$^+$を、それぞれ無色固体として得た；

（ｂ）tert－ブチル（3RS,4RS）－４－ナフタレン－１－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン（実施例2.12）から、（3R,4R）－４－ナフタレン－１－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジン、MS:547（M）$^+$、及び（3S,4S）－４－ナフタレン－１－イル－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジン、MS:547（M）$^+$を、それぞれ無色泡状体として得た；

（ｃ）tert－ブチル（3RS,4RS）－３－（４－ベンジルオキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）ピペリジン（実施例14.13）から、（3R,4R）－３－（４－ベンジルオキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジン、MS:621（M）$^+$、及び（3S,4S）－３－（４－ベンジルオキシナフタレン－２－イルメトキシ）－４－（４－フルオロフェニル）－１－［（1S,4R）－4,7,7－トリメチル－３－オキソ－２－オキサビシクロ［2.2.1］ヘプタン－１－カルボニル］ピペリジン、MS:621（M）$^+$を、それぞれ無色泡状体として得た；

【０４３９】

実施例Ａ

経口、水性懸濁液

組成

式１の化合物、例えば微粉化した（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン5.0g

ポリソルベート80	0.3g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0g
香味料	必要量
メチルパラベン	0.2g
プロピルパラベン	0.04g
水	全量が100.0mlになる量

【０４４０】

実施例Ｂ

錠剤

組成

１）式１の化合物、たとえば（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン　200mg

２）無水ラクトース	160mg
３）ヒドロキシプロピルメチルセルロース	18mg
４）カルボキシメチルセルロースナトリウム	20mg
５）ステアリン酸マグネシウム	2mg
錠剤の重量	400mg

製造法:1）及び２）を強く混合した。次いで混合物を、３）の水溶液で濡らして練り、結果として得られた塊を粒状にし、乾燥して篩い分けた。粒状物を４）及び５）と混合し、加圧して適切な寸法の錠剤にした。

【０４４１】
実施例Ｃ
カプセル
組成
１）式１の化合物、たとえば（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン　200mg
２）無水ラクトース　160mg
３）ヒドロキシプロピルメチルセルロース　18mg
４）カルボキシメチルセルロースナトリウム　20mg
５）ステアリン酸マグネシウム　2mg
カプセル充填重量　400mg
製造法:1）及び２）を強く混合した。次いで混合物を、３）の水溶液で濡らして練り、結果として得られた塊を粒状にし、乾燥して篩い分けた。粒状物を４）及び５）と混合し、混合物を適切な寸法のカプセルに充填した。
【０４４２】
実施例Ｄ
注射用溶液
組成　1ml
式１の化合物、たとえば４－［２－［７－［（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］ピペリジン－３－イルオキシメチル］ナフタレン－２－イルオキシ］エチル］モルホリン塩酸塩（1:2）
3mg
発熱物質を含まないＤ－マンニトール　10mg
注射用水　全量が1.0mlになる量
製造法：活性成分及びマンニトールを、窒素ガスを通した水に溶解し、次いで通常の方法によって滅菌した。
【０４４３】
実施例Ｅ
混合ミセル溶液の形状の注射用溶液
組成
式１の化合物、たとえば（3RS,4RS）－４－［４－（３－ベンジルオキシプロポキシ）フェニル］－３－（ナフタレン－２－イルメトキシ）ピペリジン　2.0mg
グリココール酸ナトリウム　95.5mg
大豆レシチン　158.2mg
リン酸二水素ナトリウム　1.8mg
リン酸水素二ナトリウム　9.5mg
注射用水　全量が1.0mlになる量
製造法：式１の化合物、グリココール酸ナトリウム及び大豆レシチンを、必要量のエタノール（又は適切な揮発性溶媒）に溶解した。溶媒を減圧及びわずかの加熱で揮発させた。残留物を、緩衝された水性相に溶解した。溶液を、通常の方法で処理した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7] F I
C07D 471/08 C07D 471/08

(72)発明者 ブロイ，フォルカー
ドイツ連邦共和国、デー－７９４１８ シュリーンゲン、ベルヒェンシュトラーセ ７
(72)発明者 ブル，ダニエル
スイス国、ツェーハー－４０５２ バーゼル、フローブルクシュトラーセ ５１
(72)発明者 フィッシュリ，ヴァルター
スイス国、ツェーハー－４１２３ アルシュヴィル、ブルクフェルダーマットヴェーク ５３
(72)発明者 ゲラー，ロルフ
スイス国、ツェーハー－４３１０ ラインフェルデン、アルテ・ザリーネ ３０
(72)発明者 イルス，ジョルジュ
フランス国、エフ－６８３３０ ユナング、リュ・ドゥ・ランクル、７
(72)発明者 メルキ，ハンスーペーター
スイス国、ツェーハー－４０５９ バーゼル、ゼルティスベルガーシュトラーセ ７５
(72)発明者 ミュラー，マルセル
スイス国、ツェーハー－４４０２ フレンケンドルフ、クヴェレンヴェーク １０
(72)発明者 オーフナー，クリスチャン
ドイツ連邦共和国、デー－７９１０８ フライブルク、ミューレヴィンケル ３
(72)発明者 シュターデラー，ハインツ
スイス国、ツェーハー－４３１０ ラインフェルデン、ヴァルトホフシュトラーセ ３７
(72)発明者 ヴィエイラ，エリック
スイス国、ツェーハー－４０５３ バーゼル、フローベンシュトラーセ ５７
(72)発明者 ヴィレルム，モーリス
フランス国、エフ－６８７９０ モールシュヴィレールーバ、シュマン・デュ・リュネ、１１
(72)発明者 ヴォステル，ヴォルフガング
ドイツ連邦共和国、デー－７９６３９ グレンツァハーヴィーレン、イム・シュトリック ２

合議体
審判長 竹林 則幸
審判官 横尾 俊一
審判官 弘實 謙二

(56)参考文献 国際公開第９２／９２８１（WO，A１）
特開昭６１－１８０７６９（ＪＰ，A）
特表平６－５０６９２０（ＪＰ，A）
Ｃｈｅｍ．Ｂｅｒ．，ｖｏｌ．１１８（Ｎｏ．２）ｐ５５１～５５９（１９８５）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
C07D211/06,211/68,401/00,471/08
A61K 31/445
CA(STN)、REGISTRY(STN)