(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年11 月8 日 (08.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/126041 A1

(51) 国際特許分類:

| | |
|---|---|
| *C07D 413/06* (2006.01) | *A61P 25/14* (2006.01) |
| *A61K 31/437* (2006.01) | *A61P 25/16* (2006.01) |
| *A61K 31/454* (2006.01) | *A61P 25/22* (2006.01) |
| *A61K 31/4545* (2006.01) | *A61P 25/24* (2006.01) |
| *A61K 31/497* (2006.01) | *A61P 25/28* (2006.01) |
| *A61K 31/501* (2006.01) | *A61P 43/00* (2006.01) |
| *A61K 31/506* (2006.01) | *C07D 413/14* (2006.01) |
| *A61P 1/14* (2006.01) | *C07D 471/04* (2006.01) |

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/059146

(22) 国際出願日: 2007 年4 月27 日 (27.04.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-126719 2006 年4 月28 日 (28.04.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川４丁目６番１０号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐々木 淳 (SASAKI, Atsushi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 上野 貢嗣 (UENO, Kohshi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 鈴木 裕一 (SUZUKI, Yuichi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 濱岡 進一 (HAMAOKA, Shinichi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 新明 大輔 (SHIMMYO, Daisuke) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 高橋 良典 (TAKAHASHI, Yoshinori) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 黒川 利樹 (KUROKAWA, Toshiki) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 数田 雄二 (KAZUTA, Yuji) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 小倉 博雄 (OGURA, Hiroo) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 福嶋 達人 (FUKUSHIMA, Tatsuto) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台５丁目１番地３ エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).

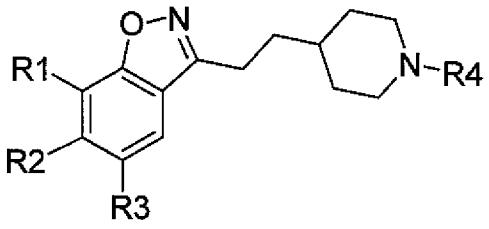
(74) 代理人: 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町２丁目２番１号 新大手町ビル３３１ Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG,

/続葉有/

(54) Title: BENZISOXAZOLE COMPOUND

(54) 発明の名称: ベンゾイソオキサゾール化合物




(I)

(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the general formula (I) or a salt thereof: (I) wherein any one of R1, R2 and R3 represents a group represented by the formula: -($CH_2$)m-NR11R12 (wherein m is 1 or 2; and R11 and R12 independently represent a hydrogen atom or a C1-6 alkyl group or may, together with a nitrogen atom to which R11 and R12 are bound, form a 4- or 5-membered cyclic group); the remaining two of R1, R2 and R3 independently represent a group represented by the formula: -(O)n-R21 (wherein n is 0 or 1; and R21 represents a hydrogen atom, a C1-6 alkyl group, a C2-6 alkenyl group, a C2-6 alkynyl group, or the like); and R4 represents a C1-6 alkyl group which may have a substituent or the like.

(57) 要約: 一般式（Ｉ）で表される化合物またはその塩。[式中、Ｒ１、Ｒ２及びＲ３のいずれか１つは、式－（$CH_2$）ｍ－ＮＲ１１Ｒ１２（式中、ｍは、１または２であり、Ｒ１１及びＲ１２は、同一または異なって、水素原子もしくはＣ１－６アルキル基を示すか、または結合する窒素原子と一緒になって、４もしくは５員の環状基を形成する。）を表し、Ｒ１、Ｒ２及びＲ３の残りの２つは、同一または異なって式－（Ｏ）ｎ－Ｒ２１（式中、ｎは、０または１であり、Ｒ２１は、水素原子、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基等を表す。）を表す。Ｒ４は、置換基を有していてもよいＣ１－６アルキル基等を表す。]

WO 2007/126041 A1

MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

# 明 細 書

## ベンゾイソオキサゾール化合物

## 技術分野

[0001] 本発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害およびセロトニン再取り込み阻害作用を有するベンゾイソオキサゾール化合物に関する。

[0002] 老齢人口が増加する中、アルツハイマー病に代表される老人性痴呆の患者数は増加の一途をたどっており、その治療法や予防法の確立は患者やその家族のみならず、社会経済的な見地からも切望されている。神経伝達物質であるアセチルコリンは学習や記憶、運動機能の制御や気分に関与しており、アルツハイマー病患者では脳内のコリン作動性神経の異常が認められることから(非特許文献1)、コリン作動性神経機能の賦活化を目的にした治療薬の研究開発が進められてきた。その中でアセチルコリンの分解を抑制するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がアルツハイマー病患者の中核症状である認知機能の障害に有効であることが、臨床応用の結果から明らかになっている(非特許文献2)。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤はアルツハイマー病以外の認知障害においても有用であるとの報告もある(非特許文献3)。

[0003] 初期のアルツハイマー病では中核症状だけでなく、周辺症状としてうつ症状を呈する患者が多いことが報告されており、アルツハイマー病患者ではセロトニン作動性神経の機能低下を示唆する報告がある(非特許文献4及び非特許文献5)。うつ症状は認知機能にも影響を与えることから、うつ症状の軽減により認知機能の改善が期待されるとともに、周辺症状の治療を目的にアルツハイマー病患者に抗うつ剤が用いられることがある。うつ症状の改善についてはセロトニン作動性神経を賦活する薬剤が研究されてきたが、セロトニン再取込阻害剤はその治療効果と忍要性の高さから幅広い疾患で処方されている。アセチルコリンエステラーゼ阻害作用とセロトニン再取込阻害作用を併せ持つ化合物は、それぞれの作用によって認知機能の障害の改善とうつ症状の軽減に効果を発揮するだけでなく、両作用の相乗効果により、うつ症状の軽減からくる認知機能の改善も期待される。両作用を併せ持つ化合物は、単なるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤よりも幅広い有効性が期待できるアルツハイマー病治療薬となりうる可能性が考えられる。

[0004] ところで、ベンゾイソオキサゾール誘導体がアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有することが開示されているが、当該特許文献にはセロトニン再取り込み阻害作用についての、あるいはセロトニン再取り込み阻害作用を示唆する開示はない(特許文献1及び特許文献2)。

ドーパミン及びセロトニン受容体拮抗作用を有するベンゾイソオキサゾール誘導体が開示されているが、当該特許文献にはセロトニン再取り込み阻害作用についての記載あるいはセロトニン再取り込み阻害作用を示唆する記載はない(特許文献3)。

構造は異なるが、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用とセロトニン再取り込み阻害作用を併せ持つ化合物が報告されている(特許文献4)。

[0005] 非特許文献1:Lancet, 308, pp1403 (1976)

非特許文献2:Drugs 61, pp41－52 (2001)

非特許文献3:Am. J. Med. Genet. 116, pp111－116 (2003)、Neurology 63, pp1579－1585 (2004)

非特許文献4:J. Neuropathol. Exp. Neurol. 43, pp359－368 (1984)

非特許文献5:J. Neurosci. Res. 27, pp576－586 (1990)

特許文献1:国際特許出願公開92／17475号パンフレット

特許文献2:国際特許出願公開93／04063号パンフレット

特許文献3:ヨーロッパ公開特許公報0428437号

特許文献4:日本公開特許公報2000－219678号

## 発明の開示

## 発明が解決しようとする課題

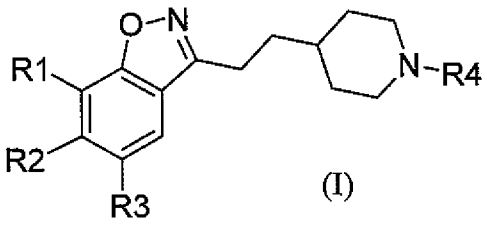
[0006] アセチルコリンエステラーゼ阻害作用とセロトニン再取り込み阻害作用を併せ持つ薬剤は、両作用の効果により、アルツハイマー病の認知機能改善作用と異常行動等の抑制作用との両方を単一の薬剤で示すことができると考えられる。しかしながら、臨床で用いられる前記二重阻害作用を有する薬剤は未だに報告されていない。

## 課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、新規なベンゾイソオキサゾ

ール化合物が優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用とセロトニン再取り込み阻害作用とを有しており、認知症もしくは認知障害、アルツハイマー病、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン症状を伴う認知症、軽度認知障害、前頭側頭型痴呆、ハンチントン舞踏病、頭部外傷、ダウン症、うつ病もしくはうつ症状を伴う疾患、不安、注意欠陥多動性障害、摂食障害の治療薬または予防薬(特に治療薬)として有用であることを見出し、本発明を完成することができた。即ち、本発明は、<1>下記一般式(I)で表される化合物またはその塩、

[0008] [化1]




(I)

{ここで、R1、R2及びR3のいずれか1つは、式－(CH$_2$)m－NR11R12(式中、mは、1または2であり、R11及びR12は、同一または異なって、水素原子もしくはC1－6アルキル基を示すか、または結合する窒素原子と一緒になって、4もしくは5員の環状基を形成する。)で表される基である。R1、R2及びR3の残りの2つは、同一または異なって式－(O)n－R21[式中、nは、0または1であり、R21は、(1)水素原子、(2)C1－6アルキル基、(3)C2－6アルケニル基、(4)C2－6アルキニル基、(5)2つのC1－6アルキル基で置換されたアミノ基、(6)C3－7シクロアルキル基、(7)C4－7シクロアルケニル基、(8)1－ピロリジニル基、ピペリジノ基、ペルヒドロ－2H－アゼピン－1－イル基及びモルホリノ基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルキル基、(9)3, 6－ジヒドロ－2H－ピラニル基、(10)C6－10アリール基、(11)フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基及びピリダジニル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基または(12)式－(CH$_2$)p－X－(CH$_2$)q－R22(式中、Xは、－O－、－NHCO－または－CONH－を表す。R22は、下記A1群から選ばれるいずれかの置換基を表し、該置換基は、B1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。p及びqは、同一または異なって、0

ないし2である。但し、Xが－O－基または－NHCO－基であり、かつnが1の場合には、pは2である。）で表される基を表し、（2）ないし（11）のR21は、A1群及びA2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよく、該A1群から選ばれる場合には、該置換基はB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。］で表される基を表し、当該残りの2つが、R2及びR3である場合には、R2及びR3は、結合する炭素原子とともに互いに結合してベンゼン環を形成することができる。

R4は、（1）C1－6アルキル基、（2）C2－6アルケニル基、（3）C2－6アルキニル基、（4）ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、イソオキサゾリル基及びオキサゾリル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基または（5）C6－10アリール基である。R4が（1）C1－6アルキル基、（2）C2－6アルケニル基または（3）C2－6アルキニル基である場合には、T1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよく、該置換基がホルミル基及び水酸基以外の場合には、該置換基はU1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基でさらに置換されていてもよい。｝

（A1群）

＜（1）C3－7シクロアルキル基、（2）C6－10アリール基、（3）ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チアゾリル基及びチエニル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基、（4）1，2－ジヒドロ－2－オキソピリジル基、（5）テトラヒドロフリル基、（6）C3－7シクロアルケニル基＞

（A2群）

＜（1）ハロゲン原子、（2）シアノ基、（3）C1－6アルコキシ基＞

（B1群）

＜（1）ハロゲン原子、（2）水酸基、（3）シアノ基、（4）C1－6アルコキシメチル基、（5）1つの水酸基で置換されたC1－6アルキル基、（6）C1－6アルコキシ基、（7）C1－6アルキル基、（8）1つのC1－6アルコキシ基で置換されていてもよいC2－6アルキニル基＞

（T1群）

＜(1)C3－7シクロアルキル基、(2)1，3－ジオキソラニル基、1，3－ジオキサニル基、1，4－ジオキサニル基、テトラヒドロフリル基、3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－ピラニル基、2－オキソピロリジニル基及び2－オキソピペリジル基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルキル基、(3)C4－7シクロアルケニル基、(4)1，2－ジヒドロ－2－オキソピラジニル基、1，2－ジヒドロ－2－オキソピリジル基、1，2－ジヒドロ－2－オキソピリミジニル基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルケニル基、(5)C6－10アリール基、(6)ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、イミダゾ[1，2－a]ピリジル基、ピラゾロ[1，5－a]ピリジル基、ベンゾ[b]チエニル基及びインドリル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基、(7)ホルミル基、(8)水酸基、(9)4，5，6，7－テトラヒドロベンゾチエニル基＞

(U1群)

＜(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)シアノ基、(4)C1－6アルキル基、(5)C3－6シクロアルキル基、(6)C1－6アルコキシメチル基、(7)1つの水酸基で置換されたC1－6アルキル基、(8)C1－6アルコキシイミノ基、(9)C1－6アルコキシ基、(10)メチレンジオキシ基、(11)ピリジル基、(12)C6－10アリール基、(13)N－(C1－6アルキル)カルバモイル基、(14)C2－6アルキニル基、(15)C2－6アルケニル基、(16)C1－6アルキルチオ基、(17)1つまたは2つのC1－6アルキル基で置換されていてもよいアミノ基＞

＜2＞ R1、R2及びR3のいずれか一つが、式－$(CH_2)$m－NR11R12[式中、mは、1であり、R11及びR12は、＜1＞記載の定義と同意義を示す。]で表される基である、＜1＞に記載の化合物またはその塩、

＜3＞ R1が、式－$(CH_2)$m－NR11R12[式中、mは、1であり、R11及びR12は、＜1＞記載の定義と同意義を示す。]で表される基であり、R2及びR3が、同一または異なって、式－(O)n－R21[式中、R21及びnは、＜1＞または＜2＞記載の定義と同意義を示す。]で表される基であるか、または、R2及びR3が、結合する炭素原子とともに互いに結合してベンゼン環を形成する、＜2＞に記載の化合物またはその塩、

＜4＞ R1が、式－$(CH_2)$m－NR11R12[式中、mは、1であり、R11及びR12は、

＜1＞記載の定義と同意義を示す。]で表される基であり、R2が、式－(O)n－R21[式中、R21及びnは、＜1＞記載の定義と同意義を示す。]で表される基であり、R3が、水素原子である、＜1＞に記載の化合物またはその塩、

＜5＞ R1が、式－($CH_2$)m－NR11R12[式中、mは、1であり、R11及びR12は、同一または異なって、(1)水素原子、(2)メチル基または(3)エチル基を表す。]で表される基である、＜4＞に記載の化合物またはその塩、

＜6＞ R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、(1)C1－6アルキル基、(2)C2－6アルケニル基または(3)C2－6アルキニル基を表し、R21は、＜1＞に記載のA1群及びA2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよく、該A1群から選ばれる場合には、該置換基は、＜1＞記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。]で表される基である、＜4＞または＜5＞に記載の化合物またはその塩。

＜7＞ R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、C1－6アルキル基を表し、R21は、＜1＞に記載のA1群及びA2群から選ばれる1つないし3つの置換基で置換されていてもよく、該A1群から選ばれる場合には、該置換基は、＜1＞記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。]で表される基である、＜4＞または＜5＞に記載の化合物またはその塩、

＜8＞ R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、式－($CH_2$)t－R23(ここにおいて、tは、1ないし2であり、R23は、(1)C6－10アリール基、(2)ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チアゾリル基及びチエニル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基、(3)C3－7シクロアルキル基または(4)C3－7シクロアルケニル基を表し、R23は、＜1＞記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。)で表される基である。]で表される基である、＜4＞または＜5＞に記載の化合物またはその塩、

＜9＞ R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、式－($CH_2$)t－R23(ここにおいて、tは、1または2であり、R23は、(1)C6－10アリール基、(2)ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チアゾリル基及びチエニル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基または(3)C3－7シクロアルキル基を表し、R23は

、＜1＞記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。)で表される基である。]で表される基である、＜4＞または＜5＞に記載の化合物またはその塩、

＜10＞ R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、式－($CH_2$)t－R23(ここにおいて、tは、1または2であり、R23は、(1)フェニル基、(2)ピリジル基、(3)フリル基、(4)チエニル基、(5)シクロプロピル基または(6)シクロヘキシル基を表し、R23は、＜1＞記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。)で表される基である。]で表される基である、＜4＞または＜5＞に記載の化合物またはその塩。

＜11＞ R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、式－($CH_2$)t－R23(ここにおいて、tは、1または2であり、R23は、(1)フェニル基または(2)シクロプロピル基を表し、R23は、＜1＞記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。)で表される基である。]で表される基である、＜4＞または＜5＞に記載の化合物またはその塩、

＜12＞ R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、0であり、R21は、1つないし3つのシアノ基もしくは／及びハロゲン原子で置換されていてもよい、(1)C6－10アリール基、(2)フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基及びピリダジニル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基、(3)1－ピロリジニル基、ピペリジノ基、ペルヒドロ－2H－アゼピン－1－イル基及びモルホリノ基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルキル基または(4)3, 4, 5, 6－テトラヒドロ－2H－ピラニル基を表す。]で表される基である、＜4＞または＜5＞に記載の化合物またはその塩、

＜13＞ R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、0であり、R21は、1つないし3つのシアノ基もしくは／及びハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表す。]で表される基である、＜4＞または＜5＞に記載の化合物またはその塩、

＜14＞ R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、0であり、R21は、1つないし3つのシアノ基もしくは／及びハロゲン原子で置換されていてもよい、(1)ピリジル基、(2)チエニル基または(3)フリル基を表す。]で表される基である、＜4＞または＜5＞に記載の化合物またはその塩、

＜15＞ R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、0であり、R21は、(1)モルホリノ基または(2)ピペリジノ基を表す。]で表される基である、＜4＞または＜5＞に記載の化合物またはその塩、

＜16＞ R4が、下記T2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されており、該T2群から選ばれる置換基は、下記U2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい、(1)C1－6アルキル基、(2)C2－6アルケニル基または(3)C2－6アルキニル基を表す、＜4＞、＜5＞、＜6＞または＜12＞に記載の化合物またはその塩

(T2群)

＜(1)C3－7シクロアルキル基、(2)1，3－ジオキソラニル基、1，3－ジオキサニル基、1，4－ジオキサニル基、テトラヒドロフリル基、3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－ピラニル基、2－オキソピロリジニル基及び2－オキソピペリジル基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルキル基、(3)C4－7シクロアルケニル基、(4)1，2－ジヒドロ－2－オキソピラジニル基、1，2－ジヒドロ－2－オキソピリジル基、1，2－ジヒドロ－2－オキソピリミジニル基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルケニル基、(5)C6－10アリール基、(6)ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、イミダゾ[1，2－a]ピリジル基、ピラゾロ[1，5－a]ピリジル基、ベンゾ[b]チエニル基及びインドリル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基、(7)4，5，6，7－テトラヒドロベンゾチエニル基＞

(U2群)

＜(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)シアノ基、(4)C1－6アルキル基、(5)C3－6シクロアルキル基、(6)C1－6アルコキシメチル基、(7)1つの水酸基で置換されたC1－6アルキル基、(8)C1－6アルコキシイミノ基、(9)C1－6アルコキシ基、(10)メチレンジオキシ基、(11)N－(C1－6アルキル)カルバモイル基、(12)C2－6アルキニル基、(13)C2－6アルケニル基、(14)C1－6アルキルチオ基、(15)1つまたは2つのC1－6アルキル基で置換されていてもよいアミノ基＞、

＜17＞ R4が、＜16＞記載のT2群から選ばれる同一または異なった1つないし3

つの置換基で置換されており、該T2群から選ばれる置換基は、＜16＞記載のU2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよいC1－6アルキル基を表す、＜4＞、＜5＞、＜6＞または＜12＞に記載の化合物またはその塩、

＜18＞ R4が、式－$(CH_2)$u－R41[式中、uは、1ないし3であり、R41は、＜16＞記載のT2群から選ばれる置換基であり、該T2群から選ばれる置換基は、＜16＞記載のU2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。]で表される基である、＜4＞、＜5＞、＜6＞または＜12＞に記載の化合物またはその塩、

＜19＞ R4が、式－$(CH_2)$u－R41[式中、uは、1であり、R41は、＜16＞記載のT2群から選ばれる置換基であり、該T2群から選ばれる置換基は、＜16＞記載のU2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。]で表される基である、＜4＞、＜5＞、＜6＞または＜12＞に記載の化合物またはその塩、

＜20＞ R4が、式－$(CH_2)$u－R41[式中、uは、1であり、R41は、＜16＞記載のU2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい、(1)シクロペンチル基、(2)1，3－ジオキソラニル基、(3)フェニル基、(4)ピリジル基または(5)チエニル基を表す。]で表される基である、＜4＞、＜5＞、＜6＞または＜12＞に記載の化合物またはその塩、

＜21＞ R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、式－$(CH_2)$t－R23(ここにおいて、tは、1または2であり、R23は、(1)フェニル基または(2)シクロプロピル基を表し、R23は、＜1＞記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。)で表される基である。]で表される基であり、

R4が、式－$(CH_2)$u－R41[式中、uは、1であり、R41は、＜16＞記載のU2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい、(1)シクロペンチル基、(2)1，3－ジオキソラニル基、(3)フェニル基、(4)ピリジル基または(5)チエニル基を表す。]で表される基である、＜4＞または＜5＞に記載の化合

物またはその塩、

＜22＞ R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、0であり、R21は、1つないし3つのシアノ基もしくは／及びハロゲン原子で置換されていてもよい、(1)C6－10アリール基、(2)フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基及びピリダジニル基なる群から選ばれるヘテロアリール基、(3)1－ピロリジニル基、ピペリジノ基、ペルヒドロ－2H－アゼピン－1－イル基及びモルホリノ基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルキル基または(4)3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－ピラニル基を表す。]で表される基であり、

R4が、式－$(CH_2)$u－R41[式中、uは、1であり、R41は、下記U3群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい、(1)シクロペンチル基、(2)1，3－ジオキソラニル基、(3)フェニル基、(4)ピリジル基または(5)チエニル基を表す。]で表される基である、＜4＞または＜5＞に記載の化合物またはその塩、

(U3群)

＜(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)シアノ基、(4)1つの水酸基で置換されたC1－6アルキル基、(5)C1－6アルコキシ基＞

＜23＞ (1)N，N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミン、(2)5－{4－{2－[7－(アゼチジン－1－イルメチル)－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(3)N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(4，5，6，7－テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(4)N，N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イル}メチルアミン、(5)N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(6)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－

イルオキシメチル}ベンゾニトリル、(7)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル、(8)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(9)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(10){1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンチル}メタノール、(11)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロ－1H－インドール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(12)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(13)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(14)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－ベンジルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(15)5－{4－{2－[9－(N, N－ジメチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(16)5－{4－{2－[9－(N－メチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(17)N－メチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン及び(18)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンよりなる群から選ばれる化合物またはその塩、

＜24＞　＜1＞ないし＜23＞のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を有効

成分とする、認知症または認知障害の治療薬。

＜25＞ ＜1＞ないし＜23＞のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする、うつ病もしくはうつ症状を伴う疾患、不安、注意欠陥多動性障害または摂食障害の治療薬。

＜26＞ 認知症または認知障害が、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、頭部外傷もしくはダウン症候群に随伴する認知障害またはアルツハイマー病、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、軽度認知障害もしくは前頭側頭型痴呆である、＜23＞記載の治療薬。

＜27＞ 認知症または認知障害が、アルツハイマー病もしくは脳血管性認知症である、＜24＞記載の治療薬。

＜28＞ ＜1＞ないし＜23＞のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含有する、医薬組成物。

## 発明の効果

[0009] 本発明の化合物(I)またはその塩は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用とセロトニン再取込阻害作用とを併せ持つため、認知症、認知障害、うつ病またはうつ症状を伴う疾患に有用であり、特にアルツハイマー病の治療薬として有用である。

## 発明を実施するための最良の形態

[0010] 本明細書において、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよく、そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明に係る化合物(I)が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明に包含される。またさらに、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係る化合物(I)を生成する化合物(いわゆるプロドラッグ)も本発明に包含される。

[0011] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

[0012] 本明細書において、「C1－6アルキル基」とは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、例えばメチル基、エチル基、1－プロピル基(n－プロピル基)、2－プロピル基(イソプロピル基)、2－メチル－1－プロピル基(イソブチル基)、2－メチル－2－プロピル基(tert－ブチル基)、1－ブチル基(n－ブチル基)、2－ブチル基(sec－ブチル基)、1－ペンチル基、2－ペンチル基、3－ペンチル基、2－メチル－1－ブチル基、3－メチル－1－ブチル基、2－メチル－2－ブチル基、3－メチル－2－ブチル基、2，2－ジメチル－1－プロピル基、1－ヘキシル基、2－ヘキシル基、3－ヘキシル基、2－メチル－1－ペンチル基、3－メチル－1－ペンチル基、4－メチル－1－ペンチル基、2－メチル－2－ペンチル基、3－メチル－2－ペンチル基、4－メチル－2－ペンチル基、2－メチル－3－ペンチル基、3－メチル－3－ペンチル基、2，3－ジメチル－1－ブチル基、3，3－ジメチル－1－ブチル基、2，2－ジメチル－1－ブチル基、2－エチル－1－ブチル基、3，3－ジメチル－2－ブチル基、2，3－ジメチル－2－ブチル基等が挙げられる。

[0013] 本明細書において、「C3－7シクロアルキル基」とは、炭素数が3ないし7個の単環の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

[0014] 本明細書において、「C3－7ヘテロシクロアルキル基」とは、前記定義中の「C3－7シクロアルキル基」の環を構成する原子中に1～3個のヘテロ原子を含有し、環中にカルボニル基を1～2個含んでいてもよい単環式である環式基を意味し、具体例としては、例えばテトラヒドロフリル基、ジオキサニル基、ピペリジル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、2－オキソピロリジニル基等が挙げられる。

[0015] 本明細書において、「C2－6アルケニル基」とは、二重結合を1または2個含んでいる、炭素数2～6個の有する直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、例えばビニル基(エテニル基)、3－メチル－2－ブテニル基、アリル基(2－プロペニル基)、1－プロペニル基、イソプロペニル基(1－メチルビニル基)、1－ブテニル基、2－ブテニル基、3－ブテニル基、1，3－ペンタジエニル基、1，4－ヘキサ

ジエニル基、1－ペンテニル基、1－ヘキセニル基等が挙げられる。

[0016] 本明細書において、「C2－6アルキニル基」とは、三重結合を1または2個有する、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、例えばエチニル基、1－プロピニル基、2－プロピニル基、1－ブチニル基、1，3－ペンタンジイニル基、1，4－ヘキサジイニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。

[0017] 本明細書において、「C4－7シクロアルケニル基」とは、炭素数が4ないし7個で、環中に1または2個の二重結合を含む、単環の脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、例えばシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキサジエニル基等が挙げられる。

[0018] 本明細書において、「C4－7ヘテロシクロアルケニル基」とは、前記定義中の、「C4－7シクロアルケニル基」の環を構成する原子中に1～3個のヘテロ原子を含有し、環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい、単環式である環式基を意味し、具体例としては、例えば1，2－ジヒドロ－2－オキソピリジル基、1，2－ジヒドロ－2－オキソピラジニル基、3，6－ジヒドロ－2H－ピラニル基等が挙げられる。

[0019] 本明細書において、「C6－10アリール基」とは、炭素数が6ないし10個の芳香族の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、例えばフェニル基、ナフチル基（1－ナフチル基、2－ナフチル基）等が挙げられる。

[0020] 本明細書において、「5～10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5～10であり、環を構成する原子中に1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、ピラゾロピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル

基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基等が挙げられる。

[0021] 本明細書において、「C1－6アルコキシ基」とは前記定義の「C1－6アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体例としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、1－プロピルオキシ基、2－プロピルオキシ基、2－メチル－1－プロピルオキシ基、2－メチル－2－プロピルオキシ基、1－ブチルオキシ基、2－ブチルオキシ基、1－ペンチルオキシ基、2－ペンチルオキシ基、3－ペンチルオキシ基、2－メチル－1－ブチルオキシ基、3－メチル－1－ブチルオキシ基、2－メチル－2－ブチルオキシ基、3－メチル－2－ブチルオキシ基、2，2－ジメチル－1－プロピルオキシ基、1－ヘキシルオキシ基、2－ヘキシルオキシ基、3－ヘキシルオキシ基、2－メチル－1－ペンチルオキシ基、3－メチル－1－ペンチルオキシ基、4－メチル－1－ペンチルオキシ基、2－メチル－2－ペンチルオキシ基、3－メチル－2－ペンチルオキシ基、4－メチル－2－ペンチルオキシ基、2－メチル－3－ペンチルオキシ基、3－メチル－3－ペンチルオキシ基、2，3－ジメチル－1－ブチルオキシ基、3，3－ジメチル－1－ブチルオキシ基、2，2－ジメチル－1－ブチルオキシ基、2－エチル－1－ブチルオキシ基、3，3－ジメチル－2－ブチルオキシ基、2，3－ジメチル－2－ブチルオキシ基等が挙げられる。

[0022] 本明細書において、「C1－6アルコキシメチル基」とは前記定義の「C1－6アルコキシ基」が結合したメチル基であることを意味し、具体例としては、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基等が挙げられる。

[0023] 本明細書において、「C1－6アルキルチオ基」とは前記定義の「C1－6アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体例としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1－プロピルチオ基、2－プロピルチオ基、1－ブチルチオ基、1－ペンチルチオ基等が挙げられる。

[0024] 本明細書において、「ヒドロキシC1－6アルキル基」とは水酸基で置換された前記定義の「C1－6アルキル基」であることを意味し、具体例としては、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等が挙げられる。

[0025] 本明細書において、「C1－6アルコキシイミノ基」とは、前記定義の「C1－6アルキル基」が結合したオキシイミノ基であることを意味し、具体例としては、例えば、メトキシイミノ基、エトキシイミノ基等が挙げられる。

[0026] 本明細書において、「N－(C1－6アルキル)カルバモイル基」とは、カルバモイル基の窒素原子上の水素原子が前記定義の「C1－6アルキル基」で置換されたカルバモイル基であることを意味し、具体例としては、例えば、N－メチルカルバモイル基、N－エチルカルバモイル基、N,N－ジメチルカルバモイル基等が挙げられる。

[0027] 本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0028] 本明細書において、「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。

[0029] 本明細書において、「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、または酸性アミノ酸塩などがあげられる。無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p－トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などがあげられる。酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0030] 本明細書において、「認知症」とは、例えばアルツハイマー病、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、軽度認知障害、前頭側頭型痴呆等が挙げられる。アルツハイマー病の患者では中核症状である認知障害が認められる以外に、周辺症状として様々な精神症状や行動障害、例えば自発性低下、うつ症状、不安、焦燥、興奮、攻撃行動、幻覚、妄想、徘徊、せん妄、睡眠障害、不潔行為、尿失禁などの症状を伴うことがあるが、本発明に係る化合物(I)またはその塩を含有する医薬は、これらの周辺症状の治療薬でもある。

[0031] 本明細書において、「認知障害」とは、その原因により種々に分類され、例えばアル

ツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、ピック病、レビー小体型認知症、脳血管障害、脳卒中、HIV感染症、AIDS、てんかん、脳腫瘍、脳障害、多発性硬化症、ダウン症、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、前頭葉側頭葉変性症、統合失調症、胎児期アルコール症候群、コルサコフ症候群、低酸素脳症、冠動脈バイパス移植手術、化学療法、放射線治療、放射線被爆、電気ショック療法、心肺停止後の心肺機能蘇生、糖尿病、閉経、高コレステロール、頭部外傷、脊髄損傷に起因して見られる障害を意味する。また、「認知障害」には軽度認知障害や加齢に関連した認知障害も含まれる。

[0032] 本明細書において、「うつ症状を伴う疾患」には、大うつ病、双極性うつ病、単極性うつ病、再発性うつ病、気分変調性障害、神経症性うつ病、アルツハイマー病、脳血管性認知症、物質誘発性気分障害(アルコール、アンフェタミン、コカイン、幻覚剤、吸入剤、アヘン様物質、フェンサイクリジン、鎮静剤、催眠剤、抗不安薬もしくはその他の物質によって誘発される)、統合失調症、適応障害が含まれ、精神病性、非定型、緊張病性、メランコリー型もしくは出産後の発症などの特徴を伴うことがある。本明細書において、「不安」には、不安症、強迫性障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、全般性不安障害が含まれる。

[0033] 本明細書において、下式(A)で表した炭素－炭素二重結合はcis－trans異性体のどちらか片方または両異性体の混合物であることを示す。また、上式(B)で表した炭素－炭素二重結合はcis－trans異性体の混合物を示す。

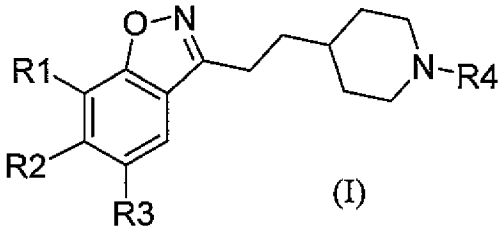
[化2]



(A) (B)

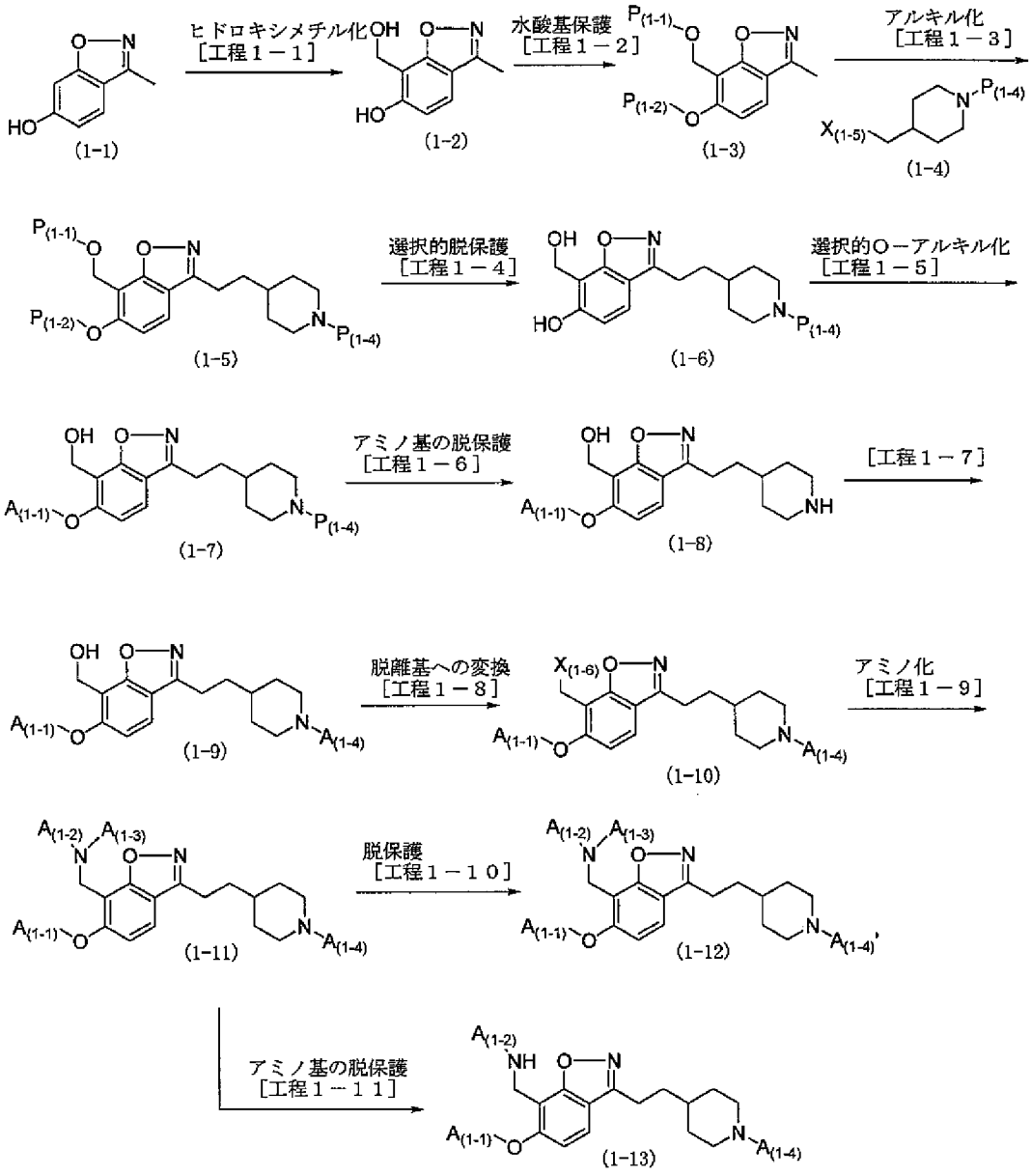
[0034] 本発明に係る化学式(I)で表される化合物は、以下に記載した方法に従って製造することができる。化合物(I)は、製法1ないし製法18を単独で、または製法1ないし製法18の工程を適宜組み合わせて、製造することができる。

[0035] [化3]




[0036] [製法1]

[0037] [化4]




[式中、A(1－1)基はR21基を示す。A(1－4)'基 はR4基を示す。工程[1－10]

を行わない場合には、A(1－4)基はR4基を示す。工程[1－10]を行う場合には、A(1－4)基は脱保護によってR4基に変換される官能基を示す。A(1－2)基はR11基またはR12基を示す。工程[1－11]を行わない場合には、A(1－3)基はR11基またはR12基を示す。工程[1－11]を行う場合には、A(1－3)基は脱保護可能なアミノ基の保護基を示す。P(1－1)基は脱保護可能なアルコール性水酸基保護基を示す。P(1－2)基は脱保護可能なフェノール性水酸基保護基を示す。P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示す。X(1－5)基およびX(1－6)基は脱離基を示す。R11基、R12基、R21基およびR4基は前記の通りである。]

[0038] [製法1]は、化合物(1－1)を出発物質として、[工程1－1]～[工程1－9]、または[工程1－1]～[工程1－10]、または[工程1－1]～[工程1－9]および[工程1－11]の多段階の工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(1－11)、式(1－12)もしくは式(1－13)で表される化合物である。化合物(1－1)は公知であり、市販化合物から公知の方法で合成することができ、合成法としては例えば、KUMBHARE, R. M.; RAVINDRA, M,; Ingle V. N.; Asian J. Chem., 2000, 12(4), 1317.、Bhat A. R.; Guruswamy,; M. N.; Indian J. Pharm. Sci., 1987, 49(1), 5.等の方法を挙げることができる。さらに、化合物(1－1)は実施例中の製造例記載の方法を用いて製造することもできる。

[0039] [工程1－1]

[工程1－1]は、化合物(1－1)からヒドロキシメチル化により化合物(1－2)を得る工程である。本工程における反応は、6－ヒドロキシイソオキサゾール誘導体とホルムアルデヒドから、フェノールのヒドロキシメチル化で通常用いられている条件と同様の条件で行うことができる。フェノール等のヒドロキシメチル化の例として、例えば、DHAWAN, B.; GUTSCHE, C. D.; J. Org. Chem., 1983, 48, P. 1536.、MASSY, D. J. R.; MCKILLOP, A.; Synthesis, 1989.、SAIMOTO, H.; YOSHIDA, K.; MURAKAMI, T.; MORIMOTO, M.; SASHIWA, H.; SHIGEMASA, Y.; J. Org. Chem.

, 1996, 61 (20), 6768. 等の文献記載の方法を挙げることができる。本工程で用いるホルムアルデヒドは、好ましくは、ホルマリン(ホルムアルデヒド水溶液)を用いる。本工程の溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、水と、テトラヒドロフランもしくはN, Nージメチルホルムアミド等の有機溶媒との混合溶媒、または水を用いることができ、好ましくは水を用いる。本工程の反応温度は、通常0℃～100℃であり、より好ましくは室温～100℃である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0. 5～24時間であり、好ましくは0. 5～6時間である。

[0040] [工程1－2]

[工程1－2]は化合物(1－2)の二つの水酸基を同一又は異なった保護基で保護することにより化合物(1－3)を得る工程である。本工程におけるフェノール性水酸基の保護は、一般に用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 246－292. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。また、アルコール性水酸基の保護は、一般に用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 17－245. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができ、さらに、実施例中の製造例記載の方法を用いて製造することもできる。本工程で用いる水酸基の保護基は特に限定されないが、tertーブチルジメチルシリル基、tertーブチルジフェニルシリル基、トリエチルシリル基等を挙げることができ、好ましくはtertーブチルジメチルシリル基、tertーブチルジフェニルシリル基を用いる。例えば保護基がtertーブチルジメチルシリル基の場合には、保護基導入はtertーブチルクロロジメチルシラン等のシリル化試薬とイミダゾール等の塩基との組み合わせで行う。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、保護基がtertーブチルジメチルシリル基の場合にはN, Nージメチルホルムアミド等の有機溶媒を用いることができる。例えば、保護基がtertーブチルジメチルシリル基の場合には本工程の反応

温度は、通常0℃～50℃であり、より好ましくは0℃～室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0041] ［工程1－3］

［工程1－3］は化合物（1－3）と化合物（1－4）を、塩基を用いて縮合させることにより化合物（1－5）を得る工程である。化合物（1－4）については、市販化合物から当業者に公知の方法で製造することができ、さらに、実施例中の製造例記載の方法を用いて製造することもできる。公知の方法として、例えば、VILLALOBOS, A.; BUTLER, T. W.; CHAPIN, D. S.; CHEN, Y. L.; DEMATTOS, S. B.; IVES, J. L.; JONES, S. B.; LISTON, D. R.; NAGEL, A. A.; NASON, D. M.; NIELSEN, J. A.; RAMIREZ, A. D.; SHALABY, I. A.; WHITE, W. F.; J. Med. Chem., 1995, 38 (15), 2802. を挙げることができる。化合物（1－4）の脱離基（X（1－5））としてはメタンスルホナート、p－トルエンスルホナート等のスルホン酸エステル、クロリド、ブロミドおよびヨージド等のハロゲンを挙げることができるが、好ましくはヨージドである。塩基を用いた、化合物（1－3）と化合物（1－4）との縮合反応は、以下の文献に記載された、通常用いられている条件と同様の条件で行うことができる。本工程では、添加剤としてヘキサメチルリン酸トリアミド、N, N, N',N'－テトラメチルエチレンジアミン等を加えることにより、収率向上、反応時間短縮等の好ましい結果を与えることがある。公知の方法として、例えば、OLIVER, J. E.; WATERS, R. M.; LUSBY W. R.; J. Org. Chem., 1989, 54 (20), 4970.、VILLALOBOS, A.; BUTLER, T. W.; CHAPIN, D. S.; CHEN, Y. L.; DEMATTOS, S. B.; IVES, J. L.; JONES, S. B.; LISTON, D. R.; NAGEL, A. A.; NASON, D. M.; NIELSEN, J. A.; RAMIREZ, A. D.; SHALABY, I. A.; WHITE, W. F.; J. Med. Chem., 1995, 38 (15), 2802. 等の文献記載の条件を挙げることができる。

[0042] 本工程で用いる塩基は、例えばリチウム ジイソプロピルアミド、リチウム ジシクロヘ

キシルアミド、リチウム ヘキサメチルジシラジド、ナトリウム ヘキサメチルジシラジド、カリウム ヘキサメチルジシラジド、n－ブチルリチウムもしくはsec－ブチルリチウム等の強塩基を挙げることができるが、好ましくはリチウム ジイソプロピルアミドを用いる。例えば本工程で用いるアミノ基保護基(P(1－4)基)は、tert－ブトキシカルボニル基等のカルバマート基を挙げることができるが、好ましくはtert－ブトキシカルボニル基である。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばジエチル エーテル、1，2－ジメトキシエタンもしくはテトラヒドロフランを挙げることができる。本工程の反応は、窒素またはアルゴン雰囲気下で行うことが好ましい。本工程の反応温度は、通常－100℃～室温であり、好ましくは－78℃～－60℃である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0043] [工程1－4]

[工程1－4]は化合物(1－5)の選択的な脱保護で化合物(1－6)を得る工程である。フェノール性水酸基の脱保護は、一般に用いられる条件(例えば、T． W． GREENE and P． G． M． WUTS, “Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition”, John Wiley & Sons, Inc．(1999), p．246－292．等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができ、また、アルコール性水酸基の脱保護は、一般に用いられる条件(例えば、T． W． GREENE and P． G． M． WUTS, “Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition”, John Wiley & Sons, Inc．(1999), p．17－245．等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができるが、アミノ基保護基(P(1－4)基)が反応しない脱保護条件を選ぶ必要がある。好ましくはアミノ基保護基はtert－ブトキシカルボニル基、二つの水酸基の保護基はtert－ブチルジメチルシリル基等のシリル基を用いる。この組み合わせでの水酸基保護基の選択的脱保護条件としては、ふっ化テトラブチルアンモニウム、ふっ化カリウム、ふっ化ピリジニウム等のふっ化水素酸塩、もしくは酢酸を用いる条件を挙げることができる。アミノ基、水酸基の保護基が上記組み合わせの場合には、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン

、ジエチル エーテル、1，2－ジメトキシエタン等を挙げることができる。アミノ基、水酸基の保護基が上記組み合わせの場合には、本工程の反応温度は、通常0℃～50℃であり、好ましくは0℃～室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．25～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0044] ［工程1－5］

［工程1－5］は化合物（1－6）のフェノール性水酸基のアルキル化により化合物（1－7）を得る工程である。アルコール性水酸基の共存下で、フェノール性水酸基のアルキル化は弱塩基を用い、通常用いられている条件と同様の条件（例えばSHEN， X．； VAN HEININGEN， A．； Can． J． Chem．， 1992， 70 (6)， 1754－1761．、MASCI， B．； SACCHEO， S．； Tetrahedron， 1993， 49 (46)， 10739－10748．、ANELLI， P．－L．； ASAKAWA， M．； ASHTON， P． R．； BROWN， G． R．； HAYES， W．； KOCIAN， O．； RODRIGUEZ PASTOR， S．； STODDART， J． F．； TOLLEY， M． S．； WHITE， A． J． P．； WILLIAMS， D． J．； J． Chem． Soc．， Chem． Commun．， 1995， (24)， 2541－2545． BRINGMANN， G．； SAEB， W．； RUEBENACKER， M．； Tetrahedron， 1999， 55 (2)， 423－432．等の文献記載の条件）で行うことができる。

[0045] 本工程で用いる塩基は、アルコール性水酸基が反応しないものであれば特に限定されないが、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムもしくは炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩を用いる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばアセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン等を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常0℃～120℃であり、好ましくは0℃～80℃である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～48時間であり、好ましくは0．5～24時間である。

[0046] ［工程1－6］

［工程1－6］は化合物（1－7）のアミノ基の脱保護で化合物（1－8）を得る工程である。アミノ基の脱保護は、一般に用いられる条件（例えば、T． W． GREENE an

d P. G. M. WUTS, “Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition”, John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 494－653. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。例えば、P(1－4)基がtertーブトキシカルボニル基の場合には、塩化水素(気体もしくはその溶液)等のハロゲン化水素、トリフルオロ酢酸等のハロゲノ酢酸、またはメタンスルホン酸、pートルエンスルホン酸等のスルホン酸を用いて脱保護し、化合物(1－8)を得ることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば本工程で脱保護する保護基がtertーブトキシカルボニル基の場合には、メタノール、エタノール、酢酸エチル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等、およびこれらの溶媒の混合物を挙げることができる。例えば本工程で脱保護する保護基がtertーブトキシカルボニル基の場合には、本工程の反応温度は、通常0℃～40℃であり、好ましくは0℃～室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0047] [工程1－7]

[工程1－7]は化合物(1－8)の二級アミノ基を三級アミノ基に変換して化合物(1－9)を得る工程である。本工程はアルキル化もしくは還元的アミノ化等の反応を用いる。

[0048] 本工程がアルキル化の場合には、化合物(1－8)と脱離基を有する化合物との塩基の存在下での反応を用いる。脱離基を有する化合物は市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。さらに、本工程の反応は実施例記載の方法で行うこともできる。本工程は、以下の文献に記載された、通常用いられている条件と同様の条件で行うことができる。公知の方法として、例えば、ISHIHARA, Y.; KIYOTA, Y.; GOTO, G.; Chem. Pharm. Bull., 1990, 38 (11), 3024.、DUTTA, A. K.; MELTZER, P. C.; MADRAS, B. K.; Med. Chem. Res., 1993, 3 (4), 209. を挙げることができる。本工程がアルキル化の場合には、本工程で用いる塩基は特に限定されないが、例えばトリエチルアミン、N, Nージイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等を挙げることがで

きる。本工程で用いる脱離基を有する化合物としては、クロリド、ブロミド、ヨージド等のハロゲン化物、メタンスルホナートもしくはp－トルエンスルホナート等のスルホン酸エステルを挙げることができる。本工程で用いる脱離基を有する化合物は市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中に記載された方法を用いて製造することもできる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、1－ブタノール、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリドン等を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常－10℃～溶媒還流温度であり、好ましくは0℃～120℃である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0049] 本工程が還元的アミノ化の場合は、化合物（1－8）と、アルデヒドもしくはケトンとを用い、通常用いられている条件と同様の条件で行うことができる。アルデヒドまたはケトンは市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。本工程の還元反応は、特に限定されないが、例えばボラン錯体（ボラン－テトラヒドロフラン錯体等）、または水素化ほう素錯体化合物等の還元剤による還元的アミノ化反応を挙げることができる。好ましくは水素化ほう素錯体化合物を用いた還元的アミノ化反応を用いる。水素化ほう素錯体化合物を用いた還元的アミノ化反応の例として、例えば、BAXTER, E. W.; REITZ, A. B.; Organic Reactions, 59, 1 (2002).、EMERSON, W. S.; Organic Reactions, 4, 174 (1948).、LANE, C. F.; Synthesis, 1975, 135.、CTOWELL, J. C.; PEDEGIMAS, S. J.; Synthesis, 1974, 127.、ABDEL－MAGID, A. F.; CARSON, K. G.; HARRIS, B. D.; MARYANOFF, C. A.; SHAH, R. D.; J. Org. Chem., 1996, 61, 1996, 384.等の文献記載の方法を挙げることができる。水素化ほう素錯体化合物として、例えば、水素化ほう素ナトリウム、シアン化水素化ほう素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム等を用いることができる。還元剤として水素化ほう素錯体化合物を用いる場合、溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するも

のであれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N、N－ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン等を用いることができる。本工程の反応温度は、通常0℃～室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0050] ［工程1－8］

［工程1－8］は化合物（1－9）のアルコール性水酸基を脱離基に変換して化合物（1－10）を得る工程である。化合物（1－10）の脱離基（X（1－6）基）はメタンスルホナート、pートルエンスルホナート等のスルホン酸エステル、クロリド、ブロミドおよびヨージド等のハロゲンを挙げることができる。本工程は以下の文献に記載された、通常用いられている条件と同様の条件で行うことができる。公知の方法として、例えば、ALT AMURA, M.; PERROTTA, E.; J. Org. Chem., 1993, 58 (1), 272.、GMEINER, P.; SOMMER, J.; Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 1990, 323 (12), 991. 等を挙げることができる。例えば、本工程で用いる脱離基がメタンスルホナートの場合には、本工程は、塩基共存下で、化合物（1－9）とメタンスルホニル クロリド等との反応で行う。例えば、本工程で用いる脱離基がメタンスルホナートの場合には、本工程で用いる塩基は特に限定されないが、例えば水素化ナトリウム、トリエチルアミンもしくはN，N－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を挙げることができ、好ましくはトリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンを用いる。例えば、本工程で用いる脱離基がメタンスルホナートの場合には、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、塩化メチレン、N，N－ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。例えば、本工程で用いる脱離基がメタンスルホナートの場合には、本工程の反応温度は、通常－10℃～50℃であり、好ましくは0℃～室温である。例えば、本工程で用いる脱離基がメタンスルホナートの場合には、本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～12時間であり、好ましくは0．5～6時間である。

[0051] ［工程1－9］

［工程1－9］は化合物（1－10）の脱離基を一級もしくは二級アミンと反応させて化合

物(1－11)を得る工程である。本工程で用いる一級もしくは二級アミンは市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。本工程は、化合物(1－10)の二倍以上の当量の一級もしくは二級アミンを用いる。または、本工程で用いる一級もしくは二級アミンの当量を1当量の小過剰量とし、本工程で用いるアミン以外の塩基を用いて反応してもよい。本工程は以下の文献に記載された、通常用いられている条件と同様の条件で行うことができる。公知の方法として、例えば、MELLONI, P.; DELLA TORRE, A.; MERONI, M.; AMBROSINI, A.; ROSSI, A. C.; J. Med. Chem., 1979, 22, 183.、Anderson, W. K.; Veysoglu, T.; Synthesis, 1974, 665.、JAROCH, S.; REHWINKEL, H.; HOELSCHER, P.; SUELZLE, D.; BURTON, G.; HILLMANN, M.; MCDONALD, F. M.; MIKLAUTZ, H.; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14 (3), 743. を挙げることができる。

[0052] 一級もしくは二級アミン以外に本工程で用いることができる塩基は特に限定されないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミンもしくはN, N－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を挙げることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N－ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常0℃～120℃であり、好ましくは室温～120℃である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。また、本工程の反応では、例えば臭化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウム、またはよう化テトラブチルアンモニウム等のアンモニウム塩を加えて反応を行うことができ、反応時間短縮、収率向上等の良好な結果を得られることがある。また、密閉耐圧容器の使用が反応時間短縮、収率向上等の良好な結果を与えることがある。

[0053] [工程1－10]

[工程1－10]は所望により行う工程であり、化合物(1－11)のA(1－4)基を脱保護してA(1－4)'基に変換し、化合物(1－12)を得る工程である。本工程は、一般に

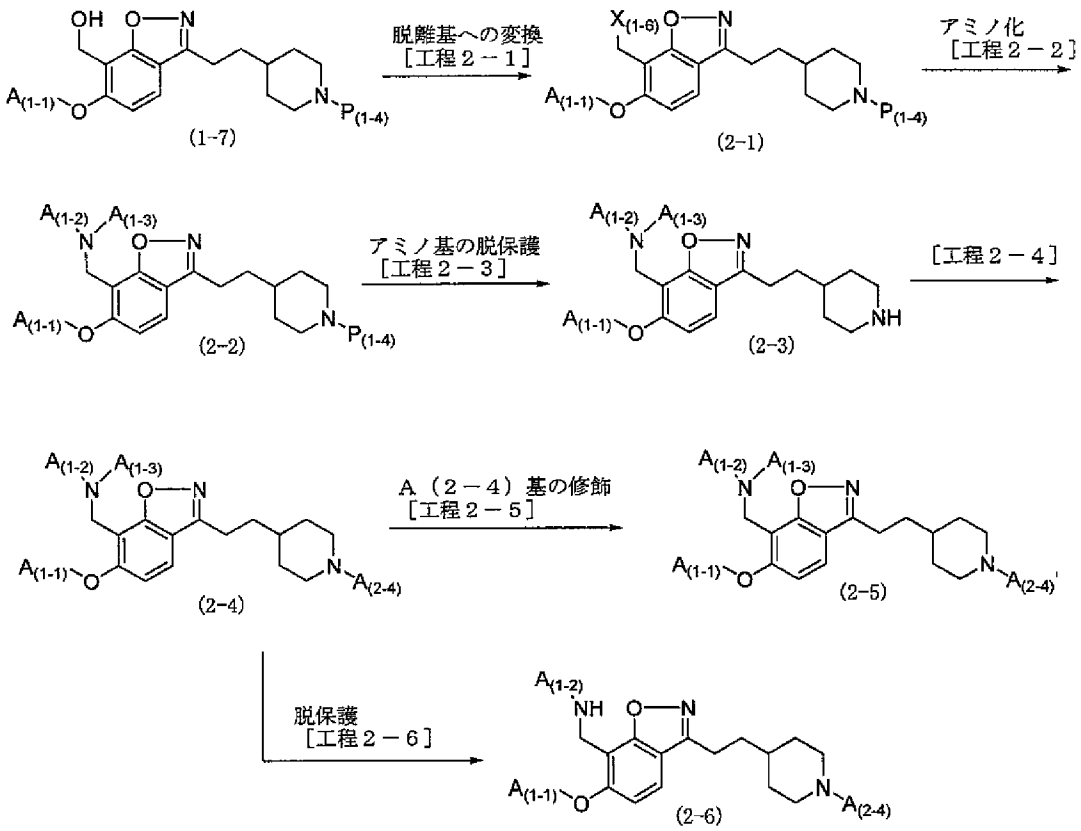
用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999). 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。

[0054] [工程1－11]

[工程1－11]は化合物(1－11)のA(1－3)基がアミノ基保護基の場合、所望により行う工程であり、化合物(1－11)を脱保護して化合物(1－13)を得る工程である。本工程で用いるアミノ基の保護基は特に限定されないが、例えば2, 4－ジメトキシベンジル基を挙げることができる。本工程は、一般的に用いられる条件(例えば、保護基が2, 4－ジメトキシベンジル基の場合には、NUSSBAUMER, P.; BAUMANN, K.; DECHAT, T.; HARASEK, M.; Tetrahedron Lett., 1991, 47 (26), 4591. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。本工程で脱保護する保護基が2, 4－ジメトキシベンジル基の場合には、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば塩化メチレン等を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常0℃～室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0.5～24時間であり、好ましくは0.5～12時間である。

[0055] [製法2]

[0056] [化5]




[式中、A(1－1)基はR21基を示す。A(1－2)基はR11基またはR12基を示す。工程[2－6]を行わない場合には、A(1－3)基は、R11基またはR12基を示す。工程[2－6]を行う場合には、A(1－3)基は脱保護可能なアミノ基の保護基を示す。P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示す。X(1－6)基は脱離基を示す。工程[2－5]を行わない場合には、A(2－4)基はR4基を示す。工程[2－5]を行う場合には、A(2－4)基は化学修飾によってR4基に変換される官能基を示す。A(2－4)'基は、R4基を示す。R11基、R12基、R21基およびR4基は前記の通りである。]

[0057] [製法2]は、[製法1]で得られる化合物(1－7)を出発物質として、[工程2－1]～[工程2－4]、または[工程2－1]～[工程2－5]、または[工程2－1]～[工程2－4]および[工程2－6]の多段階の工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(2－4)、式(2－5)もしくは式(2－6)で示される化合物である。

[0058] [工程2－1]

[工程2－1]は、化合物(1－7)を用い、前記[工程1－8]記載の方法により、化合物

(2－1)を製造する工程である。

[0059] [工程2－2]

[工程2－2]は、化合物(2－1)を用い、前記[工程1－9]記載の方法により、化合物(2－2)を製造する工程である。

[0060] [工程2－3]

[工程2－3]は、化合物(2－2)を用い、前記[工程1－6]記載の方法により、化合物(2－3)を製造する工程である。

[0061] [工程2－4]

[工程2－4]は、化合物(2－3)の二級アミノ基を三級アミノ基に変換して化合物(2－4)を得る工程である。本工程はN－アルキル化、還元的アミノ化、遷移金属錯体等を触媒とするカップリング、または芳香族求核置換(SNAr反応)等の反応を用いる。

[0062] 本工程がアルキル化または還元的アミノ化の場合は、[工程1－7]記載の方法により行うことができる。

[0063] 本工程が遷移金属錯体等を触媒とするカップリングの場合は、化合物(2－3)および、ハロゲン化アリール誘導体、ハロゲン化ヘテロアリール誘導体、アリールオキシ トリフルオロメタンスルホナート誘導体もしくはヘテロアリールオキシ トリフルオロメタンスルホナート誘導体を用い、通常用いられている条件と同様の条件(例えば、J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts", John Wiley & Sons (1995). 、KWONG, F. Y.; KLAPARS, A.; BUCHWALD, S. L.; Org. Lett., 2002, 4 (4), 581. 等の文献記載の条件)で反応を行うことができる。本工程で用いるハロゲン化アリール誘導体、ハロゲン化ヘテロアリール誘導体、アリールオキシ トリフルオロメタンスルホナート誘導体、もしくはヘテロアリールオキシトリフルオロメタンスルホナート誘導体は市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。本工程で用いる遷移金属錯体としては、例えばジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、銅－ジオール リガンド錯体等を挙げることができる。さらに本反応は良好な結果(反応温

度の低減、反応時間短縮または収率向上等)を得るため、リン配位子(好ましくはトリフェニルホスフィン、トリーoートリルホスフィン、トリーtertーブチルホスフィン、2，2'ービス(ジフェニルホスフィノ)ー1，1'ービナフチル、1，1'ービス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等)を添加してもよい。本工程の反応は、遷移金属錯体としてパラジウム錯体を用いる場合には、窒素またはアルゴン雰囲気下で行うことが好ましい。本工程で用いる溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば遷移金属錯体としてパラジウム錯体を用いる場合には、N、Nージメチルホルムアミド、Nーメチルー2ーピロリドン、1，4-ジオキサン、トルエン、キシレン等を用いることができ、また、銅ージオール錯体を用いる場合には、2-プロパノール等を用いることができる。本工程の反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～72時間であり、好ましくは0．5～24時間である。

[0064] 本工程が芳香族求核置換(SNAr反応)の場合は、化合物(2－3)とハロゲン化アリール誘導体、ハロゲン化ヘテロアリール誘導体、アリールオキシ トリフルオロメタンスルホナート誘導体もしくはヘテロアリールオキシ トリフルオロメタンスルホナート誘導体とを用い、塩基共存下、通常用いられている条件と同様の条件で行うことができる。本工程で用いるハロゲン化アリール誘導体、ハロゲン化ヘテロアリール誘導体、アリールオキシ トリフルオロメタンスルホナート誘導体、もしくはヘテロアリールオキシトリフルオロメタンスルホナート誘導体は市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。本工程で用いる芳香族求核置換(SNAr反応)は、一般に用いられる条件(例えば、MITCHELL， L． H．； BARVIAN， N． C．； Tetrahedron Lett．， 2004， 45 (29)， 5669．、MARSH， G．； STENUTZ， R．； BERGMAN， A．； Eur． J． Org． Chem．， 2003， (14)， 2566．等の文献記載の方法)と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、N、Nージメチルホルムアミド、Nーメチルー2ーピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等を用いることができる。本工程で用いる塩基は特に限定されないが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、ふっ化

テトラブチルアンモニウム等を挙げることができ、好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ふっ化テトラブチルアンモニウムを用いる。本工程の反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0065] ［工程2－5］

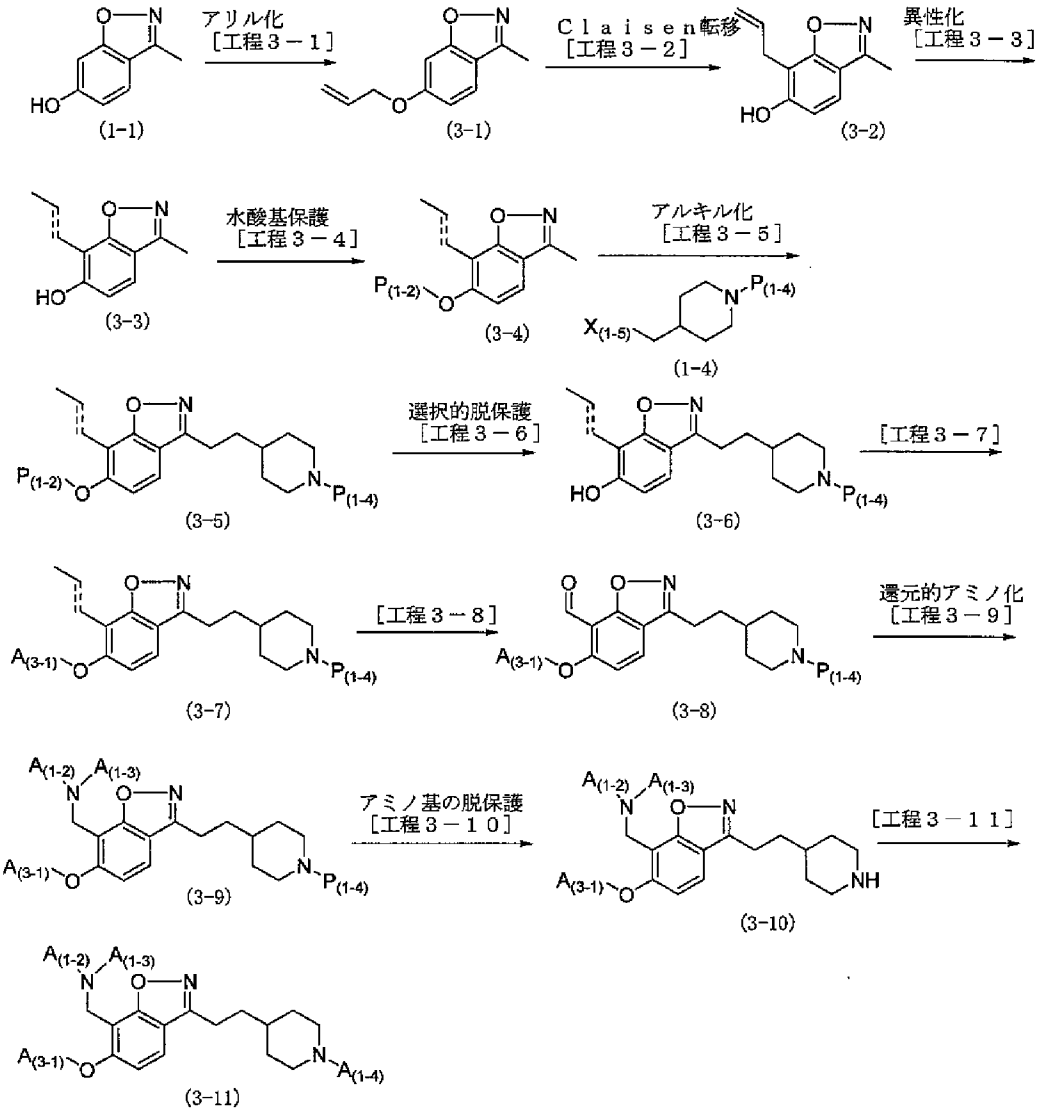
［工程2－5］は所望により行う工程であり、化合物（2－4）を、当業者公知の反応により、A（2－4）基の化学的な修飾でA（2－4）’基に変換して化合物（2－5）を得る工程である。本工程で用いる当業者公知の反応としては、（1）アルデヒドまたはケトンの、ヒドロキシルアミン塩と塩基を用いたオキシム化、（2）オキシムを1，1’－カルボニルジイミダゾールを用いた脱水によるニトリルに変換する反応、ならびに（3）T．W．GREENE and P．G．M．WUTS，“Protective Groups in Organic Chemistry，Third Edition”，John Wiley & Sons，Inc．（1999）等の文献に記載の各種官能基の保護および脱保護が挙げられるが、これらの反応に限定されるものではない。

[0066] ［工程2－6］

［工程2－6］は所望により行う工程であり、化合物（2－4）のA（1－3）基がアミノ基の保護基の場合、前記［工程1－11］記載の方法により、化合物（2－6）を製造する工程である。

[0067] ［製法3］

[0068] ［化6］




[式中、A(3－1)基はR21基を示す。A(1—2)基、A(1－3)基はR11基またはR12基を示す。P(1－2)基は脱保護可能なフェノール性水酸基保護基を示し、P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示し、X(1－5)基は脱離基を示し、A(1－4)基はR4基を示す。R11基、R12基、R21基およびR4基は前記の通りである。]

[0069] [製法3]は、化合物(1－1)を出発物質として、[工程3－1]～[工程3－10]の多段階の工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(3－10)で表される化合物である。

[0070] [工程3－1]

[工程3－1]は、化合物(1－1)のフェノール性水酸基をアリル化して化合物(3－1)を得る工程である。本工程は、塩基の共存下で、アリル ブロミド等の脱離基を有するアリル誘導体と化合物(1－1)との反応で行う。本工程の反応条件は、以下の文献に記載された、通常用いられている条件と同様の条件で行うことができる。例えば、SATO, H.; DAN, T.; ONUMA, E.; TANAKA, H.; KOGA, H.; Chem. Pharm. Bull., 1990, 38 (5), 1266. を挙げることができる。本工程で用いるアリル誘導体は市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。

[0071] 本工程で用いる塩基は特に限定されないが、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等を挙げることができるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを用いる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばアセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N－ジメチルホルムアミドを挙げることができる。本工程の反応温度は、通常0℃～溶媒の還流温度であり、好ましくは室温～溶媒の還流温度である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0072] [工程3－2]

[工程3－2]は、化合物(3－1)を出発物質とし、Claisen転移により、化合物(3－2)を得る工程である。本工程は通常用いられている条件と同様の条件で行うことができるが、例えば、NICHOLS, D. E.; SNYDER, S. E.; OBERLENDER, R.; JOHNSON, M, P.; HUANG, X.; J. Med. Chem., 1991, 34 (1), 276.、SATO, H.: DAN, T.; ONUMA, E.; TANAKA, H.; AOKI, B.; KOGA, H.; Chem. Pharm. Bull., 1991, 39 (7), 1760. 等の文献記載の方法を挙げることができる。

[0073] 具体的には、化合物(3－1)の溶液を加熱することにより化合物(3－2)を得ることができる。本工程における反応は、無溶媒または、例えば、N, N－ジメチルアニリン、N, N－ジエチルアニリン、N－メチル－2－ピロリドン、ジクロロベンゼン等の有機溶媒中で行うことができる。本工程の反応温度は、通常、100℃～溶媒の還流温度で

あり、好ましくは160～210℃である。本工程の反応は、窒素またはアルゴン雰囲気下で行うことが好ましい。また、本工程の反応をマイクロ波反応装置で行うことにより、反応時間の短縮、収率の向上等の良好な結果を得ることがある。

[0074] [工程3－3]

[工程3－3]は、化合物(3－2)を出発物質とし、二重結合の異性化により、化合物(3－3)を得る工程である。本工程は、通常用いられている条件(例えばNICHOLS, D. E.; SNYDER, S. E.; OBERLENDER, R.; JOHNSON, M. P.; HUANG, X.; J. Med. Chem., 1991, 34 (1), 276.、THACH, L. N.; HANH, D. －L.; HIEP, N. B.; RADHAKRISHNA, A. S.; SINGH, B. B.; LOUPY, A.; Synth. Commun., .1993, 23 (10), 1379. 等に記載の条件)と同様の条件で反応を行うことができる。本工程で用いる塩基は特に限定されないが、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert－ブトキシド、等を挙げることができる。本工程は無溶媒または、ジメチルスルホキシド、エタノール、N, N－ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、もしくはこれらの有機溶媒と水との混合物中で行うことができる。用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。本工程の反応温度は、通常室温～150℃であり、好ましくは室温～120℃である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0.5～30時間であり、好ましくは0.5～15時間である。

[0075] [工程3－4]

[工程3－4]は、化合物(3－3)のフェノール性水酸基を保護することにより化合物(3－4)を得る工程である。本工程における反応は、一般に用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, “Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition”, John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 246－292. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる水酸基の保護基は特に限定されないが、例えばtert－ブチルジメチルシリル基、tert－ブチルジフェニルシリル基、トリエチルシリル基等を挙げることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するも

のであれば特に限定されないが、例えば、本工程で保護に用いる保護基がtert－ブチルジメチルシリル基の場合には、N，N－ジメチルホルムアミド等の有機溶媒を用いることができる。例えば、本工程で保護に用いる保護基がtert－ブチルジメチルシリル基の場合には、本工程の反応温度は、通常0℃～100℃であり、より好ましくは0℃～室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0076] ［工程3－5］

［工程3－5］は化合物（3－4）と化合物（1－4）を、塩基を用いて縮合させ、［工程1－3］記載の方法により化合物（3－5）を得る工程である。

[0077] ［工程3－6］

［工程3－6］は、化合物（3－5）を出発物質とし、フェノール性水酸基の選択的脱保護により、化合物（3－6）を製造する工程である。フェノール性水酸基の脱保護は、前記［工程1－4］記載の方法により行うことができる。

[0078] ［工程3－7］

［工程3－7］は、化合物（3－6）を出発物質とし、アルキル化、または芳香族求核置換（SNAr反応）により、化合物（3－7）を製造する工程である。

[0079] 本工程がアルキル化の場合は、化合物（3－6）と脱離基を有する化合物との反応であり、一般に用いられる条件（例えば、SEHGAL，R．K．；Liebigs．Ann．Chem．，1990，（12），1269．、STEALEY，M．A．；SHONE，R．L．；MIYANO，M．；Synth．Commun．，1990，20（12），1869．等の文献に記載の条件）と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる脱離基を有する化合物は市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。さらに実施例中に記載された方法を用いて製造することもできる。本工程で用いる脱離基を有する化合物としては、クロリド、ブロミド、ヨージド等のハロゲン化物、メタンスルホナートもしくはp－トルエンスルホナート等のスルホン酸エステルをあげることができる。本工程で用いる塩基は特に限定されないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等を挙げることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定され

ないが、例えばテトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリドン等を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常－10℃～溶媒還流温度であり、好ましくは0℃～溶媒還流温度である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0080] 本工程が芳香族求核置換の場合には、化合物(3－7)とハロゲン化アリール誘導体、ハロゲン化ヘテロアリール誘導体、アリールオキシ トリフルオロメタンスルホナート誘導体もしくはヘテロアリールオキシ トリフルオロメタンスルホナート誘導体とを用い、塩基共存下、通常用いられている条件と同様の条件で行うことができる。本工程で用いるハロゲン化アリール誘導体、ハロゲン化ヘテロアリール誘導体、アリールオキシ トリフルオロメタンスルホナート誘導体、もしくはヘテロアリールオキシトリフルオロメタンスルホナート誘導体は市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中に記載された方法を用いて製造することもできる。本工程で用いる芳香族求核置換(SNAr反応)は、一般に用いられる条件(例えば、SAWYER, J. S.; SCHMITTLING, E. A.; PALKOWITZ, J. A.; SMITH, W. J. I.; J. Org. Chem., 1998, 63 (18), 6338. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる溶媒は、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、ジメチルスルホキシド等を用いることができる。本工程で用いる塩基は特に限定されないが、ふっ化カリウム－アルミナと18－クラウン－6の組み合わせ等を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常室温～150℃である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0081] [工程3－8]

[工程3－8]は、化合物(3－7)を出発物質とし、二重結合を酸化開裂することにより、化合物(3－8)を得る工程である。オレフィンからアルデヒドを得る酸化開裂反応に一般的に用いられている反応条件と同様の条件で反応を行うことができる。本工程の反応に用いられる酸化開裂反応は、特に限定されないが、例えば、オゾン酸化、四

酸化オスミウム(酸化剤を併用してもよい)、オスミウム(VI)酸カリウム(酸化剤を併用してもよい)等を用いた酸化開裂反応を挙げることができ、好ましくは四酸化オスミウム(酸化剤を併用してもよい)もしくはオスミウム(VI)酸カリウム(酸化剤を併用してもよい)を用いる。

[0082] また、四酸化オスミウム(酸化剤を併用してもよい)、オスミウム(VI)酸カリウム(酸化剤を併用してもよい)、AD－mix－α、もしくはAD－mix－β等を用いた酸化開裂反応の例として、例えば、LAI, G.; ANDERSON, W. K.; Tetrahedron Lett., 1993, 34 (43), 6849. 等の方法を挙げることができる。オレフィンの四酸化オスミウム等を用いた酸化開裂反応においては、一般的に用いられている反応条件と同様の条件(例えば、前記の文献の条件)で反応を行うことができる。併用する酸化剤としては、特に限定されないが、例えば、過よう素酸ナトリウム等を挙げることができる。

[0083] 本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、水と、例えばジエチル エーテル、テトラヒドロフラン、1,4－ジオキサン、アセトン等の有機溶媒との混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常、氷冷～室温である。なお、四酸化オスミウムを用いる酸化開裂反応は、四酸化オスミウム(酸化剤を併用してもよい)でオレフィンを1,2－ジオールとして単離したのち、例えば、四酢酸鉛や過よう素酸ナトリウム等の酸化剤によってアルデヒドを得る2段階の反応で行うことも可能である。この2段階で行う反応は、一般的に用いられている反応条件と同様の条件(例えば、MASQUELIN, T.; HENGARTNER, U.; STREITH, J; Synthesis, 1995, 780.、BANFIELD, S. C.; ENGLAND, D. B.; KERR, M. A.; Org. Lett., 2001, 3 (21), 3325. 等の記載の条件)で反応を行うことができる。オレフィンから1,2－ジオールへの酸化に併用する酸化剤としては、例えば、N－メチルモルホリン N－オキシド、ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム等を挙げることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、水と、例えばアセトニトリル、アセトン、tert－ブタノール、テトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常、氷冷～室温である。反

応時間は、特に限定されないが、通常、0．2～48時間であり、好ましくは0．2～24時間である。

[0084] さらに、1，2－ジオールをアルデヒドとする際に併用する酸化剤としては、例えば、四酢酸鉛、過よう素酸ナトリウム等を挙げることができる。使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、ジエチル　エーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、アセトン等の有機溶媒、またはこれら有機溶媒と水との混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常、氷冷～室温である。反応時間は、特に限定されないが、通常、5分～48時間であり、好ましくは5分～24時間である。

[0085] ［工程3－9］

［工程3－9］は、化合物（3－8）と、一級もしくは二級アミンとの還元的アミノ化により、化合物（3－9）を得る工程である。本工程は工程［1－7］の還元的アミノ化について記載した方法により行うことができる。

[0086] ［工程3－10］

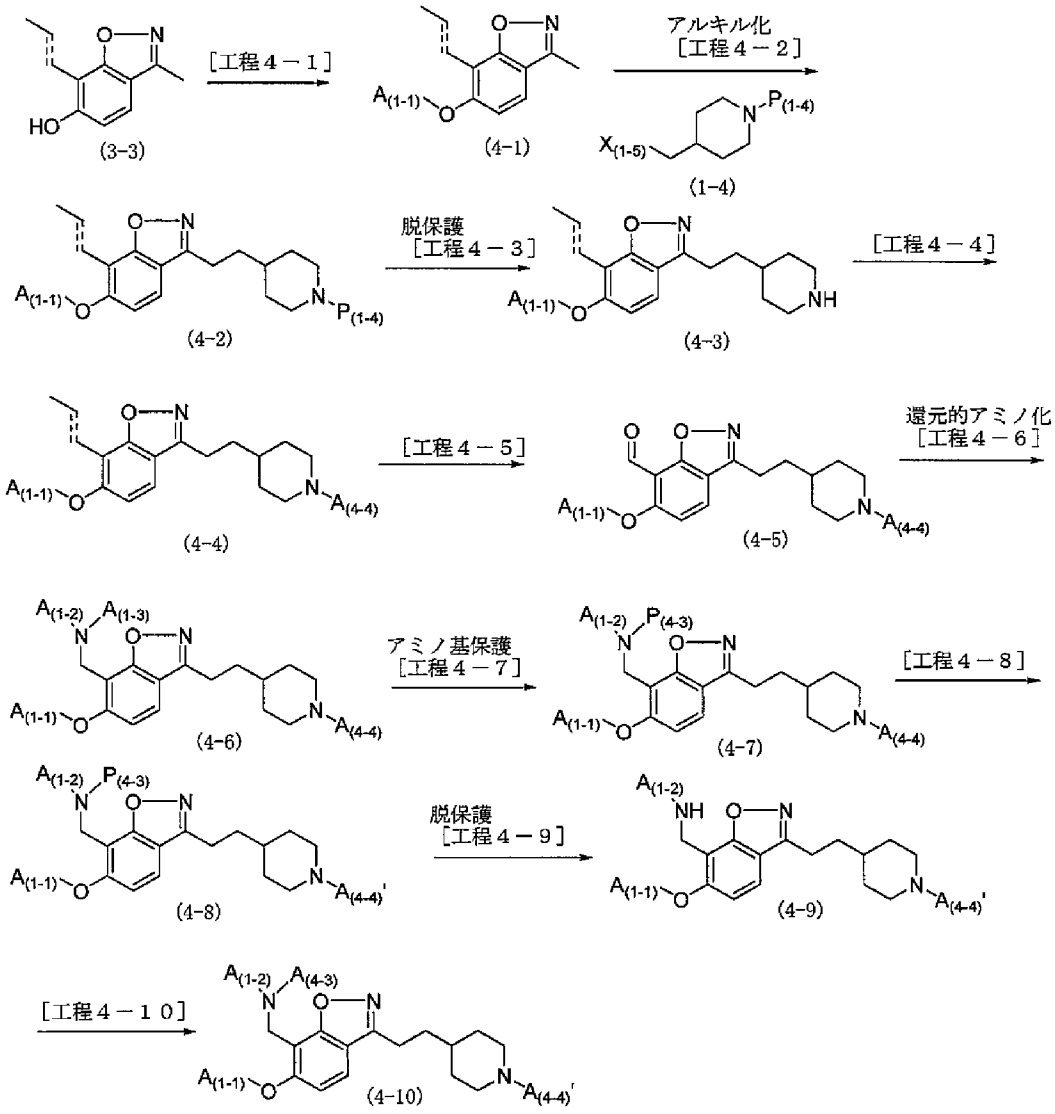
［工程3－10］は、化合物（3－9）を用い、前記［工程1－6］記載の方法により、化合物（3－10）を製造する工程である。

[0087] ［工程3－11］

［工程3－11］は、化合物（3－10）の二級アミノ基を三級アミノ基に変換して化合物（3－11）を得る工程である。本工程はアルキル化、還元的アミノ化等の反応を用いる。本工程のアルキル化および還元的アミノ化は、前記［工程1－7］記載の方法で行うことができる。

[0088] ［製法4］

[0089] ［化7］




[式中、A(1－1)基はR21基を示す。A(1—2)基、A(4－3)基はR11基またはR12基を示す。[工程4－7]～[工程4－10]を行わない場合には、A(1－3)基はR11基またはR12基を示す。[工程4－7]～[工程4－10]を行う場合には、A(1－3)基は水素原子を示す。P(1－4)基およびP(4－3)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示す。X(1－5)基は脱離基を示す。A(4－4)'基はR4基を示す。[工程4－7]～[工程4－10]を行わない場合には、A(4－4)基はR4基を示す。[工程4－7]～[工程4－10]を行う場合には、A(4－4)基はR4基を示し、かつ、該R4基は[工程4－8]で除去されるハロゲン原子を有する。R11基、R12基、R21基およびR4基は前記の通りである。]

[0090] [製法4]は、[製法3]で得られる化合物(3－3)を出発物質として、[工程4－1]～[工程4－8]または[工程4－1]～[工程4－11]の多段階の工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(4－8)もしくは式(4－11)で表される化合物である。

[0091] [工程4－1]

[工程4－1]は、化合物(3－3)を用い、前記[工程1－5]記載の方法により、化合物(4－1)を製造する工程である。

[0092] [工程4－2]

[工程4－2]は化合物(4－1)と化合物(1－4)を、塩基を用いて縮合させ、[工程1－3]記載の方法により化合物(4－2)を得る工程である。

[0093] [工程4－3]

[工程4－3]は、化合物(4－2)を用い、前記[工程1－6]記載の方法により、化合物(4－3)を製造する工程である。

[0094] [工程4－4]

[工程4－4]は、化合物(4－3)を用い、遷移金属錯体等を触媒とするカップリング、または芳香族求核置換(SNAr反応)等の反応により化合物(4－4)を製造する方法である。本工程で導入されるA(2－4)基は置換してもよいアリール基もしくは置換してもよいヘテロアリール基である。本工程が遷移金属錯体等を触媒とするカップリング、または芳香族求核置換(SNAr反応)を用いる場合には、前記[工程2－4]に記載の方法により行うことができる。

[0095] [工程4－5]

[工程4－5]は、化合物(4－4)を用い、前記[工程3－8]記載の方法により、化合物(4－5)を製造する工程である。

[0096] [工程4－6]

[工程4－6]は、化合物(4－5)と、一級もしくは二級アミンとの還元的アミノ化により、化合物(4－6)を得る工程である。本工程は工程[1－7]の還元的アミノ化について記載した方法により行うことができる。

[0097] [工程4－7]～[工程4－10]は、化合物(4－6)のA(4－4)基がハロゲン原子で置

換されたヘテロアリール基またはハロゲン原子で置換されたアリール基であり、かつA(1－3)基が水素原子の場合に所望により行う工程である。

[0098] [工程4－7]

[工程4－7]は、所望により行う工程であり、化合物(4－6)のA(1－3)基が水素原子の場合、化合物(4－6)の二級アミノ基を保護し、化合物(4－7)を製造する工程である。本工程は、一般に用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 494－653. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。本工程で用いるアミノ基の保護基は特に限定されないが、例えばtert－ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基等を挙げることができる。例えば、本工程で用いる保護基がtert－ブトキシカルボニル基の場合には、保護基導入のための試薬としては、ジ－tert－ブチル ジカーボネートと塩基の組み合わせ等を用いることができる。保護基がtert－ブトキシカルボニル基の場合には本工程で用いる塩基は特に限定されないが、例えばトリエチルアミン、N, N－ジイソプロピルエチルアミン等を挙げることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、1, 4－ジオキサン、アセトニトリル、N, N－ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリドン等を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常－10℃～室温であり、好ましくは0℃～室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0. 5～24時間であり、好ましくは0. 5～12時間である。

[0099] [工程4－8]

[工程4－8]は、所望により行う工程であり、化合物(4－7)のA(4－4)基がハロゲン化アリール基もしくはハロゲン化ヘテロアリール基の場合に、A(4－4)基を当業者公知の方法により、遷移金属触媒および還元剤を用いた脱ハロゲン化でA(4－4)'基に変換し、化合物(4－9)を得る工程である。本工程は、一般に用いられる条件(例えば、J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts", John Wiley & Sons (1995). 等の文献記載の条件)で反応を行うことができる。本工程で用いる

遷移金属触媒としては、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等を挙げることができる。触媒として塩化パラジウム、酢酸パラジウム等のパラジウム塩を用いる場合には、リン配位子(好ましくはトリフェニルホスフィン、トリーoートリルホスフィン、トリーtertーブチルホスフィン、2,2'ービス(ジフェニルホスフィノ)ー1,1'ービナフチル、1,1'ービス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等)を添加する。本工程で用いる還元剤としては、蟻酸、蟻酸アンモニウム等の蟻酸塩、蟻酸ートリエチルアミン等を挙げることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばN,Nージメチルホルムアミド、Nーメチルー2ーピロリドン、テトラヒドロフラン等を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0.5～24時間であり、好ましくは0.5～12時間である。

[0100] [工程4ー9]

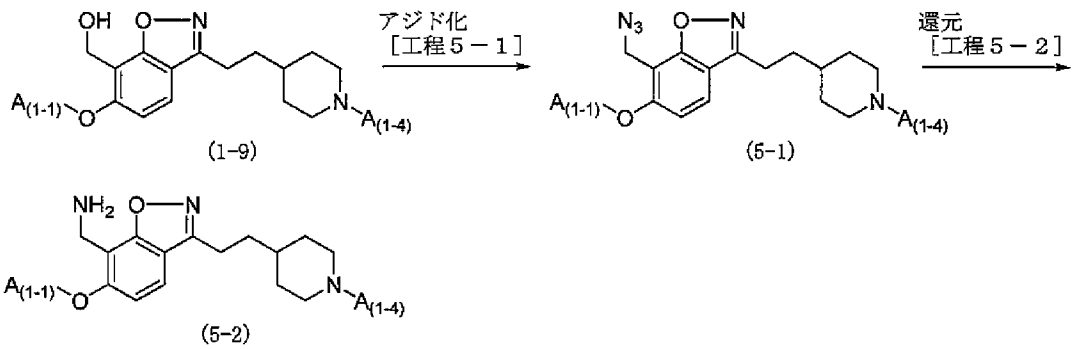
[工程4ー9]は、所望により行う工程であり、化合物(4ー8)のP(4ー3)基を脱保護し、化合物(4ー9)を製造する工程である。本工程は、一般に用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 494ー653. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。例えば、本工程で脱保護する保護基がtertーブトキシカルボニル基の場合には、塩化水素(気体もしくはその溶液)等のハロゲン化水素、トリフルオロ酢酸等のハロゲノ酢酸、またはメタンスルホン酸、pートルエンスルホン酸等のスルホン酸を用いて脱保護し、化合物(4ー9)を得ることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば本工程で脱保護する保護基がtertーブトキシカルボニル基の場合には、メタノール、エタノール、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等、またはこれらの溶媒の混合物を挙げることができる。例えば本工程で脱保護する保護基がtertーブトキシカルボニル基の場合には、本工程の反応温度は、通常0℃～40℃であり、好ましくは0℃～室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0.5～24時間であり、好ましくは0.5～12時間である

[0101] [工程4－10]

[工程4－10]は、所望により行う工程であり、化合物(4－9)の二級アミノ基を三級アミンに変換して、化合物(4－10)を製造する工程である。本工程はアルキル化、還元的アミノ化等の反応を用い、好ましくは還元的アミノ化を用いる。本工程は前記[工程1－7]のアルキル化および還元的アミノ化について記載した方法により行うことができる。

[0102] [製法5]

[0103] [化8]




[式中、A(1－1)基はR21基を示す。A(1－4)基はR4基を示す。R21基およびR4基は前記の通りである。]

[0104] [製法5]は、[製法1]で得られる化合物(1－9)を出発物質として、[工程5－1]～[工程5－2]の二工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(5－2)で表される化合物である。

[0105] [工程5－1]

[工程5－1]は、化合物(1－9)のアルコール性水酸基をアジド基に変換して化合物(5－1)を得る工程である。本工程は、一般に用いられる条件(例えば、SHUTO, S. ; ONO, S. ; HASE, Y. ; KAMIYAMA, N. ; MATSUDA, A. ; Tetrahedron. Lett., 1996, 37 (5), 641. 、DI GIOVANNI, M. C. ; MISITI, D. ; VILLANI, C. ; ZAPPIA, G. ; Tetrahedron: A symmetry, 1996, 7 (8), 2277. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で

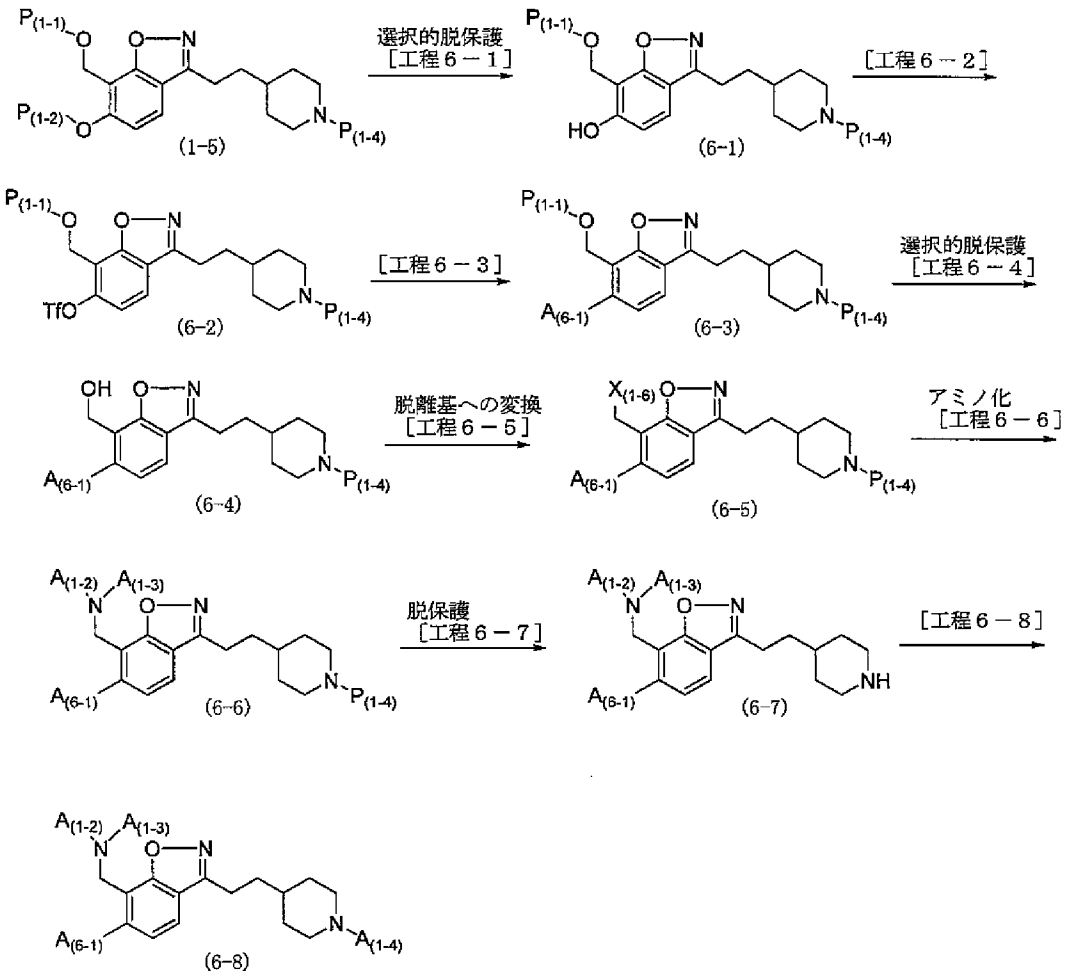
行うことができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないがN，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランを挙げることができる。反応温度は、通常、氷冷～室温である。反応時間は、特に限定されないが、通常、０．５～48時間であり、好ましくは０．５～24時間である。

[0106] ［工程5－2］

［工程5－2］は、化合物（5－1）のアジド基を還元して化合物（5－2）を得る工程である。本工程は、一般に用いられる条件（例えば、STAUDINGER, H; MEYER, J.; Helv. Chim. Acta, 1919, 2, 635.、LEE, S.; YI, K. Y.; HWANG, S. K.; SUH, J.; LEE, B. H.; YOO, S.－E.; Bull. Korean Chem. Soc., 2004, 25 (7), 1003.等の文献に記載の条件）と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ピリジン等の有機溶媒、あるいはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常、氷冷～室温である。反応時間は、特に限定されないが、通常、０．５～48時間であり、好ましくは０．５～24時間である。

[0107] ［製法6］

[0108] ［化9］




[式中、A(6－1)基は－(CH$_2$)n－(O)m—R21基を示す。A(1－2)基およびA(1－3)基はR11基またはR12基を示す。P(1－1)基は脱保護可能なアルコール性水酸基保護基を示し、P(1－2)基は脱保護可能なフェノール性水酸基保護基を示し、P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示し、X(1－6)基は脱離基を示す。A(1－4)基はR4基を示す。R11基、R12基、R21基、R4基、mおよびnは前記の通りである。]

[0109] [製法6]は、[製法1]で得られる化合物(1－5)を出発物質として、[工程6－1]～[工程6－8]の多段階の工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(I)即ち、式(6－8)で表される化合物である。

[0110] [工程6－1]

[工程6－1]は、化合物(1－5)のフェノール性水酸基の選択的脱保護で化合物(6

－1)を得る工程である。フェノール性水酸基の脱保護は、一般に用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 246－292. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができるが、アルコール性水酸基保護基(P(1－1)基)およびアミノ基保護基(P(1－4)基)が反応しない脱保護条件を選ぶ必要がある。好ましくはアミノ基保護基はtert－ブトキシカルボニル基、二つの水酸基の保護基はtert－ブチルジメチルシリル基等のシリル基を用いる。この組み合わせでのフェノール性水酸基保護基の選択的脱保護条件としては、公知の反応条件(例えばANKALA, S. V.; FENTEANY, G.; Tetrahedron Lett, 2002, 43 (27), 4729.、SCHMITTLING, E. A.; SAWYER, J. S.; Tetrahedron Lett, 1991, 32 (49), 7207. 等の文献に記載の条件)を挙げることができる。

[0111] [工程6－2]

[工程6－2]は、化合物(6－1)のフェノール性水酸基を、塩基の存在下でトリフルオロメタンスルホン酸エステルに変換して化合物(6－2)を得る工程である。本工程は、一般に用いられる条件(例えば、ROBL, J. A.; Tetrahedron Lett., 1990, 31 (24), 3421.、KOTSUKI, H.; KOBAYASHI, S.; SUENAGA, H.; NISHIZAWA, H.; Synthesis, 1990, (12), 1145.、GILBERTSON, S. R.; STARKEY, G. W.; J. Org. Chem., 1996, 61 (9), 2922. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等を挙げることができる。トリフルオロメタンスルホニル化試薬としては、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、N－フェニル トリフルオロメタンスルホンイミド等を用いることができるが、好ましくはトリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いる。例えばトリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いる場合には、用いる塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、N, N－ジイソプロピルエチルアミン等を挙げることができる。例えばトリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いる場合には、反応温度は、通常、－20℃～室温であり、好ましくは0℃～室温

である。反応時間は、特に限定されないが、通常、0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0112] ［工程6－3］

［工程6－3］は、化合物（6－2）と、トリアルキルスズ誘導体またはアセチレン誘導体等を、遷移金属錯体および塩化リチウム等の塩化物の共存下で反応させて化合物（6－3）を得る工程である。本工程で用いるトリアルキルスズ誘導体およびアセチレン誘導体は市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。本工程は、一般に用いられる条件（例えば、J．Tsuji，“Palladium Reagents and Catalysts”，John Wiley & Sons（1995）．等の文献記載の条件）で反応を行うことができる。本工程で用いる遷移金属錯体としては、例えばジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）、等を挙げることができ、本工程で用いる塩化物としては塩化リチウム、塩化テトラブチルアンモニウム等を挙げることができる。本工程の反応は、窒素またはアルゴン雰囲気下で行うことが好ましい。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばN－メチル－2－ピロリドン、N，N－ジメチルホルムアミド、1，4－ジオキサン、トルエン、キシレン等を挙げることができる。さらに本反応は良好な結果（反応温度の低減、反応時間短縮または収率向上等）を得るため、リン配位子（好ましくはトリフェニルホスフィン、トリ－o－トリルホスフィン、トリ－tert－ブチルホスフィン、2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフチル、1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等）を添加してもよい。本工程の反応温度は、通常、室温～150℃である。反応時間は、特に限定されないが、通常、0．5～48時間であり、好ましくは0．5～24時間である。

[0113] ［工程6－4］

［工程6－4］は、化合物（6－3）のアルコール性水酸基の選択的脱保護で化合物（6－4）を得る工程である。アルコール性水酸基の脱保護は、一般に用いられる条件（例えば、T．W．GREENE and P．G．M．WUTS，“Protective Groups in Organic Chemistry，Third Edition”，John Wiley & Sons，

Inc. (1999), p. 17－245.等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができるが、アミノ基保護基(P(1－4)基)が反応しない脱保護条件を選ぶ必要がある。好ましくは、アミノ基保護基はtert－ブトキシカルボニル基、アルコール性水酸基の保護基はtert－ブチルジメチルシリル基等のシリル基を用いる。この組み合わせでの水酸基保護基の選択的脱保護条件としては、ふっ化テトラブチルアンモニウム、ふっ化カリウム、ふっ化ピリジニウム等のふっ化水素酸塩、もしくは酢酸を用いる条件を挙げることができるが、好ましくはふっ化テトラブチルアンモニウムを用いる。アミノ基、水酸基の保護基が上記組み合わせの場合には、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ジエチル エーテル、1，2－ジメトキシエタン等を挙げることができる。アミノ基、水酸基の保護基が上記組み合わせの場合には、反応温度は、通常0℃～50℃であり、好ましくは0℃～室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．25～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0114] [工程6－5]

[工程6－5]は、化合物(6－4)を用い、前記[工程1－8]記載の方法により、化合物(6－5)を製造する工程である。

[0115] [工程6－6]

[工程6－6]は、化合物(6－5)を用い、前記[工程1－9]記載の方法により、化合物(6－6)を製造する工程である。

[0116] [工程6－7]

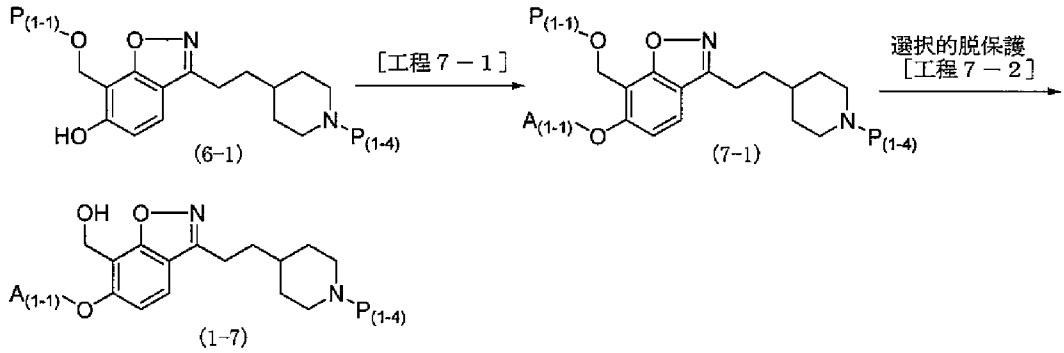
[工程6－7]は、化合物(6－6)を用い、前記[工程1－6]記載の方法により、化合物(6－7)を製造する工程である。

[0117] [工程6－8]

[工程6－8]は、化合物(6－7)の二級アミノ基を三級アミノ基に変換して化合物(6－8)を得る工程である。本工程はアルキル化、還元的アミノ化等の反応を用いる。本工程のアルキル化および還元的アミノ化は、前記[工程1－7]記載の方法で行うことができる。

[0118] [製法7]

[0119] [化10]




[式中、P(1－1)基は脱保護可能なアルコール性水酸基保護基を示し、P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示す。A(1－1)基はR21基を示す。R21基は前記の通りである。]

[0120] [製法7]は、[製法6]で得られる化合物(6－1)を出発物質として、[製法1]で得られる化合物(1－7)を得るための、[製法1]とは異なる製法である。[製法7]と[製法1]の[工程1－6]以降の工程との組み合わせ、もしくは[製法7]と[製法2]との組み合わせで、式(I)で示される化合物中、式(1－11)、式(1－12)、式(1－13)、式(2－4)、式(2－5)もしくは式(2－6)で示される化合物を製造することができる。

[0121] [工程7－1]

[工程7－1]は、化合物(6－1)を出発物質とし、アルキル化、またはMitsunobu反応等の反応により、化合物(7－1)を製造する工程である。

[0122] 本工程がアルキル化の場合には、前記[工程3－7]記載の方法で行うことができる。

[0123] 本工程がMitsunobu反応の場合には、本工程はジエチル アゾジカルボキシラート等のアゾジカルボン酸誘導体、およびトリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィン誘導体もしくはトリアルキルホスフィン誘導体を用いて、化合物(6－1)とアルコール誘導体とを縮合させる反応である。本工程で用いるアルコール誘導体は市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。本工程は、一般に用いられる条件(例えば、PAQUETT, L. A. et al. ed., “Organic Reactions”, John Wiley & Sons, Inc. (1992), vol. 42, p. 335－656. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。

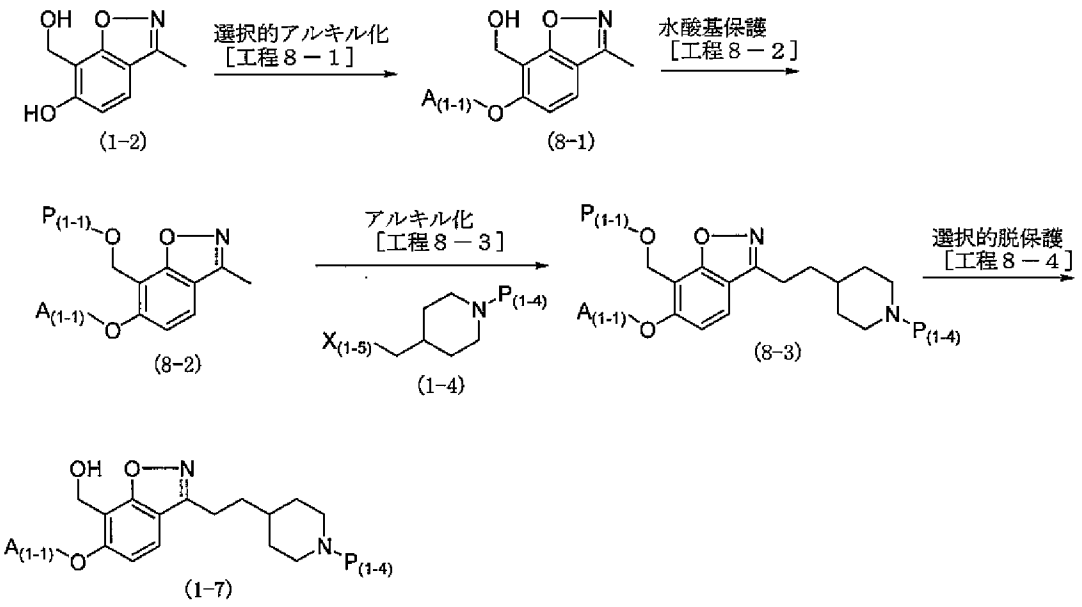
本工程で用いるホスフィン誘導体としてはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等を挙げることができ、また、アゾジカルボン酸誘導体としては、ジイソプロピル アゾジカルボキシラート、ジエチル アゾジカルボキシラート、1，1'―(アゾジカルボニル)ジピペリジン等を挙げることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、塩化メチレン、トルエン等を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常－10℃～室温であり、好ましくは0℃～室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～48時間であり、好ましくは0．5～24時間である。

[0124] [工程7－2]

[工程7－2]は、化合物(7－1)を用い、前記[工程6－4]記載の方法により、化合物(1－7)を製造する工程である。

[0125] [製法8]

[0126] [化11]




[式中、A(1－1)基はR21基を示す。P(1－1)基は脱保護可能なアルコール性水酸基保護基を示し、P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示す。R21基は前記の通りである。]

[0127] [製法8]は、[製法1]で得られる化合物(1－2)を出発物質として、[工程8－1]～[工程8－4]の多段階の工程を経由して[製法1]で得られる化合物(1－7)を得るための、[製法1]とは異なる製法である。[製法8]と[製法1]の[工程1－6]以降の工程との組み合わせ、もしくは[製法8]と[製法2]との組み合わせで、式(I)で示される化合物中、式(I)即ち、式(1－11)、式(1－12)、式(1－13)、式(2－4)、式(2－5)もしくは式(2－6)で表される化合物を製造することができる。

[0128] [工程8－1]

[工程8－1]は、化合物(1－2)を用い、前記[工程1－5]記載の方法により、化合物(8－1)を製造する工程である。

[0129] [工程8－2]

[工程8－2]は、化合物(8－1)のアルコール性水酸基を保護することにより化合物(8－2)を得る工程である。本工程は前記工程[1－2]のアルコール性水酸基の保護について記載した方法により行うことができる。

[0130] [工程8－3]

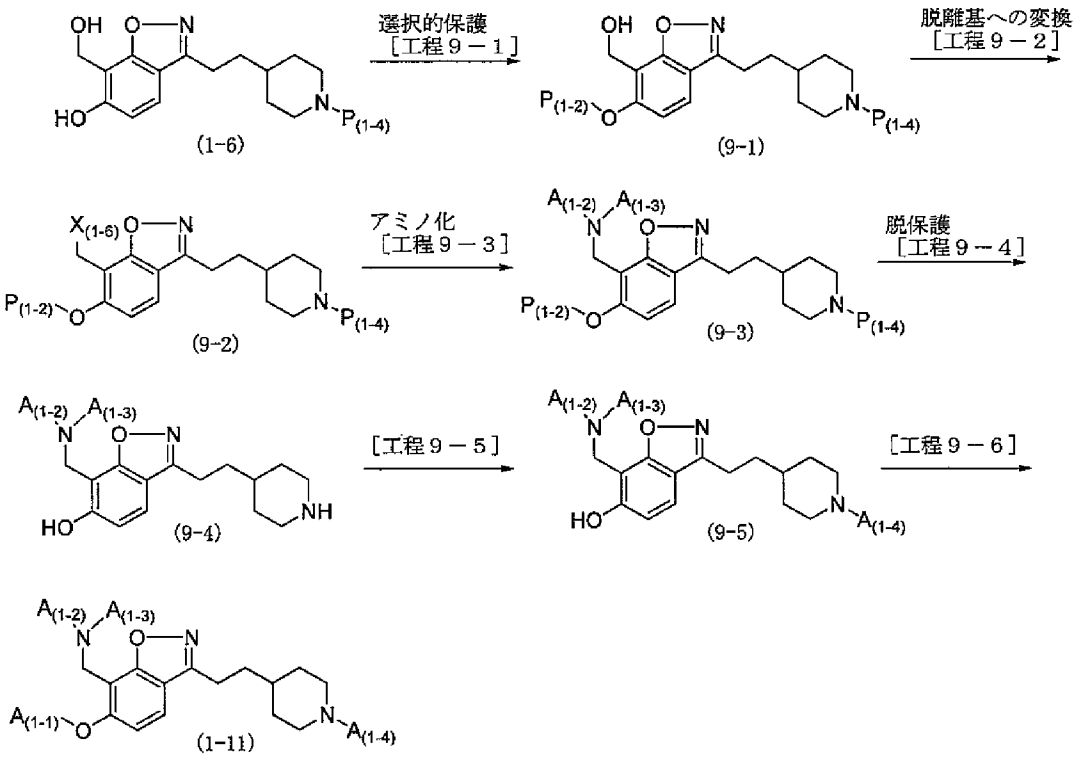
[工程8－3]は、化合物(8－2)と化合物(1－4)を用い、前記[工程1－3]記載の方法により、化合物(8－3)を製造する工程である。

[0131] [工程8－4]

[工程8－4]は、化合物(8－3)を用い、前記[工程1－4]記載の方法により、化合物(1－7)を製造する工程である。

[0132] [製法9]

[0133] [化12]




[式中、A(1－1)基はR21基を示す。A(1－2)基、A(1－3)基はR11基またはR12基を示す。P(1－2)基は脱保護可能なフェノール性水酸基保護基を示し、P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示し、X(1－6)基は脱離基を示し、A(1－4)基はR4基を示す。R11基、R12基、R21基およびR4基は前記の通りである。]

[0134] [製法9]は、[製法1]で得られる化合物(1－6)を出発物質として、[製法1]で得られる化合物(1－11)を得るための、[製法1]とは異なる製法である。[製法9]のみ、または[製法9]と[製法1]の[工程1－10]との、または[製法9]と[工程1－11]との組み合わせで、式(I)で示される化合物中、式(I)即ち式(1－11)、式(1－12)、もしくは式(1－13)で示される化合物を製造することができる。

[0135] [工程9－1]

[工程9－1]は、化合物(1－6)のフェノール性水酸基の選択的保護で化合物(9－1)を得る工程である。フェノール性水酸基の保護は、一般に用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 246－292. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができ

るが、アルコール性水酸基が反応しない保護条件を選ぶ必要がある。本工程で導入する保護基としては、2－シクロヘキセン－1－イル基等のアリル基様保護基を挙げることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、1，4－ジオキサン等を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～48時間であり、好ましくは0．5～24時間である。

[0136] ［工程9－2］

［工程9－2］は、化合物（9－1）を用い、前記［工程1－8］記載の方法により、化合物（9－2）を製造する工程である。

[0137] ［工程9－3］

［工程9－3］は、化合物（9－2）を用い、前記［工程1－9］記載の方法により、化合物（9－3）を製造する工程である。

[0138] ［工程9－4］

［工程9－4］は、化合物（9－3）を出発物質とし、アミノ基とフェノール性水酸基の脱保護で、化合物（9－4）を製造する工程である。フェノール性水酸基の脱保護は、一般に用いられる条件（例えば、T．W．GREENE and P．G．M．WUTS，“Protective Groups in Organic Chemistry，Third Edition”，John Wiley & Sons，Inc．（1999），p．246－292．等の文献に記載の条件）と同様の条件で行うことができ、アミノ基の脱保護は、一般に用いられる条件（例えば、T．W．GREENE and P．G．M．WUTS，“Protective Groups in Organic Chemistry，Third Edition”，John Wiley & Sons，Inc．（1999），p．494－653．等の文献に記載の条件）と同様の条件で行うことができる。例えば、P（1－4）基がtert－ブトキシカルボニル基、P（1－2）基が2－シクロヘキセン－1－イル基の場合には、塩化水素（気体もしくはその溶液）を用いて脱保護し、化合物（9－4）を得ることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば本工程で脱保護する保護基がtert－ブトキシカルボニル基と2－シクロヘキセン－1－イル基の場合に

は、メタノール、エタノール等を挙げることができる。例えば本工程で脱保護する保護基がtert－ブトキシカルボニル基と2－シクロヘキセン－1－イル基の場合には、本工程の反応温度は、通常0℃～40℃であり、好ましくは0℃～室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～48時間であり、好ましくは0．5～24時間である。

[0139] ［工程9－5］

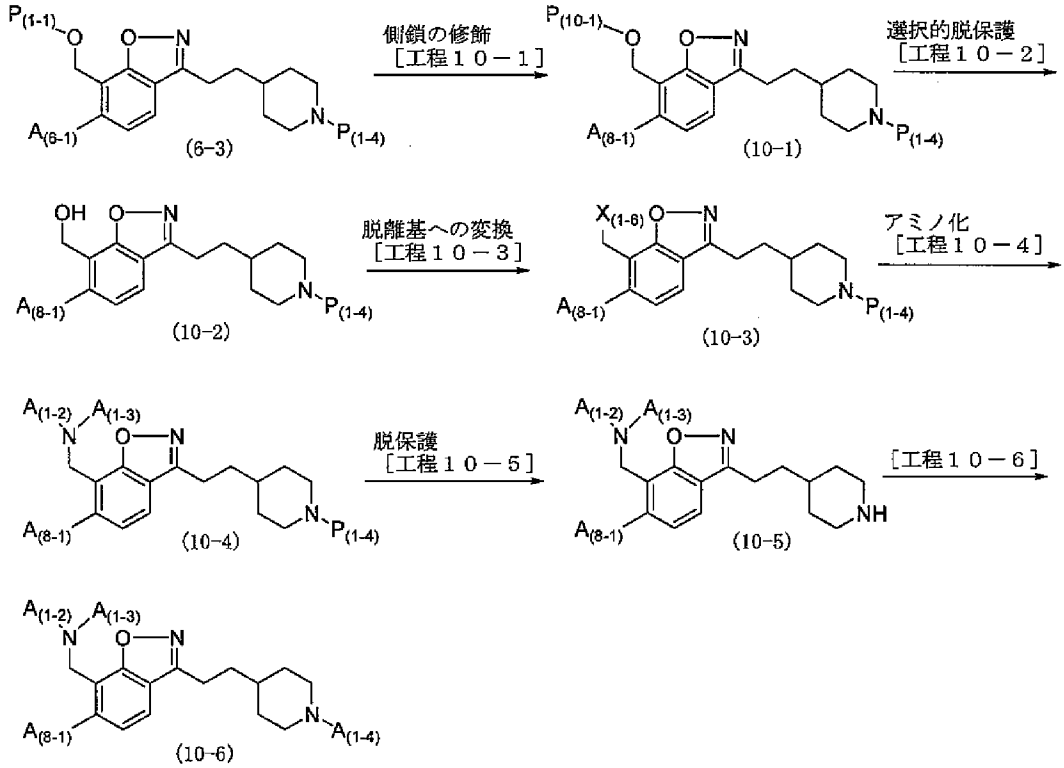
［工程9－5］は、化合物（9－4）の二級アミノ基を三級アミノ基に変換して化合物（9－5）を得る工程である。本工程は還元的アミノ化等の反応を用いる。本工程の還元的アミノ化は、前記［工程1－7］記載の方法で行うことができる。

[0140] ［工程9－6］

［工程9－6］は、化合物（9－5）を用い、前記［工程7－1］記載の方法により、化合物（1－11）を製造する工程である。

[0141] ［製法10］

[0142] ［化13］




［式中、P（1－1）基、P（10－1）基は脱保護可能なアルコール性水酸基保護基を示

し、P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示す。A(1－2)基およびA(1－3)基はR11基またはR12基を示す。A(6－1)基およびA(8－1)基は－$(CH_2)$n－(O)m—R21基を示す。X(1－6)基は脱離基を示す。A(1－4)基はR4基を示す。R11基、R12基、R21基、R4基、mおよびnは前記の通りである。]

[0143] [製法10]は、[製法6]で得られる化合物(6－3)を出発物質として、[工程10－1]～[工程10－6]の多段階の工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(I)即ち、式(10－6)で表される化合物である。

[0144] [工程10－1]

[工程10－1]は、化合物(6－1)を出発物質として化合物(10－1)を得る工程である。本工程では、A(6－1)基を当業者公知の反応による化学的修飾でA(8－1)基に変換する。また、さらに必要な場合にはP(1－1)基をP(10－1)基に変換する。従ってP(1－1)基とP(10－1)基は同一でも異なっていてもよい。本工程で用いる当業者公知の反応としては、(1)四酸化オスミウムあるいはオゾン分解等を用いた二重結合の開裂酸化、(2)脱離基を有する化合物(例えばヨードメタン等)を用いたアルキル化反応、(3)亜塩素酸ナトリウム等の亜塩素酸塩を用いた、芳香族アルデヒドからカルボン酸への酸化反応、(4)BOP試薬、1，1'－カルボニルジイミダゾール等を用いた、カルボン酸とアミンの縮合によるアミド化、(5)水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を用いた還元、(6)アジ化ナトリウム等の求核試薬を用いた求核置換、(7)トリフェニルホスフィン等のホスフィン試薬を用いたアジド基の還元(Staudinger反応)、(8)Wittig反応、(9)Mitsunobu反応、ならびに(10)T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999)等の文献に記載の各種官能基の保護および脱保護が挙げられるが、これらの反応に限定されるものではない。また、上記当業者公知の反応は、必要に応じて組み合わせて用いてもよい。

[0145] [工程10－2]

[工程10－2]は、化合物(10－1)のアルコール性水酸基の選択的脱保護により、化合物(10－2)を製造する工程である。アルコール性水酸基の脱保護は、一般に用い

られる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 17－245. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができるが、アミノ基保護基(P(1－4)基)が反応しない脱保護条件を選ぶ必要がある。好ましくは、アミノ基保護基はtertーブトキシカルボニル基、水酸基の保護基はテトラヒドロー2Hーピランー2ーイル基のケタール性保護基、tertーブチルジメチルシリル基等のシリル保護基等を用いる。例えばアミノ基保護基がtertーブトキシカルボニル基、水酸基の保護基がテトラヒドロー2Hーピランー2ーイル基の組み合わせでの水酸基保護基の選択的脱保護条件としては、弱酸共存化で行う公知の反応条件(例えばKLUTCHKO, S.; HAMBY, J. M.; REILY, M.; TAYLOR, M. D.; HODGES, J. C.; Synth. Commun., 1993, 23 (7), 971.、SASAKI, N. A.; PAULY, R.; FONTAINE, C.; CHIARONI, A.; RICHE, C.; POTIER, P.; Tetrahedron Lett., 1994, 35 (2), 241. 等の文献に記載の条件)を挙げることができる。例えば上記の保護基の組み合わせの場合、本工程で用いる弱酸としてはピリジニウムpートルエンスルホナート、酢酸等を挙げることができ、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、メタノール、エタノール等を挙げることができ、本工程の反応温度は、通常室温～100℃であり、好ましくは室温～70℃である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0. 5～48時間であり、好ましくは0. 5～24時間である。

[0146] [工程10－3]

[工程10－3]は、化合物(10－2)を用い、前記[工程1－8]記載の方法により、化合物(10－3)を製造する工程である。

[0147] [工程10－4]

[工程10－4]は、化合物(10－3)を用い、前記[工程1－9]記載の方法により、化合物(10－4)を製造する工程である。

[0148] [工程10－5]

[工程10－5]は、化合物(10－4)を用い、前記[工程1－6]記載の方法により、化

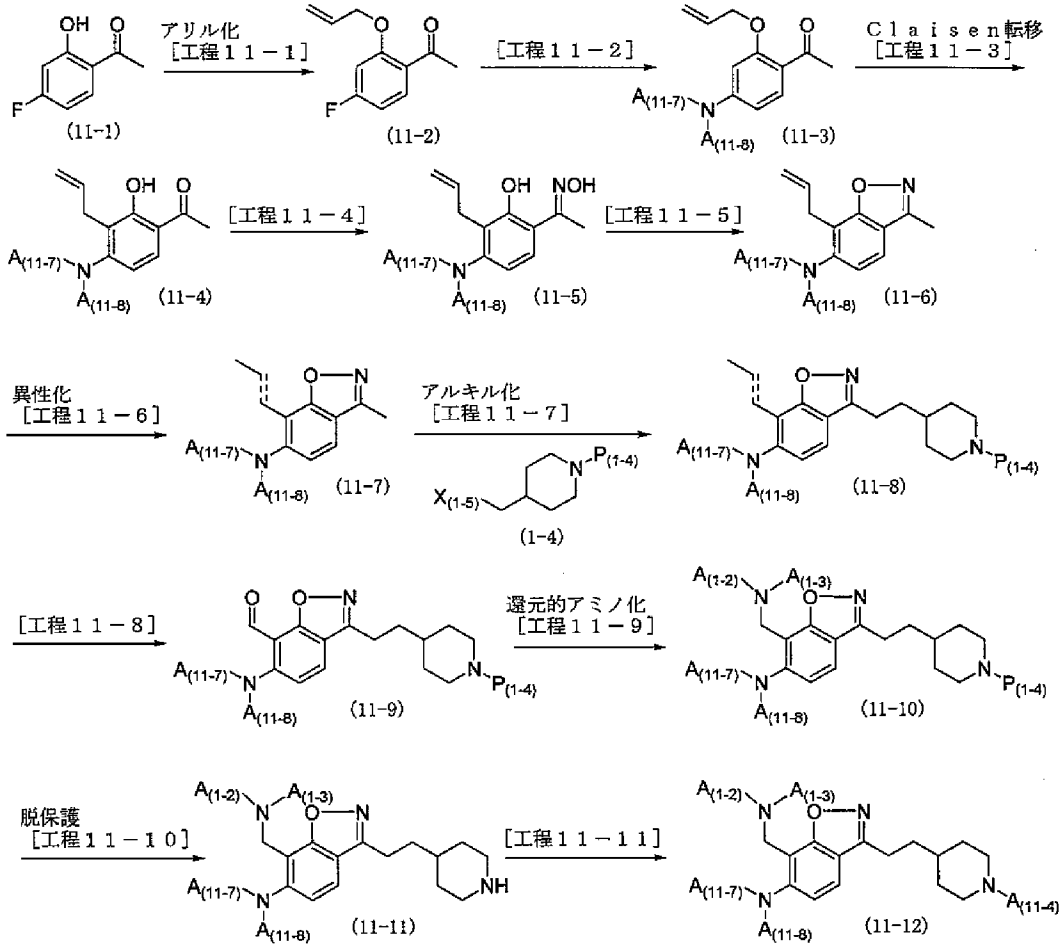
合物(10－5)を製造する工程である。

[0149] [工程10－6]

[工程10－6]は、化合物(10－5)を用い、前記[工程1－7]記載の方法により、化合物(10－6)を製造する工程である。

[0150] [製法11]

[0151] [化14]




[式中、－NA(11－7)A(11-8)基はR21基を示す。A(1－2)基およびA(1－3)基はR11基またはR12基を示す。P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示し、X(1－5)基は脱離基を示す。A(11－4)基はR4基を示す。R11基、R12基、R21基およびR4基は前記の通りである。]

[0152] [製法11]は、市販化合物(11－1)を出発物質として、[工程11－1]～[工程11－1

1]の多段階の工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(11－12)で表される化合物である。

[0153] [工程11－1]

[工程11－1]は、化合物(11－1)を用い、前記[工程3－1]記載の方法により、化合物(11－2)を製造する工程である。

[0154] [工程11－2]

[工程11－2]は、化合物(11－2)を用い、芳香族求核置換(SNAr反応)等の反応により化合物(11－3)を製造する工程である。本工程の芳香族求核置換(SNAr反応)は、前記[工程2－4]記載の条件で行うことができる。

[0155] [工程11－3]

[工程11－3]は、化合物(11－3)を用い、前記[工程3－2]記載の方法により、化合物(11－4)を製造する工程である。

[0156] [工程11－4]

[工程11－4]は、化合物(11－4)を、塩基の共存下で、ヒドロキシルアミンの塩と反応させることにより、化合物(11－5)を製造する工程である。本工程は、一般に用いられる条件(例えば、BEGER, J.; BINTE, H. －J.; BRUNNE, L.; NEUMANN, R.; J. Prakt. Chem／Chem－Ztg., 1992, 334 (3), 269. 、NUHRICH, A.; VARACHE－LEMBEGE, M.; RENARD, P.; DEVAUX, G.; Eur. J. Med. Chem., 1994, 29 (1), 75. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる塩基としては、例えば酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、ピリジン等を挙げることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばエタノール等のアルコールと水との混合溶媒等を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常室温～溶媒還流温度であり、好ましくは50℃～溶媒還流温度である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～12時間であり、好ましくは0．5～6時間である。

[0157] [工程11－5]

[工程11－5]は、化合物(11－5)を出発物質として、化合物(11－6)を製造する工程である。本工程は(1)オキシムの水酸基のアシル化と、これに続く環化、(2)Mitsunobu反応による環化、等の反応により行うことができる。本工程は、一般に用いられる条件(例えば、BORSCHE, W.; HAHN－WEINHEIMER, P.; Justus Liebigs Ann. Chem., 1950, 570, 155.、POISSONNET, G.; Synth. Commun., 1997, 27 (22), 3839.等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。例えば本工程がオキシムの水酸基のアシル化と、これに続く環化の場合には、本工程で用いるアシル化のための試薬は無水酢酸－酢酸ナトリウムが好ましい。本工程がオキシムの水酸基のアシル化と、これに続く環化の場合には、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばN, N－ジメチルホルムアミドを挙げることができる。本工程がオキシムの水酸基のアシル化と、これに続く環化の場合には、本工程の反応温度は、通常室温～溶媒還流温度であり、好ましくは100℃～溶媒還流温度である。本工程がオキシムの水酸基のアシル化と、これに続く環化の場合には、本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0.5～6時間であり、好ましくは0.5～3時間である。また、本工程がオキシムの水酸基のアシル化と、これに続く環化の場合には、本工程の反応をマイクロ波反応装置で行うことにより、反応時間の短縮、収率の向上等の良好な結果を得ることがある。

[0158] [工程11－6]

[工程11－6]は、化合物(11－6)を用い、前記[工程3－3]記載の方法により、化合物(11－7)を製造する工程である。

[0159] [工程11－7]

[工程11－7]は、化合物(11－7)と化合物(1－4)とを用い、前記[工程1－3]記載の方法により、化合物(11－8)を製造する工程である。

[0160] [工程11－8]

[工程11－8]は、化合物(11－8)を用い、前記[工程3－8]記載の方法により、化合物(11－9)を製造する工程である。

[0161] [工程11－9]

[工程11－9]は、化合物(11－9)と一級もしくは二級アミンとを用い、前記[工程1－7]の還元的アミノ化について記載した方法により、化合物(11－10)を製造する工程である。

[0162] [工程11－10]

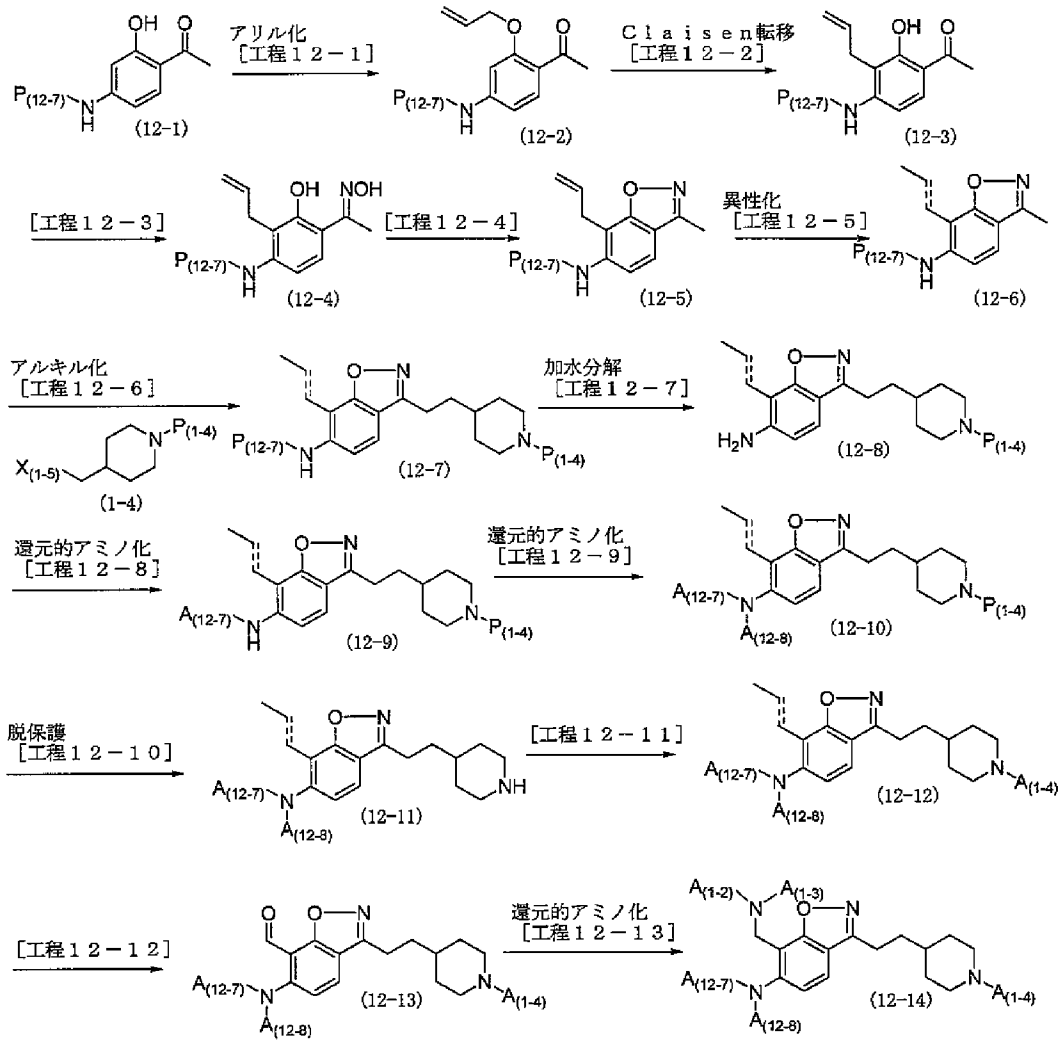
[工程11－10]は、化合物(11－10)を用い、前記[工程1－6]記載の方法により、化合物(11－11)を製造する工程である。

[0163] [工程11－11]

[工程11－11]は、化合物(11－11)を用い、還元的アミノ化の方法あるいは芳香族求核置換(SNAr反応)等の反応により、化合物(11－12)を製造する工程である。。本工程が還元的アミノ化の場合には、前記[工程1－7]記載の方法により行うことができる。本工程が芳香族求核置換(SNAr反応)の場合には、前記[工程2－4]記載の方法により行うことができる。

[0164] [製法12]

[0165] [化15]




[式中、－NA(12－7)A(12-8)基はR21基を示す。A(1－2)基およびA(1－3)基はR11基またはR12基を示す。P(12－7)基およびP(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示し、X(1－5)基は脱離基を示し、A(1－4)基はR4基を示す。R11基、R12基、R21基およびR4基は前記の通りである。]

[0166] [製法12]は、化合物(12－1)を出発物質として、[工程12－1]～[工程12－13]の多段階の工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(I)即ち、式(12－14)で表される化合物である。化合物(12－1)は市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中に記載された方法を用いて製造することもできる。P(12－7)基としては、例えばアセチル基等のアシル基を挙げることができる。例えば、P(12－7)基がアセチル基の場合には、

化合物(12－1)は公知であり、合成法としては例えば、NERENBERG, J. B.; ERB, J. L.; BERGMAN, J. M.; O'MALLEY, S.; CHANG, R. S. L.; RAYMOND, S. L.; SCOTT, A. L.; BROTE, T. P.; BOCK, M. G.; Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9 (2), 291. 等の方法を挙げることができる。

[0167] [工程12－1]

[工程12－1]は、化合物(12－1)を用い、前記[工程3－1]記載の方法により、化合物(12－2)を製造する工程である。

[0168] [工程12－2]

[工程12－2]は、化合物(12－2)を用い、前記[工程3－2]記載の方法により、化合物(12－3)を製造する工程である。

[0169] [工程12－3]

[工程12－3]は、化合物(12－3)を用い、前記[工程11－4]記載の方法により、化合物(12－4)を製造する工程である。

[0170] [工程12－4]

[工程12－4]は、化合物(12－4)を用い、前記[工程11－5]記載の方法により、化合物(12－5)を製造する工程である。

[0171] [工程12－5]

[工程12－5]は、化合物(12－5)を出発物質とし、遷移金属触媒を用いた二重結合の異性化により、化合物(12－6)を得る工程である。本工程は、通常用いられている条件(例えば、GREEN, I. R.; HUGO, V. I.; OOSTHUIZEN, F.; GILES, R. G. F.; Synth. Commun., 1996, 26 (5), 867.、SINGH, V.; SAMANTA, B.; Synth. Commun., 1997, 27 (24), 4235.、JING, X.; GU, W.; BIE, P.; REN, X.; PAN, X.; Synth. Commun., 2001, 31 (6), 861. 等に記載の条件)と同様の条件で反応を行うことができる。本工程で用いる遷移金属触媒は特に限定されないが、例えばビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)、塩化パラジウム(II)等を挙げることができる。本工程は塩化メチレン、メタノール等の有機溶媒中で行うことがで

き、好ましくは塩化メチレンを用いる。用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。本工程の反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～48時間であり、好ましくは0．5～24時間である。

[0172] ［工程12－6］

［工程12－6］は、化合物（12－6）と化合物（1－4）とを用い、前記［工程1－3］記載の方法により、化合物（12－7）を製造する工程である。

[0173] ［工程12－7］

［工程12－7］は、化合物（12－7）を出発物質とし、選択的脱保護により、化合物（12－8）を得る工程である。

アミノ基の脱保護は、一般に用いられる条件（例えば、T．W．GREENE and P．G．M．WUTS，“Protective Groups in Organic Chemistry，Third Edition”，John Wiley & Sons，Inc．（1999），p．246－292．等の文献に記載の条件）と同様の条件で行うことができるが、脂肪族アミノ基の保護基（P（1－4）基）は反応せず、アニリン性アミノ基の保護基（P（12－7）基）のみが脱保護される脱保護条件を選ぶ必要がある。好ましくはP（1－4）基はtert－ブトキシカルボニル基、P（12－7）基はアセチル基等のアシル基を用いる。この組み合わせでのアニリン性アミノ基の選択的脱保護条件としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いる条件を挙げることができる。アミノ基の保護基が上記組み合わせの場合には、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばエタノール等のアルコールと水との混合溶媒等を挙げることができる。アミノ基の保護基が上記組み合わせの場合には、本工程の反応温度は、通常室温～溶媒還流温度であり、好ましくは50℃～溶媒還流温度である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～12時間であり、好ましくは0．5～6時間である。

[0174] ［工程12－8］

［工程12－8］は、化合物（12－8）とケトンもしくはアルデヒドとを用い、前記［工程1－7］の還元的アミノ化について記載した方法により、化合物（12－9）を製造する工

程である。(1)A(12－7)基とA(12－8)基が同一の場合、または(2)ケトンもしくはアルデヒドが2価の場合(即ち、R21がヘテロシクロアルキル基の場合)には、本工程は[工程12－9]と同時に行うこともできる。

[0175] [工程12－9]

[工程12－9]は、化合物(12－9)とケトンもしくはアルデヒドとを用い、前記[工程1－7]の還元的アミノ化について記載した方法により、化合物(12－10)を製造する工程である。A(12－7)基とA(12－8)基が同一の場合、または(2)ケトンもしくはアルデヒドが2価の場合(即ち、R21がヘテロシクロアルキル基の場合)には、本工程は[工程12－8]と同時に行うこともできる。

[0176] [工程12－10]

[工程12－10]は、化合物(12－10)を用い、前記[工程1－6]記載の方法により、化合物(12－11)を製造する工程である。

[0177] [工程12－11]

[工程12－11]は、化合物(12－11)と、アルデヒドもしくはケトンを用い、前記[工程1－7]記載の還元的アミノ化の方法により、化合物(12－12)を製造する工程である。

[0178] [工程12－12]

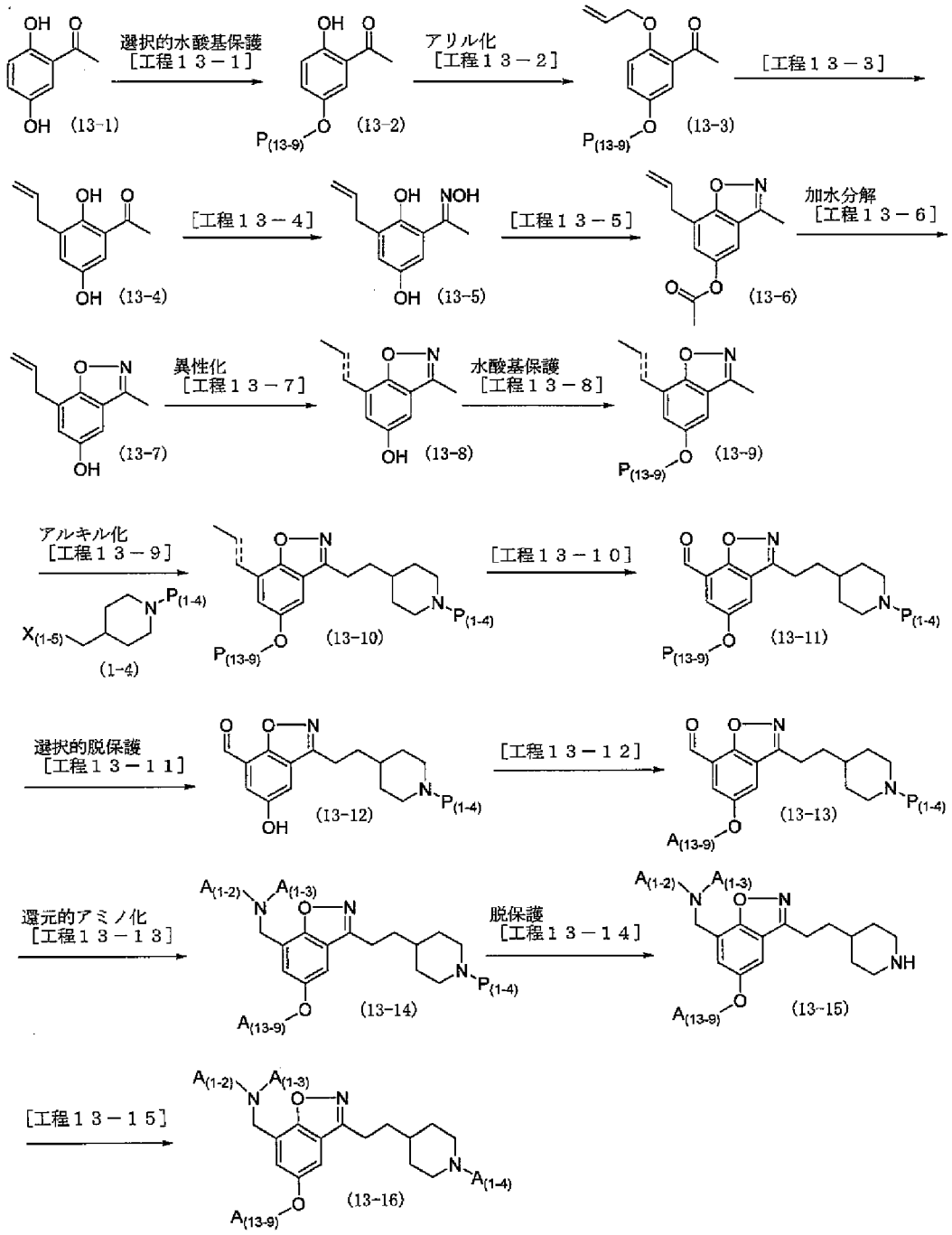
[工程12－12]は、化合物(12－12)を用い、前記[工程3－8]記載の方法により、化合物(12－13)を製造する工程である。

[0179] [工程12－13]

[工程12－13]は、化合物(12－13)と、一級もしくは二級アミンとを用い、前記[工程1－7]の還元的アミノ化について記載した方法により、化合物(12－14)を製造する工程である。

[0180] [製法13]

[0181] [化16]




[式中、A(13－9)基はR21基を示す。A(1－2)基およびA(1－3)基はR11基またはR12基を示す。P(13－9)基は脱保護可能なフェノール性水酸基保護基を示し、P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示し、X(1－5)基は脱離基を示し、A(1－4)基はR4基を示す。R11基、R12基、R21基およびR4基は前記の通りである。]

[0182] [製法13]は、化合物(13－1)を出発物質として、[工程13－1]～[工程13－15]の多段階の工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(I)即ち、式(13－16)で表される化合物である。化合物(13－1)は市販化合物を用いることができる。さらに、化合物(13－1)は公知であり、合成法としては例えば、KHANNA, R. N.; SINGH, K. P.; SHARMA, J.; Org. Prep. Proced. Int., 1992, 24 (6), 687.、BOYER, J. L.; KRUM, J. E.; MYERS, M. C.; FAZAL, A. N.; WIGAL, C. T.; J. Org. Chem., 2000, 65 (15), 4712. 等の方法を挙げることができる。

[0183] [工程13－1]

[工程13－1]は化合物(13－1)の二つの水酸基のうち、アセチル基と分子内水素結合しない水酸基のみを保護して化合物(13－2)を得る工程である。本工程におけるフェノール性水酸基の保護は、一般に用いられる条件(例えば、TAKAHASHI, K.; SHIMIZU, S.; OGATA, M.; Heterocycles, 1985, 23 (6), 1483.、SHARMA, A. P.; SAEED, A.; DURANI, S.; KAPIL, R. S.; J. Med. Chem., 1990, 33 (12), 3222. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる水酸基の保護基は特に限定されないが、好ましくは、テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル基を用いる。例えば保護基がテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル基の場合には、保護基導入のための試薬は3, 4－ジヒドロ－2H－ピランと触媒としての酸の組み合わせを挙げることができ、触媒として用いる酸としては、p－トルエンスルホン酸、ピリジニウム p－トルエンスルホナート等を挙げることができ、好ましくはp－トルエンスルホン酸を用いる。例えば、保護基がテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル基の場合には本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、1, 4－ジオキサン等の有機溶媒を用いることができる。例えば、保護基がテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル基の場合には本工程の反応温度は、通常0℃～50℃であり、より好ましくは室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0184] [工程13－2]

[工程13－2]は、化合物(13－2)を用い、前記[工程3－1]記載の方法により、化合物(13－3)を製造する工程である。

[0185] [工程13－3]

[工程13－3]は、化合物(13－3)を用い、Claisen転移およびフェノール性水酸基(P(13－9)基)の脱保護により、化合物(13－4)を製造する工程である。Claisen転移は前記[工程3－2]記載の方法により、また、フェノール性水酸基の脱保護は、一般に用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 246－292. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができるが、P(13－9)基にテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル基を用いた場合には、Claisen転移の際に同時に脱保護を行うことができる。

[0186] [工程13－4]

[工程13－4]は、化合物(13－4)を用い、前記[工程11－4]記載の方法により、化合物(13－5)を製造する工程である。

[0187] [工程13－5]

[工程13－5]は、化合物(13－5)を用い、前記[工程11－5]記載の方法により、化合物(13－6)を製造する工程である。この工程では、ベンズイソオキサゾール環の環化と同時に、生成物のフェノール性水酸基がアセチル化される。

[0188] [工程13－6]

[工程13－6]は、酸もしくは塩基を用いた化合物(13－6)のアセトキシ基の加水分解により、化合物(13－7)を製造する工程である。本工程の加水分解は、一般的に用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 276－278. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる酸としては、例えば塩酸等を挙げることができる。例えば、本工程で用いる酸として塩酸を用いた場合には、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない

が、例えばメタノールもしくはエタノール等のアルコールと水との混合溶媒等を挙げることができる。例えば、本工程で用いる酸として塩酸を用いた場合には、本工程の反応温度は、通常室温～溶媒還流温度であり、好ましくは50℃～溶媒還流温度である。例えば、本工程で用いる酸として塩酸を用いた場合には、本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0189] ［工程13－7］

［工程13－7］は、化合物（13－7）を用い、前記［工程3－3］記載の方法により、化合物（13－8）を製造する工程である。

[0190] ［工程13－8］

［工程13－8］は、化合物（13－8）のフェノール性水酸基の保護により、化合物（13－9）を製造する工程である。本工程は、前記［工程3－4］記載の方法により行うことができる。

[0191] ［工程13－9］

［工程13－9］は、化合物（13－9）と化合物（1－4）とを用い、前記［工程1－3］記載の方法により、化合物（13－10）を製造する工程である。

[0192] ［工程13－10］

［工程13－10］は、化合物（13－10）を用い、前記［工程3－8］記載の方法により、化合物（13－11）を製造する工程である。

[0193] ［工程13－11］

［工程13－11］は、化合物（13－11）を出発物質とし、フェノール性水酸基の選択的脱保護により、化合物（13－12）を製造する工程である。フェノール性水酸基の脱保護は、前記［工程1－4］記載の方法により行うことができる。

[0194] ［工程13－12］

［工程13－12］は、化合物（13－12）を用い、前記［工程7－1］記載の方法により、化合物（13－13）を製造する工程である。

[0195] ［工程13－13］

［工程13－13］は、化合物（13－13）と、一級もしくは二級アミンとを用い、前記［工程1－7］の還元的アミノ化について記載した方法により、化合物（13－14）を製造す

る工程である。

[0196] [工程13－14]

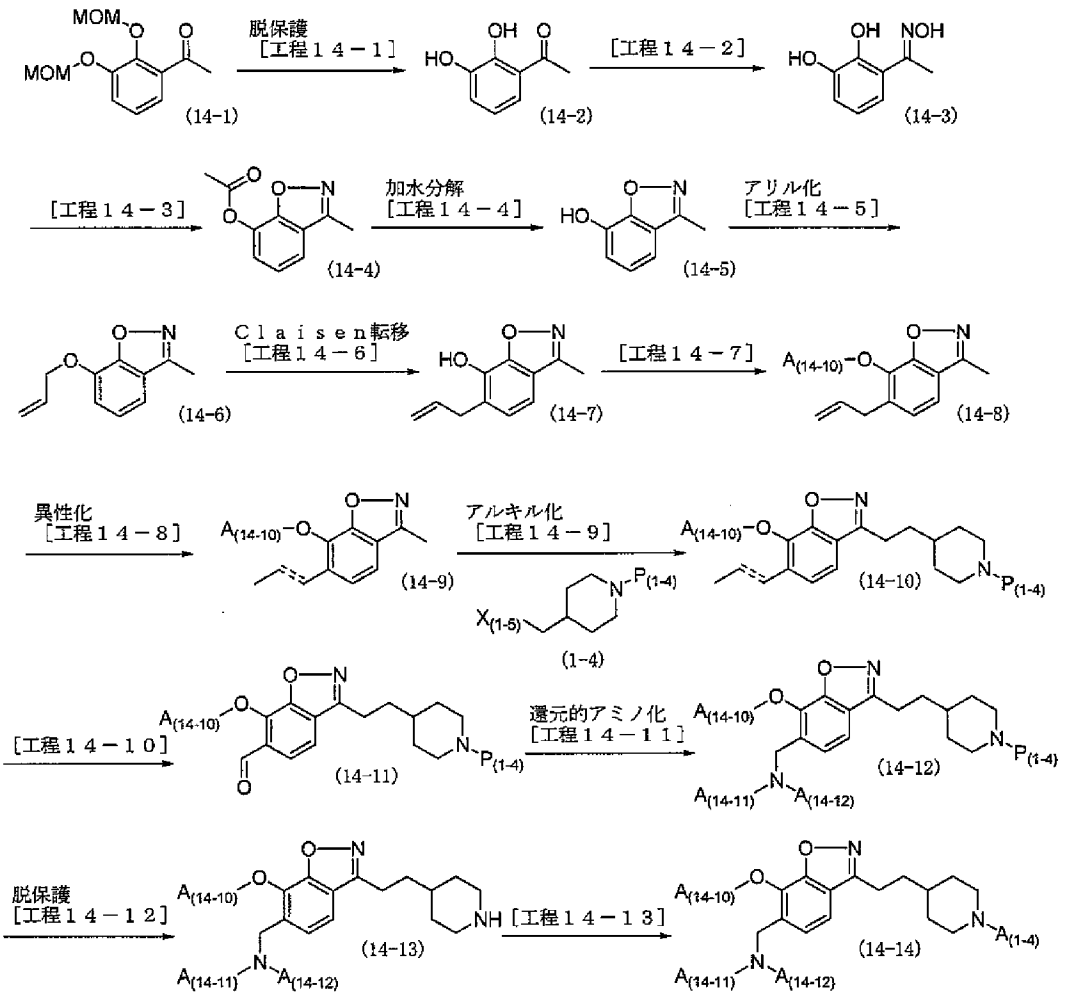
[工程13－14]は、化合物(13－14)を用い、前記[工程1－6]記載の方法により、化合物(13－15)を製造する工程である。

[0197] [工程13－15]

[工程13－15]は、化合物(13－15)を用い、前記[工程1－7]記載の方法により、化合物(13－16)を製造する工程である。

[0198] [製法14]

[0199] [化17]




[式中、A(14－10)基はR21基を示す。A(14－11)基およびA(14－12)基はR11基またはR12基を示す。P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示し、X(1－

5)基は脱離基を示す。A(1－4)基はR4基を示す。R11基、R12基、R21基およびR4基は前記の通りである。]

[0200] [製法14]は、化合物(14－1)を出発物質として、[工程14－1]～[工程14－13]の多段階の工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(I)即ち、式(14－14)で表される化合物である。化合物(14－1)および化合物(14－2)は公知であり、市販化合物から当業者に公知の方法(例えば、KAGAWA, H.; SHIGEMATSU, A.; OHTA, S.; HARIGAYA, Y.; Chem. Pharm. Bull., 2005, 53(5), 547. の文献に記載の条件)で製造することができる。

[0201] [工程14－1]

[工程14－1]は、化合物(14－1)の酸を用いた脱保護により、化合物(14－2)を製造する工程である。本工程は、一般的に用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 289. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、酢酸等を挙げることができるが、好ましくは塩酸もしくは臭化水素酸を用いる。例えば、臭化水素酸を用いた場合には、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば水を挙げることができる。例えば、臭化水素酸を用いた場合には、本工程の反応温度は、50℃～溶媒還流温度であり、好ましくは70℃～溶媒還流温度である。例えば、臭化水素酸を用いた場合には、本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0.5～12時間であり、好ましくは0.5～6時間である。

[0202] [工程14－2]

[工程14－2]は、化合物(14－2)を用い、前記[工程11－4]記載の方法により、化合物(14－3)を製造する工程である。

[0203] [工程14－3]

[工程14－3]は、化合物(14－3)を用い、前記[工程11－5]記載の方法により、化合物(14－4)を製造する工程である。この工程では、ベンズイソオキサゾール環の環

化と同時に、生成物のフェノール性水酸基がアセチル化される。

[0204] [工程14－4]

[工程14－4]は、酸もしくは塩基を用いた化合物(14－4)のアセトキシ基の加水分解により、化合物(14－5)を製造する工程である。本工程の加水分解は、一般的に用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 276－278. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を挙げることができる。例えば、本工程で用いる塩基として水酸化ナトリウムを用いた場合には、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメタノールもしくはエタノール等のアルコールと水との混合溶媒等を挙げることができる。例えば、本工程で用いる塩基として水酸化ナトリウムを用いた場合には、本工程の反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。例えば、本工程で用いる塩基として水酸化ナトリウムを用いた場合には、本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～6時間であり、好ましくは0．5～2時間である。

[0205] [工程14－5]

[工程14－5]は、化合物(14－5)を用い、前記[工程3－1]記載の方法により、化合物(14－6)を製造する工程である。

[0206] [工程14－6]

[工程14－6]は、化合物(14－6)を用い、前記[工程3－2]記載の方法により、化合物(14－7)を製造する工程である。

[0207] [工程14－7]

[工程14－7]は、化合物(14－7)を用い、前記[工程7－1]記載の方法により、化合物(14－8)を製造する工程である。

[0208] [工程14－8]

[工程14－8]は、化合物(14－8)を用い、前記[工程3－3]記載の方法により、化合物(14－9)を製造する工程である。

[0209] [工程14－9]

[工程14－9]は、化合物(14－9)と化合物(1－4)とを用い、前記[工程1－3]記載の方法により、化合物(14－10)を製造する工程である。

[0210] [工程14－10]

[工程14－10]は、化合物(14－10)を用い、前記[工程3－8]記載の方法により、化合物(14－11)を製造する工程である。

[0211] [工程14－11]

[工程14－11]は、化合物(14－11)と、一級もしくは二級アミンとを用い、前記[工程1－7]の還元的アミノ化について記載した方法により、化合物(14－12)を製造する工程である。

[0212] [工程14－12]

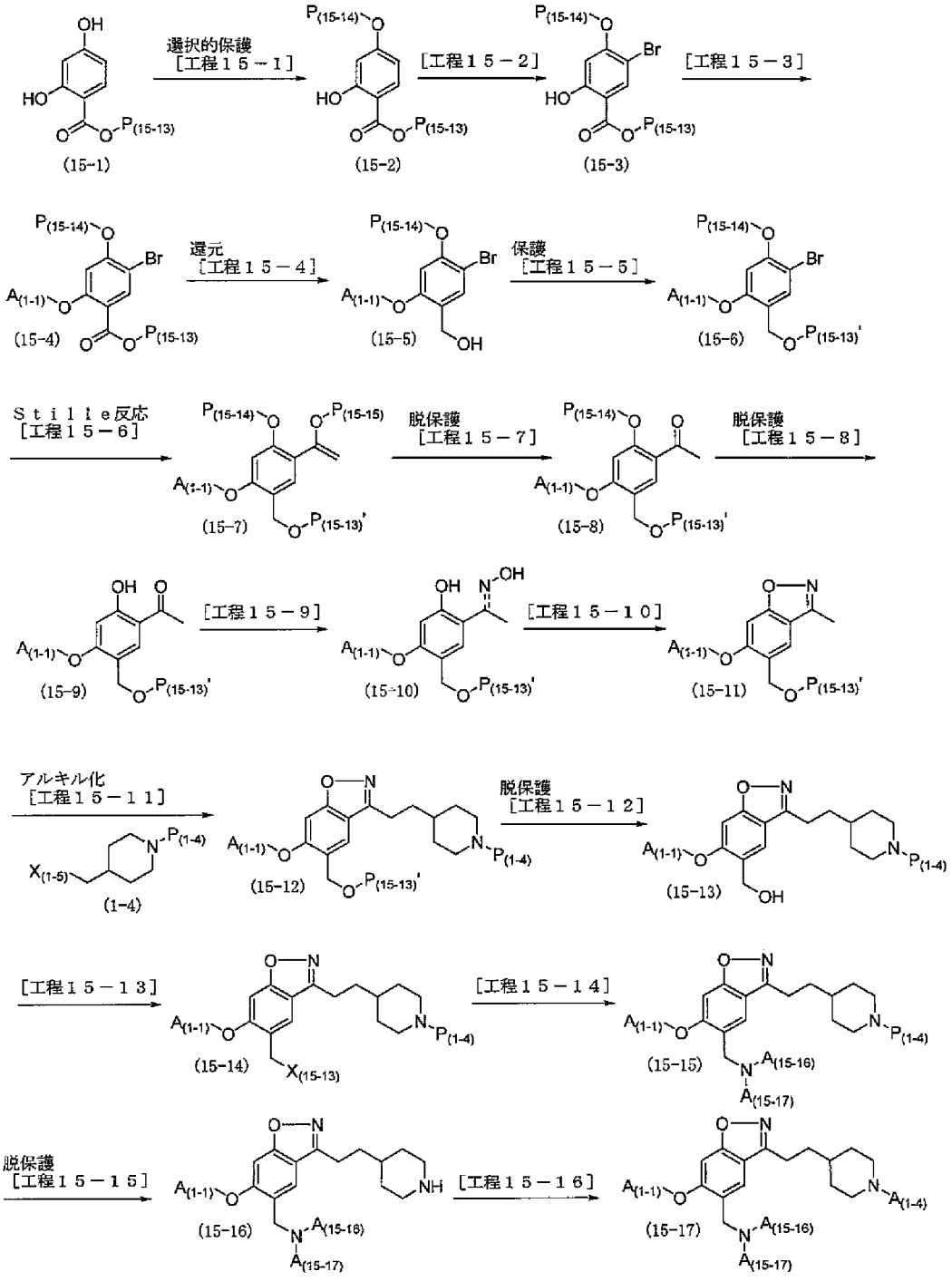
[工程14－12]は、化合物(14－12)を用い、前記[工程1－6]記載の方法により、化合物(14－13)を製造する工程である。

[0213] [工程14－13]

[工程14－13]は、化合物(14－13)を用い、前記[工程1－7]記載の方法により、化合物(14－14)を製造する工程である。

[0214] [製法15]

[0215] [化18]




[式中、A(1－1)基はR21基を示す。A(15－16)基およびA(15－17)基はR11基またはR12基を示す。P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示す。P(15－13)基はカルボキシル基保護基を示し、該保護基はエステルをアルコールに還元する際に脱保護される。P(15－14)基は脱保護可能なフェノール性水酸基保護基を示す。P(15－13)'基は脱保護可能なアルコール性水酸基保護基を示す。X(1

－5）基は脱離基を示す。A（1－4）基はR4基を示す。R11基、R12基、R21基およびR4基は前記の通りである。］

[0216] ［製法15］は、化合物（15－1）を出発物質として、［工程15－1］～［工程15－16］の多段階の工程を経由して、本発明による式（I）の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式（I）で示される化合物中、式（I）即ち、式（15－17）で表される化合物である。P（15－13）基は特に限定されないが、好ましくは、C1－6アルキル基を用いる。化合物（15－1）は、例えばP（15－13）基がメチル基、エチル基等の場合には市販化合物であり、また、2，4－ジヒドロキシ安息香酸から公知の方法により製造することができる。公知の合成法としては例えば、Tatsuta， K.；Tanaka， Y.；Kojima， M.；Ikegami， H.；Chem. Lett.， 2002，262.、GUO， W.；LI， J.；WU， W.；ZHOU， P.；XIA， C.；Synth. Commun.， 2005， 35， 145. 等の方法を挙げることができる。

[0217] ［工程15－1］

［工程15－1］は化合物（15－1）の二つの水酸基のうち、エステル基と分子内水素結合しない水酸基のみを保護して化合物（15－2）を得る工程である。本工程におけるフェノール性水酸基の保護は、一般に用いられる条件（例えば、TAKAHASHI，K.；SHIMIZU， S.；OGATA， M.；Heterocycles， 1985， 23 （6），1483.、SHARMA， A. P.；SAEED， A.；DURANI， S.；KAPIL， R. S.；J. Med. Chem.， 1990， 33 （12），3222. 等の文献に記載の条件）と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる水酸基の保護基は特に限定されないが、好ましくは、メトキシメチル基を用いる。例えば保護基がメトキシメチル基の場合には、保護基導入のための試薬はクロロメチル メチル エーテルと塩基の組み合わせを挙げることができ、用いる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を挙げることができる。例えば、保護基がメトキシメチル基の場合には本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、アセトン、メチルエチルケトン等の有機溶媒を用いることができる。例えば、保護基がメトキシメチル基の場合には本工程の反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間で

あり、好ましくは0．5～12時間である。

[0218] ［工程15－2］

［工程15－2］は化合物（15－2）を出発物質とし、芳香環の臭素化により、化合物（15－3）を製造する工程である。本工程における臭素化は、一般に用いられる条件（例えば、BOX, V. G. S.; YIANNIKOUROS, G. P.; Heterocycles, 1990, 31 (7), 1261.、SIMIG, G.; SCHLOSSER, M.; Acta. Chim. Hung., 1994, 131 (2), 217. 等の文献に記載の条件）と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる臭素化試薬としては、Ｎ－ブロモスクシンイミド、臭素等を挙げることができるが、好ましくはＮ－ブロモスクシンイミドを用いる。臭素化のためにＮ－ブロモスクシンイミドを用いる場合には、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、アセトニトリル、塩化メチレン、四塩化炭素等の有機溶媒を用いることができ、本工程の反応温度は、通常室温～溶媒還流温度である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0219] ［工程15－3］

［工程15－3］は、化合物（15－3）を用い、前記［工程7－1］記載の方法により、化合物（15－4）を製造する工程である。

[0220] ［工程15－4］

［工程15－4］は化合物（15－4）を出発物質とし、エステルの還元により、化合物（15－5）を製造する工程である。本工程における還元は、一般に用いられる条件（例えば、BOX, V. G. S.; YIANNIKOUROS, G. P.; Heterocycles, 1990, 31 (7), 1261.、SIMIG, G.; SCHLOSSER, M.; Acta. Chim. Hung., 1994, 131 (2), 217. 等の文献に記載の条件）と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ほう素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等を挙げることができるが、好ましくは水素化リチウムアルミニウムを用いる。例えば、還元のために水素化リチウムアルミニウムを用いる場合には、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、ジエチル　エーテル、テトラヒド

ロフラン等の有機溶媒を用いることができ、本工程の反応温度は、通常－50℃～室温、好ましくは－20℃～0℃である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．25～6時間であり、好ましくは0．25～1時間である。

[0221] ［工程15－5］

［工程15－5］は化合物（15－5）を出発物質とし、アルコール性水酸基の保護により、化合物（15－6）を製造する工程である。本工程は前記［工程1－2］のアルコール性水酸基の保護について記載した方法により行うことができる。

[0222] ［工程15－6］

［工程15－6］は化合物（15－6）を出発物質とし、遷移金属触媒を用いたStille反応により、化合物（15－7）を製造する工程である。本工程で用いるトリアルキルスズ誘導体は市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。本工程は、一般に用いられる条件（例えば、J． Tsuji, “Palladium Reagents and Catalysts”, John Wiley & Sons (1995)．、DHAR, T. G. M.; IWANOWICZ, E. J.; ET AL.; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13 (20), 3557.、GAN, T.; VAN ORNUM, S. G.; COOK, J. M.; Tetrahedron Lett., 1997, 38 (49), 8453. 等の文献記載の条件）で反応を行うことができる。本工程で用いる遷移金属触媒としては、例えばジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）等を挙げることができる。本工程の反応は、窒素またはアルゴン雰囲気下で行うことが好ましい。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばN－メチル－2－ピロリドン、N，N－ジメチルホルムアミド、1，4－ジオキサン、トルエン、キシレン等を挙げることができる。さらに本反応は良好な結果（反応温度の低減、反応時間短縮または収率向上等）を得るため、リン配位子（好ましくはトリフェニルホスフィン、トリ－o－トリルホスフィン、トリ－tert－ブチルホスフィン、2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフチル、1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等）を添加してもよい。本工程の反応温度は、通常、室温～溶媒還流温度である。反応時間は、特に限定されないが、通常、0．

5～48時間であり、好ましくは0．5～24時間である。

[0223] ［工程15－7］

［工程15－7］は化合物（15－7）を出発物質とし、酸触媒を用いたケトンの脱保護により、化合物（15－8）を製造する工程である。本工程は、一般に用いられる条件（例えば、PENDRAK, I.; CHAMBERS, P. A.; J. Org. Chem., 1995, 60 (10), 3249.、ANDAPPAN, M. M. S.; NILSSON, P.; VON SCHENCK, H.; LARHED, M.; J. Org. Chem., 2004, 69 (16), 5212. 等の文献記載の条件）で反応を行うことができる。本工程で用いる酸は特に限定されないが、塩酸が好ましい。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、メタノールもしくはエタノール等のアルコール性溶媒と水との混合溶媒を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常、室温～溶媒還流温度である。反応時間は、特に限定されないが、通常、0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0224] ［工程15－8］

［工程15－8］は化合物（15－8）を出発物質とし、フェノール性水酸基の選択的脱保護により、化合物（15－9）を製造する工程である。本工程は、一般に用いられる条件（例えば、PENDRAK, I.; CHAMBERS, P. A.; J. Org. Chem., 1995, 60 (10), 3249.、ANDAPPAN, M. M. S.; NILSSON, P.; VON SCHENCK, H.; LARHED, M.; J. Org. Chem., 2004, 69 (16), 5212. 等の文献記載の条件）で反応を行うことができるが、アルコール性水酸基保護基であるP（15－13）基が反応しないような、保護基の組み合わせと脱保護条件を選ぶ必要がある。好ましくは、フェノール性水酸基保護基はメトキシメチル基、アルコール性水酸基保護基はtertーブチルジメチルシリル基を用いる。上記のような保護基の組み合わせの場合には、酸触媒を用いた選択的脱保護が可能である。上記のような保護基の組み合わせの場合には、本工程で用いる酸は特に限定されないが、塩酸が好ましい。上記のような保護基の組み合わせの場合には、本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれ

ば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、メタノールもしくはエタノール等のアルコール性溶媒と水との混合溶媒を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常、室温～溶媒還流温度である。反応時間は、特に限定されないが、通常、0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0225] ［工程15－9］

［工程15－9］は、化合物（15－9）を用い、前記［工程11－4］記載の方法により、化合物（15－10）を製造する工程である。

[0226] ［工程15－10］

［工程15－10］は、化合物（15－10）を用い、前記［工程11－5］記載の方法により、化合物（15－11）を製造する工程である。

[0227] ［工程15－11］

［工程15－11］は、化合物（15－11）と化合物（1－4）とを用い、前記［工程1－3］記載の方法により、化合物（15－12）を製造する工程である。

[0228] ［工程15－12］

［工程15－12］は、化合物（15－12）を用い、前記［工程6－4］記載の方法により、化合物（15－13）を製造する工程である。

[0229] ［工程15－13］

［工程15－13］は、化合物（15－13）を用い、前記［工程1－8］記載の方法により、化合物（15－14）を製造する工程である。

[0230] ［工程15－14］

［工程15－14］は、化合物（15－14）を用い、前記［工程1－9］記載の方法により、化合物（15－15）を製造する工程である。

[0231] ［工程15－15］

［工程15－15］は、化合物（15－15）を用い、前記［工程1－6］記載の方法により、化合物（15－16）を製造する工程である。

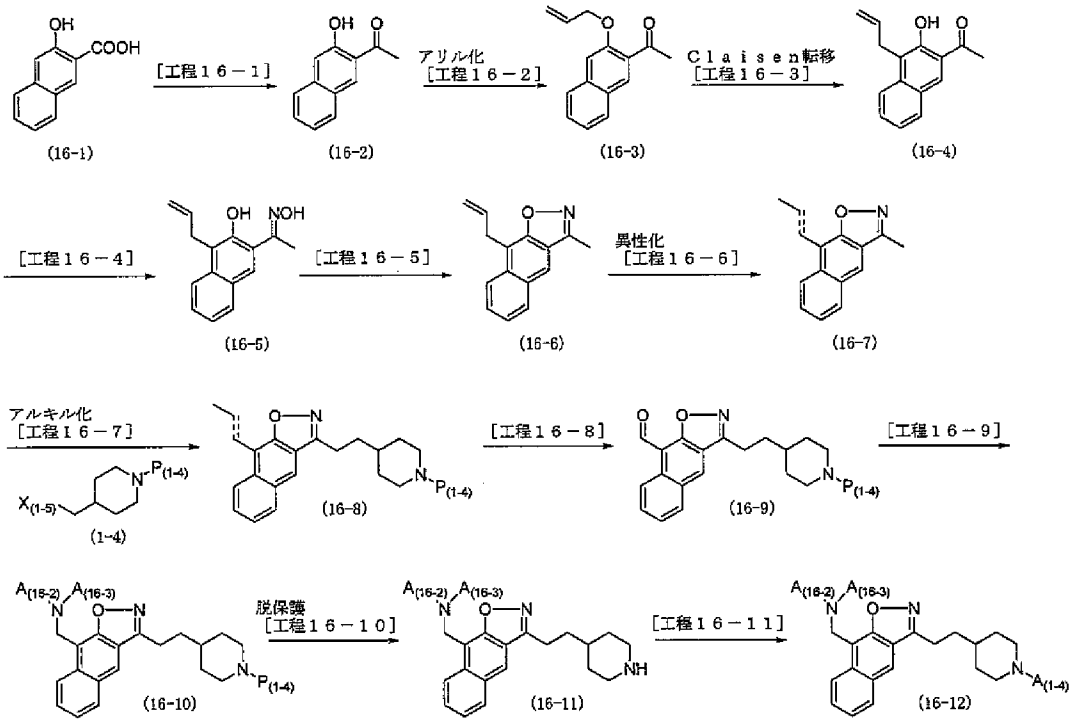
[0232] ［工程15－16］

［工程15－16］は、化合物（15－16）の二級アミノ基を三級アミノ基に変換して化合物（15－17）を得る工程である。本工程はアルキル化、還元的アミノ化等の反応を用

いる。本工程のアルキル化および還元的アミノ化は、前記[工程1－7]記載の方法で行うことができる。

[0233] [製法16]

[0234] [化19]




[A(16－2)基およびA(16－3)基はR11基またはR12基を示す。P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示し、X(1－5)基は脱離基を示し、A(1－4)基はR4基を示す。R11基、R12基およびR4基は前記の通りである。]

[0235] [製法16]は、公知の市販化合物である化合物(16－1)を出発物質として、[工程16－1]～[工程16－11]の多段階の工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(I)即ち、式(16－12)で表される化合物である。

[0236] [工程16－1]

[工程16－1]はメチルリチウムとクロロトリメチルシランとを用いて、化合物(16－1)のカルボキシル基をアセチル基に変換して化合物(16－2)を得る工程である。本工程は、一般に用いられる条件(例えば、RUBOTTOM, G. M.; KIM, C. －W

.；J. Org. Chem.，1983，48（9），1550.等の文献に記載の条件）と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、テトラヒドロフランが好ましい。本工程の反応温度は、0℃が好ましい。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0．5～24時間であり、好ましくは0．5～12時間である。

[0237] ［工程16－2］

［工程16－2］は、化合物（16－2）を用い、前記［工程3－1］記載の方法により、化合物（16－3）を製造する工程である。

[0238] ［工程16－3］

［工程16－3］は、化合物（16－3）を用い、前記［工程3－2］記載の方法により、化合物（16－4）を製造する工程である。

[0239] ［工程16－4］

［工程16－4］は、化合物（16－4）を用い、前記［工程11－4］記載の方法により、化合物（16－5）を製造する工程である。

[0240] ［工程16－5］

［工程16－5］は、化合物（16－5）を用い、前記［工程11－5］記載の方法により、化合物（16－6）を製造する工程である。

[0241] ［工程16－6］

［工程16－6］は、化合物（16－6）を用い、前記［工程3－3］記載の方法により、化合物（16－7）を製造する工程である。

[0242] ［工程16－7］

［工程16－7］は、化合物（16－7）と化合物（1－4）とを用い、前記［工程1－3］記載の方法により、化合物（16－8）を製造する工程である。

[0243] ［工程16－8］

［工程16－8］は、化合物（16－8）を用い、前記［工程3－8］記載の方法により、化合物（16－9）を製造する工程である。

[0244] ［工程16－9］

［工程16－9］は、化合物（16－9）と、一級もしくは二級アミンとを用い、前記［工程1

－7]の還元的アミノ化について記載した方法により、化合物(16－10)を製造する工程である。

[0245] [工程16－10]

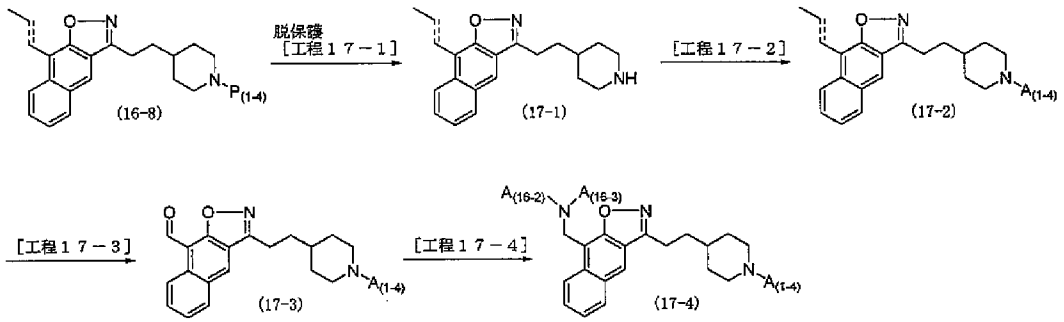
[工程16－10]は、化合物(16－10)を用い、前記[工程1－6]記載の方法により、化合物(16－11)を製造する工程である。

[0246] [工程16－11]

[工程16－11]は、化合物(16－11)を用い、前記[工程1－7]記載の方法により、化合物(16－12)を製造する工程である。

[0247] [製法17]

[0248] [化20]




[A(16－2)基およびA(16－3)基はR11基またはR12基を示す。P(1－4)基は脱保護可能なアミノ基保護基を示し、A(1－4)基はR4基を示す。R11基、R12基およびR4基は前記の通りである。]

[0249] [製法17]は、[製法16]で得られる化合物(16－8)を出発物質として、[工程17－1]～[工程17－4]の多段階の工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(I)即ち、式(17－4)で表される化合物である。

[0250] [工程17－1]

[工程17－1]は、化合物(16－8)を用い、前記[工程1－6]記載の方法により、化合物(17－1)を製造する工程である。

[0251] [工程17－2]

[工程17－2]は、化合物(17－1)を用い、前記[工程1－7]記載の方法により、化

合物(17－2)を製造する工程である。

[0252] [工程17－3]

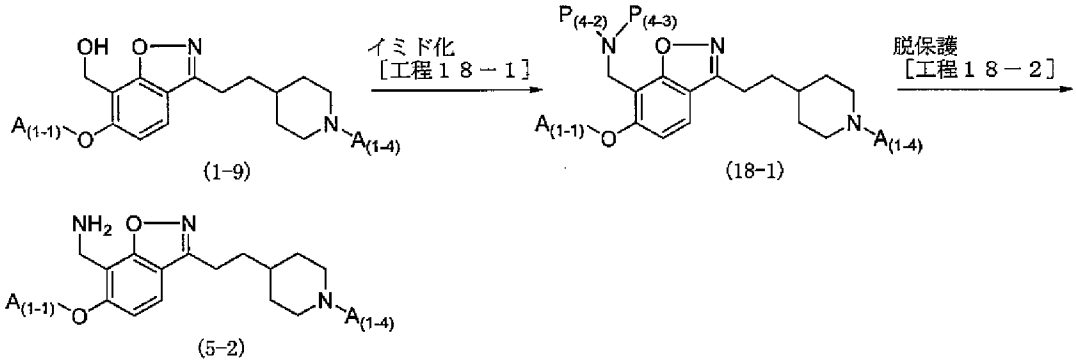
[工程17－3]は、化合物(17－2)を用い、前記[工程3－8]記載の方法により、化合物(17－3)を製造する工程である。

[0253] [工程17－4]

[工程17－4]は、化合物(17－3)と、一級もしくは二級アミンとを用い、前記[工程1－7]の還元的アミノ化について記載した方法により、化合物(17－4)を製造する工程である。本工程で用いるアミンが一級アミンの場合には、チタン(IV) イソプロポキシドを用いた還元的アミノ化により、収率の向上等の良好な結果を得ることがある。チタン(IV) イソプロポキシドを用いた還元的アミノ化は通常用いられている条件と同様の条件で行うことができる。公知の方法として、例えば、KUMPATY, H. J.; BHATTACHARYYA, S.; REHR, E. W.; GONZALEZ, A. M.; Synthesis, 2003, (14), 2206.、KUMPATY, H. J.; WILLIAMSON, J. S.; BHATTACHARYYA, S.; Synth. Commun., 2003, 33 (8), 1411. 等を挙げることができる。

[0254] [製法18]

[0255] [化21]




[式中、A(1－1)基はR21基を示す。A(1－4)基はR4基を示す。P(4－2)基及びP(4－3)基は脱保護可能なアシル基を示す。R21基およびR4基は前記の通りである。]

[0256] [製法18]は、[製法1]で得られる化合物(1－9)を出発物質として、[工程18－1]

～[工程18－2]の二工程を経由して、本発明による式(I)の化合物を合成する方法である。但し、この製法で得られる化合物は、式(I)で示される化合物中、式(5－2)で表される化合物である。

[0257] [工程18－1]

[工程18－1]は、化合物(1－9)のアルコール性水酸基をイミドに変換して化合物(18－1)を得る工程である。化合物(18－1)のイミド基としては、フタルイミド基が好ましい。本工程は、Mitsunobu反応等の反応によって行うことができ、本工程がMitsunobu反応の場合には、本工程はジエチル アゾジカルボキシラート等のアゾジカルボン酸誘導体、およびトリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィン誘導体もしくはトリアルキルホスフィン誘導体を用いて、化合物(1－9)とイミド誘導体とを縮合させる反応である。本工程で用いるイミド誘導体は市販品をそのまま用いることもでき、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。本工程は、一般に用いられる条件(例えば、PAQUETT, L. A. et al. ed., "Organic Reactions", John Wiley & Sons, Inc. (1992), vol. 42, p. 335－656. 等の文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。本工程で用いるホスフィン誘導体としてはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等を挙げることができ、また、アゾジカルボン酸誘導体としては、ジイソプロピル アゾジカルボキシラート、ジエチル アゾジカルボキシラート、1, 1'－(アゾジカルボニル)ジピペリジン等を挙げることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、1, 4－ジオキサン、塩化メチレン、トルエン等を挙げることができる。本工程の反応温度は、通常－10℃～室温であり、好ましくは0℃～室温である。本工程の反応時間は特に限定されないが、通常0. 5～48時間であり、好ましくは0. 5～24時間である。

[0258] [工程18－2]

[工程18－2]は、化合物(18－1)のイミド基を脱保護して化合物(5－2)を得る工程である。本工程は、一般に用いられる条件(例えば、T. W. GREENE and P. G. M. WUTS, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, Inc. (1999), p. 246－292. 等の

文献に記載の条件)と同様の条件で行うことができる。本工程で用いる脱保護試薬としては、ヒドラジンを挙げることができる。本工程で用いる溶媒は反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、エタノール、1-プロパノール等の有機溶媒、あるいは有機溶媒と水との混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常、室温～溶媒還流温度であり、好ましくは60℃～溶媒還流温度である。反応時間は、特に限定されないが、通常、0．5～48時間であり、好ましくは0．5～24時間である。

[0259] 本発明に係る化合物(I)またはその塩は、慣用される方法により製剤化することが可能である。好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油;(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素;(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油;(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール;(5)シリコン樹脂;(6)シリコン油;(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤;(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子;(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール;(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール;(11)グルコース、ショ糖などの糖;(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体;(13)精製水などがあげられる。

[0260] (1)賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、

ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；(2)結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；(3)崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；(4)滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；(5)着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；(6)矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；(7)抗酸化剤としては、アスコルビン酸、α-トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

[0261] 本発明に係る化合物(I)またはその塩を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤として製剤化し、投与することができる。

[0262] 本発明に係る化合物(I)またはその塩を医薬として投与する場合の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差等により著しく異なるが、経口剤の場合は、通常成人として1日あたり、1～10000mg、好ましくは10～1000mgを1日1回～数回に分けて投与し、適宜増減することができる。

実施例

[0263] 以下、製造例、実施例および試験例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。以下の製造例及び実施例におけるプロトン核磁気共鳴スペクトル($^1$H-NMR)の測定には、Varian Inc. 製Mercury40

0を用いた。前記測定は重クロロホルム($CDCl_3$)溶液中、重メタノール($CD_3OD$)溶液中、もしくは重ジメチルスルホキシド(DMSO-$d_6$)溶液中で測定した。測定に用いた溶媒は実施例中に示した。ピークの形は以下のように記載した;s、シングレット;d、ダブレット;t、トリプレット;q、カルテット;m、マルチプレット;br、ブロード。カップリング定数(J)はヘルツ単位で表記した。

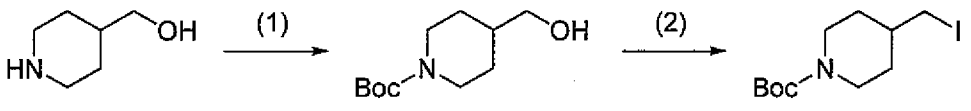
[0264] 以下の製造例及び実施例における質量スペクトル(MS)の測定には、Thermo Electron Corporation製SSQ7000を用いた。イオン化法はESI(electrospray ionization)法であった。測定された分子量は少数点以下を四捨五入して示した。

[0265] 以下の製造例及び実施例において、マイクロ波合成装置として、Biotage AB製InitiatorもしくはEmrys Liberatorを用いた。以下の製造例及び実施例において、NHシリカゲルとして、富士シリシア社(Fuji Silysia Chemical Ltd.)製NH PSQ 60またはDM 2035を用いた。

[0266] 製造例1

tert-ブチル 4-ヨードメチルピペリジン-1-カルボキシラートの合成

[0267] [化22]




(1)tert-ブチル 4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-カルボキシラートの合成

ピペリジン-4-イルメタノール(100g)をクロロホルム(500mL)に溶解した。この溶液に氷冷下で二炭酸ジ-tert-ブチル(190g)を10分間かけて加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)、水(300mL)を順次加え、クロロホルム(500mL)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。さらに水層をクロロホルム(300mL)で抽出後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。二つの有機層を混ぜ、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣にヘプタン(500mL)を加えて懸濁液を得た。固体をろ取し、ヘプタン(500mL)で洗浄後、50℃で19時間乾燥し、標記化合物(179g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.14 (ddd, J=4.4 Hz, 12.8 Hz, 23.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.56-1.75 (m, 3H), 2.70 (dt, J=2.0 Hz, 12.8 Hz, 2H), 3.50 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.12 (br d, J=12.8 Hz, 2H).

(2)tertーブチル 4ーヨードメチルピペリジンー1ーカルボキシラートの合成

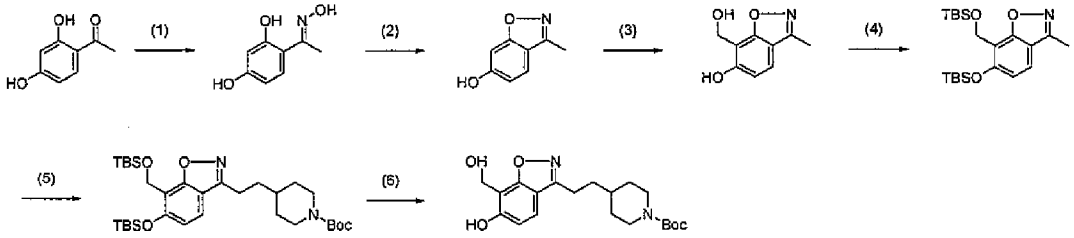
tertーブチル 4ーヒドロキシメチルピペリジンー1ーカルボキシラート(88g)及びトリエチルアミン(140mL)をテトラヒドロフラン(900mL)に溶解した。この溶液に氷冷下で塩化メタンスルホニル(38mL)を10分間かけて加え、氷冷下で1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣としてtertーブチル 4ーメタンスルホニルオキシメチルピペリジンー1ーカルボキシラートの粗生成物(123g)を得た。粗4ーメタンスルホニルオキシメチルピペリジンー1ーカルボキシラートをアセトニトリル(900mL)に溶解した。この溶液にようか化ナトリウム(180g)を加え、70℃で14時間20分撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤をろ去した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタンー酢酸エチル)で精製し、標記化合物(120g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.14 (ddd, J=4.4 Hz, 12.8 Hz, 24.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.52-1.68 (m, 1H), 1.83 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 2.68 (dt, J=2.0 Hz, 12.8 Hz, 2H), 3.10 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.11 (br d, J=12.8 Hz, 2H).

[0268] 製造例2

tertーブチル 4ー[2ー(6ーヒドロキシー7ーヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル)エチル]ピペリジンー1ーカルボキシラートの合成

[0269] [化23]



(1)(2)3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－オールの合成

2', 4'－ジヒドロキシアセトフェノン(39. 6g)をエタノール(400mL)、水(140mL)に溶解した。この溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(45. 2g)及び酢酸ナトリウム(55. 5g)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、セライトろ過した。残渣をエタノールで洗浄し、洗浄液とろ液を混ぜ、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(1L)に溶解し、水(500mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液(300mL)で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤をろ去した後、溶媒を減圧留去した。残渣として粗2', 4'－ジヒドロキシアセトフェノン オキシム(43. 5g)を得た。粗2', 4'－ジヒドロキシアセトフェノン オキシム(43. 5g)をさらに精製することなく、N, N－ジメチルホルムアミド(200mL)に溶解した。この溶液に無水酢酸(134mL)及び酢酸ナトリウム(46. 9g)を加え、混合物を150℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、セライトろ過し、セライトは酢酸エチルで洗浄した。ろ液と洗浄液を混ぜ、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をメタノール(200mL)及び5M塩酸(104mL)に溶解し、90℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤をろ去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に冷水(300m)を加えて懸濁液を得た。固体をろ取後、冷水(100mL)で洗浄し、60℃で一晩乾燥して標記化合物(33. 1g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.51 (s, 3H), 6.85 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(3)7－ヒドロキシメチル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－オールの合成

3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－オール(32. 8g)を水(500mL)に懸濁

した。この懸濁液に2M水酸化ナトリウム水溶液(110mL)を室温で加え、70℃で35分間撹拌した。この混合物に37%ホルムアルデヒド水溶液(80．4mL)を加え、70℃で1時間撹拌した。反応混合物に氷冷下、5M塩酸(66mL)を加え、酢酸エチル(1L)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(300mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチル(200mL)を加えて懸濁液を得た。沈澱をろ取後、酢酸エチル(200mL)で洗浄し、固体(29．3g)を得た。また、ろ液を減圧下濃縮した。濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、固体(3．5g)を得た。前述の固体と合わせ、減圧乾燥して標記化合物(32．8g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD/CDCl_3$, 1:5) δ (ppm): 2.51 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(4)6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾールの合成

7－ヒドロキシメチル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－オール(60．8g)及びイミダゾール(60．2g)をN，N－ジメチルホルムアミド(400mL)に溶解し、tert－ブチルクロロジメチルシラン(123g)を加え、室温で2．5時間撹拌した。反応混合物に少量のメタノール、水(750mL)を順次加え、酢酸エチル(750mL)で二回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(500mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤をろ去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘプタン及び酢酸エチルを加え、氷冷下で固化させ、固体をろ取した。この固体をヘプタン－酢酸エチルで洗浄し、固体(63．5g)を得た。またろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、固体(61．8g)を得た。前述の固体と合わせ、標記化合物(125．3g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.11 (s, 6H), 0.26 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 2.52 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)tert－ブチル 4－{2－[6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの合成

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン(22．4mL)をテトラヒドロフラン(400mL)に溶解した。この溶液に－78℃でn－ブチルリチウム(2．61M、n－ヘキサン溶液、56．6mL)を10分間で滴下し、－78℃で5分間、さらに氷冷下10分間撹拌してリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液を調製した。このリチウム ジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液を再び－78℃に冷却し、6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール(50．2g)及びtert－ブチル 4－ヨードメチルピペリジン－1－カルボキシラート(43．9g)のテトラヒドロフラン(400mL)溶液に－70℃で30分間で滴下し、さらに－78℃で45分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温した。反応混合物に水(750mL)を加え、酢酸エチル(750mL)で二回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(500mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤をろ去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(74．4g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.12 (s, 6H), 0.26 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.10-1.20 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 4H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 4.03-4.13 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(6)tert－ブチル 4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラートの合成

tert－ブチル 4－{2－[6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチルピペリジン－1－カルボキシラート(74．5g)をテトラヒドロフラン(200mL)に溶解し、ふっ化テトラブチルアンモニウム(1．0Mテトラヒドロフラン溶液、246mL)を加え、室温で1．5時間撹拌した。反応混合物に水(500mL)を加え、酢酸エチル(500mL)で二回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(300mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤をろ去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(41．

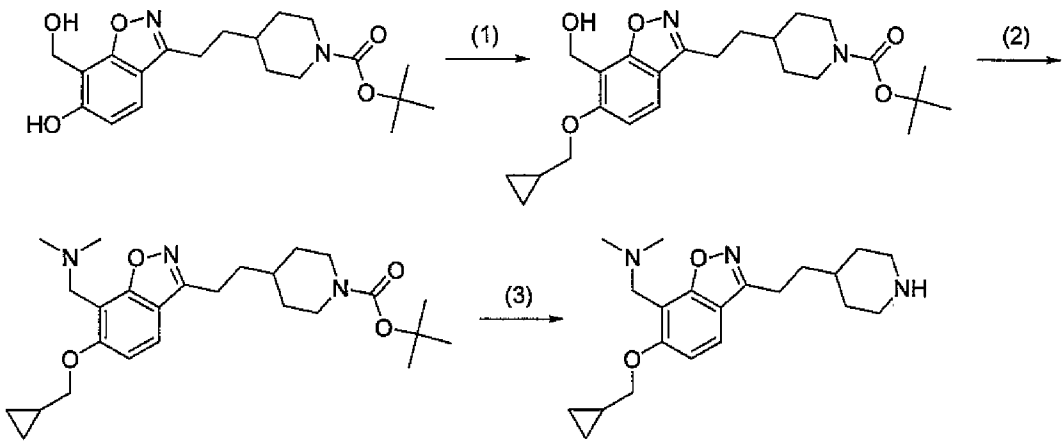
2g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.07-1.17 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 4H), 2.63-2.69 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 2H), 4.06-4.09 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.43-8.50 (m, 1H).

[0270] 製造例3

N, N-ジメチル{6-シクロプロピルメトキシ-3-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル}メチルアミンの合成

[0271] [化24]




(1)tert-ブチル 4-[2-(6-シクロプロピルメトキシ-7-ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

tert-ブチル 4-[2-(6-ヒドロキシ-7-ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボキシラート(製造例2で合成された化合物)(5.3g)、およびシクロプロピルメチル ブロミド(2.05mL)をアセトニトリル(50mL)に溶解し、炭酸カリウム(3.51g)を加えて70℃で10時間加熱撹拌した。反応混合物に炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、標記化合物(5.8)gを得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.37-0.41 (m, 2H), 0.65-0.70 (m, 2H), 1.08-1.22 (m, 2H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 4H), 2.60

-2.72 (m, 2H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.98 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.02-4.18 (m, 2H), 5.04 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル 4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの合成

tert－ブチル 4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(5．08g)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶かした。この溶液にトリエチルアミン(4．93mL)を加え、窒素雰囲気下、氷冷して撹拌した。この混合物にメタンスルホニル クロリド(1．37mL)を加え、30分間撹拌した。トリエチルアミン(1．65mL)を加え、窒素雰囲気下、氷冷して撹拌した。この混合物にメタンスルホニル クロリド(0．46mL)を加え、65分間撹拌した。次いでジメチルアミン(2．0Mテトラヒドロフラン溶液)(59mL)を加え、170分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム－炭酸ナトリウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(5．30g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.10-1.21 (m, 2H), 1.28-1.43 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.28-1.80 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.02-4.17 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(3)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンの合成

tert－ブチル 4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(5．30g)をメタノール(120mL)に溶かし、窒素雰囲気下、氷冷して撹拌した。この混合物に塩化水素(4M酢酸エチル溶液)(29mL)を加え、室温で7時間20分撹拌した。溶媒を減圧下溜去し、残渣にクロロホルム、5M水酸化ナトリウム水溶液、飽

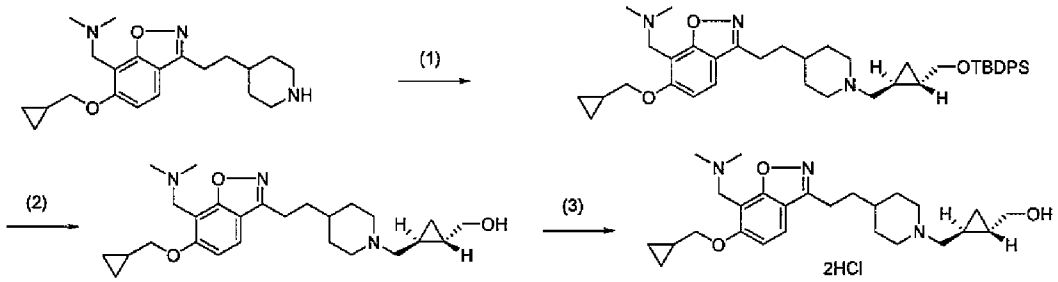
和塩化ナトリウム水溶液を加えて撹拌した。有機層を分離し、水層をクロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、粗標記化合物(4．56g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：0.36-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.18-1.36 (m, 3H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.58-2.65 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.10-3.16 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.95 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 1H).

[0272] 実施例1

{トランス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－メチル}シクロプロピル}メタノール　二塩酸塩

[0273] [化25]




(1)N，N－ジメチル{3－{2－{1－[トランス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)で得たN，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(89．2mg)及びトランス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド(J．Org．Chem．，2002，67，1669－1677．参照)(102mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(105mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.22-0.26 (m, 1H), 0.33-0.38 (m, 3H), 0.62-0.67 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.22-1.34 (m, 4H), 1.74-1.79 (m, 4H)

, 1.82-1.88 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.49 (dd, J=5.6, 11.6 Hz, 1H), 2.91-2.97 (m, 3H), 3.23-3.26 (m, 1H), 3.38 (dd, J=7.2, 11.6 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=5.6, 11.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 6H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 4H).

(2)｛トランス－2－｛4－｛2－｢6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル｝ピペリジン－1－メチル｝シクロプロピル｝メタノール

N, N－ジメチル｛3－｛2－｛1－[トランス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル｝エチル｝－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル｝メチルアミン(88. 4mg)から実施例16－(5)に準じて合成し、標記化合物(38mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.38 (m, 3H), 0.43-0.48 (m, 1H), 0.62-0.67 (m, 2H), 0.82-0.87 (m, 1H), 0.90-0.97 (m, 1H), 1.25-1.36 (m, 4H), 1.75-1.79 (m, 4H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.15 (dd, J=7.6, 12.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.39 (dd, J=6.0, 12.8 Hz, 1H), 2.91-2.96 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.34 (dd, J=7.2, 11.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=6.4, 11.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3)｛トランス－2－｛4－｛2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル｝ピペリジノメチル｝シクロプロピル｝メタノール　二塩酸塩

｛トランス－2－｛4－｛2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル｝ピペリジン－1－メチル｝シクロプロピル｝メタノール(38mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(41mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.41-0.45 (m, 2H), 0.63-0.73 (m, 4H), 1.03-1.10 (m, 1H), 1.14-1.20 (m, 1H), 1.35-1.46 (m, 1H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.07-2.12 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 3H), 2.96 (s, 6H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.74-3.

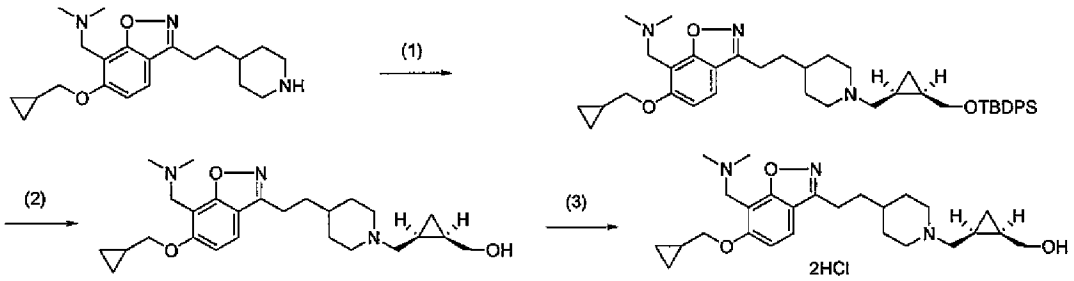
77 (m, 1H), 4.12 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 221 $[M+2H]^{2+}$, 442 $[M+H]^{+}$.

[0274] 実施例2

{シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノール　二塩酸塩

[0275] [化26]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－{1－[シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(89. 2 mg)及びシス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド(J. Org. Chem. 2002, 67, 1669－1677. 参照)(102mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(170mg)を得た。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -0.02-0.04 (m, 1H), 0.33-0.38 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 0.70-0.76 (m, 1H), 0.93-1.00 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.10-1.16 (m, 1H), 1.24-1.32 (m, 4H), 1.74-1.79 (m, 4H), 1.78-1.93 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 3H), 3.04-3.07 (m, 1H), 3.54 (dd, J=8.0, 11.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=5.6, 11.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 6H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63-7.71 (m,

4H).

(2){シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－メチル}シクロプロピル}メタノール

N, N－ジメチル{3－{2－{1－[シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(170mg)から実施例16－(5)に準じて合成し、標記化合物(70mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.18-0.24 (m, 1H), 0.34-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 0.78-0.84 (m, 1H), 1.13-1.17 (m, 1H), 1.22-1.38 (m, 5H), 1.73-1.84 (m, 5H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.62 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 2.76-2.78 (m, 1H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.07 (dd, J=11.6, 12.4 Hz, 1H), 3.30-3.33 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.98 (dd, J=5.2, 12.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3){シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノール　二塩酸塩

{シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－メチル}シクロプロピル}メタノール(70mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(65mg)を得た。

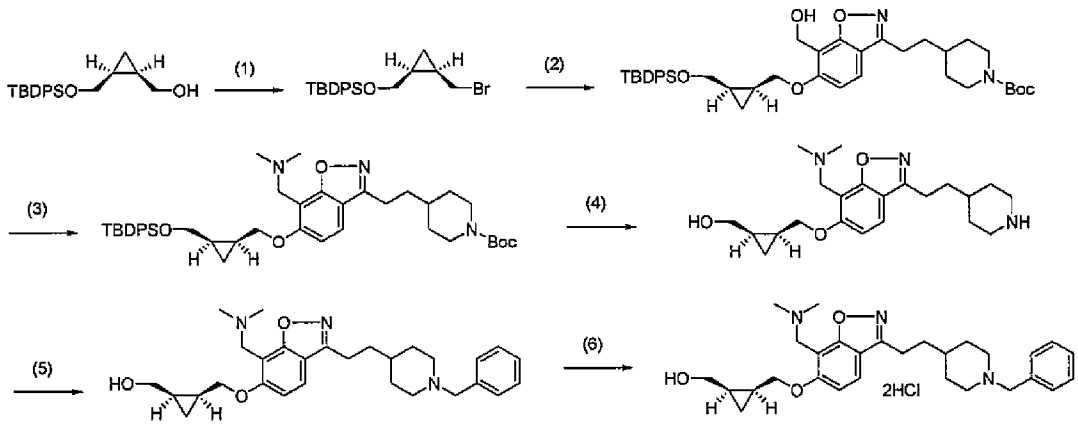
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.43-0.46 (m, 2H), 0.50-0.56 (m, 1H), 0.67-0.73 (m, 2H), 1.02-1.08 (m, 1H), 1.29-1.47 (m, 3H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.94-3.10 (m, 3H), 2.96 (s, 6H), 3.19-3.33 (m, 2H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 4.01-4.05 (m, 1H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 221 $[M+2H]^{2+}$, 442 $[M+H]^+$.

[0276] 実施例3

{シス－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール　二塩酸塩

[0277] [化27]




(1)(2)tert－ブチル　4－{2－{6－[シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメトキシ]－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

[シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピル]メタノール(J. Org. Chem. 2002, 67, 1669－1677参照)(682mg)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、氷冷下トリフェニルホスフィン(787mg)及び四臭化炭素(995mg)を加え、同温度で30分撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、(シス－2－ブロモメチルシクロプロピルメトキシ)－tert－ブチルジフェニルシラン(806mg)を得た。(シス－2－ブロモメチルシクロプロピルメトキシ)－tert－ブチルジフェニルシラン(752mg)及び製造例2－(6)で得たtert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラートから実施例16－(1)に準じて合成し、標記化合物(1．13g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.37-0.41 (m, 1H), 0.83-0.89 (m, 1H), 1.04-1.61 (m, 5H), 1.04 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.72-1.81 (m, 4H), 2.63-2.70 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.89-3.92 (m,1H), 4.06-4.12 (m, 3H), 4.21-4.26 (m, 1H), 4.96 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31-7.45 (m, 7H), 7.62-7.65 (m, 4H).

(3)tert－ブチル 4－{2－{6－[シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメトキシ]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－{6－[シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメトキシ]－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(839mg)から実施例21－(1)に準じて合成し、標記化合物(798mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.39 (m, 1H), 0.82-0.88 (m, 1H), 0.88-1.53 (m, 5H), 1.04 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.73-1.79 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.82-3.87 (m,1H), 4.01-4.21 (m, 4H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 7H), 7.62-7.64 (m, 4H).

(4){シス－2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール

tert－ブチル 4－{2－{6－[シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメトキシ]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(725mg)から実施例21－(2)に準じて合成し、標記化合物(300mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.18-0.22 (m, 1H), 0.83-0.89 (m, 1H), 1.13-1.27 (m, 2H), 1.36-1.60 (m, 3H), 1.73-1.79 (m, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.05-3.08 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.54-3.68 (m,2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 4.58-4.61 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5){シス－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N

－ジメチルアミノメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール

{シス－2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール(97mg)及びベンズアルデヒド(53．1μL)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(65mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.19-0.22 (m, 1H), 0.83-0.89 (m, 1H), 1.24-1.44 (m, 4H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.74-1.79 (m, 4H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.86-2.95 (m, 4H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.54-3.67 (m, 2H), 3.83-3.91 (m, 2H), 4.58 (dd, J=5.2, 6.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(6){シス－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール　二塩酸塩

{シス－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール(65mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(70mg)を得た。

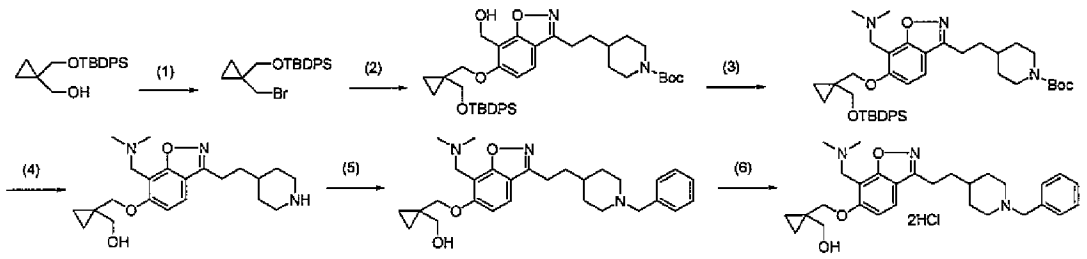
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.38-0.43 (m, 1H), 0.92-0.98 (m, 1H), 1.34-1.43 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 3H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.06-2.09 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.96-3.12 (m, 5H), 3.03 (s, 3H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.63-4.70 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 239 $[M+2H]^{2+}$, 478 $[M+H]^+$.

[0278] 実施例4

{1－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール　二塩酸塩

[0279] [化28]



(1)(2)tert－ブチル　4－{2－{6－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメトキシ]－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

実施例45－(1)で得た[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピル]メタノール(1．02g)から実施例3－(1)に準じて合成し、(1－ブロモメチルシクロプロピルメトキシ)－tert－ブチルジフェニルシラン(1．11g)を得た。(1－ブロモメチルシクロプロピルメトキシ)－tert－ブチルジフェニルシラン(826mg)及び製造例2－(6)で得たtert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラートから実施例16－(1)に準じて合成し、標記化合物(1．1g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.53-0.61 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 1.11-1.22 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 4H), 2.39 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.03-4.10 (m, 4H), 4.88 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 4H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 4H).

(3)tert－ブチル　4－{2－{6－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメトキシ]－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－{6－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメトキシ]－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(838mg)から実施例21－(1)に準じて合成し、標記化合物(650mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.53-0.62 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 1.11-1.22 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.95-2.98 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.03-4.14 (m, 4H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 4H).

(4)｛1－｛7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール

tert－ブチル 4－｛2－｛6－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメトキシ]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(580mg)から実施例21－(2)に準じて合成し、標記化合物(305mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.59-0.67 (m, 4H), 1.12-1.23 (m, 2H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.74-1.80 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)｛1－｛3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール

｛1－｛7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール(97mg)及びベンズアルデヒド(53．1μL)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(82mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.59-0.66 (m, 4H), 1.24-1.35 (m, 3H), 1.73-1.80 (m, 4H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.87-2.95 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(6)｛1－｛3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル

}メタノール　二塩酸塩

{1－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール(82mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(88mg)を得た。

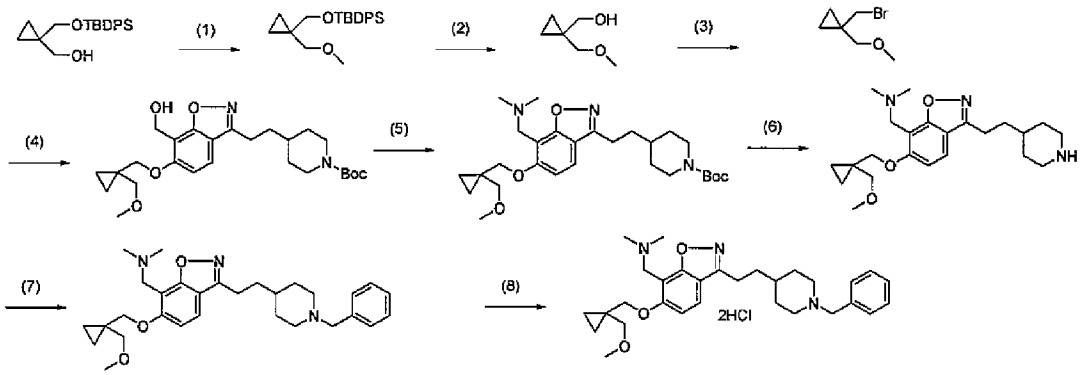
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.68-0.76 (m, 4H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.97-3.10 (m, 4H), 3.47-3.52 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 3H), 7.54-7.59 (m, 2SH), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 239 $[M+2H]^{2+}$, 478 $[M+H]^+$.

[0280] 実施例5

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(1－メトキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0281] [化29]




(1)tert－ブチル－(1－メトキシメチルシクロプロピルメトキシ)ジフェニルシラン

実施例45－(1)で得た[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピル]メタノール(3．4g)から実施例14－(4)に準じて合成し、標記化合物(3．5g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.41-0.44 (m, 4H), 1.05 (s, 9H), 3.32 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 7.32-7.42 (m, 6H), 7.62-7.66 (m, 4H).

(2)(3)(4)tert－ブチル　4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(1－メトキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル－(1－メトキシメチルシクロプロピルメトキシ)ジフェニルシラン(1．06g)から実施例14－(5)に準じて合成し、(1－メトキシメチルシクロプロピル)メタノールを得た。この(1－メトキシメチルシクロプロピル)メタノールをさらに精製することなく用いて、実施例3－(1)に準じて合成し、1－ブロモメチル－1－メトキシメチルシクロプロパンを得た。この1－ブロモメチル－1－メトキシメチルシクロプロパンをさらに精製することなく用いて、製造例2－(6)で得たtert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(757mg)から実施例16－(1)に準じて合成し、標記化合物(900mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.66-0.72 (m, 4H), 1.11-1.19 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.72-1.78 (m, 4H), 2.63-2.69 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.59 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.99-4.16 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 5.00 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(5)tert－ブチル　4－{2－[7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－6－(1－メトキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(1－メトキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(949mg)から、実施例21－(1)に準じて合成し、標記化合物(650mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.62-0.73 (m, 4H), 1.11-1.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.02-4.14 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(6)N，N－ジメチル{6－(1－メトキシメチルシクロプロピルメトキシ)－3－[2－(ピ

ペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(1－メトキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(151mg)から実施例21－(2)に準じて合成し、標記化合物(100mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.61-0.70 (m, 4H), 1.11-1.21 (m, 2H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(7)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(1－メトキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－(1－メトキシメチルシクロプロピルメトキシ)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(40．2mg)及びベンズアルデヒド(21．2μL)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(19mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.60-0.64 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H), 1.25-1.34 (m, 3H), 1.70-1.78 (m, 4H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.86-2.95 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 4H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(8){N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(1－メトキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

{N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(1－メトキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(19mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(13mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.58-0.67 (m, 4H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.87-2.98 (m, 4

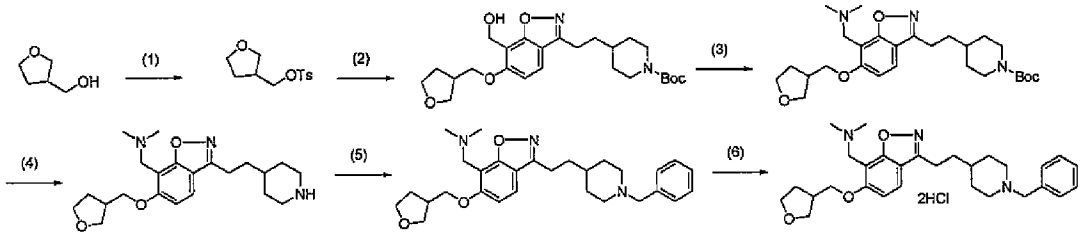
H), 3.27 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.37-3.42 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 5H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 246 $[M+2H]^{2+}$, 492 $[M+H]^{+}$.

[0282] 実施例6

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0283] [化30]




(1)テトラヒドロフラン－3－イルメチル 4－メチルベンゼンスルホナート

テトラヒドロ－3－フランメタノール(4.09g)及びトリエチルアミン(7.81mL)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、氷冷下p－トルエンスルホニル クロリド(9.53g)を加え一時間撹拌後、室温まで昇温させ、さらに18時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(8.9g)を得た。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.50-1.60 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.53-2.64 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.65-3.81 (m, 3H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.76-7.79 (m, 2H).

(2)tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

テトラヒドロフラン－3－イルメチル 4－メチルベンゼンスルホナート(1.03g)及び製

造例2－(6)で得たtert－ブチル 4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(752mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(8mL)に溶解し、炭酸カリウム(829mg)及びよう化ナトリウム(600mg)を加え、70℃で20時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(616mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.20 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.49 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 5H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.76-4.14 (m, 8H), 5.00 (s, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 483 $[M+Na]^+$.

(3)tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(461mg)から実施例21－(1)に準じて合成し、標記化合物(256mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 5H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.72-3.83 (m, 4H), 3.90-4.20 (m, 6H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(195mg)から実施例21－(2)に準じて合成し、標記化合物(154mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.23 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 5H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.70-3.83 (m, 4H), 3.92-4.06 (m, 4H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(116mg)及びベンズアルデヒド(63．7μL)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(132mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.34 (m, 3H), 1.75-1.82 (m, 5H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.78-2.95 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 3.72-3.83 (m, 4H), 3.89-4.07 (m, 4H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 4H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(6)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(132mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(142mg)を得た。

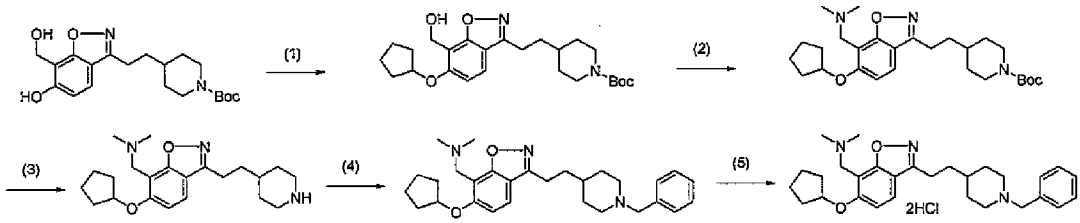
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.50-1.59 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 4H), 2.02-2.06 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.01-3.11 (m, 4H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.91-4.00 (m, 2H), 4.18-4.28 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 5H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 239 $[M+2H]^{2+}$, 478 $[M+H]^+$.

[0284] 実施例7

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロペンチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0285] [化31]




(1)tert－ブチル　4－[2－(6－シクロペンチルオキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

製造例2－(6)で得たtert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(752mg)及びシクロペンチル　ブロミド(447mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、炭酸カリウム(553mg)を加え、65℃で22時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(853mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.53 (m, 1H), 1.61-1.91 (m, 12H), 2.48 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.92-4.95 (m, 1H), 4.96 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[6－シクロペンチルオキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－[2－(6－シクロペンチルオキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(798mg)から実施例21－(1)に準じて合成し、標記化合物(565mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.20 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.45 (s

, 9H), 1.63-1.99 (m, 12H), 2.31 (s, 6H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.03-4.13 (m, 2H), 4.86-4.90 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3)N, N－ジメチル{6－シクロペンチルオキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[6－シクロペンチルオキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(378mg)から実施例21－(2)に準じて合成し、標記化合物(263mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.22 (m, 2H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.61-1.96 (m, 12H), 2.31 (s, 6H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.87-4.91 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロペンチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロペンチルオキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(112mg)及びベンズアルデヒド(63．7mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(58mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.38 (m, 3H), 1.61-1.97 (m, 14H), 2.30 (s, 6H), 2.86-2.94 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.86-4.91 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 4H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(6)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロペンチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロペンチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(132mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(142mg)を得た。

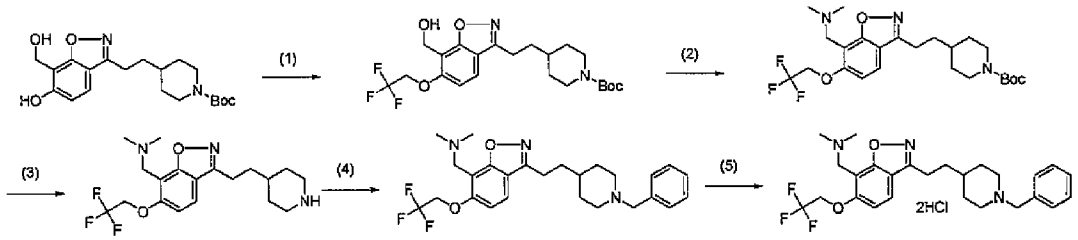
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.48-1.60 (m, 2H), 1.70-2.10 (m, 13H), 2.93 (s, 6H), 2.98-3.10 (m, 4H), 3.48-3.51 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.09-5.12 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 5H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 231 $[M+2H]^{2+}$, 462 $[M+H]^+$.

[0286] 実施例8

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0287] [化32]




(1)tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

製造例2－(6)で得たtert－ブチル 4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(752mg)及び2, 2, 2－トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート(928mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、炭酸カリウム(829mg)を加え、65℃で19時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(235mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.21 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.53 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 4H), 2.27 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.48-4.56 (m, 2H), 5.04 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)

ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(138mg)から実施例21－(1)に準じて合成し、標記化合物(85mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.21 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.04-4.14 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3)N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(77. 7mg)から実施例21－(2)に準じて合成し、標記化合物(35mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.25 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.04-3.09 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.46-4.52 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(30. 8mg)及びベンズアルデヒド(63. 7mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(10mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.35 (m, 3H), 1.73-1.79 (m, 4H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.87-2.97 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.45-4.51 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(10mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(12mg)を得た。

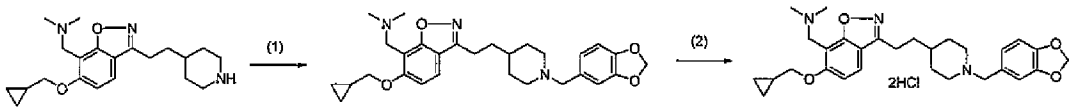
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.40-1.50 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.83-1.87 (m, 2H), 2.07-2.10 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.48-3.52 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.87-4.92 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 5H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 476 $[M+H]^+$.

[0288] 実施例9

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ベンゾ[d]ジオキソール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0289] [化33]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ベンゾ[d]ジオキソール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(107mg)及び3, 4－(メチレンジオキシ)ベンズアルデヒド(90. 1mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(128mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.23-1.34 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 4H), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.84-2.87 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.71-6.72 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ベンゾ[d]ジオキソール－5－イルメチ

ル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ベンゾ[d]ジオキソール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(128mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(135mg)を得た。

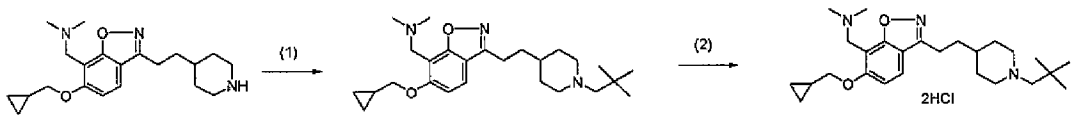
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.46 (m, 2H), 0.67-0.70 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.03-3.07 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 2H), 4.12 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 492 $[M+H]^+$.

[0290] 実施例10

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2, 2－ジメチルプロピル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0291] [化34]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2, 2－ジメチルプロピル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(107mg)及びトリメチルアセトアルデヒド(66．3μL)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(10mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 1.19-1.37 (m, 4H), 1.73-1.77 (m, 4H), 2.01 (s, 2H), 2.12-2.18 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.76-2.80 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2, 2－ジメチルプロピル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2, 2－ジメチルプロピル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(10mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(8mg)を得た。

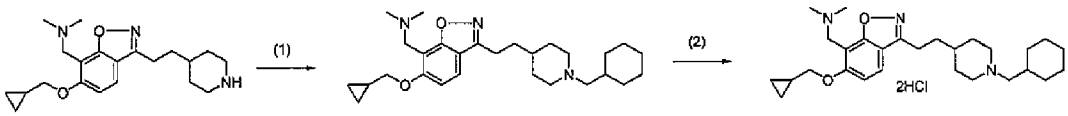
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.46 (m, 2H), 0.68-0.72 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 1.29-1.41 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 3H) 1.84-1.93 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.04-3.13 (m, 6H), 3.61-3.66 (m, 2H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 214 $[M+2H]^{2+}$, 428 $[M+H]^+$.

[0292] 実施例11

N, N－ジメチル{3－[2－(1－シクロヘキシルメチルピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0293] [化35]




(1)N, N－ジメチル{3－[2－(1－シクロヘキシルメチルピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(107mg)及びシクロヘキサンカルバルデヒド(72.4μL)から実施例21－(3)に準じて合成

し、標記化合物(51mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 0.82-0.95 (m, 3H), 1.13-1.34 (m, 9H), 1.43-1.50 (m, 2H), 1.64-1.85 (m, 7H), 2.07 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－[2－(1－シクロヘキシルメチルピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－シクロヘキシルメチルピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(128mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(135mg)を得た。

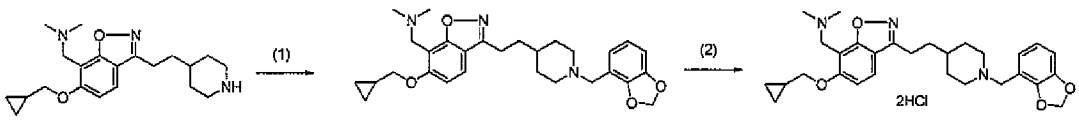
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.46 (m, 2H), 0.67-0.73 (m, 2H), 1.02-1.11 (m, 2H), 1.16-1.43 (m, 5H) 1.56-1.89 (m, 10H), 2.05-2.10 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.29-3.35 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 2H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 227 $[M+2H]^{2+}$, 454 $[M+H]^+$.

[0294] 実施例12

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ベンゾ[d]ジオキソール－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0295] [化36]




(1)N, N－ジメチル{3－[2－{1－(1, 3－ベンゾ[d]ジオキソール－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリ

ジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(107mg)及び2, 3－(メチレンジオキシ)ベンズアルデヒド(90. 1mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(110mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.22-1.33 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 4H), 1.96-2.01 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.90-2.94 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.71-6.83 (m, 3H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ベンゾ[d]ジオキソール－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ベンゾ[d]ジオキソール－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(128mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(135mg)を得た。

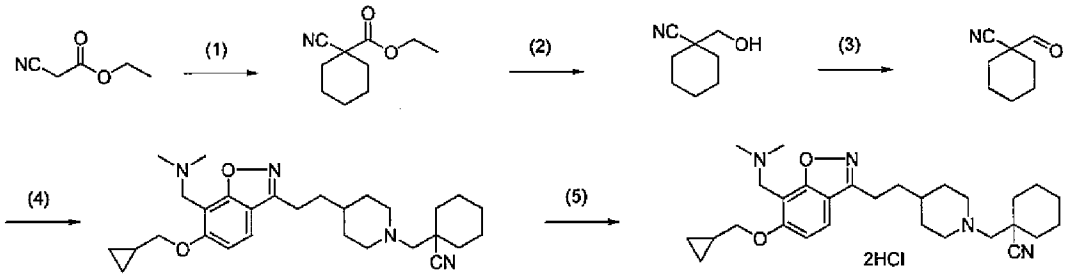
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.45 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H), 1.33-1.45 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.01-3.07 (m, 4H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.12 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.93-7.00 (m, 3H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 246 $[M+2H]^{2+}$, 492 $[M+H]^+$.

[0296] 実施例13

1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサンカルボニトリル　二塩酸塩

[0297] [化37]




(1)(2)1－ヒドロキシシクロヘキサンカルボニトリル

エチル シアノアセタート(3．39g)及び1，5－ジブロモペンタン(4．09mL)をアセトン(120mL)に溶解し、炭酸カリウム(12．4g)を加え、加熱還流下3時間撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し、エチル 1－シアノシクロヘキサンカルボキシラート(5．4g)を得た。このエチル 1－シアノシクロヘキサンカルボキシラート(5．4g)をさらに精製することなく、テトラヒドロフラン(80mL)及び水(10mL)に溶解し、水素化ほう素ナトリウム(5．64g)を加え、50℃で30分間撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物に5M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(3．65g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.07-1.31 (m, 4H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.94 (t, J=4.4 Hz, 1H), 2.00-2.04 (m, 2H), 3.61 (d, J=4.4 Hz, 2H).

(3)(4)1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサンカルボニトリル

1－ヒドロキシシクロヘキサンカルボニトリル(418mg)及びトリエチルアミン(2．51mL)をジメチルスルホキシド(20mL)に溶解し、サルファー トリオキシド ピリジン複合体(1．43g)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し、1－ホルミルシクロヘキサンカルボニトリル(378mg)を得た。1－ホルミルシクロヘキサンカルボニトリル(82．3mg)及び製造例3－(3)で

得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(107mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(122mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.13-1.34 (m, 10H), 1.58-1.79 (m, 4H), 1.97-2.03 (m, 4H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.42 (s, 2H), 2.91-2.95 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサンカルボニトリル　二塩酸塩

1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサンカルボニトリル(122mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(132mg)を得た。

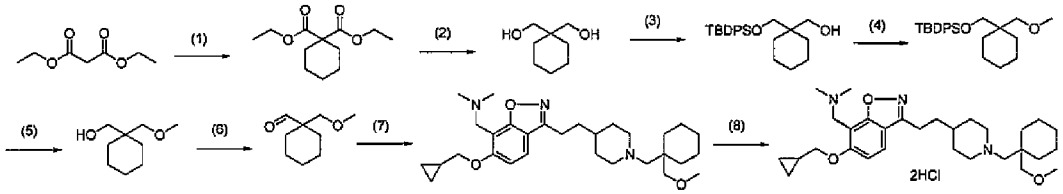
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.46 (m, 2H), 0.68-0.73 (m, 2H), 1.31-1.99 (m, 16H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.77-3.81 (m, 2H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 479 $[M+H]^+$.

[0298] 実施例14

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－メトキシメチルシクロヘキシルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0299] [化38]




(1)ジエチル　シクロヘキサン－1, 1－ジカルボキシラート

マロン酸ジエチル(8．0g)及び1，5－ジブロモペンタン(4．09mL)をエタノール(100mL)に溶解し、ナトリウムエトキシド(21％エタノール溶液、56mL)を加え、室温で17時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(7．6g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.24 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 4H), 1.95-1.99 (m, 4H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 4H).

(2)(3)[1－(tert－ブチルジフェニルシリルオキシメチル)シクロヘキシル]メタノール

ジエチル シクロヘキサン－1，1－ジカルボキシラート(2．74g)を、氷冷下水素化リチウムアルミニウム(1．02g)のテトラヒドロフラン(10mL)懸濁液に加えた後、室温まで昇温し1時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、5M塩酸を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し、(1－ヒドロキシメチルシクロヘキシル)メタノール(1．5g)を得た。(1－ヒドロキシメチルシクロヘキシル)メタノール(1．5g)及びイミダゾール(545mg)をN，N－ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解した。この溶液に、－15℃で10分間でtert－ブチルクロロジフェニルシラン(2．08mL)を加え、同温度で35分間撹拌した。反応混合物にメタノール、水を順次加え、酢酸エチルで抽出後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(2．25g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.05 (s, 9H), 1.10-1.46 (m, 10H), 2.72 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.64 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.33-7.46 (m, 6H), 7.64-7.67 (m, 4H).

(4)tert－ブチル－(1－メトキシメチルシクロヘキシルメトキシ)ジフェニルシラン

[1－(tert－ブチルジフェニルシリルオキシメチル)シクロヘキシル]メタノール(459mg)をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解し、窒素雰囲気下、氷冷下60％水素化ナトリ

ウム(62．4mg)を加え、室温まで昇温させ30分間撹拌した。反応混合物にヨードメタン(150μL)加えた後、加熱還流下15時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、1M塩酸を順次加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(400mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.05 (s, 9H), 1.34-1.42 (m, 10H), 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 7.33-7.42 (m, 6H), 7.64-7.68 (m, 4H).

(5)(1－メトキシメチルシクロヘキシル)メタノール

tert－ブチル－(1－メトキシメチルシクロヘキシルメトキシ)ジフェニルシラン(317mg)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、ふっ化テトラブチルアンモニウム(1．0Mテトラヒドロフラン溶液、1．6mL)を加え、室温で18時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(100mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.22-1.43 (m, 10H), 2.83 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.51 (d, J=5.6 Hz, 2H).

(6)(7)N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－メトキシメチルシクロヘキシルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

(1－メトキシメチルシクロヘキシル)メタノール(94．9mg)から実施例13－(3)に準じて合成し、1－メトキシメチルシクロヘキサンカルバルデヒド(90mg)を得た。1－メトキシメチルシクロヘキサンカルバルデヒド(90mg)及び製造例3－(3)で得たN，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(107mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(21mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.20-1.45 (m, 10H), 1.65-1.76 (m, 8H), 2.15-2.22 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.71-2.74 (m, 2

H), 2.90-2.94 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(8)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－メトキシメチルシクロヘキシルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－メトキシメチルシクロヘキシルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(21mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(22mg)を得た。

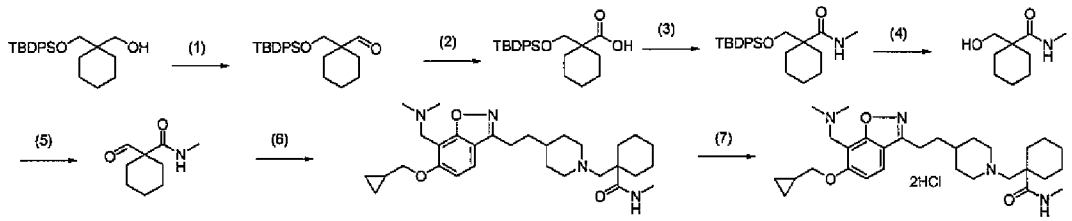
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.45 (m, 2H), 0.68-0.71 (m, 2H), 0.88-1.73 (m, 13H), 1.82-2.08 (m, 5H), 2.96 (s, 6H), 3.04-3.21 (m, 4H), 3.26 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.53-3.63 (m, 5H), 4.11 (d, J=7.2, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 498 $[M+H]^+$.

[0300] 実施例15

1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－N－メチルシクロヘキサンカルボキサミド　二塩酸塩

[0301] [化39]




(1)1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロヘキサンカルバルデヒド

[1－(tert－ブチルジフェニルシリルオキシメチル)シクロヘキシル]メタノール(1．92g)及び4－メチルモルホリン－4－オキシド(878mg)をジクロロメタン(17mL)に溶

解し、室温でテトラプロピルアンモニウム　ペルルテナート(87．8mg)を加え、1．5時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．73g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.03 (s, 9H), 1.18-1.38 (m, 6H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.93-1.97 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 7.35-7.44 (m, 6H), 7.59-7.62 (m, 4H), 9.61 (s, 1H).

(2)1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸

1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロヘキサンカルバルデヒド(1．52g)、2－メチル－2－ブテン(212mL)及びりん酸二水素ナトリウム(480mg)をアセトン(8mL)及び水(4mL)に溶解し、室温で亜塩素酸ナトリウム(1．09g)を加え、1時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．43g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.02 (s, 9H), 1.18-1.34 (m, 4H), 1.39-1.57 (m, 4H), 2.04-2.11 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 7.34-7.44 (m, 6H), 7.61-7.65 (m, 4H).

(3)1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－N－メチルシクロヘキサンカルボキサミド

1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸(595mg)、メチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液、1．5mL)及び1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(243mg)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、室温で1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド　塩酸塩(431mg)を加え、5．5時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(598mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.06 (s, 9H), 1.25-1.35 (m, 3H), 1.40-1.50 (m

, 5H), 1.93-1.97 (m, 2H), 2.83 (d, J=4.8 Hz, 3H), 3.57 (s, 2H), 6.36 (q, J=4.8 Hz, 1 H), 7.36-7.45 (m, 6H), 7.59-7.62 (m, 4H).

(4)1－ヒドロキシメチル－N－メチルシクロヘキサンカルボキサミド

1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－N－メチルシクロヘキサンカルボキサミド(492mg)から実施例14－(5)に準じて合成し、標記化合物(110mg)を得た。

δ (ppm): 1.42-1.56 (m, 8H), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.66 (t, J=4.0 Hz, 1H), 2.83 (d, J=4.8 Hz, 3H), 3.61 (d, J=4.0 Hz, 2H), 6.07 (q, J=4.8 Hz, 1H).

(5)(6)1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－N－メチルシクロヘキサンカルボキサミド

1－ヒドロキシメチル－N－メチルシクロヘキサンカルボキサミド(85. 6mg)から実施例13－(3)に準じて合成し、1－ホルミル－N－メチルシクロヘキサンカルボキサミド(83mg)を得た。1－ホルミル－N－メチルシクロヘキサンカルボキサミド(76. 2mg)及び製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(107mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(73mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.15-1.32 (m, 8H), 1.43-1.54 (m, 4H), 1.72-1.78 (m, 4H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.71-2.75 (m, 2H), 2.78 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.36 (q, J=4.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(7)1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－N－メチルシクロヘキサンカルボキサミド　二塩酸塩

1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－N－メチルシクロヘキサンカルボキサミド(73mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(77m

g)を得た。

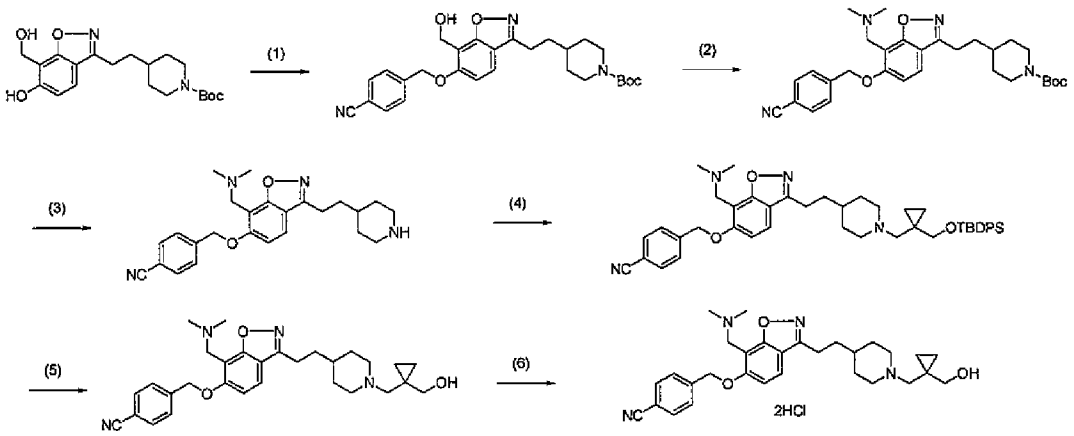
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.45 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H), 1.40-2.12 (m, 18H), 2.79 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 3.00-3.12 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 511 $[M+H]^+$, 534 $[M+Na]^+$.

[0302] 実施例16

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1－ヒドロキシメチルシクロプロピルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

[0303] [化40]




(1)tert－ブチル　4－[2－(4－シアノベンジルオキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

製造例2－(6)で得たtert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(752mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、4－シアノベンジル　ブロミド(588mg)及び炭酸カリウム(553mg)を加え、50℃で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(980mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.20 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.50-1.55(m, 1H), 1.72-1.80 (m, 4H), 2.25 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 5.06 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 2H).

(2)tertーブチル 4ー{2ー[7ー(N, Nージメチルアミノメチル)ー6ー(4ーシアノベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート

tertーブチル 4ー[2ー(4ーシアノベンジルオキシー7ーヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル)エチル]ピペリジンー1ーカルボキシラート(885mg)から実施例21ー(1)に準じて合成し、標記化合物(598mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.21 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.50-1.55 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.64-2.64 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 2H).

(3)4ー{7ー(N, Nージメチルアミノメチル)ー3ー[2ー(ピペリジンー4ーイル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾールー6ーイルオキシメチル}ベンゾニトリル

tertーブチル 4ー{2ー[7ー(N, Nージメチルアミノメチル)ー6ー(4ーシアノベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(520mg)から実施例21ー(2)に準じて合成し、標記化合物(401mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.18-1.27 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.09-3.12 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 2H).

(4)4ー{3ー{2ー{1ー[1ー(tertーブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメチル]ピペリジンー4ーイル}エチル}ー7ー(N, Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー6ーイルオキシメチル}ベンゾニトリル

4ー[7ージメチルアミノメチルー3ー(2ーピペリジンー4ーイル)エチル}ベンゾ[d]イ

ソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル（104mg）及び実施例45－（2）で得た1－（tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル）シクロプロパンカルバルデヒド（127mg）から実施例21－（3）に準じて合成し、標記化合物（154mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.24-0.26 (m, 2H), 0.45-0.47 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.25-1.30 (m, 3H), 1.69-1.84 (m, 6H), 2.31 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.92-2.97 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 6H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.68-7.71 (m, 6H).

（5）4－{7－（N, N－ジメチルアミノメチル）－3－{2－[1－（1－ヒドロキシメチルシクロプロピルメチル）ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

4－{3－{2－{1－[1－（tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル）シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－7－（N, N－ジメチルアミノメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル（111mg）をテトラヒドロフラン（3mL）に溶解し、ふっ化テトラブチルアンモニウム（1．0Mテトラヒドロフラン溶液、225μL）を加え、室温で15時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、標記化合物（24mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.33-0.35 (m, 2H), 0.48-0.50 (m, 2H), 1.24-1.35 (m, 3H), 1.73-1.80 (m, 4H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.45 (s, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H).

（6）4－{7－（N, N－ジメチルアミノメチル）－3－{2－[1－（1－ヒドロキシメチルシクロプロピルメチル）ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

4－{7－（N, N－ジメチルアミノメチル）－3－{2－[1－（1－ヒドロキシメチルシクロプロピルメチル）ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イ

ルオキシメチル}ベンゾニトリル(24mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(26mg)を得た。

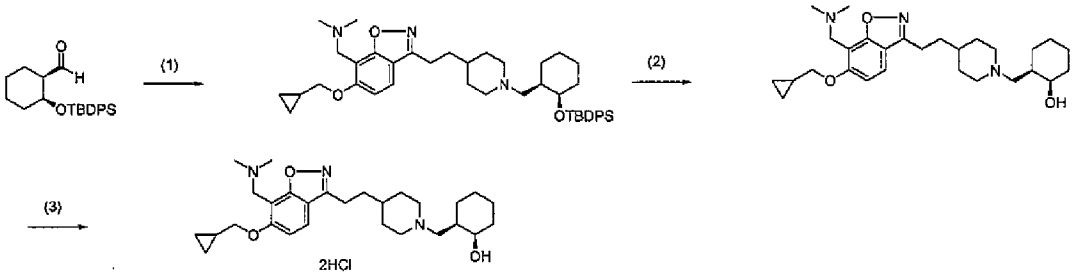
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.65-0.73 (m, 4H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.08-2.13 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 3.05-3.10 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.81-3.85 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 252 $[M+2H]^{2+}$, 503 $[M+H]^+$.

[0304] 実施例17

シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール 二塩酸塩

[0305] [化41]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－{1－[シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ]シクロヘキシルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

実施例32－(2)で得た(シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル)カルバルデヒド(165mg)及び製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(107mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(212mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 1.11-1.77 (m, 19H), 2.05 (d, J=6.0, 12.0 Hz,1H), 2.26 (dd, J=6.0, 12.0 Hz, 1

H), 2.33 (s, 6H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.72-2.75 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.04-4,05 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 6H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 4H).

ESI-MS m/z: 708 $[M]^+$.

(2)シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール

N, N－ジメチル{3－{2－{1－[シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ]シクロヘキシルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(141mg)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、ふっ化水素酸(70%ピリジン溶液、1mL)を加え、室温で3．5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(70mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.26-1.86 (m, 18H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.85-2.92 (m, 3H), 3.15-3.17 (m, 1H), 3.78-3.81 (m, 3H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3)シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール　二塩酸塩

シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール(70mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(76mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.43-0.45 (m, 2H), 0.68-0.71 (m, 2H), 1.40-2.13 (m, 17H), 2.93-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.60-3.68 (m, 2H), 3.93-3.94 (m, 1H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.2

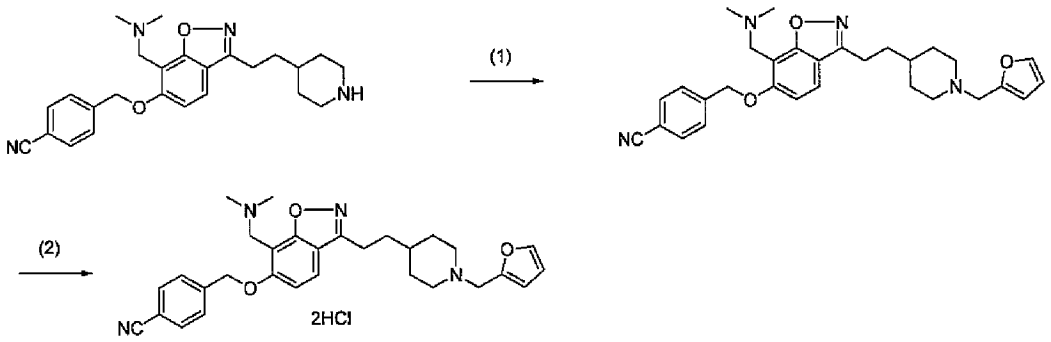
3 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 235 $[M+2H]^{2+}$, 470 $[M+H]^{+}$.

[0306] 実施例18

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(フラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

[0307] [化42]




(1)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(フラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

実施例16－(3)で得た4－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－(2－ピペリジン－4－イル)エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(83．2mg)及び2－フランカルバルデヒド(33．1μL)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(56mg)を得た。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.35 (m, 3H), 1.67-1.75 (m, 4H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.88-2.95 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.16-6.18 (m, 1H), 6.29-6.30 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H).

(2)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(フラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(フラン－2－イルメチル)ピ

ペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(56mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(62mg)を得た。

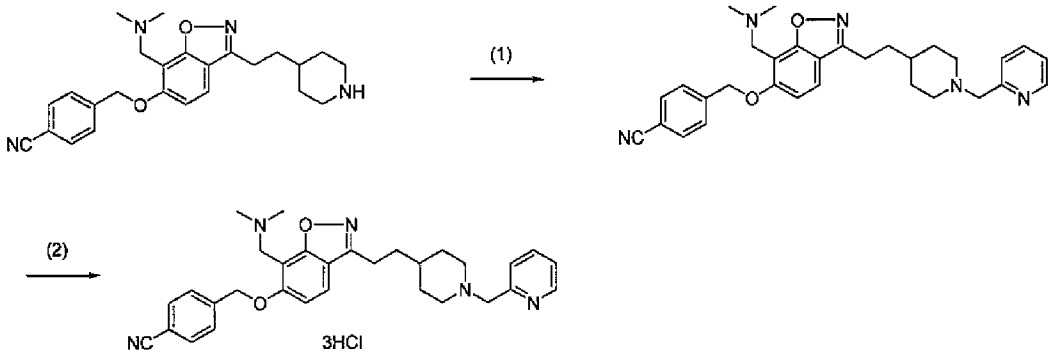
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.48-1.58 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.08-2.11 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.96-3.08 (m, 4H), 3.49-3.52 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.52-6.54 (m, 1H), 6.72-6.74 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 250 $[M+2H]^{2+}$, 499 $[M+H]^+$.

[0308] 実施例19

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　三塩酸塩

[0309] [化43]




(1)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

実施例16－(3)で得た4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(83．2mg)及び2－ピリジンカルバルデヒド(37．9mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(56mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.26-1.37 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 4H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.89-2.96 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.38 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 8.54 (1H, J=8.0 Hz, 1H).

(2)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　三塩酸塩

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(56mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(65mg)を得た。

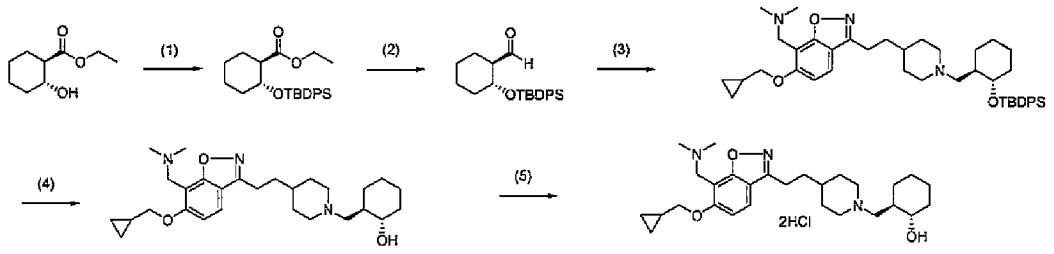
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.59-1.71 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.06-3.17 (m, 4H), 3.56-3.59 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.90-7.95 (m, 2H), 8.68-8.75 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 255 $[M+2H]^{2+}$, 510 $[M+H]^+$.

[0310] 実施例20

トランス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール　二塩酸塩

[0311] [化44]



(1)エチル (トランス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル)アセタート

エチル (トランス－2－ヒドロキシシクロヘキシル)アセタート(172mg)から実施例32－(1)に準じて合成し、標記化合物(361mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.04 (s, 9H), 1.06-1.30 (m, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 3H), 1.84-1.88 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.00-4.13 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.33-7.42 (m, 6H), 7.65-7.69 (m, 4H).

(2)(3)N, N－ジメチル{3－{2－{1－[トランス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

エチル (トランス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル)アセタート(287mg)から実施例32－(2)に準じて合成し、(トランス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル)カルバルデヒド(210mg)を得た。(トランス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル)カルバルデヒド(110mg)及び製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(107mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(212mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 1.19-1.76 (m, 17H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.90-2.94 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 6H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.65-7.69 (m, 4H).

(4)トランス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール

N, N－ジメチル{3－{2－{1－[トランス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキ

シベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(141mg)から実施例17－(2)に準じて合成し、標記化合物(80mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.63-0.67 (m, 2H), 1.22-1.86 (m, 17H), 1.89-1.93 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.84-2.94 (m, 3H), 3.19-3.22 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)トランス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール 二塩酸塩

トランス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール(80mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(83mg)を得た。

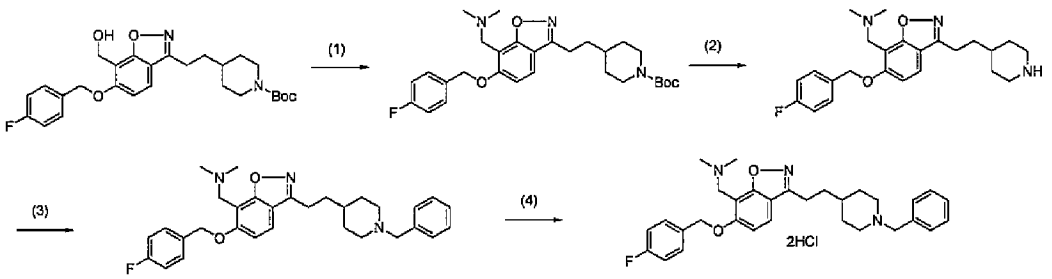
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.43-0.45 (m, 2H), 0.68-0.72 (m, 2H), 1.02-1.99 (m, 15H), 2.10-2.14 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 3.02-3.09 (m, 2H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.31-3.47 (m, 3H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.83-3.87 (m, 1H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 235 $[M+2H]^{2+}$, 470 $[M+H]^+$.

[0312] 実施例21

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジル－4－イル)エチル]－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0313] [化45]




(1)tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カ

ルボキシラート

実施例22－(4)で得たtert－ブチル 4－[2－(4－フルオロベンジルオキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(339mg)及びトリエチルアミン(140μL)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、氷冷下メタンスルホニル クロリド(81．3μL)を加えた後、室温まで昇温させ1時間撹拌した。反応混合物にジメチルアミン(2．0Mテトラヒドロフラン溶液、1．75mL)を加え17．5時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣に水を加えクロロホルムで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(358mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.18 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.53 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H).

(2)N，N－ジメチル{6－(4－フルオロベンジルオキシ)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(358mg)をメタノール(3mL)に溶解し、塩酸(4M酢酸エチル溶液、875μL)を加え、室温で19.5時間撹拌した。反応混合物に5M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し、減圧乾燥して標記化合物(280mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.32 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.69-1.90 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.13-3.17 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H).

(3)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル[6－(4－フルオロベンジルオキシ)－3－(2－ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン(61．7mg)及びベンズアルデヒド(22．9μL)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(47．7mg)を加え、室温で17時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を順次加え、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(53mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.34 (m, 3H), 1.75-1.77 (m, 4H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.86-2.95 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.29-7.30 (m, 4H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(53mg)のテトラヒドロフラン、メタノール混合溶液に室温で塩酸(4M酢酸エチル溶液、80μL)を加え、数回撹拌後、溶媒を減圧留去し、減圧乾燥して標記化合物(56mg)を得た。

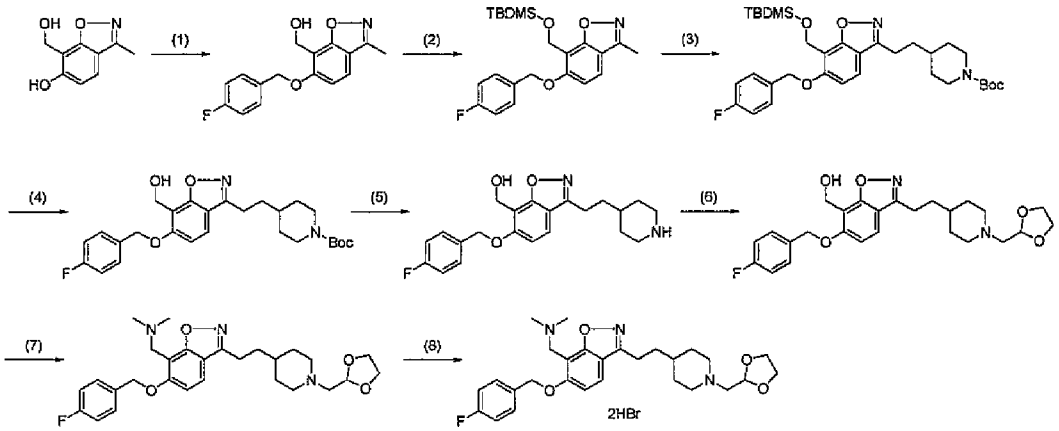
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.55-1.62 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 2H), 2.04-2.08 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.98-3.07 (m, 4H), 3.46-3.50 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.55-7.61 (m, 4H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 251 $[M+2H]^{2+}$, 502 $[M+H]^+$.

[0314] 実施例22

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二臭化水素酸塩

[0315] [化46]




(1)6－(4－フルオロベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾールの合成

製造例2－(3)で得た7－ヒドロキシメチル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－オール(2. 02g)をアセトン(50mL)に溶解した。この溶液へ炭酸カリウム(2. 32g)、4－フルオロベンジル ブロミド(1. 63mL)を加えた後、60～70℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトでろ過した。ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣にヘプタン／tert－ブチル メチル エーテル(3／1)を加え、固化させた後、懸濁し濾取した。濾取した固体をヘプタン／t－ブチル メチル エーテル(3／1)で洗浄し、減圧下乾燥し、標記化合物(3. 05g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ :2.30-2.40 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)6－(4－フルオロベンジルオキシ)－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾールの合成

室温下、6－(4－フルオロベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール(2. 63g)、イミダゾール(3. 11g)をN, N－ジメチルホルムア

ミド(30mL)に溶解した。この溶液にtert－ブチルジメチルクロロシラン(1．58g)を加えた後、室温で19時間撹拌した。反応混合物に、水、酢酸エチルを加え分配した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した(少量のメタノールを加え、濁りを除去した)。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣にヘプタンを加え、冷却した後、壁を擦り固化させた。この固体をろ取し、ヘプタンで洗浄した。ろ液を濃縮し、生じた固体にヘプタンを加え懸濁し、ろ取した。ろ取した固体はまとめて減圧下乾燥し、標記化合物(3．26g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ :0.08 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.53 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの合成

窒素雰囲気下、6－(4－フルオロベンジルオキシ)－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール(2g)とtert－ブチル 4－ヨードメチルピペリジン－1－カルボキシラート(1．86g)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、内温－76℃に冷却した。この溶液に別途調製した1Mリチウム ジイソプロピルアミド－テトラヒドロフラン溶液(5．98mL)を9分間かけて滴下した。滴下終了後、反応混合物を－66～－62℃にて更に1時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温に昇温し酢酸エチルを加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し粗生成物として標記化合物(3．58g)を得た。粗生成物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

(リチウム ジイソプロピルアミド－テトラヒドロフラン溶液の調製)

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン(2mL)をテトラヒドロフラン(6．35mL)に加え、この溶液を－20℃へ冷却した。n－ブチルリチウム(2．55Mヘキサン溶液、5．85mL)をこの溶液へ同温度にて加えた。この溶液を－5℃で引き続き20分間撹拌し、次

いで再び－70℃へ冷却し、1Mリチウム ジイソプロピルアミド－テトラヒドロフラン溶液とした。

(4)tert－ブチル 4－{2－[6－(4－フルオロベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの合成

tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(本実施例(3)で得られた粗生成物)(3．58g)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解した。この溶液に1Mふっ化テトラブチルアンモニウム－テトラヒドロフラン溶液(5．98mL)を滴下した。この反応混合物を19時間室温で撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣に酢酸エチルを加えた後、固化させた。この固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物を得た。一方、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供した後、tert－ブチル メチル エーテルから固化させ、濾取し標記化合物を得た。あわせて1．80gの標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.24 (m, 2H), 1.36-1.64 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.68-1.82 (m, 4H), 2.34 (br s, 1H), 2.60-2.74 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(5){6－(4－フルオロベンジルオキシ)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール

tert－ブチル 4－{2－[6－(4－フルオロベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(483mg)をメタノール(2．5mL)及びテトラヒドロフラン(2．5mL)に溶解した。この溶液にメタンスルホン酸(325μL)を加え、室温で24時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣に5M水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、クロロホルム(30

mL）で二回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチル（5mL）を加えて懸濁液を得た。この懸濁液をろ過し、固体をろ取した。ろ取した固体を酢酸エチル（5mL）で洗浄し、減圧下で乾燥し、標記化合物（364mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.00-1.11 (m, 2H), 1.29-1.40 (m, 1H), 1.61-1.70 (m, 4H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 4H), 4.73 (s, 2H), 5.04 (br s, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(6) (7)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

[6－(4－フルオロベンジルオキシ)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メタノール（345mg）にN, N－ジメチルホルムアミド（4mL）を加え、80℃に加熱して溶解した。この溶液に炭酸水素ナトリウム（227mg）及び2－ブロモメチル－1, 3－ジオキソラン（140μL）を加え、110℃で3. 5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水（20mL）を加え、酢酸エチル（50mL）で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣として{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール（420mg）を得た。この{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール（420mg）をさらに精製することなく、テトラヒドロフラン（4mL）に溶解した。この溶液に、氷冷下でトリエチルアミン（251μL）、メタンスルホニル　クロリド（104μL）を順次加え、この混合物を同温度で1時間撹拌した。反応混合物に氷冷下でジメチルアミン（2. 0Mテトラヒドロフラン溶液、2. 25mL）を加え30分間攪拌した。反応混合物を室温に昇温して、さらに30分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣に水（20mL）を加え、クロロホルム

(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(289mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.30-1.44 (m, 3H), 1.67-4.85 (m, 4H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.57 (d, J=4.6Hz, 2H), 2.90-3.05 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.93-4.01 (m, 2H), 5.01 (t, J=4.6Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.98 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H).

(8)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二臭化水素酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(104mg)を2－プロパノール(2mL)及びテトラヒドロフラン(3mL)に溶解させ、室温で48%臭化水素酸(49.7μL)を加え、2時間撹拌した。析出した結晶をろ取し、有機溶媒(2－プロパノール:テトラヒドロフラン、2:3、1mL)で洗浄後、80℃で2日間乾燥し標記化合物の結晶(125mg)を得た。

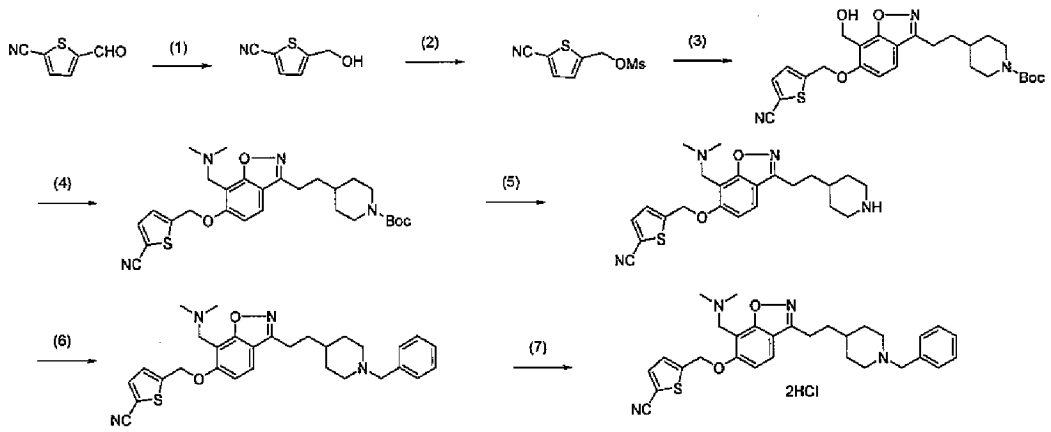
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.40-1.99 (m, 7H), 2.80 (s, 6H), 2.91-3.06 (m, 5H), 3.38-3.62 (m, 3H), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.22-5.30 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 8.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 9.43 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 250 $[M+2H]^{2+}$, 498 $[M+H]^+$.

[0316] 実施例23

5－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}チオフェン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

[0317] [化47]



(1)5－ヒドロキシメチルチオフェン－2－カルボニトリル

実施例155－(1)で得た5－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリル(274mg)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、室温で水素化ほう素ナトリウム(151mg)を加え1．5時間撹拌した。反応混合物に1M塩酸、水を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(277mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.20 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J=5.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=3.6 Hz, 1H).

(2)(3)tert－ブチル 4－{2－[6－(5－シアノチオフェン－2－イルメトキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

5－ヒドロキシメチルチオフェン－2－カルボニトリル(278mg)及びトリエチルアミン(558μL)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、氷冷下メタンスルホニル クロリド(232μL)を加え30分撹拌後、室温まで昇温させ、さらに17時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し、減圧乾燥して5－メタンスルホニルオキシメチルチオフェン－2－カルボニトリル(435mg)を得た。製造例2－(6)で得たtert－ブチル 4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール

－3－イル）エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート（301mg）及び5－メタンスルホニルオキシメチルチオフェン－2－カルボニトリル（261mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（5mL）に溶解し、炭酸カリウム（166mg）を加え、60℃で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、標記化合物（381mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.24 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.53 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 4H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.91-3.02 (m, 3H), 4.07-4.14 (m, 2H), 5.39 (d, J=1.2 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H).

(4)tert－ブチル 4－{2－[6－(5－シアノチオフェン－2－イルメトキシ)－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－(5－シアノチオフェン－2－イルメトキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート（381mg）から、実施例21－(1)に準じて合成し、標記化合物（110mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J=3.6 Hz, 1H).

(5)5－{7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

tert－ブチル 4－{2－[6－(5－シアノチオフェン－2－イルメトキシ)－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート（105mg）から実施例21－(2)に準じて合成し、標記化合物（3

6mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.22 (m, 2H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.6 Hz, 1H).

(6)5－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

5－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(33. 9mg)及びベンズアルデヒド(12. 2μL)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(22mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.26-1.35 (m, 3H), 1.73-1.80 (m, 4H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.87-2.97 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.08 (dt, J=3.6, 0.8 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 4H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H).

(7)5－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

5－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(22mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(25mg)を得た。

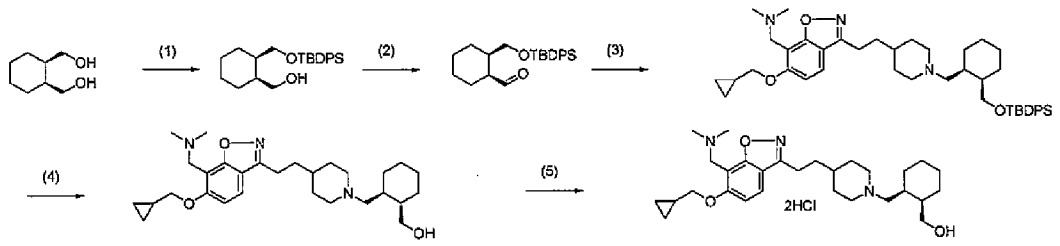
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.51-1.60 (m, 2H), 1.67-1.77-1.80 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.98-3.12 (m, 4H), 3.48-3.52 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 1H).

m/z: 258 $[M+2H]^{2+}$, 515 $[M+H]^+$.

[0318] 実施例24

{シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキシル}メタノール　二塩酸塩

[0319] [化48]




(1)[シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロヘキシル]メタノール

(シス－2－ヒドロキシメチルシクロヘキシル)メタノール(1．15g)から実施例14－(3)に準じて合成し、標記化合物(1．86g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.05 (s, 9H), 1.23-1.38 (m, 4H), 1.41-1.52 (m, 4H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 6H), 7.64-7.68 (m, 4H).

(2) (3)N, N－ジメチル{3－{2－{1－[シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロヘキシルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

[シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロヘキシル]メタノール(1．15g)から実施例15－(1)に準じて合成し、シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロヘキサンカルバルデヒド(989mg)を得た。シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロヘキサンカルバルデヒド(171mg)及び製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(107mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(215mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.63-0.67 (m, 2H), 1.04 (s

, 9H), 1.17-1.76 (m, 17H), 1.83 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.74-2.78 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 6H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.66-7.70 (m, 4H).

(4)<u>{シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキシル}メタノール</u>

N, N－ジメチル{3－{2－{1－[シス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロヘキシルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(123mg)から実施例16－(5)に準じて合成し、標記化合物(43mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.60-0.67 (m, 2H), 1.22-1.56 (m, 13H), 1.72-1.87 (m, 5H), 1.93-1.97 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)<u>{シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキシル}メタノール　二塩酸塩</u>

{シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキシル}メタノール(43mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(45mg)を得た。

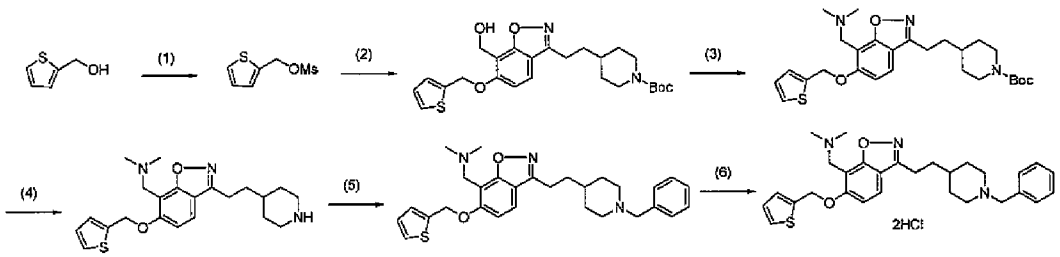
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.43-0.45 (m, 2H), 0.66-0.72 (m, 2H), 1.37-2.14 (m, 17H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.87-3.09 (m, 5H), 2.96 (s, 6H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.67-3.82 (m, 2H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 242 $[M+2H]^{2+}$, 484 $[M+H]^+$.

[0320] 実施例25

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(チオフェン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0321] [化49]




(1)(2)tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(チオフェン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

チオフェン－2－メタノール(228mg)及びトリエチルアミン(558μL)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、氷冷下メタンスルホニル クロリド(232μL)を加え30分撹拌後、室温まで昇温させ、さらに1.5時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し、減圧乾燥して2－メタンスルホニルオキシメチルチオフェン(385mg)を得た。製造例2－(6)で得たtert－ブチル 4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(301mg)及び2－メタンスルホニルオキシメチルチオフェン(231mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、炭酸カリウム(166mg)を加え、60℃で15時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(172mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.55 (m

, 1H), 1.72-1.81 (m, 4H), 2.36 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.93-2.99 (m, 2H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.99 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3)tertーブチル 4ー{2ー[7ー(N,Nージメチルアミノメチル)ー6ー(チオフェンー2ーイルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート

tertーブチル 4ー{2ー[7ーヒドロキシメチルー6ー(チオフェンー2ーイルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(165mg)から実施例21ー(1)に準じて合成し、標記化合物(173mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.22 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 4.03-4.12 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.01 (dd, J=3.6, 5.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(4)N,Nージメチル{3ー[2ー(ピペリジンー4ーイル)エチル]ー6ー(チオフェンー2ーイルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾールー7ーイル}メチルアミン

tertーブチル 4ー{2ー[7ー(N,Nージメチルアミノメチル)ー6ー(チオフェンー2ーイルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(170mg)から実施例21ー(2)に準じて合成し、標記化合物(101mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.25 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.00 (dd, J=3.6, 5.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(5)N,Nージメチル{3ー[2ー(1ーベンジルピペリジンー4ーイル)エチル]ー6ー(チオフェンー2ーイルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾールー7ーイル}メチルアミン

N,Nージメチル{3ー[2ー(ピペリジンー4ーイル)エチル]ー6ー(チオフェンー2ー

イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(47．9mg)及びベンズアルデヒド(18．3μL)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(55mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.35 (m, 3H), 1.73-1.79 (m, 4H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.86-2.95 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.99 (dd, J=3.6, 5.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 4H), 7.31 (dd, J=1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(6)N，N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(チオフェン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N，N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(チオフェン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(55mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(59mg)を得た。

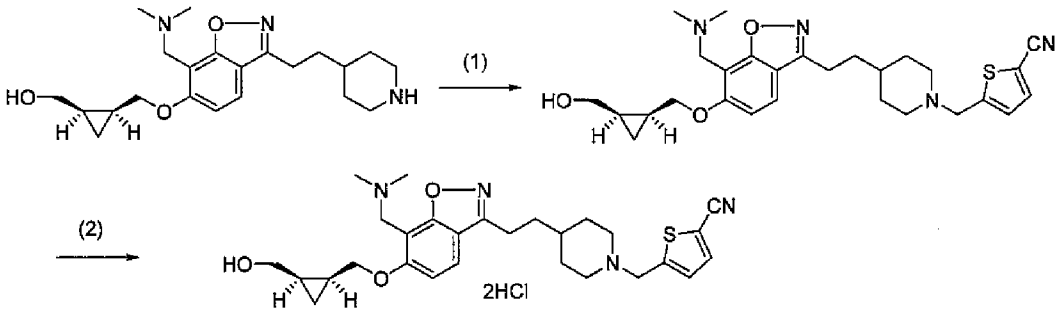
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.45-1.55 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.83-1.88 (m, 2H), 2.06-2.10 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 3.00-3.09 (m, 4H), 3.44-3.49 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.41(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 6H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 270 $[M+2H]^{2+}$, 490 $[M+H]^+$.

[0322] 実施例26

5－{4－{2－[7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－6－(シス－2－ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0323] [化50]




(1)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(シス－2－ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル

実施例3－(4)で得た{シス－2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール(77. 6mg)及び実施例155－(1)で得た5－チオフェン－2－カルボニトリル(41. 1mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(68mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.18-0.23 (m, 1H), 0.84-0.90 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 4H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.76-1.81 (m, 4H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.89-2.96 (m, 4H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 4.60 (dd, J=5.2, 10.0 Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 2H).

(2)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(シス－2－ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(シス－2－ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル(68mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(70mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 1H), 0.91-0.96 (m, 1H), 1.32-1.40 (m, 1H), 1.51-1.64 (m, 3H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.95-3.08 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.54-3.6

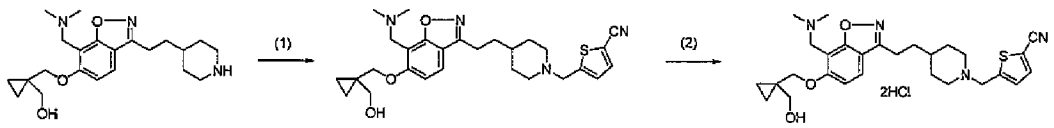
0 (m, 2H), 3.98-4.05 (m, 2H), 4.59-4.68 (m, 4H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 509 $[M+H]^+$.

[0324] 実施例27

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(1－ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0325] [化51]




(1)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(1－ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル

実施例4－(4)で得た{1－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロプロピル}メタノール(77．6mg)及び実施例155－(1)で得た5－チオフェン－2－カルボニトリル(41．1mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(102mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.61-0.67 (m, 4H), 1.27-1.37 (m, 3H), 1.77-1.82 (m, 4H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.90-2.97 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.47-7.49 (m, 2H).

(2)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(1－ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(1－ヒドロキシメチルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル(102mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化

合物(116mg)を得た。

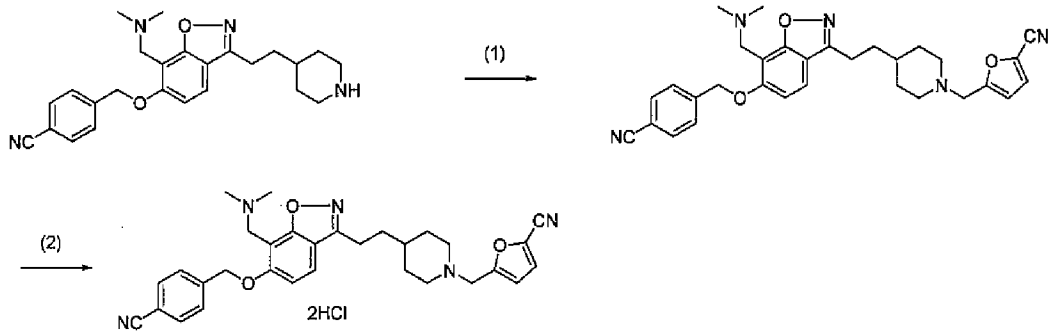
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.67-0.75 (m, 4H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 3.01-3.08 (m, 4H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 509 $[M+H]^+$.

[0326] 実施例28

5－{4－{2－[6－(4－シアノベンジル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノ}フラン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

[0327] [化52]




(1)5－{4－{2－[6－(4－シアノベンジル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノ}フラン－2－カルボニトリル

実施例16－(3)で得た4－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－(2－ピペリジン－4－イル)エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(83. 2mg)及び5－ホルミルフラン－2－カルボニトリル(48. 4mg)[CAS Registry No. ; 42061－89－2]から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(72mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.38 (m, 3H), 1.76-1.79 (m, 4H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.86-2.96 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.31 (d, J=3,2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7.45 (d, J

=8.8 Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.68-7.70 (m, 2H).

(2)5－{4－{2－[6－(4－シアノベンジル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノ}フラン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

5－{4－{2－[6－(4－シアノベンジル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノ}フラン－2－カルボニトリル(72 mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(80mg)を得た。

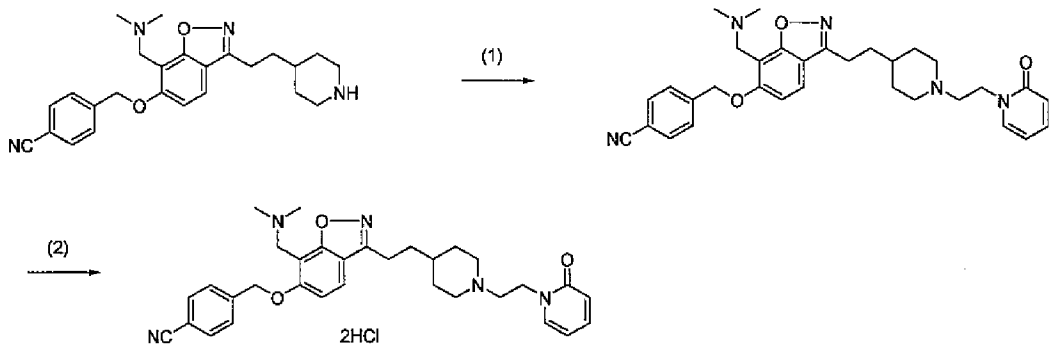
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.49-1.58 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 1H), 1.82-1.87 (m, 2H), 2.10-2.13 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.00-3.09 (m, 4H), 3.72-3.74 (m, 2 H), 4.50 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.31 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7. 93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 524 $[M+H]^+$.

[0328] 実施例29

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－{1－[2－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

[0329] [化53]




(1)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－{1－[2－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

実施例16－(3)で得た4－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－(2－ピペリジ

ン－4－イル)エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(83. 2mg)及び(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)アセトアルデヒド[CAS Registry No. ; 408530－654](68. 6mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(42mg)を得た。

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.22-1.37 (m, 3H), 1.71-1.79 (m, 4H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.63-2.67 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 4.00-4.04 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.10-6.14 (m, 1H), 6.52-6.55 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.68-7.70 (m, 2H).

(2)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－{1－[2－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－{1－[2－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(42mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(46mg)を得た。

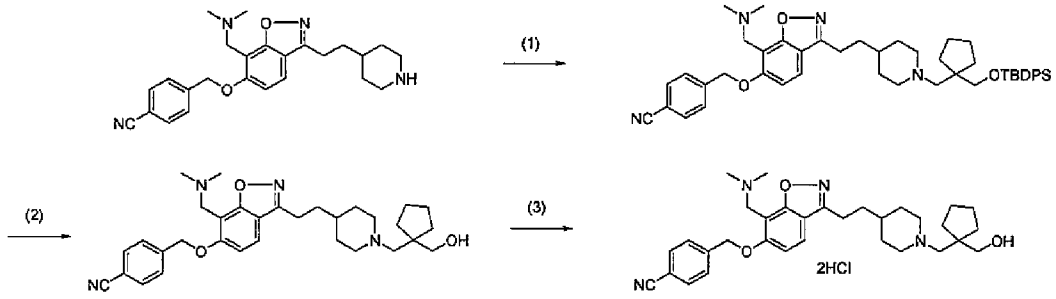
$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.57-1.66 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.06-3.12 (m, 4H), 3.53-3.59 (m, 2H), 3.75-3.78 (m, 2H), 4.51-4.57 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.66-6.70 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 4H), 7.91-7.96 (m, 3H).

ESI-MS m/z: 270 $[M+2H]^{2+}$, 540 $[M+H]^+$.

[0330] 実施例30

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1－ヒドロキシメチルシクロペンチルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

[0331] [化54]




(1)4－{3－{2－{1－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロペンチルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

実施例16－(3)で得た4－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－(2－ピペリジン－4－イル)エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(83. 2mg)及び実施例51－(3)で得た1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロペンタンカルバルデヒド(147mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(120mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.06 (s, 9H), 1.21-1.59 (m, 13H), 1.62-1.64 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 6H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 6H).

(2)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1－ヒドロキシメチルシクロペンチルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

4－{3－{2－{1－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロペンチルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(115mg)から実施例16－(5)に準じて合成し、標記化合物(31mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.21-1.32 (m, 7H), 1.58-1.67 (m, 4H), 1.71-1.77 (m, 4H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.51 (s, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46

(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.68-7.70 (m, 2H).

(3)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1－ヒドロキシメチルシクロペンチルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1－ヒドロキシメチルシクロペンチルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(24mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(34mg)を得た。

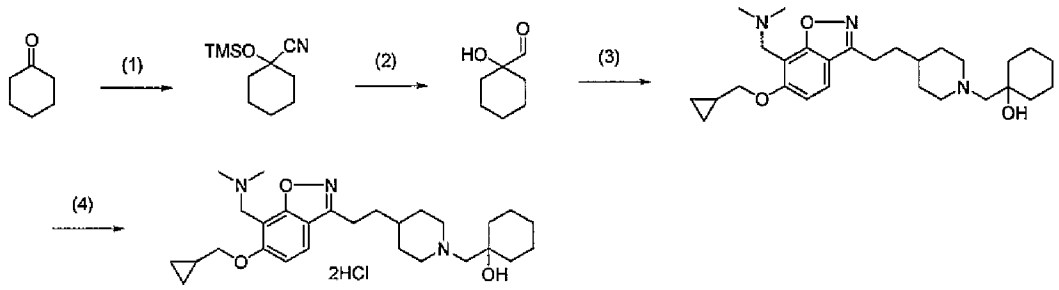
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.46-1.62 (m, 5H), 1.68-1.75 (m, 5H), 1.81-2.09 (m, 5H), 2.94 (s, 6H), 3.00-3.11 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.70-3.73 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 266 $[M+2H]^{2+}$, 531 $[M+H]^+$.

[0332] 実施例31

1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール　二塩酸塩

[0333] [化55]




(1)1－トリメチルシラニルオキシシクロヘキサンカルボニトリル

シクロヘキサノン(2．94g)及びトリメチルシリル　シアニド(4．4mL)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、室温でよう化亜鉛(479mg)を加えた後、加熱還流下22時間撹拌した。室温まで冷却後フロリジール及びセライトでろ過し、溶媒を減圧留去して、標記

化合物(5．92g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -0.01 (s, 9H), 0.95-1.05 (m, 1H), 1.26-1.42 (m, 5H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 2H).

(2)(3)1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール

1－トリメチルシラニルオキシシクロヘキサンカルボニトリル(1．97g)をヘキサン(10mL)に溶解し、窒素雰囲気下、－50℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mトルエン溶液、15mL)を滴下して加え、0℃まで昇温し、1時間撹拌した。反応混合物をジエチル エーテル(10mL)に加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、0．5M硫酸酸水溶液を順次加え、室温で24時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチル エーテルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、1－ヒドロキシシクロヘキサンカルバルデヒド(200mg)を得た。1－ヒドロキシシクロヘキサンカルバルデヒド(82．3mg)及び製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(107mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(129mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.21-1.78 (m, 18H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール 二塩酸塩

1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール(129mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(141mg)を得た。

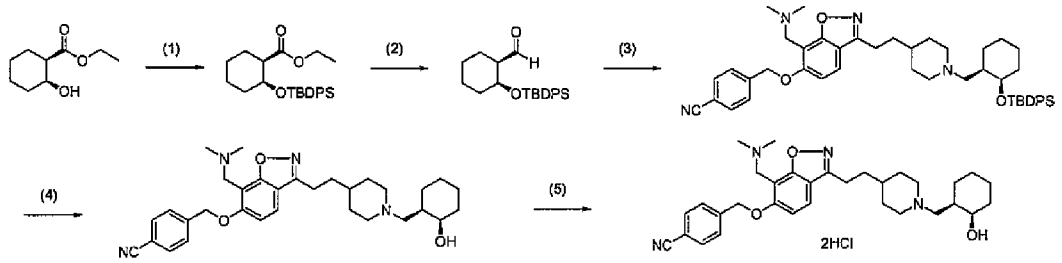
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.45 (m, 2H), 0.68-0.72 (m, 2H), 1.20-2.05 (m, 18H), 2.96 (s, 6H), 3.04-3.12 (m, 6H), 3.70-3.73 (m, 2H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 235 $[M+2H]^{2+}$, 470 $[M+H]^+$.

[0334] 実施例32

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(シス－2－ヒドロキシメチルシクロヘキシルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

[0335] [化56]




(1)エチル　(シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル)アセタート

エチル　(シス－2－ヒドロキシシクロヘキシル)アセタート(1．38g)及びイミダゾール(1．04g)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、tert－ブチルクロロジフェニルシラン(4．16mL)を加え、室温で24時間撹拌した。反応混合物にメタノール、水を順次加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(3．3g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.03 (s, 9H), 1.10 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.15-1.29 (m, 3H), 1.64-1.80 (m, 4H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.30-2.35 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.39-4.41 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 6H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.66-7.69 (m, 2H).

(2) (3)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(シス－2－tert－

ブチルジフェニルシラニルオキシメチルシクロヘキシルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

エチル (シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル)アセタート(3．29g)をジクロロメタン(15mL)に溶解し、窒素雰囲気下、－78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(1．01Mトルエン溶液、8mL)を滴下し、同温度で2．5時間撹拌した。反応混合物にメタノールを加えて室温まで昇温した。反応混合物に1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、(シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル)カルバルデヒド(2．62g)を得た。(シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル)カルバルデヒド(110mg)及び実施例16－(3)で得た4－[7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－3－(2－ピペリジン－4－イル)エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(83．2mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(134mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (s, 9H), 1.11-1.77 (m, 18H), 2.04-2.08 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.73-2.76 (m, 1H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.03-4.06 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 6H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.66-7.72 (m, 6H).

(4)4－{7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(シス－2－ヒドロキシメチルシクロヘキシルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

4－{7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチルシクロヘキシルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(123mg)から実施例17－(2)に準じて合成し、標記化合物(82mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.22-1.87 (m, 16H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.10-

2.18 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.86-2.96 (m, 4H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.79-3.82 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 2H).

(5)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(シス－2－ヒドロキシメチルシクロヘキシルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(シス－2－ヒドロキシメチルシクロヘキシルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(82mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(86mg)を得た。

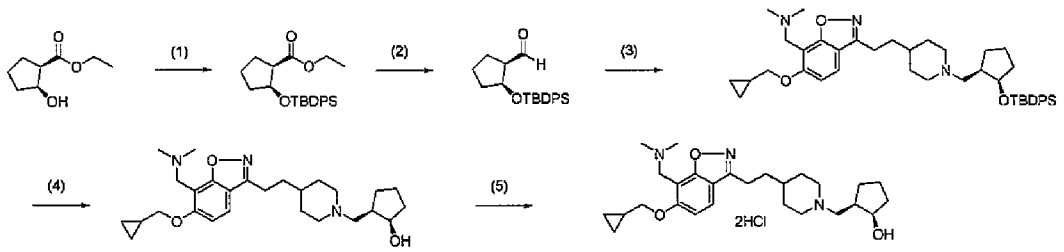
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.37-1.43 (m, 2H), 1.56-1.75 (m, 9H), 1.83-1.88 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 3H), 2.90-2.99 (m, 3H), 2.93 (s, 6H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.26-3.29 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 266 $[M+2H]^{2+}$, 531 $[M+H]^+$.

[0336] 実施例33

シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンタノール　二塩酸塩

[0337] [化57]




(1)エチル　(シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロペンチル)アセタート

エチル （シス－2－ヒドロキシシクロペンチル）アセタート（1．58g）から実施例32－（1）に準じて合成し、標記化合物（3．97g）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.02 (s, 9H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 6H), 7.65-7.69 (m, 4H).

(2) (3)N, N－ジメチル{3－{2－{1－[シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ]シクロペンチルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

エチル （シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロペンチル）アセタート（2．38g）から実施例32－（2）に準じて合成し、（シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロペンチル）カルバルデヒド（909mg）を得た。（シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロペンチル）カルバルデヒド（159mg）及び製造例3－（3）で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－（ピペリジン－4－イル）エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン（107mg）から実施例21－（3）に準じて合成し、標記化合物（201mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 1.21-1.89 (m, 17H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.78-2.81 (m, 1H), 2.87-2.96 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.30-4.32 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 6H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.65-7.74 (m, 4H).

(4)シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンタノール

N, N－ジメチル{3－{2－{1－[シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ]シクロペンチルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン（174mg）から実施例17－（2）に準じて合成し、標記化合物（89mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.39 (m, 2H), 0.64-0.67 (m, 2H), 1.22-1.51 (m, 6H), 1.58-1.87 (m, 9H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.82-2.85 (m, 1H), 2.91-2.96 (m, 2H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.25-4.30 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンタノール 二塩酸塩

シス－2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンタノール(89mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(91mg)を得た。

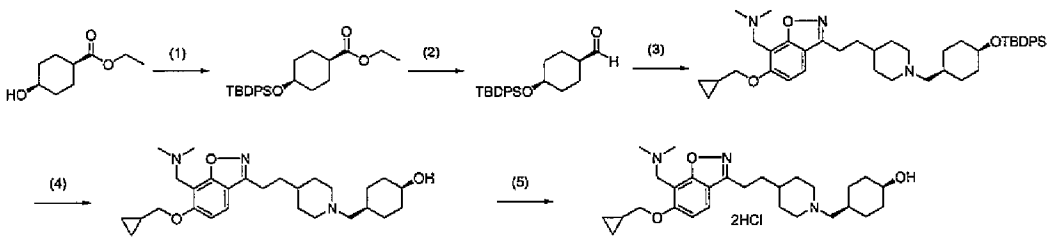
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.43-0.45 (m, 2H), 0.68-0.71 (m, 2H), 1.34-2.10 (m, 13H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.04-3.09 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 3.61-3.69 (m, 2H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.25-4.26 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 228 $[M+2H]^{2+}$, 456 $[M+H]^+$.

[0338] 実施例34

シス－4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール 二塩酸塩

[0339] [化58]




(1)エチル (シス－4－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル)アセタート

エチル （シス－4－ヒドロキシシクロヘキシル）アセタート（1．12g）から実施例32－（1）に準じて合成し、標記化合物（2．07g）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (s, 9H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 4H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 1H), 3.93-3.94 (m, 1H), 4.08 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.34-7.44 (m, 6H), 7.65-7.70 (m, 4H).

（2）（3）N, N－ジメチル{3－{2－{1－[シス－4－（tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ）シクロヘキシルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

エチル （シス－4－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル）アセタート（1．85g）から実施例32－（2）に準じて合成し、（シス－4－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル）カルバルデヒド（1．25g）を得た。（シス－4－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル）カルバルデヒド（165mg）及び製造例3－（3）で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－（ピペリジン－4－イル）エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン（107mg）から実施例21－（3）に準じて合成し、標記化合物（191mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 1.21-1.84 (m, 17H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.87-2.95 (m, 4H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.97-4.01 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 6H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 4H).

（4）シス－4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－（N, N－ジメチルアミノメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール

N, N－ジメチル{3－{2－{1－[シス－4－（tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ）シクロヘキシルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン（177mg）から実施例17－（2）に準じて合成し、標記化合物（78mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.23-1.79 (m, 17H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.15 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.84-2.88 (m

, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.96-3.97 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)シス－4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール　二塩酸塩

シス－4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロヘキサノール(78mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(85mg)を得た。

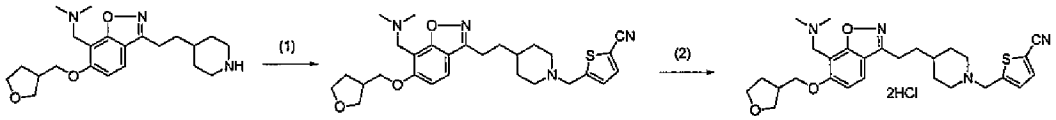
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.44 (m, 2H), 0.68-0.72 (m, 2H), 1.33-2.08 (m, 17H), 2.92-3.00 (m, 4H), 2.96 (s, 6H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.94-3.95 (m, 1H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 235 $[M+2H]^{2+}$, 470 $[M+H]^+$.

[0340] 実施例35

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0341] [化59]




(1)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル

実施例6－(4)で得たN, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(116mg)及び実施例155－(1)で得た5－チオフェン－2－カルボニトリル(61．7mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(82mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.39 (m, 3H), 1.74-1.82 (m, 5H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.74-3.84 (m, 4H), 3.90-4.09 (m, 4H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47-7.49 (m, 2H).

(2)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(テトラヒドロフラン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル(82mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(90mg)を得た。

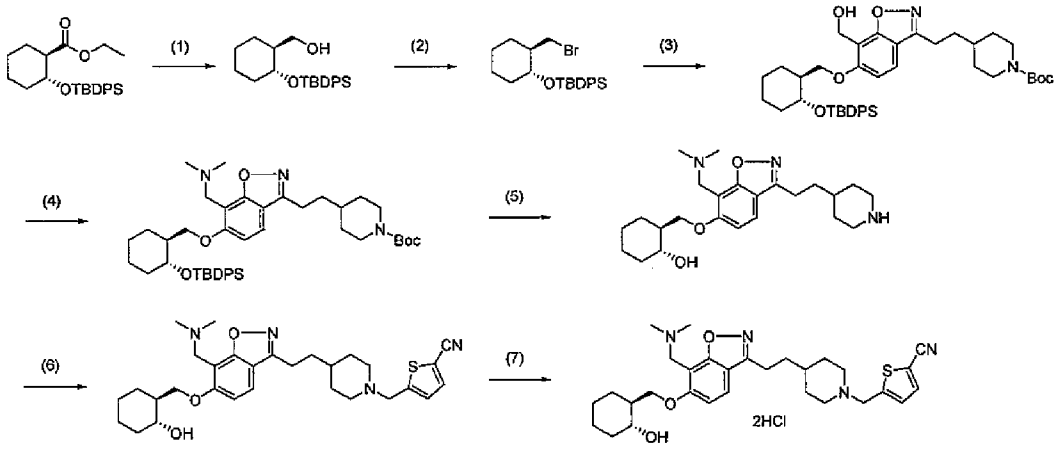
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.55-1.65 (m, 2H), 1.69-1.74 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 4H), 2.08-2.12 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.03-3.10 (m, 4H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.91-4.00 (m, 2H), 4.18-4.28 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 509 $[M+H]^+$.

[0342] 実施例36

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(トランス－2－ヒドロキシシクロヘキシルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

[0343] [化60]



(1)[トランス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシル)メタノール

実施例20－(1)で得たエチル (トランス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル)アセタート(1．64g)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、窒素雰囲気下、－78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(1．01Mトルエン溶液、10mL)を滴下し、同温度で4時間撹拌した。反応混合物にメタノールを加えて室温まで昇温した。反応混合物に1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(890mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.84-1.32 (m, 4H), 1.04 (s, 9H), 1.47-1.70 (m, 4H), 2.15-2.17 (m, 1H), 3.53-3.61 (m, 2H), 3.68-3.73 (m, 1H), 7.36-7.47 (m, 6H), 7.69-7.76 (m, 4H).

(2)(3)tert－ブチル 4－{2－{6－[トランス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシルメトキシ]－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

[トランス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシル]メタノール(737mg)から実施例3－(1)に準じて合成し、(トランス－2－ブロモメチルシクロヘキシルオキシ)－tert－ブチルジフェニルシラン(693mg)を得た。(トランス－2－ブロモメチルシクロヘキシルオキシ)－tert－ブチルジフェニルシラン(622mg)及び製造

例2－(6)で得たtert－ブチル 4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(451mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、炭酸カリウム(332mg)、よう化ナトリウム(216mg)及びヘキサメチルりん酸トリアミド(1mL)を加え、70℃で8．5時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(680mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.04 (s, 9H), 1.11-1.96 (s, 16H), 1.46 (s, 9H), 2.63-2.70 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 3H), 4.81-4.88 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32-7.45 (m, 7H), 7.62-7.73 (m, 4H).

(4)tert－ブチル 4－{2－{6－[トランス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシルメトキシ]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－{6－[トランス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシルメトキシ]－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(581mg)から、実施例21－(1)に準じて合成し、標記化合物(389mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.01 (s, 9H), 1.03-1.81 (s, 14H), 1.46 (s, 9H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.65-2.72 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 2H), 3.61-3.73 (m, 3H), 4.00-4.25 (m, 4H), 6.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 7H), 7.61-7.67 (m, 4H).

(5)トランス－2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロヘキサノール

tert－ブチル 4－{2－{6－[トランス－2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシルメトキシ]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(377mg)をメタノール(625μL)に溶解し、塩酸(4M酢酸エチル溶液、625μL)を加え、室温で23時

間撹拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン(1．9mL)、ふっ化水素酸(70%ピリジン溶液、625μL)を順次加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物に水、5M水酸化ナトリウム水溶液を順次加え、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(112mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.13-1.23 (m, 2H), 1.24-1.35 (m, 4H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.74-1.80 (m, 8H), 2.02-2.06 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H),3.06-3.10 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.68 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.79 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.19-4.22 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(6)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(トランス－2－ヒドロキシシクロヘキシルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル

トランス－2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロヘキサノール(83．2mg)及び実施例155－(1)で得た5－チオフェン－2－カルボニトリル(41．2mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(50mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.36 (m, 7H), 1.76-1.82 (m, 8H), 1.99-2.07 (m, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.90-2.97 (m, 4H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.70 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.81 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.19-4.22 (m, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(7)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(トランス－2－ヒドロキシシクロヘキシルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(トランス－2－ヒドロキシシクロヘキシルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]

チオフェン－2－カルボニトリル(50mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(55mg)を得た。

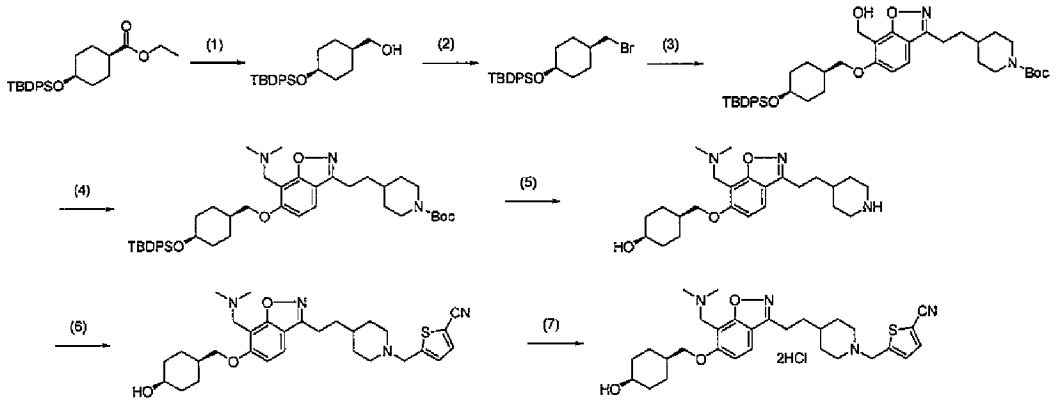
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.23-2.11 (m, 14H), 2.85 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.01-3.08 (m, 4H), 3.47-3.57 (m, 3H), 4.26-4.33 (m, 2H), 4.59-4.63 (m, 4H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 537 $[M+H]^+$.

[0344] 実施例37

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(シス－4－ヒドロキシシクロヘキシルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0345] [化61]




(1)[シス－4－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシル]メタノール

実施例34－(1)で得たエチル　(シス－2－tert－ブチルジフェニルシラニルオキシシクロヘキシル)アセタート(4．93g)から実施例36－(1)に準じて合成し、標記化合物(4．23g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.07 (s, 9H), 1.24-1.60 (m, 7H), 1.67-1.71 (m, 2H), 3.52 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.01-4.04 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 6H), 7.64-7.69 (m, 4H).

(2) (3)tert－ブチル　4－{2－{6－[シス－4－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシルメトキシ]－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－

3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

[シス－4－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシル]メタノール(737mg)から実施例3－(1)に準じて合成し、(シス－4－ブロモメチルシクロヘキシルオキシ)－tert－ブチルジフェニルシラン(852mg)を得た。(シス－4－ブロモメチルシクロヘキシルオキシ)－tert－ブチルジフェニルシラン(777mg)及び製造例2－(6)で得たtert－ブチル 4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(564mg)から実施例36－(3)に準じて合成し、標記化合物(710mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.06 (s, 9H), 1.11-2.05 (s, 16H), 1.46 (s, 9H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.99 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.06-4.15 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 6H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 4H).

(4)tert－ブチル 4－{2－{6－[シス－4－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシルメトキシ]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－{6－[シス－4－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシルメトキシ]－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(654mg)から実施例21－(1)に準じて合成し、標記化合物(420mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.95-2.05 (m, 14H), 1.08 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.95 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.05-4.14 (m, 3H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 6H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.66-7.70 (m, 4H).

(5)シス－4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロヘキサノール

tert－ブチル 4－{2－{6－[シス－4－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)シクロヘキシルメトキシ]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(302mg)から実施例36

－(5)に準じて合成し、標記化合物(91mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.19-1.28 (m, 2H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.57-1.98 (m, 13H), 2.33 (s, 6H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.08-3.12 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.05-4.07 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(6)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(シス－4－ヒドロキシシクロヘキシルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル

シス－4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}シクロヘキサノール(70.7mg)及び実施例155－(1)で得た5－チオフェン－2－カルボニトリル(35mg)から実施例21－(3)に準じて合成し、標記化合物(64mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.36 (m, 3H), 1.60-1.82 (m, 12H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.89-2.97 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.06-4.08 (m, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H).

(7)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(シス－4－ヒドロキシシクロヘキシルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(シス－4－ヒドロキシシクロヘキシルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル]チオフェン－2－カルボニトリル(64mg)から実施例21－(4)に準じて合成し、標記化合物(67mg)を得た。

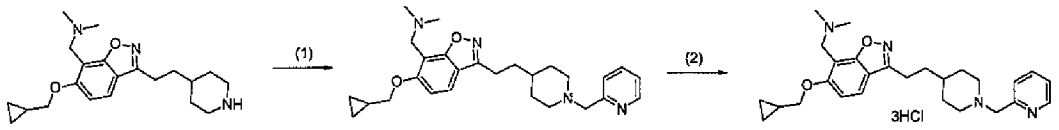
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.50-2.00 (m, 13H), 2.10-2.14 (m, 3H), 2.94 (s, 6H), 3.01-3.08 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.99-4.00 (m, 1H), 4.12 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 537 $[M+H]^+$.

[0346] 実施例38

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

[0347] [化62]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

2－ピリジンカルバルデヒドとN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例64(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.22-1.46 (m, 4H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.86-2.98 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (dt, J=2, 7.6 Hz, 1H), 8.52-8.56 (m, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

実施例55(2)に準じて、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.37-0.44 (m, 2H), 0.58-0.64 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 1H), 1.50-1.68 (m, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 2H), 2.74-2.82 (m, 6H), 2.94-3.10 (m, 4H), 3.33-3.45 (m, 2H), 4.07 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.40-4.5

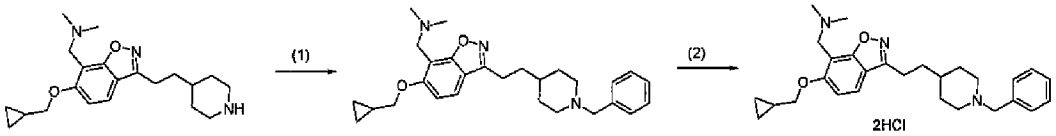
2 (m, 4H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.64-8.70 (m, 1H), 10.3 (br s, 2H).

ESI-MS m/z: 225 $[M+2H]^{2+}$, 449 $[M+H]^{+}$.

[0348] 実施例39

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0349] [化63]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

ベンズアルデヒドとN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例64(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^{1}$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.22-1.42 (m, 4H), 1.66-1.81 (m, 4H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.84-2.96 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

実施例55(2)に準じて、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

$^{1}$H-NMR(400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.36-0.44 (m, 2H), 0.57-0.66 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 1H), 1.44-1.64 (m, 3H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 2H), 2.68-2.94 (m, 10H), 2.94-3.04 (m, 2H), 4.06 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.18-4.30 (m, 2H), 4.46 (br s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.94 (d, J=

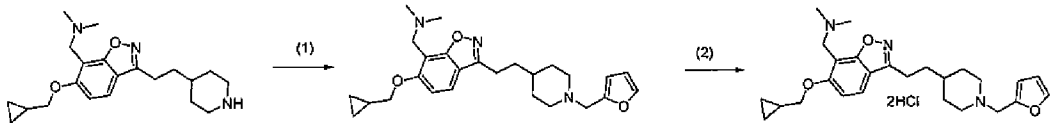
8.8 Hz, 1H), 10.1 (br s, 1H), 10.4 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 225 $[M+2H]^{2+}$, 448 $[M+H]^{+}$.

[0350] 実施例40

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(フラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0351] [化64]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(フラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

2－フランカルバルデヒドとN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例64(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^{1}$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.4 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.22-1.43 (m, 4H), 1.67-1.85 (m, 4H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.86-2.96 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.17 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, J=2.0, 3,2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=0.8, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(フラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

実施例55(2)に準じて、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(フラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

$^{1}$H-NMR(400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ (ppm): 0.36-0.44 (m, 2H), 0.56-0.64 (m, 2H), 1.2

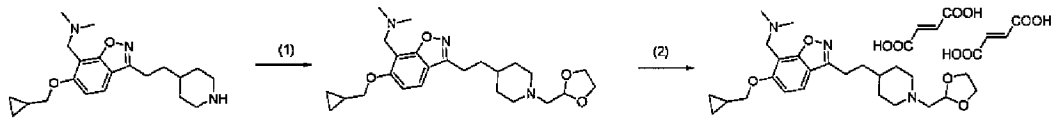
7-1.40 (m, 1H), 1.40-1.62 (m, 3H), 1.64-1.82 (m, 2H), 1.82-2.02 (m, 2H), 2.74-2.92 (m, 10H), 2.94-3.04 (m, 2H), 4.07 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.47 (br s, 2H), 6.56 (dd, J=1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 10.2 (br s, 1H), 10.4 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 220 $[M+2H]^{2+}$, 438 $[M+H]^{+}$.

[0352] 実施例41

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

[0353] [化65]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)、トリエチルアミン(59μL)、2－ブロモメチル－1, 3－ジオキソラン(35μL)をアセトニトリル(3mL)に溶解し、窒素雰囲気下、65℃で4時間撹拌した。よう化ナトリウム(30mg)を反応混合物へ加え、更に加熱還流下で13時間撹拌した。さらに2－ブロモメチル－1, 3－ジオキソラン(14μL)、トリエチルアミン(59μL)を加え、更に加熱還流下で6時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、反応混合物に酢酸エチル、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(46mg)を得た。

$^{1}$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.4 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.22-1.44 (m, 4H), 1.67-1.82 (m, 4H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.57 (d, J=4.4 Hz, 2

H), 2.87-3.04 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.91-4.00 (m, 4H), 4.99 (t, J=4.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

実施例64(2)に準じて、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

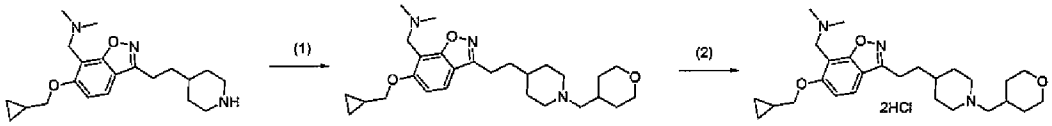
$^1$H-NMR(400MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 0.32-0.38 (m, 2H), 0.54-0.61 (m, 2H), 1.12-1.33 (m, 4H), 1.61-1.73 (m, 4H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.46 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.86-2.96 (m, 4H), 3.70-3.90 (m, 6H), 3.97 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.87 (t, J=4.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 4H),7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 222 $[M+2H]^{2+}$, 444 $[M+H]^+$.

[0354] 実施例42

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(テトラヒドロピラン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0355] [化66]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(テトラヒドロピラン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

テトラヒドロピラン－4－カルバルデヒドとN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例64(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 0.34-0.4 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.18-1.4

1 (m, 6H), 1.53-1.80 (m, 7H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.14 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 6 H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.91-3. 99 (m, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(テトラヒドロピラン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

実施例55(2)に準じて、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(テトラヒドロピラン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

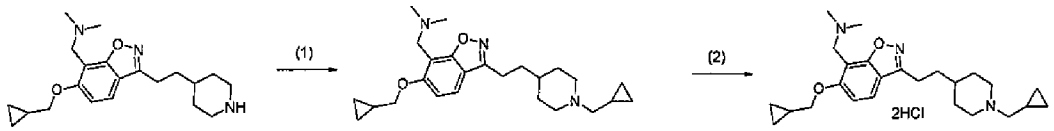
$^1$H-NMR(400MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 0.36-0.44 (m, 2H), 0.58-0.66 (m, 2H), 1.1 4-2.16 (m, 15H), 2.74-3.08 (m, 12H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 2H), 4.07 ( d, J=7.2 Hz, 2H), 4.47 (br s, 2H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 9. 49 (br s, 1H), 10.0 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 223 $[M+2H]^{2+}$, 456 $[M+H]^+$.

[0356] 実施例43

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－シクロプロピルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0357] [化67]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－シクロプロピルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

シクロプロパンカルバルデヒドとN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例64(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 0.06-0.12 (m, 2H), 0.34-0.41 (m, 2H), 0.46-0.

54 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 0.80-0.93 (m, 1H), 1.22-1.43 (m, 4H), 1.70-1.85 (m, 4H), 1.85-1.98 (m, 2H), 2.22 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－シクロプロピルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

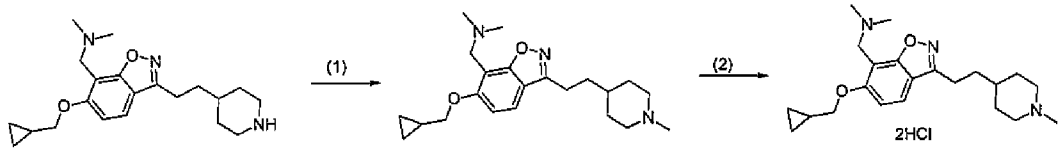
実施例55(2)に準じて、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－シクロプロピルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 207 $[M+2H]^{2+}$, 412 $[M+H]^{+}$.

[0358] 実施例44

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－メチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0359] [化68]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－メチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから実施例77(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^{1}$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.22-1.40 (m, 4H), 1.70-1.83 (m, 4H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.78-2.88 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－メチルピペリジン－4

－イル）エチル］ベンゾ［d］イソオキサゾール－７－イル｝メチルアミン　二塩酸塩

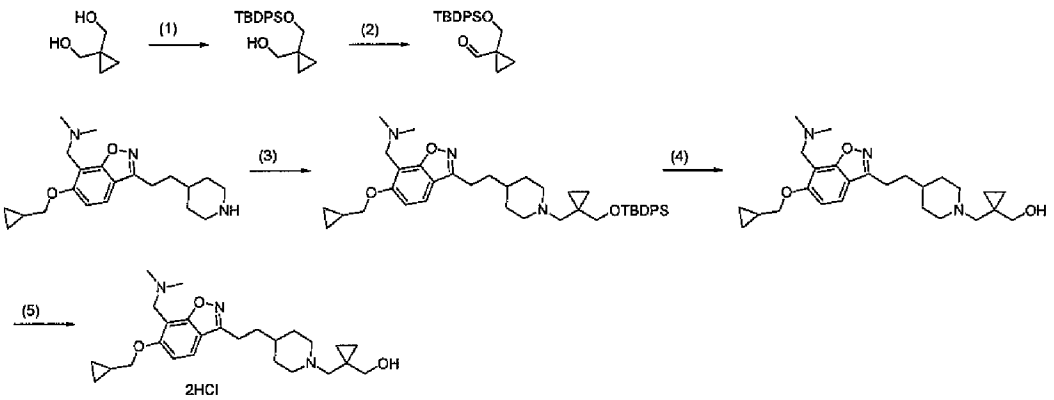
実施例55（2）に準じて、N，N－ジメチル｛６－シクロプロピルメトキシ－３－［２－（１－メチルピペリジン－４－イル）エチル］ベンゾ［d］イソオキサゾール－７－イル｝メチルアミンより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 187 $[M+2H]^{2+}$, 372 $[M+H]^{+}$.

[0360] 実施例45

｛１－｛４－｛２－［６－シクロプロピルメトキシ－７－（N，N－ジメチルアミノメチル）ベンゾ［d］イソオキサゾール－３－イル］エチル｝ピペリジノメチル｝シクロプロピル｝メタノール　二塩酸塩

[0361] ［化69］




（1）［１－（tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル）シクロプロピル］メタノール

１，１－ビス（ヒドロキシメチル）シクロプロパン（2g）、イミダゾール（６．67g）をN，N－ジメチルホルムアミド（100mL）に溶解し氷冷した。この溶液にtert－ブチルジフェニルクロロシラン（５．39g）を滴下した後、反応混合物を徐々に室温まで昇温し、18時間撹拌した。反応混合物にtert－ブチル　メチル　エーテル、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）に供し、標記化合物（２．62g）を得た。

$^{1}$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.30-0.40 (m, 2H), 0.45-0.53 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 2.56 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 7.35-7.46 (m, 6H), 7.64-7.70 (m, 4H).

(2)1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド

[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピル]メタノール(341mg)をジメチルスルホキシド(6mL)、トリエチルアミン(2mL)に溶解した。この溶液にサルファー トリオキサイド ピリジン コンプレックス(477mg)を加えた後、激しく撹拌した。1時間後、反応混合物にtert－ブチル メチル エーテル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(300mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.04 (s, 9H), 1.06-1.18 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.60-7.68 (m, 4H), 9.09 (s, 1H).

(3)N, N－ジメチル{3－{2－{1－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒドとN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例64(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.22-0.28 (m, 2H), 0.34-0.40 (m, 2H), 0.42-0.52 (m, 2H), 0.61-0.68 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.20-1.38 (m, 4H), 1.64-1.86 (m, 6H), 2.31 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.90-2.98 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 6H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62-7.73 (m, 4H).

(4){1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノール

N, N－ジメチル{3－{2－{1－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル

)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(109mg)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解した。この溶液に1Mふっ化テトラブチルアンモニウム－テトラヒドロフラン溶液(185μL)を加え、室温で撹拌した。1．5時間後、反応混合物に1Mふっ化テトラブチルアンモニウム－テトラヒドロフラン溶液(600μL)を追加した。更に6時間後、1Mふっ化テトラブチルアンモニウム－テトラヒドロフラン溶液(400μL)を反応混合物に追加した。12時間後、反応混合物に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え分配した。水層をpH10－12に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(44mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.42 (m, 4H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.20-1.44 (m, 4H), 1.70-1.83 (m, 4H), 1.83-1.98 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.44 (s, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.13-3.25 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)<u>{1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノール　二塩酸塩</u>

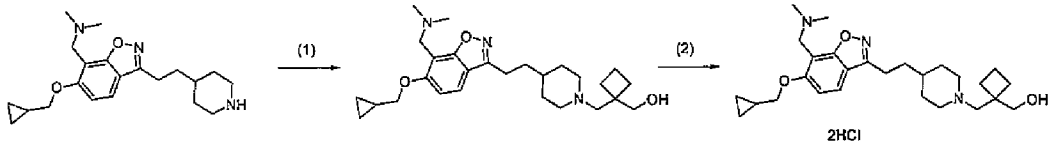
実施例55(2)に準じて、{1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノールより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 222 $[M+2H]^{2+}$, 441 $[M+H]^+$.

[0362] 実施例46

<u>{1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロブチル}メタノール　二塩酸塩</u>

[0363] [化70]




(1){1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロブチル}メタノール

(1－ヒドロキシメチルシクロブチル)メタノール[CAS Registry No.; 4415－73－0]より実施例45(1)－(2)に準じて合成した1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロブタンカルバルデヒドとN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例45(3)(4)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.42 (m, 2H), 0.61-0.69 (m, 2H), 1.16-1.40 (m, 4H), 1.42-2.06 (m, 12H), 2.33 (s, 6H), 2.49 (s, 2H), 2.87-2.96 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2){1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロブチル}メタノール 二塩酸塩

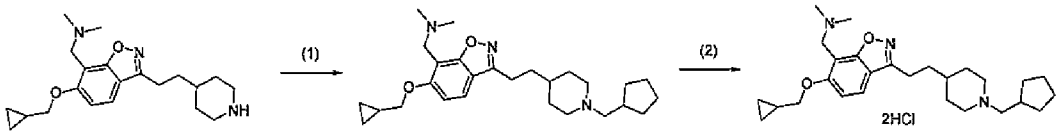
実施例55(2)に準じて、{1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロブチル}メタノールより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 229 $[M+2H]^{2+}$, 456 $[M+H]^+$.

[0364] 実施例47

N, N－ジメチル{3－[2－(1－シクロペンチルメチルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0365] [化71]




(1)N, N－ジメチル{3－[2－(1－シクロペンチルメチルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

シクロペンタンカルバルデヒドとN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例64(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.59-0.68 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 2H), 1.23-1.41(m, 4H), 1.42-1.65 (m, 4H), 1.65-1.80 (m, 6H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.96-2.12 (m, 1H), 2.23 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.84-2.98 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－[2－(1－シクロペンチルメチルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

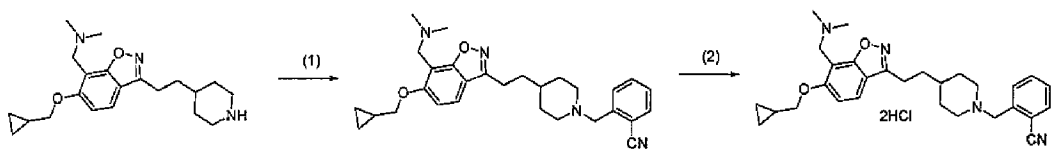
実施例55(2)に準じて、N, N－ジメチル{3－[2－(1－シクロペンチルメチルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 221 $[M+2H]^{2+}$, 440 $[M+H]^+$.

[0366] 実施例48

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

[0367] [化72]




(1)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベ

ンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリル

2－シアノベンズアルデヒドとN，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例64(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.58-0.68 (m, 2H), 1.22-1.45 (m, 4H), 1.68-1.81 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H).

(2)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

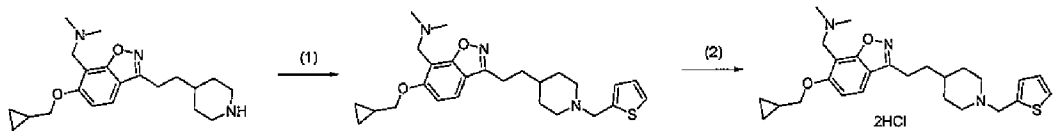
実施例55(2)に準じて、2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリルより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 237 $[M+2H]^{2+}$, 473 $[M+H]^+$.

[0368] 実施例49

N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(チオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0369] [化73]




(1)N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(チオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

チオフェン－2－カルバルデヒドとN，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－

[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例64(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 4H), 1.68-1.82 (m, 4H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.88-2.97 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=3.6, 5.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(チオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

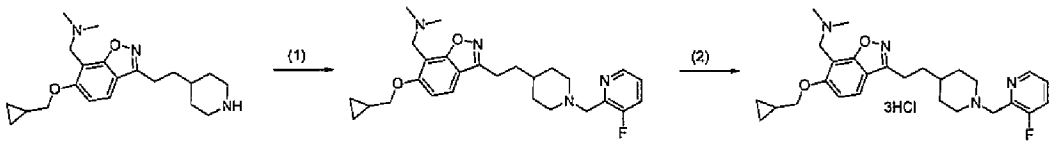
実施例55(2)に準じて、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(チオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 228 $[M+2H]^{2+}$, 454 $[M+H]^+$.

[0370] 実施例50

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－フルオロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 三塩酸塩

[0371] [化74]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－フルオロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

3－フルオロピリジン－2－カルバルデヒド[CAS Registry No.; 31224－43－8]とN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例64(1)

に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.24-1.44 (m, 4H), 1.66-1.82 (m, 4H), 2.02-2.14 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.88-3.00 (m, 4H), 3.73 (d, J=2.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.38-8.44 (m, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－フルオロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 三塩酸塩

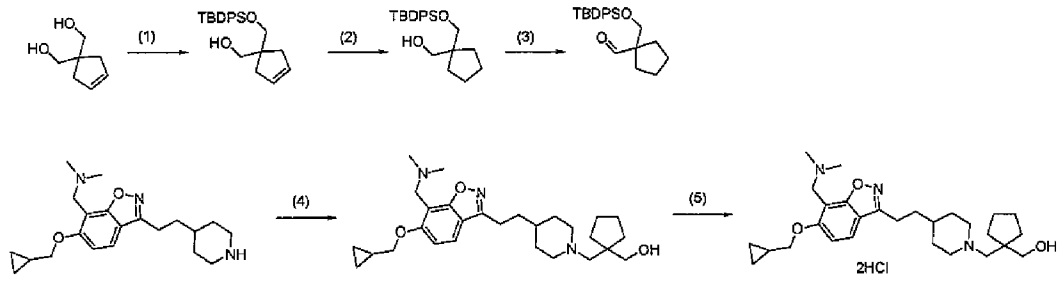
実施例55(2)に準じてN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－フルオロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を得た。

ESI-MS m/z: 234 $[M+2H]^{2+}$, 467 $[M+H]^+$.

[0372] 実施例51

{1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンチル}メタノール 二塩酸塩

[0373] [化75]




(1)[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロペンタ－3－エニル]メタノール

実施例45(1)に準じて、(1－ヒドロキシメチルシクロペンタ－3－エニル)メタノール[CAS Registry No.; 76910－02－6]より標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.07 (s, 9H), 2.10-2.28 (m, 4H), 2.45 (t, J=6.0

Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.66 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 7.33-7.46 (m, 6H), 7.62-7.72 (m, 4H).

(2)[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロペンチル]メタノール

[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロペンター3－エニル]メタノール(5．29g)をメタノール(80mL)に溶解した。この溶液に10%パラジウム－炭素(50%含水)(500mg)を加えた後、水素雰囲気下で激しく撹拌した。21時間後、反応混合物をろ過した。ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(4．63g)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.06 (s, 9H), 1.32-1.64 (m, 8H), 2.68 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.59 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.35-7.46 (m, 6H), 7.63-7.72 (m, 4H).

(3)1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロペンタンカルバルデヒド

実施例45(2)に準じて、[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロペンチル]メタノールより標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.03 (s, 9H), 1.44-1.64 (m, 6H), 1.87-1,99 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.59-7.66 (m, 4H), 9.65 (s, 1H).

(4){1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンチル}メタノール

1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロペンタンカルバルデヒドとN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例45(3)、(4)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.16-1.40 (m, 6H), 1.48-1.80(m, 10H), 1.99-2.10 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.49 (s, 2H), 2.88-2.96 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5){1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンチル}メタノール　二塩酸塩

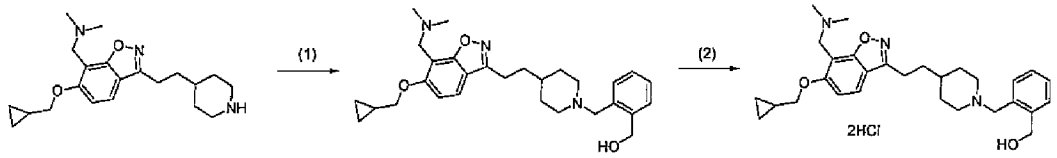
実施例55(2)に準じて、{1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンチル}メタノールより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 236 $[M+2H]^{2+}$, 470 $[M+H]^{+}$.

[0374] 実施例52

{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}フェニル}メタノール　二塩酸塩

[0375] [化76]




(1){2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}フェニル}メタノール

1, 2－ベンゼンジメタノールより実施例45(1)(2)に準じて合成された2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)ベンズアルデヒドとN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて、実施例45(3)、(4)に準じて標記化合物を合成した。

$^{1}$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.14-1.48 (m, 4H), 1.68-1.80(m, 4H), 1.94-2.09 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.86-2.98 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.16-7.36 (m, 4H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2){2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)

ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}フェニル}メタノール　二塩酸塩

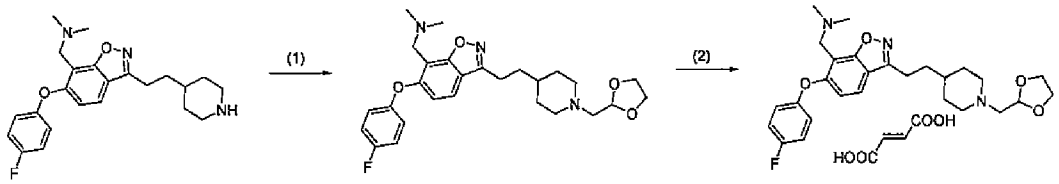
実施例55(2)に準じて、{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}フェニル}メタノールより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 240 $[M+2H]^{2+}$, 478 $[M+H]^{+}$.

[0376] 実施例53

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロフェノキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　フマル酸塩

[0377] [化77]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロフェノキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

実施例153(1)～(4)に準じて合成したN, N－ジメチル{6－(4－フルオロフェノキシ)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イルメチル]アミンを用いて、実施例41(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^{1}$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.30-1.44 (m, 3H), 1.68-1.82 (m, 4H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.56 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.90-3.04 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.80-4.00 (m, 4H), 4.99 (t, J=4.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.92-7.06 (m, 4H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロフェノキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　フマル酸塩

実施例64(2)に準じて標記化合物を合成した。

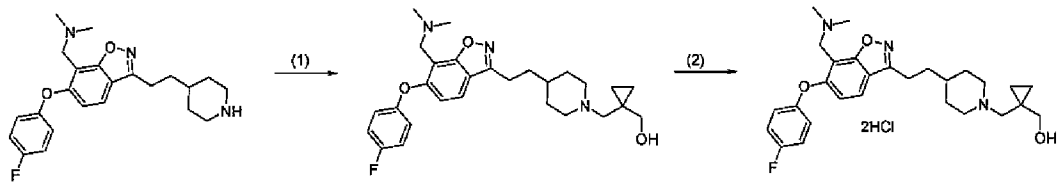
$^1$H-NMR(400MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 1.08-1.35 (m, 3H), 1.62-1.74 (m, 4H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.46 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.86-3.00 (m, 4H), 3.68-3.88 (m, 6H), 4.87 (t, J=4.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.85 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 243 $[M+2H]^{2+}$, 484 $[M+H]^+$.

[0378] 実施例54

{1-{4-{2-[7-(N, N-ジメチルアミノメチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノール 二塩酸塩

[0379] [化78]




(1){1-{4-{2-[7-(N, N-ジメチルアミノメチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノール

実施例153(1)-(4)に準じて合成したN, N-ジメチル{6-(4-フルオロフェノキシ)-3-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル}メチルアミンを用いて、実施例45(3)(4)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 0.30-0.37 (m, 2H), 0.44-0.52 (m, 2H), 1.18-1.50 (m, 3H), 1.70-1.83 (m, 4H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.45 (s, 2H), 2.89-3.00 (m, 2H), 3.12-3.26 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 6.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.92-7.07 (m, 4H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2){1-{4-{2-[7-(N, N-ジメチルアミノメチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノール 二塩酸塩

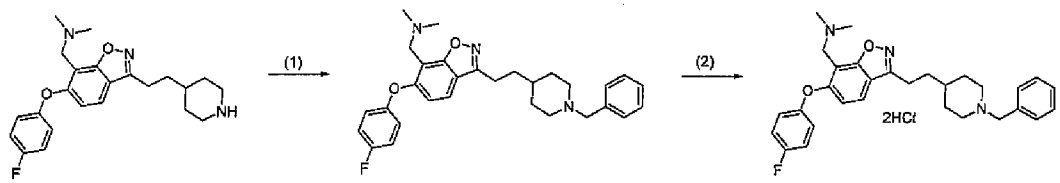
実施例55(2)に準じて、{1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(4－フルオロフェノキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノールより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 242 $[M+2H]^{2+}$, 482 $[M+H]^{+}$.

[0380] 実施例55

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(4－フルオロフェノキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0381] [化79]




(1)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(4－フルオロフェノキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

実施例153(1)－(4)に準じて合成したN, N－ジメチル{6－(4－フルオロフェノキシ)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンとベンズアルデヒドを用いて、実施例64(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^{1}$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.42 (m, 3H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.84-3.00 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 6.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.92-7.06 (m, 4H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.41 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(4－フルオロフェノキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(4－フルオロフェノキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(54mg)をメタノール(3mL)に溶解した。この溶液に4M塩化水素－酢酸エチル溶液(139μL)を加え溶解した後、濃縮した。この混合物にジエチル　エーテル(5mL)を加え再び

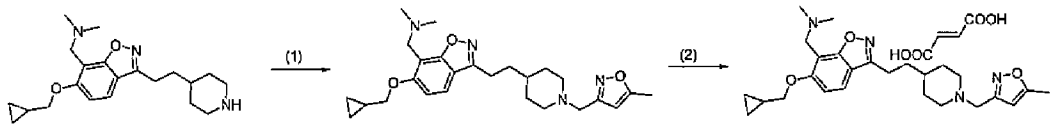
濃縮した。生成した固体にジエチル エーテル(3mL)を加え、固体を粉砕し、再度濃縮乾固し、標記化合物(63mg)を得た。

ESI-MS m/z: 245 $[M+2H]^{2+}$, 488 $[M+H]^{+}$.

[0382] 実施例56

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－メチルイソオキサゾール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0383] [化80]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－メチルイソオキサゾール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(120mg)、N, N－ジイソプロピルエチルアミン(158μL)、3－(クロロメチル)－5－メチルイソオキサゾール(53mg)をアセトニトリル(4mL)、N, N－ジメチルホルムアミド(100μL)に溶解し、室温で9時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(72mg)を得た。

$^{1}$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.22-1.42 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.94-2.08 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.40 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.82-2.98 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.98 (d, J=0.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－メチルイソオキ

サゾール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　フマル酸塩

実施例64(2)に準じて、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－メチルイソオキサゾール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

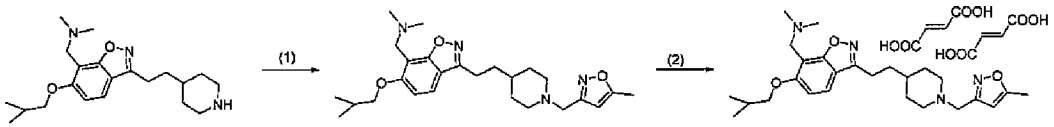
$^1$H-NMR(400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.32-0.38 (m, 2H), 0.53-0.61 (m, 2H), 1.10-1.34 (m, 4H), 1.60-1.75 (m, 4H), 1.86-1.98 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.73-2.82 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.97 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.10 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 227 $[M+2H]^{2+}$, 753 $[M+H]^+$.

[0384] 実施例57

N, N－ジメチル{6－イソブトキシ－3－{2－[1－(5－メチルイソオキサゾール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

[0385] [化81]




(1)N, N－ジメチル{6－イソブトキシ－3－{2－[1－(5－メチルイソオキサゾール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3のN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンの合成に準じて合成したN, N－ジメチル{6－イソブトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを出発物質とし、実施例56(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.07 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.20-1.41 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.96-2.08 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.40 (d, J=0.8

Hz, 3H), 2.82-2.98 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.99 (d, J=0.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－イソブトキシ－3－{2－[1－(5－メチルイソオキサゾール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

実施例64(2)に準じて、N, N－ジメチル{6－イソブトキシ－3－{2－[1－(5－メチルイソオキサゾール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

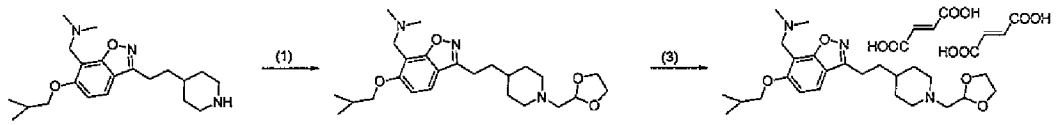
$^1$H-NMR(400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.03 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.12-1.34 (m, 3H), 1.63-1.75 (m, 4H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.37 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.88 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.99 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 4H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 228 $[M+2H]^{2+}$, 455 $[M+H]^+$.

[0386] 実施例58

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－イソブトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

[0387] [化82]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－イソブトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3のN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンの合成に準じて合成したN, N－ジメチル{6－イソブトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]

ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを出発物質とし、実施例41(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.07 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.28-1.44 (m, 3H), 1.64-1.82 (m, 4H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.56 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.88-3.05 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.80-4.02 (m, 6H), 5.00 (t, J=4.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－イソブトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二フマル酸塩

実施例64(2)に準じて、N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－イソブトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

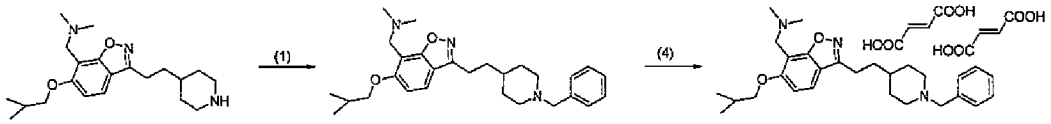
$^1$H-NMR(400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.03 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.10-1.33 (m, 3H), 1.60-1.73 (m, 4H), 1.95-2.13 (m, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.47 (d, J=4.0 Hz, 2H), 2.88-2.97 (m, 4H), 3.69-3.80 (m, 4H), 3.80-3.92 (m, 4H), 4.87 (t, J=4.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 4H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 224 $[M+2H]^{2+}$, 446 $[M+H]^+$.

[0388] 実施例59

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－イソブトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二フマル酸塩

[0389] [化83]




(1)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－イソブトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3のN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンの合成に準じて合

成したN, N－ジメチル{6－イソブトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンとベンズアルデヒドとを出発物質として、実施例64(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.07 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.20-1.40 (m, 3H), 1.68-1.82 (m, 4H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.84-2.97 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.18-7.35 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－イソブトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

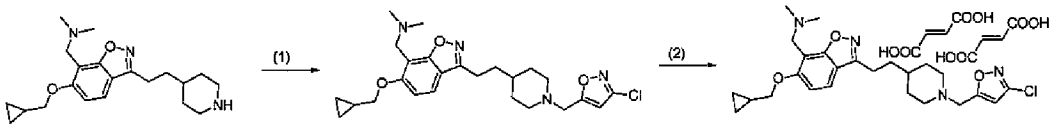
実施例64(2)に準じて、N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－イソブトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.03 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.12-1.40 (m, 3H), 1.64-1.76 (m, 4H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.78-2.86 (m, 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.87 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.58 (s, 4H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H).

[0390] 実施例60

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(3－クロロイソオキサゾール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

[0391] [化84]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(3－クロロイソオキサゾール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

実施例56(1)に準じて、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピ

ペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンと5－ブロモメチル－3－クロロイソオキサゾール[CAS Registry No.; 118066－90－3]より標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.22-1.42 (m, 4H), 1.72-1.84 (m, 4H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.83-2.97 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(3－クロロイソオキサゾール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二フマル酸塩

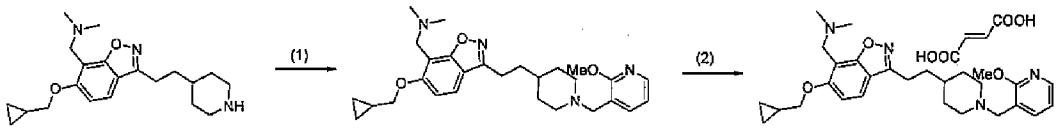
実施例64(2)に準じて、N, N－ジメチル{3－{2－[1－(3－クロロイソオキサゾール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 237 $[M+2H]^{2+}$, 473 $[M+H]^+$.

[0392] 実施例61

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メトキシピリジン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0393] [化85]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メトキシピリジン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

実施例56(1)に準じて、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンと3－クロロメチル－2－メトキシピリジン[CAS Registry No.; 162046－62－0]

より標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.22-1.44 (m, 4H), 1.69-1.84 (m, 4H), 1.96-2.09 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.84-2.98 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.85 (dd, J=5.2, 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 8.03 (dd, J=2.0, 5.2 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メトキシピリジン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

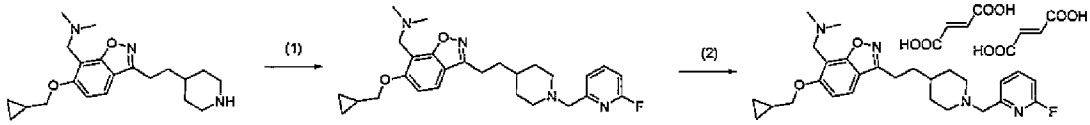
実施例64(2)に準じて、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メトキシピリジン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 240 $[M+2H]^{2+}$, 479 $[M+H]^+$.

[0394] 実施例62

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－フルオロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二フマル酸塩

[0395] [化86]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－フルオロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)、6－フルオロピリジン－2－カルバルデヒド[CAS Registry No.; 208110－81－0](53mg)、酢酸(32μL)、ジクロロメタン(6mL)の混合液を室温で10分間撹拌した後、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド(89mg)を加え3時間半撹拌した。反応混合物にクロロホ

ルム(15mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(8mL)、2M水酸化ナトリウム水溶液(3mL)を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(85mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.24-1.46 (m, 4H), 1.70-1.84 (m, 4H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.86-2.98 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.69-7.77 (m, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－フルオロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－フルオロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(84mg)とフマル酸(42mg)をメタノール(2mL)に溶解し減圧下濃縮乾固した。残渣にジエチル　エーテルを加え減圧下濃縮することを繰り返すことで標記化合物(118mg)を得た。

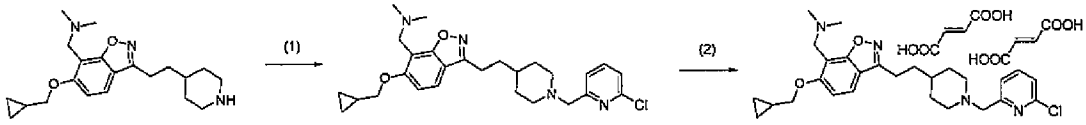
$^1$H-NMR(400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.39-0.47 (m, 2H), 0.65-0.73 (m, 2H), 1.30-1.71 (m, 4H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.68-2.80 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 4.10 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.67 (s, 4H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.95-8.04 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 234 $[M+2H]^{2+}$, 467 $[M+H]^+$.

[0396] 実施例63

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(6－クロロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

[0397] [化87]



(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(6－クロロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)、6－クロロピリジン－2－カルバルデヒド[CAS Registry No.; 54087－03－5](60mg)、酢酸(32μL)、ジクロロメタン(6mL)の混合液を室温で10分間撹拌した後、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド(89mg)を加え5時間撹拌した。反応混合物にクロロホルム(15mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(8mL)、2M水酸化ナトリウム水溶液(3mL)を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(108mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.24-1.45 (m, 4H), 1.70-1.83 (m, 4H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.84-2.98 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.6 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(6－クロロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二フマル酸塩

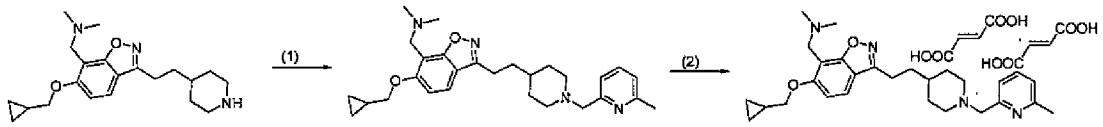
N, N－ジメチル{3－{2－[1－(6－クロロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(84mg)とフマル酸(42mg)をメタノール(2mL)に溶解し減圧下濃縮乾固した。残渣にジエチル エーテルを加え減圧下濃縮することを繰り返すことで標記化合物(100mg)を得た。

ESI-MS m/z: 242 $[M+2H]^{2+}$, 483 $[M+H]^+$.

[0398] 実施例64

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－メチルピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

[0399] [化88]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－メチルピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)、6－メチルピリジン－2－カルバルデヒド(51mg)、酢酸(32μL)、ジクロロメタン(6mL)の混合液を室温で10分間撹拌した後、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド(89mg)を加え5時間撹拌した。反応混合物にクロロホルム(15mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(8mL)、2M水酸化ナトリウム水溶液(3mL)を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(91mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.24-1.44 (m, 4H), 1.68-1.82 (m, 4H), 1.97-2.00 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－メチルピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

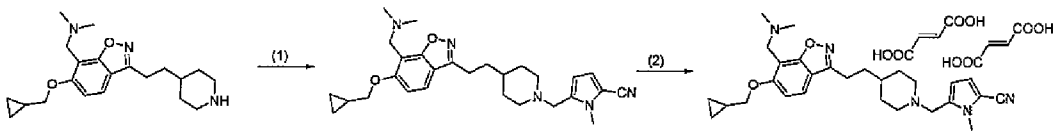
N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－メチルピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(84mg)とフマル酸(42mg)をメタノール(2mL)に溶解し減圧下濃縮乾固した。残渣にジエチル　エーテルを加え減圧下濃縮することを繰り返すことで標記化合物(93mg)を得た。

ESI-MS m/z: 232 $[M+2H]^{2+}$, 463 $[M+H]^{+}$.

[0400] 実施例65

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－1－メチル－1H－ピロール－2－カルボニトリル　二フマル酸塩

[0401] [化89]




(1)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－1－メチル－1H－ピロール－2－カルボニトリル

特願平10－509340に準じて合成された5－ホルミル－1－メチル－1H－ピロール－2－カルボニトリル(56mg)、N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)、酢酸(32μL)、ジクロロメタン(6mL)の混合液を室温で10分間撹拌した後、ナトリウム　トリアセトキシボロヒドリド(89mg)を加え15時間半撹拌した。反応混合物にクロロホルム(10mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(8mL)、2M水酸化ナトリウム水溶液(3mL)を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(47mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.17-1.44 (m, 4H), 1.69-1.80 (m, 4H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.99 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－1－メチル－1H－ピロール－2－カルボニトリル　二フマル酸塩

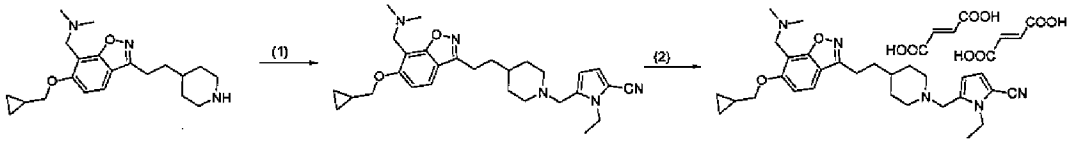
実施例64(2)に準じて、5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－1－メチル－1H－ピロール－2－カルボニトリルより標記化合物を得た。

ESI-MS m/z: 239 $[M+2H]^{2+}$, 476 $[M+H]^+$.

[0402] 実施例66

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－1－エチル－1H－ピロール－2－カルボニトリル　二フマル酸塩

[0403] [化90]




(1)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－1－エチル－1H－ピロール－2－カルボニトリル

特願平10－509340に準じて合成された1－エチル－5－ホルミル－1H－ピロール－2－カルボニトリルとN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用いて実施例65(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.41 (m, 2H), 0.60-0.69 (m, 2H), 1.16-1.

46 (m, 4H), 1.40 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.68-1.83 (m, 4H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.16 (q, J=6.8 Hz, 2H), 5.97 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－1－エチル－1H－ピロール－2－カルボニトリル　二フマル酸塩

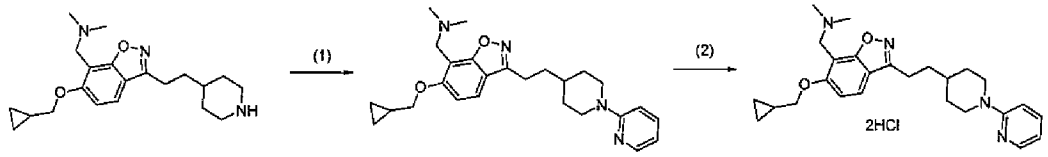
実施例64(2)に準じて、5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－1－エチル－1H－ピロール－2－カルボニトリルより標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 490 $[M+H]^+$.

[0404] 実施例67

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0405] [化91]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(132mg)をアセトニトリル(1mL)に溶解した。この溶液に2－フルオロピリジン(143μL)、ふっ化テトラブチルアンモニウム水和物(206mg)を加えた後、90℃に加熱し15時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物に水、5M水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣を

シリカゲルクロマトグラフィー（NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル）に供し、標記化合物（125mg）を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.69 (m, 2H), 1.23-1.38 (m, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.76-1.91 (m, 4H), 2.36 (s, 6H), 2.76-2.86 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 2H), 3.86 (br s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.25-4.33 (m, 2H), 6.53-6.58 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 8.14-8.19 (m, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン（125mg）をメタノール（3mL）に溶解し、4M塩化水素－酢酸エチル溶液（400μL）を加えた後、減圧下濃縮乾固した。残渣に酢酸エチルとジエチル エーテルを加え減圧下濃縮することを繰り返すことで標記化合物（145mg）を得た。

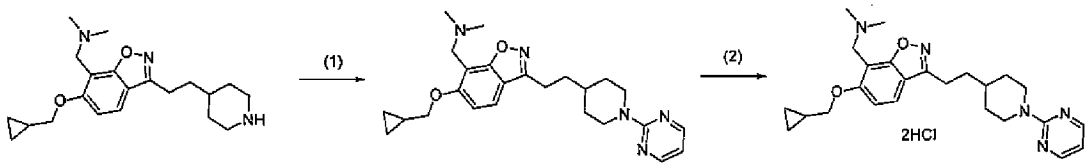
$^1$H-NMR(400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.37-0.44 (m, 2H), 0.58-0.64 (m, 2H), 1.18-1.40 (m, 3H), 1.60-1.94 (m, 5H), 2.81 (s, 6H), 2.96-3.18 (m, 4H), 4.07 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 2H), 6.75-6.90 (m, 1H), 7.20-7.50 (m, 1H), 7.24 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.70-8.05 (m ,2H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 1H), 9.90-10.0 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 218 $[M+2H]^{2+}$, 435 $[M+H]^+$.

[0406] 実施例68

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0407] [化92]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(165mg)をアセトニトリル(3mL)に溶解した。この溶液に2－クロロピリミジン(66．1mg)、ふっ化テトラブチルアンモニウム水和物(214mg)を加えた後、90℃に加熱し15時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物に水、5M水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(98mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.41 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H), 1.17-1.37 (m, 3H), 1.50-1.74 (m, 1H), 1.76-1.91 (m, 4H), 2.36 (s, 6H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.71-4.80 (m, 2H), 6.42 (t, J=4.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J=4.8 Hz, 2H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

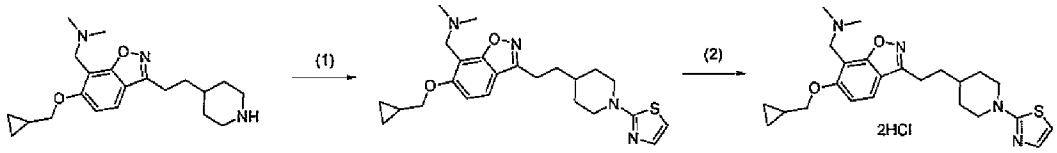
N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(98mg)をメタノール(3mL)に溶解し、4M塩化水素－酢酸エチル溶液(300μL)を加えた後、減圧下濃縮乾固した。残渣に酢酸エチルとジエチル　エーテルを加え減圧下濃縮することを繰り返すことで標記化合物(96mg)を得た。

ESI-MS m/z: 436 $[M+H]^+$.

[0408] 実施例69

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(チアゾール－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0409] [化93]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(チアゾール－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(145mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解した。この溶液に2－ブロモチアゾール(45μL)、炭酸カリウム(70mg)を加えた後、150℃に加熱し6時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物に水、5M水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(69mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.41 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H), 1.22-1.45 (m, 3H), 1.45-1.74 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.94-3.05 (m, 4H), 3.86 (br s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.95-4.04 (m, 2H), 6.52 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(チアゾール－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

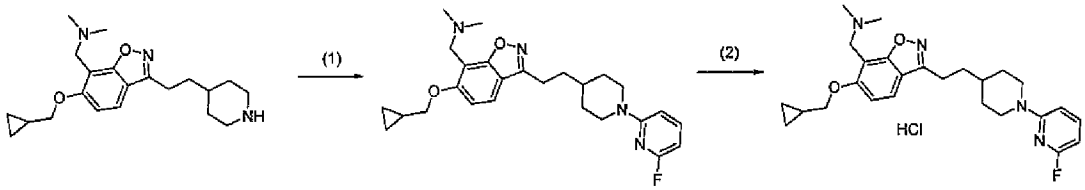
N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(チアゾール－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(69mg)をメタノール(3mL)に溶解し、4M塩化水素－酢酸エチル溶液(200μL)を加えた後、減圧下濃縮乾固した。残渣に酢酸エチルとジエチル エーテルを加え減圧下濃縮することを繰り返すことで標記化合物(56mg)を得た。

ESI-MS m/z: 441 $[M+H]^+$.

[0410] 実施例70

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－フルオロピリジン－6－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 塩酸塩

[0411] [化94]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－フルオロピリジン－6－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(127mg)をアセトニトリル(1.5mL)に溶解した。この溶液に2, 6－ジフルオロピリジン(96.5μL)、ふっ化テトラブチルアンモニウム水和物(198mg)を加えた後、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物に水、5M水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(122mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.20-1.

37 (m, 3H), 1.50-1.74 (m, 1H), 1.74-1.90 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.76-2.87 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.21-4.30 (m, 2H), 6.10 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－フルオロピリジン－6－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 塩酸塩

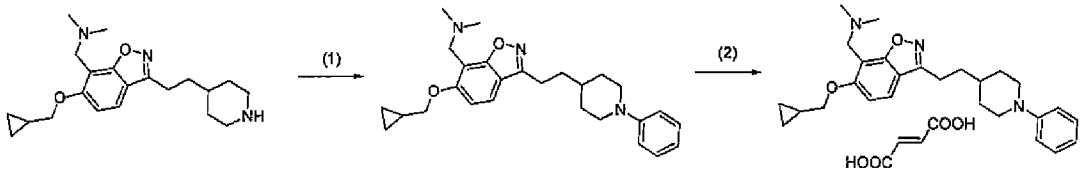
N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－フルオロピリジン－6－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(122mg)をメタノール(3mL)に溶解し、4M塩化水素－酢酸エチル溶液(270μL)を加えた後、減圧下濃縮乾固した。残渣にアセトンとヘプタンを加え減圧下濃縮することを繰り返すことで標記化合物(120mg)を得た。

ESI-MS m/z: 453 $[M+H]^+$.

[0412] 実施例71

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－フェニルピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0413] [化95]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－フェニルピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

以下の反応にはシールドチューブを用いた。N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(149mg)を2－プロパノール(0.5mL)に溶解した。この溶液にヨードベンゼン(46.5μL)、エチレングリコール(46.5μL)、よう化銅(I)(4mg)、りん酸カリウム(177mg)を加えた後、80℃に加熱し12時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液、28%アンモニア水、酢酸

エチルを加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(25mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H), 1.20-1.93 (m, 8H), 2.36 (s, 6H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.78-6.85 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－フェニルピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

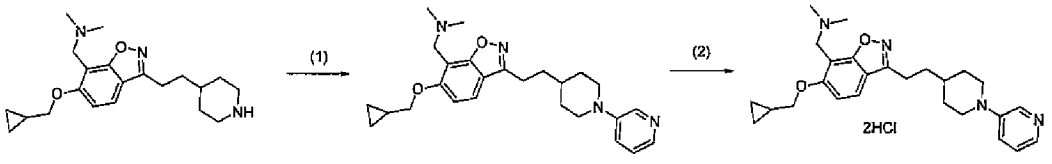
N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－フェニルピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(25mg)とフマル酸(7mg)をアセトン(3mL)に溶解し減圧下濃縮乾固した。残渣にジエチル エーテル－ヘプタンを加え減圧下濃縮することを繰り返すことで標記化合物(31mg)を得た。

ESI-MS m/z: 434 $[M+H]^+$.

[0414] 実施例72

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0415] [化96]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－3－イル

)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

窒素雰囲気下、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(157mg)をトルエン(4mL)に溶解した。この溶液に3－ブロモピリジン(53．4μL)、ナトリウム tert－ブトキシド(61．2mg)、ビス(トリ－tert－ブチルホスフィン)パラジウム(0)(22．4mg)を順次加えた後、40分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物に水、酢酸エチルを加えセライトろ過した後、分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(NHシリカゲル、酢酸エチル)に供し、標記化合物(147mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.34-0.41 (m, 2H), 0.61-0.69 (m, 2H), 1.22-1.96 (m, 8H), 2.36 (s, 6H), 2.68-2.79 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.86 (br s, 2H), 3.95 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.4 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン二塩酸塩

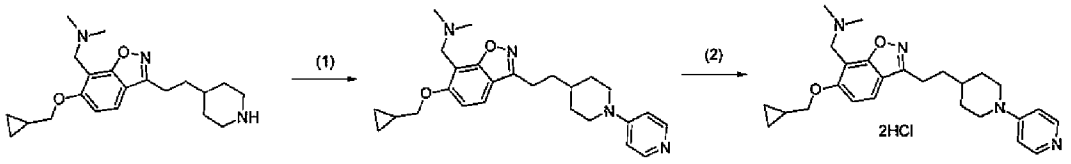
N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(147mg)をメタノール(5mL)に溶解し、4M塩化水素－酢酸エチル溶液(423μL)を加えた後、減圧下濃縮乾固した。残渣にアセトン、ジエチル エーテルを順次加え減圧下濃縮することを繰り返すことで標記化合物(172mg)を得た。

ESI-MS m/z: 218 $[M+2H]^{2+}$, 435 $[M+H]^+$.

[0416] 実施例73

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－4－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0417] [化97]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－4－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

窒素雰囲気下、N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(160mg)を2－エトキシエタノール(3mL)に溶解した。この溶液に4－クロロピリジン・塩酸塩(73．9μL)、N, N－ジイソプロピルエチルアミン(273μL)を順次加えた後、17時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物に水、5M水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(NHシリカゲル、酢酸エチル)に供し、標記化合物(55mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.41 (m, 2H), 0.61-0.70 (m, 2H), 1.24-1.39 (m, 3H), 1.54-1.98 (m, 5H), 2.36 (s, 6H), 2.79-2.89 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.64 (dd, J=1.6, 5.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=1.6, 5.2 Hz, 2H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－4－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン二塩酸塩

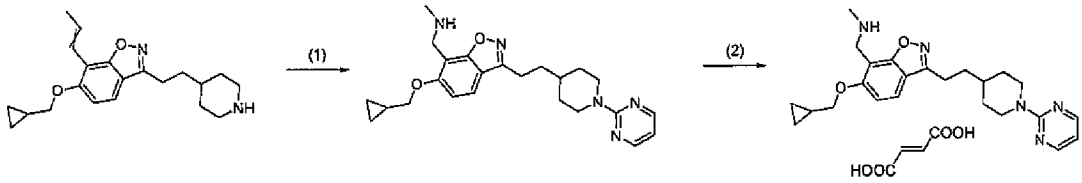
N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリジン－4－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(55mg)をメタノール(3mL)に溶解し、4M塩化水素－酢酸エチル溶液(159μL)を加えた後、減圧下濃縮乾固した。残渣にアセトンを加え減圧下濃縮することを繰り返すことで標記化合物(61mg)を得た。

ESI-MS m/z: 218 $[M+2H]^{2+}$, 435 $[M+H]^+$.

[0418] 実施例74

N－メチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0419] [化98]




(1)N－メチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

2－クロロピリミジンを用いて、実施例76に準じて合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.42 (m, 2H), 0.60-0.72 (m, 2H), 1.16-1.37 (m, 3H), 1.58-1.73 (m, 1H), 1.74-1.96 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.80-2.93 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.95 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.71-4.80 (m, 2H), 6.43 (t, J=4.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J=4.8 Hz, 2H).

(2)N－メチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

N－メチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリミジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(107mg)とフマル酸(30mg)をメタノール(3mL)に溶解した後、減圧下濃縮した。残渣にアセトンを加え固化させた。これをろ取し、標記化合物(120mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.40-0.46 (m, 2H), 0.66-0.72 (m, 2H), 1.14-1.27 (m, 2H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.02-3.09 (m, 2H), 4.10 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.67-4.76 (m, 2H), 6.53 (t, J=4.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (

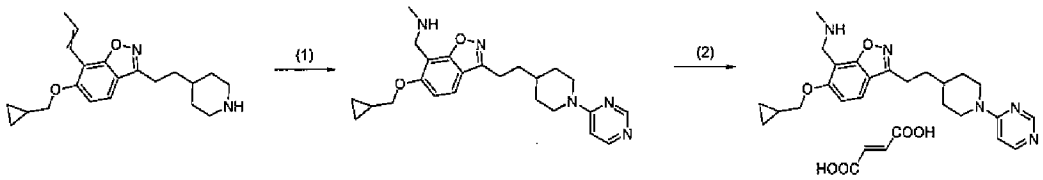
d, J=8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J=4.8 Hz, 2H).

ESI-MS. m/z: 422 $[M+H]^+$.

[0420] 実施例75

Ｎ－メチル{６－シクロプロピルメトキシ－３－{２－[１－(ピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－イル]エチル}ベンゾ[ｄ]イソオキサゾール－７－イル}メチルアミン　フマル酸塩

[0421] [化99]




(1)Ｎ－メチル{６－シクロプロピルメトキシ－３－{２－[１－(ピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－イル]エチル}ベンゾ[ｄ]イソオキサゾール－７－イル}メチルアミン

４，６－ジクロロピリミジンを用いて、実施例76に準じて合成した。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.30-0.40 (m, 2H), 0.58-0.72 (m, 2H), 1.14-1.38 (m, 3H), 1.50-2.16 (m, 5H), 2.46 (d, J=1.2 Hz, 3H), 2.80-2.94 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.96 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.12-4.19 (m, 2H), 4.34-4.49 (m, 2H), 6.49 (dd, J=1.2, 6.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=0.4, 6.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J=0.4 Hz, 1H).

(2)Ｎ－メチル{６－シクロプロピルメトキシ－３－{２－[１－(ピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－イル]エチル}ベンゾ[ｄ]イソオキサゾール－７－イル}メチルアミン　フマル酸塩

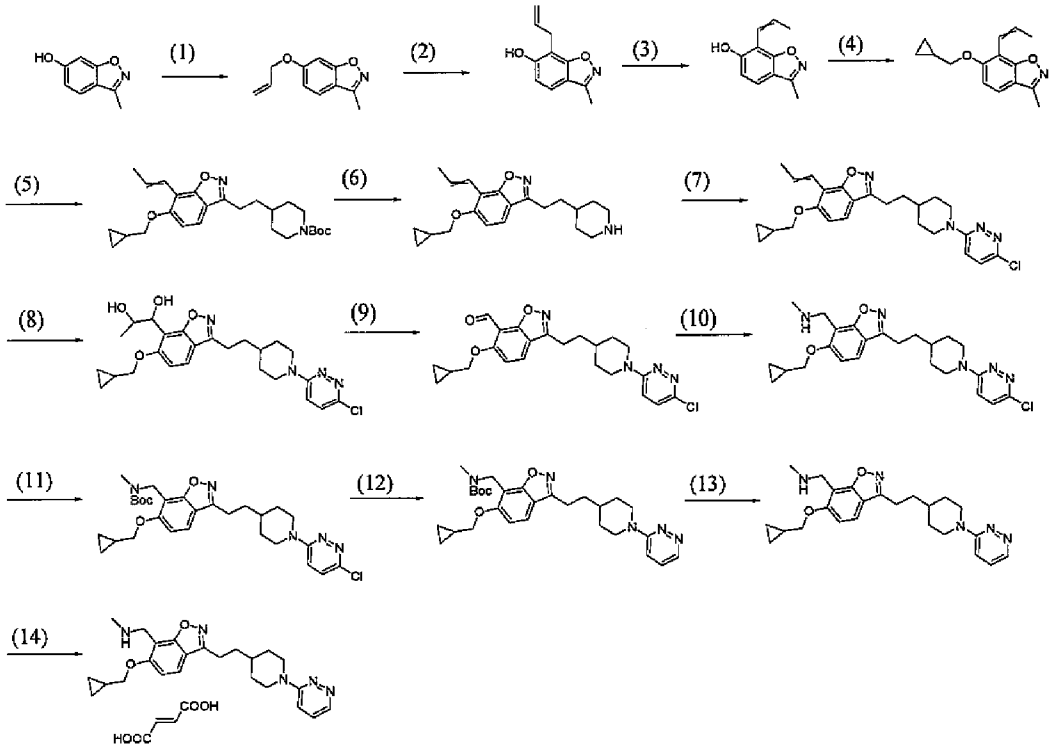
Ｎ－メチル{６－シクロプロピルメトキシ－３－{２－[１－(ピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－イル]エチル}ベンゾ[ｄ]イソオキサゾール－７－イル}メチルアミン(10mg)とフマル酸(3mg)をメタノール(0．5mL)に溶解した後、減圧下濃縮した。残渣にtert－ブチルメチル　エーテルを加え減圧下濃縮し、標記化合物(12mg)を得た。

[0422] 実施例76

Ｎ－メチル{６－シクロプロピルメトキシ－３－{２－[１－(ピリダジン－３－イル)ピペリ

ジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0423] [化100]




(1)6－アリルオキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール

室温下、6－ヒドロキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール(8.00g)をN,N－ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解した。この溶液へ炭酸カリウム(8.89g)、アリル ブロミド(5.57mL)を順次加えた後、15時間撹拌した。反応混合物に水、tert－ブチル メチル エーテルを加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(9.21g)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.53 (s, 3H), 4.58-4.64 (m, 2H), 5.31-5.37 (m, 1H), 5.42-5.50 (m, 1H), 6.02-6.14 (m, 1H), 6.94 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=0.6, 8.4 Hz, 1H).

(2)7－アリル－6－ヒドロキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール

窒素雰囲気下、6－アリルオキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール(9.21g)

をN，Ｎ－ジメチルアニリン（20mL）に溶解し、３．５時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、反応混合物に5M塩酸、酢酸エチルを加え分配した。有機層を5M塩酸で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にヘプタンを加え、懸濁した後、ろ取した。ろ取した固体を加温下、減圧乾燥し、標記化合物（６．７６g）を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.52 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 2H), 5.17-5.29 (m, 2H), 5.42 (br s, 1H), 6.00-6.12 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(3)６－ヒドロキシ－３－メチル－７－［(E)－１－プロペニル］ベンゾ［d］イソオキサゾールと６－ヒドロキシ－３－メチル－７－［(Z)－１－プロペニル］ベンゾ［d］イソオキサゾールの混合物

室温下、７－アリル－６－ヒドロキシ－３－メチルベンゾ［d］イソオキサゾール（６．９２g）にエタノール（５０mL）、ジメチルスルホキシド（５０mL）、粉状の水酸化カリウム（１０．３g）を加えた後、１１０℃に加熱し14時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、反応混合物に5M塩酸を加えpH2－3に調整し、酢酸エチルにて抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤をろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、生じた固体をtert－ブチル　メチル　エーテル、ヘプタンに懸濁し、ろ取した。ろ液を濃縮し、析出した固体を同様にろ取した。これら固体を合わせて減圧下乾燥し、標記化合物（６．３５g）を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.01 (d, J=1.6 Hz) and 2.02 (d, J=1.6 Hz) (total 3H), 2.52 (s, 3H), 5.55 (br s, 1H), 6.62-6.85 and 7.23-7.30 (m, 4H).

(4)６－シクロプロピルメトキシ－３－メチル－７－［(E)－１－プロペニル］ベンゾ［d］イソオキサゾールおよび６－シクロプロピルメトキシ－３－メチル－７－［(Z)－１－プロペニル］ベンゾ［d］イソオキサゾールの混合物

６－ヒドロキシ－３－メチル－７－［(E)－１－プロペニル］ベンゾ［d］イソオキサゾールと６－ヒドロキシ－３－メチル－７－［(Z)－１－プロペニル］ベンゾ［d］イソオキサゾールの混合物（5g）にアセトン（１００mL）を加え加熱溶解した。この溶液に炭酸カリウム（５．４７g）、シクロプロピルメチル　ブロミド（３．３３mL）を順次加えた後、６０℃で加熱

還流した。18時間後、炭酸カリウム(3g)、シクロプロピルメチル ブロミド(1．8mL)を追加し、更に加熱撹拌を続けた。更に4時間後、N，N－ジメチルホルムアミド(50mL)を加え、80℃に昇温した後、更に5時間加熱撹拌を続けた。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(300mL)、水(200mL)を加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(250mL、3回)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム(25g)にて乾燥した。乾燥剤をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(6．04g)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.45 (m, 2H), 0.60-0.73 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 1H), 2.01 (d, J=1.6 Hz) and 2.02 (d, J=1.6 Hz)(total 3H), 2.53 (s, 3H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.82-7.05 and 7.24-7.35 (m, 4H).

(5)tert－ブチル 4－{2－{6－シクロプロピルメトキシ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートおよびtert－ブチル 4－{2－{6－シクロプロピルメトキシ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物

窒素雰囲気下、6－シクロプロピルメトキシ－3－メチル－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールおよび6－シクロプロピルメトキシ－3－メチル－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物(3g)とtert－ブチル 4－ヨードメチルピペリジン－1－カルボキシラート(4．6g)をテトラヒドロフラン(35mL)に溶解し、内温－73℃に冷却した。この溶液に調整した1Mリチウム ジイソプロピルアミド溶液(14．8mL)を10分間で滴下した。滴下終了後－63～－61℃にて更に2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加えた後に室温へ昇温した。反応混合物に酢酸エチル(200mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL)を加え分配した。水層から更に酢酸エチル(50mL)を用いて抽出した。有機層をまとめて飽和塩化ナトリウム水溶液(100mL×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(3．57g)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.45 (m, 2H), 0.60-0.73 (m, 2H), 1.06-1.23 (m, 2H), 1.23-1.39 (m, 1H), 1.42-1.58 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.68-1.84 (m, 4H), 2.00 (d, J=1.6 Hz) and 2.02 (d, J=1.6 Hz)(total 3H), 2.58-2.77 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.98-4.22 (m, 2H), 6.81-7.06 and 7.24-7.37 (m, 4H).

(6)6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールおよび6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物

tert－ブチル 4－{2－{6－シクロプロピルメトキシ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートおよびtert－ブチル 4－{2－{6－シクロプロピルメトキシ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物(3．57g)をメタノール(50mL)に溶解し氷冷した。この反応混合物へ4M塩化水素－酢酸エチル溶液(26mL)を加えた後、室温へ昇温し8時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルム、2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、乾燥剤をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(2．71g)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.45 (m, 2H), 0.60-0.73 (m, 2H), 1.12-1.26 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 1H), 1.41-1.56 (m, 1H), 1.70-1.92 (m, 4H), 2.00 (d, J=1.6 Hz) and 2.02 (d, J=1.6 Hz)(total 3H), 2.34-2.64 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.81-7.06 and 7.30-7.38 (m, 4H).

(7)3－{2－[1－(6－クロロピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールおよび3－{2－[1－(6－クロロピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物

窒素雰囲気下、6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル

]－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールおよび6－シクロプロピルメトキシ－3－(2－ピペリジン－4－イル)エチル－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物(800mg)をアセトニトリル(13mL)に溶解した。この溶液に3,6－ジクロロピリダジン(421mg)、トリエチルアミン(493μL)を順次加えた後、90℃に加熱した。5時間後、室温まで冷却し、反応混合物に酢酸エチル、1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(556mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.33-0.45 (m, 2H), 0.62-0.72 (m, 2H), 1.23-1.40 (m, 3H), 1.60-1.96 (m, 5H), 2.01 (d, J = 1.6 Hz) and 2.02 (d, J = 1.6 Hz)(total 3H), 2.87-3.04 (m, 4H), 3.93 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.29-4.39 (m, 2H), 6.82-7.05, 7.17 (d, J=9.6 Hz) and 7.34 (d, J=8.4 Hz)(total 6H).

(8)(9)(10)N－メチル{3－{2－[1－(6－クロロピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

3－{2－[1－(6－クロロピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールおよび3－{2－[1－(6－クロロピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物(556mg)、メタンスルホンアミド(117mg)をテトラヒドロフラン(8mL)、tert－ブタノール(8mL)に溶解した。この溶液にAD－mix－β(1.59g)を加えた後、水(8mL)を加え、室温で58時間撹拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム(1.86g)を加え30分間撹拌した後、酢酸エチル、アセトン、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、1－{3－{2－[1－(6－クロロピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}エタン－1,2－ジオール(粗収量604mg)を得た。こ

のジオール体は更なる精製を行わず次の反応に用いた。このジオール体(604mg)をテトラヒドロフラン(19mL)と水(6．8mL)の混合溶媒に溶解し、過よう素酸ナトリウム(973mg)を加え激しく1時間撹拌した。反応混合物にクロロホルム、メタノール、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、3－{2－[1－(6－クロロピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－カルバルデヒド(粗収量500mg)を得た。このアルデヒド体は更なる精製を行わず次の反応に用いた。このアルデヒド体(500mg)をジクロロメタン(17mL)に溶解した。氷冷下、この溶液に酢酸(326μL)、2Mメチルアミン－テトラヒドロフラン溶液(3．4mL)を順次加えた後、室温下15分間撹拌した。ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド(500mg)を反応混合物に加え、更に室温で3時間撹拌した。反応混合物にクロロホルム、5M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を順次加え分配した。有機層に少量のメタノールを加え濁りを除いた後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(447mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.42 (m, 2H), 0.62-0.74 (m, 2H), 1.22-2.02 (m, 8H), 2.51 (s, 3H), 2.87-3.04 (m, 4H), 3.98 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.29-4.40 (m, 2H), 6.90 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(11)7－[(N－tert－ブトキシカルボニル－N－メチルアミノ)メチル]－3－{2－[1－(6－クロロピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール

N－メチル{3－{2－[1－(6－クロロピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(447mg)、トリエチルアミン(0．21mL)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解した。この溶液にジ－tert－ブチル ジカルボナート(300mg)を加え、15時間室温下撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(

ヘプタン－酢酸エチル）に供し、標記化合物（505mg）を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.33-0.43 (m, 2H), 0.58-0.72 (m, 2H), 1.23-1.74 (m, 13H), 1.76-1.96 (m, 4H), 2.72-3.06 (m, 7H), 3.93 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.28-4.40 (m, 2H), 4.70-4.88 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 7.17 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H).

（12）（13）Ｎ－メチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－（ピリダジン－3－イル）ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

7－[（N－tert－ブトキシカルボニル－N－メチルアミノ）メチル]－3－{2－[1－（6－クロロピリダジン－3－イル）ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール（382mg）、トリエチルアミン（211μL）、蟻酸（29μL）をN，N－ジメチルホルムアミド（6mL）に溶解した。この溶液にトリフェニルホスフィン（12mg）、酢酸パラジウム（5mg）を加え、120℃で撹拌した。4時間後、トリエチルアミン（211μL）、蟻酸（29μL）を追加した。更に1時間後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和塩化ナトリウム水溶液、アンモニア水を加え分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、ろ液を濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル）に供し、7－[（N－tert－ブトキシカルボニル－N－メチルアミノ）メチル]－6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－（ピリダジン－3－イル）ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール（106mg）を粗生成物として得た。これは更に精製することなく次の反応に用いた。この粗生成物（106mg）をメタノール（2mL）に溶解し、氷冷した。この溶液に4M塩化水素－酢酸エチル溶液（1mL）を加えた後、室温で撹拌した。1時間40分後、4M塩化水素－酢酸エチル溶液（1mL）を追加し、さらに1時間撹拌した。反応混合物にクロロホルム、飽和塩化ナトリウム水溶液、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した。ろ液を濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、酢酸エチル）に供し、標記化合物（34mg）を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.44 (m, 2H), 0.60-0.72 (m, 2H), 1.22-1.40 (m, 3H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.75-1.97 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.86-3.05 (m, 4H), 3.96 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.15 (br s, 2H), 4.36-4.46 (m, 2H), 6.86-6.95 (m, 2H), 7.17 (dd, J=4.4, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.54 (dd, J=1.2, 4.4 Hz, 1H).

(14)Ｎ－メチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

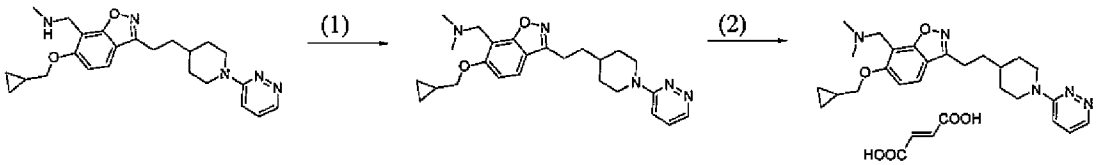
Ｎ－メチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(17mg)とフマル酸(5mg)をメタノール(0．5mL)に溶解した後、減圧下濃縮した。残渣にtert－ブチル メチル エーテルを加え減圧下濃縮し、標記化合物(21mg)を得た。

ESI-MS m/z: 422 $[M+H]^+$, 444 $[M+Na]^+$.

[0424] 実施例77

N, Ｎ－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0425] [化101]




(1)N, Ｎ－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

Ｎ－メチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(34mg)をメタノール(1．5mL)に溶解した。この溶液に酢酸(10μL)、ホルマリン(37%水溶液、36μL)を加え、5分間撹拌した後、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド(26mg

)を加え、室温で撹拌した。1時間30分後、反応混合物にクロロホルム、飽和塩化ナトリウム水溶液、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した。ろ液を濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(34mg)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.42 (m, 2H), 0.60-0.72 (m, 2H), 1.23-1.40 (m, 3H), 1.58-1.76 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 4H), 2.40 (br s, 6H), 2.86-3.05 (m, 4H), 3.90 (br s, 2H), 3.96 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.36-4.48 (m, 2H), 6.86-6.96 (m, 2H), 7.17 (dd, J=4.4, 9.2 Hz, 1H), 7.43-7.55 (m, 1H), 8.54 (dd, J=1.2, 4.4 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

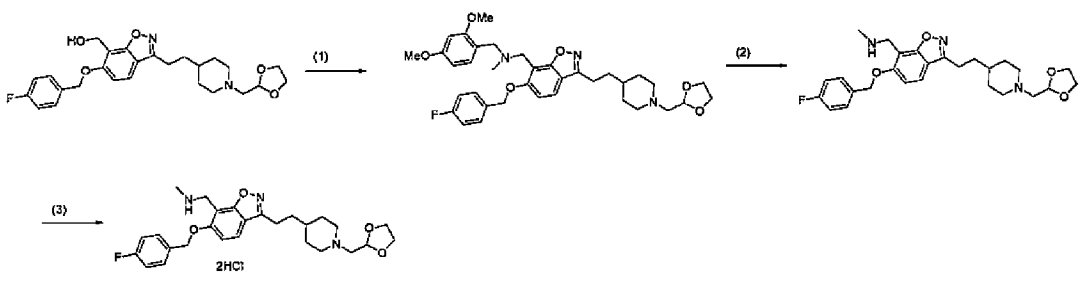
N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピリダジン－3－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(34mg)とフマル酸(9mg)をメタノール(0．5mL)に溶解した後、減圧下濃縮した。残渣にアセトンを加え減圧下濃縮し、標記化合物を得た(43mg)を得た。

ESI-MS m/z: 436 $[M+H]^+$, 458 $[M+Na]^+$.

[0426] 実施例78

N－メチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0427] [化102]




(1)N－(2, 4－ジメトキシベンジル)－N－メチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラ

ン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(7. 06g)をテトラヒドロフラン(50mL)、N, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、トリエチルアミン(6. 27mL)を加え、氷冷した。この溶液へメタンスルホニル クロリド(1. 34mL)を加え、更に20分間撹拌した。反応混合物にN, N－ジメチルホルムアミド(15mL)に溶解したN－メチル(2, 4－ジメトキシベンジル)アミン(4. 06g)を加えた後、60℃に昇温し更に撹拌した。5時間後、N－メチル(2, 4－ジメトキシベンジル)アミン(421mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(1mL)に溶かして反応混合物へ追加し、更に2時間加熱撹拌を続けた。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチル(200mL)、メタノール(10mL)、2M水酸化ナトリウム水溶液(20mL)、水(100mL)を順次加え分配した。有機層を水(100mLx2)、飽和塩化ナトリウム水溶液(100mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)に供し、標記化合物(7. 14g)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.30-1.44 (m, 3H), 1.66-1.88 (m, 4H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.57 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.88-3.04 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.70-4.00 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 5.01 (t, J=4.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.36-6.50 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N－メチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N－(2, 4－ジメトキシベンジル)－N－メチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(7. 14g)、トリエチルアミン(2. 4

mL)をジクロロメタン(50mL)に溶解し、氷冷した。この溶液にトリフルオロ酢酸無水物(2mL)を加え、氷浴につけたまま自然に室温まで昇温し、12時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣にメタノール(50mL)、5M水酸化ナトリウム水溶液(23mL)を加え室温下、30分間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣に飽和塩化ナトリウム水溶液(70mL)とクロロホルム(150mL)を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウム(20g)で乾燥した。乾燥剤をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘプタン－酢酸エチル)および(シリカゲル、酢酸エチル－クロロホルム－メタノール－アンモニア水)に供し、標記化合物(3．89g)を得た。

$^1$H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.30-1.46 (m, 3H), 1.66-1.90 (m, 4H), 2.02-2.16 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.90-3.08 (m, 4H), 3.81-4.02 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 5.02 (t, J=4.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(3)N－メチル{3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

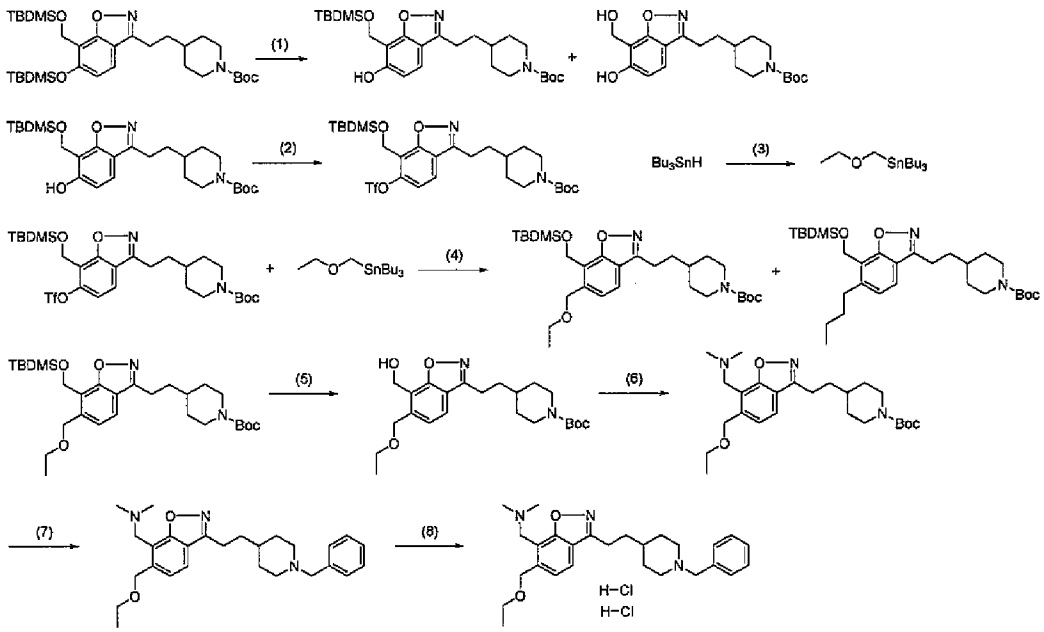
N－メチル{3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(166mg)をメタノール(3mL)に溶解し、4M塩化水素－酢酸エチル溶液(300μL)を加えた。この溶液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣にアセトン(6mL)を加え、再度、減圧下濃縮し、標記化合物(191mg)を得た。

ESI-MS m/z: 484 $[M+H]^+$, 506 $[M+Na]^+$.

[0428] 実施例79

N，N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－エトキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0429] [化103]




(1)tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

標記化合物は、Tetrahedron Lett.， 2002， 43， 4729を参考にして合成した。製造例2－(5)に示したtert－ブチル　4－{2－[6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(12．4g)をN，N－ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、水酸化リチウム(0．6g)を加え、室温で2．5時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を順次加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(5．72g)及びtert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾー

ル－３－イル）エチル]ピペリジン－１－カルボキシラート（２．８４g）をそれぞれ得た。

tert－ブチル　４－{２－[７－（tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル）－６－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジン－１－カルボキシラート

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.20 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.15 (ddd, J=4.4 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.69-1.81 (m, 4H), 2.67 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 2.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.99-4.20 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H).

tert－ブチル　４－[２－（６－ヒドロキシ－７－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル）エチル]ピペリジン－１－カルボキシラート

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.13 (ddd, J=4.4 Hz, 12.4 Hz, 24.6 Hz, 2H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.68-1.78 (m, 4H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.92 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.97-4.15 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H).

（２）tert－ブチル　４－{２－[７－（tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル）－６－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジン－１－カルボキシラート

窒素雰囲気下、tert－ブチル　４－{２－[７－（tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル）－６－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジン－１－カルボキシラート（１１．５g）及びピリジン（１０mL）を塩化メチレン（１００mL）に溶解し、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（５mL）を滴下後、室温で５５分間撹拌した。反応混合物に濃アンモニア水をpHが７になるまで加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、標記化合物（１４．５５g）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.14 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.11-1.25 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.75 (br d, J=14.4 Hz, 2H), 1.81 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.69 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 3.01 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.02-4.18 (m, 2H), 5.0

6 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(3)トリブチル(エトキシメチル)すず

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン(5．8mL)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、－78℃でn－ブチルリチウム(2．59Mヘキサン溶液)(15mL)を6分間で滴下し、－78℃で28分間撹拌してリチウム ジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液を調製した。この溶液に、水素化トリブチルすず(10mL)を－78℃で2分間で滴下し、－78℃で8分間、氷冷下で30分間撹拌した。クロロメチル エチル エーテル(3．8mL)を－78℃で5分間で滴下し、－78℃で10分間、室温で20時間47分撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を順次加え、ジエチル エーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－ジエチル エーテル)で精製し、標記化合物(12．2g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.05-0.95 (m, 15H), 1.16 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.30 (tq, J=7.2 Hz, 7.2 Hz, 6H), 1.42-1.60 (m, 6H), 3.35 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.71-3.75 (m, 2H).

(4)tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－エトキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル 4－{2－[6－ブチル－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

窒素雰囲気下、実施例79－(2)に示したtert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(1g)、トリブチル(エトキシメチル)すず(0．8g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0．15g)、塩化リチウム(0．25g)及び1－メチル－2－ピロリジノン(5mL)の混合物を、80℃で16時間15分撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ふっ化カリウム(0．2g)を順次加え、室温で5分間撹拌した。セライトろ過で沈澱をろ去し、沈澱を酢酸エチルで洗浄した。ろ液と洗液を混ぜ、溶媒を減圧下で留去した。残渣

の水懸濁液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水(3回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－エトキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(207mg)及びtert－ブチル 4－{2－[6－ブチル－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(96mg)をそれぞれ得た。

tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－エトキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.09 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.09-1.22 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.68-1.84 (m, 4H), 2.60-2.76 (m, 2H), 3.00 (br t, J=8.0 Hz, 2H), 3.60 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.02-4.17 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H).

tert－ブチル 4－{2－[6－ブチル－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.11 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.09-1.22 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 4H), 1.39-1.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.69-1.83 (m, 4H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.86 (br t, J=8.0 Hz, 2H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.01-4.16 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(5)tert－ブチル 4－[2－(6－エトキシメチル－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－エトキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(392mg)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、ふっ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液)(1．1mL)を加え、室温で50．5時間撹拌した。反

応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(3回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(220mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.43-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.69-1.84 (m, 4H), 2.60-2.76 (m, 2H), 3.01 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.22 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.64 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.01-4.18 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.03 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(6)tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－エトキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

窒素雰囲気下、tert－ブチル 4－[2－(6－エトキシメチル－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(218mg)及びトリエチルアミン(0．145mL)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶解し、塩化メタンスルホニル(60μL)を加え、室温で40分間撹拌した。この反応混合物にジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(2mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(165mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.0 Hz, 2H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.71-1.84 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.67 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 2.99 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.60 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.02-4.17 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(7)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－エトキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－エトキシメチルベ

ンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(163mg)をメタノール(1mL)に溶解し、塩化水素(4M酢酸エチル溶液)(3mL)を加え、室温で1時間40分撹拌した。溶媒を減圧留去し、濃アンモニア水をpHが7になるまで加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去して得たN, N－ジメチル{6－エトキシメチル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンの粗生成物及びベンズアルデヒド(80mg)を塩化メチレン(4mL)に溶解し、酢酸(0.11mL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(160mg)を順次加え、室温で15時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、2M塩酸を順次加え、有機層を2M塩酸で抽出した。得られた水層を酢酸エチルで洗浄し、5M水酸化ナトリウム水溶液をpHが7になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(137mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.28-1.37 (m, 3H), 1.69-1.82 (m, 4H), 1.94 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.88 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.60 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (d. J=8.0 Hz, 1H).

(8)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－エトキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－エトキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(135mg)のメタノール溶液に塩化水素(4M酢酸エチル溶液)(0.3mL)を加え、溶媒を減圧留去後、減圧下乾燥し、標記化合物(147mg)を得た。

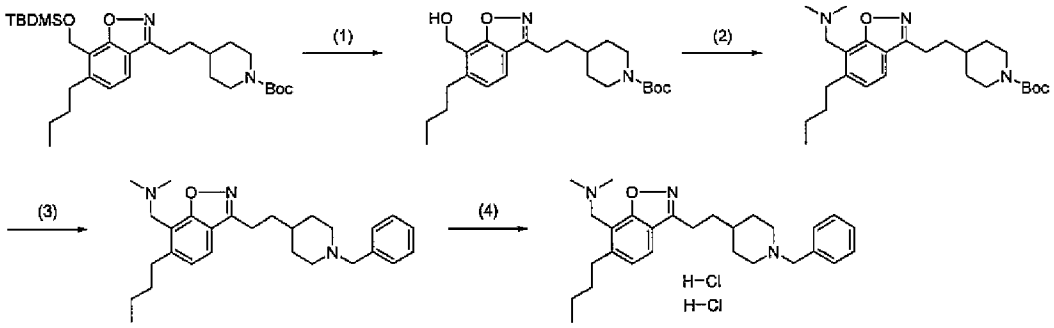
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.53 (ddd, J=4.0 Hz, 13.6 Hz, 25.6 Hz, 2H), 1.67-1.79 (m, 1H), 1.86 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.09 (br d, J=14.4 Hz, 2H), 2.94-3.06 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 3.10 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.77 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.47-7.56 (m, 6H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 219 $[M+2H]^{2+}$, 436 $[M+H]^{+}$.

[0430] 実施例80

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－ブチルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0431] [化104]




(1)tert－ブチル 4－[2－(6－ブチル－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

実施例79－(4)に示したtert－ブチル 4－{2－[6－ブチル－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(298mg)から、実施例79－(5)に準じて合成し、標記化合物(165mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.10-1.24 (m, 2H), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 4H), 2.00 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.86 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.99 (t, J=7.6 Hz, 2H), 4.01-4.17 (m, 2H), 5.03 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル 4－{2－[6－ブチル－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－[2－(6－ブチル－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(163mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(120mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.96 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.16 (ddd, J=4.4 Hz, 1

2.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.36-1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.68 (br t, J=12.8 Hz, 2H), 2.87 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.04-4.16 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(3)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－ブチルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[6－ブチル－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(118mg)から、実施例79－(7)に準じて合成し、標記化合物(96mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.96 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.25-1.47 (m, 5H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.94 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 2,27 (s, 6H), 2.83-2.91 (m, 4H), 2.95 (br t, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－ブチルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－ブチルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(94mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(98mg)を得た。

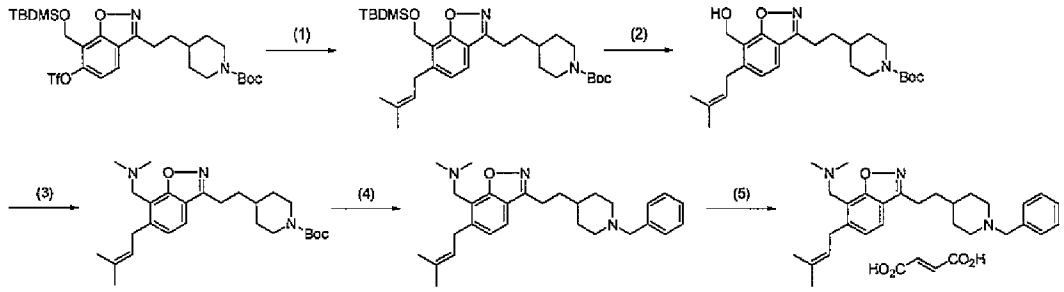
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.98 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.40-1.78 (m, 7H), 1.85 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.08 (br d, J=14.0 Hz, 2H), 2.89-3.15 (m, 12H), 3.50 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 5H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 218 $[M+2H]^{2+}$, 434 $[M+H]^+$.

[0432] 実施例81

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3－メチル－2－ブテニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0433] [化105]



(1)tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(3－メチル－2－ブテニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

実施例79－(2)に示したtert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(1g)及びトリブチル(3－メチル－2－ブテニル)すず(0．8g)から、実施例79－(4)に準じて合成し、標記化合物(373mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.08-1.23 (m, 2H), 1.43-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.69-1.84 (m, 10H), 2.59-2.74 (m, 2H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.60 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.01-4.17 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.24-5.32 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(3－メチル－2－ブテニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(3－メチル－2－ブテニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(370mg)から、実施例79－(5)に準じて合成し、標記化合物(263mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.4 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.54 (m, 1H), 1.69-1.82 (m, 10H), 1.98 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.60-2.74 (m, 2H), 2.99 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.59 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.02-4.17 (m, 2H), 5.03 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.22-5.29 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1

H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(3－メチル－2－ブテニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(3－メチル－2－ブテニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(261mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(247mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.0 Hz, 24.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 10H), 2.28 (s, 6H), 2.68 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.62 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.01-4.17 (m, 2H), 5.19-5.26 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3－メチル－2－ブテニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(3－メチル－2－ブテニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(244mg)から、実施例79－(7)に準じて合成し、標記化合物(46mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.26-1.40 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.94 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.88 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.62 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 5.18-5.25 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3－メチル－2－ブテニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3－メチル－2－ブテニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(44mg)のメタノール溶液にフマル酸(11．5mg)を加え、溶媒を減圧留去後、減圧下減圧乾燥し、標記化合物(47mg)を得た。

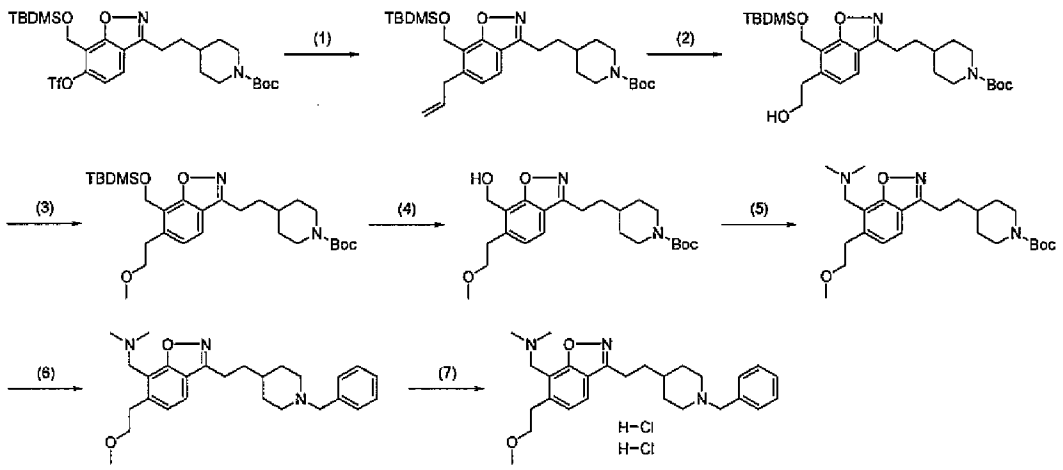
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.42-1.56 (m, 2H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 2.01 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 2.51 (s, 6H), 2.85 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 3.04 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.39 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.64 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 5.20-5.26 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 5H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 224 $[M+2H]^{2+}$, 446 $[M+H]^+$.

[0434] 実施例82

N, N-ジメチル{3-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-6-(2-メトキシエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0435] [化106]




(1)tert-ブチル 4-{2-[6-アリル-7-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル]エチル}ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例79-(2)に示したtert-ブチル 4-{2-[7-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル]エチル}ピペリジン-1-カルボキシラート(6g)及びアリルトリブチルすず(10g)から、実施例79-(4)に準じて合成し、標記化合物(2.9g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.10-1.21 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.70-1.83 (m, 4H), 2.67 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.67 (ddd, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 6.4 Hz, 2H), 4.01-4.16 (m, 2H), 5

.02 (s, 2H), 5.04 (ddt, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 17.2 Hz, 1H), 5.07 (ddt, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.99 (ddt, J=6.4 Hz, 10.4 Hz, 17.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(2－ヒドロキシエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－アリル－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(265mg)をテトラヒドロフラン(6mL)に溶解した。この溶液に水(1．5mL)、四酸化オスミウム(2．5%水溶液)(0．16mL)を順次加え、室温で5分間撹拌後、メタ過よう素酸ナトリウム(280mg)を室温で加え、室温で3．5時間撹拌した。酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し、tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(2－ホルミルメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの粗生成物(263mg)を得た。この粗生成物(261mg)をメタノール(5mL)に溶解し、氷冷下で水素化ほう素ナトリウム(30mg)を加え、氷冷下で30分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(133mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.18 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.10-1.23 (m, 2H), 1.43-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.70-1.84 (m, 4H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.72 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.99 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.13 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.93 (dt, J=5.6 Hz, 6.0 Hz, 2H), 4.02-4.17 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(2－メトキシエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－

1－カルボキシラート

窒素雰囲気下、tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(2－ヒドロキシエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(130mg)及びよう化メチル(47μL)をN,N－ジメチルホルムアミド(2.5mL)に溶解し、氷冷下で60%水素化ナトリウム(15mg)を加え、室温で1時間25分撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(3回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(128mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.11 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.10-1.23 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.70-1.84 (m, 4H), 2.61-2.73 (m, 2H), 2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.16 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.65 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.02-4.16 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(4)tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(2－メトキシエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(2－メトキシエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(127mg)から、実施例79－(5)に準じて合成し、標記化合物(97mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 4H), 2.67 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 2.99 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.12 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.63 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.68 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.02-4.16 (m, 2H), 4.97 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(5)tert－ブチル 4－{2－[7－(N,N－ジメチルアミノメチル)－6－(2－メトキシエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(2－メトキシエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(96mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(92mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.4 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.71-1.83 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 2.68 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.17 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.64 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.02-4.16 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(6)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(2－メトキシエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(2－メトキシエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(91mg)から、実施例79－(7)に準じて合成し、標記化合物(62mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.40 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.94 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.88 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.16 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.64 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(7)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(2－メトキシエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(2－メトキシエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(60mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(68mg)を得た。

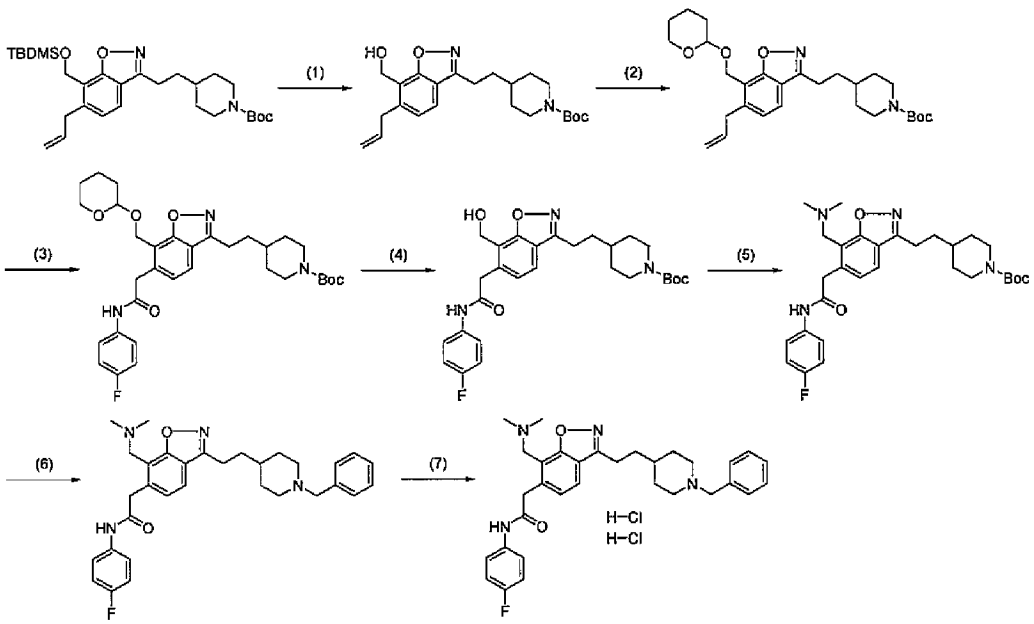
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.53 (ddd, J=3.6 Hz, 14.0 Hz, 24.8 Hz, 2H), 1.66-1.79 (m, 1H), 1.86 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.10 (br d, J=14.4 Hz, 2H), 2.96-3.06 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 3.09 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.21 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.51 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.76 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.44-7.56 (m, 6H), 7.92 (d, 1H).

ESI-MS m/z: 219 $[M+2H]^{2+}$, 436 $[M+H]^+$.

[0436] 実施例83

N－(4－フルオロフェニル)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}アセトアミド 二塩酸塩

[0437] [化107]




(1)tert－ブチル 4－[2－(6－アリル－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

実施例82－(1)に示したtert－ブチル 4－{2－[6－アリル－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(2. 9g)から、実施例79－(5)に準じて合成し、標記化合物(1. 43g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.43-1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.69-1.83 (m, 4H), 2.00 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.67 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.66 (ddd, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 6.0 Hz, 2H), 4.02-4.18 (m, 2H), 5.01 (ddt, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 17.2 Hz, 1H), 5.03 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.10 (ddt, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 10.0 Hz, 1H), 6.02 (ddt, J=6.0 Hz, 10.0 Hz, 17.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[6－アリル－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－[2－(6－アリル－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(1．43g)及び3，4－ジヒドロ－2H－ピラン(1mL)を塩化メチレン(15mL)に溶解し、(1S)－(＋)－10－カンファースルホン酸(70mg)を加え、室温で6時間35分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水を順次加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．64g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.09-1.21 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.66 (m, 3H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.68-1.84 (m, 6H), 2.67 (br t, J=12.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.58-3.68 (m, 3H), 4.00 (ddd, J=3.2 Hz, 8.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.80 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.2 Hz, 1H), 5.03 (ddt, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 16.8 Hz, 1H), 5.08 (ddt, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J=11.2 Hz, 1H), 5.99 (ddt, J=6.4 Hz, 10.0 Hz, 16.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(3)tert－ブチル　4－{2－{6－[(4－フルオロフェニルカルバモイル)メチル]－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[6－アリル－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(600mg)をテトラヒドロフラン(16mL)に溶解した。この溶液に、水(4mL)、四酸化オスミウム(2．5%水溶液)(0．4mL)を順次加え、室温で14分間撹拌後、メタ過よう素酸ナトリウム(700mg)を室温で加え、室温で2時間40分撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチル　エーテルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し、tert－

ブチル 4－{2－[6－(2－ホルミルメチル)－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの粗生成物(608mg)を得た。この粗生成物(606mg)をアセトン(12mL)に溶解し、水(6mL)、2－メチル－2－ブテン(1．5mL)、りん酸二水素ナトリウム(160mg)、80%亜塩素酸ナトリウム(280mg)を順次加え、室温で19時間50分撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去して得たtert－ブチル 4－{2－[6－カルボキシメチル－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの粗生成物、4－フルオロアニリン(180mg)及びトリエチルアミン(0．8mL)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、ヘキサフルオロりん酸(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(600mg)を加え、室温で67時間50分撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(116mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.23 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.63 (m, 5H), 1.69-1.84 (m, 6H), 2.59-2.75 (m, 2H), 3.00 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.89 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.97-4.17 (m, 3H), 4.81-4.87 (m, 1H), 5.00 (d, J=11.2 Hz, 1H), 5.27 (d, J=11.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=5.2 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H).

(4)tert－ブチル 4－{2－{6－[(4－フルオロフェニルカルバモイル)メチル]－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－{6－[(4－フルオロフェニルカルバモイル)メチル]－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(115mg)及びp－トルエンスルホン

酸ピリジニウム(12mg)をエタノール(5mL)に溶解し、60℃で50分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(71mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.21 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.53 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 4H), 2.59-2.73 (m, 2H), 2.99 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.13 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 4.00-4.16 (m, 2H), 5.19 (d, J=5.2 Hz, 2H), 6.93 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=4.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

(5)tert－ブチル 4－{2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－[(4－フルオロフェニルカルバモイル)メチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－{6－[(4－フルオロフェニルカルバモイル)メチル]－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(70mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(76mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.0 Hz, 24.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.57 (m ,1H), 1.70-1.82 (m, 4H), 2.44 (s, 6H), 2.61-2.73 (m ,2H), 2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.01-4.15 (m, 2H), 6.92 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 11.06 (s, 1H).

(6)N－(4－フルオロフェニル)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}アセトアミド

tert－ブチル 4－{2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－[(4－フルオロフェニルカルバモイル)メチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(74mg)から、実施例79－(7)に準じて合成し、標記化合

物(28mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.40 (m, 3H), 1.68-1.82 (m, 4H), 1.94 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.88 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.96 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 6.92 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.19-7.37 (m, 5H), 7.32 (dd, J=5.2 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).

(7)N－(4－フルオロフェニル)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}アセトアミド 二塩酸塩

N－(4－フルオロフェニル)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－ジメチルアミノメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}アセトアミド(28mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(31mg)を得た。

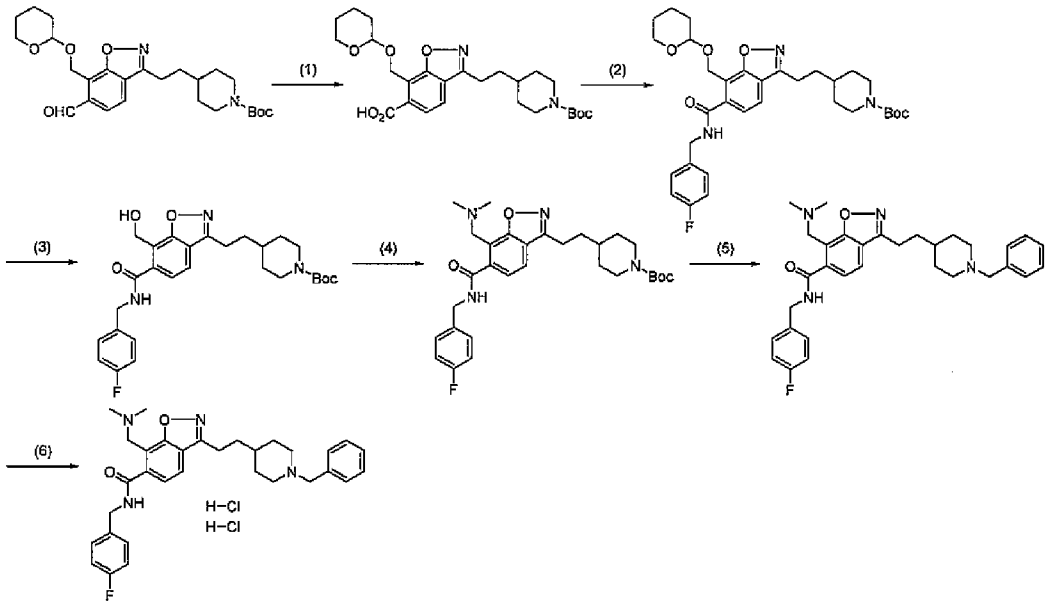
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.45-1.58 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.87 (dt, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 2.09 (br d, J=14.8 Hz, 2H), 2.94-3.06 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 3.11 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.07 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.46-7.54 (m, 5H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=4.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 265 $[M+2H]^{2+}$, 529 $[M+H]^+$.

[0438] 実施例84

N－(4－フルオロベンジル)－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－カルボキサミド 二塩酸塩

[0439] [化108]



(1)3－[2－(1－tert－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－カルボン酸

実施例764－(4)に示したtert－ブチル 4－{2－[6－ホルミル－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(472mg)をアセトン(10mL)に溶解し、水(5mL)、2－メチル－2－ブテン(1mL)、りん酸二水素ナトリウム(140mg)、80%亜塩素酸ナトリウム(230mg)を順次加え、室温で50分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し、標記化合物(500mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.18 (ddd, J=4.4 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48-1.68 (m, 5H), 1.67-1.86 (m, 6H), 2.69 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 3.04 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 4.02-4.20 (m, 2H), 4.91 (dd, J=2.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J=11.6 Hz, 1H), 5.41 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル 4－{2－[6－(4－フルオロベンジルカルバモイル)－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]

エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

3－[2－(1－tert－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－カルボン酸(227mg)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、4－フルオロベンジルアミン(80μL)、トリエチルアミン(0．2mL)、ヘキサフルオロりん酸(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(250mg)を順次加え、室温で120時間撹拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(195mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.32 (m, 4H), 1.37-1.64 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.74 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 1.80 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.67 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.02-4.20 (m, 2H), 4.51 (dd, J=5.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=2.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=6.4 Hz, 10.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J=11.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.36 (dd, J=5.2 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (br t, J=5.2 Hz, 1H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[6－(4－フルオロベンジルカルバモイル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－(4－フルオロベンジルカルバモイル)－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(193mg)から、実施例83－(4)に準じて合成し、標記化合物(124mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.0 Hz, 24.0 Hz, 2H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.73 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 1.79 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.66 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.88 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.00-4.18 (m, 2H), 4.65 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.02 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.04-7.10 (m, 1

H), 7.05 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.35 (dd, J=5.2 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(4)tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(4－フルオロベンジルカルバモイル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－(4－フルオロベンジルカルバモイル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(122mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(115mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.18 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.45-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.75 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 1.81 (dt, J=7.2 Hz, 8.4 Hz, 2H), 2.04 (s, 6H), 2.68 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.02-4.17 (m, 2H), 4.60 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.03 (dd, J=8.4 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.35 (dd, J=5.2 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 10.93 (t, J=4.8 Hz, 1H).

(5)N－(4－フルオロベンジル)－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－カルボキサミド

tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(4－フルオロベンジルカルバモイル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(113mg)から、実施例79－(7)に準じて合成し、標記化合物(89mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.28-1.39 (m, 3H), 1.71-1.83 (m, 4H), 1.94 (br t, J=10.4 Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.89 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.99 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.60 (d, J=5.2 Hz, 2H), 7.03 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.35 (dd, J=5.2 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 10.94 (t, J=5.2 Hz, 1H).

(6)N－(4－フルオロベンジル)－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－カルボ

キサミド　二塩酸塩

N－(4－フルオロベンジル)－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－カルボキサミド(87mg)から実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(102mg)を得た。

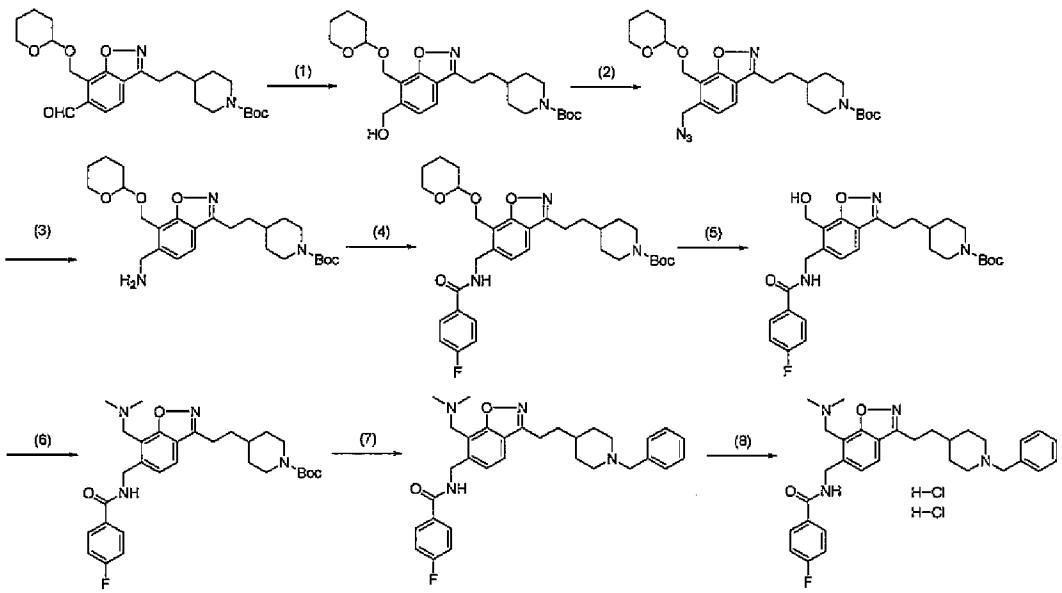
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.49-1.63 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 1H), 1.88 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.10 (br d, J=14.0 Hz, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.96-3.07 (m, 2H), 3.14 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.51 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.08 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.44 (dd, J=5.2 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.57 (m, 5H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 265 $[M+2H]^{2+}$, 529 $[M+H]^+$.

[0440] 実施例85

N－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメチル}－4－フルオロベンズアミド　二塩酸塩

[0441] [化109]




(1)tert－ブチル　4－{2－[6－ヒドロキシメチル－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1

－カルボキシラート

実施例764－(4)に示したtert－ブチル 4－{2－[6－ホルミル－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(500mg)をメタノール(10mL)に溶解し、氷冷下で水素化ほう素ナトリウム(60mg)を加え、氷冷下で1時間20分撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(480mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.17 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.8 Hz, 2H), 1.42-1.67 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.70-1.85 (m, 6H), 2.68 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.27 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 2H), 4.80-4.84 (m, 1H), 4.84 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.98 (d, J=11.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル 4－{2－[6－アジドメチル－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－ヒドロキシメチル－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(477mg)及びトリフェニルホスフィン(530mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、氷冷下で四臭化炭素(670mg)、アジ化ナトリウム(330mg)を順次加え、室温で116時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水(3回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(429mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.23 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.47-1.67 (m, 5H), 1.68-1.85 (m, 6H), 2.68 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 3.01 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.61 (d

dd, J=2.0 Hz, 5.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.96 (ddd, J=3.2 Hz, 8.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.02-4.19 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.80 (dd, J=2.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J=11.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(3)tertーブチル 4ー{2ー[6ーアミノメチルー7ー(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート

tertーブチル 4ー{2ー[6ーアジドメチルー7ー(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(397mg)をテトラヒドロフラン(6mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(210mg)を加え、室温で18時間撹拌した。反応混合物に濃アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムーメタノール)で精製し、標記化合物(335mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.68 (m, 5H), 1.70-1.83 (m, 6H), 2.67 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.01-4.16 (m, 4H), 4.84 (dd, J=2.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J=11.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(4)tertーブチル 4ー{2ー{6ー[(4ーフルオロベンゾイルアミノ)メチル]ー7ー(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル}エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート

tertーブチル 4ー{2ー[6ーアミノメチルー7ー(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(162mg)及び4ーフルオロ安息香酸(70mg)から、実施例84ー(2)に準じて合成し、標記化合物(156mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.8 Hz, 2H), 1.42-1.68 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.70-1.84 (m, 6H), 2.60-2.76 (m, 2H), 2.99 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.99-4.19 (m, 2H), 4.75-4.80 (m,

1H), 4.79 (dd, J=6.0 Hz, 10.0 Hz, 1H), 4.88 (dd, J=6.0 Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.05 (d, J=11.2 Hz, 1H), 5.26 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.40 (br t, J=6.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=5.2 Hz, 8.8 Hz, 2H).

(5)tertーブチル 4ー{2ー{6ー[(4ーフルオロベンゾイルアミノ)メチル]ー7ーヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル}エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート

tertーブチル 4ー{2ー{6ー[(4ーフルオロベンゾイルアミノ)メチル]ー7ー(テトラヒドロー2Hーピランー2ーイルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル}エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(154mg)から、実施例83ー(4)に準じて合成し、標記化合物(102mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.14 (ddd, J=4.4 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.68-1.82 (m, 4H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.99 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.15 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.00-4.16 (m, 2H), 4.85 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.18 (d, J=5.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.29 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=5.2 Hz, 8.8 Hz, 2H).

(6)tertーブチル 4ー{2ー{7ー(N,Nージメチルアミノメチル)ー6ー[(4ーフルオロベンゾイルアミノ)メチル]ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル}エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート

tertーブチル 4ー{2ー{6ー[(4ーフルオロベンゾイルアミノ)メチル]ー7ーヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル}エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(100mg)から、実施例79ー(6)に準じて合成し、標記化合物(102mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.17 (ddd, J=4.0 Hz, 12.0 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.71-1.84 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.62-2.75 (m, 2H), 3.00 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.02-4.16 (m, 2H), 4.77 (d, J=5.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=5.2 Hz, 8.8 Hz, 2H), 9.76 (t, J=5.2 Hz, 1H).

(7)N－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメチル}－4－フルオロベンズアミド

tert－ブチル 4－{2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－[(4－フルオロベンゾイルアミノ)メチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(100mg)から、実施例79－(7)に準じて合成し、標記化合物(67mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.28-1.38 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.88 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.77 (d, J=5.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.20-7.31 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=5.2 Hz, 8.8 Hz, 2H), 9.77 (t, J=5.2 Hz, 1H).

(8)N－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメチル}－4－フルオロベンズアミド 二塩酸塩

N－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメチル}－4－フルオロベンズアミド(66mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(70mg)を得た。

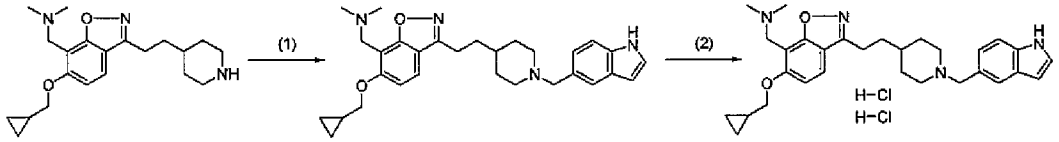
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.46-1.59 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.85 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.08 (br d, J=14.0 Hz, 2H), 2.95-3.14 (m, 4H), 3.06 (s, 6H), 3.49 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.21 (dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.46-7.55 (m, 5H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=5.2 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 265 $[M+2H]^{2+}$, 529 $[M+H]^+$.

[0442] 実施例86

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1H－インドール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0443] [化110]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1H－インドール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)に示したN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)及び1H－インドール－5－カルバルデヒド(80mg)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(130mg)を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、2M塩酸を順次加え、有機層を2M塩酸で抽出した。得られた水層を酢酸エチルで洗浄し、5M水酸化ナトリウム水溶液をpHが7になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(108mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.39 (m, 2H), 0.60-0.67 (m, 2H), 1.21-1.39 (m, 4H), 1.67-1.80 (m, 4H), 1.95 (br t, J=10.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.88-2.97 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.48-6.52 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.18-8.24 (m, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1H－インドール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1H－インドール－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メ

チルアミン(105mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(108mg)を得た。

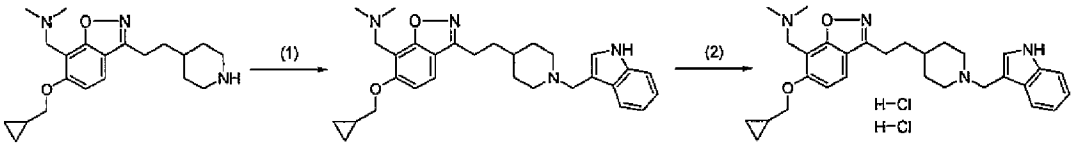
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.41-0.46 (m, 2H), 0.66-0.73 (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 1H), 1.42-1.57 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 1H), 1.83 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.07 (br d, J=14.0 Hz, 2H), 2.93-3.08 (m, 4H), 2.96 (s, 6H), 3.52 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 4.11 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.51 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 487 $[M+H]^+$.

[0444] 実施例87

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1H－インドール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0445] [化111]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1H－インドール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)に示したN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)及び1H－インドール－3－カルバルデヒド(80mg)から、実施例86－(1)に準じて合成し、標記化合物(81mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.33-0.39 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 4H), 1.58-1.78 (m, 4H), 2.00 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.91 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.98 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.92 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.4 Hz

, 1H), 7.18 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1H－インドール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1H－インドール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(79mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(83mg)を得た。

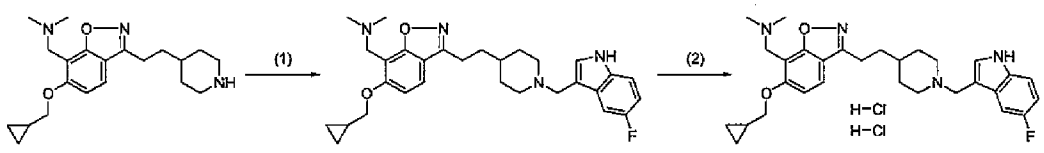
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.41-0.47 (m, 2H), 0.67-0.73 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.44-1.56 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.82 (dt, J=7.2 Hz, 7.6 Hz, 2H), 2.07 (br d, J=14.4 Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.98-3.08 (m, 4H), 3.54-3.62 (m, 2H), 4.10 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.15 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 358 $[M-C_9H_8N^+H]^+$, 487 $[M+H]^+$, 509 $[M+Na]^+$.

[0446] 実施例88

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロ－1H－インドール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0447] [化112]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロ－1H－インドール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)に示したN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)及び5－フルオロ－1H－インドール－3－カルバルデヒド(90mg)から、実施例86－(1)に準じて合成し、標記化合物(81mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.39 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 4H), 1.71-1.79 (m, 4H), 1.98 (br t, J=10.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.89-2.98 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J=2.8 Hz, 8.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.36 (d, J=2.8 Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロ－1H－インドール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロ－1H－インドール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(79mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(82mg)を得た。

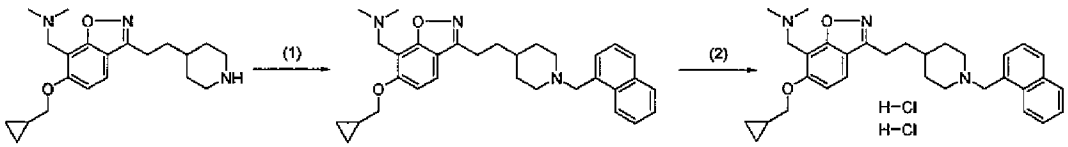
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.47 (m, 2H), 0.67-0.73 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.44-1.56 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.82 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.08 (br d, J=14.4 Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.98-3.08 (m, 4H), 3.53-3.60 (m, 2H), 4.11 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.98 (ddd, J=2.0 Hz, 8.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=4.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=2.0 Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 358 $[M-C_9H_7FN^+H]^+$, 527 $[M+Na]^+$.

[0448] 実施例89

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ナフタレン－1－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0449] [化113]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ナフタレン－1－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)に示したN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)及びナフタレン－1－カルバルデヒド(80mg)を塩化メチレン(3mL)に溶解し、酢酸(0. 1mL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(130mg)を順次加え、室温で143. 5時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、2M塩酸を順次加え、有機層を2M塩酸で抽出した。得られた水層を酢酸エチルで洗浄し、5M水酸化ナトリウム水溶液をpHが7になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(70mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.39 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.23-1.44 (m, 4H), 1.68-1.80 (m, 4H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.89-2.98 (m, 2H), 2.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.94 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36-7.52 (m, 5H), 7.75 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ナフタレン－1－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ナフタレン－1－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(68mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(67mg)を得た。

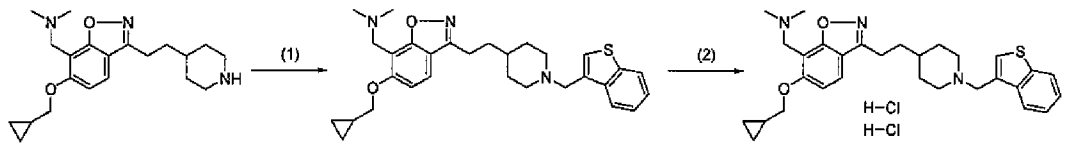
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.46 (m, 2H), 0.67-0.73 (m, 2H), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.44-1.60 (m, 2H), 1.71-1.87 (m, 3H), 2.06 (br d, J=14.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.05 (br t, J=7.6 Hz, 2H), 3.21 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 3.56 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.69 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 250 $[M+2H]^{2+}$, 498 $[M+H]^+$.

[0450] 実施例90

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(ベンゾ[b]チオフェン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0451] [化114]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(ベンゾ[b]チオフェン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)に示したN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)及びベンゾ[b]チオフェン－3－カルバルデヒド(80mg)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(58mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.39 (m, 2H), 0.61-0.66 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 4H), 1.71-1.79 (m, 4H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.90-2.98 (m, 2H), 2.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7

.95 (d, J=7.2 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(ベンゾ[b]チオフェン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(ベンゾ[b]チオフェン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(56mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(52mg)を得た。

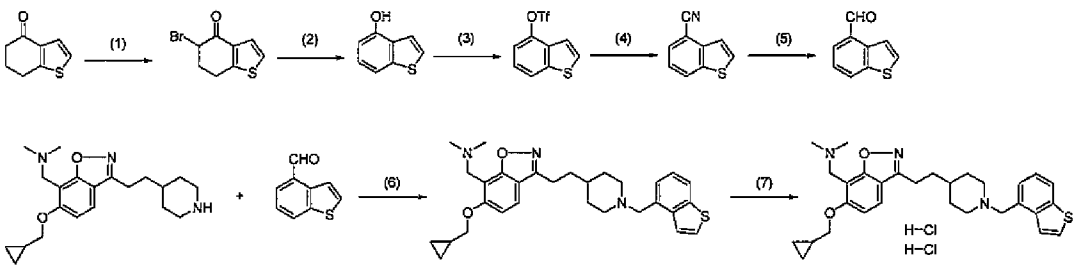
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.41-0.46 (m, 2H), 0.66-0.73 (m, 2H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.83 (dt, J=7.6 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.08 (br d, J=14.4 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.04 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.13 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 3.58 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 253 $[M+2H]^{2+}$, 504 $[M+H]^+$.

[0452] 実施例91

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(ベンゾ[b]チオフェン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0453] [化115]




(1)5－ブロモ－6, 7－ジヒドロ－5H－ベンゾ[b]チオフェン－4－オン

標記化合物は、J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1995, 197を参考に

して合成した。6，7－ジヒドロ－5H－ベンゾ[b]チオフェン－4－オン（5g）、臭化銅（II）（15g）、酢酸エチル（80mL）及びクロロホルム（80mL）の混合物を、80℃で1時間20分撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（200mL）で希釈後セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去し、標記化合物（7．63g）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.50-2.63 (m, 2H), 3.06 (ddd, J=4.0 Hz, 4.0 Hz, 17.2 Hz, 1H), 3.29 (ddd, J=5.2 Hz, 9.2 Hz, 17.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=4.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J=5.2 Hz, 1H).

(2)ベンゾ[b]チオフェン－4－オール

標記化合物は、Synth． Commun．， 1995， 25， 507を参考にして合成した。5－ブロモ－6，7－ジヒドロ－5H－ベンゾ[b]チオフェン－4－オン（7．62g）、炭酸リチウム（2．7g）、臭化リチウム（3．2g）及びN，N－ジメチルホルムアミド（200mL）の混合物を、150℃で1時間20分撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄後、溶媒を減圧下で留去した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製して得た固体を、ヘプタン及びジエチル エーテル20：1混液に懸濁後ろ過し、ヘプタン及びジエチル エーテル20：1混液で洗浄し、標記化合物（4．16g）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.31 (s, 1H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(3)ベンゾ[b]チオフェン－4－イル トリフルオロメタンスルホナート

ベンゾ[b]チオフェン－4－オール（2g）から、実施例79－（2）に準じて合成し、標記化合物（3．61g）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(4)ベンゾ[b]チオフェン－4－カルボニトリル

窒素雰囲気下、ベンゾ[b]チオフェン－4－イル トリフルオロメタンスルホナート(3.6g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(740mg)、シアン化亜鉛(1.5g)及び1－メチル－2－ピロリジノン(40mL)の混合物を、100℃で1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄後水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(3回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．85g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.40 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(5)ベンゾ[b]チオフェン－4－カルバルデヒド

標記化合物は、Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 1440を参考にして合成した。ベンゾ[b]チオフェン－4－カルボニトリル(1g)をぎ酸(20mL)に溶解し、ラネーニッケル(50%水懸濁液)(3mL)を加え、80℃で2．5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後セライトろ過し、メタノールで洗浄後溶媒を減圧下で留去した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(462mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.53 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J=5.6 Hz, 1H), 10.24 (s, 1H).

(6)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(ベンゾ[b]チオフェン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)に示したN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(10

0mg)及びベンゾ[b]チオフェン－4－カルバルデヒド(90mg)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(84mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.33-0.39 (m, 2H), 0.61-0.66 (m, 2H), 1.23-1.42 (m, 4H), 1.70-1.79 (m, 4H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.88-2.95 (m, 2H), 2.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=0.8 Hz, 5.6 Hz, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H).

(7)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(ベンゾ[b]チオフェン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(ベンゾ[b]チオフェン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(82mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(83mg)を得た。

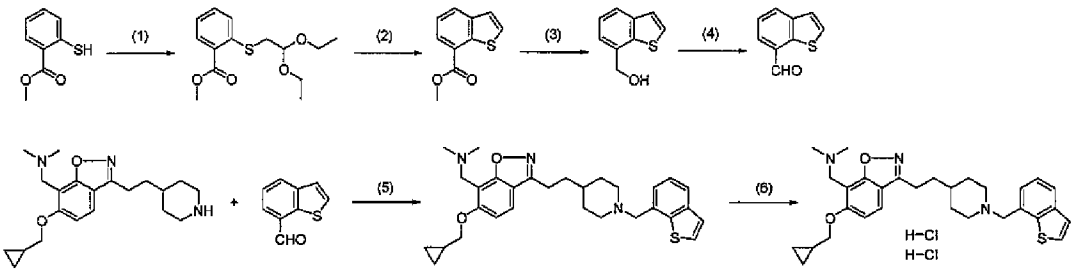
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.41-0.46 (m, 2H), 0.65-0.72 (m, 2H), 1.33-1.42 (m, 1H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.82 (dt, J=6.8 Hz, 8.0 Hz, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.88 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.38 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 4.09 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 253 $[M+2H]^{2+}$, 504 $[M+H]^+$.

[0454] 実施例92

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(ベンゾ[b]チオフェン－7－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0455] [化116]



(1)メチル　2－(2, 2－ジエトキシエチルスルファニル)ベンゾアート

チオサリチル酸メチル(7．5g)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、ナトリウム　メトキシド(28%メタノール溶液)(10mL)を加え、室温で10分間撹拌した。2－ブロモ－1, 1－ジエトキシエタン(7．3mL)を加え、70℃で19時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(10．1g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.21 (t, J=7.2 Hz, 6H), 3.17 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.57 (dq, J=7.2 Hz, 7.2 Hz, 2H), 3.71 (dq, J=7.2 Hz, 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.73 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(2)メチル　ベンゾ[b]チオフェン－7－カルボキシラート

ポリりん酸(20mL)を130℃で撹拌し、メチル　2－(2, 2－ジエトキシエチルスルファニル)ベンゾアート(10．1g)のクロロベンゼン(30mL)溶液を加え、130℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(2．9g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.02 (s, 3H), 7.39 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J=7.6 Hz, 1H).

(3)ベンゾ[b]チオフェン－7－イルメタノール

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(300mg)をテトラヒドロフラン(20mL)に

懸濁し、メチル　ベンゾ[b]チオフェン－7－カルボキシラート(1．5g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を氷冷下で加え、氷冷下で40分間撹拌した。反応混合物に1M塩酸を氷冷下で滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．22g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.89 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.98 (t, J=6.0 Hz, 2H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.46 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H).

(4)ベンゾ[b]チオフェン－7－カルバルデヒド

ベンゾ[b]チオフェン－7－イルメタノール(1．22g)をアセトン(30mL)に溶解し、85％二酸化マンガン(6g)を加え、室温で39時間40分撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、アセトンで洗浄後溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(943mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.44 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 10.24 (s, 1H).

(5)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(ベンゾ[b]チオフェン－7－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)に示したN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)及びベンゾ[b]チオフェン－7－カルバルデヒド(90mg)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(72mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.25-1.48 (m, 4H), 1.60-1.72 (m, 4H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.90 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0

Hz, 1H).

(6)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(ベンゾ[b]チオフェン－7－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(ベンゾ[b]チオフェン－7－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(70mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(77mg)を得た。

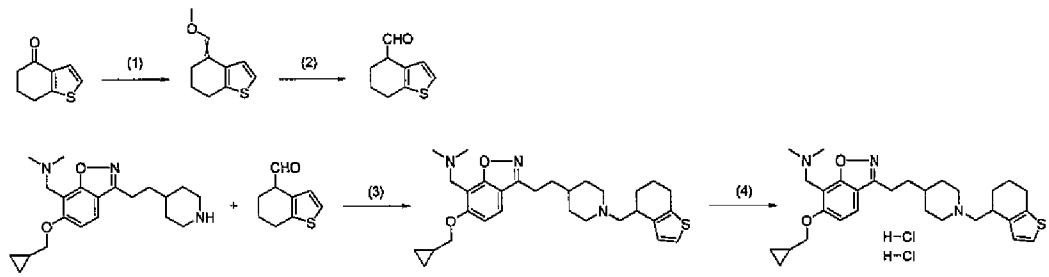
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.41-0.47 (m, 2H), 0.66-0.73 (m, 2H), 1.35-1.44 (m, 1H), 1.48-1.62 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.84 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.04 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.43 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=6.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 253 $[M+2H]^{2+}$, 504 $[M+H]^+$.

[0456] 実施例93

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(4, 5, 6, 7－テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0457] [化117]




(1)(E)－4－メトキシメチレン－4, 5, 6, 7－テトラヒドロベンゾ[b]チオフェンと(Z)－4－メトキシメチレン－4, 5, 6, 7－テトラヒドロベンゾ[b]チオフェンの混合物

窒素雰囲気下、塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム(3．7g)をテトラヒドロフ

ラン(30mL)に溶解し、tert－ブトキシカリウム(1．3g)を氷冷下で加え、氷冷下で12分間撹拌した。6，7－ジヒドロ－5H－ベンゾ[b]チオフェン－4－オン(1．5g)を氷冷下で加え、室温で2時間40分撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．32g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.82-1.93 (m, 2H), 2.25-2.31 (m, 0.5H), 2.44-2.50 (m, 1.5H), 2.79 (t, J=6.0 Hz, 1.5H), 2.86 (t, J=6.0 Hz, 0.5H), 3.68 (s, 3H), 5.90 (s, 0.25H), 6.46 (s, 0.75H), 6.95 (d, J=5.2 Hz, 0.75H), 7.01 (d, J=5.2 Hz, 0.25H), 7.04 (d, J=5.2 Hz, 0.75H), 7.57 (d, J=5.2 Hz, 0.25H).

(2)4，5，6，7－テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン－4－カルバルデヒド

(E)－4－メトキシメチレン－4，5，6，7－テトラヒドロベンゾ[b]チオフェンと(Z)－4－メトキシメチレン－4，5，6，7－テトラヒドロベンゾ[b]チオフェンの混合物(1．32g)をアセトン(15mL)に溶解し、水(5mL)を加え、濃硫酸(1．5mL)を滴下し、室温で30分間撹拌後、1時間55分加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(724mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.84-2.00 (m, 3H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 1H), 6.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J=5.2 Hz, 1H), 9.66 (d, J=2.4 Hz, 1H).

(3)N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(4，5，6，7－テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)に示したN，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(10

0mg)及び4, 5, 6, 7－テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン－4－カルバルデヒド(90mg)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(99mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.21-1.39 (m, 4H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.82-2.03 (m, 4H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.43-2.49 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 3H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(4, 5, 6, 7－テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(4, 5, 6, 7－テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(97mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(109mg)を得た。

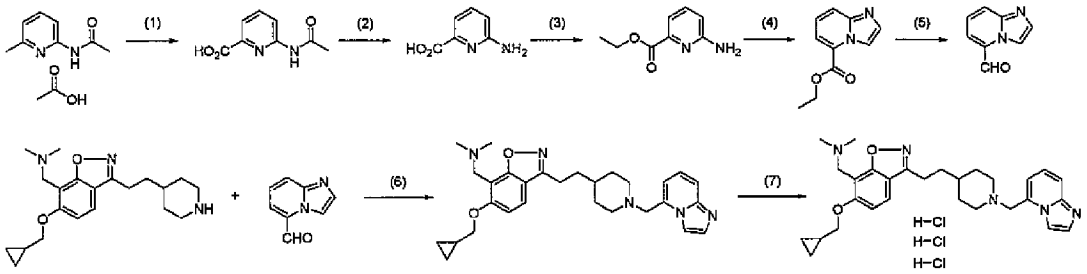
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.41-0.46 (m, 2H), 0.66-0.72 (m, 2H), 1.36-1.44 (m, 1H), 1.52-1.93 (m, 7H), 1.94-2.10 (m, 4H), 2.76-2.95 (m, 4H), 2.77 (s, 6H), 3.01-3.10 (m, 1H), 3.07 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.44 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 3.62 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.93 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.8H, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 255 $[M+2H]^{2+}$, 508 $[M+H]^+$.

[0458] 実施例94

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

[0459] [化118]



(1)6－アセチルアミノピリジン－2－カルボン酸

標記化合物は、J. Carbohydr. Chem., 1994, 13, 715を参考にして合成した。N－(6－メチルピリジン－2－イル)アセトアミド 酢酸塩(34g)に、5M水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去して得たN－(6－メチルピリジン－2－イル)アセトアミド(24g)を水(400mL)に懸濁し、過マンガン酸カリウム(28g)を80℃で加え、80℃で1時間撹拌後、さらに過マンガン酸カリウム(28g)を80℃で加え、80℃で10．5時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液をクロロホルムで2回洗浄後、水層を100mLになるまで減圧留去し、濃塩酸をpH4になるまで加えて得た懸濁液をろ過した。得られた固体を氷水で洗浄後、60℃で45時間乾燥し、標記化合物(11．9g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 2.11 (s, 3H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 10.78 (s, 1H), 13.19 (br s, 1H).

(2)6－アミノピリジン－2－カルボン酸

6－アセチルアミノピリジン－2－カルボン酸(13g)及び2M水酸化ナトリウム水溶液(100mL)の混合物を、2時間40分加熱還流した。反応混合物を氷冷し、濃塩酸をpH5～6になるまで加えて得た懸濁液をろ過した。ろ取した沈澱を氷水で洗浄後、60℃で17時間乾燥し、標記化合物(7．5g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 6.68 (dd, J=0.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.74 (br s, 2H), 7.15 (dd, J=0.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=7.2 Hz, 8.4 Hz, 1H).

(3)エチル 6－アミノピリジン－2－カルボキシラート

6－アミノピリジン－2－カルボン酸(5．1g)をエタノール(100mL)に溶解し、濃硫酸

(4mL)を加え、23時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得た。残渣に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で氷冷下中和した。反応混合物をクロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣として標記化合物(4．75g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H), 4.43 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.68 (br s, 2H), 6.65 (dd, J=1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=1.2 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 1H).

(4)エチル　イミダゾ[1，2－a]ピリジン－5－カルボキシラート

エチル　6－アミノピリジン－2－カルボキシラート(2．6g)をエタノール(100mL)に溶解し、炭酸ナトリウム(2．5g)、クロロアセトアルデヒド(40％水溶液)(15mL)を順次加え、7時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(2．39g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.46 (t, J=7.2 Hz, 3H), 4.48 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.23 (dd, J=7.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.82-8.85 (m, 1H).

(5)イミダゾ[1，2－a]ピリジン－5－カルバルデヒド

エチル　イミダゾ[1，2－a]ピリジン－5－カルボキシラート(824mg)を塩化メチレン(40mL)に溶解し、水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mトルエン溶液)(5mL)を－78℃で加え、－78℃で2時間撹拌した。この混合物にさらに水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mトルエン溶液)(10mL)を加え、－78℃で2時間撹拌した。反応混合物にメタノール(1mL)を－78℃で加え、20％(＋)－酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて室温で撹拌後セライトろ過し、塩化メチレンで洗浄後、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をアセトン(15mL

)に溶解した。80%二酸化マンガン(3g)を加え、室温で11時間20分撹拌した。反応混合物をろ過し、アセトンで洗浄した。ろ液の溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル－メタノール)で精製し、標記化合物(96mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.35-7.44 (m, 1H), 7.53 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.92 (s, 1H).

(6)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3－(3)で得られた化合物)(100mg)及びイミダゾ[1, 2－a]ピリジン－5－カルバルデヒド(70mg)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(64mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):0.35-0.39 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.23-1.45 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 4H), 2.07 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.85 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.70 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=6.8 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.6 Hz, 1H).

(7)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－5－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(62mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(70mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.47 (m, 2H), 0.66-0.73 (m, 2H), 1.35-

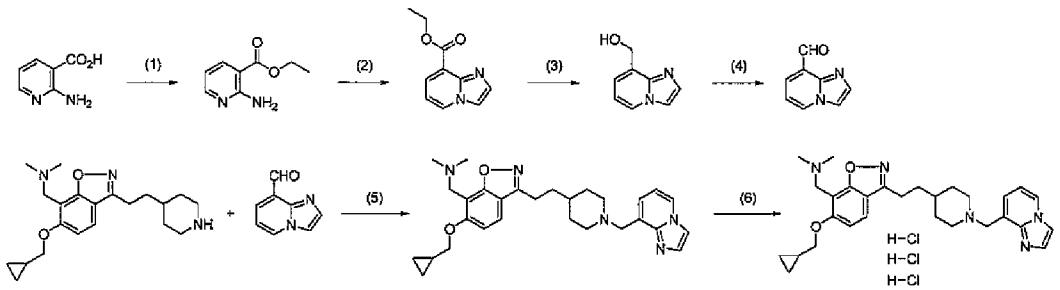
1.45 (m, 1H), 1.64-1.90 (m, 5H), 2.10 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.04 (t, J =7.6 Hz, 2H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.69 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H ), 4.63 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.03-8.12 ( m, 2H), 8.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 488 $[M+H]^+$.

[0460] 実施例95

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－8－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

[0461] [化119]




(1)エチル　2－アミノピリジン－3－カルボキシラート

2－アミノニコチン酸(5. 1g)から、実施例94－(3)に準じて合成し、標記化合物(3. 16g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 4.34 (q, J=7.2 Hz, 2H), 6.40 (br s, 2H), 6.61 (dd, J=4.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=2.0 Hz, 4.8 Hz, 1H).

(2)エチル　イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－8－カルボキシラート

エチル　2－アミノニコチナート(2g)から、実施例94－(4)に準じて合成し、標記化合物(1. 54g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.46 (t, J=7.2 Hz, 3H), 4.52 (q, J=7.2 Hz, 2H), 6.87 (dd, J=6.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7. 95 (dd, J=1.2 Hz, 7.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=1.2 Hz, 6.8 Hz, 1H).

(3)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－8－イルメタノール

エチル イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－8－カルボキシラート(1. 54g)から、実施例92－(3)に準じて合成し、標記化合物(422mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.10 (br s, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.77 (dd, J=6.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=0.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=0.8 Hz, 6.8 Hz, 1H).

(4)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－8－カルバルデヒド

イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－8－イルメタノール(420mg)から、実施例92－(4)に準じて合成し、標記化合物(146mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.97 (dd, J=6.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.2H, 1H), 7.82 (dd, J=1.2 Hz, 7.2 Hz, 1H), 8.37 (dd, J=1.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H).

(5)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－8－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3－(3)で得られた化合物)(100mg)及びイミダゾ[1, 2－a]ピリジン－8－カルバルデヒド(70mg)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(86mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.25-1.45 (m, 4H), 1.73-1.82 (m, 4H), 2.14 (br t, J=10.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.00 (br d, J=10.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.78 (dd, J=6.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J=6.8 Hz, 1H).

(6)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－8－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 三塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－8－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(84mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(94mg)を得た。

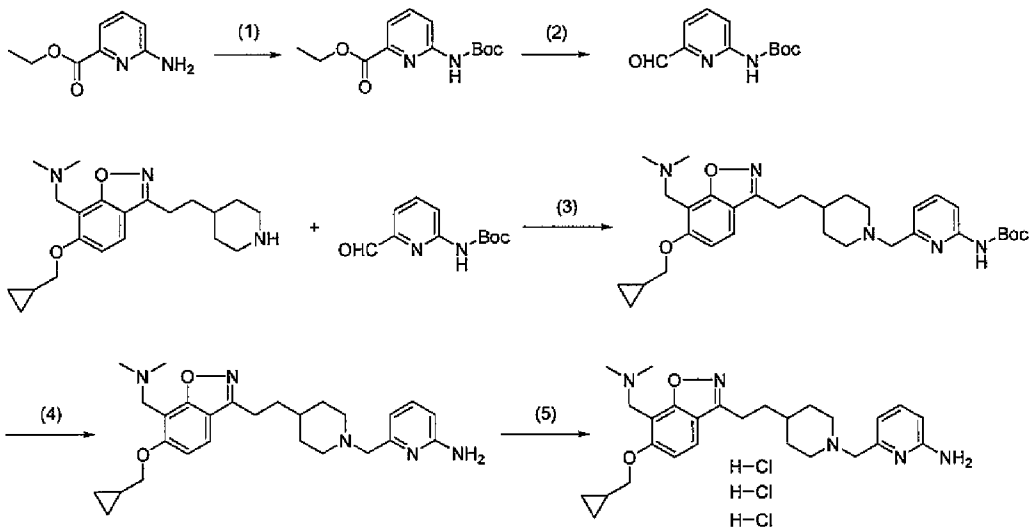
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.47 (m, 2H), 0.67-0.73 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.60-1.82 (m, 5H), 2.10 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.07 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.24-3.36 (m, 2H), 3.68 (br d, J=10.8 Hz, 2H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=6.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J=6.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 488 $[M+H]^+$, 510 $[M+Na]^+$.

[0462] 実施例96

6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－イルアミン 三塩酸塩

[0463] [化120]




(1)エチル 6－tert－ブトキシカルボニルアミノピリジン－2－カルボキシラート

実施例94－(3)に示したエチル 6－アミノピリジン－2－カルボキシラート(2g)、二

炭酸ジ－tert－ブチル(3g)、トリエチルアミン(5mL)及びテトラヒドロフラン(40mL)の混合物を、60℃で6時間撹拌した。この混合物に、さらに二炭酸ジ－tert－ブチル(15g)を加え、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．9g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 4.32 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=7.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 10.10 (s, 1H).

(2)tert－ブチル　(6－ホルミルピリジン－2－イル)カルバマート

エチル　6－tert－ブトキシカルボニルアミノピリジン－2－カルボキシラート(1．5g)を塩化メチレン(30mL)に溶解し、水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mトルエン溶液)(5mL)を－78℃で10分間で滴下し、－78℃で3時間撹拌した。反応混合物にメタノール(1mL)を－78℃で加え、20％(＋)－酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて室温で撹拌後セライトろ過し、塩化メチレンで洗浄後、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(604mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.54 (s, 9H), 7.40 (br s, 1H), 7.60 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=7.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 9.88 (s, 1H).

(3)tert－ブチル　{6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－イル}カルバマート

製造例3－(3)に示したN，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(150mg)及びtert－ブチル　(6－ホルミルピリジン－2－イル)カルバマート(150mg)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(168mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.27-1.42 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.88 (br d, J=10.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=7.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(4)6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－イルアミン

tert－ブチル {6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－イル}カルバマート(166mg)をメタノール(2mL)に溶解した。この溶液に塩化水素(4M酢酸エチル溶液)(2mL)を加え、室温で16時間40分撹拌した。反応混合物に濃アンモニア水をpHが7になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(93mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 1.27-1.43 (m, 4H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.88-2.95 (m, 2H), 2.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.40 (br s, 2H), 6.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－イルアミン 三塩酸塩

6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－イルアミン(91mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(102mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.47 (m, 2H), 0.67-0.73 (m, 2H), 1.35-

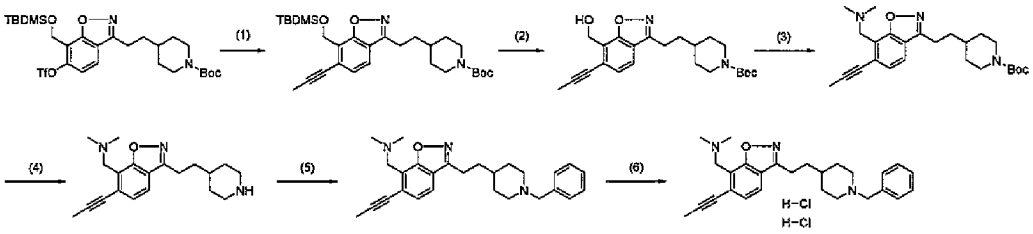
1.45 (m, 1H), 1.64-1.84 (m, 3H), 1.88 (dt, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 2.11 (br d, J=14.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.07 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.19 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 3.61 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.2 Hz, 8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 233 $[M+2H]^{2+}$, 464 $[M+H]^{+}$.

[0464] 実施例97

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(1－プロピニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0465] [化121]




(1)tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(1－プロピニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例79－(2)で得られた化合物)(1．8g)及びトリブチル(1－プロピニル)すず(1．46g)から、実施例79－(4)に準じて合成し、標記化合物(385mg)を得た。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.13 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.10-1.21 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.69-1.82 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.61-2.73 (m, 2H), 2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.03-4.16 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(1－プロピニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(1－プロピニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(382mg)から、実施例79－(5)に準じて合成し、標記化合物(228mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.4 Hz, 14.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.78 (dt, J=7.2 Hz, 7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.38 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.67 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 2.99 (t, J=7.6 Hz, 2H), 4.02-4.18 (m, 2H), 5.12 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(3)tert－ブチル　4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(1－プロピニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(1－プロピニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(226mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(210mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.0 Hz, 24.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.47-1.55 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.78 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.67 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.98 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.03-4.15 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(1－プロピニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル　4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(1－プロピニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(166mg)から、実施例96－(4)に準じて合成し、標記化合物(126mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.23 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.58 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.07 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8

.4 Hz, 1H).

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(1－プロピニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(1－プロピニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(51mg)及びベンズアルデヒド(30mg)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(56mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.37 (m, 3H), 1.71-1.79 (m, 4H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.95 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 7.21-7.30 (m, 5H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(6)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(1－プロピニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(1－プロピニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(54mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(58mg)を得た。

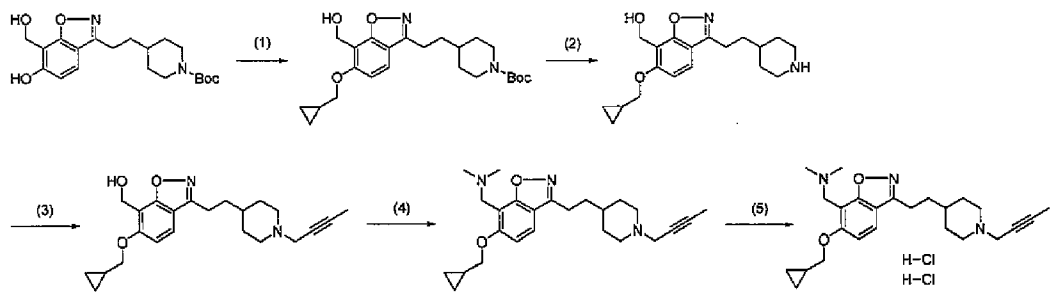
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.49-1.61 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.86 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.08 (br d, J=14.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.97-3.06 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 3.10 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.46-7.57 (m, 6H), 7.93 (d, J=9.2 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 209 $[M+2H]^{2+}$, 416 $[M+H]^+$.

[0466] 実施例98

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(2－ブチニル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0467] [化122]




(1)tertーブチル 4ー[2ー(6ーシクロプロピルメトキシー7ーヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル)エチル]ピペリジンー1ーカルボキシラート

tertーブチル 4ー[2ー(6ーヒドロキシー7ーヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル)エチル]ピペリジンー1ーカルボキシラート(製造例2ー(6)で得られた化合物)(2.66g)及び臭化シクロプロピルメチル(1mL)から、実施例874ー(1)に準じて合成し、標記化合物(2.55g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.41 (m, 2H), 0.65-0.72 (m, 2H), 1.15 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.0 Hz, 2H), 1.28-1.38 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.70-1.82 (m, 4H), 2.62-2.73 (m, 2H), 2.63 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.96 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.97 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.02-4.15 (m, 2H), 5.03 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2){6ーシクロプロピルメトキシー3ー[2ー(ピペリジンー4ーイル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾールー7ーイル}メタノール

tertーブチル 4ー[2ー(6ーシクロプロピルメトキシー7ーヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル)エチル]ピペリジンー1ーカルボキシラート(2.34g)を塩化メチレン(30mL)に溶解した。この溶液にトリフルオロ酢酸(10mL)を加え、室温で15分間撹拌した。反応混合物に濃アンモニア水をpHが7になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムーメタノール)で精製し、標記化合物(1.55g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.41 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H), 1.17 (d

dd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.28-1.36 (m, 1H), 1.39-1.54 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 4H), 2.57 (dt, J=2.8 Hz, 12.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.06 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 3.97 (d, J=7.2 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(3)｛3－｛2－［1－(2－ブチニル)ピペリジン－4－イル］エチル｝－6－シクロプロピルメトキシベンゾ［d］イソオキサゾール－7－イル｝メタノール

｛6－シクロプロピルメトキシ－3－［2－(ピペリジン－4－イル)エチル］ベンゾ［d］イソオキサゾール－7－イル｝メタノール(100mg)、1－ブロモ－2－ブチン(32μL)、トリエチルアミン(0．2mL)及びN，N－ジメチルホルムアミド(3mL)の混合物を、50℃で4時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(68mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.41 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 4H), 1.73-1.82 (m, 4H), 1.82 (t, J=2.4 Hz, 3H), 2.08 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.59-2.72 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 4H), 3.18 (q, J=2.4 Hz, 2H), 3.97 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(4)N，N－ジメチル｛3－｛2－［1－(2－ブチニル)ピペリジン－4－イル］エチル｝－6－シクロプロピルメトキシベンゾ［d］イソオキサゾール－7－イル｝メチルアミン

｛3－｛2－［1－(2－ブチニル)ピペリジン－4－イル］エチル｝－6－シクロプロピルメトキシベンゾ［d］イソオキサゾール－7－イル｝メタノール(66mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(44mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.26-1.40 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 4H), 1.82 (t, J=2.4 Hz, 3H), 2.09 (br t, J=10.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.88-2.97 (m, 4H), 3.18 (q, J=2.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)N，N－ジメチル｛3－｛2－［1－(2－ブチニル)ピペリジン－4－イル］エチル｝－6－シクロプロピルメトキシベンゾ［d］イソオキサゾール－7－イル｝メチルアミン　二塩

酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(2－ブチニル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(42mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(44mg)を得た。

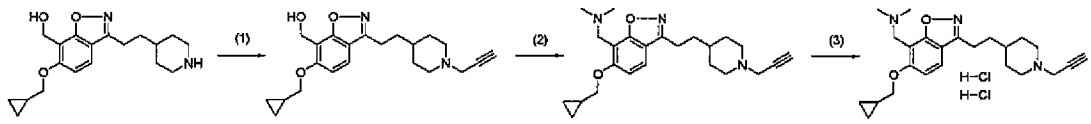
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.47 (m, 2H), 0.67-0.73 (m, 2H), 1.33-1.45 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.86 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 1.93 (t, J=2.4 Hz, 3H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.98-3.10 (m, 4H), 3.65 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.97 (q, J=2.4 Hz, 2H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 206 $[M+2H]^{2+}$, 410 $[M+H]^+$.

[0468] 実施例99

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－プロピニル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0469] [化123]




(1){6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－プロピニル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール

{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(実施例98－(2)で得られた化合物)(100mg)及び臭化プロパルギル(35μL)から、実施例98－(3)に準じて合成し、標記化合物(81mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.41 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 4H), 1.76-1.84 (m, 4H), 2.18 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 2.22 (t, J=2.8 Hz, 1H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.89 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.28 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.97 (d, J=7.2 Hz, 2H), 5.02-5.06 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (

d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－プロピニル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－プロピニル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(79mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(43mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 4H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.23 (t, J=2.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.89 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.28 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－プロピニル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－プロピニル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(27mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(34mg)を得た。

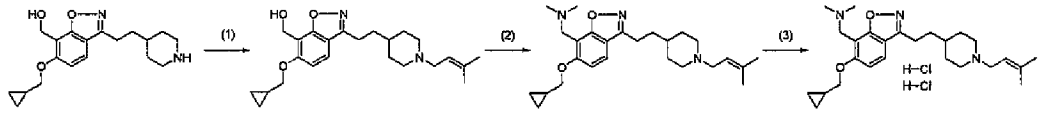
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.47 (m, 2H), 0.67-0.74 (m, 2H), 1.35-1.46 (m, 1H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 1H), 1.87 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.04-3.13 (m, 4H), 3.40 (t, J=2.4 Hz, 1H), 3.69 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 4.08 (d, J=2.4 Hz, 2H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 199 $[M+2H]^{2+}$, 396 $[M+H]^+$.

[0470] 実施例100

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－メチル－2－ブテニル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0471] [化124]



(1)<u>{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－メチル－2－ブテニル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール</u>

{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(実施例98－(2)で得られた化合物)(100mg)及び1－ブロモ－3－メチル－2－ブテン(45μL)から、実施例98－(3)に準じて合成し、標記化合物(58mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.41 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.71-1.80 (m, 4H), 1.88 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 2,60-2.71 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 6H), 3.97 (d, J=2.8 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.22-5.28 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)<u>N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－メチル－2－ブテニル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン</u>

{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－メチル－2－ブテニル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(56mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(38mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.73-1.80 (m, 4H), 1.89 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.88-2.97 (m, 6H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=7.2 Hz, 2H), 5.23-5.29 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3)<u>N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－メチル－2－ブテニル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩</u>

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－メチル－2－ブテニル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルア

ミン(36mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(39mg)を得た。

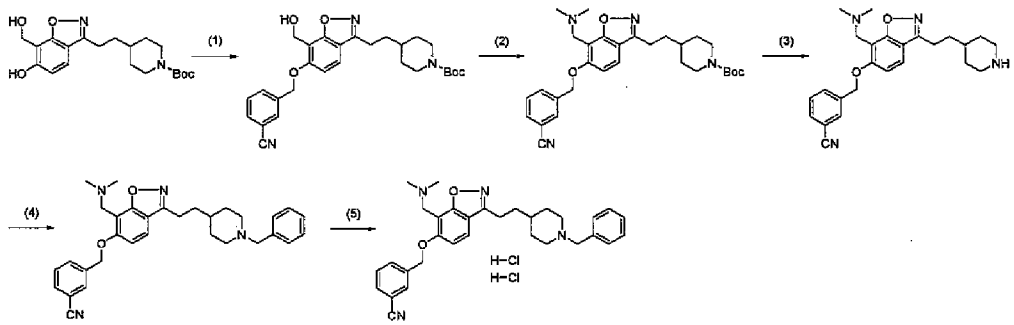
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.47 (m, 2H), 0.67-0.73 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.45-1.59 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.07 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.54 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 3.71 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.12 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 5.31-5.37 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 214 $[M+2H]^{2+}$, 426 $[M+H]^+$.

[0472] 実施例101

3－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

[0473] [化125]




(1)tert－ブチル 4－{2－[6－(3－シアノベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(製造例2－(6)で得られた化合物)(200mg)及び3－(ブロモメチル)ベンゾニトリル(150mg)から、実施例874－(1)に準じて合成し、標記化合物(260mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.0 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.71-1.79 (m, 4H), 2.25 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.02-4.16 (m, 2H), 5.06 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.6 Hz, 8.0 Hz,

1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H).

(2)tert－ブチル 4－{2－[6－(3－シアノベンジルオキシ)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－(3－シアノベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(258mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(207mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.0 Hz, 24.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.03-4.16 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

(3)3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

tert－ブチル 4－{2－[6－(3－シアノベンジルオキシ)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(204mg)から、実施例96－(4)に準じて合成し、標記化合物(139mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.17 (ddd, J=4.0 Hz, 12.0 Hz, 24.0 Hz, 2H), 1.42-1.54 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.58 (dt, J=2.8 Hz, 12.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.07 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H).

(4)3－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(68mg)及びベンズアルデヒド(50mg)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(36mg)

を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.38 (m, 3H), 1.71-1.80 (m, 4H), 1.94 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.88 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=7.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

(5)3－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

3－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(36mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(38mg)を得た。

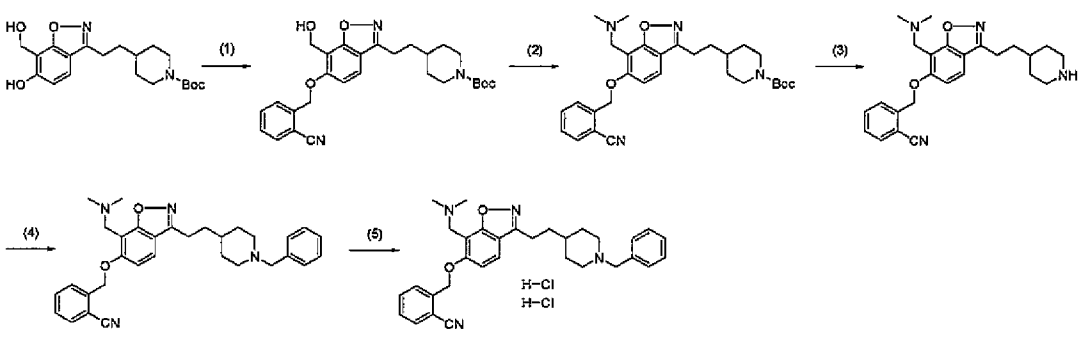
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.46-1.58 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.94-3.08 (m, 4H), 3.44-3.53 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 5H), 7.63 (dd, J=7.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H).

ESI-MS m/z: 255 $[M+2H]^{2+}$, 509 $[M+H]^+$.

[0474] 実施例102

2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

[0475] [化126]



(1)tert－ブチル　4－{2－[6－(2－シアノベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(製造例2－(6)で得られた化合物)(200mg)及び2－(ブロモメチル)ベンゾニトリル(150mg)から、実施例874－(1)に準じて合成し、標記化合物(246mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.23 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 4H), 2.37 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.03-4.17 (m, 2H), 5.06 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[6－(2－シアノベンジルオキシ)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[6－(2－シアノベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(244mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(203mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.23 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.71-1.83 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.62-2.75 (m, 2H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.02-4.16 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J=0.8 Hz, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=0.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.6 Hz, 1H).

(3)2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

tert－ブチル　4－{2－[6－(2－シアノベンジルオキシ)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(200mg)から、実施例96－(4)に準じて合成し、標記化合物(126mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.17 (ddd, J=4.0 Hz, 12.0 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.59 (dt, J=2.4 Hz, 12.0 Hz, 2H), 2.96 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.07 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J=0.8 Hz, 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=0.8 Hz, 8.0 Hz, 1H).

(4)2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(62mg)及びベンズアルデヒド(50mg)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(44mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.39 (m, 3H), 1.71-1.81 (m, 4H), 1.94 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.88 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.45 (dd, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J=1.2 Hz, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=1.2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.6 Hz, 1H).

(5)2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル二塩酸塩

2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(44mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(48mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.44-1.59 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 1H), 1.84 (dt, J=7.6 Hz, 8.4 Hz, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.94-3.07 (m, 2H), 3.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 5H), 7.59 (dd, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.97 (

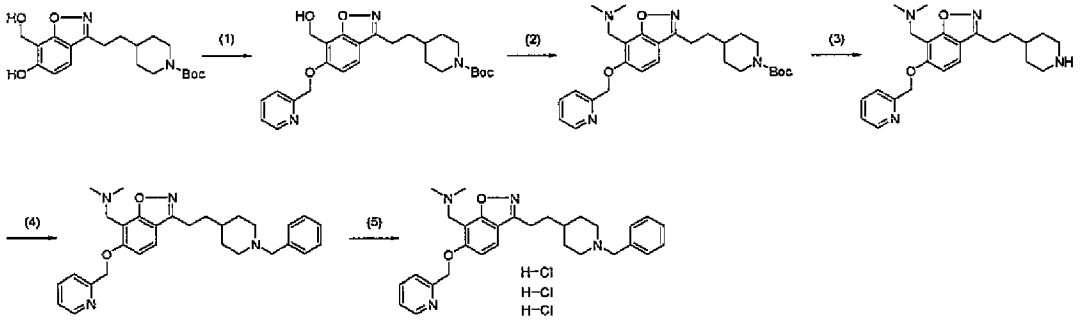
d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 255 $[M+2H]^{2+}$, 509 $[M+H]^{+}$.

[0476] 実施例103

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン　三塩酸塩

[0477] [化127]




(1)tert－ブチル　4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

塩化2－ピコリル　塩酸塩(170mg)に5M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、ジエチル　エーテル(0．5mL)を加え、有機層を分離した。この有機層をtert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(製造例2－(6)で得られた化合物)(296mg)及び炭酸カリウム(270mg)のN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に加え、60℃で9時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(2回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(263mg)を得た。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.15 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.53 (m, 1H), 1.69-1.80 (m, 4H), 2.61-2.73 (m, 2H), 2.96 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.02-4.16 (m, 2H), 4.15 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J

=8.8 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J=2.0 Hz, 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J=4.8 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(261mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(251mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.15 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 4H), 2.36 (s, 6H), 2.61-2.73 (m, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.01-4.15 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J=2.0 Hz, 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J=4.8 Hz, 1H).

(3)N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(191mg)から、実施例96－(4)に準じて合成し、標記化合物(107mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.01-1.23 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.03-3.09 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J=2.0 Hz, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J=4.8 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(52mg)及びベンズアルデヒド(40mg)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(38mg)を得た

。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.36 (m, 3H), 1.70-1.79 (m, 4H), 1.93 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.87 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 6H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J=2.0 Hz, 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J=4.8 Hz, 1H).

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン 三塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン(38mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(44mg)を得た。

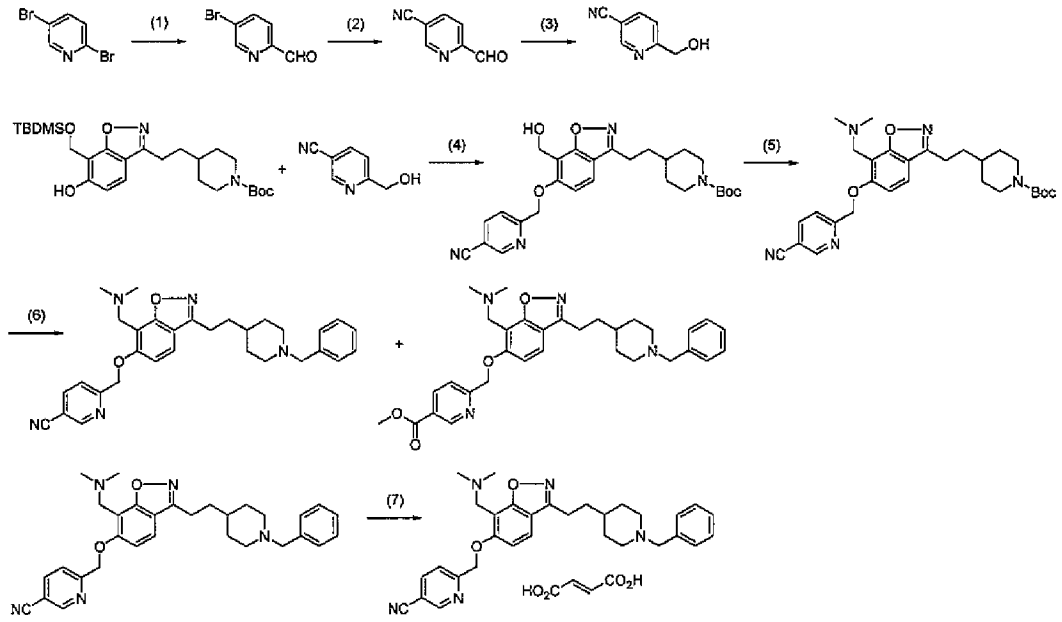
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.46-1.59 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.85 (dd, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.96-3.08 (m, 2H), 3.07 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47-7.56 (m, 5H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=5.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J=5.2 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 243 $[M+2H]^{2+}$, 485 $[M+H]^+$.

[0478] 実施例104

6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－3－カルボニトリル フマル酸塩

[0479] [化128]



(1)5－ブロモピリジン－2－カルバルデヒド

標記化合物は、Tetrahedron Lett.， 2000， 41， 4335.を参考にして合成した。窒素雰囲気下、2，5－ジブロモピリジン(10g)をトルエン(450mL)に溶解した。この溶液を－78℃に冷却後、n－ブチルリチウム(2．59Mヘキサン溶液)(19mL)を－78℃で13分間で滴下し、－78℃で2．5時間撹拌した。N，N－ジメチルホルムアミド(10mL)を－78℃で加え、－78℃で50分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を－78℃で加えた後、水を室温で加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。得られた固体を、ヘプタン及びジエチル エーテルの20:1混液に懸濁後ろ取し、標記化合物(4．1g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 10.02 (s, 1H).

(2)6－ホルミルピリジン－3－カルボニトリル

5－ブロモピリジン－2－カルバルデヒド(2g)から、実施例91－(4)に準じて合成し、標記化合物(298mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 9.04 (d, J=2.0 Hz, 1H), 10.11 (s, 1H).

(3)6－ヒドロキシメチルピリジン－3－カルボニトリル

6－ホルミルピリジン－2－カルボニトリル(296mg)から、実施例85－(1)に準じて合成し、標記化合物(200mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.23 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J=5.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.0 Hz, 1H).

(4)tert－ブチル 4－{2－[6－(5－シアノピリジン－2－イルメトキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

窒素雰囲気下、tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチルピペリジン－1－カルボキシラート(実施例79－(1)で得られた化合物)(300mg)、6－ヒドロキシメチルピリジン－3－カルボニトリル(115mg)及びトリフェニルホスフィン(225mg)を、テトラヒドロフラン(7mL)に溶解後氷冷した。この溶液にアゾジカルボン酸ジイソプロピル(175mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で20分間で滴下し、その混合物を室温で20．5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(5－シアノピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(210mg)を得た。この化合物(208mg)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解した。この溶液にふっ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液)(0．5mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(2回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(112mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.15 (ddd, J=3.6 Hz, 12.0 Hz, 24.0 Hz, 2H), 1.

44-1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.70-1.81 (m, 4H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.88 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.00-4.17 (m, 2H), 5.10 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=0.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.88 (dd, J=0.8 Hz, 2.0 Hz, 1H).

(5)tertーブチル 4ー{2ー[6ー(5ーシアノピリジンー2ーイルメトキシ)ー7ー(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート

tertーブチル 4ー{2ー[6ー(5ーシアノピリジンー2ーイルメトキシ)ー7ーヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(110mg)から、実施例79ー(6)に準じて合成し、標記化合物(76mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.96 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.02-4.17 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.0 Hz, 1H).

(6)6ー{3ー[2ー(1ーベンジルピペリジンー4ーイル)エチル]ー7ー(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー6ーイルオキシメチル}ピリジンー3ーカルボニトリル及びメチル 6ー{3ー[2ー(1ーベンジルピペリジンー4ーイル)エチル]ー7ー(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー6ーイルオキシメチル}ピリジンー3ーカルボキシラート

tertーブチル 4ー{2ー[6ー(5ーシアノピリジンー2ーイルメトキシ)ー7ー(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(74mg)及びベンズアルデヒド(40mg)から、実施例79ー(7)に準じて合成し、標記化合物6ー{3ー[2ー(1ーベンジルピペリジンー4ーイル)エチル]ー7ー(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー6ーイルオキシメチル}ピリジンー3ーカルボニトリル(28mg)及びメチル 6ー{3ー[2ー(1ーベンジルピペリジンー4ーイル)エチル]ー7ー(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー6ーイルオキシメチル}ピリジンー3ーカルボキシラート(7mg)をそれ

ぞれ得た。

6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－3－カルボニトリル

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.38 (m, 3H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.91-1.98 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.89 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J=2.0 Hz, 1H).

メチル 6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－3－カルボキシラート

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.38 (m, 3H), 1.71-1.81 (m, 4H), 1.94 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.88 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.12-7.23 (m, 5H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, J=2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 9.20 (d, J=2.4 Hz, 1H).

(7)6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－3－カルボニトリル フマル酸塩

6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－3－カルボニトリル(28mg)から、実施例81－(5)に準じて合成し、標記化合物(30mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.42-1.53 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.81 (dt, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.66-2.75 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 3.02 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.26-3.36 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 5H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d,

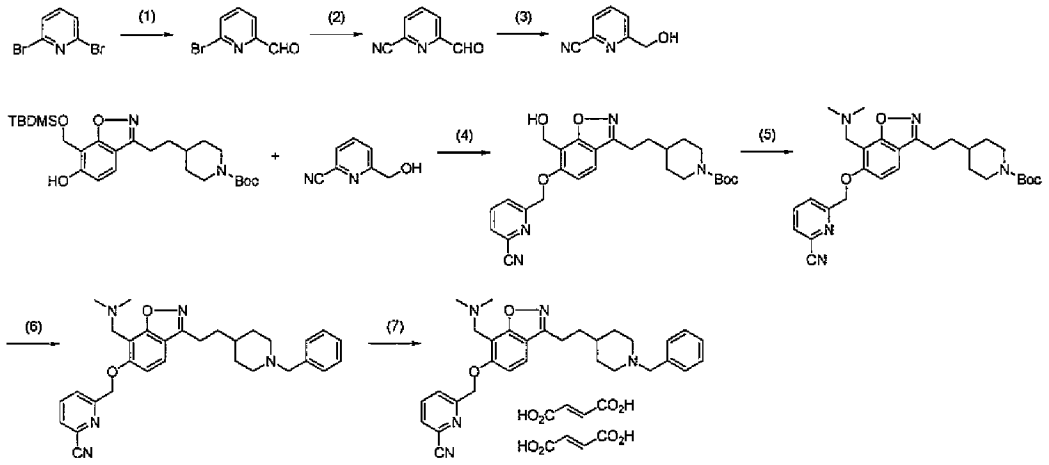
J=8.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.95 (d, J=2.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 256 $[M+2H]^{2+}$, 510 $[M+H]^{+}$.

[0480] 実施例105

6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－2－カルボニトリル　二フマル酸塩

[0481] [化129]




(1)6－ブロモピリジン－2－カルバルデヒド

標記化合物は、Tetrahedron Lett., 1996, 37, 2537を参考にして合成した。窒素雰囲気下、2, 6－ジブロモピリジン(10g)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液を、n－ブチルリチウム(2. 59Mヘキサン溶液)(16mL)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、－78℃で25分間で滴下し、－78℃で20分間撹拌した。N, N－ジメチルホルムアミド(7mL)を－78℃で加え、－78℃で30分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を－78℃で加えた後、水を室温で加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥下。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。得られた固体を、ヘプタン及びジエチル　エーテルの20:1混液に懸濁後ろ取し、標記化合物(5. 4g)を得た。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.70-7.77 (m, 2H), 7.92 (dd, J=1.6 Hz, 6.8 Hz, 1H), 9.99 (s, 1H).

(2)6－ホルミルピリジン－2－カルボニトリル

6－ブロモピリジン－2－カルバルデヒド(3g)から、実施例91－(4)に準じて合成し、標記化合物(1．02g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.92 (dd, J=1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 10.05 (s, 1H).

(3)6－ヒドロキシメチルピリジン－2－カルボニトリル

6－ホルミルピリジン－2－カルボニトリル(500mg)から、実施例85－(1)に準じて合成し、標記化合物(374mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.15 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J=5.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H).

(4)tert－ブチル 4－{2－[6－(6－シアノピリジン－2－イルメトキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチルピペリジン－1－カルボキシラート(実施例79－(1)で得られた化合物)(300mg)及び6－ヒドロキシメチルピリジン－2－カルボニトリル(115mg)から、実施例104－(4)に準じて合成し、標記化合物(231mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.4 Hz, 12.0 Hz, 24.0 Hz, 2H), 1.44-1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.71-1.81 (m, 4H), 2.49 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.67 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.03-4.17 (m, 2H), 5.10 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=0.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=0.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=7.6 Hz, 8.0 Hz, 1H).

(5)tert－ブチル 4－{2－[6－(6－シアノピリジン－2－イルメトキシ)－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－(6－シアノピリジン－2－イルメトキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラ

ート(229mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(147mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.4 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.61-2.73 (m, 2H), 2.96 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.02-4.16 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=4.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=5.2 Hz, 1H).

(6)6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－2－カルボニトリル

tert－ブチル 4－{2－[6－(6－シアノピリジン－2－イルメトキシ)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(145mg)及びベンズアルデヒド(40mg)から、実施例79－(7)に準じて合成し、標記化合物(8mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.38 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.95 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.89 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22-7.33 (m, 5H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=4.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J=4.8 Hz, 1H).

(7)6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－2－カルボニトリル 二フマル酸塩

6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－2－カルボニトリル(8mg)から、実施例81－(5)に準じて合成し、標記化合物(9mg)を得た。

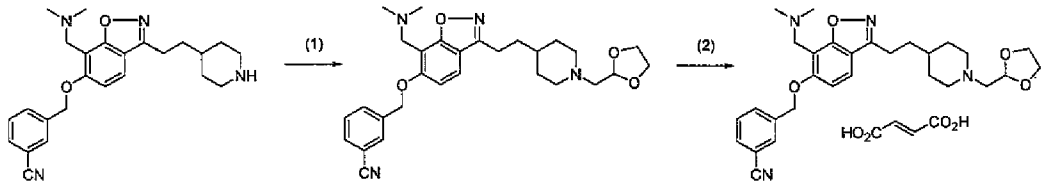
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.45-1.62 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 1H), 1.84 (dt, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.05 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.45 (br d, J=13.6 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.70 (s, 4H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 5H), 7.88 (d, J=7.6 Hz, 1H),

7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=7.6 Hz, 8.0 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 256 $[M+2H]^{2+}$, 510 $[M+H]^{+}$.

[0482] 実施例106

3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル フマル酸塩

[0483] [化130]




(1)3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(実施例101－(3)で得られた化合物)(68mg)、2－ブロモメチル－1, 3－ジオキソラン(50μL)、N, N－ジイソプロピルエチルアミン(0. 18mL)、よう化ナトリウム(30mg)及びアセトニトリル(2. 5mL)の混合物を、70℃で34. 5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(34mg)を得た。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.32-1.43 (m, 3H), 1.71-1.81 (m, 4H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.57 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.00 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.93-4.01 (m, 2H), 5.01 (t, J=4.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H).

(2)3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　フマル酸塩

3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(34mg)から、実施例81－(5)に準じて合成し、標記化合物(40mg)を得た。

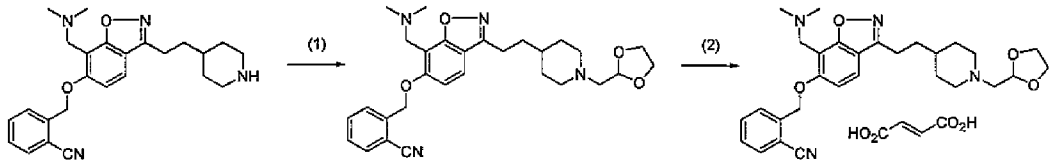
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.44-1.62 (m, 3H), 1.82 (dt, J=6.8 Hz, 8.0 Hz, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 3.04 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.06 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.43 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 3.88-3.94 (m, 2H), 3.97-4.04 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 5.14 (t, J=4.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 253 $[M+2H]^{2+}$, 505 $[M+H]^+$.

[0484] 実施例107

2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　フマル酸塩

[0485] [化131]




(1)2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

実施例102－(3)に示した2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベン

ゾニトリル(62mg)から、実施例106－(1)に準じて合成し、標記化合物(26mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.32-1.43 (m, 3H), 1.72-1.82 (m, 4H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.57 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.01 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.93-4.02 (m, 2H), 5.01 (t, J=4.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=7.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Hz, 1H).

(2)2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル フマル酸塩

2－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(26mg)から、実施例81－(5)に準じて合成し、標記化合物(28mg)を得た。

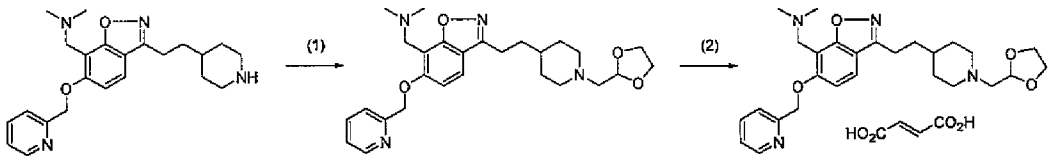
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.44-1.64 (m, 3H), 1.83 (dt, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 3.05 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.07 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.44 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.88-3.94 (m, 2H), 3.97-4.04 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.14 (t, J=4.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 6.56 (s, 2H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J=1.2 Hz, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J=1.2 Hz, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=0.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=0.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 253 $[M+2H]^{2+}$, 505 $[M+H]^+$.

[0486] 実施例108

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0487] [化132]



(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例103－(3)で得られた化合物)(52mg)から、実施例106－(1)に準じて合成し、標記化合物(23mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.31-1.41 (m, 3H), 1.70-1.79 (m, 4H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.56 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.00 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.92-3.99 (m, 2H), 5.00 (t, J=4.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J=4.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　フマル酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(23mg)から、実施例81－(5)に準じて合成し、標記化合物(26mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.42-1.61 (m, 3H), 1.81 (dt, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 1.91 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 2.64 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.99 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.03 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.38 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.86-3.93 (m, 2H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.12 (t, J=4.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.66 (s, 2

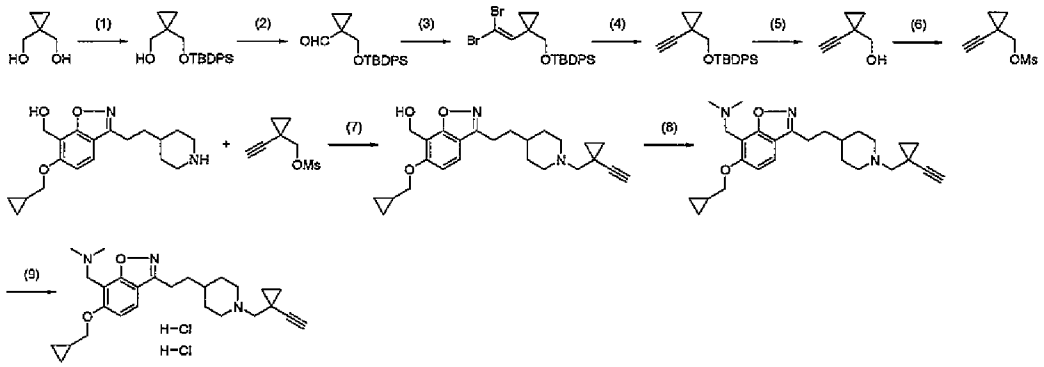
H), 7.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=1.2 Hz, 4.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J=2.0 Hz, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 8.61 (ddd, J=1.2 Hz, 2.0 Hz, 4.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 241 $[M+2H]^{2+}$, 481 $[M+H]^{+}$.

[0488] 実施例109

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－エチニルシクロプロピルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0489] [化133]




(1)[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピル]メタノール

窒素雰囲気下、1, 1－ビス(ヒドロキシメチル)シクロプロパン(3. 6g)及びイミダゾール(2. 4g)をN, N－ジメチルホルムアミド(35mL)に溶解した。この溶液に、－15℃でtert－ブチルクロロジフェニルシラン(9. 2mL)を加え、－15℃で1時間撹拌した。反応混合物にメタノール、水を順次加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(5. 58g)を得た。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.38 (m, 2H), 0.47-0.51 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 2.57 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 7.35-7.45 (m, 6H), 7.64-7.68 (m, 4H).

(2)1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒ

ド

[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピル]メタノール(5.57g)から、実施例874－(2)に準じて合成し、標記化合物(4.91g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.04 (s, 9H), 1.07-1.12 (m, 2H), 1.13-1.17 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.34-7.45 (m, 6H), 7.62-7.66 (m, 4H), 9.09 (s, 1H).

(3)tert－ブチル[1－(2,2－ジブロモビニル)シクロプロピルメトキシ]ジフェニルシラン

窒素雰囲気下、四臭化炭素(4g)を塩化メチレン(70mL)に溶解した。この溶液に、トリフェニルホスフィン(7.5g)を－10℃で加え、氷冷下で15分間撹拌した。1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド(2.4g)の塩化メチレン(10mL)溶液を氷冷下で5分間で滴下し、氷冷下で20分間撹拌した。トリエチルアミン(3mL)及びヘプタン(200mL)を氷冷下で加えて得た懸濁液をセライトろ過し、ろ液の溶媒を減圧下で留去した。残渣をジエチル エーテルに懸濁後セライトろ過し、ろ液の溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン)で精製し、標記化合物(3.26g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.72-0.78 (m, 4H), 1.05 (s, 9H), 3.60 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.34-7.45 (m, 6H), 7.62-7.66 (m, 4H).

(4)tert－ブチル(1－エチニルシクロプロピルメトキシ)ジフェニルシラン

窒素雰囲気下、tert－ブチル[1－(2,2－ジブロモビニル)シクロプロピルメトキシ]ジフェニルシラン(1.6g)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解した。この溶液に、n－ブチルリチウム(2.71Mヘキサン溶液)(3mL)を－78℃で3分間で滴下し、－78℃で30分間、氷冷下で30分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で30分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、水を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1.07g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.79-0.83 (m, 2H), 0.85-0.89 (m, 2H), 1.05 (s,

9H), 1.88 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 7.34-7.44 (m, 6H), 7.63-7.67 (m, 4H).

(5)(1－エチニルシクロプロピル)メタノール

tert－ブチル(1－エチニルシクロプロピルメトキシ)ジフェニルシラン(1．07g)から、実施例79－(5)に準じて合成し、標記化合物(162mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.75-0.80 (m, 2H), 0.97-1.02 (m, 2H), 1.74 (t, J=6.4 Hz, 1H), 1.96 (s, 1H), 3.50 (d, J=6.4 Hz, 2H).

(6)1－エチニルシクロプロピルメチル　メタンスルホナート

(1－エチニルシクロプロピル)メタノール(160mL)及びトリエチルアミン(0．7mL)を塩化メチレン(8mL)に溶解した。この溶液に塩化メタンスルホニル(0．2mL)を氷冷下で加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－ジエチル　エーテル)で精製し、標記化合物(207mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.93-0.97 (m, 2H), 1.12-1.16 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 4.12 (s, 2H).

(7){6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－エチニルシクロプロピルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール

実施例98－(2)に示した{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(150mg)及び1－エチニルシクロプロピルメチル　メタンスルホナート(100mg)から、実施例106－(1)に準じて合成し、標記化合物(130mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.17-0.22 (m, 2H), 0.23-0.30 (m, 4H), 0.95-0.99 (m, 2H), 1.29-1.42 (m, 4H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.88 (s, 1H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.54-2.72 (br s, 1H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.08 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 3.98 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(8)N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－エチニルシクロ

プロピルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－エチニルシクロプロピルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(127mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(110mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.61-0.69 (m, 4H), 0.94-0.98 (m, 2H), 1.24-1.43 (m, 4H), 1.71-1.81 (m, 4H), 1.88 (s, 1H), 1.97 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.33 (s, 2H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.07 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(9)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－エチニルシクロプロピルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－エチニルシクロプロピルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(108mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(127mg)を得た。

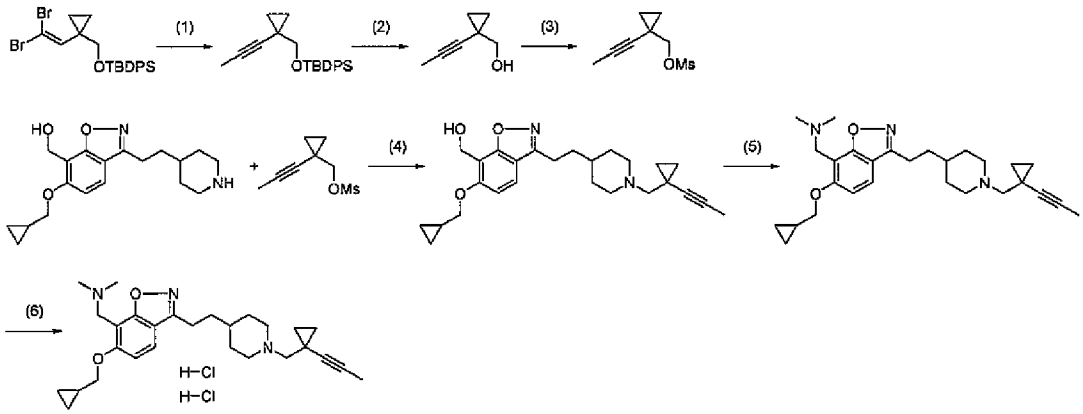
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.47 (m, 2H), 0.68-0.73 (m, 2H), 1.07-1.12 (m, 2H), 1.18-1.22 (m, 2H), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 1H), 1.88 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.97 (s, 6H), 3.03-3.12 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.81 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 219 $[M+2H]^{2+}$, 436 $[M+H]^+$.

[0490] 実施例110

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0491] [化134]



(1)tert－ブチルジフェニル[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]シラン

tert－ブチル[1－(2, 2－ジブロモビニル)シクロプロピルメトキシ]ジフェニルシラン(実施例109－(3)で得られた化合物)(1. 62g)及びよう化メチル(0. 6mL)から、実施例109－(4)に準じて合成し、標記化合物(1. 1g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.73-0.80 (m, 4H), 1.05 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 7.33-7.43 (m, 6H), 7.64-7.68 (m, 4H).

(2)[1－(1－プロピニル)シクロプロピル]メタノール

tert－ブチルジフェニル[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]シラン(1. 07g)から、実施例79－(5)に準じて合成し、標記化合物(306mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.67-0.71 (m, 2H), 0.87-0.91 (m, 2H), 1.74 (t, J=6.4 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 3.44 (d, J=6.4 Hz, 2H).

(3)1－(1－プロピニル)シクロプロピルメチル メタンスルホナート

[1－(1－プロピニル)シクロプロピル]メタノール(180mg)から、実施例109－(6)に準じて合成し、標記化合物(237mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.85-0.89 (m, 2H), 1.00-1.04 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.08 (s, 2H).

(4){6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール

{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(実施例98－(2)で得られた化合物)(160mg)

及び1－(1－プロピニル)シクロプロピルメチル　メタンスルホナート(117mg)から、実施例106－(1)に準じて合成し、標記化合物(138mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.41 (m, 2H), 0.57-0.61 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H), 0.83-0.86 (m, 2H), 1.24-1.42 (m, 4H), 1.68-1.81 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.63 (br t, J=4.4 Hz, 1H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.06 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 3.97 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.03 (d, J=4.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(136mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(116mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.57-0.61 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H), 0.83-0.87 (m, 2H), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.71-1.81 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.02-3.09 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(6)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(114mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(134mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.47 (m, 2H), 0.68-0.73 (m, 2H), 0.96-1.02 (m, 2H), 1.07-1.11 (m, 2H), 1.36-1.44 (m, 1H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.89 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.97 (s,

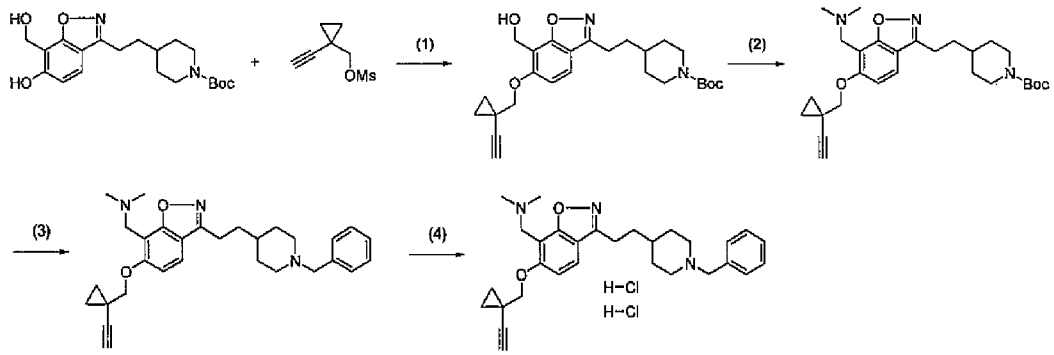
6H), 3.01-3.12 (m, 4H), 3.12 (s, 2H), 3.79 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 226 $[M+2H]^{2+}$, 450 $[M+H]^{+}$.

[0492] 実施例111

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(1－エチニルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン二塩酸塩

[0493] [化135]




(1)tert－ブチル 4－{2－[6－(1－エチニルシクロプロピルメトキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(製造例2－(6)で得られた化合物)(150mg)、1－エチニルシクロプロピルメチル メタンスルホナート(実施例109－(6)で得られた化合物)(100mg)、炭酸カリウム(110mg)及びN, N－ジメチルホルムアミド(4mL)の混合物を、60℃で1時間10分撹拌した。この混合物にようか化ナトリウム(80mg)及びヘキサメチルりん酸トリアミド(0. 4mL)を加え、80℃で2. 5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(2回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(142mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.92-0.96 (m, 2H), 1.09-1.23 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.53 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 4H), 2.00 (s, 1H), 2.67 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 2.88 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.02-4.16 (m, 2H), 5.06 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)tertーブチル 4ー{2ー[7ー(N, Nージメチルアミノメチル)ー6ー(1ーエチニルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート

tertーブチル 4ー{2ー[6ー(1ーエチニルシクロプロピルメトキシ)ー7ーヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(140mg)から、実施例79ー(6)に準じて合成し、標記化合物(127mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.95-1.00 (m, 2H), 1.08-1.23 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.69-1.82 (m, 4H), 1.94 (s, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.62-2.73 (m, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.98-4.15 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3)N, Nージメチル{3ー[2ー(1ーベンジルピペリジンー4ーイル)エチル]ー6ー(1ーエチニルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾールー7ーイル}メチルアミン

tertーブチル 4ー{2ー[7ー(N, Nージメチルアミノメチル)ー6ー(1ーエチニルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(125mg)から、実施例79ー(7)に準じて合成し、標記化合物(76mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.94-0.99 (m, 2H), 1.08-1.12 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.88 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(4)N, Nージメチル{3ー[2ー(1ーベンジルピペリジンー4ーイル)エチル]ー6ー(1ーエチニルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾールー7ーイル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(1－エチニルシクロプロピルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(74mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(82mg)を得た。

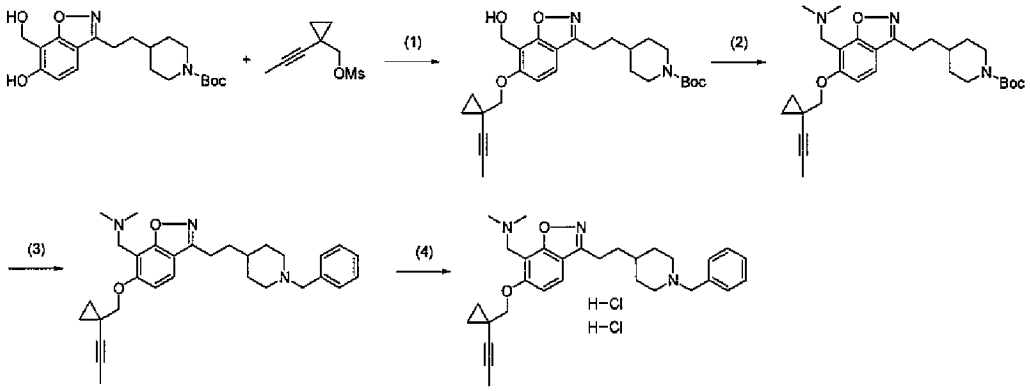
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.00-1.06 (m, 2H), 1.08-1.16 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.85 (dt, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 3.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 5H), 7.91-7.95 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 237 $[M+2H]^{2+}$, 472 $[M+H]^+$.

[0494] 実施例112

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0495] [化136]




(1)tert－ブチル　4－{2－{7－ヒドロキシメチル－6－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(製造例2－(6)で得られた化合物)(160mg)及び1－(1－プロピニル)シクロプロピルメチル　メタンスルホナ

ート(実施例110－(3)で得られた化合物)(117mg)から、実施例111－(1)に準じて合成し、標記化合物(97mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.84-0.89 (m, 2H), 1.03-1.07 (m, 2H), 1.15 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 2.66 (br t, J=12.8 Hz, 2H), 2.96 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.16 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.01-4.17 (m, 2H), 5.06 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)tertーブチル 4－{2－{7－(N, Nージメチルアミノメチル)－6－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tertーブチル 4－{2－{7－ヒドロキシメチル－6－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(95mg)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(95mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.86-0.91 (m, 2H), 0.96-1.01 (m, 2H), 1.15 (ddd, J=4.0 Hz, 12.0 Hz, 24.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.62-2.73 (m, 2H), 2.95 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.03-4.17 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3)N, Nージメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tertーブチル 4－{2－{7－(N, Nージメチルアミノメチル)－6－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(93mg)から、実施例79－(7)に準じて合成し、標記化合物(67mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.86-0.90 (m, 2H), 0.96-1.00 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 3H), 1.70-1.79 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.93 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 6

H), 2.87 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 5H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[1－(1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(65mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(77mg)を得た。

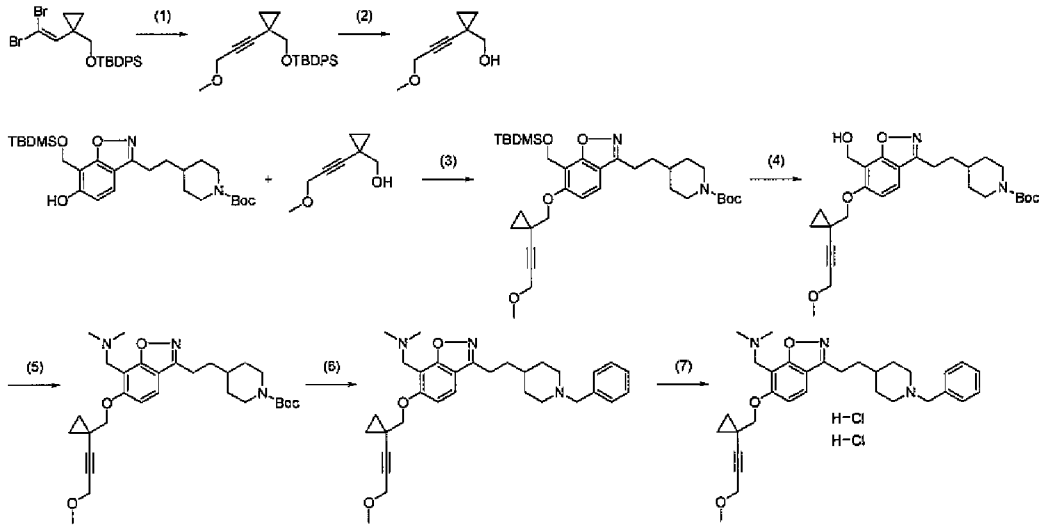
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.91-0.96 (m, 2H), 0.97-1.02 (m, 2H), 1.47-1.69 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.86 (dt, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 3.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 5H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 244 $[M+2H]^{2+}$, 486 $[M+H]^+$.

[0496] 実施例113

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[1－(3－メトキシ－1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0497] [化137]



(1)tert－ブチル[1－(3－メトキシ－1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ジフェニルシラン

tert－ブチル[1－(2, 2－ジブロモビニル)シクロプロピルメトキシ]ジフェニルシラン(実施例109－(3)で得られた化合物)(1. 62g)及びクロロメチル メチル エーテル(0. 75mL)から、実施例109－(4)に準じて合成し、標記化合物(1. 2g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.82-0.87 (m, 4H), 1.05 (s, 9H), 3.34 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 7.34-7.44 (m, 6H), 7.63-7.68 (m, 4H).

(2)[1－(3－メトキシ－1－プロピニル)シクロプロピル]メタノール

tert－ブチル[1－(3－メトキシ－1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ジフェニルシラン(1. 07g)から、実施例79－(5)に準じて合成し、標記化合物(353mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.76-0.80 (m, 2H), 0.96-1.01 (m, 2H), 1.77 (br t, J=5.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.49 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H).

(3)tert－ブチル 4－{2－{7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－[1－(3－メトキシ－1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

標記化合物は、Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1639を参考にして合成した。窒素雰囲気下、tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオ

キシメチル)－6－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチルピペリジン－1－カルボキシラート(実施例79－(1)で得られた化合物)(350mg)及び1,1'－(アゾジカルボニル)ジピペリジン(270mg)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解した。この溶液に[1－(3－メトキシ－1－プロピニル)シクロプロピル]メタノール(120mg)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液を加えた後、トリブチルホスフィン(216mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を、氷冷下で4分間で滴下し、氷冷下で45分間、室温で8.5時間撹拌した。反応混合物をジエチル エーテルで希釈後セライトろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチル エーテルを加えて得た懸濁液をセライトろ過し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(110mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.14 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.96-1.00 (m, 2H), 1.05-1.09 (m, 2H), 1.08-1.22 (m, 2H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.78 (dt, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 2.62-2.73 (m, 2H), 2.95 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 4.02-4.12 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(4)tert－ブチル 4－{2－{7－ヒドロキシメチル－6－[1－(3－メトキシ－1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－{7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－[1－(3－メトキシ－1－プロピニル)シクロプロピルメトキシ]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(108mg)から、実施例79－(5)に準じて合成し、標記化合物(87mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.93-0.97 (m, 2H), 1.09-1.21 (m, 4H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.70-1.81 (m, 4H), 2.62-2.73 (m, 2H), 2.93 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.96 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.04-4.14 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.05 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(5)tert－ブチル 4－{2－{7－(N,N－ジメチルアミノメチル)－6－[1－(3－メト

キシ－１－プロピニル）シクロプロピルメトキシ］ベンゾ［d］イソオキサゾール－３－イル｝エチル｝ピペリジン－１－カルボキシラート

tert－ブチル　４－｛２－｛７－ヒドロキシメチル－６－［１－（３－メトキシ－１－プロピニル）シクロプロピルメトキシ］ベンゾ［d］イソオキサゾール－３－イル｝エチル｝ピペリジン－１－カルボキシラート（85mg）から、実施例79－（6）に準じて合成し、標記化合物（77mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.96-1.00 (m, 2H), 1.06-1.11 (m, 2H), 1.15 (ddd, J=4.0 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.67 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.03-4.15 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H).

（6）N, N－ジメチル｛３－［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］－６－［１－（３－メトキシ－１－プロピニル）シクロプロピルメトキシ］ベンゾ［d］イソオキサゾール－７－イル｝メチルアミン

tert－ブチル　４－｛２－｛７－（N, N－ジメチルアミノメチル）－６－［１－（３－メトキシ－１－プロピニル）シクロプロピルメトキシ］ベンゾ［d］イソオキサゾール－３－イル｝エチル｝ピペリジン－１－カルボキシラート（75mg）から、実施例79－（7）に準じて合成し、標記化合物（57mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.96-1.00 (m, 2H), 1.06-1.10 (m, 2H), 1.24-1.38 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.93 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.88 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

（7）N, N－ジメチル｛３－［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］－６－［１－（３－メトキシ－１－プロピニル）シクロプロピルメトキシ］ベンゾ［d］イソオキサゾール－７－イル｝メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル｛３－［２－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）エチル］－６－［１－（３－メトキシ－１－プロピニル）シクロプロピルメトキシ］ベンゾ［d］イソオキサゾール－７

－イル}メチルアミン（55mg）から、実施例79－（8）に準じて合成し、標記化合物（64mg）を得た。

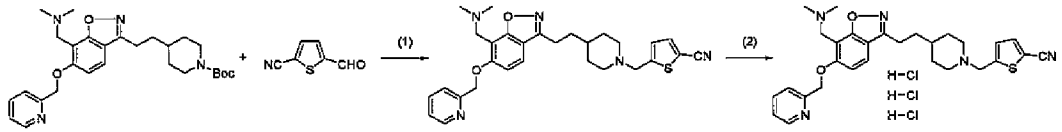
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.02-1.07 (m, 2H), 1.08-1.13 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.85 (dt, J=7.6 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 3.06 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.50 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 5H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 259 $[M+2H]^{2+}$, 516 $[M+H]^+$.

[0498] 実施例114

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　三塩酸塩

[0499] [化138]




(1)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

tert－ブチル　4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート（実施例103－（2）で得られた化合物）（130mg）から、実施例96－（4）に準じてN, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを合成した。次いで、この化合物及び5－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリル（実施例155－（1）で得られた化合物）（70mg）から、実施例86－（1）に準じて合成し、標記化合物（84mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.38 (m, 3H), 1.72-1.81 (m, 4H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.90 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.87 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.46 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J=1.6 Hz, 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, J=1.6 Hz, 4.8 Hz, 1H).

(2)5－{4－{2－[7－(N, Nージメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　三塩酸塩

5－{4－{2－[7－(N, Nージメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(82mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(98mg)を得た。

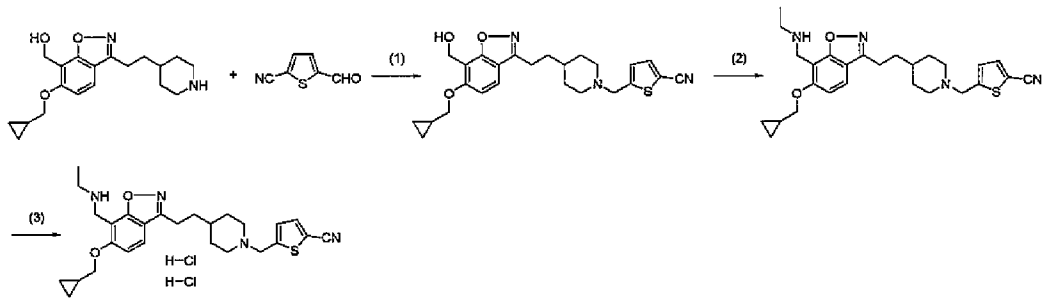
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.53-1.65 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.85 (dt, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 3.02-3.13 (m, 4H), 3.56 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 5.80 (s, 2H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=4.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.69 (ddd, J=1.2 Hz, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, J=1.2 Hz, 4.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 516 $[M+H]^+$.

[0500] 実施例115

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－エチルアミノメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0501] [化139]



(1)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(実施例98－(2)で得られた化合物)(500mg)及び5－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリル(実施例155－(1)で得られた化合物)(300mg)から、実施例86－(1)に準じて合成し、標記化合物(635mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.41 (m, 2H), 0.66-0.71 (m, 2H), 1.26-1.37 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.64 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.90 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.97 (d, J=7.2 Hz, 2H), 5.03 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－エチルアミノメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(100mg)及びエチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(1．5mL)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(72mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.63-0.69 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.24-1.37 (m, 4H), 1.71-1.83 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.71 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.90 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 6.87 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=4.0 Hz, 1H).

(3)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－エチルアミノメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－エチルアミノメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(70mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(72mg)を得た。

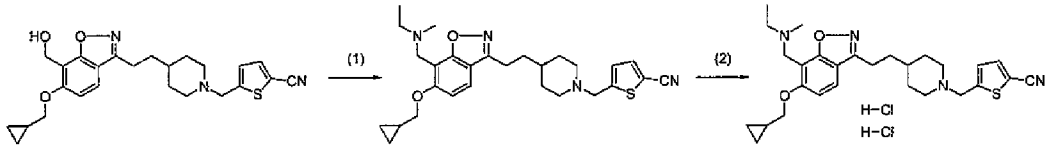
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.43-0.47 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H), 1.36-1.43 (m, 1H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 1H), 1.85 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.07-2.16 (m, 2H), 3.00-3.09 (m, 4H), 3.20 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.56 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 4.10 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 479 $[M+H]^+$.

[0502] 実施例116

5－{4－{2－{6－シクロプロピルメトキシ－7－[(N－メチルエチルアミノ)メチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0503] [化140]




(1)5－{4－{2－{6－シクロプロピルメトキシ－7－[(N－メチルエチルアミノ)メチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(実施例115－(1)で得られた化合物)(100mg)及びエチルメチルアミン(0．5mL)から、実

施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(95mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.24-1.38 (m, 4H), 1.72-1.82 (m, 4H), 2.03 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.60 (br q, J=7.2 Hz, 2H), 2.90 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.94 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=4.0 Hz, 1H).

(2)5－{4－{2－{6－シクロプロピルメトキシ－7－[(N－メチルエチルアミノ)メチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

5－{4－{2－{6－シクロプロピルメトキシ－7－[(N－メチルエチルアミノ)メチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(93mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(106mg)を得た。

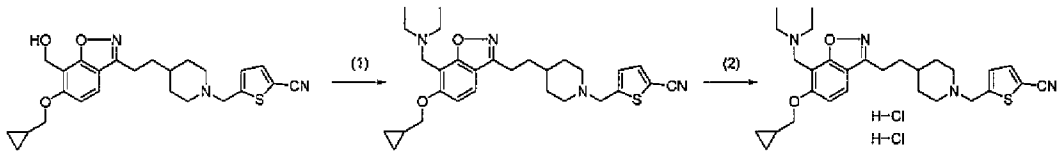
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.43-0.47 (m, 2H), 0.68-0.73 (m, 2H), 1.35-1.44 (m, 1H), 1.50 (dd, J=7.2 Hz, 7.2 Hz, 3H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 1H), 1.85 (dt, J=7.2 Hz, 7.2 Hz, 2H), 2.11 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.01-3.11 (m, 4H), 3.29 (dq, J=7.2 Hz, 12.8 Hz, 1H), 3.45 (dq, J=7.2 Hz, 12.8 Hz, 1H), 3.56 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 4.08 (dd, J=7.2 Hz, 10.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=7.2 Hz, 10.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.73 (d, J=13.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 493 $[M+H]^+$.

[0504] 実施例117

5－{4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ジエチルアミノメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0505] [化141]




(1)5－{4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ジエチルアミノメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(実施例115－(1)で得られた化合物)(100mg)及びジエチルアミン(0．5mL)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(106mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.39 (m, 2H), 0.62-0.70 (m, 2H), 1.11-1.22 (m, 6H), 1.25-1.39 (m, 4H), 1.72-1.83 (m, 4H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.56-2.74 (m, 4H), 2.86-2.97 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.92 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.92-3.99 (m, 2H), 6.87 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=3.6 Hz, 1H).

(2)5－{4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ジエチルアミノメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル二塩酸塩

5－{4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ジエチルアミノメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(104mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(110mg)を得た。

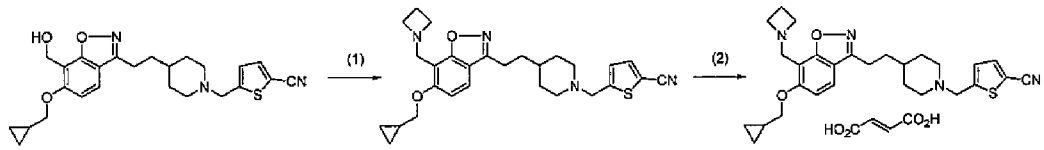
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.43-0.48 (m, 2H), 0.68-0.74 (m, 2H), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.49 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 1H), 1.85 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 3.01-3.11 (m, 4H), 3.24-3.40 (m, 4H), 3.56 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 4.10 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 507 $[M+H]^+$.

[0506] 実施例118

5－{4－{2－[7－(アゼチジン－1－イルメチル)－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　フマル酸塩

[0507] [化142]



(1)5－{4－{2－[7－(アゼチジン－1－イルメチル)－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(実施例115－(1)で得られた化合物)(100mg)及びアゼチジン塩酸塩(1．2g)から、実施例79－(6)に準じて合成し、標記化合物(28mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.62-0.68 (m, 2H), 1.23-1.38 (m, 4H), 1.70-1.83 (m, 4H), 1.98-2.08 (m, 4H), 2.87-2.96 (m, 4H), 3.40 (br t, J=6.8 Hz, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.93 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.87 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=4.0 Hz, 1H).

(2)5－{4－{2－[7－(アゼチジン－1－イルメチル)－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　フマル酸塩

5－{4－{2－[7－(アゼチジン－1－イルメチル)－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(28mg)から、実施例81－(5)に準じて合成し、標記化合物(28mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.42-0.46 (m, 2H), 0.67-0.73 (m, 2H), 1.25-1.44 (m, 4H), 1.75-1.87 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 2H), 2.50 (quintet, J=8.0 Hz, 2H),

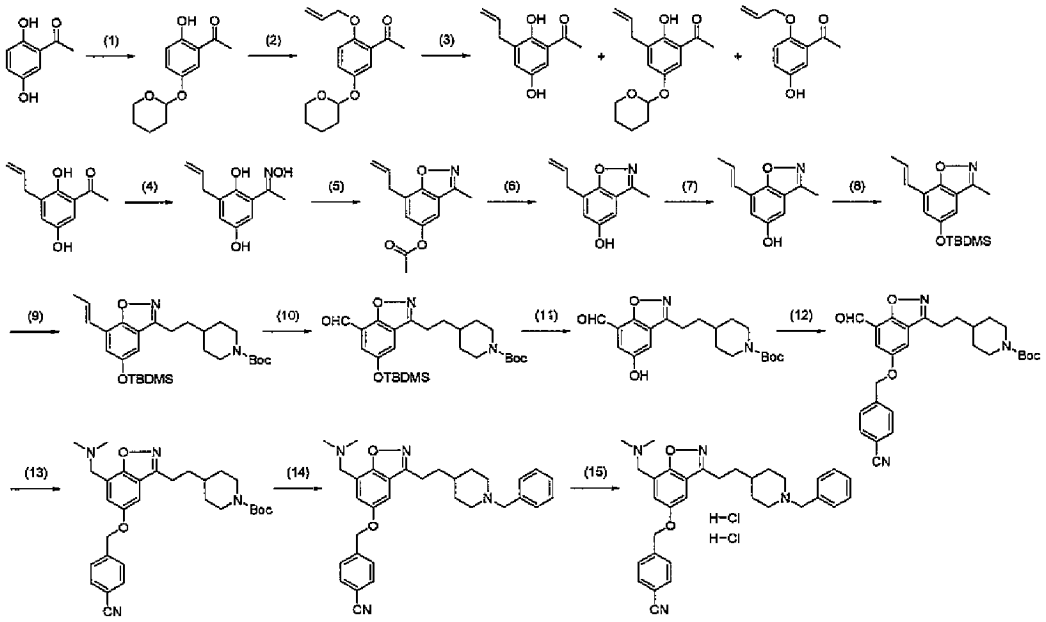
2.98-3.05 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 4.10 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.26 (t, J=8.0 Hz, 4H), 4.67 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 7.09 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 491 $[M+H]^+$.

[0508] 実施例119

4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

[0509] [化143]




(1)1－[2－ヒドロキシ－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)フェニル]エタノン

窒素雰囲気下、2', 5'－ジヒドロキシアセトフェノン(5g)を1, 4－ジオキサン(100mL)に溶解した。この溶液にp－トルエンスルホン酸一水和物(70mg)、3, 4－ジヒドロ－2H－ピラン(6mL)を順次加え、室温で15時間撹拌した。この混合物に、さらにp－トルエンスルホン酸一水和物(70mg)及び3, 4－ジヒドロ－2H－ピラン(1mL)を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物に濃アンモニア水を氷冷下で加えた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し

、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(7．47g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.52-1.76 (m, 3H), 1.82-2.05 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 5.30 (dd, J=3.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=2.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.8 Hz, 1H), 11.88 (s, 1H).

(2)1－[2－アリルオキシ－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)フェニル]エタノン

1－[2－ヒドロキシ－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)フェニル]エタノン(9．3g)及び臭化アリル(3．8mL)から、実施例82－(3)に準じて合成し、標記化合物(9．83g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.54-1.72 (m, 3H), 1.80-2.03 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 4.58 (ddd, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 5.2 Hz, 2H), 5.30 (ddt, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, J=3.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 5.41 (ddt, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.06 (ddt, J=5.2 Hz, 10.4 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=3.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=3.2 Hz, 1H).

(3)1－(3－アリル－2，5－ジヒドロキシフェニル)エタノン、

1－[3－アリル－2－ヒドロキシ－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)フェニル]エタノン及び

1－(2－アリルオキシ－5－ヒドロキシフェニル)エタノン

1－[2－アリルオキシ－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)フェニル]エタノン(9．8g)の1－メチル－2－ピロリジノン(20mL)溶液を、マイクロ波(220W)照射下で180℃で30分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(2回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－アセトン)で精製し、標記化合物1－(3－アリル－2，5－ジヒ

ドロキシフェニル)エタノン(4g)、1－[3－アリル－2－ヒドロキシ－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)フェニル]エタノン(230mg)及び1－(2－アリルオキシ－5－ヒドロキシフェニル)エタノン(680mg)をそれぞれ得た。

1－(3－アリル－2, 5－ジヒドロキシフェニル)エタノン

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.59 (s, 3H), 3.39 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 5.06-5.13 (m, 2H), 5.97 (ddt, J=6.4 Hz, 9.6 Hz, 17.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J=3.2 Hz, 1H), 12.15 (s, 1H).

1－[3－アリル－2－ヒドロキシ－5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)フェニル]エタノン

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.56-1.74 (m, 3H), 1.82-2.03 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.40 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 5.08 (d, J=10.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.30 (dd, J=3.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 5.98 (ddd, J=6.8 Hz, 10.4 Hz, 16.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J=3.2 Hz, 1H), 12.26 (s, 1H).

1－(2－アリルオキシ－5－ヒドロキシフェニル)エタノン

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.64 (s, 3H), 4.58 (ddd, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 5.2 Hz, 2H), 5.03 (br s, 1H), 5.30 (ddt, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.41 (ddt, J=1.6 Hz, 1.6 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.06 (ddd, J=5.2 Hz, 10.4 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=2.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.8 Hz, 1H).

(4)1－(3－アリル－2, 5－ジヒドロキシフェニル)エタノン　オキシム

1－(3－アリル－2, 5－ジヒドロキシフェニル)エタノン(4. 68g)をエタノール(50mL)に溶解した。この溶液に塩化ヒドロキシアンモニウム(4g)及び酢酸ナトリウム(5g)の水(15mL)溶液を加え、1. 5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、セライトろ過し、残渣をエタノールで洗浄した。ろ液の溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去し、標記化合物(5. 08g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.39 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.07 (dd,

J=1.6 Hz, 16.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, J=1.6 Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.99 (ddd, J=6.8 Hz, 10.0 Hz, 16.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.8 Hz, 1H).

(5)7－アリル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イル　アセタート

1－(3－アリル－2，5－ジヒドロキシフェニル)エタノン　オキシム(5．08g)及び酢酸ナトリウム(5g)をN，N－ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解した。この溶液に無水酢酸(6mL)を加え、140℃で1．5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後セライトろ過し、残渣を酢酸エチルで洗浄した。ろ液の溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水(2回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(4．7g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.33 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.67 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.16 (dd, J=1.6 Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, J=1.6 Hz, 17.2 Hz, 1H), 6.02 (ddd, J=6.8 Hz, 10.0 Hz, 17.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.0 Hz, 1H).

(6)7－アリル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－5－オール

7－アリル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イル　アセタート(4．7g)、5M塩酸(8mL)及びメタノール(50mL)の混合物を、7時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(3回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をシリカゲルろ過し、ろ液の溶媒を減圧下で留去した。残渣を減圧下で乾燥し、標記化合物(3．58g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.52 (s, 3H), 3.63 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 5.14 (dd, J=1.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.17 (dd, J=1.6 Hz, 16.8 Hz, 1H), 6.03 (ddd, J=6.4 Hz, 10.4 Hz, 16.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.4 Hz, 1H).

(7)3－メチル－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－5－オール

窒素雰囲気下、7－アリル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－5－オール(1．14g)、tert－ブトキシカリウム(2．1g)、テトラヒドロフラン(15mL)及びN，N－ジメチ

ルホルムアミド(5mL)の混合物を、60℃で1時間撹拌した。反応混合物に氷を加えた後、5M塩酸をpH2になるまで加えた。酢酸エチルで抽出し、水(2回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。得られた固体を、ヘプタン及びジエチル エーテルの3:2混液に懸濁後ろ取し、標記化合物(1．17g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.98 (d, J=6.8 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.87 (br s, 1H), 6.50 (d, J=15.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.82 (dq, J=6.8 Hz, 15.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.0 Hz, 1H).

(8)5－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－3－メチル－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール

3－メチル－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－5－オール(2．25g)及びイミダゾール(2g)をN，N－ジメチルホルムアミド(25mL)に溶解した。この溶液に氷冷下でtert－ブチルクロロジメチルシラン(2．1g)を加え、室温で1時間45分撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(3回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(3．31g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.21 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 1.97 (dd, J=1.6 Hz, 6.8 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 6.50 (dq, J=1.6 Hz, 16.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.81 (dq, J=6.8 Hz, 16.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.4 Hz, 1H).

(9)tert－ブチル 4－{2－[5－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン(2mL)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解した。この溶液に－78℃でn－ブチルリチウム(2．59Mヘキサン溶液)(5mL)を滴下し、－78℃で27分間撹拌してリチウム ジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液を調製した。このリチウム ジイソプロピルアミドの溶液を5－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－3－メチル－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール(3

．31g)及びtert－ブチル　4－ヨードメチルピペリジン－1－カルボキシラート(製造例1－(2)で得られた化合物)(3．9g)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に－70℃で10分間で滴下し、－70℃で1．5時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温した。酢酸エチルで抽出した。有機層を水(2回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(4．73g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.21 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 1.08-1.22 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.71-1.81 (m, 4H), 1.97 (dd, J=1.6 Hz, 6.4 Hz, 3H), 2.67 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.00-4.15 (m, 2H), 6.50 (dq, J=1.6 Hz, 16.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.81 (dq, J=6.8 Hz, 16.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.4 Hz, 1H).

(10)tert－ブチル　4－{2－[5－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

標記化合物は、Org．Lett．，2004，6，3217を参考にして合成した。tert－ブチル　4－{2－[5－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(4．72g)を1，4－ジオキサン(80mL)に溶解した。この溶液に水(20mL)、2，6－ルチジン(2．2mL)、四酸化オスミウム(2．5%tert－ブタノール溶液)(3．3mL)、メタ過よう素酸ナトリウム(5．3g)を室温で順次加え、室温で2時間50分撹拌した。反応混合物に水、1M塩酸を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(2回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(4．38g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.24 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 1.18 (ddd, J=4.4 Hz, 12.4 Hz, 24.8 Hz, 2H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.72-1.83 (m, 4H), 2.68 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.01 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.04-4.17 (m, 2H), 7.24 (d, J=2.0 Hz,

1H), 7.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 10.42 (s, 1H).

(11)tert－ブチル 4－[2－(7－ホルミル－5－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[5－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(3.3g)から、実施例79－(5)に準じて合成し、標記化合物(2.36g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.17 (ddd, J=4.0 Hz, 12.0 Hz, 24.0 Hz, 2H), 1.46-1.54 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.72-1.83 (m, 4H), 2.71 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.04-4.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 10.42 (s, 1H).

(12)tert－ブチル 4－{2－[5－(4－シアノベンジルオキシ)－7－ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－[2－(7－ホルミル－5－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(250mg)から、実施例874－(1)に準じて合成し、標記化合物(318mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.18 (ddd, J=4.4 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.45-1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.71-1.83 (m, 4H), 2.62-2.74 (m, 2H), 3.02 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.05-4.16 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 10.47 (s, 1H).

(13)tert－ブチル 4－{2－[5－(4－シアノベンジルオキシ)－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[5－(4－シアノベンジルオキシ)－7－ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(316mg)及びジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(0.8mL)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(311mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (ddd, J=4.4 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.62-2.75 (m, 2H),

2.96 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.04-4.16 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.28-7.42 (br s, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H).

(14)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

tert－ブチル 4－{2－[5－(4－シアノベンジルオキシ)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(154mg)から、実施例98－(2)に準じて4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イルオキシメチル}ベンゾニトリルを合成した。この化合物及びベンズアルデヒド(80mg)から、実施例89－(1)に準じて合成し、標記化合物(37mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.46 (m, 3H), 1.70-2.12 (m, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.90-3.06 (m, 2H), 2.95 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 6H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H).

(15)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イルオキシメチル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(35mg)から、実施例79－(8)に準じて合成し、標記化合物(45mg)を得た。

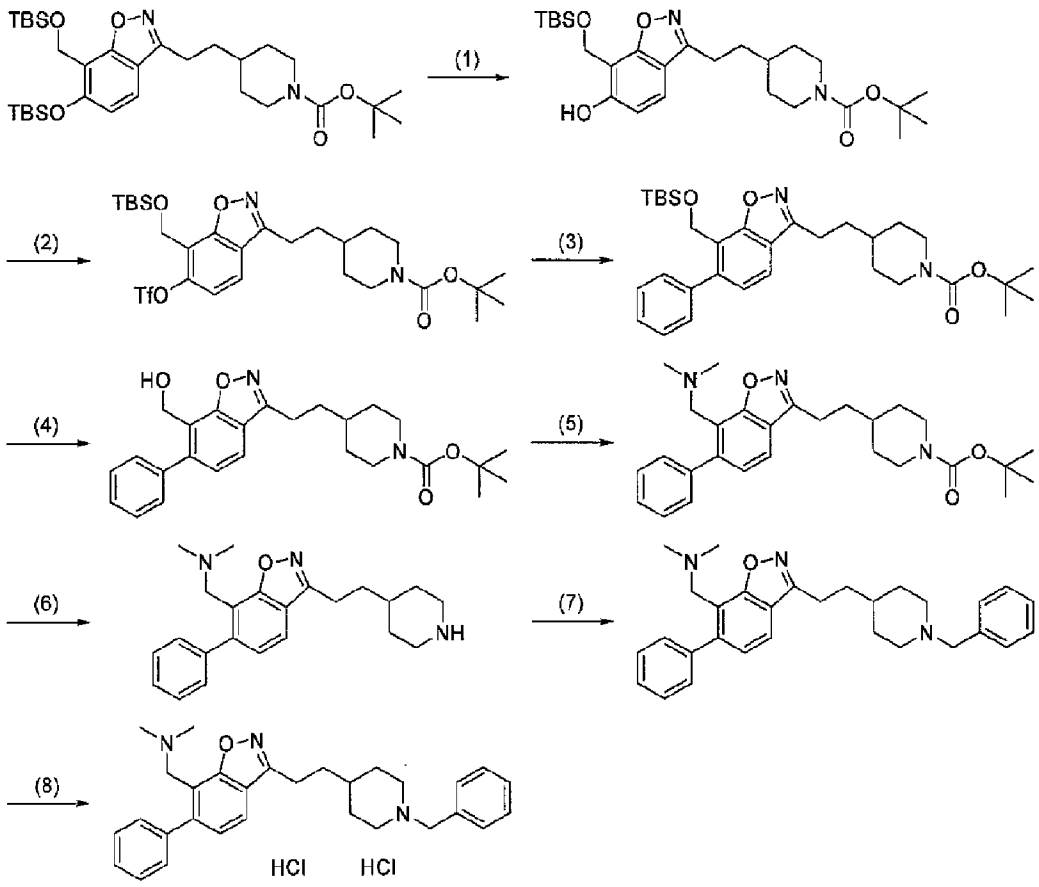
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.52-1.64 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.88 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.05 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.55 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.51-7.62 (m, 7H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 2H).

ESI-MS m/z: 255 $[M+2H]^{2+}$, 509 $[M+H]^+$.

[0510] 実施例120

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0511] [化144]




(1)tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(製造例2－(5)で合成された化合物)(12．4g)をN，N－ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解した。この溶液に水酸化リチウム(0．6g)を加え、室温で2．5時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を順次加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(5．72g)、およびtert－ブチル 4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメ

チルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(2．84g)をそれぞれ得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.20 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.15 (ddd, J=4.4 Hz, 12.4 Hz, 24.4 Hz, 2H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.69-1.81 (m, 4H), 2.67 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 2.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.99-4.20 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H).

(2)tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

窒素雰囲気下、tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(11．5g)、およびピリジン(10mL)をジクロロメタン(100mL)に溶解した。この溶液に、氷冷下で無水トリフルオロメタンスルホン酸(5mL)を滴下後、室温で55分間撹拌した。反応混合物に濃アンモニア水をpHが7になるまで加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(14．55g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.14 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.11-1.25 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.75 (br d, J=14.4 Hz, 2H), 1.81 (dt, J=7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.69 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 3.01 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.02-4.18 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(2．4g)、フェニルトリブチルすず(1．84g)、および

塩化リチウム(245mg)をN－メチル－2－ピロリドン(30mL)に溶解し、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(135mg)を加え、80℃で2．5時間加熱撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(2．3g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.10-1.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.72-1.88 (m, 4H), 2.63-2.77 (m, 2H), 3.04 (t, J=7.6 Hz, 2H), 4.03-4.19 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.53-7.61 (m, 3H).

(4)tert－ブチル 4－[2－(7－ヒドロキシメチル－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(2．3g)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、室温でふっ化テトラブチルアンモニウム(1．0Mテトラヒドロフラン溶液)(5．5mL)を加え、一晩室温で撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．6g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16-1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 4H), 2.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 4.06-4.18 (m, 2H), 4.93 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 5H), 7.61 (d, J=8.2 Hz, 1H).

(5)tert－ブチル 4－{2－[7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－[2－(7－ヒドロキシメチル－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(1．6g)、およびトリエチ

ルアミン(0．41mL)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解した。この溶液に、氷冷下でメタンスルホニル　クロリド(1mL)を加え、1時間撹拌した。この混合物に、ジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(18mL)、よう化ナトリウム(53mg)を加え、さらに室温で3時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．7g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.14-1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.04 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.05-4.18 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 3H).

ESI-MS m/z: 464 $[M+H]^+$, 486 $[M+Na]^+$.

(6)N，N－ジメチル{6－フェニル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル　4－{2－[7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}－ピペリジン－1－カルボキシラート(1．7g)をメタノール(40mL)に溶解した。この溶液に塩化水素(4M酢酸エチル溶液)(9．2mL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液、水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、標記化合物(1．3g)を得た。

ESI-MS m/z: 364 $[M+H]^+$.

(7)N，N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N，N－ジメチル{6－フェニル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(120mg)、ベンズアルデヒド(40μL)をジクロロメタン(5mL)に溶解した。この溶液に、酢酸(38μL)、トリアセトキシ水素化ほう

素ナトリウム(105mg)を順次加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液、水およびジクロロメタンを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(120mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.27-1.48 (m, 3H), 1.76-1.86 (m, 4H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.86-2.94 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.52-7.60 (m, 3H).

ESI-MS m/z: 454 $[M+H]^+$.

(8)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(120mg)をメタノール(3mL)に溶解した。この溶液に塩化水素(4M酢酸エチル溶液)(0．5mL)を加え、室温で撹拌した。溶媒を減圧下で留去後、減圧下乾燥し、標記化合物(130mg)を得た。

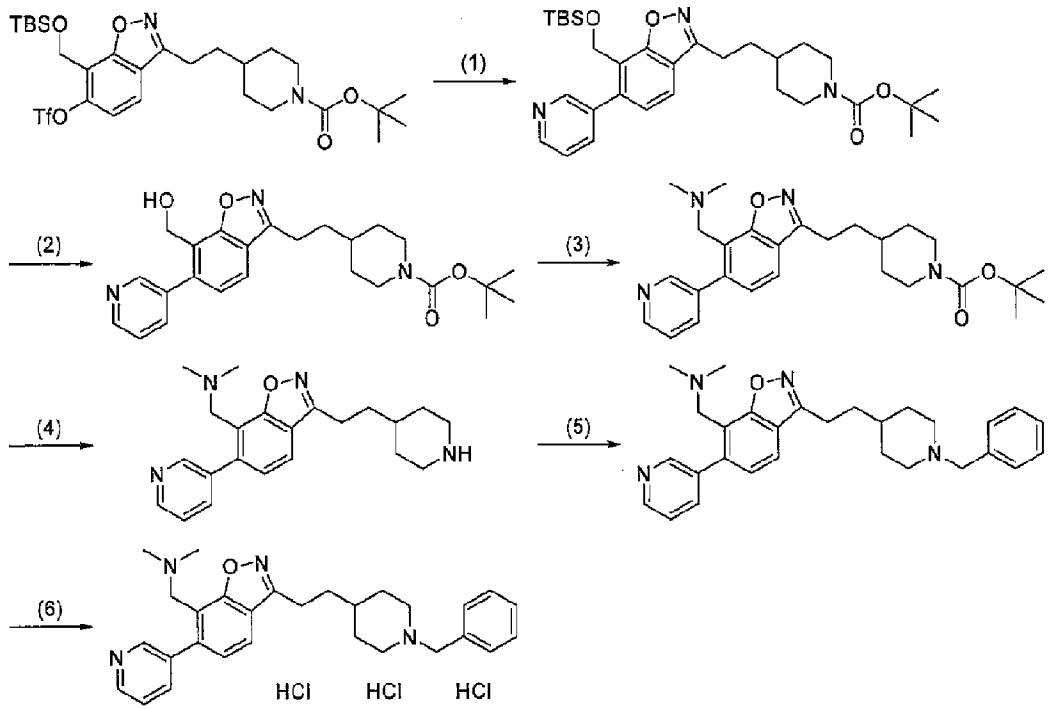
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.58-1.69 (m, 3H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 6H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.09 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.27-3.33 (m, 2H), 4.23-4.25 (m, 2H), 4.54-4.57 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40-7.57 (m, 8H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 10.29 (br s, 1H), 10.85 (br, 1H).

ESI-MS m/z: 454 $[M+H]^+$.

[0512] 実施例121

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

[0513] [化145]




(1)tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例120－(2)で合成された化合物)、および(3－ピリジル)トリブチルすずを用い、実施例120－(3)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.16-1.30 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 4H), 2.64-2.76 (m, 2H), 3.05 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.28 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.39 (ddd, J=0.8, 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J=2.0, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.67 (dd, J=2.0, 4.8 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=0.8, 2.0 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(

ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(4)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16-1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 4H), 2.38 (t, J=6.0 Hz, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.07 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.91 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=0.8, 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J=2.0, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=2.0, 4.8 Hz, 1H), 8.74 (dd, J=0.8, 2.0 Hz, 1H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(5)に準じて合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.14-1.28 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.30-1.45 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.67-2.77 (m, 2H), 3.05 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 4.06-4.18 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=0.8, 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J=1.6, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.65 (dd, J=2.4, 4.8 Hz, 1H), 8.77 (dd, J=0.8, 2.4 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 465 $[M+H]^+$, 487 $[M+Na]^+$.

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(6)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 183 $[M+2H]^{2+}$, 365 $[M+H]^+$.

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イル

)ベンゾ[d]イソオキサゾール－７－イル}メチルアミンを用い、実施例120―(7)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.28-1.44 (m, 3H), 1.74-1.86 (m, 4H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.86-2.94 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.62 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.01-8.03 (m, 1H), 8.64-8.66 (m, 1H), 8.76-8.77 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 455 $[M+H]^+$.

(6)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

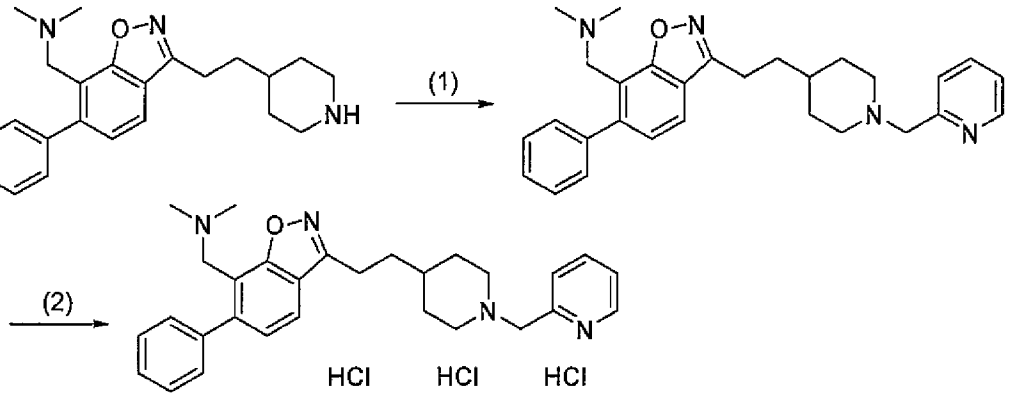
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.61-1.73 (m, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.60-2.61 (m, 6H), 2.82-2.94 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.23-3.35 (m, 2H), 4.25 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.57-4.60 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.52-8.58 (m, 1H), 8.96 (d, J=5.6 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 228 $[M+2H]^{2+}$, 455 $[M+H]^+$.

[0514] 実施例122

N, N－ジメチル{6－フェニル－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

[0515] [化146]




[0516] (1)N, N－ジメチル{6－フェニル－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－フェニル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例120－(6)で合成された化合物)、および2－ピリジンカルバルデヒドを用い、実施例120－(7)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.35-1.48 (m, 3H), 1.74-1.88 (m, 4H), 2.02-2.14 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.00-3.04 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.12-7.20 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.63-7.67 (m, 1H), 8.55-8.57 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 455 $[M+H]^+$, 477 $[M+Na]^+$.

(2)N, N－ジメチル{6－フェニル－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

N, N－ジメチル{6－フェニル－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

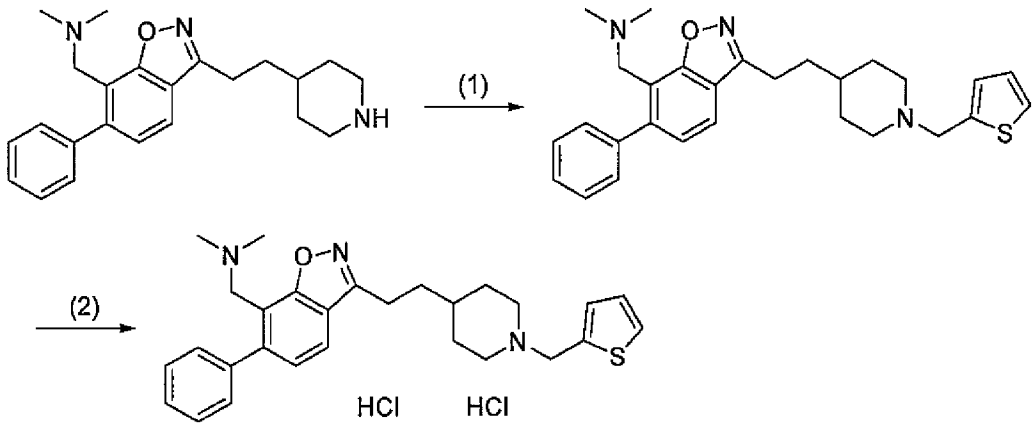
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.60-1.75 (m, 3H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.51-2.53 (m, 6H), 3.00-3.13 (m, 4H), 3.37-3.45 (m, 2H), 4.46 (s,

2H), 4.56 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 6H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J=1.6, 7.6, 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.69 (ddd, J=0.8, 1.6, 4.8 Hz, 1H), 10.58 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H).

[0517] 実施例123

N, N－ジメチル{6－フェニル－3－{2－[1－(チオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0518] [化147]




[0519] (1)N, N－ジメチル{6－フェニル－3－{2－[1－(チオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－フェニル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例120－(6)で合成された化合物)、および2－チオフェンカルバルデヒドを用い、実施例120－(7)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.28-1.42 (m, 3H), 1.76-1.86 (m, 4H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.00-3.04 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.51-7.57 (m, 3H).

ESI-MS m/z: 460 $[M+H]^+$, 482 $[M+Na]^+$.

(2)N, N－ジメチル{6－フェニル－3－{2－[1－(チオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－フェニル－3－{2－[1－(チオフェン－2－イル)メチルピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

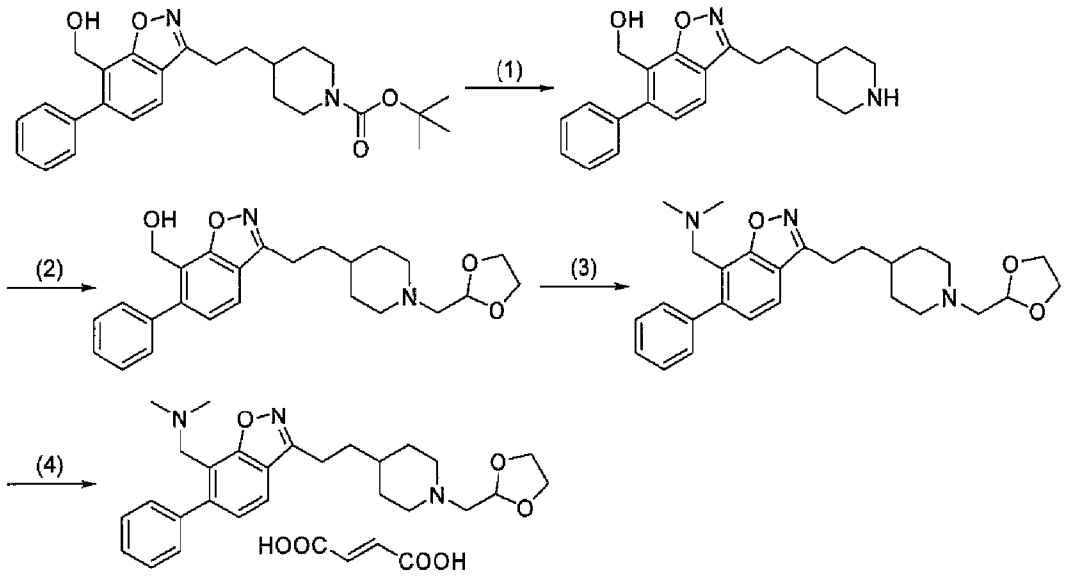
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 1.56-1.64 (m, 3H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.53-2.56 (m, 6H), 2.80-2.97 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H), 4.49 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.55-4.58 (m, 2H), 7.14 (dd, J=3.6, 4.8 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.48-7.60 (m, 5H), 7.70 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 10.30 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 460 $[M+H]^+$.

[0520] 実施例124

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0521] [化148]



(1)｛6－フェニル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル｝メタノール

tert－ブチル 4－[2－(7－ヒドロキシメチル－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例120－(4)で合成された化合物)を用い、実施例120－(6)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.20-1.32 (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 4H), 2.34-2.46 (m, 2H), 2.88-2.94 (m, 2H), 3.03 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.62 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.36 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32-7.59 (m, 5H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(2)｛3－｛2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル｝－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル｝メタノール

｛6－フェニル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル｝メタノール(216mg)、および2－ブロモメチル－1, 3－ジオキソラン(0.2mL)をN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解した。この溶液に炭酸カリウム(266mg)を加え、窒素雰囲気下、90℃で一晩加熱撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(228mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.33-1.46 (m, 3H), 1.73-1.85 (m, 4H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.57 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.00-3.08 (m, 4H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 5.02 (t, J=4.8 Hz, 1H), 7.30 (d, =8.0 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 5H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(3)N, N－ジメチル｛3－｛2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル｝－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル｝メチルアミン

3－｛2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル｝－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル｝メタノールを用い、実施例120

－(5)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.34-1.45 (m, 3H), 1.72-1.84 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.57 (d, d=4.4 Hz, 2H), 2.98-3.04 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.82-3.88 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 5.01 (t, J=4.4 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.50-7.58 (m, 3H).

ESI-MS m/z: 450 $[M+H]^+$, 472 $[M+Na]^+$.

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル)エチル]－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(250mg)をメタノール(2mL)に溶解した。この溶液にフマル酸(65mg)のメタノール(1mL)溶液を加え、室温で撹拌した。溶媒を減圧下で留去後、減圧下乾燥し、標記化合物(230mg)を得た。

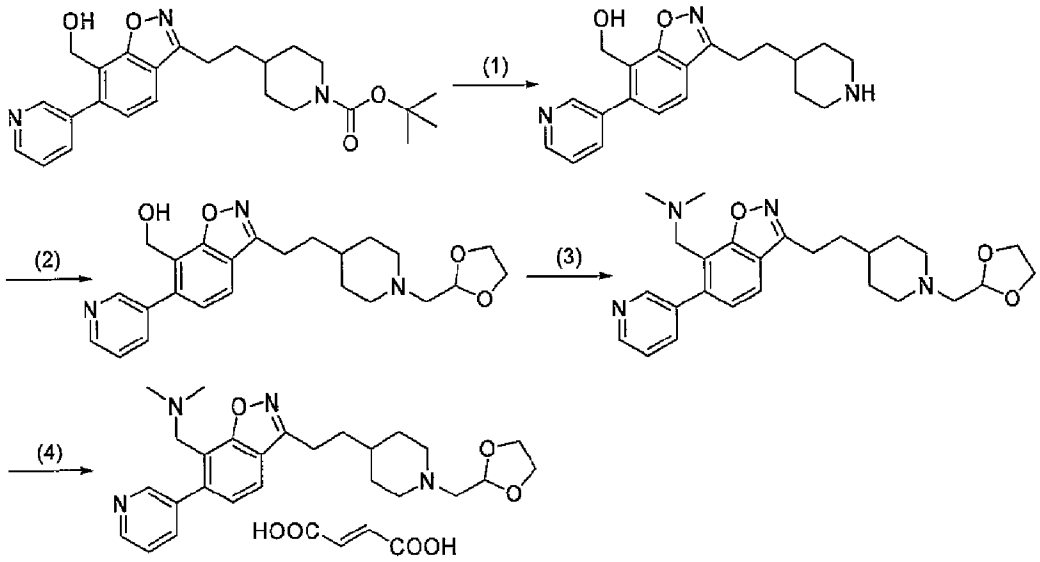
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.19-1.36 (m, 3H), 1.69-1.75 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 6H), 2.94-3.05 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 2H), 4.91 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.31 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 225 $[M+2H]^{2+}$, 450 $[M+H]^+$.

[0522] 実施例125

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0523] [化149]




(1){3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール

tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例121－(2)で合成された化合物)を用い、実施例120－(6)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.00-1.12 (m, 2H), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 4H), 2.39 (dt, J=2.0, 12 Hz, 2H), 2.86-2.95 (m, 2H), 3.04 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.62 (d, J=4.8 Hz, 2H), 5.45 (t, J=4.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=5.2, 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.66 (dd, J=2.0, 5.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.0 Hz, 1H).

(2){3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール

{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノールを用い、実施例124－(2)に準じて合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.32-1.46 (m, 3H), 1.72-1.86 (m, 4H), 2.04-2.10 (m, 2H), 2.57 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.98-3.08 (m, 4H), 3.84-3.88 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 5.01 (t, J=4.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J

=0.8, 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.90 (ddd, J=1.6, 2.4, 8.0 Hz, 1H), 8.68 (dd, J=1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.74 (dd, J=0.8, 2.4 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 424 $[M+H]^+$.

(3)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノールを用い、実施例124－(3)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.36-1.46 (m, 3H), 1.74-1.86 (m, 4H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.58 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.00-3.08 (m, 4H), 3.58(s, 2H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.95-4.00 (m, 2H), 5.01 (t, J=4.4 Hz, 1H), 8.38 (ddd, J=0.8, 4.8, 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.65 (dd, J=1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.77 (ddd, J=0.8, 1.2, 2.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 451 $[M+H]^+$, 473 $[M+Na]^+$.

(4)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　フマル酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(ピリジン－3－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例124－(4)に準じて標記化合物を合成した。

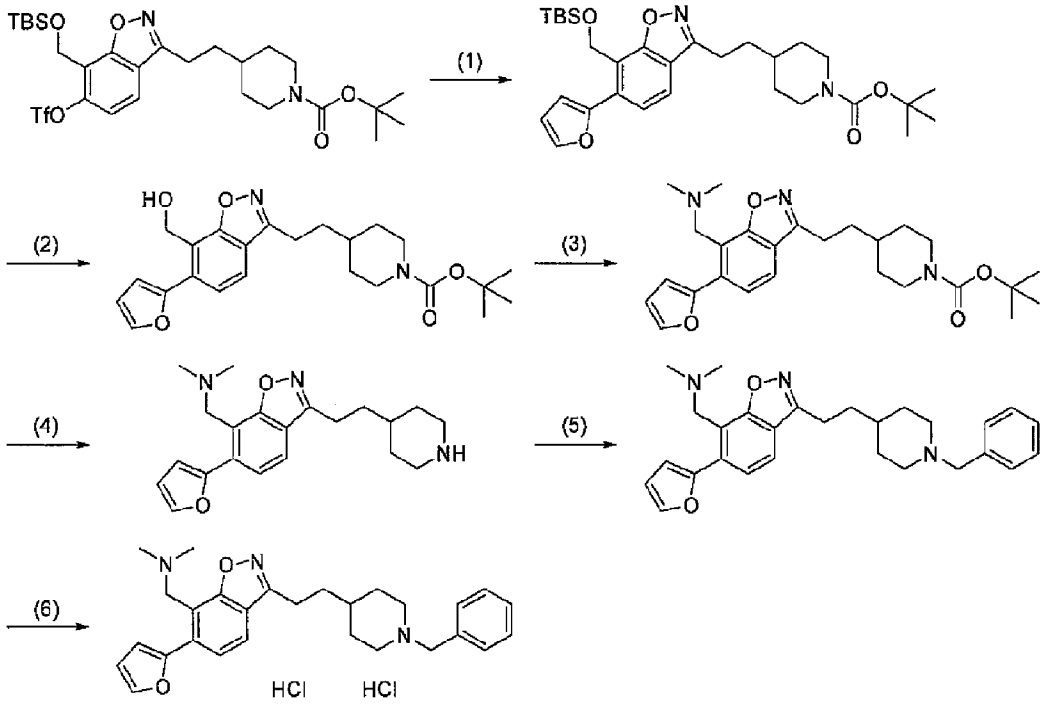
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.20-1.39 (m, 3H), 1.68-1.78 (m, 4H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 6H), 2.95-3.07 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 2H), 4.91-4.93 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=4.4, 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 226 $[M+2H]^{2+}$, 451 $[M+H]^+$.

[0524] 実施例126

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(フラン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0525] [化150]




(1)tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(フラン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例120－(2)で合成された化合物)、および2－(トリブチルスタニル)フランを用い、実施例120－(3)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.12 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.12-1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 4H), 2.60-2.74 (m, 2H), 3.02 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.04-4.18 (m, 2H), 5.09 (s, 2H) 6.57 (dd, J=2.0, 3.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[6－(フラン－2－イル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(フラン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(4)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.14-1.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 4H), 2.37 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.03 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.06-4.18 (m, 2H), 5.15 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.59 (dd, J=2.0, 3.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=0.8, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H).

(3)tert－ブチル　4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(フラン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[6－(フラン－2－イル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(5)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16-1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.47-1.62 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.64-2.76 (m, 2H), 3.02 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.04$^+$4.20 (m, 2H), 6.57 (dd, J=2.0, 3.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=0.8, 3.2 Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{6－(フラン－2－イル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル　4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(フラン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(6)に準じて合成した。得られた粗生成物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(フラン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－(フラン－2－イル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120―(7)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.32-1.42 (m, 3H), 1.72-1.84 (m, 4H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.86-2.94 (m, 2H), 2.97-3.02 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 6.56 (dd, J=2.0, 3.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=0.8, 3.2 Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 444 $[M+H]^+$, 466 $[M+Na]^+$.

(6)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(フラン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(フラン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

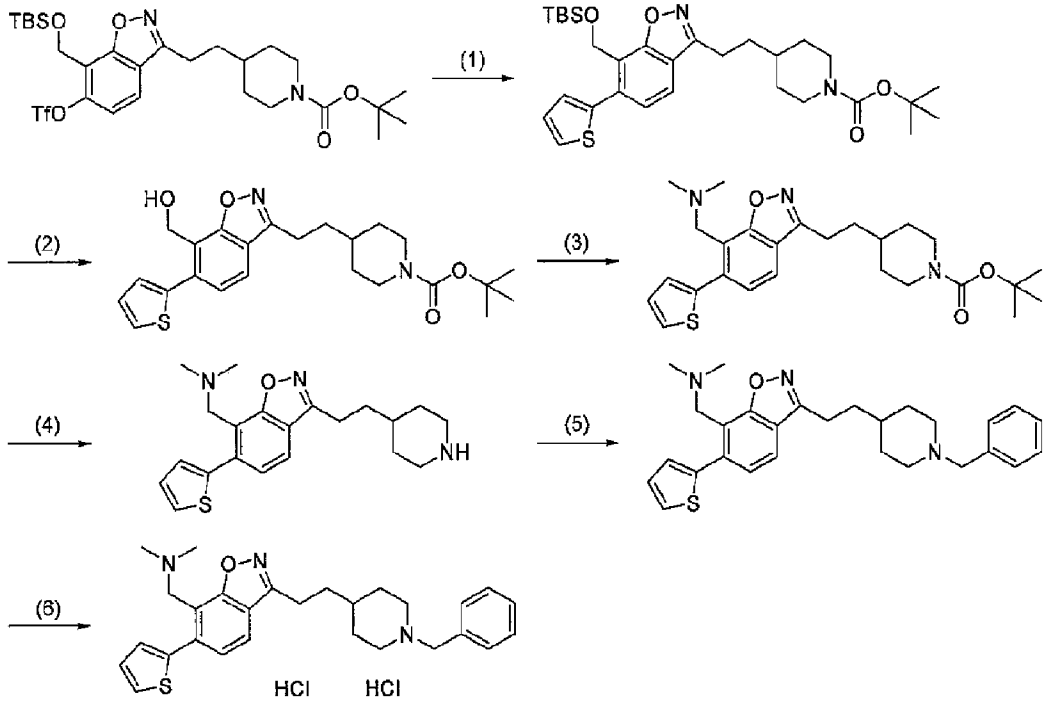
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.58-1.70 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 6H), 2.81-2.93 (m, 2H), 3.02-3.13 (m, 2H), 3.26-3.35 (m, 2H), 4.23-4.26 (m, 2H), 4.82-4.86 (m, 2H), 6.75-6.48 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 9.76 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 444 $[M+H]^+$.

[0526] 実施例127

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(チオフェン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0527] [化151]




(1)tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(チオフェン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例120－(2)で合成された化合物)、および2－(トリブチルスタニル)チオフェンを用い、実施例120－(3)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.14 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.14-1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.60 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 4H), 2.64-2.72 (m, 2H), 3.03 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.03-4.19 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.15 (dd, J=3.6, 5.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(チオフェン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(チオフェン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(4)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.14-1.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 4H), 2.20 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.63-2.73 (m, 2H), 3.04 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.02-4.18 (m, 2H), 5.06 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.16 (dd, J=3.6, 5.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(3)tert－ブチル　4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(チオフェン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(チオフェン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(5)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16-1.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.47-1.62 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.66-2.74 (m, 2H), 3.02 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.05-4.19 (m, 2H), 7.15 (dd, J=3.6, 5.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(チオフェン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル　4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(チオフェン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(6)に準じて標記化合物を合成した。得られた粗生成物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(チオフェン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(チオフェン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120―(7)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.30-1.42 (m, 3H), 1.72-1.86 (m, 4H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.86-2.92 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 7.15 (dd, J=4.4, 5.1 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 7.43 (dd, J=1.2, 5.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=1.2, 4.0 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 460 $[M+H]^+$, 482 $[M+Na]^+$.

(6)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(チオフェン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

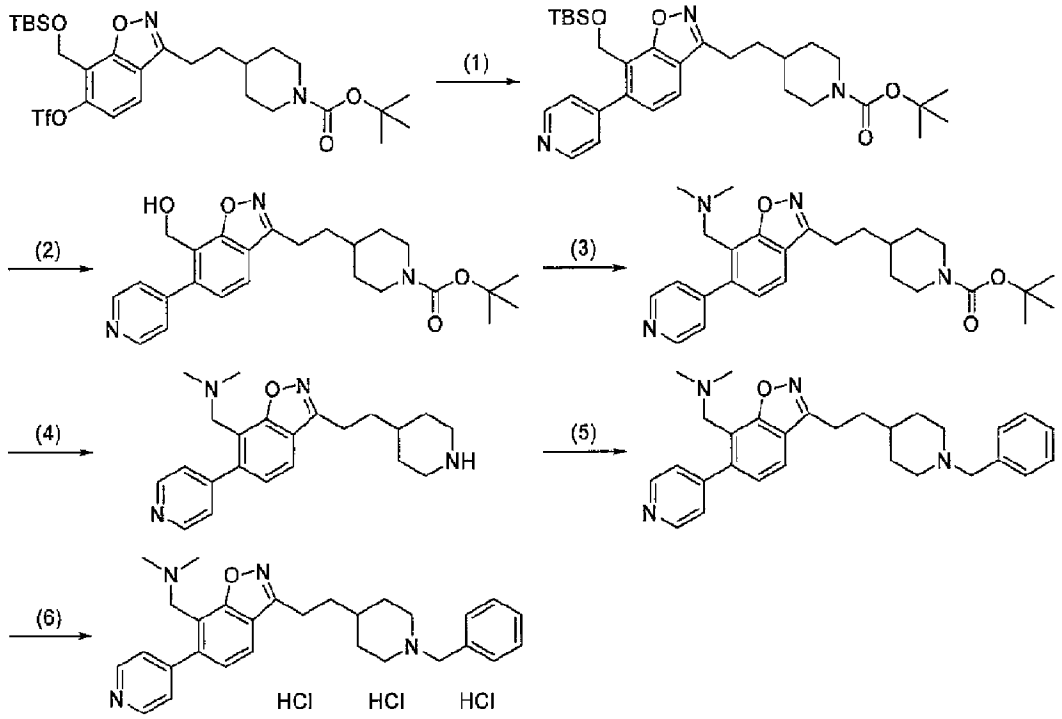
N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(チオフェン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.57-1.69 (m, 3H), 1.70-1.83 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.48-2.51 (m, 6H), 2.81-2.92 (m, 2H), 3.06-3.12 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 2H), 4.23-4.26 (m, 2H), 4.70-4.43 (m, 2H), 7.27 (dd, J=3.6, 5.2 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.83 (dd, J=1.2, 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 10.35 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H). ESI-MS m/z: 460 $[M+H]^+$.

[0528] 実施例128

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

[0529] [化152]




(1)tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(ピリジン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例120-(2)で合成された化合物)、および(4－ピリジル)トリブチルすずを用い、実施例120－(3)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.11 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.14-1.28 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 4H), 2.66-2.78 (m, 2H), 3.05 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.05-4.20 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 2H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(ピリジン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(

ピリジン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(4)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.15-1.30 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 4H), 2.30 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.64-2.76 (m, 2H), 3.07 (t, J=7.6 Hz, 2H), 4.06-4.18 (m, 2H), 4.91 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=2.0, 4.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.73 (dd, J=2.0, 4.4 Hz, 2H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(ピリジン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(5)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.15-1.27 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.66-2.78 (m, 2H), 3.05 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.08-4.20 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 2H).

ESI-MS m/z: 465 $[M+H]^+$, 487 $[M+Na]^+$.

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(6)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16-1.30 (m, 2H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.61 (dt, J=2.4, 12.0 Hz, 2H), 3.04 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.06-3.13 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=1.4, 4.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=1.4, 4.4 Hz, 2H).

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120―(7)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.30-1.44 (m, 3H), 1.74-1.84 (m, 4H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.84-2.94 (m, 2H), 3.20 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 7.22-7.33 (m, 6H), 7.55 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=2.0, 4.4 Hz, 2H).

ESI-MS m/z: 455 $[M+H]^+$, 477 $[M+Na]^+$.

(6)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

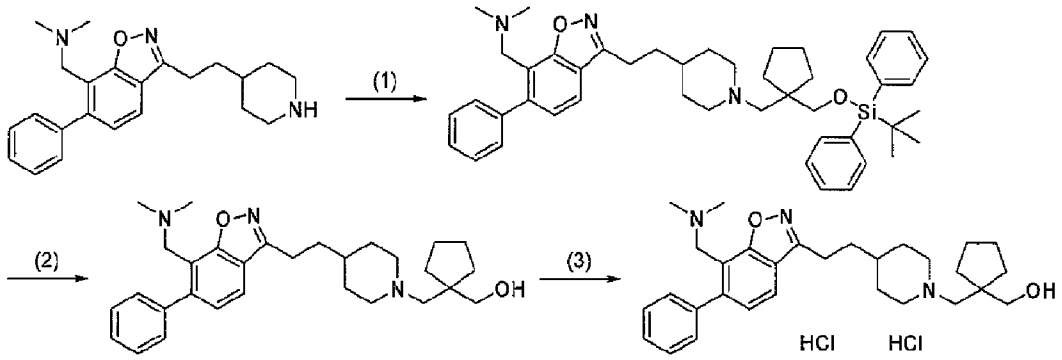
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.58-1.68 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.59-2.62 (m, 6H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 4.23-4.27 (m, 2H), 4.55-4.61 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.97-8.04 (m, 2H), 8.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J=6.0 Hz, 2H), 10.40 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 455 $[M+H]^+$.

[0530] 実施例129

{1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンチル}メタノール　二塩酸塩

[0531] [化153]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－{1－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロペンチルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－フェニル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例120－(6)で合成された化合物)、および1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロペンタンカルバルデヒド(実施例51－(3)で合成された化合物)を用い、実施例120－(7)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.05 (s, 9H), 1.20-1.38 (m, 6H), 1.40-1.60 (m, 5H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.35 (s, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.01 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.33-7.46 (m, 9H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68-7.72 (m, 4H).

ESI-MS m/z: 715 $[M+H]^+$.

(2){1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンチル}メタノール

N, N－ジメチル{3－{2－{1－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロペンチルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(4)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.38 (m, 6H), 1.58-1.68 (m, 5H), 1.74-1.

86 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.51 (s, 2H), 2.98-3.06 (m, 4H), 3.51 ( s, 2H), 3.65 (s, 2H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 476 $[M+H]^+$.

(3)<u>{1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンチル}メタノール　二塩酸塩</u>

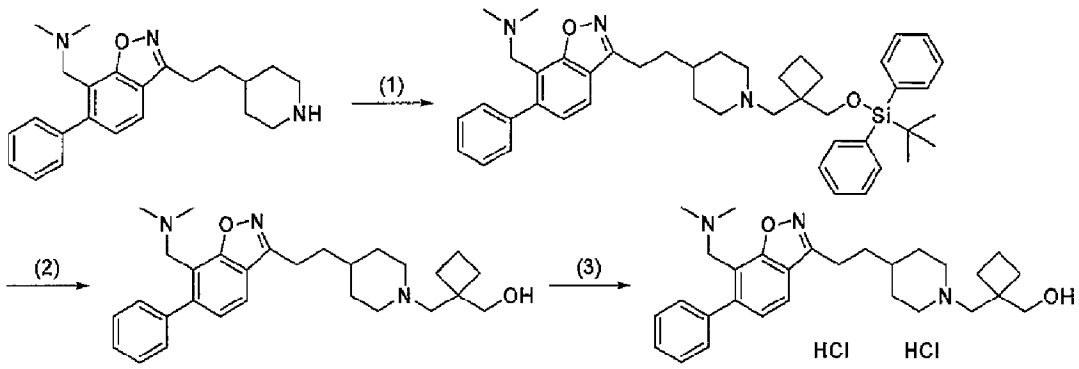
{1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンチル}メタノールを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 238 $[M+2H]^{2+}$, 476 $[M+H]^+$.

[0532] 実施例130

<u>{1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロブチル}メタノール　二塩酸塩</u>

[0533] [化154]




(1)<u>N, N－ジメチル{3－{2－{1－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロブチルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン</u>

N, N－ジメチル{6－フェニル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例120－(6)で合成された化合物)、および1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロブタンカルバルデヒ

ド((1－ヒドロキシメチルシクロブチル)メタノール[CAS Registry No.; 4415－73－0]より実施例45－(1)、(2)に準じて合成)を用い、実施例120－(7)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.04 (s, 9H), 1.22-1.38 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 9H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.43 (s, 2H), 2.70-2.76 (m, 2H), 3.02 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36-7.48 (m, 9H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 4H).

ESI-MS m/z: 701 $[M+H]^+$.

(2){1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロブチル}メタノール

N, N－ジメチル{3－{2－{1－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロブチルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(4)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.20-1.32 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 9H), 1.93-2.02 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.51 (s, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 3.00 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 3H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 462 $[M+H]^+$.

(3){1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロブチル}メタノール 二塩酸塩

{1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロブチル}メタノールを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

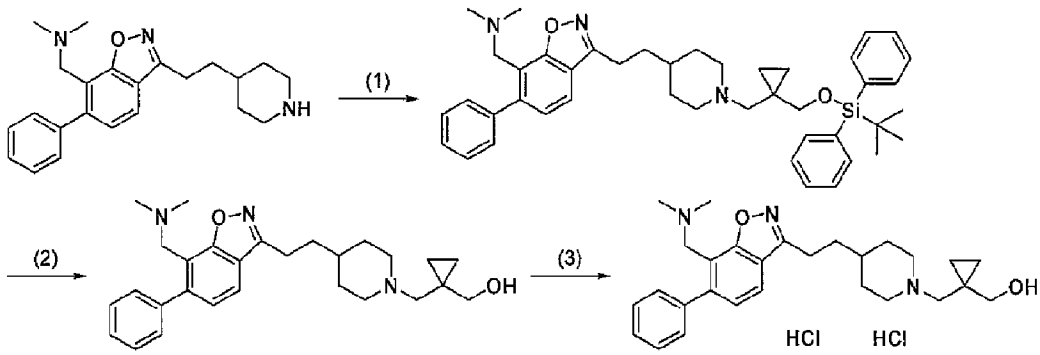
ESI-MS m/z: 231 $[M+2H]^{2+}$, 462 $[M+H]^+$.

[0534] 実施例131

{1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオ

キサゾール－３－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノール　二塩酸塩

[0535] [化155]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－{1－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－フェニル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例120－(6)で合成された化合物)、および1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド(実施例45－(2)で合成された化合物)を用い、実施例120－(7)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.23-0.27 (m, 2H), 0.42-0.46 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.25-1.37 (m, 3H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.33 (s, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.02 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 9H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.71-7.74 (m, 4H).

(2){1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノール

N, N－ジメチル{3－{2－{1－[1－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)シクロプロピルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(4)に準じて標記化合

物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.38 (m, 2H), 0.48-0.52 (m, 2H), 1.24-1.44 (m, 4H), 1.78-1.86 (m, 4H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.46 (s, 2H), 3.02 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 448 $[M+H]^+$.

(3)<u>{1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノール　二塩酸塩</u>

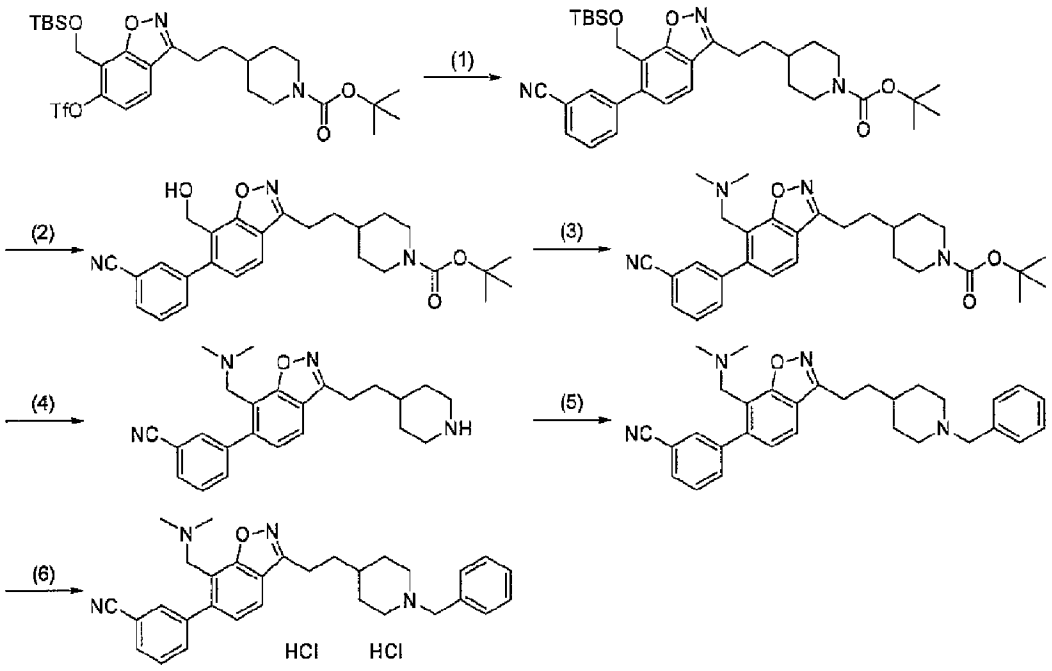
{1－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロピル}メタノールを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 224 $[M+2H]^{2+}$, 448 $[M+H]^+$.

[0536] 実施例132

<u>3－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル　二塩酸塩</u>

[0537] [化156]




(1)tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(3－シアノフェニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例120－(2)で合成された化合物)、および3－トリブチルすず－ベンゾニトリル[CAS Registry No.; 79062－29－6]を用い、実施例120－(3)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.12 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.16-1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 4H), 2.64-2.78 (m, 2H), 3.05 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56-7.85 (m, 4H), 7.92 (s, 1H). ESI-MS m/z: 598 $[M+Na]^+$.

(2)tert－ブチル　4－{2－[6－(3－シアノフェニル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(3－シアノフェニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－

カルボキシラートを用い、実施例120－(4)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.16-1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.45-1.89 (m, 4H), 2.64-2.76 (m, 2H), 3.07 (t, J=7.6 Hz, 2H), 4.06-4.22 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J=0.8, 7.6, 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[6－(3－シアノフェニル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－(3－シアノフェニル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(5)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.15-1.28 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.52-1.66 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 2.66-2.78 (m, 2H), 3.05 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.04-4.20 (m, 2H), 7.25 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 8.04-8.06 (m, 1H).

(4)3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル

tert－ブチル 4－{2－[6－(3－シアノフェニル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(6)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 389 $[M+H]^+$.

(5)3－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル

3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリルを用い、実施例120―(7)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.30-1.44 (m, 3H), 1.76-1.86 (m, 4H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.87-2.93 (m, 2H), 3.02 (dd, J=7.2, 8.4 Hz, 2H), 3.50 (s,

2H), 3.54 (s, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 4H), 7.55 (dd, J=7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=1.2, 7.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=1.2, 1.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 479 $[M+H]^+$, 501 $[M+Na]^+$.

(6)3－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

3－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリルを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

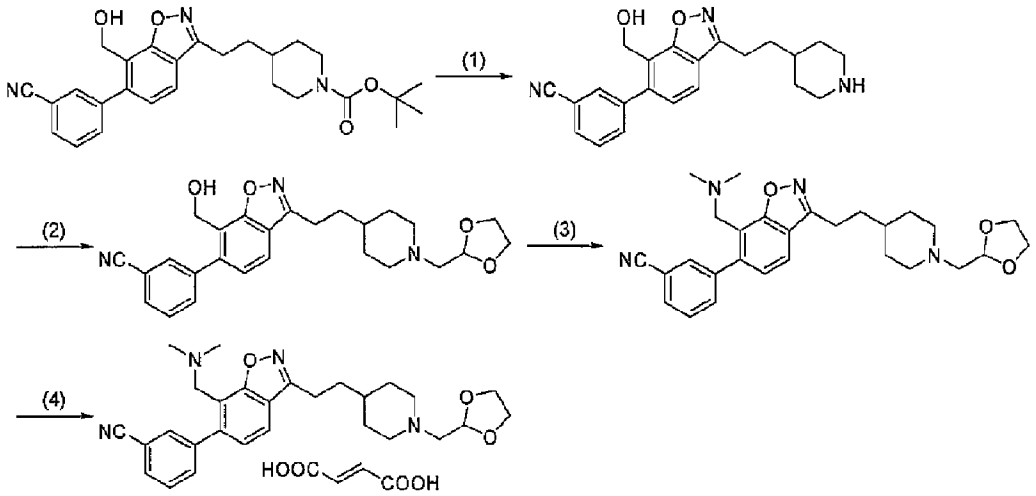
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.54-1.66 (m, 3H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 2H), 2.55-2.58 (m, 6H), 2.84-2.92 (m, 2H), 3.10 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 4.23-4.27 (m, 2H), 4.54-4.57 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.75 (dd, J=2.4, 7.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=1.6, 6.6 Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 10.03 (br s, 1H), 10.64 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 479 $[M+H]^+$.

[0538] 実施例133

3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル フマル酸塩

[0539] [化157]




(1)3－{7－ヒドロキシメチル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル

tert－ブチル 4－{2－[6－(3－シアノフェニル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例132－(2)で合成された化合物)を用い、実施例120－(6)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.18-1.28 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 4H), 2.56-2.65 (m, 2H), 3.02-3.14 (m, 4H), 4.86 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J=0.8, 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J=1.2, 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J=0.8, 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J=0.8, 0.8, 1.6 Hz, 1H).

(2)3－{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル

3－{7－ヒドロキシメチル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリルを用い、実施例124－(2)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.37-1.47 (m, 3H), 1.75-1.87 (m, 4H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.58 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.00-3.08 (m, 4H), 3.83-3.89 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.01 (t, J=4.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=

7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H).

(3)3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル

3－{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリルを用い、実施例124－(3)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.36-1.46 (m, 3H), 1.74-1.86 (m, 4H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.58 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.00-3.06 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.83-3.89 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 5.02 (t, J=4.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=1.6, 8.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.6, 1.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 475 $[M+H]^+$, 497 $[M+Na]^+$.

(4)3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル　フマル酸塩

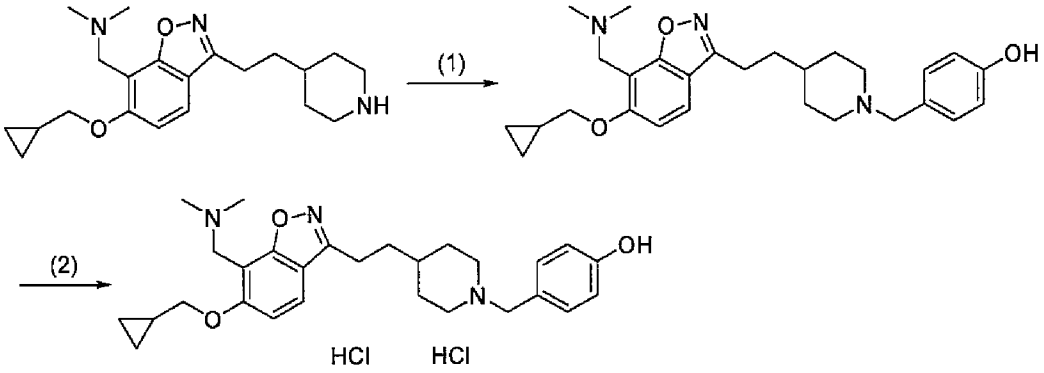
3－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリルを用い、実施例124－(4)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 238 $[M+2H]^{2+}$, 475 $[M+H]^+$.

[0540] 実施例134

4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}フェノール　二塩酸塩

[0541] [化158]




(1)4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}フェノール

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)(120mg)、4－ヒドロキシベンズアルデヒド(82mg)をジクロロメタン(5mL)に溶解した。この溶液に、酢酸(39μL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(107mg)を順次加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に5M水酸化ナトリウム水溶液、水およびジクロロメタンを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル～クロロホルム－メタノール－アンモニア水)で精製し、標記化合物(117mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.38 (m, 2H), 0.61-0.65 (m, 2H), 1.22-1.40 (m, 4H), 1.72-1.77 (m, 4H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.89-2.96 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.91 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 486 $[M+Na]^+$.

(2)4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}フェノール　二塩酸塩

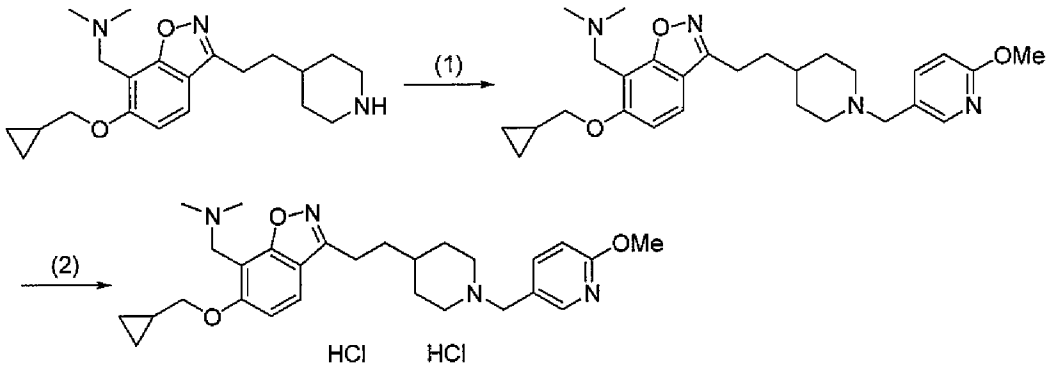
4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}フェノールを用い、実施

例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

[0542] 実施例135

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－メトキシピリジン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0543] [化159]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－メトキシピリジン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、および6－メトキシピリジン－3－カルバルデヒドを用い、実施例134－(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.22-1.38 (m, 4H), 1.68-1.80 (m, 4H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.82-2.88 (m, 2H), 2.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 479 $[M+H]^+$.

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－メトキシピリジン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イ

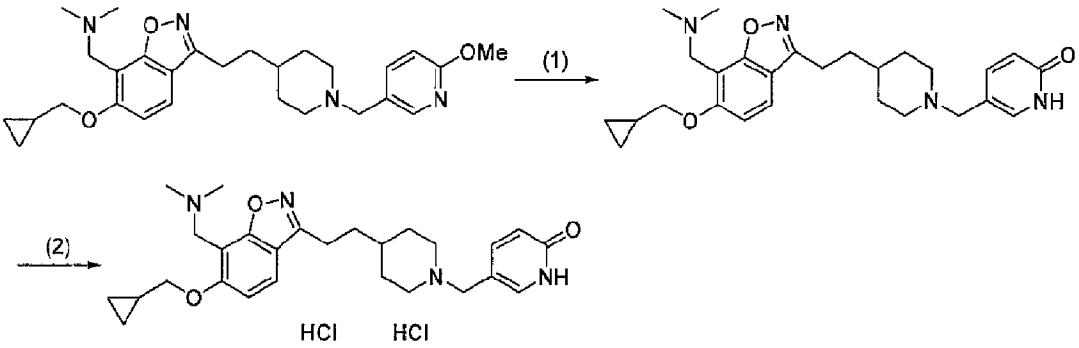
ル}メチルアミン　三塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－メトキシピリジン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

[0544] 実施例136

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2(1H)－ピリドン　二塩酸塩

[0545] [化160]




(1)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2(1H)－ピリドン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－メトキシピリジン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例135－(1)で合成された化合物)(100mg)をエタノール(5mL)に溶解した。この溶液に塩化水素(4M酢酸エチル溶液)(2mL)を加え、5時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液、水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、標記化合物(104mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.22-1.40 (m, 4H), 1.62-1.82 (m, 4H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.80-2.88 (m, 2H),

2.90-2.98 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 465 $[M+H]^+$, 487 $[M+Na]^+$.

(2)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2(1H)－ピリドン 二塩酸塩

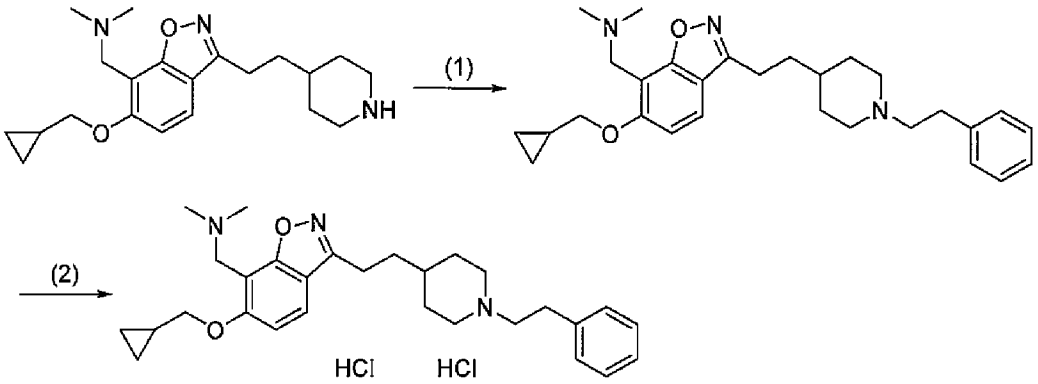
5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2(1H)－ピリドンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 233 $[M+2H]^{2+}$, 465 $[M+H]^+$.

[0546] 実施例137

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－フェネチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0547] [化161]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－フェネチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、およびフェニルアセトアルデヒドを用い、実施例134－(1)に準じて標記化合物

を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.28-1.42 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 4H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.78-2.84 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.95 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.26-7.72 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 462 $[M+H]^+$.

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－フェネチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

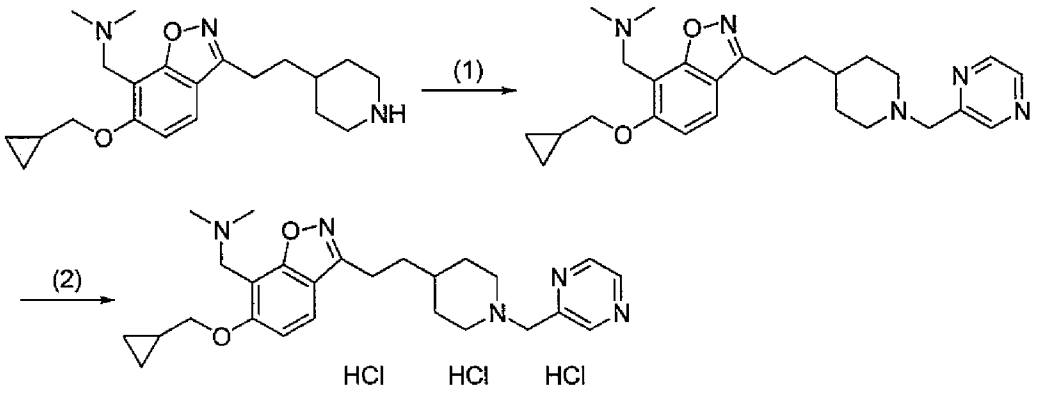
N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－フェネチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 231 $[M+2H]^{2+}$, 462 $[M+H]^+$.

[0548] 実施例138

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－ピラジン－2－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 三塩酸塩

[0549] [化162]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－ピラジン－2－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミ

ン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、および2－ピラジンカルバルデヒドを用い、実施例134－(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.24-1.42 (m, 4H), 1.74-1.82 (m, 4H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.86-2.95 (m, 2H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, J=1.6, 2.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J=1.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 450 $[M+H]^+$, 472 $[M+Na]^+$.

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－ピラジン－2－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

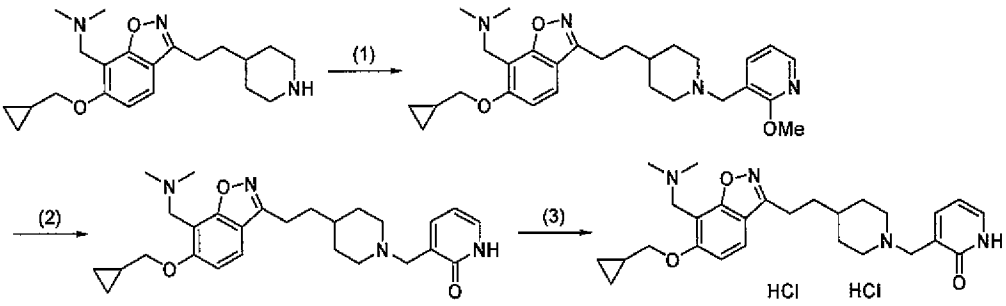
N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－ピラジン－2－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 225 $[M+2H]^{2+}$, 450 $[M+H]^+$.

[0550] 実施例139

3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2(1H)－ピリドン　二塩酸塩

[0551] [化163]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メトキシピリジン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、および2－メトキシピリジン－3－カルバルデヒドを用い、実施例134－(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.26-1.40 (m, 4H), 1.68-1.80 (m, 4H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 2.85-2.93 (m, 2H), 2.94 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.935 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.937 (s, 3H), 6.85 (dd, J=5.2, 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=2.0, 5.2 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 479 $[M+H]^+$.

(2)3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2(1H)－ピリドン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メトキシピリジン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例136－(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.40 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.23-1.43 (m, 4H), 1.76-1.82 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.90-3.00 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.33 (dd, J=6.4, 6.8 Hz, 1H), 6.

90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=2.0, 6.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 233 $[M+2H]^{2+}$, 465 $[M+H]^{+}$.

(3)3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2(1H)－ピリドン二塩酸塩

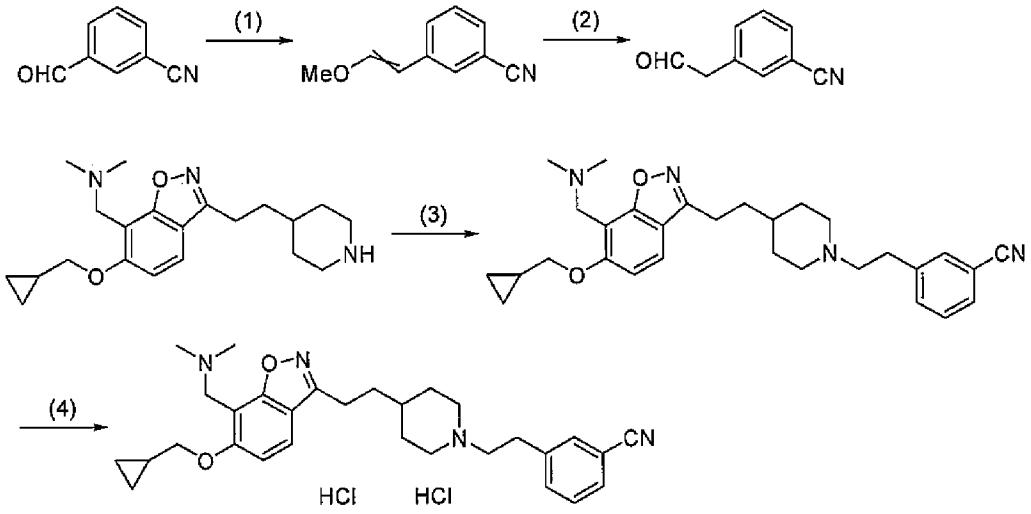
3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2(1H)－ピリドンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 233 $[M+2H]^{2+}$, 465 $[M+H]^{+}$.

[0552] 実施例140

3－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノ}エチル}ベンゾニトリル二塩酸塩

[0553] [化164]




(1)(E)－3－(2－メトキシビニル)ベンゾニトリル及び(Z)－3－(2－メトキシビニル)ベンゾニトリルの混合物

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム クロリド(2g)をテトラヒドロフラン(20mL)に懸濁させ、氷冷下、カリウム tert－ブトキシド(641mg)を加えた。この反応混合物を

20分氷冷下撹拌し、さらに3－ホルミルベンゾニトリル（500mg）のテトラヒドロフラン（10mL）溶液を加えた。滴下後、室温で1．5時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、標記化合物（495mg）を得た。

（2）3－（2－ホルミルメチル）ベンゾニトリル

（E）－3－（2－メトキシビニル）ベンゾニトリルと（Z）－3－（2－メトキシビニル）ベンゾニトリルの混合物（496mg）をテトラヒドロフラン（10mL）に溶解し、5M塩酸（3．1mL）を加え、80℃で1．5時間加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液、水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、粗生成物（551mg）を得た。得られた粗生成物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

（3）3－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－（N，N－ジメチルアミノメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノ}エチル}ベンゾニトリル

N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－（ピペリジン－4－イル）エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン（製造例3で合成された化合物）、および3－（2－ホルミルメチル）ベンゾニトリルを用い、実施例134－（1）に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.24-1.42 (m, 4H), 1.76-1.84 (m, 4H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.95 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.36-7.51 (m, 5H).

ESI-MS m/z: 244 $[M+2H]^{2+}$, 487 $[M+H]^+$.

（4）3－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－（N，N－ジメチルアミノメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノ}エチル}ベンゾニトリル二塩酸塩

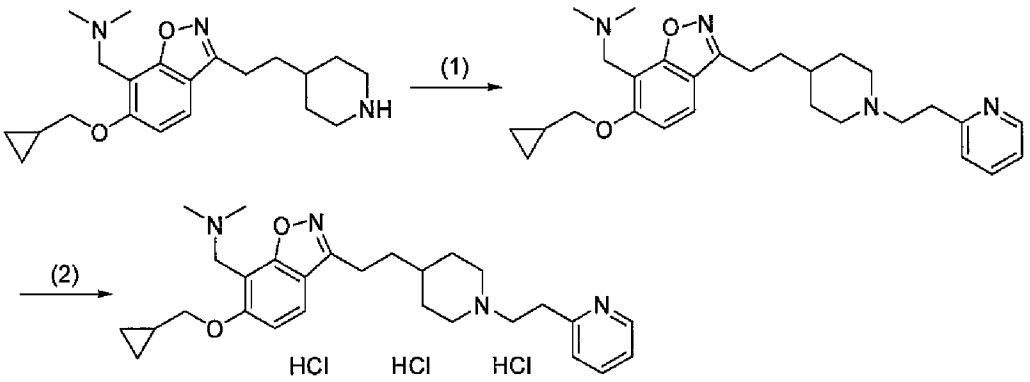
3－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノ}エチル}ベンゾニトリルを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 244 $[M+2H]^{2+}$, 487 $[M+H]^{+}$.

[0554] 実施例141

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(ピリジン－2－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

[0555] [化165]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(ピリジン－2－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)(120mg)、炭酸カリウム(36mg)をエタノール(5mL)に懸濁させ、6時間加熱還流した。さらに酢酸ナトリウム(50mg)および水(1mL)を加え、さらに一晩加熱還流した。室温まで冷却後、反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液、水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(47mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.41 (m, 2H), 0.62-0.68 (m, 2H), 1.24-1.42 (m, 4H), 1.76-1.84 (m, 4H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 6H), 3.83 (s, 2H), 3.95 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=4.8, 5.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=5.6, 7.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 232 $[M+2H]^{2+}$, 463 $[M+H]^+$.

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(ピリジン－2－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

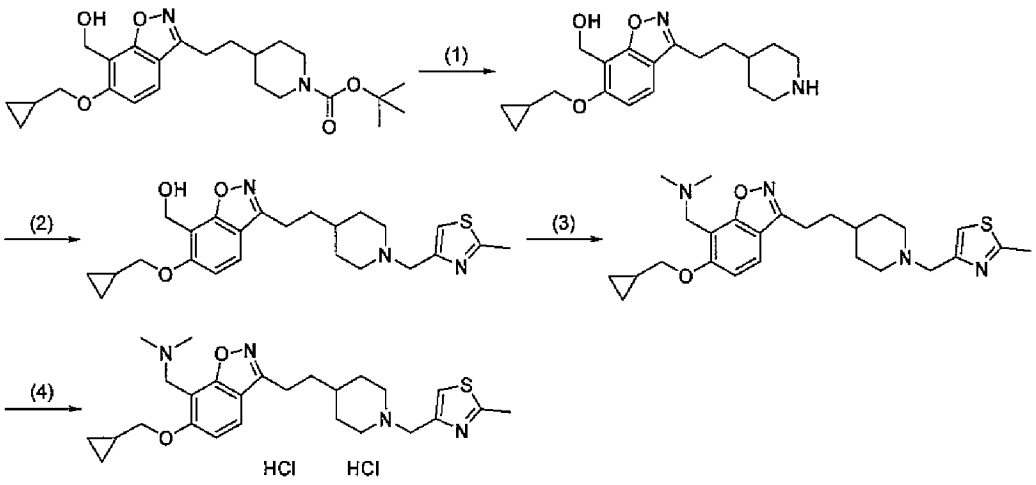
N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(ピリジン－2－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 232 $[M+2H]^{2+}$, 463 $[M+H]^+$.

[0556] 実施例142

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メチルチアゾール－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0557] [化166]




(1){6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]

イソオキサゾール－7－イル}メタノール

tert－ブチル 4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(製造例3－(1)で合成された化合物)(5g)をメタノール(50mL)に溶解した。この溶液に塩化水素(4M酢酸エチル溶液)(14．5mL)を加え、室温で24時間撹拌した。メタノールを減圧下留去し、残渣を得た。残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液、水およびクロロホルムを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム－メタノール－アンモニア水)で精製し、標記化合物(2．58g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.41 (m, 2H), 0.64-0.70 (m, 2H), 1.10-1.23 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 1H), 1.40-1.53 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 4H), 2.58 (dt, J=2.4, 12.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.98 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 331 $[M+H]^+$.

(2){6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メチルチアゾール－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール

{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(200mg)、および4－クロロメチル－2－メチルチアゾール(500mg)をN，N－ジメチルホルムアミド(7mL)に溶解した。この溶液に炭酸カリウム(168mg)を加え、窒素雰囲気下、90℃で1時間加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(96mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.37-0.40 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H), 1.28-1.43 (m, 5H), 1.63-1.83 (m, 4H), 1.96-2.03 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.81-2.98 (m, 4H),

3.59 (s, 2H), 3.97 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 442 $[M+H]^+$.

(3)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メチルチアゾール－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メチルチアゾール－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノールを用い、実施例120－(5)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.40 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.24-1.44 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.90-2.98 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 235 $[M+2H]^{2+}$, 469 $[M+H]^+$.

(4)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メチルチアゾール－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

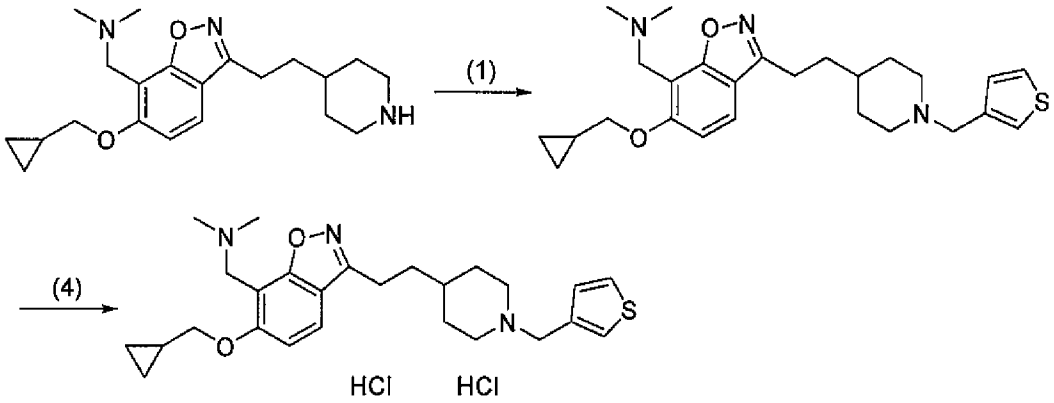
N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メチルチアゾール－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 235 $[M+2H]^{2+}$, 469 $[M+H]^+$.

[0558] 実施例143

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－チオフェン－3－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0559] [化167]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－チオフェン－3－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、およびチオフェン－3-カルバルデヒドを用い、実施例134－(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.24-1.38 (m, 4H), 1.71-1.80 (m, 4H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.85-2.97 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 227 $[M+2H]^{2+}$, 454 $[M+H]^+$.

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－チオフェン－3－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－チオフェン－3－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

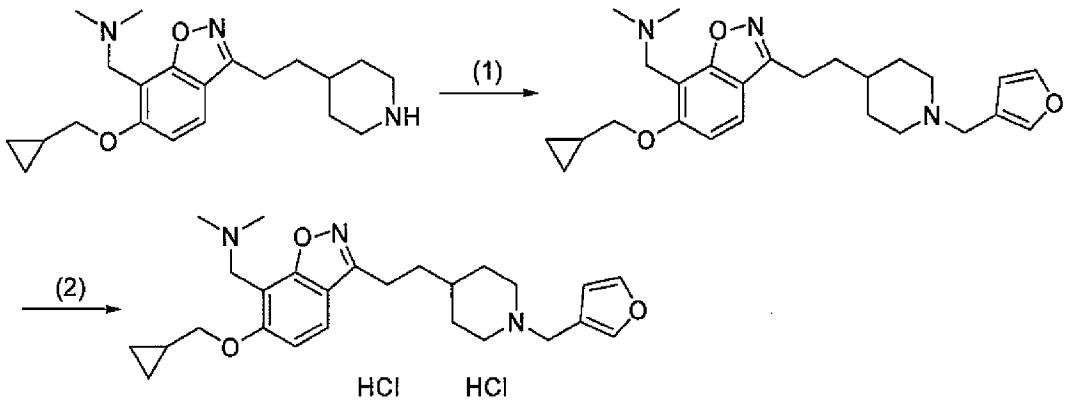
ESI-MS m/z: 227 $[M+2H]^{2+}$, 454 $[M+H]^+$.

[0560] 実施例144

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－フラン－3－イルメチル

ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0561] [化168]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－フラン－3－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、およびフラン－3－カルバルデヒドを用い、実施例134－(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.25-1.40 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 4H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.88-2.96 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.38 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.37-7.38 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 219 $[M+2H]^{2+}$, 438 $[M+H]^+$.

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－フラン－3－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

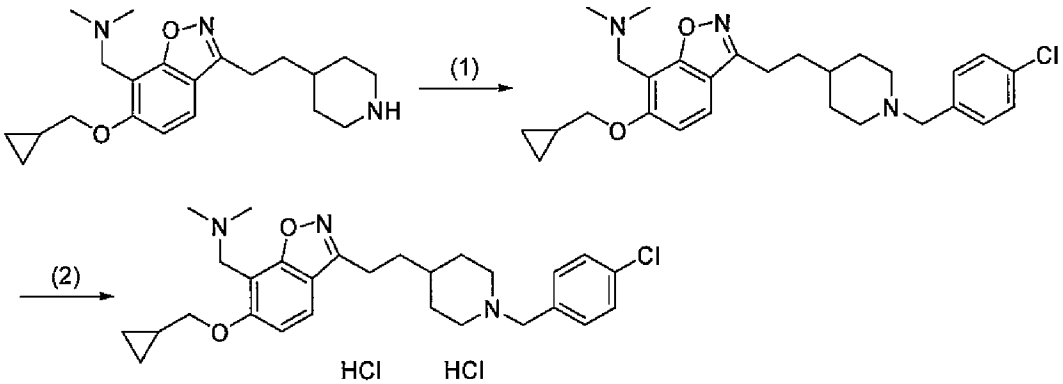
N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－フラン－3－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 219 $[M+2H]^{2+}$, 438 $[M+H]^{+}$.

[0562] 実施例145

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(4－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0563] [化169]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(4－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、および4－クロロベンズアルデヒドを用い、実施例134－(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.25-1.40 (m, 4H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.81-2.87 (m, 2H), 3.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 241 $[M+2H]^{2+}$, 482 $[M+H]^{+}$.

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(4－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(4－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}

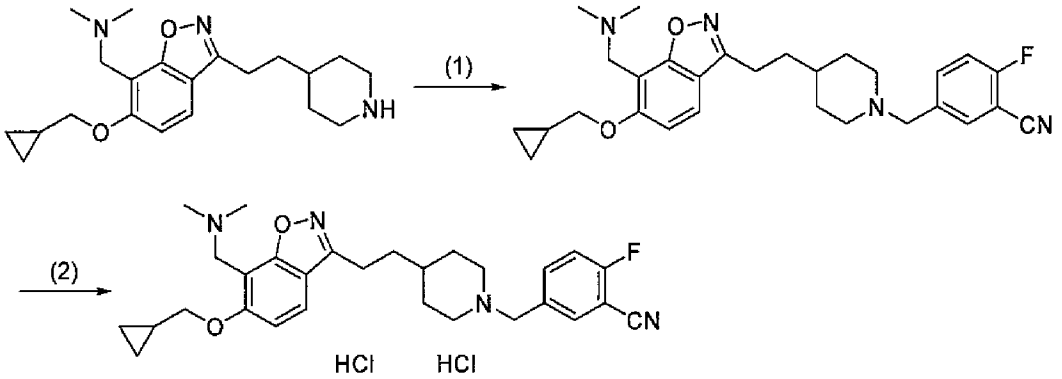
－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 241 $[M+2H]^{2+}$, 482 $[M+H]^{+}$.

[0564] 実施例146

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2－フルオロベンゾニトリル 二塩酸塩

[0565] [化170]




(1)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2－フルオロベンゾニトリル

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、および2－フルオロ－5－ホルミルベンゾニトリルを用い、実施例134－(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.40 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.23-1.43 (m, 4H), 1.69-1.81 (m, 4H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.77-2.83 (m, 2H), 2.95 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 246 $[M+2H]^{2+}$, 491 $[M+H]^{+}$.

(2)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2－フルオロベンゾニトリル　二塩酸塩

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2－フルオロベンゾニトリルを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

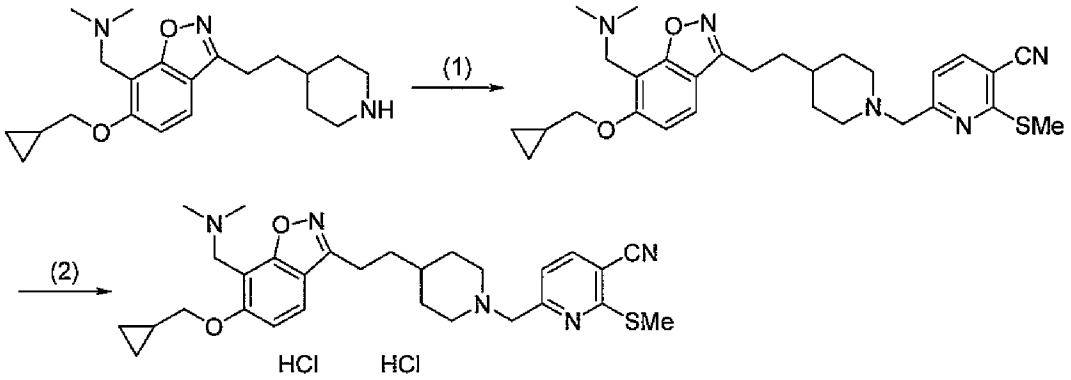
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 0.39-0.42 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H), 1.16-1.24 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 5H), 1.84-1.95 (m, 2H), 2.76-2.90 (m, 8H), 2.99 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.28-3.35 (m, 2H), 4.07 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.29-4.31 (m, 2H), 4.43-4.47 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=9.2, 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 10.45 (br s, 1H), 11.20 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 246 $[M+2H]^{2+}$, 491 $[M+H]^+$.

[0566] 実施例147

6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2－メチルスルファニルピリジン－3－カルボニトリル　二塩酸塩

[0567] [化171]




(1)6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2－メチルスルファニルピリジン－3－カルボニトリル

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチ

ル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、および6－ホルミル－2－(メチルスルファニル)ピリジン－3－カルボニトリルを用い、実施例134－(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.42 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.74-1.82 (m, 4H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.95 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.95 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 260 $[M+2H]^{2+}$, 520 $[M+H]^+$, 542 $[M+Na]^+$.

(2)6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2－メチルスルファニルピリジン－3－カルボニトリル　三塩酸塩

6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－2－メチルスルファニルピリジン－3－カルボニトリルを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

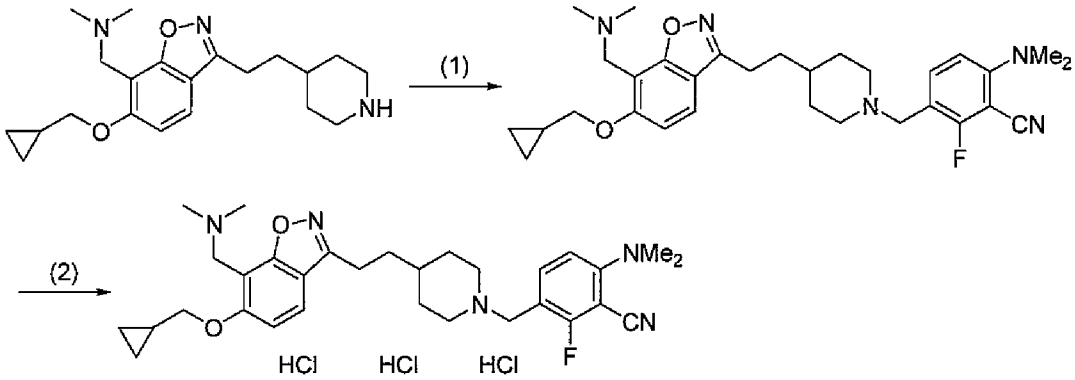
$^1$H-NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 0.38-0.43 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H), 1.30-1.36 (m, 1H), 1.57-1.80 (m, 5H), 1.82-2.00 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.77-2.80 (m, 6H), 2.97-3.09 (m, 4H), 3.40-3.65 (m, 2H), 4.70 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.45-4.53 (m, 4H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 10.31 (br s, 1H), 10.67 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 260 $[M+2H]^{2+}$, 520 $[M+H]^+$.

[0568] 実施例148

3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－6－ジメチルアミノ－2－フルオロベンゾニトリル　三塩酸塩

[0569] [化172]




(1)3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－6－ジメチルアミノ－2－フルオロベンゾニトリル

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、および6－ジメチルアミノ－2－フルオロ－3－ホルミルベンゾニトリルを用い、実施例134－(1)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.40 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.23-1.40 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.83-2.89 (m, 2H), 2.93 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.09 (s, 6H), 3.46 (d, J=0.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 534 $[M+H]^+$, 556 $[M+Na]^+$.

(2)3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－6－ジメチルアミノ－2－フルオロベンゾニトリル　三塩酸塩

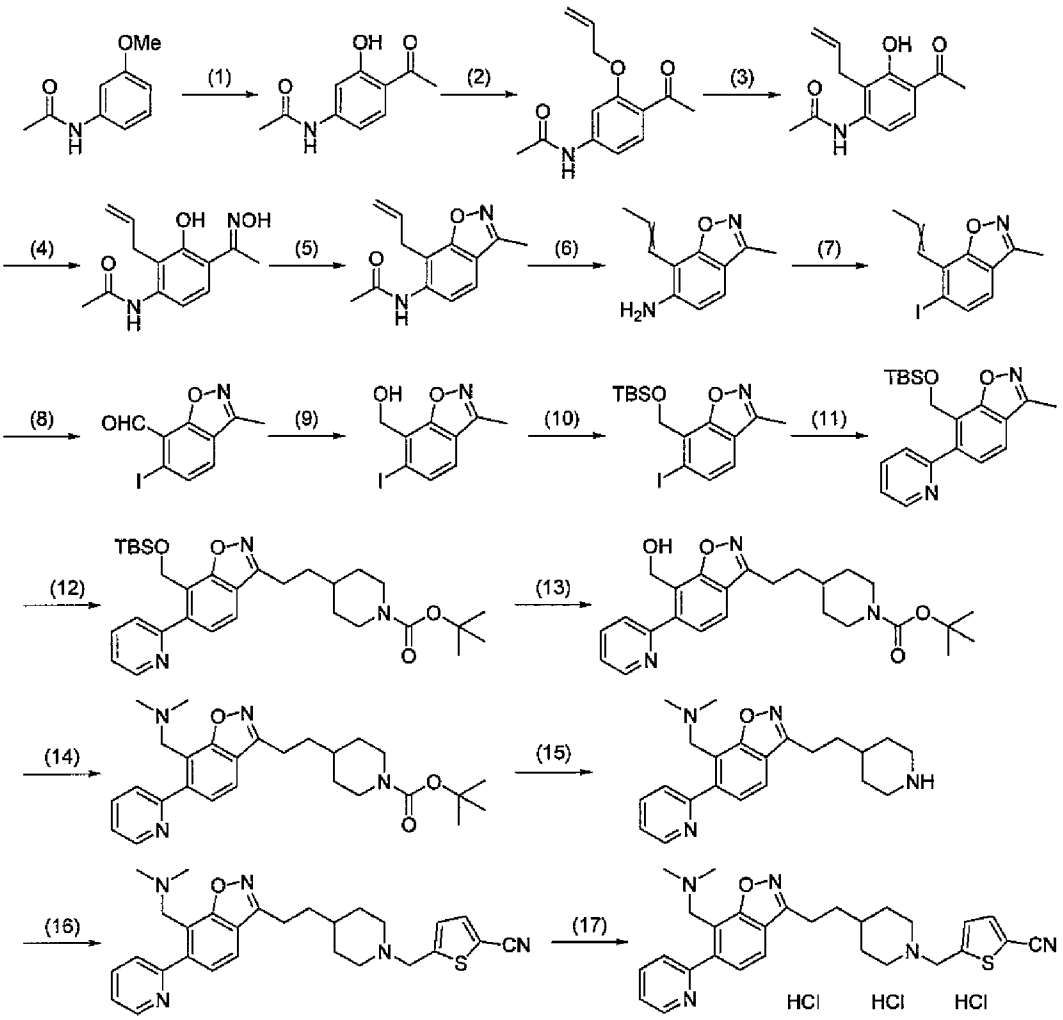
3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－6－ジメチルアミノ－2－フルオロベンゾニトリルを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 534 $[M+H]^+$.

[0570] 実施例149

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル 三塩酸塩

[0571] [化173]




(1)N－(4－アセチル－3－ヒドロキシフェニル)アセトアミド

塩化アルミニウム(48．4g)をジクロロメタン(400mL)に懸濁させ、氷冷下アセチルクロリド(25．8mL)を加え、20分間撹拌した。その後、N－(3－メトキシフェニル)アセトアミド[CAS Registry No.； 588－16－9](20g)のジクロロメタン(100mL)溶液を10分間で氷冷下滴下した。この反応混合物を氷冷下で1．5時間撹拌し、さらに7時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応混合物を氷水中に注ぎ、析出物をろ

取し、減圧下乾燥して標記化合物(26．4g)を得た。ろ液は10%メタノール－ジクロロメタンを加えて有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した、乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、さらに標記化合物(3．6g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 2.08 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 7.05 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 10.29 (br s, 1H), 12.32 (s, 1H).

(2)N－(4－アセチル－3－アリルオキシフェニル)アセトアミド

N－(4－アセチル－3－ヒドロキシフェニル)アセトアミド(3．5g)、およびアリル ブロミド(3．2mL)をN，N－ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、炭酸カリウム(5g)を加え、80℃で20時間加熱撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(2．9g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.21 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.65-4.68 (m, 2H), 5.32-5.36 (m, 1H), 5.43-5.50 (m, 1H), 6.06-6.15 (m, 1H), 6.71 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3)N－(4－アセチル－2－アリル－3－ヒドロキシフェニル)アセトアミド

N－(4－アセチル－3－アリルオキシフェニル)アセトアミド(2．7g)をN－メチル－2－ピロリドン(25mL)に溶解し、マイクロウェーブ反応装置を用いて180℃で10分間加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、粗生成物(3．9g)を得た。得られた粗生成物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.18 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.49-3.53 (m, 2H), 5.10-5.24 (m, 2H), 5.90-6.00 (m, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.70-7.8

0 (m, 1H), 12.92 (s, 1H).

(4)N－[2－アリル－3－ヒドロキシ－4－(1－ヒドロキシイミノエチル)フェニル]アセトアミド

N－(4－アセチル－2－アリル－3－ヒドロキシフェニル)アセトアミドの粗生成物(3.9g)をエタノール(100mL)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(2.1g)と酢酸ナトリウム(2.5g)を水(20mL)に溶解した水溶液を反応混合物に加え、2時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に水およびクロロホルムを加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ去した。有機層を減圧下濃縮し、粗生成物(2.9g)を得た。得られた粗生成物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

(5)N－(7－アリル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル)アセトアミド

N－[2－アリル－3－ヒドロキシ－4－(1－ヒドロキシイミノエチル)フェニル]アセトアミドの粗生成物(2.9g)、酢酸ナトリウム(2.3g)、および無水酢酸(2.5mL)をN,N－ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、150℃で1時間加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液、水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(2g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.20 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.73 (dt, J=2.0, 6.0 Hz, 2H), 5.12-5.27 (m, 2H), 5.95-6.08 (m, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(6)(E)－3－メチル－7－プロペニルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルアミン及び(Z)－3－メチル－7－プロペニルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルアミンの混合物

N－(7－アリル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル)アセトアミド(2g)をN,N－ジメチルスルホキシド(40mL)に溶解した。この溶液に水酸化カリウム粉末(1.9g)のエタノール(40mL)溶液を加え、110℃で一晩加熱撹拌した。室温まで冷

却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．5g)を得た。

(7)(E)－6－ヨード－3－メチル－7－プロペニルベンゾ[d]イソオキサゾール及び(Z)－6－ヨード－3－メチル－7－プロペニルベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物

(E)－3－メチル－7－プロペニルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルアミン及び(Z)－3－メチル－7－プロペニルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルアミンの混合物(1．5g)、よう化銅(I)(1g)、およびジヨードメタン(2．1mL)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、亜硝酸tert－ブチル(1．9mL)を加え、60℃で50分間加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物に酢酸エチルを加え、セライトでろ過した。ろ液をアンモニア水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(690mg)を得た。

(8)6－ヨード－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－カルバルデヒド

(E)－6－ヨード－3－メチル－7－プロペニルベンゾ[d]イソオキサゾール及び(Z)－6－ヨード－3－メチル－7－プロペニルベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物(690mg)をテトラヒドロフラン(24mL)、水(6mL)の混合溶媒に溶解し、四酸化オスミウム(2．5%水溶液)(1．2mL)、および過よう素酸ナトリウム(980mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、しばらく撹拌した後、クロロホルムを加えて有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、粗生成物(739mg)を得た。得られた粗生成物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

(9)(6－ヨード－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メタノール

6－ヨード－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－カルバルデヒド(730mg)をメタノール(20mL)に溶解し、氷冷下水素化ほう素ナトリウム(96mg)を加え、30分間撹拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、粗生成物

(716mg)を得た。得られた粗生成物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

(10)7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ヨード－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール

(6－ヨード－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メタノール(716mg)、およびイミダゾール(405mg)をN，Nージメチルホルムアミド(20mL)に溶解した。この溶液にtertーブチルジメチルクロロシラン(450mg)のN，Nージメチルホルムアミド(20mL)溶液を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタンー酢酸エチル)で精製し、標記化合物(552mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.15 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 2.57 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(11)7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－3－メチル－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール

7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ヨード－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール、およびトリブチル(2－ピリジル)すずを用い、実施例120－(3)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.08 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 2.62 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.73-8.75 (m, 1H).

(12)tertーブチル 4－{2－[7－(tertーブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン(1mL)をテトラヒドロフラン(7．5mL)に溶解し、－78℃でnーブチルリチウム(2．71Mヘキサン溶液)(2．4mL)を滴下し、－78℃で10分間、氷冷下で10分間、さらに－78℃で10分間撹拌してリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液(2．3mL)を調製した。このリチウムジイソプロピルア

ミド溶液を、7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－3－メチル－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール(394mg)、およびtert－ブチル 4－ヨードメチルピペリジン－1－カルボキシラート(製造例1で合成された化合物)(433mg)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に－70℃で滴下し、さらに－70℃で1時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(317mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.09 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.14-1.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 4H), 2.62-2.76 (m, 2H), 3.05 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.02-4.18 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 8.73-8.75 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 574 $[M+Na]^+$.

(13)tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(4)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.13-1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.73-1.88 (m, 4H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.06 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.02-4.20 (m, 2H), 4.87 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.08 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=1.0, 5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J=1.6, 7.6, 8.0 Hz, 1H), 8.71 (dd, J=1.6, 5.2 Hz, 1H).

(14)tert－ブチル 4－{2－[7－(N,N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－ヒドロキシメチル－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]

イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(5)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.14-1.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 4H), 2.17 (s, 6H), 2.60-2.76 (m, 2H), 3.05 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.04-4.22 (m, 2H), 7.32 (dd, J=4.0, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J=1.6, 6.8, 7.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=0.8, 6.8 Hz, 1H), 8.73 (ddd, J=0.8, 1.6, 4.0 Hz, 1H).

(15)N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを用い、実施例120－(6)に準じて合成した。得られた粗生成物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

(16)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、および5－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリル[CAS Registry No.; 21512－16－3]を用い、実施例120－(7)に準じて合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.30-1.43 (m, 3H), 1.74-1.86 (m, 4H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.86-2.94 (m, 2H), 3.04 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.80 (br s, 2H), 6.89 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=4.4, 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=3.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 486 $[M+H]^+$.

(17)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カ

ルボニトリル　三塩酸塩

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－(ピリジン－2－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリルを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

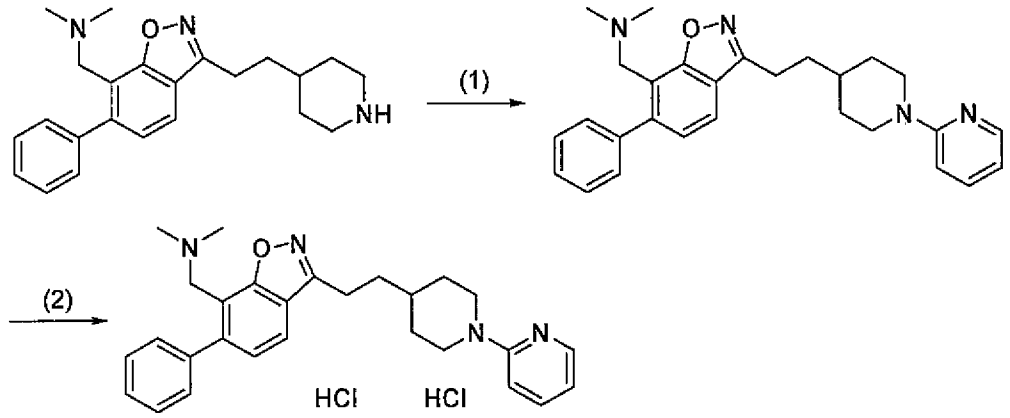
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 1.58-1.67 (m, 3H), 1.65-1.83 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 8H), 3.07-3.16 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 4.53-4.60 (m, 4H), 7.58 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.88 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J=4.0 Hz, 1H), 10.09 (br s, 1H), 11.38 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 486 $[M+H]^+$.

[0572] 実施例150

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(2－ピリジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0573] [化174]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(2－ピリジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－フェニル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例120－(6)で合成された化合物)(150mg)、および2－フルオロピリジン(71μL)をアセトニトリル(3mL)に溶解し、ふっ化テトラブチルアンモニウム水和物(519mg)を加え、90℃で一晩加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有

機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(48mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.28-1.40 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.80-2.86 (m, 2H), 3.07 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.26-4.36 (m, 2H), 6.58 (dd, J=5.2, 6.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 441 $[M+H]^+$.

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(2－ピリジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

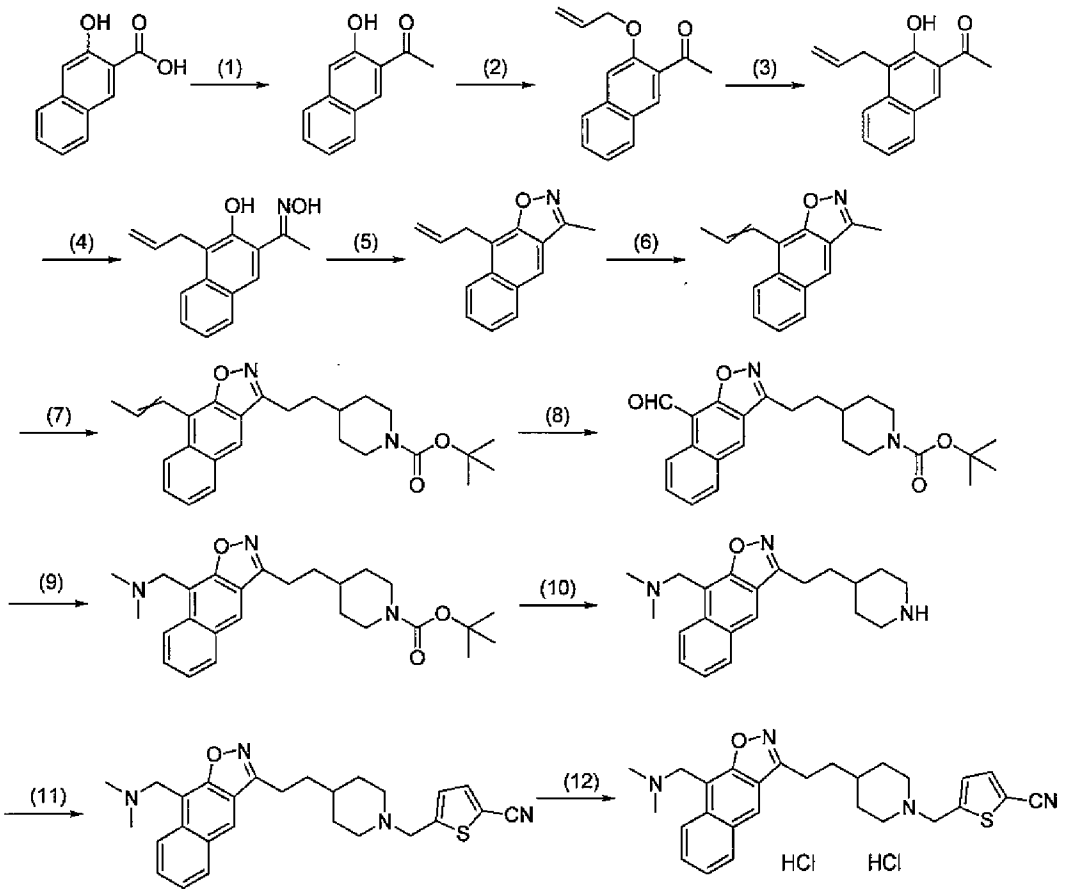
N, N－ジメチル{3－{2－[1－(2－ピリジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 221 $[M+2H]^{2+}$, 441 $[M+H]^+$.

[0574] 実施例151

5－{4－{2－[9－(N, N－ジメチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0575] [化175]




(1)1－(3－ヒドロキシナフタレン－2－イル)エタノン

3－ヒドロキシナフタレン－2－カルボン酸(1g)をテトラヒドロフラン(40mL)に溶解した。窒素雰囲気下、氷冷し、メチルリチウム(1．14Mジエチル　エーテル溶液)(21．2mL)を加えた。この反応混合物を氷冷下で30分間攪拌し、クロロトリメチルシラン(13．6mL)を氷冷下で加え、さらに50分間室温で攪拌した。反応混合物に2M塩酸(15mL)を加え、30分間攪拌した。反応混合物に水およびジエチル　エーテルを加え、有機層を分離した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、標記化合物(1．07g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.81 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.34 (ddd, J=1.2, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=1.2, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 11.56 (s, 1H).

(2)1－(3－アリルオキシナフタレン－2－イル)エタノン

1－(3－ヒドロキシナフタレン－2－イル)エタノンを用い、実施例149－(2)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.71 (s, 3H), 4.73-4.76 (m, 2H), 5.36 (dd, J=2.0, 10.6 Hz, 1H), 5.50 (dd, J=2.0, 17.2 Hz, 1H), 6.10-6.21 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.37 (ddd, J=0.8, 6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J=1.2, 6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H).

(3)1－(4－アリル－3－ヒドロキシナフタレン－2－イル)エタノン

1－(3－アリルオキシナフタレン－2－イル)エタノンを用い、実施例149－(3)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.81 (s, 3H), 3.85-3.88 (m, 2H), 4.98-5.04 (m, 2H), 6.00-6.10 (m, 1H), 7.35 (ddd, J=1.0, 6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J=1.2, 6.8, 8.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, J=1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.89 (dd, J=1.0, 8.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.93 (s, 1H).

(4)1－(4－アリル－3－ヒドロキシナフタレン－2－イル)エタノン　オキシム

1－(4－アリル－3－ヒドロキシナフタレン－2－イル)エタノンを用い、実施例149－(4)に準じて標記化合物を合成した。粗生成物を次の反応に用いた。

(5)9－アリル－3－メチルナフト[2, 3－d]イソオキサゾール

1－(4－アリル－3－ヒドロキシナフタレン－2－イル)エタノン　オキシムを用い、実施例149－(5)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.69 (s, 3H), 4.12-4.16 (m, 2H), 5.05-5.11 (m, 2H), 6.06-6.17 (m, 1H), 7.46 (ddd, J=1.2, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=0.8, 6.8, 8.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.13 (dd, J=1.2, 8.8 Hz, 1H).

(6)3－メチル－9－[(E)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾールと3－メチル－9－[(Z)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾールの混合物

9－アリル－3－メチルナフト[2, 3－d]イソオキサゾールを用い、実施例149－(6)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.13 and 2.15 (d, J=1.6 Hz, total 3H), 2.70 (s,

3H), 6.98-7.06 (m, total 1H), 7.14-7.18 (m, total 1H), 7.44-7.49 (m, total 1H), 7.56-7.61 (m, total 1H), 7.98-8.01 (m, total 1H), 8.03 (s, 1H), 8.32 (dd, J=0.8, 8.8 Hz, 1H).

(7)tert－ブチル 4－{2－{9－[(E)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシレートとtert－ブチル 4－{2－{9－[(Z)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシレートの混合物

3－メチル－9－[(E)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾールと3－メチル－9－[(Z)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾールの混合物を用い、実施例149－(12)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.18-1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.86-1.93 (m, 2H), 2.13 and 2.15 (d, J=1.6 Hz, total 3H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.14 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.06-4.20 (m, 2H), 7.00-7.09 (m, total 1H), 7.15-7.19 (m, total 1H), 7.44-7.49 (m, total 1H), 7.57-7.62 (m, total 1H), 7.99 (dd, J=0.6, 7.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(8)tert－ブチル 4－[2－(9－ホルミルナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシレート

tert－ブチル 4－{2－{9－[(E)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシレートとtert－ブチル 4－{2－{9－[(Z)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシレートの混合物を用い、実施例149－(8)に準じて標記化合物を合成した。

(9)tert－ブチル 4－{2－[9－(N, N－ジメチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシレート

tert－ブチル 4－[2－(9－ホルミルナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシレート(533mg)、ジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(975μL)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、酢酸(149μL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(468mg)を順次加え、室温で3時間攪拌した。反応混合

物に5M水酸化ナトリウム水溶液、水およびジクロロメタンを加え、有機層を分離した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(287mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.17-1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.37 (br s, 6H), 2.66-2.76 (m, 2H), 3.13 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.06-4.23 (m, 4H), 7.48 (ddd, J=1.2, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=6.8, 7.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.4 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 438 $[M+H]^+$, 460 $[M+Na]^+$.

(10)N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－9－イルメチル}アミン

tert－ブチル 4－{2－[9－(N, N－ジメチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシレートを用い、実施例120－(6)に準じて標記化合物を合成した。

(11)5－{4－{2－[9－(N, N－ジメチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－9－イルメチル}アミン、および5－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリル[CAS Registry No.; 21512－16－3]を用い、実施例120－(7)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.32-1.48 (m, 3H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.94 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 3.12 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 6.89 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.4 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 459 $[M+H]^+$, 481 $[M+Na]^+$.

(12)5－{4－{2－[9－(N, N－ジメチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

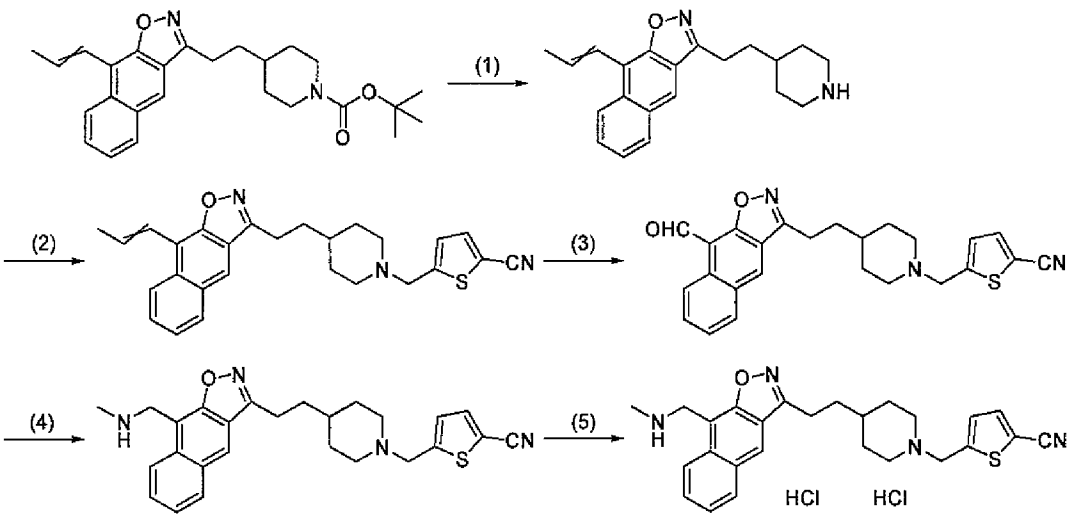
5－{4－{2－[9－(N, N－ジメチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリルを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 459 $[M+H]^+$.

[0576] 実施例152

5－{4－{2－[9－(N－メチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0577] [化176]




(1)3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－9－[(E)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾールと3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－9－[(Z)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾールの混合物

tert－ブチル　4－{2－{9－[(E)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシレートとtert－ブチル　4－{2－{9－[(Z)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシレートの混合物(実施例151－(7)で合成された化合物)を用い、実施例120－(6)に準じて標記化合物を合成した。

(2)5－{4－{2－{9－[(E)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリルと5－{4－{2－{9－[(Z)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピ

ペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリルの混合物

3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－9－[(E)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾールと3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－9－[(Z)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾールの混合物、および5－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリル[CAS Registry No.; 21512－16－3]を用い、実施例120－(7)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.29-1.45 (m, 3H), 1.79-1.83 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.13 and 2.15 (d, J=1.2 Hz, total 3H), 2.93 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 6.88 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.99-7.06 (m, total 1H), 7.14-7.20 (m, total 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.59 (ddd, J=1.6, 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=0.8, 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(3)5－{4－[2－(9－ホルミルナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

5－(4－{2－{9－[(E)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジノメチル)チオフェン－2－カルボニトリルと5－(4－{2－{9－[(Z)－1－プロペニル]ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジノメチル)チオフェン－2－カルボニトリルの混合物を用い、実施例149－(8)に準じて標記化合物を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.29-1.49 (m, 3H), 1.70-1.86 (m, 2H), 1.86-1.99 (m, 2H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.88-3.02 (m 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.71 (br s, 2H), 6.83-6.95 (m, 1H), 7.48 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=7.2, 7.4 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J=1.2, 7.2, 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H).

(4)5－{4－{2－[9－(N－メチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

5－{4－[2－(9－ホルミルナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(158mg)、メチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(552mL)をメタノール(5mL)に溶解した。この溶液に、窒素雰囲気下

、室温でチタニウム(IV) イソプロポキシド(141μL)を加え、8時間攪拌した。さらに硫酸マグネシウム(58mg)を加え、室温で1．25時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水素化ほう素ナトリウム(15．3mg)を加え、室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物にアンモニア水、水および酢酸エチルを加え、セライトろ過し、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(102mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.32-1.48 (m, 3H), 1.77-1.94 (m, 4H), 2.00-2.57 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.93 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 3.13 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.89 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.46-7.67 (m, 2H), 7.64 (dd, J=7.2, 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 445 $[M+H]^+$, 467 $[M+Na]^+$.

(5)5－{4－{2－[9－(N－メチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

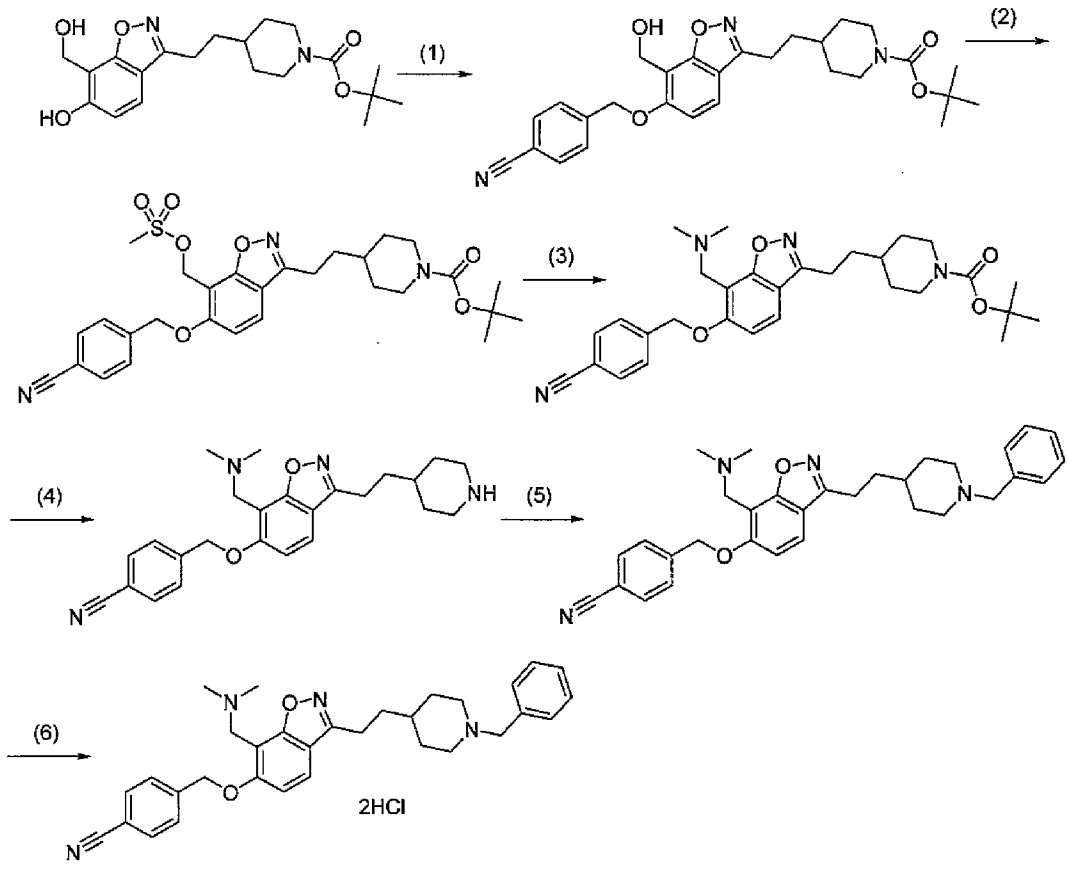
5－{4－{2－[9－(N－メチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリルを用い、実施例120－(8)に準じて標記化合物を合成した。

ESI-MS m/z: 445 $[M+H]^+$.

[0578] 実施例153

4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

[0579] [化177]




(1)tert－ブチル　4－{2－[6－(4－シアノベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(0．29g)をアセトン(15mL)に溶かした。この混合物に炭酸カリウム(160mg)、4－シアノベンジル　ブロミド(190mg)を加え、窒素雰囲気下、9時間加熱還流した。不溶物をろ去し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル－n－ヘキサンから再沈澱した。沈澱をろ取し、標記化合物(370mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.21 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 4H), 1.24 (t, J=6.7 Hz, 1H), 2.63-2.71 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.6 Hz, 2H), 4.05-4.18 (m, 2H), 5.08 (d, J=6.7 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[6－(4－シアノベンジルオキシ)－7－メタンスルホニルオキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボ

キシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(305mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶かした。この溶液にトリエチルアミン(259μL)を加え、窒素雰囲気下、氷冷して撹拌した。この混合物にメタンスルホニル クロリド(72μL)を加え、氷冷下で1時間半撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水(4回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、標記化合物445mgを得た。これ以上の精製はせずに次の反応に用いた。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.21 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.43-1.56 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 4H), 2.66-2.72 (m, 2H), 2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 4.05-4.18 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノベンジルオキシ)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノベンジルオキシ)－7－メタンスルホニルオキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(350mg)、よう化ナトリウム(19mg)、アセトニトリル(10mL)の混合物にジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(6．2mL)を加え、封管中、50℃で17時間撹拌した。室温まで冷却し、酢酸エチル、10％炭酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を10％チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(280mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.21 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.73-1.71 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.63-2.73 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 2H), 3.82

(s, 2H), 4.05-4.16 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.2 Hz, 2H).

(4)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

tert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノベンジルオキシ)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(280mg)にメタノール(5mL)を加え、窒素雰囲気下、氷冷して撹拌した。この混合物に塩化水素(4M酢酸エチル溶液)(1．35mL)を加え、室温で11時間30分撹拌した。さらに塩化水素(4M酢酸エチル溶液)(1．35mL)を加え、室温で10時間30分撹拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に5M水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで4回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、粗標記化合物(260mg)を得た。それ以上の精製はせずに次の反応に用いた。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.17-1.26 (m, 2H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.75-1.80 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H).

(5)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(90mg)、ベンズアルデヒド(66μL)を塩化メチレン(3mL)に溶かし、窒素雰囲気下、室温で撹拌した。この混合物に酢酸(37μL)を加えて10分間撹拌した。次いでトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(68mg)を加え、9時間30分撹拌した。反応混合物に5M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(79mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.26-1.35 (m, 3H), 1.73-1.79 (m, 4H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.86-2.91 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 5H), 7.47 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 2H).

(6)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(79mg)を酢酸エチル(1mL)に溶かし、過剰の塩化水素(4M酢酸エチル溶液)を加え、溶媒を減圧下で留去した。得られた沈澱をろ取し、減圧乾燥し、標記化合物(73mg)を得た。

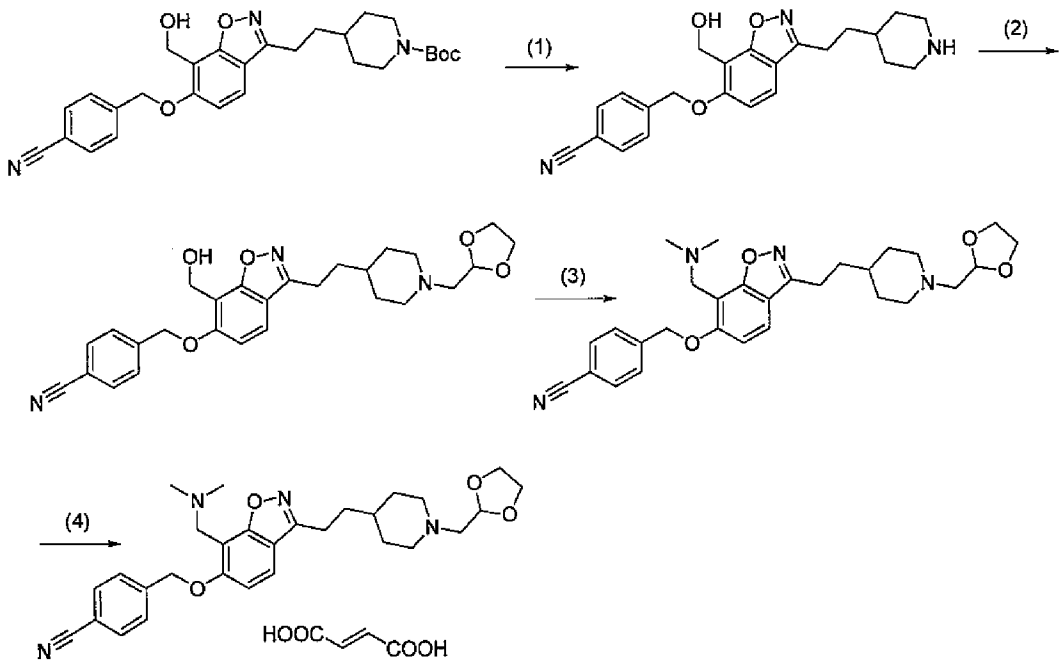
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.56-3.48 (m, 19H), 4.23-4.25 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.30-8.00 (m, 11H), 10.41 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 255 $[M+2H]^{2+}$, 509 $[M+H]^+$.

[0580] 実施例154

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル フマル酸塩

[0581] [化178]




(1)4－{7－ヒドロキシメチル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

実施例153－(1)で得られたtert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートから実施例153－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.13-1.26 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 4H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 2H), 3.05-3.11 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 2H).

(2)4－{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

4－{7－ヒドロキシメチル－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(250mg)にN, N－ジメチルホルムアミド(8mL)、プロピオニトリル(4mL)、炭酸カリウム(285mg)、2－ブロモメチル－1, 3－ジオキソラン(106μL)を加え、窒素雰囲気下、90℃で3時間撹拌した。さらに2－ブロモメチル－1, 3－ジオキソラン(106μL)を加え、16時間撹拌した。溶

媒を減圧下で留去した。残渣に1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム－炭酸ナトリウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、標記化合物（210mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.26-1.41 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 4H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.56 (d, J=4.20 Hz, 2H), 2.93-3.02 m, 4H), 3.82-4.01 (m, 4H), 5.00 (t, J=4.2 Hz, 1H), 5.06-5.08 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H).

(3)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル

4－{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル（210mg）をテトラヒドロフラン（10mL）に溶かし、トリエチルアミン（186μL）を加えた。この溶液を窒素雰囲気下、氷冷して撹拌した。この混合物にメタンスルホニル　クロリド（186μL）を加え、25分間撹拌した。さらにメタンスルホニル　クロリド（10μL）を加え、20分間撹拌した。沈澱をろ去し、溶媒を減圧下で留去した。残渣にアセトニトリル（10mL）を加えて溶かし、ジメチルアミン（2Mテトラヒドロフラン溶液）（6．2mL）を加え、封管中、50℃で撹拌した。室温まで冷却し、溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチル、10％炭酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム－炭酸ナトリウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、標記化合物（150mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.32-1.41 (m, 3H), 1.63-1.79 (m ,4H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.56 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.92-3.02 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.82-3.99 (m, 4H), 5.00 (t, J=4.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 2H).

(4)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル　フマル酸塩

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル(150mg)を酢酸エチル(1mL)に溶かした。この溶液にフマル酸(34mg)のメタノール(1mL)溶液を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣にジエチル　エーテルを加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣を減圧乾燥し、標記化合物(147mg)を得た。

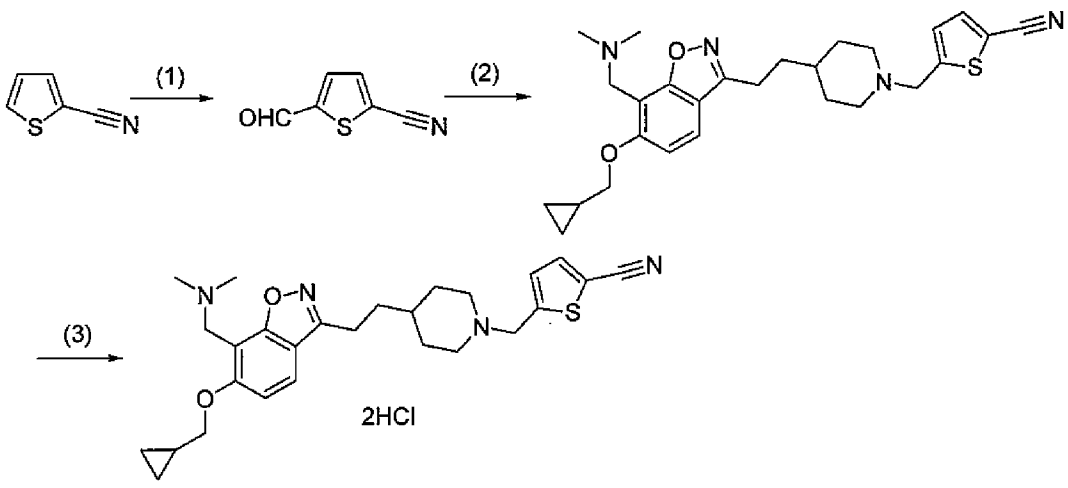
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 1.17-1.33 (m, 3H), 1.65-1.72 (m, 4H), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.54 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.92-2.99 (m, 4H), 3.74-3.89 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 4.92 (t, J=4.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.58 (s, 2H), 7.22 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.2 Hz, 2H).

ESI-MS m/z: 253 $[M+2H]^{2+}$, 505 $[M+H]^+$.

[0582] 実施例155

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0583] [化179]



(1)5－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリル

ジイソプロピルアミン(5．75mL)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶かし、窒素雰囲気下、ドライアイス－アセトン浴中撹拌した。この混合物にn－ブチルリチウム(2．5Mヘキサン溶液)(16mL)を滴下した。反応混合物を氷冷下で5分間撹拌し、再度ドライアイス－アセトン浴中撹拌し、リチウム ジイソプロピルアミド テトラヒドロフラン溶液を調整した。このリチウム ジイソプロピルアミドの溶液にチオフェン－2－カルボニトリル(4．0g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を滴下した。その後同じ温度で45分間撹拌した。N，N－ジメチルホルムアミド(10mL)を加え、反応混合物を同じ温度で10分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加えた後、ドライアイス－アセトン浴を外し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(4．05g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.70 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=4.0 Hz, 1H), 9.99 (s, 1H).

(2)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(84mg)、5－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリル(65mg)を塩化メチレン(2．2mL)に溶かした。酢酸(27μL)を加え、窒素雰囲気下、反応混合物を室温で撹拌した。トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(76mg)を加え、反応混合物を45分間撹拌した。1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム－炭酸ナトリウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(98mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.29-1

.38 (m, 4H), 1.74-1.81 (m, 4H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.88-2.97 (m, 4H), 3.69 (s. 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.8 Hz, 1H).

(3)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリルを実施例153－6に準じて塩酸塩とし、標記化合物を得た。

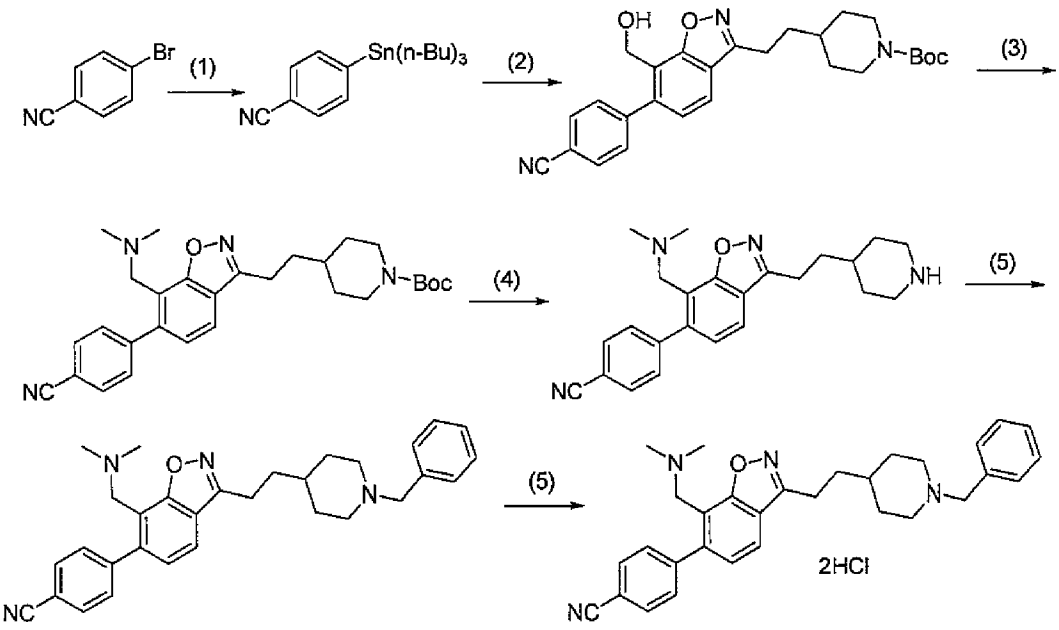
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.39-0.43 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.54-3.39 (m, 6H), 2.78 (s, 6H), 2.78-3.50 (m, 7H), 4.07 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.46-4.47 (m, 2H), 4.58-4.60 (m, 2H), 7.25 (J=9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J=3.8 Hz, 1H), 10.52 (br s, 1H), 11.52 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 479 $[M+H]^+$, 501 $[M+Na]^+$.

[0584] 実施例156

4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

[0585] [化180]




(1)4－トリブチルスタニルベンゾニトリル

4－ブロモベンゾニトリル(5．0g)にテトラヒドロフラン(30mL)、ジエチル　エーテル(5mL)を加えて溶かし、窒素雰囲気下、液体窒素浴中撹拌した。内温－110℃とし、ジエチル　エーテル(10mL)を追加した。この混合物にn－BuLi(2．5Mヘキサン溶液)(12mL)を滴下した。内温が－100℃になるまで昇温し、5分間撹拌した。次いで塩化トリブチルすず(7．9mL)を滴下した。滴下の間、内温は－95℃以下に保った。反応混合物を同温度で5分間撹拌した後、内温を40分間で約－15℃まで昇温させた。約40℃で溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチル、n－ヘキサン、水を加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(8．49g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (t, J=7.2 Hz, 9H), 1.00-1.18 (m, 6H), 1.28-1.37 (m, 6H), 1.48-1.56 (m, 6H), 7.56 (s, 4H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[6－(4－シアノフェニル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ト

リフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(990mg)、4－トリブチルスタニルベンゾニトリル(1.06g)、塩化リチウム(200mg)、ビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(II) ジクロリド(56mg)、N－メチル－2－ピロリドン(30mL)の混合物を窒素雰囲気下、120℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。酢酸エチル、水、ふっ化カリウムを加えて撹拌し、沈澱をろ去した。有機層を分離し、水(4回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗い、溶媒を減圧下で留去した。酢酸エチル、n－ヘキサンを加え、沈澱をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣(590mg)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶かし、ふっ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液)(1.39mL)を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(290mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.14-1.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 4H), 2.26 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 4.07-4.18 (m, 2H), 4.87 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 3H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノフェニル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノフェニル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(290mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶かした。この混合物にトリエチルアミン(260μL)を加え、窒素雰囲気下、氷冷して撹拌した。この混合物にメタンスルホニル クロリド(72μL)を加えて30分間撹拌した。さらに反応混合物を室温で15分間撹拌した。反応混合物を氷冷して撹拌し、メタンスルホニル クロリド(14μL)を加えてさらに10分間撹拌した。沈澱をろ去し、残渣をテトラヒドロフラン(5mL)で洗った。ろ液と洗液を混

ぜ、ジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(4．7mL)を加えた。この混合物を封管中、50℃で11時間20分撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で溜去した。残渣に酢酸エチル、10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム－炭酸ナトリウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(250mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.14-1.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.75-1.86 (m,4H), 2.19 (s, 6H), 2.67-2.75 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 2H), 3.56 (s 2H), 4.08-4.16 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 4H).

(4)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル

tert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノフェニル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートから実施例153－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.20-1.30 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.59-2.66 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 2H), 3.11-3.16 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.72-7.77 (m, 4H).

(5)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリルから実施例153－(5)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.29-1.38 (m, 3H), 1.75-1.85 (m, 4H), 1.93-1.99 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.88-2.93 (m, 2H), 3.00-3.04 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 7.22-7.32 (6H, m), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 4H).

(6)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ベンゾニトリルを実施例153－(6)に準じて塩酸塩とし、標記化合物を得た。

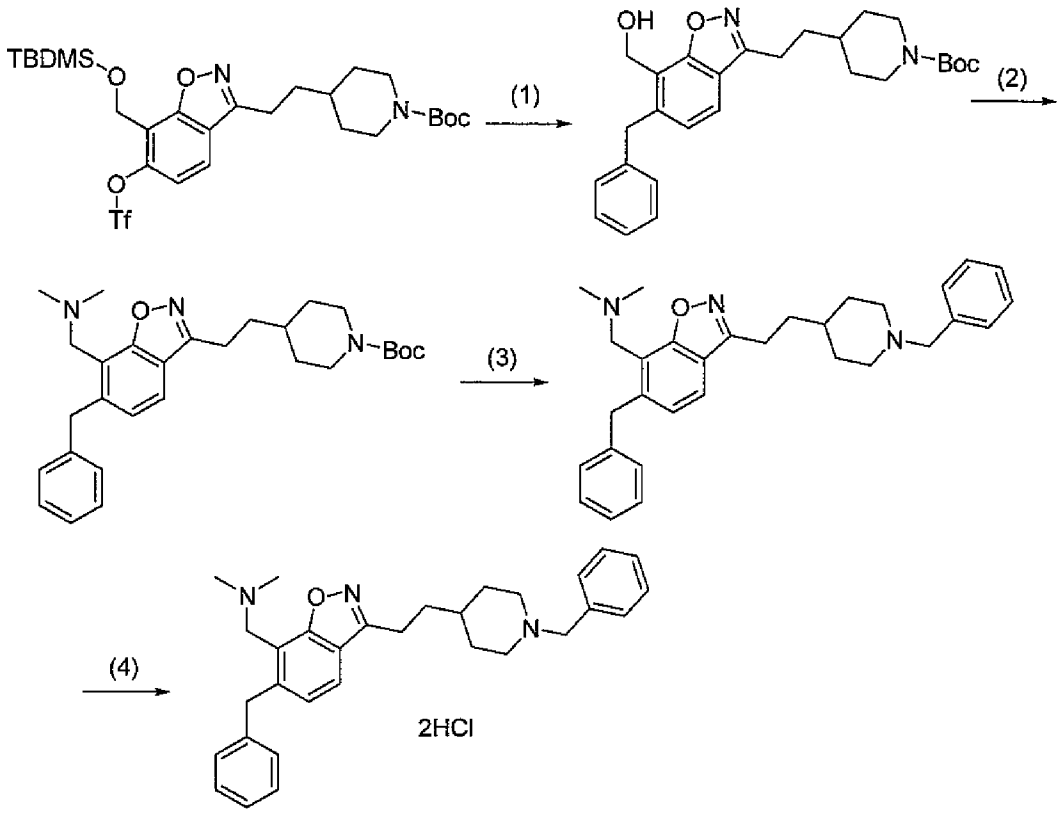
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.52-3.31 (m, 19H), 4.24-4.35 (m, 4H), 7.40-8.14 (m, 11H), 10.55 (br s, 1H), 11.12 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 240 $[M+2H]^{2+}$, 479 $[M+H]^+$.

[0586] 実施例157

N, N－ジメチル{6－ベンジル－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0587] [化181]




(1)tert－ブチル 4－[2－(6－ベンジル－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピ

ペリジン－1－カルボキシラート(1．01g)、ベンジルトリブチルスタナン(1．05g)、塩化リチウム(210mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)　ジクロリド(110mg)、N－メチル－2－ピロリドン(30mL)の混合物を窒素雰囲気下、120℃で18時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。酢酸エチル、水、ふっ化カリウムを反応混合物に加えて撹拌し、沈澱をろ去した。有機層を分離し、水(4回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗い、溶媒を減圧下で留去した。酢酸エチル、n－ヘキサンを加え、沈澱をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(150mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.09-1.74 (m, 7H), 1.46 (s, 9H), 2.39 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.97-3.01 (m, 2H), 4.02-4.18 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.76 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 5H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[6－ベンジル－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－[2－(6－ベンジル－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラートから実施例153－(2)、(3)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.18 (m, 2H), 1.45-1.71 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 2.23 (s, 6H), 2.64-2.73 (m, 2H), 3.01-3.05 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.03-4.16 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 6.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09-7.29 (m, 5H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(3)N, N－ジメチル{6－ベンジル－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

tert－ブチル　4－{2－[6－ベンジル－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート実施例153－(3)、(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.34 (m, 3H), 1.64-1.72 (m, 4H), 1.91-1.96 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.86-2.90 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.52

(s, 2H), 4.13 (s, 2H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09-7.33 (m, 10H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{6－ベンジル－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

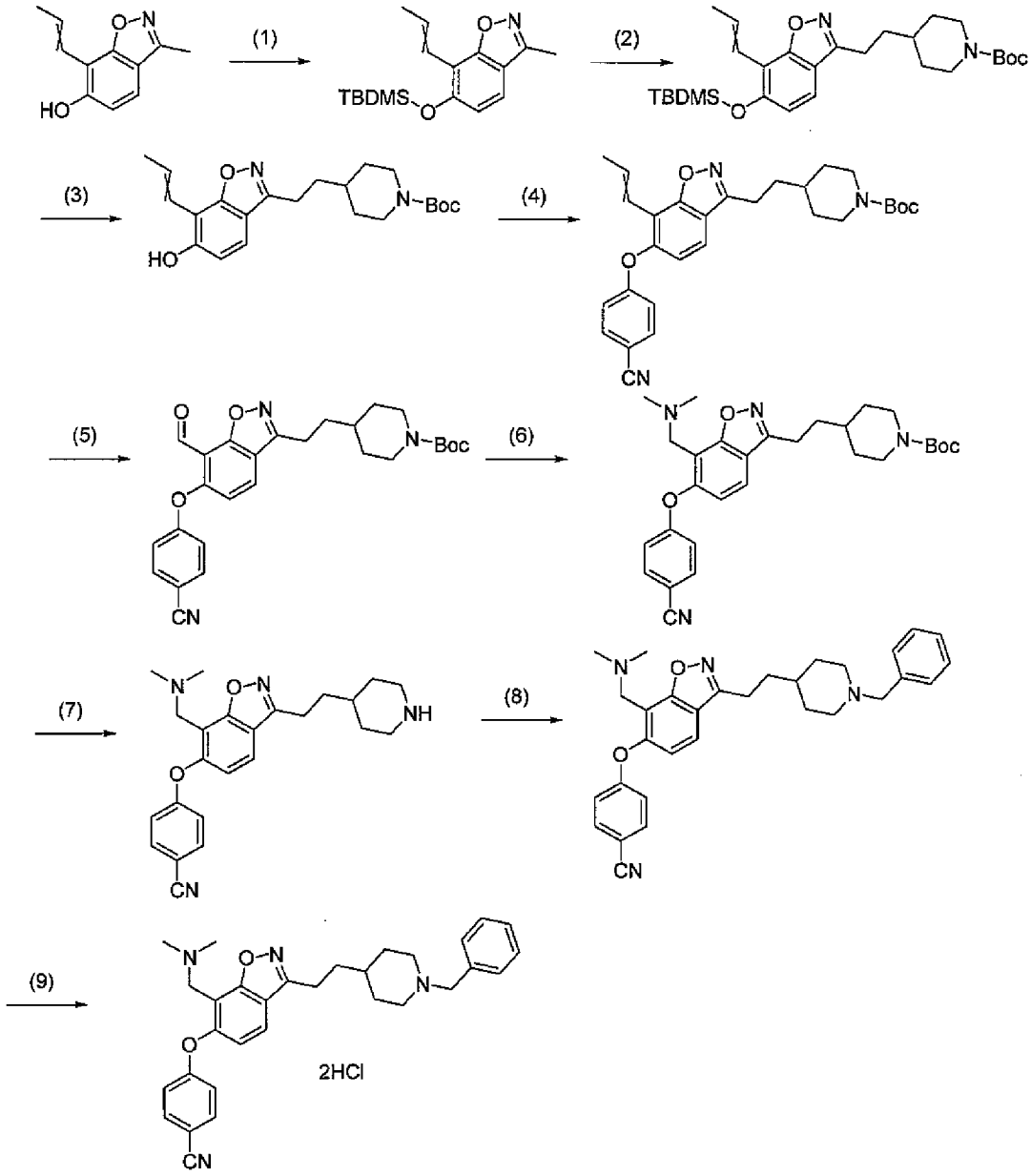
tert－ブチル　4－{2－[6－ベンジル－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートから実施例153－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

ESI-MS m/z: 234 $[M+2H]^{2+}$, 468 $[M+H]^{+}$.

[0588] 実施例158

4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリル　二塩酸塩

[0589] [化182]




(1)6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－3－メチル－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールと6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－3－メチル－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物

6－ヒドロキシ－3－メチル－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールと6－ヒドロキシ－3－メチル－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物(実施例76－(3)で得られた化合物)(2．48g)、tert－ブチルジメチルクロロシラン(2．37g)をN，N－ジメチルホルムアミド(40mL)溶液に溶かした。この溶液にイミダゾール(2．23g)を加え、混合物を窒素雰囲気下、室温で18時間10分

撹拌した。溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチル、水を加え、有機層を分離した。有機層を水(3回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(250mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.24 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.98-2.00 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 6.71-6.76 (m, total 1H), 6.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.89-6.98 (m, total 1 H), 7.25 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2)tert－ブチル 4－{2－{6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートとtert－ブチル 4－{2－{6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物

N, N－ジイソプロピルアミン(4. 9mL)をテトラヒドロフラン(26mL)に溶かし、窒素雰囲気下、ドライアイス－アセトン浴中撹拌した。この混合物にn－ブチルリチウム(2. 5Mヘキサン溶液)(9. 3mL)を滴下した。反応混合物を氷冷下で5分間撹拌し、再度ドライアイス－アセトン浴中撹拌してリチウム ジイソプロピルアミド テトラヒドロフラン溶液を調製した。このリチウム ジイソプロピルアミド溶液に、6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－3－メチル－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールと6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－3－メチル－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物(3. 64g)及びtert－ブチル 4－ヨードメチルピペリジン－1－カルボキシラート(4. 47g)のテトラヒドロフラン(80mL)溶液を滴下した。徐々に昇温させながら35分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸ナトリウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(5. 94g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.24 (s, 6H), 1.05 and 1.06 (s, total 9H), 1.46 (s, 9H), 1.11-1.21 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 4H), 1.98-1.99 (m, t

otal 3H), 2.65-2.73 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 6.71-6.76 (m, t otal 1H), 6.79 (d, J=1H), 6.89-6.98 (m, total 1H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 1H).

(3)tert－ブチル 4－{2－{6－ヒドロキシ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートとtert－ブチル 4－{2－{6－ヒドロキシ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物

tert－ブチル 4－{2－{6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートとtert－ブチル 4－{2－[6－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物(5．94g)をテトラヒドロフラン(80mL)に溶かした。この溶液にふっ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液)(14．3mL)を加え、窒素雰囲気下、室温で45分間撹拌した。溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルに溶かし、5%硫酸水素ナトリウム水溶液、水(3回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル、n－ヘキサンを加えてろ取した。得られた固体を減圧乾燥し、標記化合物(3．96g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.21 m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 4H), 2.00-2.02 (m, 3H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 4.05-4.14 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.06-6.71 (m, total 1H), 6.78-6.87 (m, total 2H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(4)tert－ブチル 4－{2－{6－(4－シアノフェノキシ)－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートとtert－ブチル 4－{2－{6－(4－シアノフェノキシ)－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物

J. Org. Chem. , 1998, 63, 6338. 記載の方法に準拠して以下の反応を行った。tert－ブチル 4－{2－{6－ヒドロキシ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソ

オキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートとtert－ブチル4－{2－{6－ヒドロキシ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物(110mg)、4－フルオロベンゾニトリル(340mg)、18－クラウン－6(7mg)、ふっ化カリウム－アルミナ(110mg)、ジメチルスルホキシド(980μL)の混合物を窒素雰囲気下100℃で9．5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物に酢酸エチルを加え、沈澱をろ去した。ろ液を水(3回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(110mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.13-1.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 4H), 1.94-1.96 (m, total 3H), 2.66-2.74 (m, 2H), 3.00-3.04 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 6.53-6.58 (m, total 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.03-7.12 (m, total 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.0 Hz, 2H).

(5)tert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノフェノキシ)－7－ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－{6－(4－シアノフェノキシ)－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートとtert－ブチル 4－{2－{6－(4－シアノフェノキシ)－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物(106mg)にテトラヒドロフラン(3mL)、水(0．75mL)に溶かした。この溶液に四酸化オスミウム(2．5%水溶液)(66μL)を加え、反応混合物を室温で5分間撹拌した。この溶液にメタ過よう素酸ナトリウム(116mg)を加え、反応混合物を6時間30分撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(83mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.22 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 4H), 2.64-2.73 (m, 2H), 3.01-3.05 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 10.57 (s, 1H).

(6)tertーブチル 4ー{2ー[6ー(4ーシアノフェノキシ)ー7ー(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート

tertーブチル 4ー{2ー[6ー(4ーシアノフェノキシ)ー7ーホルミルベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(83mg)を塩化メチレン(2mL)に溶かした。この混合物にジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(350μL)及び酢酸(40μL)を加え、窒素雰囲気下、室温で15分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(78mg)を加え、反応混合物を12時間15分撹拌した。10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーヘキサンー酢酸エチル)で精製し、標記化合物(66mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.13-1.23 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.51-1.58 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.6 Hz, 2H).

(7)4ー{7ー(N,Nージメチルアミノメチル)ー3ー[2ー(ピペリジンー4ーイル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾールー6ーイルオキシ}ベンゾニトリル

tertーブチル 4ー{2ー[6ー(4ーシアノフェノキシ)ー7ー(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラートから実施例153ー(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.20-1.31 (m. 2H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.78-1.83 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.6 Hz, 1

H), 7.62 (d, J=9.0 Hz, 2H).

(8)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリル

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリルから実施例153－(5)に準じて合成して標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.31-1.43 (m, 3H), 1.73-1.82 (m, 4H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.97-3.01 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H).

(9)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリル 二塩酸塩

4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリルから実施例153－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

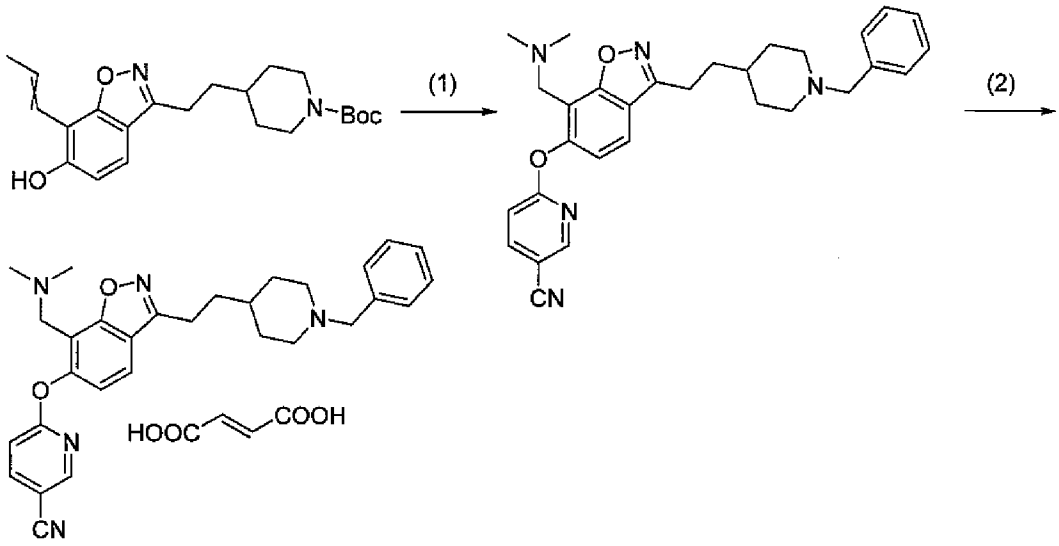
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.47-1.96 (m, 7H), 2.82-2.92 (m, 8H), 3.00-3.19 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 2H), 4.22-4.58 (m, 4H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 10.79 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 248 $[M+2H]^{2+}$, 495 $[M+H]^+$.

[0590] 実施例159

6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ピリジン－3－カルボニトリル フマル酸塩

[0591] [化183]




(1)6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ピリジン－3－カルボニトリル

実施例158－(3)で得たtert－ブチル 4－{2－{6－ヒドロキシ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートとtert－ブチル 4－{2－{6－ヒドロキシ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－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実施例158－(4)～(8)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.46 (m, 3H), 1.74-1.83 (m, 4H), 1.93-1.99 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.97-3.01 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=0.8, 8.8 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 5H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H).

(2)6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ピリジン－3－カルボニトリル フマル酸塩

6－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ピリジン－3－カルボニトリルから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.23-1.42 (m, 3H), 1.66-1.78 (m, 4H), 2.0

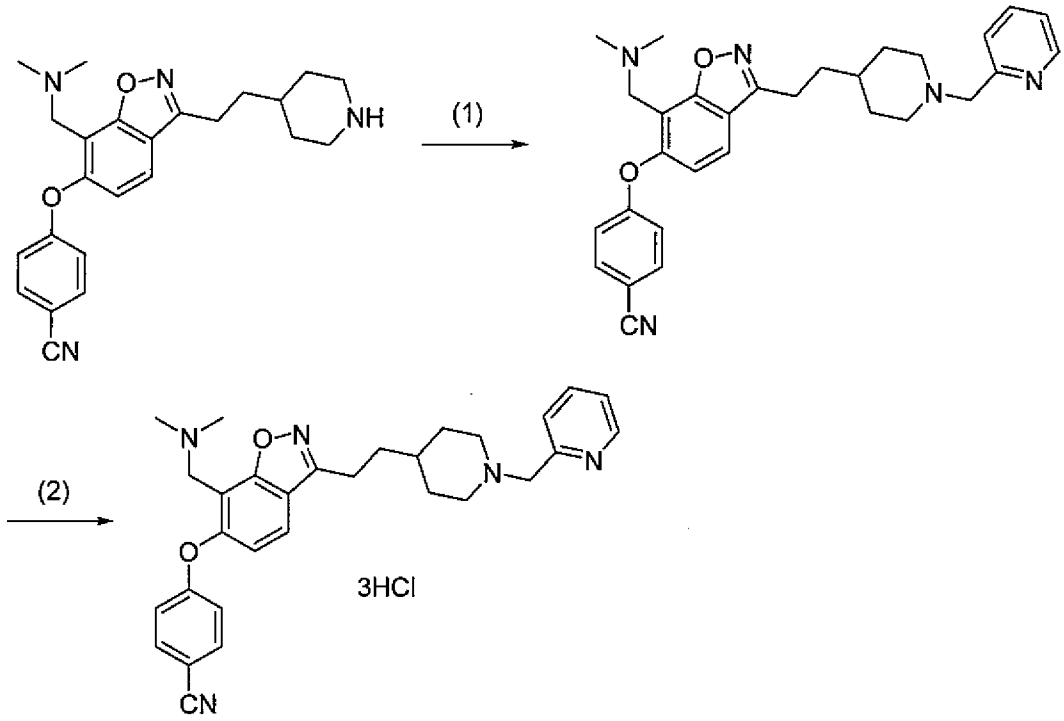
8 (s, 6H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 2H), 2.99-3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 6H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J=2.2, 8.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J=2.2 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 248 $[M+2H]^{2+}$, 496 $[M+H]^{+}$.

[0592] 実施例160

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリル　三塩酸塩

[0593] [化184]




(1)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリル

2－ホルミルピリジン及び実施例53－(4)で得た4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリルから実施例153－(5)に準じて合成して標記化合物を得た。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.33-1.43 (m, 3H), 1.74-1.83 (m, 4H), 2.04-2

.11 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.89-2.94 (m, 2H), 2.97-3.01 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 8.55-8.57 (m, 1H).

(2)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリル　三塩酸塩

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリルから実施例153－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

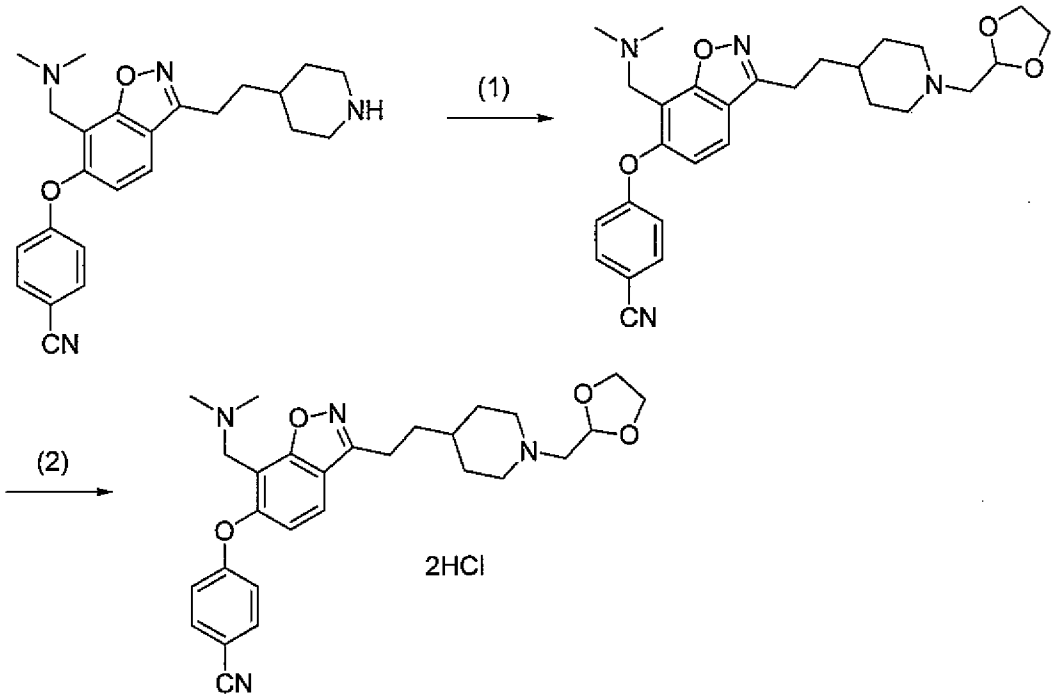
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.58-1.96 (m, 7H), 2.81-2.85 (m, 6H), 3.00-3.08 (m, 4H), 3.34-3.44 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.57-4.58 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.96 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.67-8.69 (m, 1H), 10.68 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 249 $[M+2H]^{2+}$, 496 $[M+H]^+$.

[0594] 実施例161

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリル　二塩酸塩

[0595] [化185]




(1)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリル

実施例53－(4)で得た4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリル(157mg)、よう化ナトリウム(62mg)、2－ブロモメチル－1, 3－ジオキソラン(100μL)、N, N－ジイソプロピルエチルアミン(338μL)、アセトニトリル(10mL)の混合物を窒素雰囲気下、6時間加熱還流した。2－ブロモメチル－1, 3－ジオキソラン(20μL)、N, N－ジイソプロピルエチルアミン(68μL)を加え、14時間10分加熱還流した。溶媒を減圧下で留去した。残渣に飽和塩化ナトリウム水溶液、10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。あわせた有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗い、硫酸マグネシウム－炭酸ナトリウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(80mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.35-1.42 (m, 3H), 1.73-1.82 (m, 4H), 2.05-2

.11 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.57 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.97-3.03 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.93-4.01 (m, 2H), 5.01 (t, J=4.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H).

(2)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリル フマル酸塩

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシ}ベンゾニトリルから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

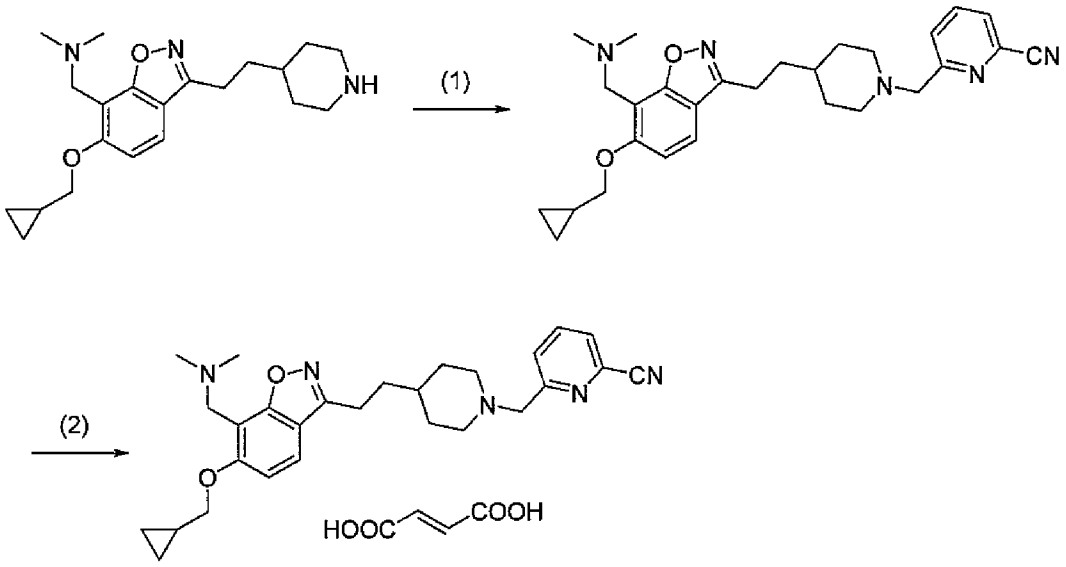
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 1.16-1.38 (m, 3H), 1.68-1.74 (m,4H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.55 (d, J=4.0 Hz, 2H), 2.97-3.05 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 2H), 4.93 (t, J=4.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 246 $[M+2H]^{2+}$, 491 $[M+H]^+$, 513 $[M+Na]^+$.

[0596] 実施例162

6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－カルボニトリル フマル酸塩

[0597] [化186]




(1)6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－カルボニトリル

Chem. Pharm. Bull., 1990, 38, 2446. 記載の方法で6－ホルミルピリジン－2－カルボニトリルを合成したN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、及び6－ホルミルピリジン－2－カルボニトリルから実施例153－(5)に準じて合成して標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.28-1.46 (m, 4H), 1.73-1.81 (m, 4H), 2.07-2.13 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.83-2.87 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=1.0, 7.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=1.0, 8.2 Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H).

(2)6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－カルボニトリル フマル酸塩

6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－カルボニ

トリルから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

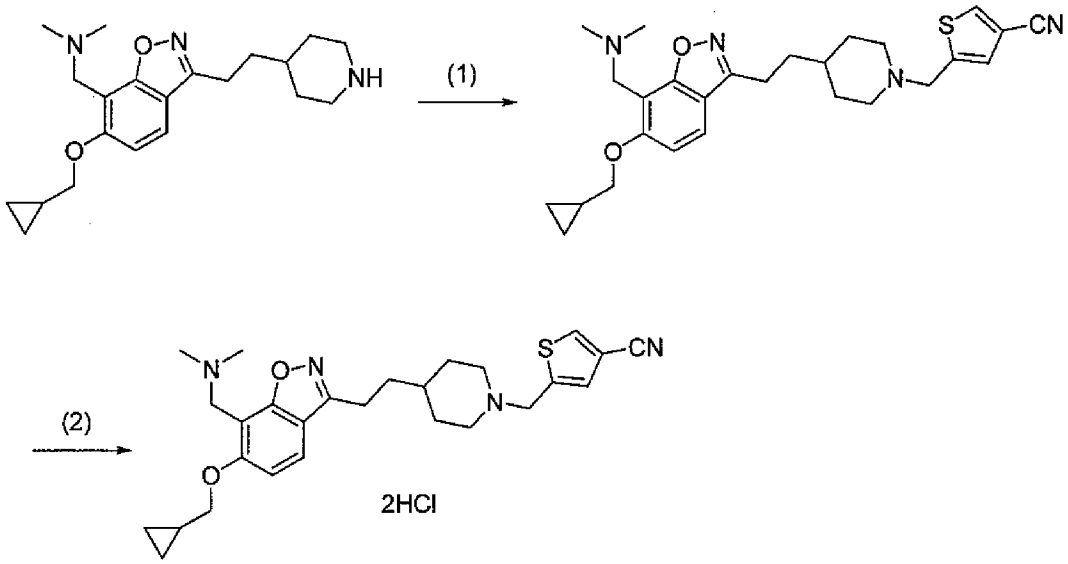
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.34-0.37 (m, 2H), 0.56-0.60 (m, 2H), 1.15-1.36 (m, 4H), 1.66-1.74 (m, 4H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.77-2.81 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.98 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.60 (s, 2H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 238 $[M+2H]^{2+}$, 474 $[M+H]^+$, 496 $[M+Na]^+$.

[0598] 実施例163

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－3－カルボニトリル フマル酸塩

[0599] [化187]




(1)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－3－カルボニトリル

Chem. Pharm. 特表平2000－516598記載の方法で5－ホルミルチオフェン－3－カルボニトリルを合成した。N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、及び5－ホルミルチオフェン－3－カルボニトリルから実施例153－(5)に準じて

合成して標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.27-1.43 (m, 4H), 1.75-1.80 (m, 4H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.86-2.96 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=0.6 Hz, 1H).

(2)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－3－カルボニトリル 二塩酸塩

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－3－カルボニトリルから実施例153－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

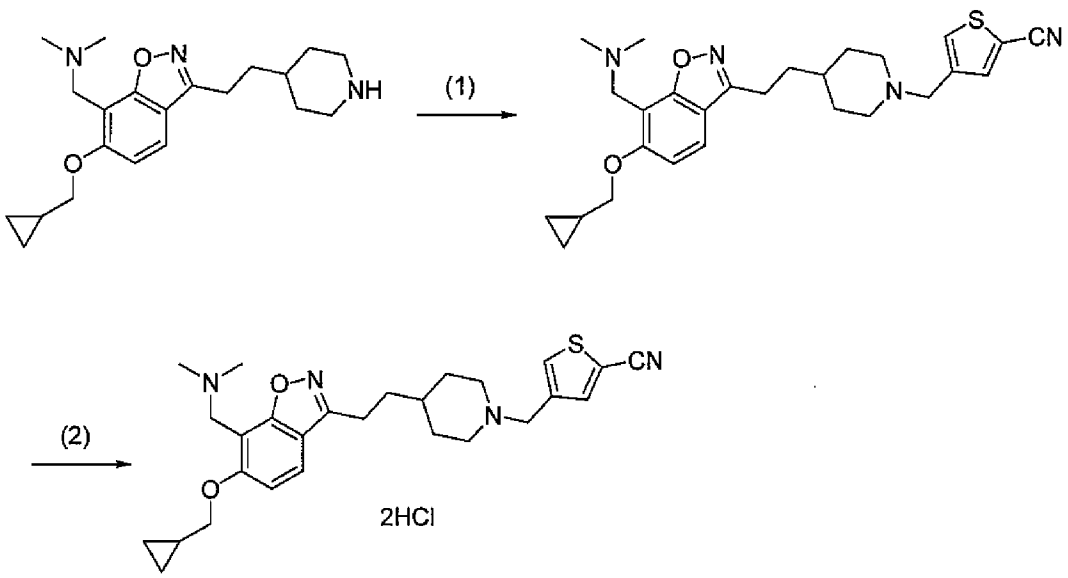
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.39-0.42 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H), 1.30-1.96 (m, 10H), 2.80 (s, 6H), 2.80-3.16 (m, 4H), 4.08 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.46-4.55 (m, 4H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.33 (br s, 1H), 11.18 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 240 $[M+2H]^{2+}$, 479 $[M+H]^+$.

[0600] 実施例164

4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル フマル酸塩

[0601] [化188]




(1)4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

特表平2000－516598記載の方法で4－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリルを合成した。N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、及び4－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリルから実施例153－(5)に準じて合成して標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.26-1.34 (m. 4H), 1.74-1.80 (m, 4H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.2 Hz, 1H).

(2)4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリルから実施例153－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

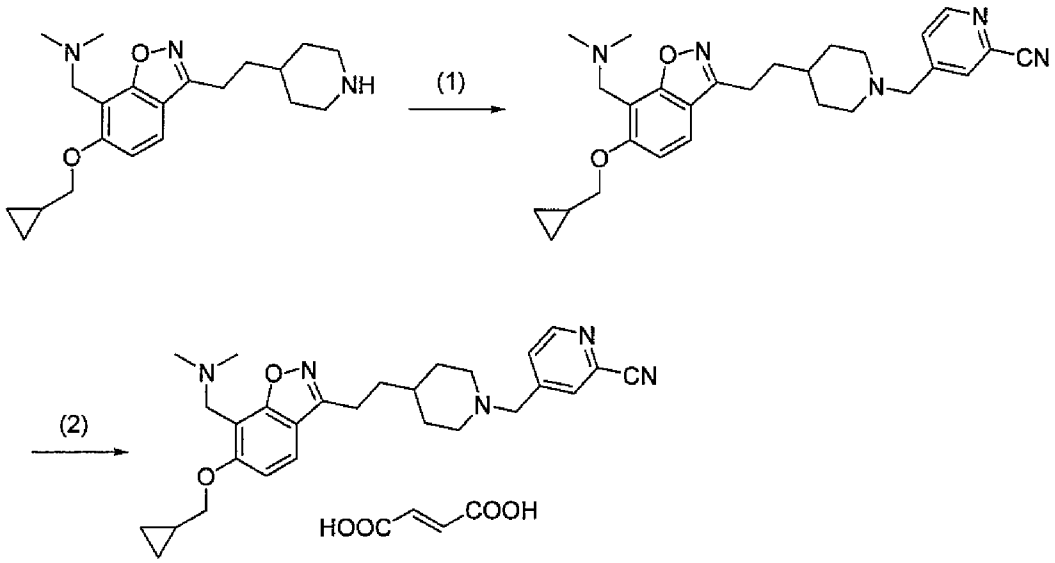
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.40-0.46 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H), 1.29-1.96 (m, 8H), 2.78-3.34 (m,12H), 4.07 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.28-4.47 (m, 4H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.21-8.22 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 10.42 (br s, 1H), 11.20 (br s 1H).

ESI-MS m/z: 240 $[M+2H]^{2+}$, 479 $[M+H]^+$.

[0602] 実施例165

4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－カルボニトリル フマル酸塩

[0603] [化189]




(1)4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－カルボニトリル

Chem. Pharm. Bull., 1990, 38, 2446. 記載の方法で4－ホルミルピリジン－2－カルボニトリルを合成した。N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、及び4－ホルミルピリジン－2－カルボニトリルから実施例153－(5)に準じて合成して標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.30-1.42 (m, 4H), 1.76-1.82 (m, 4H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.77-2.81 (m, 2H), 2.94-2.97 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.47-7.48 (m,1H), 7.74 (s, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H).

(2)4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－カルボニトリル フマル酸塩

6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－2－カルボニトリルから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

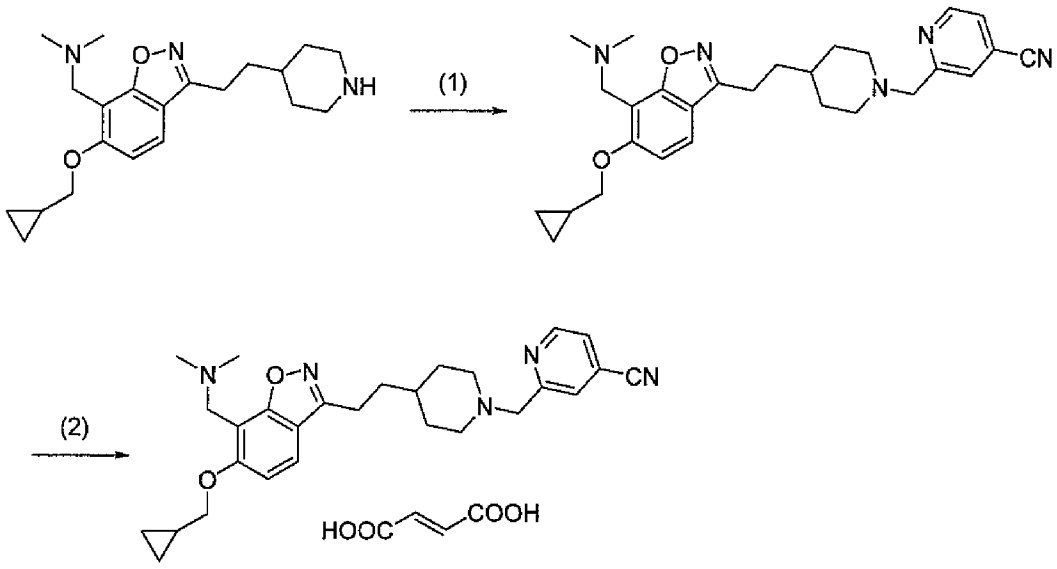
$^1$H-NMR (400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ (ppm): 0.34-0.37 (m, 2H), 0.56-0.60 (m, 2H), 1.21-1.34 (m, 4H), 1.67-1.74 (m, 4H), 1.94-1.99 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.74-2.79 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.98 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.60 (s, 2H), 7.12 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.66-7.67 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.68 (d, J=4.4 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 474 $[M+H]^+$.

[0604] 実施例166

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－4－カルボニトリル フマル酸塩

[0605] [化190]




(1)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－4－カルボニトリル

Chem. Pharm. Bull., 1990, 38, 2446. 記載の方法で2－ホルミルピリジン－4－カルボニトリルを合成した。N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、及び2－ホルミルピリジン－4－カルボニトリルから実施例153－(5)に準じて合成して標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.41 (m, 2H), 0.63-0.68 (m, 2H), 1.28-1.43 (m, 4H), 1.46-1.84 (m, 4H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.83-2.88 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=1.6, 5.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.71-7.72 (m, 1H), 8.71 (d, J=5.0 Hz, 1H).

(2)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－4－カルボニトリル　フマル酸塩

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－4－カルボニ

トリルから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

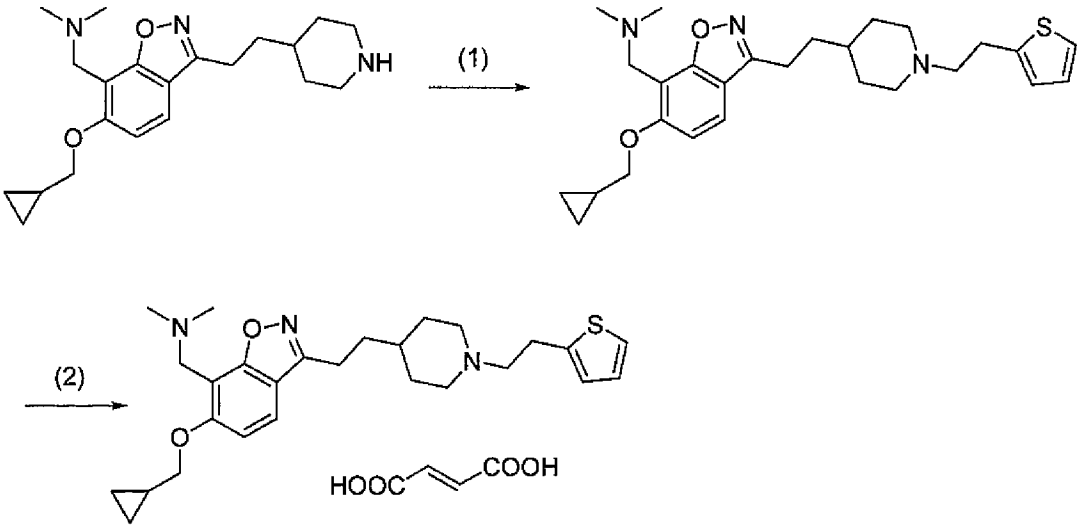
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.26-1.44 (m, 4H), 1.75-1.83 (m, 4H), 2.08-2.13 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.79-2.84 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.97 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.60 (s, 2H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.2 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 238 $[M+2H]^{2+}$, 474 $[M+H]^+$.

[0606] 実施例167

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－チオフェン－2－イルエチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0607] [化191]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－チオフェン－2－イルエチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、及びチオフェン－2－イルアセトアルデヒド[CAS Registry No.; 15022－15－8]から実施例153－(5)に準じて合成して標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.27-1.39 (m, 4H), 1.76-1.81 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.93-3.04 (m, 6H), 3.83 (s, 2H), 4.12 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.81-6.82 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 7.12 (dd, J=1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－チオフェン－2－イルエチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－チオフェン－2－イルエチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.34-0.37 (m, 2H), 0.56-0.61 (m, 2H), 1.22-1.36 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 4H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.93-2.99 (m, 6H), 3.74 (s, 2H), 3.98 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.86-6.95 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.72-7.74 (m,1H).

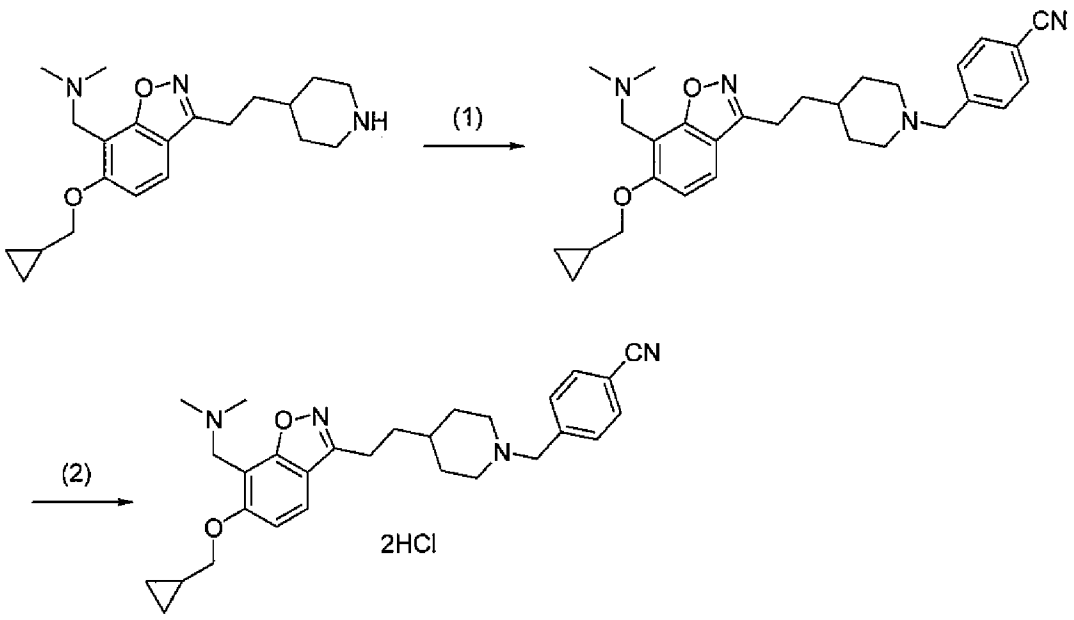
0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.26-1.44 (m, 4H), 1.75-1.83 (m, 4H), 2.08-2.13 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.79-2.84 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.97 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.60 (s, 2H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.2 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 235 $[M+2H]^{2+}$, 468 $[M+H]^+$.

[0608] 実施例168

4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

[0609] [化192]




(1)4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリル

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、及び4－ホルミルベンゾニトリルから実施例153－(5)に準じて合成して標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.26-1.40 (m, 4H), 1.73-1.80 (m, 4H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.80-2.84 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H).

(2)4－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ピリジン－4－カルボニトリルから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.38-0.43 (m, 2H), 0.59-0.64 (m, 2H), 1.28-1.96 (m, 8H), 2.82 (s, 6H), 2.88-3.01 (m, 6H), 4.08 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.25 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 2H), 7.65-7.98 (m, 3H), 9.8

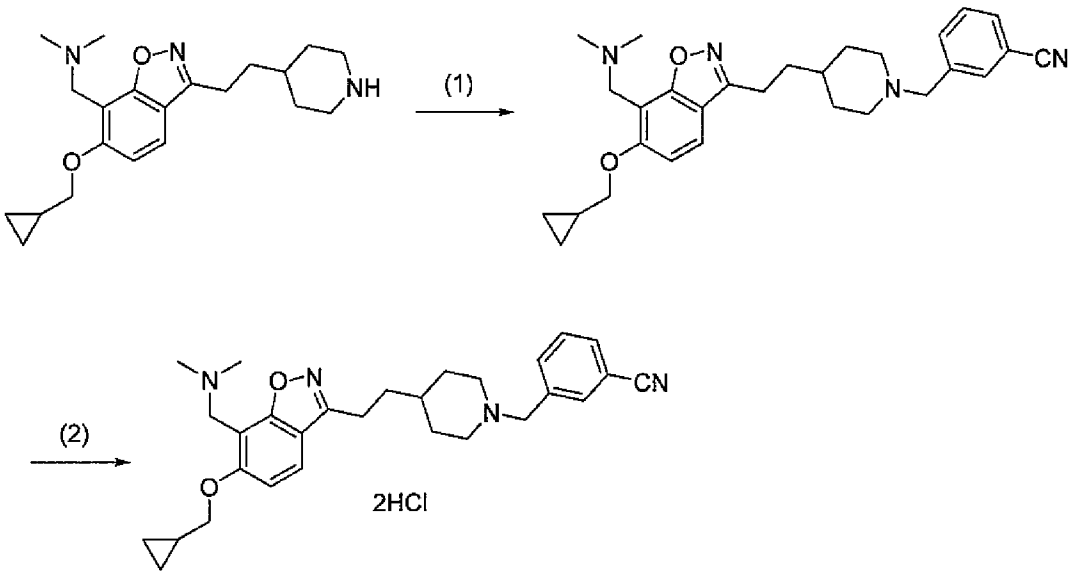
4 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 237 $[M+2H]^{2+}$, 473 $[M+H]^{+}$.

[0610] 実施例169

3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

[0611] [化193]




(1)3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリル

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、及び3－ホルミルベンゾニトリルから実施例153－(5)に準じて合成して標記化合物を得た。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.26-1.42 (m, 4H), 1.74-1.80 (m, 4H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.80-2.84 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3..82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.64-7.65 (m, 1H).

(2)3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベ

ンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリルから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

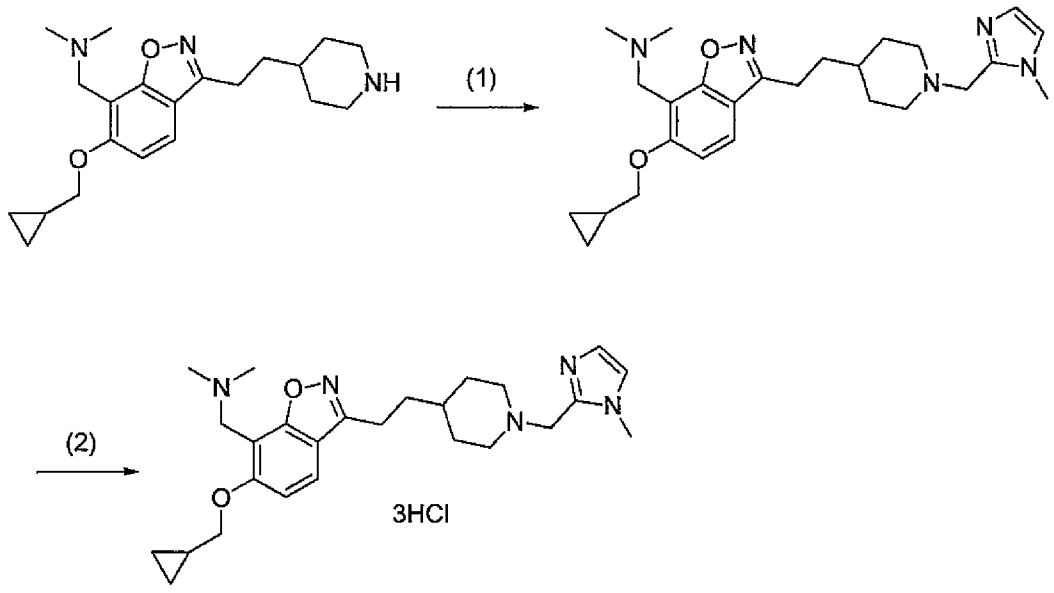
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.38-0.42 (m, 2H), 0.59-0.63 (m, 2H), 1.30-1.96 (m, 8H), 2.80 (s, 6H), 2.87-3.01 (m, 6H), 4.08 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.91-8.00 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 10.42 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 237 $[M+2H]^{2+}$, 473 $[M+H]^+$.

[0612] 実施例170

N, N－ジメチル{6-シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－メチル－1H－イミダゾール－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

[0613] [化194]




(1)N, N－ジメチル{6-シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－メチル－1H－イミダゾール－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

J. Med. Chem., 1991, 34, 1363. 記載の方法で1－メチル－1H－イミダゾール－2－カルバルデヒドを合成した。N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、及び1－メチル－1H－イミダゾール－2－カルバルデヒドから実施例153－(5)に準じて合成して標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H), 1.19-1.42 (m, 4H), 1.72-1.78 (m, 4H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.78-2.82 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.83-6.84 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.6 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6-シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－メチル－1H－イミダゾール－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

N, N－ジメチル{6-シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1－メチル－1H－イミダゾール－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

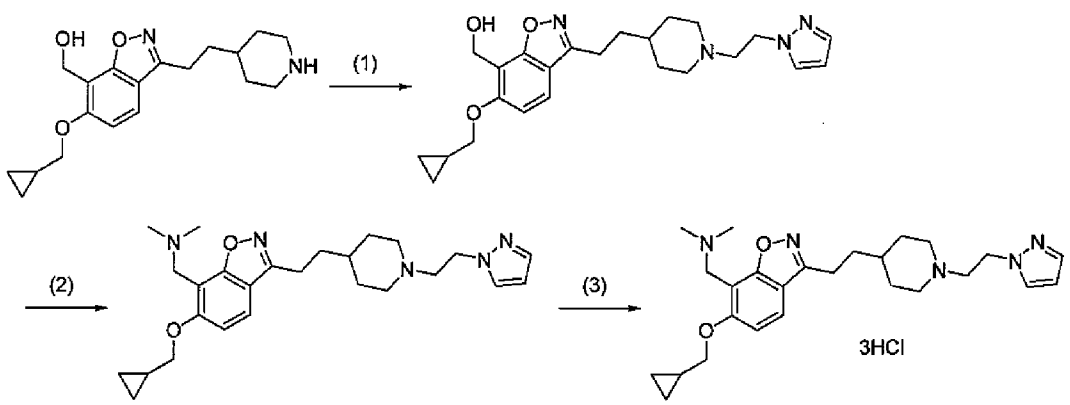
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.39-0.43 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H), 1.30-1.97 (m, 8H), 2.77-2.79 (m, 6H), 2.99-3.03 (m, 2H), 3.13-3.21 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 2H), 4.02-4.09 (m, 5H), 4.46-4.47 (m, 2H), 4.66-4.68 (m, 2H), 7.25 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.6 Hz, 1H), 10.65 (br s, 1H), 12.01 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 227 $[M+2H]^{2+}$, 452 $[M+H]^+$, 474 $[M+Na]^+$.

[0614] 実施例171

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(1H－ピラゾール－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

[0615] [化195]




(1){6-シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(1H－ピラゾール－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール

Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 517. 記載の方法で1－(2－ブロモエチル)－1H－ピラゾールを合成した。[6－シクロプロピルメトキシ－3－(2－ピペリジン－4－イル)エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メタノール(103mg)、及び1－(2－ブロモエチル)－1H－ピラゾール(66mg)、N, N－ジイソプロピルエチルアミン(136μL)、アセトニトリル(5mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温で1．5時間、続けて40℃で25時間撹拌した。溶媒を減圧下で留去した。残渣に5M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を硫酸マグネシウム－炭酸ナトリウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(69mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.40 (m, 2H), 0.66-0.71 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 4H), 1.74-1.79 (m, 4H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.63 (br s, 1H), 2.79 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.98 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.26 (t, J=7.0 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.23-6.24 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(1H－ピラゾール－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

{6-シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(1H－ピラゾール－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(69mg)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶かした。この溶液にトリエチルアミン(68μL)を加え、窒素雰囲気下、氷冷して撹拌した。この混合物にメタンスルホニル クロリド(19μL)を加えて45分間撹拌した。反応混合物にトリエチルアミン(68μL)及びメタンスルホニル クロリド(19μL)を加えて65分間撹拌した。反応混合物にジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(1．22mL)を加え、2時間50分撹拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(77mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.74-1.79 (m, 4H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.79 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.26 (t, J=6.8 Hz, 2H), 6.23-6.24 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H).

(3)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(1H－ピラゾール－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 三塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(1H－ピラゾール－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.38-0.43 (m, 2H), 0.60-0.65 (m, 2H), 1.28-1.96 (m, 8H), 2.78-3.16 (m, 6H), 3.37-3.45 (m, 8H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.60-4.63 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 10.14 (br s, 1H), 10.45 (br s, 1H).

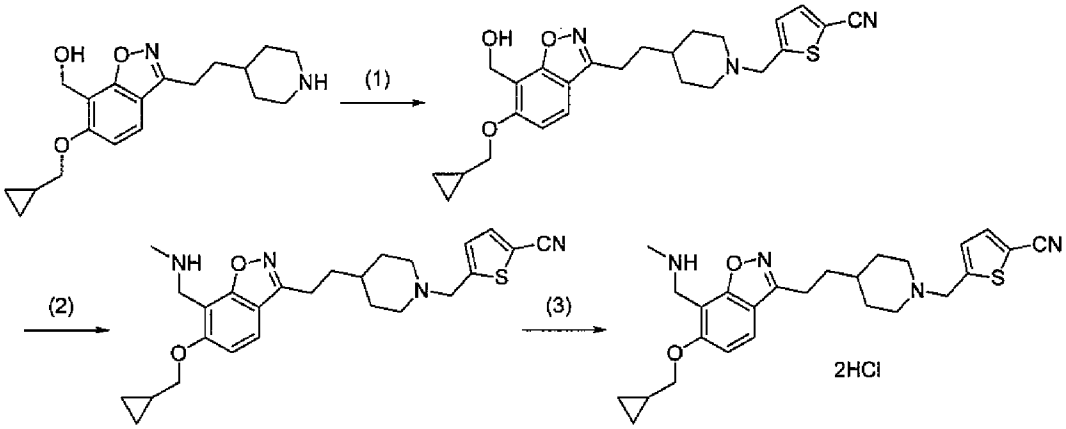
ESI-MS m/z: 227 $[M+2H]^{2+}$, 452 $[M+H]^+$ , 474 $[M+Na]^+$.

[0616] 実施例172

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N－メチルアミノメチル)ベンゾ[d]

イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－２－カルボニトリル　二塩酸塩

[0617] [化196]




(1)5－{4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－２－カルボニトリル

[6－シクロプロピルメトキシ－３－(２－ピペリジン－４－イル)エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－７－イル]メタノールから実施例155－(2)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.37-0.40 (m, 2H), 0.66-0.71 (m, 2H), 1.26-1.36 (m, 4H), 1.73-1.81 (m, 4H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.63 (t, J=6.8 Hz 1H), 2.89-2.98 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.98 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.04 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H).

(2)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－７－(Ｎ－メチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－２－カルボニトリル

5－{4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－７－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－２－カルボニトリル(144mg)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶かした。この混合物にトリエチルアミン(133μL)を加え、窒素雰囲気下、氷冷して撹拌した。この混合物にメタンスルホニル　クロリド(37μL)を加えて40分間撹拌した。反応混合物にトリエチルアミン(133μL)及びメタ

ンスルホニル クロリド(37μL)を加えて70分間撹拌した。反応混合物をドライアイス－アセトン浴中冷却し、反応混合物にメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(3.19mL)を加え、。反応混合物を氷冷下10分間撹拌した後、室温で12時間20分撹拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン－酢酸エチル)で2回精製した。得られた粗生成物をpreparative TLC(NHシリカゲル)(n－ヘキサン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(69mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.63-0.68 (m, 2H), 1.26-1.35 (m, 4H), 1.76-1.81 (m, 4H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.89-2.97 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.6 Hz, 1H).

(3)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N－メチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N－メチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリルから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

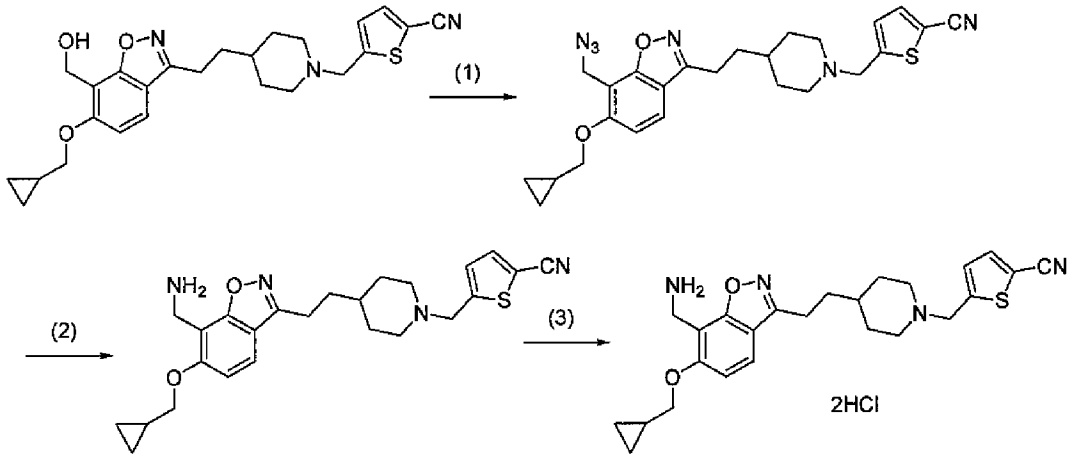
$^1$H-NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 0.39-0.43 (m, 2H), 0.59-0.63 (m, 2H), 1.28-1.98 (m, 8H), 2.61 (s, 3H), 2.80-3.10 (m, 6H), 4.06 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.87-8.98 (m, 2H), 10.84 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 465 $[M+H]^+$.

[0618] 実施例173

5－{4－[2－(7－アミノメチル－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

[0619] [化197]




(1)5－{4－[2－(7－アジドメチル－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

5－{4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(実施例172－(1)で得られた化合物)(183mg)、トリフェニルホスフィン(159mg)、アジ化ナトリウム(132mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶かし、この溶液を窒素雰囲気下、氷冷下で撹拌した。この反応混合物に四臭化炭素(201mg)を加えた後、室温で18時間40分撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈し、水(5回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(164mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.38-0.41 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H), 1.28-1.38 (m, 4H), 1.64-1.82 (m, 4H), 2.01-2.06 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.97 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.88 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)5－{4－[2－(7－アミノメチル－6－シクロプロピルメトキシベンズ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

5－{4－[2－(7－アジドメチル－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(164mg)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶かした。この溶液を窒素雰囲気下、室温で撹拌した。

この反応混合物にトリフェニルホスフィン(99mg)を加え、室温で15時間30分撹拌した。反応混合物にトリフェニルホスフィン(18mg)を加えた後、この混合物を5時間30分撹拌した。反応混合物に28%アンモニア水(1mL)を加えた後、この混合物を15分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム－メタノール)で2回精製し、標記化合物(93mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.39 (m, 2H), 0.64-0.69 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 4H), 1.75-1.81 (m, 4H), 2.01-2.06 (m, 2H), 2.89-2.97 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.6 Hz, 1H).

(3)5－{4－[2－(7－アミノメチル－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

5－{4－[2－(7－アミノメチル－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリルから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

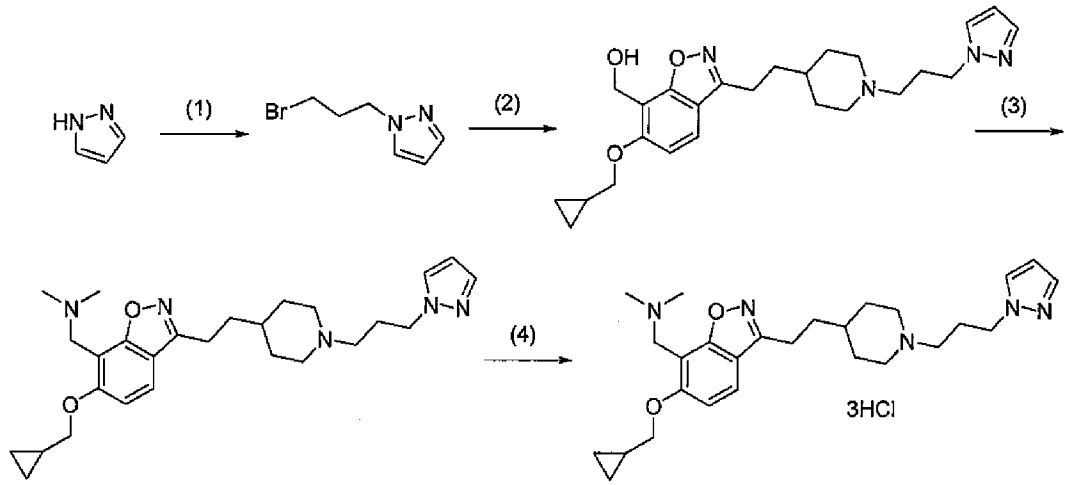
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.40-0.46 (m, 2H), 0.60-0.65 (m, 2H), 1.25-2.00 (m, 8H), 2.82-3.06 (m, 6H), 4.06 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.00-8.01 (m, 1H), 8.17-8.28 (m, 3H), 10.21 (br s, 1H).

m/z: 451 $[M+H]^+$.

[0620] 実施例174

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－ピラゾール－1－イルプロピル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

[0621] [化198]




(1)1－(3－ブロモプロピル)－1H－ピラゾール

1H－ピラゾール(1．00g)、水酸化ナトリウム(1．86g)、及び臭化テトラブチルアンモニウム(118mg)を水(5mL)に溶かした。この溶液に1，3－ジブロモプロパン(10．4mL)を加え、室温で15時間50分撹拌した。クロロホルムを加え、有機層を分離した。水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．67g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.40 (tt, J=6.3, 6.3 Hz, 2H), 3.31 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.32 (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.24-6.26 (m, 1H), 7.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.6 Hz, 1H).

(2){6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[3－(1H－ピラゾール－1－イル)プロピル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール

[6－シクロプロピルメトキシ－3－(2－ピペリジン－4－イル)エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メタノール(104mg)、1－(3－ブロモプロピル)－1H－ピラゾール(75mg)、N，N－ジイソプロピルエチルアミン(137μL)、及びアセトニトリル(5mL)の混合物を窒素雰囲気下、40℃で19時間10分撹拌した。1－(3－ブロモプロピル)－1H－ピラゾール(80mg)をアセトニトリル(0．5mL)に溶かし、反応混合物に加えた。この反応混合物を40℃で5時間30分撹拌した。溶媒を減圧下で留

去した。残渣に5M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を硫酸マグネシウム－炭酸ナトリウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン－酢酸エチル－メタノール)で精製し、標記化合物(123mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.37-0.40 (m, 2H), 0.66-0.71 (m, 2H), 1.24-1.38 (m, 4H), 1.73-1.79 (m, 4H), 1.85-1.91 (m, 2H), 2.03 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.27 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.98 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.18 (t. J=7.0 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.22-6.23 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49-7.50 (m, 1H).

(3)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[3－(1H－ピラゾール－1－イル)プロピル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[3－(1H－ピラゾール－1－イル)プロピル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノールから実施例171－(2)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 4H), 1.74-1.81(m, 4H), 1.86-1.91 (m, 2H), 2.03 (tt, J=7.0, 7.0 Hz, 2H), 2.27 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8H, 2H), 4.18 (t, J=7.0 Hz, 2H), 6.22-6.23 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49-7.50 (m, 1H).

(4)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[3－(1H－ピラゾール－1－イル)プロピル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[3－(1H－ピラゾール－1－イル)プロピル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ (ppm): 0.39-0.42 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H), 1.2

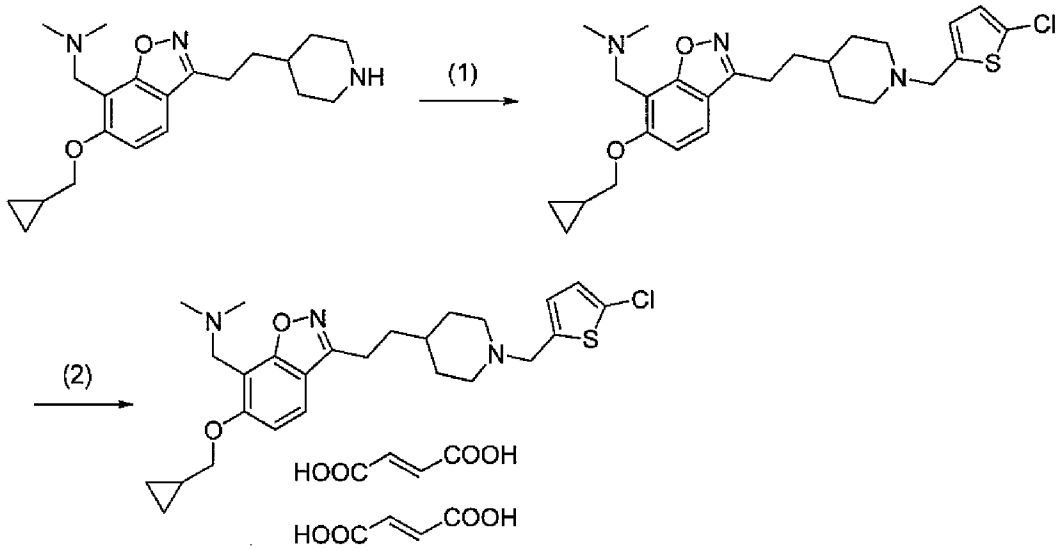
5-1.38 (m, 1H), 1.52-1.94 (m, 7H), 2.18-2.2.28 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.80-3.04 ( m, 6H), 3.41-3.47 (m, 2H), 4.08 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.22 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.47-4.4 8 (m, 2H), 6.25-6.26 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47-7.47 (m, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 10.32 (br s, 1H), 10.43 (br s, 1H).

m/z: 234 $[M+2H]^{2+}$, 466 $[M+H]^{+}$.

[0622] 実施例175

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(5－クロロチオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

[0623] [化199]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(5－クロロチオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、及び5－クロロチオフェン－2－カルバルデヒドから実施例153－(5)に準じて合成して標記化合物を得た。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.39 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H), 1.25-1 .37 (m, 4H), 1.73-1.80 (m, 4H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.90-2.96 (m, 4H) , 3.59 (d, J=1.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.64 (td, J=1.0, 3.6

Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(5－クロロチオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(5－クロロチオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから実施例154－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

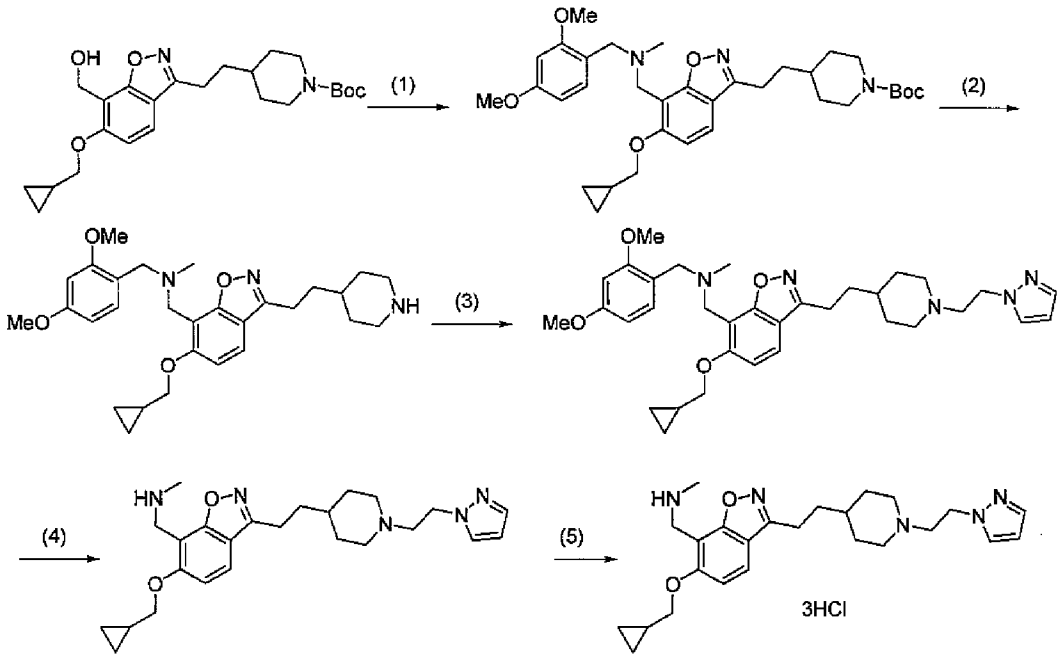
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.34-0.38 (m, 2H), 0.56-0.61 (m, 2H), 1.16-1.35 (m, 4H), 1.66-1.74 (m, 4H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.99 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.61 (s, 4H), 6.82 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 245 $[M+2H]^{2+}$, 358 $[M-C5H4ClS^{+}2H]^{+}$, 488, 489 $[M+H]^{+}$.

[0624] 実施例176

N－メチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(1H－ピラゾール－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

[0625] [化200]




(1)tert－ブチル　4－{2－{6－シクロプロピルメトキシ－7－{[(2，4－ジメトキシベンジル)メチルアミノ]メチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(609mg)をテトラヒドロフラン(6mL)に溶かし、トリエチルアミン(591μL)を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下、氷冷して撹拌した。反応混合物にメタンスルホニル　クロリド(131μL)を加え、反応混合物を35分間撹拌した。この混合物にN－メチル－2，4－ジメトキシベンジルアミン[CAS Registry No.；102503－23－1](564mg)のN，N－ジメチルホルムアミド(6mL)溶液を加え、混合物を60℃で11時間50分撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル－メタノール)で精製し、標記化合物(701mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.37 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H), 1.11-1.21 (m, 2H), 1.24-1.30 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 4H)

, 2.24 (s, 3H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.03-4.15 (m, 2H), 6.44-6.47 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)N－(2, 4－ジメトキシベンジル)－N－メチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－{6－シクロプロピルメトキシ－7－{[(2, 4－ジメトキシベンジル)メチルアミノ]メチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(701mg)をテトラヒドロフラン(7mL)、メタノール(7mL)に溶かした。この溶液を窒素雰囲気下、氷浴中撹拌した。この反応混合物に塩化水素(4M酢酸エチル溶液)(2. 95mL)を加えた。室温で6時間撹拌した。溶媒を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮し、粗標記化合物(667mg)を得た。それ以上の精製はせずに次の反応に用いた。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.36 (m, 2H), 0.59-0.63 (, 2H), 1.23-1.31 (m, 1H), 1.40-1.58 (m, 3H), 1.79-1.89 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.68-2.75 (m, 2H), 2.94-2.97 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 6.44-6.48 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3)N－(2, 4－ジメトキシベンジル)－N－メチル{6-シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(1H－ピラゾール－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 517. 記載の方法で1－(2－ブロモエチル)－1H－ピラゾールを合成した。N－(2, 4－ジメトキシベンジル)－N－メチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(583mg)、及び1－(2－ブロモエチル)－1H－ピラゾール(248mg)、N, N－ジイソプロピルエチルアミン(514μL)、アセトニトリ

ル(20mL)の混合物を、窒素雰囲気下、40℃で9時間30分撹拌した。ここで1－(2－ブロモエチル)－1H－ピラゾール(124mg)、N,N－ジイソプロピルエチルアミン(247μL)を追加し、さらに8時間20分撹拌した。室温まで冷却し、溶媒を減圧下で留去した。残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(584mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.38 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H), 1.25-1.43 (m , 4H), 1.74-1.80 (m, 4H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.79 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s ,3H), 3.92 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.26 (t, J=6.8 Hz, 2H), 6.23-6.24 (m, 1H), 6.44-6.48 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.49-7.50 (m, 1H).

(4)N－メチル－{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(1H－ピラゾール－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N－(2,4－ジメトキシベンジル)－N－メチル{6-シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[2－(1H－ピラゾール－1－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(584mg)を塩化メチレン(5mL)に溶かした。この溶液を窒素雰囲気下、氷冷して撹拌した。この溶液にトリフルオロ酢酸無水物(180μL)を加え、同温度で3時間10分撹拌した。氷冷下、クロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて撹拌した。有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をメタノール(6mL)に溶かし、5M水酸化ナトリウム水溶液(1．99mL)を加えて30分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物

(302mg)を得た。

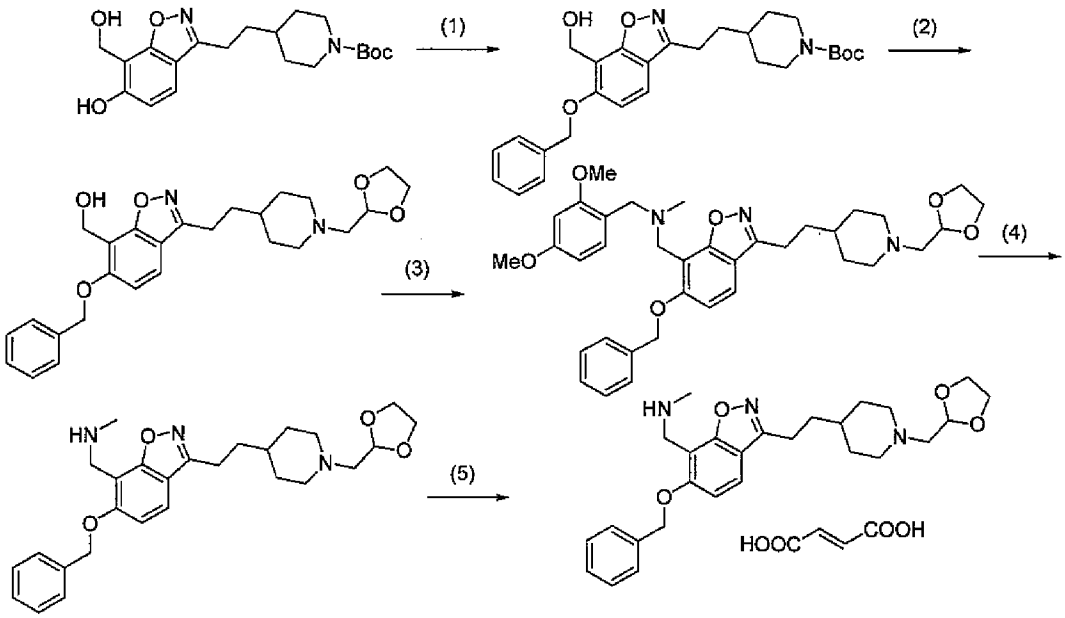
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.39-0.43 (m, 2H), 0.57-0.63 (m, 2H), 1.28-1.39 (m, 1H), 1.44-1.95 (m, 7H), 2.58-2.61 (m, 3H), 2.83-3.18 (m, 4H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.47-3.52 (m, 2H), 4.07 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.31-4.34 (m, 2H), 4.61-4.65 (m, 2H), 6.31-6.32 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53-7.53 (m, 1H), 7.84-7.85 (m, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 9.00-9.01 (m, 2H), 10.56 (br s, 1H).

ESI-MS m/z: 407 $[M-CH_4NH^+H]^+$, 438 $[M+H]^+$, 460 $[M+Na]^+$.

[0626] 実施例177

N－メチル{6－ベンジルオキシ－3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0627] [化201]




(1)tert－ブチル 4－[2－(6－ベンジルオキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(2．93g)をアセトン(30mL)に溶かした。この溶液に炭酸カリウム(1．61g)、ベンジル ブロミド(1．20mL)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで

冷却した。反応混合物に水、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、沈澱をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣にヘキサン－ジエチル エーテル(10:1)の混合物を加えて沈澱をろ取し、同じ溶媒で洗った。沈澱を減圧下乾燥し、標記化合物(3.38g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.21 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.54 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 4H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(2)<u>{6－ベンジルオキシ－3－{2－[1－(1,3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール</u>

tert－ブチル 4－[2－(6－ベンジルオキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(3.38g)にメタノール(35mL)、テトラヒドロフラン(35mL)を加えて溶かした。この溶液を窒素雰囲気下、氷浴中撹拌した。この溶液に塩化水素(4M酢酸エチル溶液)(18.1mL)を加え、室温で17時間40分撹拌した。溶媒を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液、5M水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。

得られた残渣をN,N－ジメチルホルムアミド(20mL)に溶かした。この反応混合物に炭酸カリウム(4.00g)、ブロモメチル－1,3－ジオキソラン(1.5mL)を加え、窒素雰囲気下、110℃で1時間30分撹拌した。ブロモメチル－1,3－ジオキソラン(0.75mL)を加え、110℃でさらに1時間20分撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、沈澱をろ去した。溶媒を減圧下で留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥した。乾燥剤をろ去後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸

エチル)で精製し、標記化合物(1．44g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.32-1.44 (m, 3H), 1.73-1.79 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.39 (br s, 1H), 2.56-2.59 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.93-4.02 (m, 2H), 5.01-5.05 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 5H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H).

(3)N－(2，4－ジメトキシベンジル)－N－メチル{6－ベンジルオキシ－3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

{6－ベンジルオキシ－3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノールから実施例176－(1)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.34-1.42 (m, 3H), 1.73-1.80 (m, 4H), 2.04-2.09 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.57 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.91-2.95 (m, 2H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.78-4.00 (m, 6H), 5.01 (t, J=4.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.38-6.46 (m, 3H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 6H).

(4)N－メチル{6－ベンジルオキシ－3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N－(2，4－ジメトキシベンジル)－N－メチル{6－ベンジルオキシ－3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから実施例176－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.37-1.46 (m, 3H), 1.73-1.80 (m, 4H), 2.07-2.14 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.60 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.01-3.06 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.04 (t, J=4.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33-7.47 (m, 6H).

(5)N－メチル{6－ベンジルオキシ－3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチル

アミン　フマル酸塩

Ｎ－メチル{６－ベンジルオキシ－３－{２－[１－(１，３－ジオキソラン－２－イルメチル)ピペリジン－４－イル]エチル}ベンゾ[ｄ]イソオキサゾール－７－イル}メチルアミンから実施例１５４－(４)に準じて合成し、標記化合物を得た。

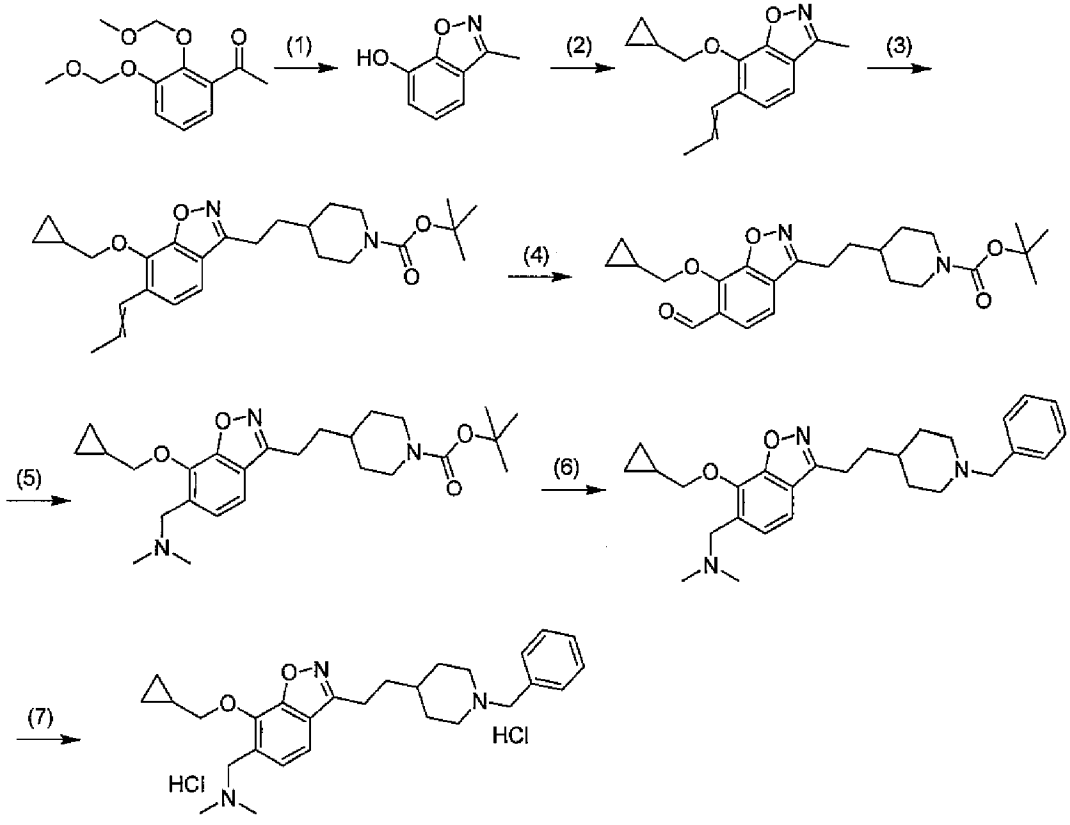
$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.12-1.27 (m, 3H), 1.64-1.70 (m, 4H), 1.23-1.99 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.44 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.88-2.97 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.81-3.90 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.86 (t, J=4.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.54 (s, 2H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 234 $[M+2H]^{2+}$, 345 $[M-C8H11N^+H]^+$, 466 $[M+H]^+$.

[0628] 実施例１７８

Ｎ, Ｎ－ジメチル{３－[２－(１－ベンジルピペリジン－４－イル)エチル]－７－シクロプロピルメトキシベンゾ[ｄ]イソオキサゾール－６－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0629] [化202]




(1)７－ヒドロキシ－３－メチルベンゾ[ｄ]イソオキサゾール

1－(2, 3－ビスメトキシメトキシフェニル)エタノン(1. 6g)[CAS Registry No. ; 863191－11－1]を48%臭化水素酸(10mL)中、80℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、1－(2, 3－ジヒドロキシフェニル)エタノンの粗生成物(1. 0g)を得た。得られた1－(2, 3－ジヒドロキシフェニル)エタノンの粗生成物(1. 0g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(603mg)および酢酸ナトリウム(735mg)をメタノール(20mL)に溶かした。この溶液を60℃で2時間撹拌した。混合物を室温まで冷却した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣、無水酢酸(1. 4mL)、および酢酸ナトリウム(1. 19g)のN, N－ジメチルホルムアミド(10mL)溶液をマイクロ波合成装置中、150℃で1時間加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した。溶媒を減圧下で留去し、残渣のメタノール溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液を加え、45℃で0. 5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製して、標記化合物(530mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm): 2.52 (s, 3H), 6.99 (dd, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.2, 7.6 Hz, 1H).

(2)7－シクロプロピルメトキシ－3－メチル－6－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールと7－シクロプロピルメトキシ－3－メチル－6－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物

7－ヒドロキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール(530mg)、アリル ブロミド(338mg)、炭酸カリウム(981mg)、及びN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)の混合物を室温で3時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチ

ル層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、7－アリルオキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール(654mg)を得た。7－アリルオキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール(654mg)とN,N－ジメチルアニリン(3.5mL)の混合物をマイクロ波合成装置中で、220℃で1時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルに溶解し、2M塩酸で洗浄した。酢酸エチル層をさらに水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣として6－アリル－7－ヒドロキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾールの粗生成物(640mg)を得た。得られた6－アリル－7－ヒドロキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール粗生成物(400mg)、シクロプロピルメチル ブロミド(0.27mL)および炭酸カリウム(583mg)、N,N－ジメチルホルムアミド(5mL)の混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、6－アリル－7－シクロプロピルメトキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール(350mg)を得た。6－アリル－7－シクロプロピルメトキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール(350mg)と水酸化カリウム(202mg)のエタノール(3mL)溶液をマイクロ波合成装置中で120℃で3時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(320mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.33-0.38 (m, 2H), 0.57-0.63 (m, 2H), 1.22-1.34 (m, 1H), 1.96 (dd, J=1.6, 7.2 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.25 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.38 (dq, J=6.8, 16.0 Hz, 1H), 6.90 (dq, J=1.6, 16.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(3)tert－ブチル 4－{2－{7－シクロプロピルメトキシ－6－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジンカルボキシラートとtert－

ブチル 4－{2－{7－シクロプロピルメトキシ－6－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジンカルボキシラートの混合物

7－シクロプロピルメトキシ－3－メチル－6－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールと7－シクロプロピルメトキシ－3－メチル－6－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物(310mg)及びtert－ブチル 4－ヨードメチルピペリジン－1－カルボキシラート(458mg)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液を－70℃に冷却した。この混合物に、1．5Mリチウム N，N－ジイソプロピルアミド シクロヘキサン溶液(1．7mL)を滴下した。混合物を－60℃で2時間撹拌した後、徐々に室温に戻した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(440mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.33-0.38 (m, 2H), 0.58-0.64 (m, 2H), 1.10-1.24 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 1H), 1.40-1.60 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.71-1.87 (m, 4H), 1.96 (dd, J=1.6, 6.8 Hz, 3H), 2.61-2.76 (m, 2H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.02-4.20 (m, 2H), 4.25 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.37 (dq, J=6.8, 16.0 Hz, 1H), 6.90 (dq, J=1.6, 16.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(4)tert－ブチル 4－[2－(7－シクロプロピルメトキシ－6－ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－{7－シクロプロピルメトキシ－6－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジンカルボキシラートとtert－ブチル 4－{2－{7－シクロプロピルメトキシ－6－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジンカルボキシラートの混合物(440mg)をテトラヒドロフラン(10mL)－水(5mL)に溶解した。この溶液に2．5%四酸化オスミウム水溶液(508mg)を室温で加え、撹拌した。5分後、この混合物にメタ過よう素酸ナトリウム(535mg)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄した。乾燥剤をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(330mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.37-0.42 (m, 2H), 0.62-0.68 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 4H), 2.63-2.73 (m, 2H), 3.00 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 4.53 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 10.63 (s, 1H).

(5)tertーブチル 4ー{2ー[7ーシクロプロピルメトキシー6ー(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート

tertーブチル 4ー[2ー(7ーシクロプロピルメトキシー6ーホルミルベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル)エチル]ピペリジンー1ーカルボキシラート(330mg)、2Mジメチルアミンーテトラヒドロフラン溶液(0.77mL)および酢酸(0.07mL)を酢酸エチル(10mL)中、室温で15分間撹拌した。次に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(326mg)を混合物に加え、室温で1時間撹拌した。混合物を水で希釈し、炭酸ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタンー酢酸エチル)で精製して、標記化合物(218mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.33-0.38 (m, 2H), 0.57-0.62 (m, 2H), 1.10-1.24 (m, 2H), 1.24-1.35 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.71-1.84 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 2.61-2.75 (m, 2H), 2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.03-4.19 (m, 2H), 4.30 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H).

(6)N,Nージメチル{3ー[2ー(1ーベンジルピペリジンー4ーイル)エチル]ー7ーシクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾールー6ーイル}メチルアミン

tertーブチル 4ー{2ー[7ーシクロプロピルメトキシー6ー(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(218mg)のジクロロメタン(10mL)溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸(0.73mL)を加えた。混合物を室温で1時間撹拌した後、減圧濃縮した。残渣に水を加え、炭酸カリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾

燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧下で留去した。得られた粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。得られた粗生成物(160mg)、ベンズアルデヒド(0.05mL)、および酢酸(0.03mL)の混合物を酢酸エチル(10mL)中、室温で15分間撹拌した。この反応混合物にトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(202mg)を加え、室温で1時間撹拌した。混合物を水で希釈し、炭酸カリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム－メタノール)で精製して標記化合物(83mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.33-0.38 (m, 2H), 0.57-0.62 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 4H), 1.72-1.83 (m, 4H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.68-2.90 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.29 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 6H).

(7)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミン(83mg)をメタノールに溶解し、4M塩化水素－酢酸エチル溶液を加えた。混合物を濃縮し、減圧乾燥して標記化合物(92mg)を得た。

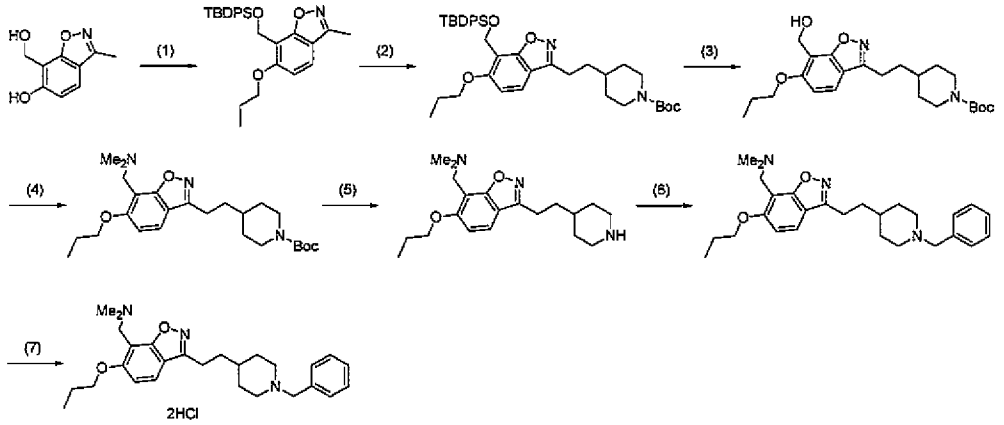
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.36-0.41 (m, 2H), 0.59-0.65 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 2H), 2.02-2.19 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.96-3.10 (m, 4H), 3.44-3.50 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.47 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.43-7.58 (m, 7H).

ESI-MS m/z: 448 $[M+H]^+$.

[0630] 実施例179

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0631] [化203]




(1)7－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－3－メチル－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール

7－ヒドロキシメチル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－オール(製造例2－(3)で合成された化合物)(1．5g)をメチルエチルケトン(80mL)に溶解させ、炭酸カリウム(1．74g)、1－ブロモプロパン(1mL)を順次加えた。70℃で21時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液の混合溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物の全量をN，N－ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解させた。この溶液にイミダゾール(0．84g)、tert－ブチルジフェニルクロロシラン(2．4mL)を順次加え、室温で20時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(2．98g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.97 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.92 (t, J=6.6Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33-7.41 (m, 6H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.74-7.79 (m, 4H).

(2)tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カル

ボキシラート

7－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－3－メチル－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾールから、製造例2－(5)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.99 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.10-1.23 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.69-1.85 (m, 6H), 2.58-2.78 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.97 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.00-4.21 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 6H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.72-7.80 (m, 4H).

(3)tert－ブチル 4－[2－(7－ヒドロキシメチル－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(3．77g)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解させた。この溶液にふっ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液，9mL)を加え、室温で9時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(2．61g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.04-1.33 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.36-2.49 (m, 1H), 2.58-2.75 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.95-4.19 (m, 4H), 5.01 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H).

(4)tert－ブチル 4－{2－[7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－[2－(7－ヒドロキシメチル－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(1．06g)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解させた。この溶液にトリエチルアミン(1．1mL)を加え、反応混合物を氷冷した。メタンスルホニル クロリド(300μL)を滴下し、撹拌した。ジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液，15mL)を反応混合物に加えた。室温で反応混合物にょう化ナトリウム(40mg)を加え、30分間撹拌した。反応混合物に水と飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで3回抽出後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液の混合溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、ろ液を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(0．95g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.04-1.22 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.47-1.55 (m, 1H), 1.68-1.82 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.32 (s, 9H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.95 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.97-4.18 (m, 4H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H).

(5)N，N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(0．95g)をメタノール(25mL)に溶解させた。この溶液を氷冷した後、反応混合物に塩化水素(4M酢酸エチル溶液，7mL)を加えた。反応混合物の温度を室温まで徐々に昇温させた。25時間後反応混合物にトルエン(25mL)を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣をクロロホルムで希釈し、2N水酸化ナトリウム水溶液を用い中和した。この混合物に塩化ナトリウムを加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、ろ液を減圧留去し、標記化合物(800mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.13-1.27 (m, 2H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.82-2.08 (m, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.60 (dt, J=2.8Hz, J=12.0Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.04-3.14 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.4Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 1H).

(6)N，N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N，N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(71mg)をジクロロメタン(5mL)に溶解させた。この溶液にベンズアルデヒド(28μL)、酢酸(25μL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(92mg)を順次加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液の混合溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、ろ液を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(61mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 3H), 1.70-1.79 (m, 4H), 1.83-1.97 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.86-2.95 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.03 (t, J=6.4Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H).

(7)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(61mg)をメタノールに溶解させた。この溶液に2N塩酸(146μL)を加え、溶媒を減圧留去後、減圧乾燥し、標記化合物(41mg)を得た。

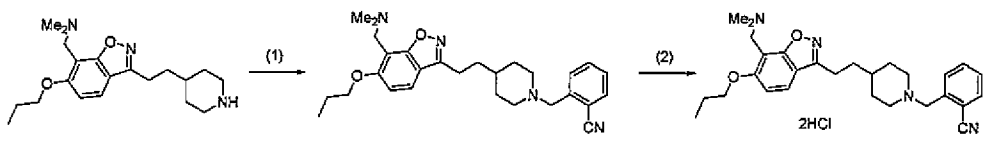
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.12 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.48-1.64 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.97-3.13 (m, 4H), 3.45-3.54 (m, 2H), 4.22 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 219 $[M+2H]^{2+}$, 436 $[M+H]^+$.

[0632] 実施例180

2－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

[0633] [化204]



(1)2－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリル

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例179－(5)で合成された化合物)と2－シアノベンズアルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.24-1.44 (m, 3H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.93 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.4Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.50-7.66 (m, 3H).

(2)2－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

2－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}ベンゾニトリルから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

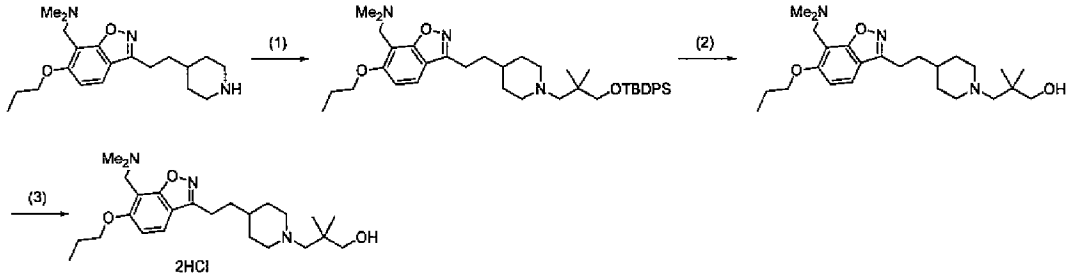
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.12 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.70-1.89 (m, 3H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.06 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.11-3.24 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 2H), 4.23 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 3H).

ESI-MS m/z: 231 $[M+2H]^{2+}$, 461 $[M+H]^+$.

[0634] 実施例181

3－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノ}－2, 2－ジメチルプロパン－1－オール　二塩酸塩

[0635] [化205]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－{1－[3－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－2, 2－ジメチルプロピル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例179－(5)で合成された化合物)と3－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－2, 2－ジメチルプロピオンアルデヒド[CAS Registry No.; 136022－55－4]から実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.82 (s, 6H), 1.02-1.12 (m, 9H), 1.12-1.34 (m, 3H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.74-2.82 (m, 2H), 2.92 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.4Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 6H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 4H).

(2)3－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノ}－2, 2－ジメチルプロパン－1－オール

N, N－ジメチル{3－{2－{1－[3－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)－2, 2－ジメチルプロピル]ピペリジン－4－イル}エチル}－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(122mg)をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解させた。この溶液にふっ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液, 1.5mL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、2N塩酸で2回抽出した。5N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、酢酸エチルで3回抽出

した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤を濾過し、ろ液を減圧下で留去した。残渣をNH preparative TLC(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(35mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.92 (s, 6H), 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.23-1.38 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 5H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.36 (s, 2H), 2.90-3.00 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.4Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 1H).

(3)3－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノ}－2, 2－ジメチルプロパン－1－オール 二塩酸塩

3－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－プロポキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノ}－2, 2－ジメチルプロパン－1－オールから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

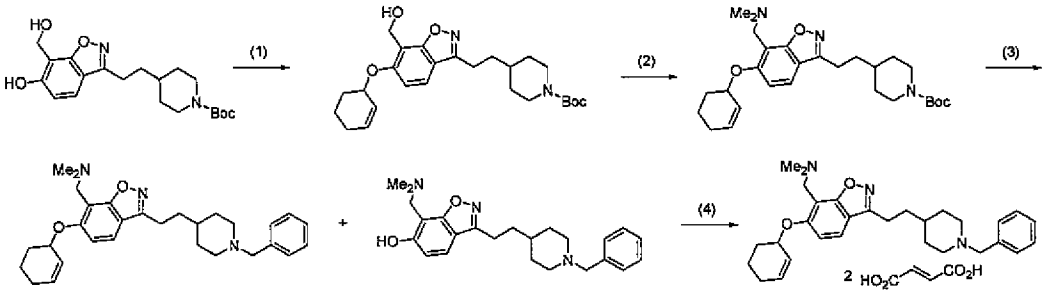
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.06 (s, 6H), 1.12 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.50-1.73 (m, 3H), 1.78-2.06 (m, 6H), 2.76 (s, 6H), 2.92-3.10 (m, 6H), 3.42-3.57 (m, 4H), 4.19 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 217 $[M+2H]^{2+}$, 432 $[M+H]^+$.

[0636] 実施例182

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(シクロヘキサ－2－エニルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二フマル酸塩

[0637] [化206]



(1)tert－ブチル　4－{2－[6－(シクロヘキサ－2－エニルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(製造例2で合成された化合物)(1．05g)をプロピオニトリル(50mL)に溶解させた。この溶液に炭酸カリウム(1．2g)、3－ブロモシクロヘキセン(800μL)を順次加え、70℃で15時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、ろ液を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(866mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.22 (m, 2H), 1.33-2.24 (m, 20H), 2.46-2.78 (m, 3H), 2.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.82-4.26 (m, 2H), 4.88-5.02 (m, 3H), 5.83-5.89 (m, 1H), 5.98-6.04 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[6－(シクロヘキサ－2－エニルオキシ)－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[6－(シクロヘキサ－2－エニルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートから、実施例179－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.22 (m, 2H), 1.37-2.21 (m, 20H), 2.31 (s, 6H), 2.58-2.76 (m, 2H), 2.95 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.95-4.20 (m, 2H), 4.83-4.91 (m, 1H), 5.82-5.89 (m, 1H), 5.91-5.99 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 1H).

(3)N，N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(シクロヘキサ－2－エニルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル　4－{2－[6－(シクロヘキサ－2－エニルオキシ)－7－(N，N－ジメ

チルアミノメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジン－１－カルボキシラート（982mg）をメタノール（25mL）に溶解させた。この溶液を氷冷し、塩化水素（4M酢酸エチル溶液，7mL）を加えた。反応混合物を室温まで徐々に昇温させた。23時間後反応混合物にトルエン（25mL）を加えた後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をクロロホルムで薄めた後、2N水酸化ナトリウム水溶液を用い中和し、塩化ナトリウムを加え、クロロホルムで4回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ去した。溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をジクロロメタン（20mL）に溶解させた。この溶液にベンズアルデヒド（300μL）、酢酸（160μL）、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム（840mg）を順次加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）及びシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル－クロロホルム－メタノール）で順次精製し、標記化合物（93mg）及び3－[2－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）エチル]－7－（N，N－ジメチルアミノメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－オール（150mg）を得た。

標記化合物：N，N－ジメチル{3－[2－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）エチル]－6－（シクロヘキサ－2－エニルオキシ）ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.43 (m, 3H), 1.62-1.81 (m, 5H), 1.82-2.21 (m, 7H), 2.32 (s, 6H), 2.85-2.96 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.84-4.92 (m, 1H), 5.82-5.88 (m, 1H), 5.96(dt, J=4.0Hz, 10.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 1H).

副生成物：3－[2－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）エチル]－7－（N，N－ジメチルアミノメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－オール

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.22-1.40 (m, 3H), 1.66-1.81 (m, 4H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.82-2.94 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18-7.31 (m, 5H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(シクロヘキサ－2－エニルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(シクロヘキサ－2－エニルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(93mg)をメタノールに溶解させ、フマル酸(46mg)を加えた。溶媒を減圧下で留去後、減圧下で乾燥した。残渣として標記化合物(89mg)を得た。

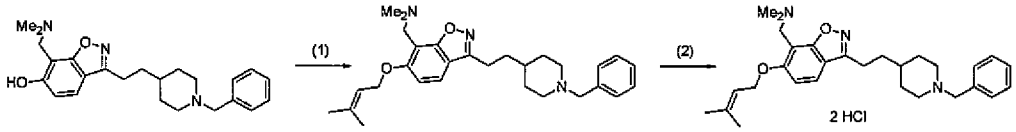
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.46-2.25 (m, 13H), 2.84-3.09 (m, 10H), 3.35 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.13-5.20 (m, 1H), 5.88-5.94 (m, 1H), 6.02-6.10 (m, 1H), 6.70 (s, 4H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 5H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 238 $[M+2H]^{2+}$, 474 $[M+H]^+$.

[0638] 実施例183

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3－メチル－2－ブテニルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0639] [化207]




(1)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3－メチル－2－ブテニルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－オール(実施例182－(3)で合成された化合物)(150mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解させた。この溶液に3－メチル－2－ブテン－1－オール(45μL)、トリフェニルホスフィン(200mg)を加えた。この溶液にジイソプロピル　アゾジカルボキシラート(150μL)を滴下した。反応混合物を室温で2時間撹拌後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカクロマトグラフィー(

ヘプタン－酢酸エチル)、preparative TLC(クロロホルム－メタノール)を用いて精製し、標記化合物(25mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.22-1.41 (m, 3H), 1.69-1.88 (m, 10H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.84-2.96 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.64 (d, J=6.4Hz, 2H), 5.45-5.50 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3－メチル－2－ブテニルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3－メチル－2－ブテニルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

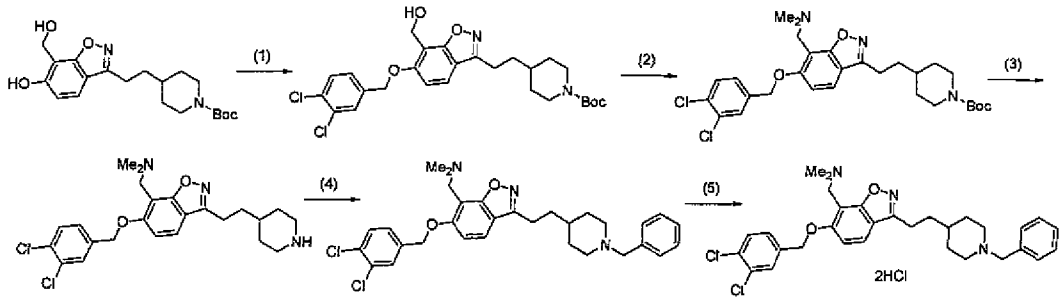
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.45-1.60 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 8H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 8H), 3.04 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.81 (d, J=6.8Hz, 2H), 5.52-5.58 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 5H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 462 $[M+H]^+$.

[0640] 実施例184

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0641] [化208]



(1)tert－ブチル　4－{2－[6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(製造例2で合成された化合物)(854mg)をプロピオニトリル(25mL)に溶解させた。この溶液に炭酸カリウム(0．5g)、3, 4－ジクロロベンジル　クロリド(410μL)を順次加え、70℃で13時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(884mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.22 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 10H), 1.68-1.83 (m, 4H), 2.25 (t, J=6.8Hz, 1H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.97-4.20 (m, 2H), 5.05 (d, J=6.8Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.0Hz, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートから、実施例179－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.22 (m, 2H), 1.42-1.58 (m, 10H), 1.68-1.82 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.91-4.22 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.0Hz, 1H).

(3)N, N－ジメチル{6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル　4－{2－[6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－7－(N, N－ジメチ

ルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートから、実施例179－(5)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.27 (m, 2H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.63-2.00 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.95 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.02-3.13 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.0Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(158mg)、ベンズアルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.42 (m, 3H), 1.69-1.81 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.86-2.96 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.92 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 6H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.0Hz, 1H).

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.46-1.63 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 2H), 1.97-2.14 (m, 2H), 2.86-3.14 (m, 10H), 3.43-3.56 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.31 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.42-7.62 (m, 7H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.94 (d, J=8.6Hz, 1H).

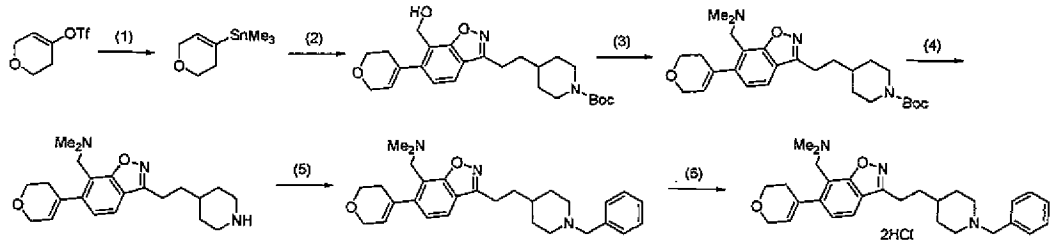
ESI-MS m/z: 277 $[M+2H]^{2+}$, 552 $[M+H]^+$.

[0642] 実施例185

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3, 6

－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0643] [化209]




(1)(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)トリメチルスタナン

3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル　トリフルオロメタンスルホナート[CAS Registry No.; 188975－30－6](5.1g)をテトラヒドロフラン(135mL)に溶解させた。この溶液にヘキサメチル二すず(7.92g)、塩化リチウム(4.68g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(760mg)を順次加え、60℃で10時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧下で留去して溶媒量を減らした。残った反応混合物をセライト濾過(ヘキサンを用いて洗浄)した。得られたろ液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。この残渣をセライト濾過し、ヘキサンで洗浄した。再度ろ液を減圧下で留去した。この操作を再度繰り返し、標記化合物(3.27g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.20 (s, 9H), 2.22-2.33 (m, 2H), 3.75-3.82 (m, 2H), 4.10-4.18 (m, 2H), 5.82-5.86 (m, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例79－(2)で合成された化合物)(1g)、(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)トリメチルスタナン(1.4g)をキシレン(30mL)に溶解させた。この溶液に塩化テトラブチルアンモニウム(1.8g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(190mg)を順次加え、140℃で20分間加熱撹拌した。反

応混合物を室温まで冷却後、ジエチル エーテルを加えセライト濾過し、ろ液を得た。不溶物を酢酸エチルに溶解させた。この溶液にジエチル エーテルを加え、セライトろ過し、ろ液を得た。再度不溶物を酢酸エチルに溶解させた。この溶液にジエチル エーテルを加え、セライトろ過し、ろ液を得た。上記の三つのろ液を混合し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)及びシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、粗生成物(393mg)を得た。

上記の反応に準じて合成した粗生成物(407mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解させた。この溶液にふっ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液, 1mL)を加え、室温で8時間撹拌した。反応混合物を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(331mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.23 (m, 2H), 1.40-1.57 (m, 10H), 1.68-1.84 (m, 4H), 2.42-2.50 (m, 2H), 2.58-2.76 (m, 2H), 3.01 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.96 (t, J=5.6Hz, 2H), 4.00-4.21 (m, 2H), 4.33 (dd, J=2.8Hz, 5.2Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.83-5.87 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 1H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートから、実施例179－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.09-1.23 (m, 2H), 1.41-1.65 (m, 10H), 1.71-1.84 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.60-2.76 (m, 2H), 2.99 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.94 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.98-4.20 (m, 2H), 4.33 (dd, J=2.6Hz, 5.4Hz, 2H), 5.83-5.89 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル[6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートから、実施例179－(5)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.13-1.34 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 1H), 1.66-1.91 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.98 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.05-3.13 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.94 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.33 (dd, J=2.6Hz, 5.4Hz, 2H), 5.84-5.88 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 1H).

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル[6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン、ベンズアルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.42 (m, 3H), 1.69-1.89 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.94 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.32 (dd, J=2.8Hz, 5.6Hz, 2H), 5.84-5.87 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H).

(6)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

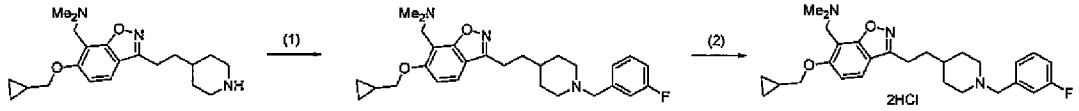
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.48-1.63 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.97-3.08 (m, 2H), 3.12 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.99 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.26-4.38 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 5.80-5.93 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.46-7.60 (m, 5H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 231 $[M+2H]^{2+}$, 460 $[M+H]^{+}$.

[0644] 実施例186

N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－フルオロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン 二塩酸塩

[0645] [化210]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－フルオロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3－(3)で合成された化合物)、3－フルオロベンズアルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.35-0.40 (m, 2H), 0.61-0.68 (m, 2H), 1.28-1.44 (m, 4H), 1.70-1.89 (m, 4H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.93 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－フルオロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－フルオロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミンから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.38-0.51 (m, 2H), 0.62-0.76 (m, 2H), 1.32-

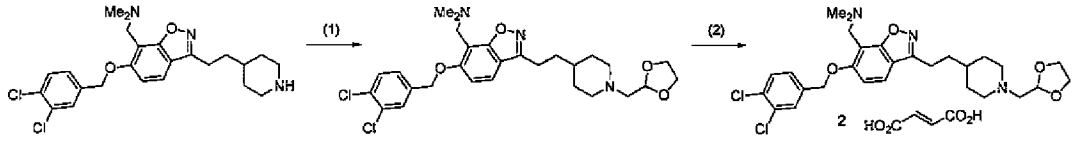
1.47 (m, 1H), 1.48-1.64 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 1H), 1.80-1.96 (m, 2H), 1.96-2.13 (m, 2H), 2.88-3.13 (m, 10H), 3.44-3.55 (m, 2H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.24 (s, 2H ), 4.63 (s, 2H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 1H), 7.92 (d, J =8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 234 $[M+2H]^{2+}$, 466 $[M+H]^{+}$.

[0646] 実施例187

N, N－ジメチル{6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

[0647] [化211]




(1)N, N－ジメチル{6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例184－(3)で合成された化合物)(222mg)をプロピオニトリル(5mL)に溶解させた。この溶液にN, N－ジイソプロピルエチルアミン(510μL)、2－ブロモメチル－1, 3－ジオキソラン(150μL)、よう化ナトリウム(72mg)を加え、90℃で1．5日間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(115mg)を得た。

$^{1}$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.43 (m, 2H), 1.69-1.84 (m, 4H), 2.00-2. 12 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.56 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.89-3.04 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3. 82-3.89 (m, 2H), 3.91-4.00 (m, 2H), 5.00 (t, J=4.4Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.93 (d, J

=8.6Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二フマル酸塩

N, N－ジメチル{6－(3, 4－ジクロロベンジルオキシ)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例182－(4)に準して合成し、標記化合物を得た。

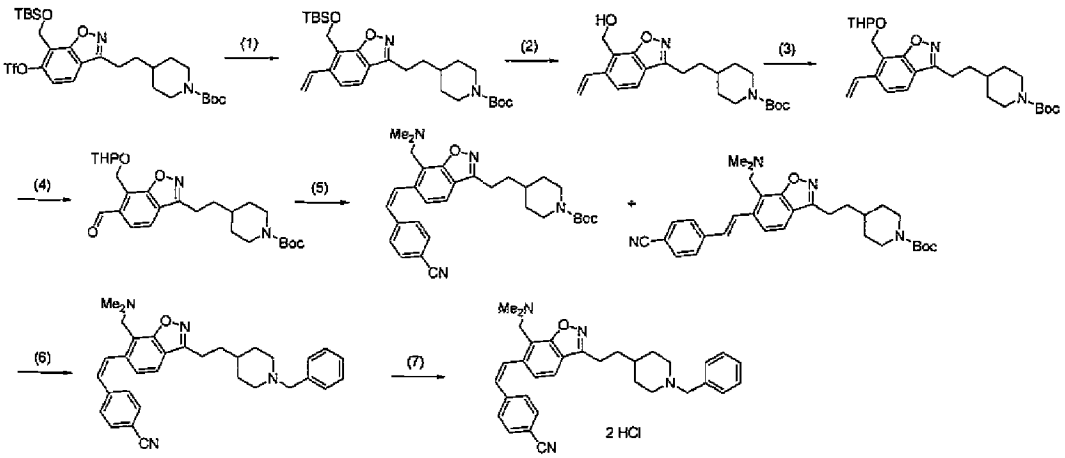
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.44-1.65 (m, 3H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.63-2.79 (m, 8H), 2.98-3.09 (m, 4H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 2H), 5.11-5.17 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46 (dd, J=2.0Hz, 8.0Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 275 $[M+2H]^{2+}$, 548 $[M+H]^+$.

[0648] 実施例188

4－{(Z)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ビニル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

[0649] [化212]



(1)tert－ブチル　4－[2－(7－tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル－6－ビニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例79－(2)で合成された化合物)(4g)をN－メチルピロリジン－2－オン(100mL)に溶解させた。この溶液に塩化リチウム(800mg)、2,6－ジ－tert－ブチル－4－メチルフェノール(134mg)、ビニルトリブチルすず(3.8mL)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)　ジクロリド(460mg)を順次加え、100℃で30分間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)およびシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(2.86g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.09 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.09-1.23 (m, 2H), 1.44-1.59 (m, 10H), 1.69-1.86 (m, 4H), 2.58-2.78 (m, 2H), 2.99 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.93-4.24 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.47 (dd, J=1.2Hz, 11.2Hz, 1H), 5.83 (dd, J=1.2Hz, 17.6Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H).

(2)tert－ブチル　4－[2－(7－ヒドロキシメチル－6－ビニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－[2－(7－tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル－6－ビニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(2.86g)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解させた。この溶液にふっ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液, 9mL)を加え、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(2.22g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.09-1.23 (m, 2H), 1.42-1.58 (m, 10H), 1.69-1.83 (m, 4H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.68-2.77 (m, 2H), 3.00 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.96-4.

23 (m, 2H), 5.09 (d, J=4.8Hz, 2H), 5.53(dd, J=0.8Hz, 11.2Hz, 1H), 5.85 (dd, J=0.8 Hz, 17.4Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)－6－ビニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－[2－(7－ヒドロキシメチル－6－ビニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(2．22g)をジクロロメタン(50mL)に溶解させ、3，4－ジヒドロ－2H－ピラン(790μL)、p－トルエンスルホン酸ピリジニウム(145mg)を順次加えた。反応混合物を室温で19時間撹拌後、3，4－ジヒドロ－2H－ピラン(800μL)、(1R)－(－)－10－カンファースルホン酸(70mg)を加え、更に室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)及びシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(2．76g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.23 (m, 2H), 1.42-1.90 (m, 20H), 2.57-2.77 (m, 2H), 2.99 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.46-3.65 (m, 1H), 3.83-4.25 (m, 3H), 4.82 (t, J=3.4Hz, 1H), 4.86 (d, J=11.4Hz, 1H), 5.13 (d, J=11.4Hz, 1H), 5.50 (dd, J=0.8Hz, 11.2Hz, 1H), 5.84 (dd, J=0.8Hz, 17.6Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H).

(4)tert－ブチル 4－{2－[6－ホルミル－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)－6－ビニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(2．76g)をテトラヒドロフラン(50mL)、水(12．5mL)に溶解させた。この溶液に四酸化オスミウム(2．5%水溶液，2mL)、過ヨウ素酸ナトリウム(3．2g)を順次加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、水を加え、酢酸エチルで3回抽

出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(2．48g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.24 (m, 2H), 1.38-1.86 (m, 20H), 2.58-2.76 (m, 2H), 3.04 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.98-4.23 (m, 2H), 4.86 (t, J=3.2Hz, 1H), 5.17 (d, J=11.8Hz, 1H), 5.45 (d, J=11.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 10.59 (s, 1H).

(5)tert－ブチル 4－{2－{6－[(Z)－2－(4－シアノフェニル)ビニル]－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

4－シアノベンジルトリフェニルホスホニウム クロライド(450mg)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶解させ、反応混合物を氷冷した。カリウム tert－ブトキシド(130mg)を加え、25分撹拌した。tert－ブチル 4－{2－[6－ホルミル－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(336mg)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液を反応混合物に加えた。1．5時間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温に戻した。反応混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)およびシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、tert－ブチル 4－{2－{6－[(Z)－2－(4－シアノフェニル)ビニル]－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの粗生成物を得た。この粗生成物の全量をメタノール(20mL)に溶解させた。この溶液にp－トルエンスルホン酸ピリジニウム(15mg)を加え、60℃で2時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)にで精製し、tert－ブチル 4-{2

－{6－[(Z)－2－(4－シアノフェニル)ビニル]－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシレートの粗生成物を得た。この粗生成物の全量をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解させた。この溶液にトリエチルアミン(250μL)を加え、反応混合物を氷冷した。メタンスルホニル クロリド(65μL)を反応混合物に滴下し、5分間同温度で撹拌した後、ジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液, 3mL)及びよう化ナトリウム(7mg)を加えた。反応混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液の混合溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)およびシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル－クロロホルム－メタノール)を用いて精製し、標記化合物(121mg)とtert－ブチル 4－{2－{6－[(E)－2－(4－シアノフェニル)ビニル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(93mg)を得た。

標記化合物:tert－ブチル 4－{2－{6－[(Z)－2－(4－シアノフェニル)ビニル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.23 (m, 2H), 1.40-1.62 (m, 10H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 2.58-2.78 (m ,2H), 2.98 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.96-4.24 (m, 2H), 6.74 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 3H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H).

副生成物:tert－ブチル 4－{2－{6－[(E)－2－(4－シアノフェニル)ビニル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.29 (m, 2H), 1.40-1.62 (m, 10H), 1.71-1.97 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.60-2.76 (m, 2H), 3.01 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.98-4.24 (m, 2H), 7.16 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.58-7.69 (m, 5H), 7.89 (d, J=16.4Hz, 1H).

(6)4－{(Z)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ビニル)ベンゾニトリル

tert－ブチル 4－{2－{6－[(Z)－2－(4－シアノフェニル)ビニル]－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(121mg)をメタノール(5mL)に溶解させ、氷冷した。この溶液に塩化水素(4M酢酸エチル溶液，1．4mL)を加えた後、室温まで徐々に昇温させた。9時間後反応混合物にトルエン(5mL)を加えた後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をクロロホルムで希釈し、2N水酸化ナトリウム水溶液を用い中和した。この混合物に塩化ナトリウムを加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をジクロロメタン(5mL)に溶解させた。この溶液にベンズアルデヒド(36μL)、酢酸(20μL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(110mg)を順次加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、2N塩酸と飽和塩化ナトリウム水溶液の混合溶液を順次加え、2N塩酸で2回抽出した。抽出した水層を5N水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性にした後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(79mg:4－{(E)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ビニル}ベンゾニトリルを不純物として含む)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.44 (m, 3H), 1.70-1.83 (m, 4H), 1.88-2.07 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.86-3.00 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.73 (d, J=12.4Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.20-7.34 (m, 6H), 7.40-7.44 (m, 2H).

(7)4－{(Z)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ビニル}ベンゾニトリル 二塩酸塩

4－{(Z)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ビニル)ベンゾニトリルから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物(4－{(E)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ビニル}ベンゾニトリル　二塩酸塩を不純物として含む)を得た。

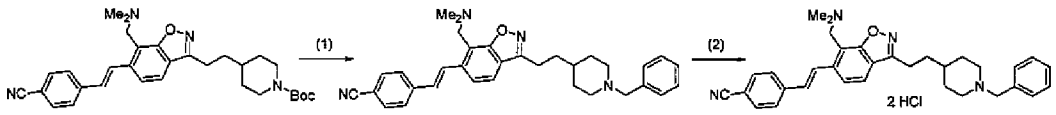
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.46-1.64 (m, 2H), 1.68-1.94 (m, 3H), 2.02-2.14 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.97-3.17 (m, 4H), 3.40-3.57 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.05 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 7H), 7.83 (d, J=8.0Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 505 $[M+H]^+$.

[0650] 実施例189

4－{(E)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ビニル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

[0651] [化213]




(1)4－{(E)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ビニル}ベンゾニトリル

tert－ブチル　4－{2－{6－[(E)－2－(4－シアノフェニル)ビニル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例188－(5)で合成された化合物)から、実施例182－(3)に準じて合成し、標記化合物(4－{(Z)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ビニル}ベンゾニトリルを不純物として含む)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.44 (m, 3H), 1.71-1.91 (m, 4H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.86-3.02 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 7.15 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 5H), 7.88 (d, J=16.4Hz, 1H).

(2)4－{(E)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ビニル}ベンゾニトリル　二塩酸塩

4－{(E)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ビニル}ベンゾニトリルから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物(4－{(Z)－2－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N,Nージメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}ビニル}ベンゾニトリル　二塩酸塩を不純物として含む)を得た。

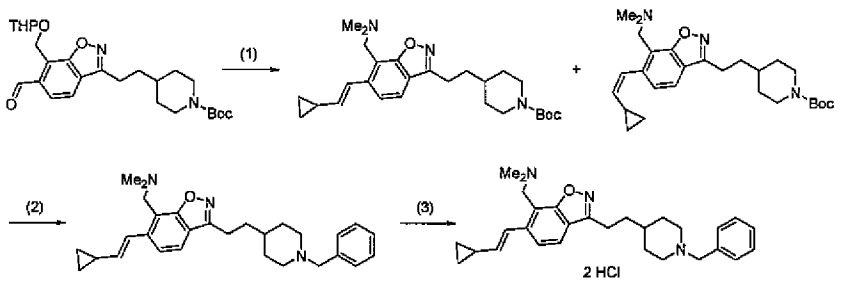
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.46-1.64 (m, 2H), 1.66-1.96 (m, 3H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.94-3.18 (m, 4H), 3.40-3.58 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.46-7.56 (m, 6H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.83 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.87-7.97 (m, 4H).

ESI-MS m/z: 505 $[M+H]^+$.

[0652] 実施例190

N,Nージメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[(E)－2－シクロプロピルビニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0653] [化214]



(1)tert－ブチル 4－{2－{6－[(E)－2－シクロプロピルビニル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－ホルミル－7－(テトラヒドロピラン－2－イルオキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例188－(4)で合成された化合物)、シクロプロピルメチルトリフェニルホスホニウム ブロミド[CAS Registry No.; 14799－82－7]から、実施例188－(5)に準じて合成し、標記化合物とtert－ブチル 4－{2－{6－[(Z)－2－シクロプロピルビニル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(tert－ブチル 4－{2－{6－[(E)－2－シクロプロピルビニル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートを不純物として含む)を得た。

標記化合物:tert－ブチル 4－{2－{6－[(E)－2－シクロプロピルビニル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.50-0.63 (m, 2H), 0.81-0.94 (m, 2H), 1.08-1.23 (m, 2H), 1.39-1.57 (m, 10H), 1.60-1.94 (m, 5H), 2.30 (s, 6H), 2.56-2.77 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.94-4.22 (m, 2H), 5.80 (dd, J=9.2Hz, 15.6Hz, 1H), 7.01 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H).

副生成物:tert－ブチル 4－{2－{6－[(Z)－2－シクロプロピルビニル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.44-0.53 (m, 2H), 0.72-0.83 (m, 2H), 1.05-1.31 (m, 2H), 1.36-2.03 (m, 15H), 2.29 (s, 6H), 2.58-2.76 (m, 2H), 2.99 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.94-4.23 (m, 2H), 5.20 (dd, J=10.0Hz, 11.2Hz, 1H), 6.68 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H).

(2)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[(

E)－2－シクロプロピルビニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－{6－[(E)－2－シクロプロピルビニル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートから、実施例182－(3)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.52-0.60 (m, 2H), 0.81-0.92 (m, 2H), 1.20-1.43 (m, 3H), 1.62-1.83 (m, 5H), 1.86-2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.84-2.98 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 5.80 (dd, J=9.2Hz, 15.8Hz, 1H), 7.00 (d, J=15.8Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.37-7.42 (m, 2H).

(3)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[(E)－2－シクロプロピルビニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[(E)－2－シクロプロピルビニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

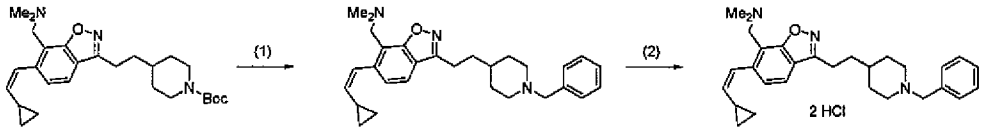
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.62-0.71 (m, 2H), 0.90-0.99 (m, 2H), 1.47-1.66 (m, 2H), 1.66-1.93 (m, 4H), 2.01-2.13 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.94-3.23 (m, 4H), 3.40-3.55 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.06 (dd, J=9.2Hz, 15.2Hz, 1H), 6.99 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 5H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 223 $[M+2H]^{2+}$, 444 $[M+H]^+$.

[0654] 実施例191

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[(Z)－2－シクロプロピルビニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0655] [化215]



(1)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[(Z)－2－シクロプロピルビニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－{6－[(Z)－2－シクロプロピルビニル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例190－(1)で合成された化合物)から、実施例182－(3)に準じて合成し、標記化合物(N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[(E)－2－シクロプロピルビニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンを不純物として含む)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.46-0.52 (m, 2H), 0.75-0.82 (m, 2H), 1.22-1.44 (m, 3H), 1.57-1.82 (m, 5H), 1.82-2.00 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.84-3.00 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 5.19 (dd, J=10.0Hz, 11.2Hz, 1H), 6.68 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.43-7.48 (m, 2H).

(2)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[(Z)－2－シクロプロピルビニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[(Z)－2－シクロプロピルビニル]－ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物(N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－[(E)－2－シクロプロピルビニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩を不純物として含む)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.53-0.61 (m, 2H), 0.80-0.88 (m, 2H), 1.44-1.95 (m, 6H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.94-3.15 (m, 4H), 3.38-3.57 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.44 (dd, J=10.6Hz, 11.2Hz, 1H), 6.66 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.46-7.60 (m, 6H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 1H).

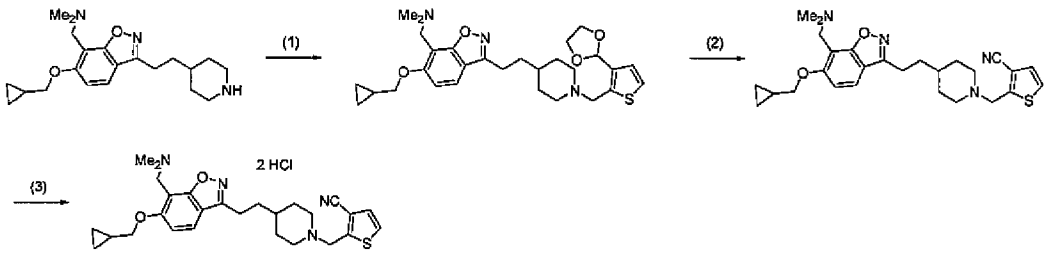
ESI-MS m/z: 223 $[M+2H]^{2+}$, 444 $[M+H]^+$.

[0656] 実施例192

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベン

ゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－3－カルボニトリル　二塩酸塩

[0657] [化216]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[3－(1, 3－ジオキソラン－2－イル)チオフェン－2－イルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イルエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、3－(1, 3－ジオキソラン－2－イル)チオフェン－2－カルバルデヒド[CAS Registry No.; 13250－83－4]から、実施例179－(6}に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.41 (m, 2H), 0.59-0.69 (m, 2H), 0.84-0.95 (m, 1H), 1.20-1.44 (m, 3H), 1.54-2.13 (m, 6H), 2.34 (s, 6H), 2.88-3.00 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.06-4.17 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H).

(2)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－3－カルボニトリル

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{1－[3－(1, 3－ジオキソラン－2－イル)チオフェン－2－イルメチル]ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(54mg)をアセトン(4mL)に溶解させた。この溶液に5N塩酸(2mL)を加え、70℃で20分間加熱撹拌した。反応混合物を室

温まで冷却後、5N水酸化ナトリウム水溶液と水を加えて中和し、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をエタノール(4mL)に溶解させた。この溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(26mg)、酢酸ナトリウム(16mg)、水(1mL)を順次加え、70℃で15分間加熱撹拌した。この反応混合物にヒドロキシルアミン塩酸塩(29mg)を加え、70℃で更に10分間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をN, N－ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解させた。この溶液に1, 1'－カルボニルジイミダゾール(80mg)を加え、60℃で一晩加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNH preparative TLC(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(17mg)を合成した。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.44 (m, 2H), 0.58-0.71 (m, 2H), 1.18-1.46 (m, 4H), 1.66-1.84 (m, 4H), 2.06-2.16 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.88-2.98 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 1H).

(3) 2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－3－カルボニトリル 二塩酸塩

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－3－カルボニトリルから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.39-0.50 (m, 2H), 0.63-0.75 (m, 2H), 1.27-1.47 (m, 1H), 1.47-1.73 (m, 3H), 1.73-1.94 (m, 2H), 1.94-2.16 (m, 2H), 2.78-2.99 (m, 8H), 3.06 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.36-3.48 (m, 2H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.50 (s, 2

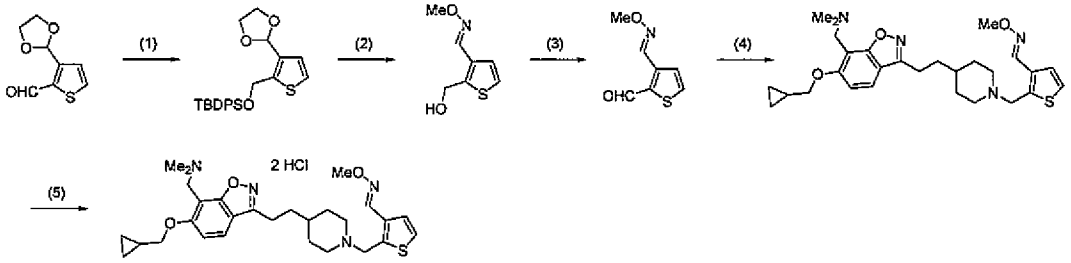
H), 4.63 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 479 $[M+H]^+$.

[0658] 実施例193

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－3－カルバルデヒド O－メチルオキシム 二塩酸塩

[0659] [化217]




(1)tert－ブチル－[3－(1, 3－ジオキソラン－2－イル)チオフェン－2－イルメトキシ]ジフェニルシラン

3－(1, 3－ジオキソラン－2－イル)チオフェン－2－カルバルデヒド[CAS Registry No. ; 13250－83－4](4. 23g)をメタノール(70mL)に溶解させた。この溶液を氷冷後、水素化ほう素ナトリウム(1. 31g)を加えて同温度で25分間撹拌した。反応混合物にアセトンを加え、室温に昇温させた。反応混合物をエヴァポレーションにより濃縮した。濃縮された反応混合物に酢酸エチル、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。

残渣をN, N－ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解させた。この溶液にイミダゾール(2. 4g)、tert－ブチルジフェニルクロロシラン(7. 1mL)を順次加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(9. 3g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.07 (s, 9H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.92-4.00 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 7.03 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 6H), 7.68-7.72 (m, 4H).

(2)2－ヒドロキシメチルチオフェン－3－カルバルデヒド　O－メチルオキシム

tert－ブチル－[3－(1, 3－ジオキソラン－2－イル)チオフェン－2－イルメトキシ]ジフェニルシラン(6．7g)をテトラヒドロフラン(62mL)に溶解させた。この溶液に5N塩酸(31mL)を加え、室温で6時間撹拌した。反応混合物を5N水酸化ナトリウムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)の粗生成物を得た。この粗生成物の全量をエタノール(100mL)に溶解した。この溶液にメトキシルアミン塩酸塩(1．89g)、酢酸ナトリウム(2．47g)と水(24mL)の混合溶液を順次加え、70℃で20分間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)およびシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシ)チオフェン－3－カルバルデヒド　O－メチルオキシムの粗生成物を得た。得られた粗生成物の全量をテトラヒドロフラン(60mL)に溶解させた。この溶液に5N塩酸(30mL)を加え、60℃で1時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、5N水酸化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)チオフェン－3－カルバルデヒド　O－メチルオキシムの粗生成物と2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)チオフェン－3－カルバルデヒドの粗生成物を得た。

ここで得た2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)チオフェン－3－カルバルデヒドの粗生成物全量は以下の操作で2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)チオフェン－3－カルバルデヒド　O－メチルオキシムの粗生成物へと変換した。

2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)チオフェン－3－カルバルデヒドの粗生成物全量をエタノール(42mL)に溶解させた。この溶液にメトキシルアミン塩酸塩(790mg)、酢酸ナトリウム(1．05g)と水(10mL)の混合溶液を順次加え、70℃で10分間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をテトラヒドロフラン(40mL)に溶解させた。この溶液に5N塩酸(20mL)を加え、60℃で30分間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、5N水酸化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)チオフェン－3－カルバルデヒド　O－メチルオキシムの粗生成物を得た。

上記の操作で得た2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)チオフェン－3－カルバルデヒド　O－メチルオキシムの粗生成物の全量をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解させた。この溶液にふっ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液，15mL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(1．29g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.88 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.76 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.11 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H).

(3)チオフェン－2，3－ジカルバルデヒド　3－(O－メチルオキシム)

2－ヒドロキシメチルチオフェン－3－カルバルデヒド　O－メチルオキシム(200mg)

をジクロロメタン(15mL)に溶解させ、ピリジン(500μL)を加えた。この溶液を氷冷後、Dess－Martin ペルヨージナン(650mg)を加え、30分間撹拌した。更にピリジン(170μL)、Dess－Martin ペルヨージナン(650mg)を順次加え、40分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とチオ硫酸ナトリウムを加えた。反応混合物を、室温で酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(153mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.01 (s, 3H), 7.45 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.65 (dd, J=0.6Hz, 5.0Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.17 (d, J=0.6Hz, 1H).

(4)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－3－カルバルデヒド O－メチルオキシム

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、チオフェン－2, 3－ジカルバルデヒド 3－(O－メチルオキシム)から、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.31-0.43 (m, 2H), 0.57-0.71 (m, 2H), 1.23-1.42 (m, 4H), 1.65-1.86 (m, 4H), 1.93-2.04 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.87-2.97 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H).

(5)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－3－カルバルデヒド O－メチルオキシム 二塩酸塩

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－3－カルバルデヒド O－メチルオキシムから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

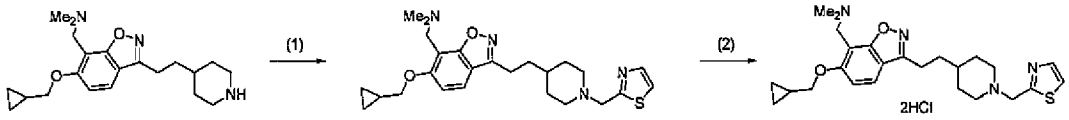
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.40-0.50 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H), 1.33-1.47 (m, 1H), 1.49-1.64 (m, 2H), 1.68-1.96 (m, 3H), 2.06-2.16 (m, 2H) 2.96 (s, 6H) 3.02-3.19 (m, 4H), 3.58-3.68 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.12 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.37 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 511 $[M+H]^+$.

[0660] 実施例194

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－チアゾール－2－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0661] [化218]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－チアゾール－2－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、2－ホルミルチアゾールから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.44 (m, 2H), 0.57-0.70 (m, 2H), 1.23-1.46 (m, 4H), 1.71-2.20 (m, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.91-3.00 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－チアゾール－2－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－チアゾール－2－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

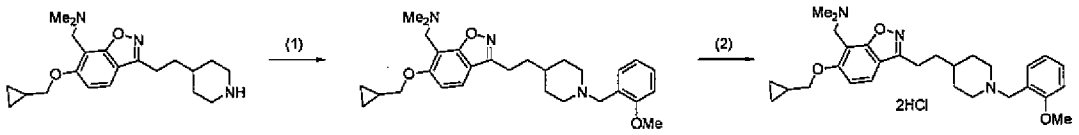
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.40-0.50 (m, 2H), 0.65-0.76 (m, 2H), 1.36-1.47 (m, 1H), 1.50-1.96 (m, 5H), 2.04-2.19 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.02-3.28 (m, 4H), 3.57-3.77 (m, 2H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.96 (d, J=3.4Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 455 $[M+H]^+$.

[0662] 実施例195

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メトキシベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン二塩酸塩

[0663] [化219]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メトキシベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、2－メトキシベンズアルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.31-0.44 (m, 2H), 0.57-0.71 (m, 2H), 1.22-1.43 (m, 4H), 1.66-2.08 (m, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.87-2.96 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.82-6.94 (m, 3H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.33 (dd, J=1.8Hz, 7.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メトキシベンジ

ル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2－メトキシベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミンから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

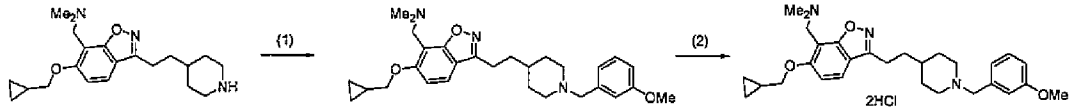
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.40-0.50 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H), 1.35-1.46 (m, 1H), 1.48-1.93 (m, 5H), 1.96-2.12 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.99-3.15 (m, 4H), 3.38-3.59 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.04 (dt, J=0.8Hz, 7.6Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 240 $[M+2H]^{2+}$, 478 $[M+H]^+$.

[0664] 実施例196

N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－メトキシベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン 二塩酸塩

[0665] [化220]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－メトキシベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、3－メトキシベンズアルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.31-0.44 (m, 2H), 0.57-0.71 (m, 2H), 1.22-1.44 (m, 4H), 1.68-2.05 (m, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.83-2.97 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.80 (

s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－メトキシベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(3－メトキシベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミンから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

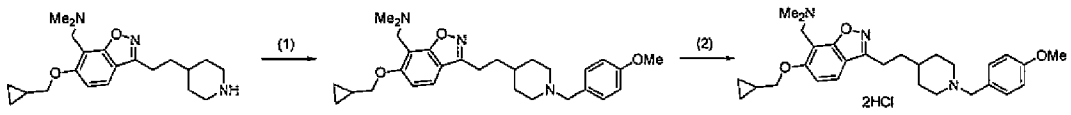
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.39-0.49 (m, 2H), 0.64-0.74 (m, 2H), 1.27-1.46 (m, 1H), 1.51-1.77 (m, 3H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.83-2.99 (m, 8H), 3.04 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.10 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.01 (ddd, J=0.8Hz, 2.4Hz, 8.0Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7.6Hz, 8.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 240 $[M+2H]^{2+}$, 478 $[M+H]^+$.

[0666] 実施例197

N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(4－メトキシベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン 二塩酸塩

[0667] [化221]




(1)N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(4－メトキシベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合

物)、4－メトキシベンズアルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.31-0.44 (m, 2H), 0.57-0.70 (m, 2H), 1.21-1.42 (m, 4H), 1.60-1.81 (m, 4H), 1.84-1.95 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.82-2.97 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.80-6.86 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.6Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(4－メトキシベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(4－メトキシベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミンから、実施例179－(7)に準じて合成し、標記化合物を得た。

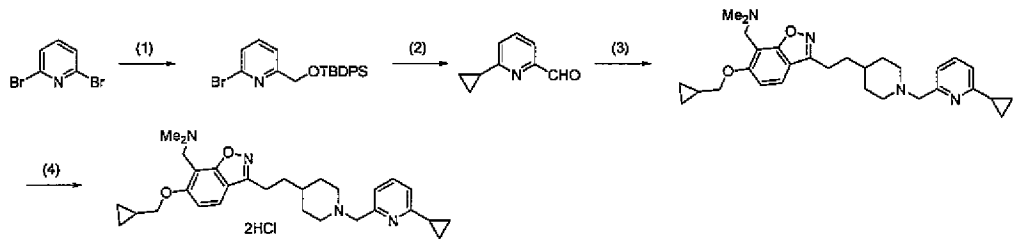
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.48-0.58 (m, 2H), 0.64-0.76 (m, 2H), 1.28-1.44 (m, 1H), 1.46-1.62 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.04 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.35-3.47 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.08 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.86 (d, J=8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 478 $[M+H]^+$.

[0668] 実施例198

N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－シクロプロピルピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン 二塩酸塩

[0669] [化222]



(1)2－ブロモ－6－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)ピリジン

2, 6－ジブロモピリジンからTetrahedron Lett., 37(15)－2537, (1996). を参考に合成した。

窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(30mL)をドライアイスーアセトン浴で冷却し、n－ブチルリチウム(2. 71Mヘキサン溶液, 18. 5mL)を加えた。この溶液の内温を－70℃以下に保ちつつ、2, 6－ジブロモピリジン(11. 85g)のテトラヒドロフラン(70mL)溶液を加えた。反応混合物を同温度で15分間撹拌後、N, N－ジメチルホルムアミド(6mL)を加え、15分間撹拌した。反応混合物にメタノール(50mL)、酢酸(3. 2mL)、水素化ほう素ナトリウム(1. 9g)を順次加えた後、ドライアイスーアセトン浴を外し、徐々に室温まで昇温させた。25分間撹拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をN, N－ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解させた。この溶液にイミダゾール(4. 08g)、tert－ブチルジフェニルクロロシラン(14mL)を順次加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(18. 01g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.13 (s, 9H), 4.83 (s, 2H), 7.30-7.46 (m, 7H), 7.55-7.68 (m, 6H).

(2)6－シクロプロピルピリジン－2－カルバルデヒド

窒素雰囲気下、トルエンを用いて共沸させ、減圧乾燥した2－ブロモ－6－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)ピリジン(3g)をテトラヒドロフラン(14mL)に溶解させた。この溶液に[1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロニッケル(II) (250mg)を加え、反応混合物を氷浴中で冷却した。この反応混合物にシクロプロピルマグネシウム ブロミド(0. 5Mテトラヒドロフラン溶液, 35mL)を添加した後、氷浴から外した。室温で3. 5時間撹拌後、シクロプロピルマグネシウム ブロミド(0. 5Mテトラヒドロフラン溶液, 15mL)を加えた。30分間撹拌後、反応混合物を氷浴

中で冷却し、[1，1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロニッケル(II)(250mg)を加えた。反応混合物を室温で1．5時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、2－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－6－シクロプロピルピリジンの粗生成物を得た。この粗生成物の全量をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解させた。この溶液にふっ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液，10mL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、(6－シクロプロピルピリジン－2－イル)メタノールの粗生成物(290mg)を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。(6－シクロプロピルピリジン－2－イル)メタノールの粗生成物(180mg)をジクロロメタン(15mL)に溶解させた。この溶液にピリジン(500μL)を加え、反応混合物を氷浴中で冷却した。この反応混合物に、Dess－Martin ペルヨージナン(770mg)を加え、35分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とチオ硫酸ナトリウムを加えた。室温で反応混合物をクロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液の混合溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(151mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.02-1.15 (m, 4H), 2.07-2.16 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 9.96 (d, J=0.4Hz, 1H).

(3)N，N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－シクロプロピルピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン

N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチ

ル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、6－シクロプロピルピリジン－2－カルバルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.40 (m, 2H), 0.64-0.68 (m, 2H), 0.92-0.99 (m, 4H), 1.21-1.44 (m, 4H), 1.55-1.82 (m, 4H), 1.97-2.10 (m, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.86-2.97 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.88 (dd, J=0.8Hz, 7.6Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.15 (dd, J=0.8Hz, 7.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.6Hz, 1H).

(4)N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－シクロプロピルピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル(6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(6－シクロプロピルピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン(200mg)をメタノールに溶解させ、5N塩酸(166μL)を加え、溶媒を減圧留去した。残渣を減圧乾燥し、標記化合物(186mg)を得た。

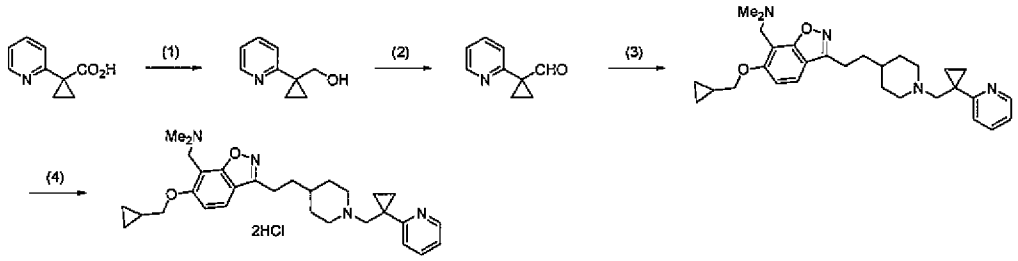
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.40-0.50 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 4H), 1.34-1.50 (m, 1H), 1.54-1.94 (m, 5H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 3.02-3.25 (m, 4H), 3.51-3.67 (m, 2H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.79 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 245 $[M+2H]^{2+}$, 489 $[M+H]^+$.

[0670] 実施例199

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{[1－(2－ピリジル)シクロプロピル]メチル}ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0671] [化223]




(1)[1－(2－ピリジル)シクロプロピル]メタノール

1－(2－ピリジル)シクロプロパンカルボン酸[CAS Registry No.; 162960－26－1](5.40g)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解させた。この溶液にトリエチルアミン(6.1mL)を加え、反応混合物を－30℃以下に冷却した。反応混合物にクロロギ酸エチル(3.8mL)を添加後、1時間撹拌した。水素化ほう素ナトリウム(3.2g)の水(27mL)溶液を反応混合物に滴下後、冷却浴から外し、室温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液の混合溶液で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)およびシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(2.38g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.40-1.44 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 4.49 (br s, 1H), 6.86-6.92 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 8.41-8.47 (m, 1H).

(2)1－(2－ピリジル)シクロプロパンカルバルデヒド

[1－(2－ピリジル)シクロプロピル]メタノールから、実施例193－(3)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.63-1.75 (m, 4H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 8.52-8.57 (m, 1H).

(3)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{[1－(2－ピリジル)シクロプロピル]メチル}ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合

物)、1－(2－ピリジル)シクロプロパンカルバルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.31-0.43 (m, 2H), 0.58-0.68 (m, 2H), 0.75-0.83 (m, 2H), 1.02-1.39 (m, 6H), 1.60-1.96 (m, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.68 (s, 2H), 2.90 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 8.40-8.46 (m, 1H).

(4)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{[1－(2－ピリジル)シクロプロピル]メチル}ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－{[1－(2－ピリジル)シクロプロピル]メチル}ピペリジン－4－イル}エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

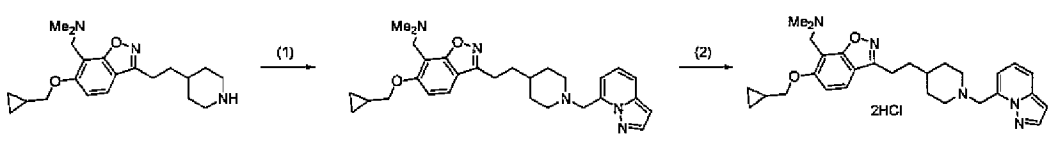
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.39-0.51 (m, 2H), 0.64-0.76 (m, 2H), 1.28-1.47 (m, 5H), 1.50-1.96 (m, 5H), 1.98-2.19 (m, 2H), 2.88-3.18 (m, 10H), 3.49-3.86 (m, 4H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.04-7.12 (m, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.73-7.84 (m, 1H), 7.94 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.49-8.56 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 245 $[M+2H]^{2+}$, 489 $[M+H]^+$.

[0672] 実施例200

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－7－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0673] [化224]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピラゾロ[1, 5－a]

ピリジン－7－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－7－カルバルデヒド[CAS Registry No. ; 362661－83－4]から、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.31-0.44 (m, 2H), 0.58-0.72 (m, 2H), 1.21-1.36 (m, 1H), 1.36-1.52 (m, 2H), 1.76-2.30 (m, 6H), 2.34 (s, 6H), 2.96 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.01-3.11 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 6.54 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.95 (dd, J=1.2Hz, 6.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J=6.8Hz, 8.8Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.2Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－7－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－7－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

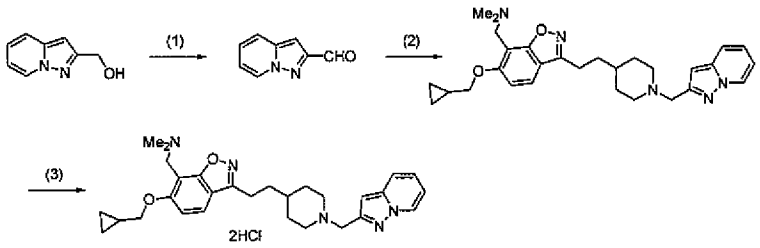
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.37-0.50 (m, 2H), 0.62-0.75 (m, 2H), 1.34-1.46 (m, 1H), 1.50-1.91 (m, 5H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.06 (t, J=7.8Hz, 1H), 3.14-3.26 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.16-7.31 (m, 3H), 7.81 (dd, J=1.2Hz, 8.8Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.4Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 245 $[M+2H]^{2+}$, 488 $[M+H]^+$.

[0674] 実施例201

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0675] [化225]




(1)ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－2－カルバルデヒド

ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－2－イルメタノール[CAS Registry No. ; 76943－47－0]から、実施例193－(3)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.93 (dt, J=1.2Hz, 7.0Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 8.46-8.51 (m, 1H), 10.20 (s, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－2－カルバルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.33-0.43 (m, 2H), 0.58-0.71 (m, 2H), 1.21-1.45 (m, 4H), 1.68-1.82 (m, 4H), 1.97-2.13 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.88-3.05 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.93 (t, J=6.8Hz, 2H), 6.41-6.45 (m, 1H), 6.65-6.71 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 8.37-8.42 (m, 1H).

(3)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(ピラゾロ[1, 5－a]ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7

－イル}メチルアミンから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

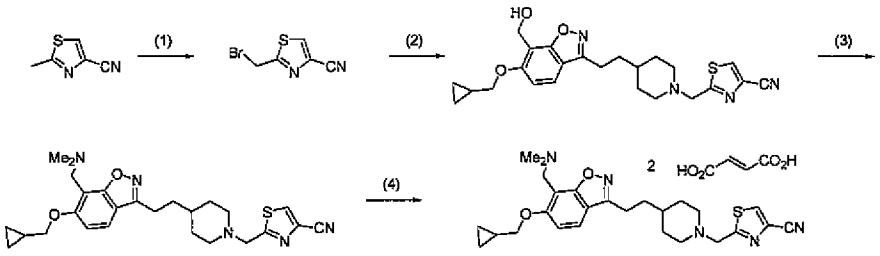
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.39-0.49 (m, 2H), 0.64-0.75 (m, 2H), 1.34-1.46 (m, 1H), 1.48-1.64 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.60-3.68 (m, 2H), 4.11 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.55-8.59 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 245 $[M+2H]^{2+}$, 488 $[M+H]^+$.

[0676] 実施例202

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チアゾール－4－カルボニトリル　二フマル酸塩

[0677] [化226]




(1)2－ブロモメチルチアゾール－4－カルボニトリル

2－メチルチアゾール－4－カルボニトリル[CAS Registry No.; 21917－76－0](300mg)を四塩化炭素(15mL)に溶解させた。N－ブロモスクシンイミド(431mg)、2, 2'－アゾビスイソブチロニトリル(5mg)を加え、95℃で5.5時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(112mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.71 (s, 2H), 8.04 (s, 1H).

(2)2－{4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオ

キサゾール－３－イル）エチル]ピペリジノメチル}チアゾール－４－カルボニトリル

{６－シクロプロピルメトキシ－３－[２－（ピペリジン－４－イル）エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－７－イル}メタノール（製造例３－（１）で合成された化合物）（160mg）にアセトニトリル（5mL）、トリエチルアミン（192μL）を順次加えた。この混合物に２－ブロモメチルチアゾール－４－カルボニトリル（93mg）のアセトニトリル（２．５mL）の溶液を加え、混合物を室温で３日間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）を用いて精製し、標記化合物（168mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.43 (m, 2H), 0.63-0.73 (m, 2H), 1.26-1.45 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 4H), 2.15-2.26 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.97 (d, J=7.2Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

（３）２－{４－{２－[６－シクロプロピルメトキシ－７－（N，N－ジメチルアミノメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジノメチル}チアゾール－４－カルボニトリル

２－{４－[２－（６－シクロプロピルメトキシ－７－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル）エチル]ピペリジノメチル}チアゾール－４－カルボニトリルから、実施例１７９－（４）に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.31-0.44 (m, 2H), 0.57-0.72 (m, 2H), 1.22-1.45 (m, 4H), 1.71-1.87 (m, 4H), 2.14-2.27 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.88-3.01 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

（４）２－{４－{２－[６－シクロプロピルメトキシ－７－（N，N－ジメチルアミノメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジノメチル}チアゾール－４－カルボニトリル　二フマル酸塩

２－{４－{２－[６－シクロプロピルメトキシ－７－（N，N－ジメチルアミノメチル）ベン

ゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チアゾール－4－カルボニトリルから、実施例182－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

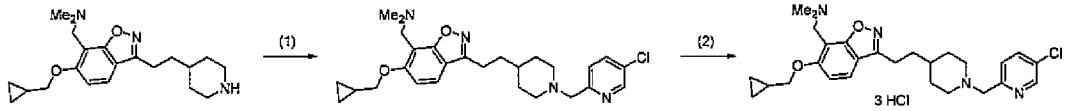
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.40-0.46 (m, 2H), 0.67-0.76 (m, 2H), 1.28-1.46 (m, 4H), 1.76-1.88 (m, 4H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.92-3.07 (m, 10H), 3.84-3.91 (m, 2H), 4.11 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.71 (s, 4H), 7.22 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.42 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 480 $[M+H]^+$.

[0678] 実施例203

N, N－ジメチル(3－{2－[1－(5－クロロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン 三塩酸塩

[0679] [化227]




(1)N, N－ジメチル(3－{2－[1－(5－クロロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、5－クロロピリジン－2－カルバルデヒド[CAS Registry No.; 31181－89－2]から、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.31-0.44 (m, 2H), 0.57-0.71 (m, 2H), 1.24-1.45 (m, 4H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.81-2.90 (m, 2H), 2.93 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.4Hz, 8.4Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.4Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル(3－{2－[1－(5－クロロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン

－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン　三塩酸塩

N, N－ジメチル(3－{2－[1－(5－クロロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミンから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

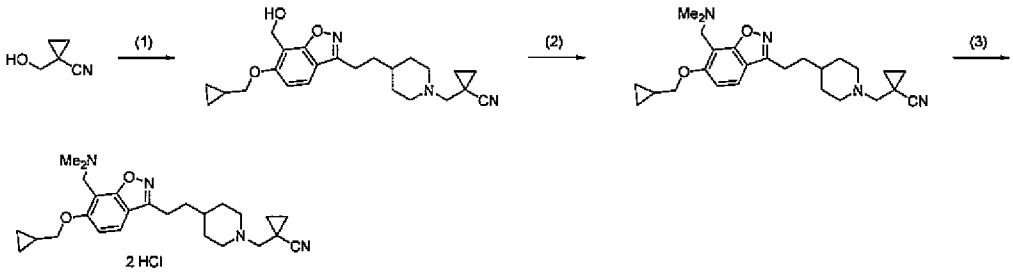
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.40-0.50 (m, 2H), 0.65-0.74 (m, 2H), 1.35-1.46 (m, 1H), 1.54-1.93 (m, 5H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 3.03-3.19 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 2H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.90-7.99 (m, 2H), 8.68 (d, J=2.6Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 242 $[M+2H]^{2+}$, 483 $[M+H]^+$.

[0680] 実施例204

1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロパンカルボニトリル　二塩酸塩

[0681] [化228]




(1)1－{4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}シクロプロパンカルボニトリル

1－ヒドロキシメチルシクロプロパンカルボニトリル[CAS Registry No.; 98730－77－9](90mg)をジクロロメタン(4mL)に溶解させ、トリエチルアミン(390μL)を加えた。反応混合物を氷冷し、メタンスルホニル　クロリド(110μL)を滴下した。反応混合物を5分間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。室温で、反応混合物をクロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液の混合溶媒で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤

をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣にプロピオニトリル(10mL)、N,N－ジイソプロピルエチルアミン(320μL)、よう化ナトリウム(90mg)、{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(製造例3－(1)で合成された化合物)(200mg)を順次加え、45℃で1日間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(191mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.34-0.44 (m, 2H), 0.62-0.72 (m, 2H), 0.81-0.89 (m, 2H), 1.15-1.49 (m, 6H), 1.78-1.82 (m, 4H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.90-3.04 (m, 4H), 3.97 (d, J=7.2Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H).

(2)1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロパンカルボニトリル

1－{4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}シクロプロパンカルボニトリルから、実施例179－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.43 (m, 2H), 0.58-0.71 (m, 2H), 0.78-0.92 (m, 2H), 1.22-1.44 (m, 6H), 1.68-1.84 (m, 4H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.41 (s, 2H), 2.90-3.06 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H).

(3)1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロパンカルボニトリル　二塩酸塩

1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロプロパンカルボニトリルから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

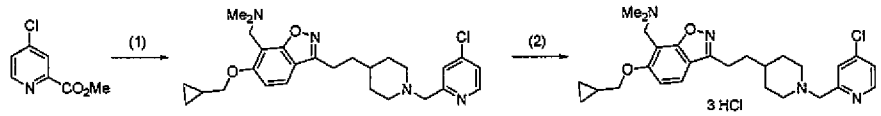
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.40-0.50 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H), 1.34-1.46 (m, 3H), 1.53-1.94 (m, 7H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 3.03-3.19 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.72-3.81 (m, 2H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 437 $[M+H]^+$.

[0682] 実施例205

N, N－ジメチル(3－{2－[1－(4－クロロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン　三塩酸塩

[0683] [化229]




(1)N, N－ジメチル(3－{2－[1－(4－クロロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン

窒素雰囲気下、メチル　4－クロロピリジン－2－カルボキシラート[CAS Registry No.; 24484－93－3](200mg)をジクロロメタン(10mL)に溶解させた。反応混合物をドライアイスーアセトン浴で冷却した。反応混合物に水素化ジイソブチルアルミニウム(1.01Mトルエン溶液, 580μL)を滴下し、15分間撹拌した。冷却浴の温度を約－45℃に調整し、更に15分間撹拌した。未反応の水素化ジイソブチルアルミニウムが消費されるまで硫酸ナトリウム十水和物を反応混合物中に注意深く加えた。反応混合物をセライト濾過し、クロロホルムを用いて残渣を洗浄し、溶媒を減圧下で留去した。その残渣をジクロロメタン(8mL)に溶解させた。この溶液にN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)(100mg)、酢酸(29μL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(180mg)を順次加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3

回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)およびNH preparative TLC(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(27mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.31-0.44 (m, 2H), 0.57-0.72 (m, 2H), 1.23-1.48 (m, 4H), 1.77-2.13 (m, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.82-2.91 (m, 2H), 2.94 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.2Hz, 5.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.42 (d, J=5.4Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル(3－{2－[1－(4－クロロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン 三塩酸塩

N, N－ジメチル(3－{2－[1－(4－クロロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミンから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

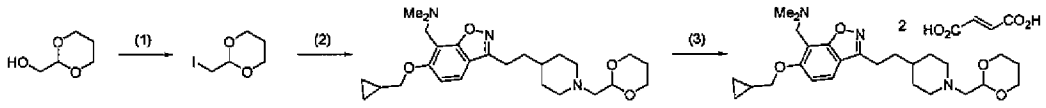
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.40-0.50 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H), 1.34-1.47 (m, 1H), 1.55-1.97 (m, 5H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 3.23-3.26 (m, 4H), 3.51-3.69 (m, 2H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.0Hz, 5.2Hz, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.94 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.61-8.65 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 242 $[M+2H]^{2+}$, 483 $[M+H]^+$.

[0684] 実施例206

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1, 3－ジオキサン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二フマル酸塩

[0685] [化230]



(1)2－ヨードメチル－1，3－ジオキサン

(1，3－ジオキサン－2－イル)メタノール[CAS Registry No.； 39239－93－5](500mg)をジクロロメタン(30mL)に溶解させ、トリエチルアミン(1．8mL)を加え、氷冷した。反応混合物にメタンスルホニル クロリド(500μL)を加え、同温度で10分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。

残渣の全量をアセトニトリル(40mL)に溶解させ、よう化ナトリウム(3．2g)を加えた。この混合物を70℃で一晩加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、1，3－ジオキサン－2－イルメチル メタンスルホナートの粗生成物を得た。得られた粗生成物の全量をN，N－ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解させ、よう化ナトリウム(2．6g)を加え、80℃で18時間加熱撹拌した。その後、N，N－ジメチルホルムアミド(10mL)を加え、100℃で一晩加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(497mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.29-1.36 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 1H), 3.19 (d, J=4.4Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 2H), 4.12-4.19 (m, 2H), 4.51 (t, J=4.4Hz, 1H).

(2)N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1，3－ジオキサン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)(100mg)をN, N－ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解させた。この溶液に2－ヨードメチル－1, 3－ジオキサン(223mg)、N, N－ジイソプロピルエチルアミン(250μL)を加え、100℃で一晩加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNH preparative TLC(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(34mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.30-0.44 (m, 2H), 0.57-0.72 (m, 2H), 1.21-1.44 (m, 4H), 1.64-2.19 (m, 6H), 2.38 (s, 6H), 2.50 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.98-3.01 (m, 4H), 3.71-3.84 (m, 4H), 3.93 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.11 (dd, J=5.0Hz, 11.8Hz, 2H), 4.70 (t, J=4.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H).

(3)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1, 3－ジオキサン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二フマル酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(1, 3－ジオキサン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例182－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.38-0.48 (m, 2H), 0.66-0.74 (m, 2H), 1.28-1.47 (m, 2H), 1.53-1.74 (m, 3H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.95-2.14 (m, 3H), 2.90 (s, 6H), 2.93-3.09 (m, 4H), 3.19 (d, J=4.4Hz, 2H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.81-3.92 (m, 2H), 4.04-4.17 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 5.01 (t, J=4.4Hz, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 1H).

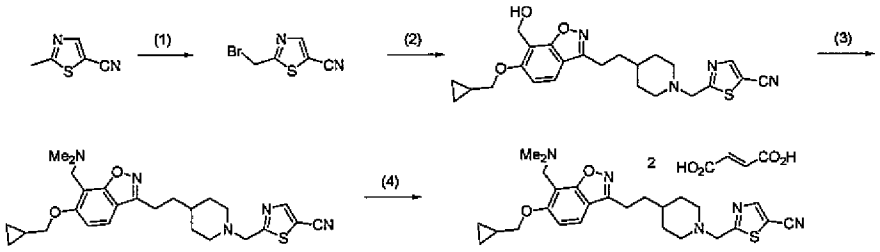
ESI-MS m/z: 230 $[M+2H]^{2+}$, 458 $[M+H]^+$.

[0686] 実施例207

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チアゾール－5－カル

ボニトリル　二フマル酸塩

[0687] [化231]



(1)2－ブロモメチルチアゾール－5－カルボニトリル

2－メチルチアゾール－5－カルボニトリル[[CAS Registry No.; 65735－10－6]から、実施例202－(1)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.73 (s, 2H), 8.22 (s, 1H).

(2)2－{4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チアゾール－5－カルボニトリル

{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メタノール(製造例3－(1)で合成された化合物)(110mg)をアセトニトリル(6mL)に溶解させた。この溶液にN,N－ジイソプロピルエチルアミン(170μL)、2－ブロモメチルチアゾール－5－カルボニトリル(65mg)のアセトニトリル(2mL)溶液を順次加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(104mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.36-0.44 (m, 2H), 0.63-0.73 (m, 2H), 1.28-1.45 (m, 4H), 1.74-1.87 (m, 4H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.67 (br s, 1H), 2.88-3.02 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.97 (d, J=7.2Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.14 (s, 1H).

(3)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チアゾール－5－カ

ルボニトリル

2－{4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジノメチル}チアゾール－5－カルボニトリルから、実施例179－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.31-0.44 (m, 2H), 0.58-0.71 (m, 2H), 1.22-1.48 (m, 4H), 1.64-1.98 (m, 4H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.89-3.01 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.95 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

(4)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チアゾール－5－カルボニトリル　二フマル酸塩

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チアゾール－5－カルボニトリルから、実施例182－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

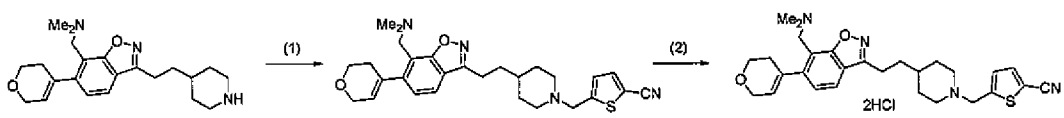
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.38-0.47 (m, 2H), 0.63-0.73 (m, 2H), 1.32-1.53 (m, 4H), 1.74-1.82 (m, 4H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.02 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.99-4.06 (m, 2H), 4.09 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.68 (s, 4H), 7.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.34 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 230 $[M+2H]^{2+}$.

[0688] 実施例208

5－(4－{2－[6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル)チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0689] [化232]




(1)5－(4－{2－[6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－7－(N, N－ジメ

チルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル)チオフェン－2－カルボニトリル

N, N－ジメチル[6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン(実施例185－(4)で合成された化合物)(131mg)をジクロロメタン(8mL)に溶解させた。この溶液に5－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリル[[CAS Registry No.; 21512－16－3](83mg)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(120mg)を順次加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(129mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.20-1.46 (m, 3H), 1.71-1.85 (m, 4H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.28 (br s, 6H), 2.41-2.49 (m, 2H), 2.86-2.95 (m, 2H), 2.98 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.62-3.80 (m, 4H), 3.94 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.33 (q, J=2.8Hz, 2H), 5.81-5.93 (m, 1H), 6.87 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.46 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=3.4Hz, 1H).

(2)5－(4－{2－[6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル)チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

5－(4－{2－[6－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル)チオフェン－2－カルボニトリルから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.52-1.67 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.00-3.18 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.99 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.35 (dd, J=2.8Hz, 5.4Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.88-5.92 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=3.8Hz, 1

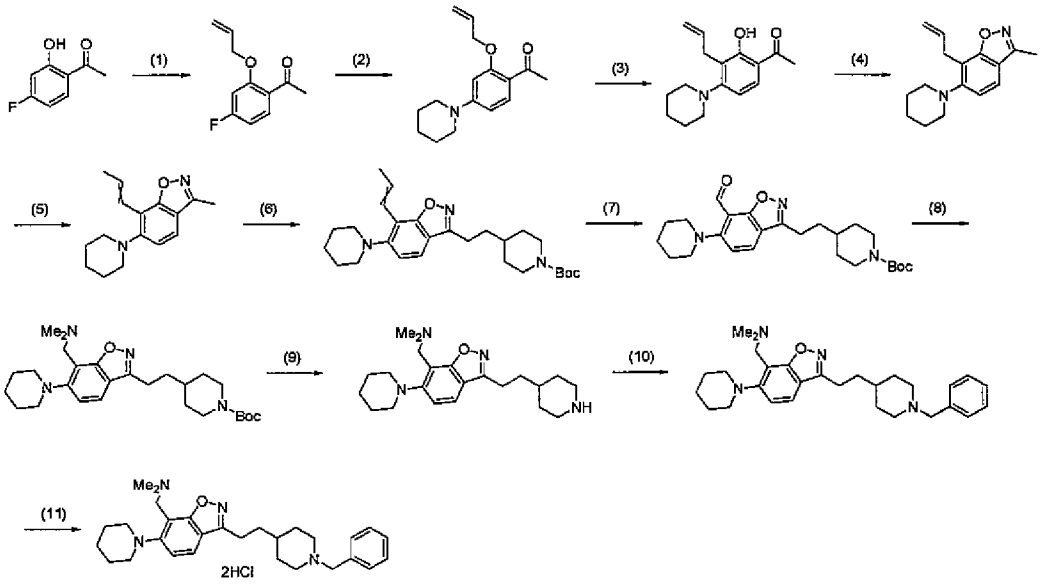
H), 7.80 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 491 $[M+H]^+$.

[0690] 実施例209

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0691] [化233]




(1)1－(2－アリルオキシ－4－フルオロフェニル)エタノン

4'－フルオロ－2'－ヒドロキシアセトフェノン(5g)をN, N－ジメチルホルムアミド(70mL)に溶解させた。この溶液に炭酸カリウム(4．48g)、アリル　ブロミド(3．5mL)を順次加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。得られた固体をヘキサン－ジエチル　エーテル混合溶媒を用いて洗浄し、標記化合物(5．21g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.62 (s, 3H), 4.62 (d, J=5.2Hz, 2H), 5.36 (d, J=10.8Hz, 1H), 5.45 (d, J=17.2Hz, 1H), 6.00-6.14 (m, 1H), 6.59-6.65 (m, 2H), 7.76-7.85 (m, 1H).

(2)1－(2－アリルオキシ－4－ピペリジノフェニル)エタノン

1－(2－アリルオキシ－4－フルオロフェニル)エタノン(5．16g)をピペリジン(50mL

)に溶解させ、105℃で1日間加熱撹拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(6．30g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.58-1.77 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.26-3.37 (m, 4H), 4.63 (dt, J=1.6Hz, 5.2Hz, 2H), 5.32 (dq, J=1.6Hz, 10.4Hz, 1H), 5.45 (dq, J=1.6Hz, 17.2Hz, 1H), 6.05-6.16 (m, 1H), 6.25-6.36 (m, 1H), 6.45-6.54 (m, 1H), 7.80 (d, J=8.8Hz, 1H).

(3)1－(3－アリル－2－ヒドロキシ－4－ピペリジノフェニル)エタノン

1－(2－アリルオキシ－4－ピペリジノフェニル)エタノン(6．3g)をN－メチルピロリジン－2－オン(30mL)に溶解させ、マイクロ波照射下で、180℃で20分間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(6．16g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.54-1.65 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.88-3.00 (m, 4H), 3.43 (dt, J=1.8Hz, 6.0Hz, 2H), 4.97-5.07 (m, 2H), 6.05-6.16 (m, 1H), 6.54 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 12.78 (s, 1H).

(4)7－アリル－3－メチル－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール

1－(3－アリル－2－ヒドロキシ－4－ピペリジノフェニル)エタノン(6．16g)にエタノール(60mL)、水(25mL)を加え、加温して溶解させた。この溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(4．13g)、酢酸ナトリウム(5．08g)を順次加え、100℃で2時間加熱撹拌した。ヒドロキシルアミン塩酸塩(2g)、酢酸ナトリウム(2．5g)を順次加え、100℃で更に3時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧下で留去し、溶媒量を減らした。濃縮された反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで1回、クロロホルムで3回順次抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をN，N－ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解させた。この溶液に

無水酢酸(5mL)、酢酸ナトリウム(4．13g)を順次加え、145℃で40分間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、セライト濾過し、不溶物をN，N－ジメチルホルムアミドを用いて洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(4．23g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.56-1.63 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.91 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.68-3.75 (m, 2H), 5.04 (dq, J=1.6Hz, 10.0Hz, 1H), 5.10 (dq, J=1.6Hz, 17.2Hz, 1H), 6.07-6.18 (m, 1H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 1H).

(5)3－メチル－6－ピペリジノ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール及び3－メチル－6－ピペリジノ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物

7－アリル－3－メチル－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール(4．13g)をエタノール(20mL)、ジメチルスルホキシド(20mL)に溶解させた。この溶液に粉末状水酸化カリウム(3．63g)を加え、110℃で一晩加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)およびシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(3．78g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.56-1.66 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.90-3.04 (m, 4H), 6.61-6.69 (m, 1H), 6.88-7.03 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H).

(6)tert－ブチル 4－{2－[6－ピペリジノ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル 4－{2－[6－ピペリジノ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

の混合物

3－メチル－6－ピペリジノ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール

及び3－メチル－6－ピペリジノ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物から、製造例2－(5)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.22 (m, 2H), 1.39-1.64 (m, 12H), 1.64-1.82 (m, 8H), 1.98-2.05 (m, 3H), 2.58-2.75 (m, 2H), 2.87-3.05 (m, 6H), 3.95-4.22 (m, 2H), 6.60-6.68 (m, 1H), 6.87-7.01 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 1H).

(7)tert－ブチル 4－[2－(7－ホルミル－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[6－ピペリジノ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル 4－{2－[6－ピペリジノ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

の混合物(6．13g)をテトラヒドロフラン(20mL)、tert－ブタノール(60mL)、水(60mL)に溶解させた。この溶液にメタンスルホン酸アミド(1．28g)、AD－MIX－β(17．4g)を順次加え、室温で2日間撹拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム(20g)を加え、更に30分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をテトラヒドロフラン(180mL)、水(60mL)に溶解させた。この溶液に過ヨウ素酸ナトリウム(8．66g)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(4．85g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.22 (m, 2H), 1.42-1.60 (m, 12H), 1.62-1.85 (m, 8H), 2.59-2.74 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.27 (t, J=5.4Hz, 4H), 3.98-4.18 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.6Hz, 1H), 10.33 (s, 1H).

(8)tert－ブチル 4－{2－[7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－[2－(7－ホルミル－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート、ジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)から、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.09-1.24 (m, 2H), 1.42-1.67 (m, 12H), 1.69-1.83 (m, 8H), 2.33 (s, 6H), 2.59-2.76 (m, 2H), 2.95 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.04 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.94-4.20 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H).

(9)N, N－ジメチル[6－ピペリジノ－3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル　4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(415mg)をジクロロメタン(4．5mL)に溶解させた。この溶液にトリフルオロ酢酸(1．5mL)を加え、室温で15分間撹拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、氷冷した後、アンモニア水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を順次加えた。反応混合物を、室温で、クロロホルムで3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣として標記化合物(374mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.25 (m, 2H), 1.45-1.69 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 8H), 1.90-2.04 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.00-3.14 (m, 6H), 3.75 (s, 2H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H).

(10)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－ピペリジノ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例209－(9)で合成された化合物)、ベンズアルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.43 (m, 3H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 8H), 1.86-2.01 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.83-2.97 (m, 4H), 3.03 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.43 (d, J

=8.4Hz, 1H).

(11)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

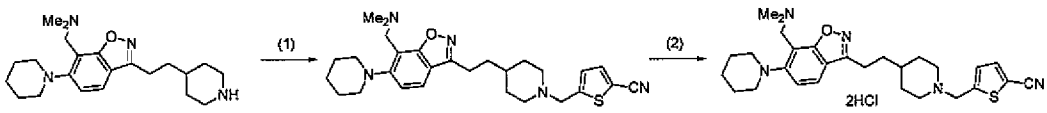
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.47-1.61 (m, 2H), 1.61-1.78 (m, 3H), 1.78-1.94 (m, 6H), 1.94-2.14 (m, 2H), 2.92-3.14 (m, 14H), 3.45-3.54 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 5H), 7.92 (d, J=8.6Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 209 $[M+H-NMe_2]^{2+}$, 416 $[M-NMe_2]^+$, 461 $[M+H]^+$.

[0692] 実施例210

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0693] [化234]




(1)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

N, N－ジメチル{6－ピペリジノ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例209－(9)で合成された化合物)、5－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリル[CAS Registry No.; 21512－16－3]から、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.44 (m, 3H), 1.67-1.89 (m, 8H), 1.97-2.09 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.84-2.98 (m, 4H), 3.03 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.87 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.45 (d, J=3.4Hz, 1H).

(2)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリルから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

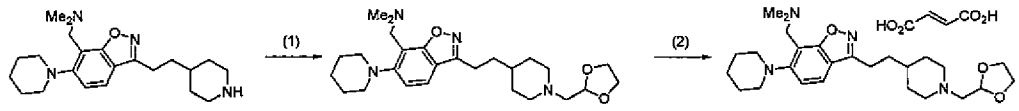
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.48-1.94 (m, 11H), 1.94-2.15 (m, 2H), 2.88-3.14 (m, 14H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 492 $[M+H]^+$.

[0694] 実施例211

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0695] [化235]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル[6－ピペリジノ－3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例209－(9)で合成された化合物)(156mg)をプロピオニトリル(5mL)に溶解させ、N, N－ジイソプロピルエチルアミン(450μL)、2－ブロモメチル－1, 3－ジオキソラン(130μL)、よう化ナトリウム(63mg)を順次加え、90℃で一晩加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減

圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(80mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.29-1.44 (m, 3H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 8H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.56 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.84-3.13 (m, 8H), 3.75 (s, 2H), 3.81-3.90 (m, 2H), 3.91-3.99 (m, 2H), 5.00 (t, J=4.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例182－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

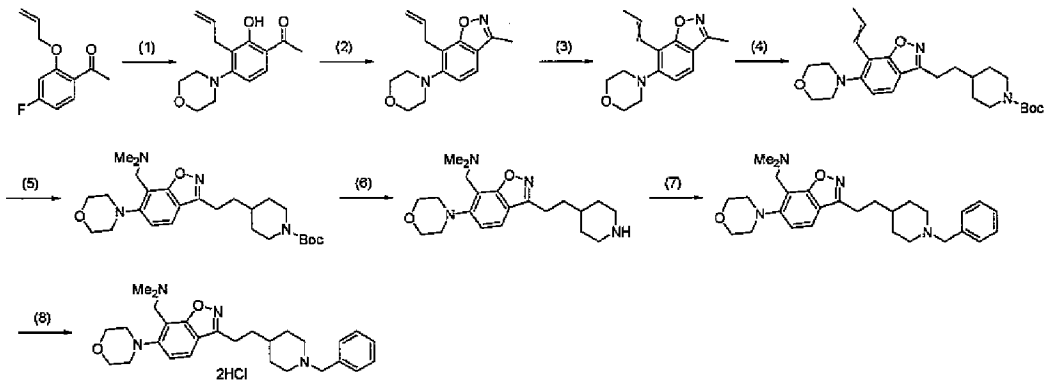
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.44-1.61 (m, 3H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.71-1.88 (m, 6H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.92-3.08 (m, 8H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.14 (t, J=4.4Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 207 $[M+H-NMe_2]^{2+}$, 457 $[M+H]^+$.

[0696] 実施例212

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0697] [化236]



(1)1－(3－アリル－2－ヒドロキシ－4－モルホリノフェニル)エタノン

1－(2－アリルオキシ－4－フルオロフェニル)エタノン(7g)をモルホリン(70mL)に溶解させ、125℃で1日間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)に供し、1－(2－アリルオキシ－4－モルホリノフェニル)エタノンの粗生成物を得た。この粗生成物をN－メチルピロリジン－2－オン(33mL)に溶解させた。この溶液をマイクロ波照射下、180℃で20分間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)およびシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(4．13g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.59 (s, 3H), 3.02 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.48 (dt, J=1.8Hz, 5.6Hz, 2H), 3.85 (t, J=4.6Hz, 4H), 4.94-5.07 (m, 2H), 6.03-6.15 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 12.80 (s, 1H).

(2)7－アリル－3－メチル－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール

1－(3－アリル－2－ヒドロキシ－4－モルホリノフェニル)エタノンから、実施例209－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.54 (s, 3H), 2.99 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.76 (dt, J=1.6Hz, J=6.0Hz, 2H), 3.88 (t, J=4.6Hz, 4H), 5.00-5.08 (m, 2H), 6.06-6.16 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H).

(3)3－メチル－6－モルホリノ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール及び3－メチル－6－モルホリノ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物

7－アリル－3－メチル－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾールから、実施例209－(5)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.02 (dd, J=1.6Hz, 6.4Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.04 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.90 (t, J=4.6Hz, 4H), 6.65-6.72 (m, 1H), 6.92-7.06 (m, 2H),

7.38 (d, J=8.4Hz, 1H).

(4)tert－ブチル　4－{2－[6－モルホリノ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル　4－{2－[6－モルホリノ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物

3－メチル－6－モルホリノ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール及び3－メチル－6－モルホリノ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールの混合物から、製造例2－(5)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.09-1.23 (m, 2H), 1.40-1.67 (m, 10H), 1.70-1.83 (m, 4H), 2.02 (dd, J=1.6Hz, 6.8Hz, 3H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.98 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.05 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.91 (t, J=4.6Hz, 4H), 4.02-4.16 (m, 2H), 6.65-6.72 (m, 1H), 6.91-7.05 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 1H).

(5)tert－ブチル　4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－[2－(6－モルホリノ－7－プロペニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラートからOrg. Lett., 6(19)－3217, (2004). を参考に合成した。

tert－ブチル　4－{2－[6－モルホリノ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル　4－{2－[6－モルホリノ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物(3．62g)を1，4－ジオキサン(75mL)、水(25mL)に溶解させた。この溶液に2，6－ルチジン(1．9mL)、四酸化オスミウム(2．5%tert－ブチルアルコール溶液，3mL)、過ヨウ素酸ナトリウム(4．38g)を順次加え、混合物を室温で1．5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をジクロロメタン(90mL)に溶解させた。この溶液にジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液，20mL)、酢酸(2．3mL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(3．37g)を

順次加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(2．71g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.09-1.22 (m, 2H), 1.39-1.66 (m, 10H), 1.69-1.83 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.57-2.77 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.19 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.88 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.95-4.22 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H).

(6)N, N－ジメチル{6－モルホリノ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートから、実施例209－(9)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.24 (m, 2H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.65-1.86 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.20 (t, J=4.4Hz, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.88 (t, J=4.4Hz, 4H), 7.06 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6Hz, 1H).

(7)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－モルホリノ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、ベンズアルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.44 (m, 3H), 1.67-1.85 (m, 4H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.83-2.98 (m, 4H), 3.19 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.87 (t, J=4.6Hz, 4H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H).

(8)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－モ

ルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

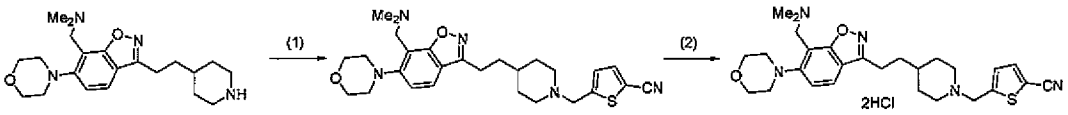
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.48-1.63 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.99-2.14 (m, 2H), 2.93-3.14 (m, 14H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.91 (t, J=4.4Hz, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.44-7.58 (m, 6H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 232 $[M+2H]^{2+}$, 463 $[M+H]^+$.

[0698] 実施例213

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0699] [化237]




(1)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

N, N－ジメチル{6－モルホリノ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例212－(6)で合成された化合物)、5－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリル[CAS Registry No.; 21512－16－3]から、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.44 (m, 3H), 1.57-1.84 (m, 4H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.84-3.00 (m, 4H), 3.19 (t, J=4.4Hz, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.75 (br s, 2H), 3.88 (t, J=4.4Hz, 4H), 6.87 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H).

(2)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

二塩酸塩

5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリルから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

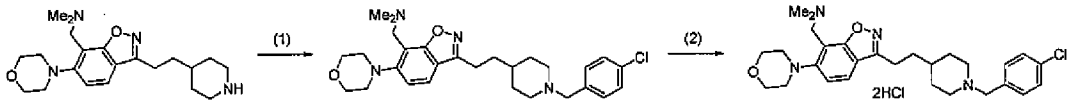
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.48-1.78 (m, 3H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.86-3.13 (m, 14H), 3.40-3.57 (m, 2H), 3.91 (t, J=4.6Hz, 4H), 4.57 (br s, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.78 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 449 $[M-NMe_2]^+$, 494 $[M+H]^+$.

[0700] 実施例214

N, N－ジメチル(3－{2－[1－(4－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン　二塩酸塩

[0701] [化238]




(1)N, N－ジメチル(3－{2－[1－(4－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン

N, N－ジメチル{6－モルホリノ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例212－(6)で合成された化合物)、4－クロロベンズアルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.44 (m, 3H), 1.68-1.82 (m, 4H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.79-2.90 (m, 2H), 2.94 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.19 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.87 (t, J=4.6Hz, 4H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル(3－{2－[1－(4－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル(3－{2－[1－(4－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミンから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$)

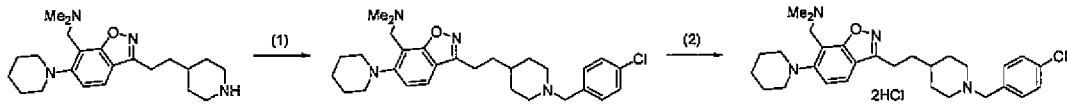
δ (ppm): 1.48-1.62 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.93-3.15 (m, 14H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.91 (t, J=4.4Hz, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 249 $[M+2H]^{2+}$, 452 $[M-NMe_2]^+$, 497 $[M+H]^+$.

[0702] 実施例215

N, N－ジメチル(3－{2－[1－(4－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン　二塩酸塩

[0703] [化239]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(4－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－ピペリジノ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例209－(9)で合成された化合物)、4－クロロベンズアルデヒドから、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.44 (m, 3H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 8H), 1.86-1.99 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.80-2.89 (m, 2H), 2.93 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.03 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 4H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(4－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(4－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}

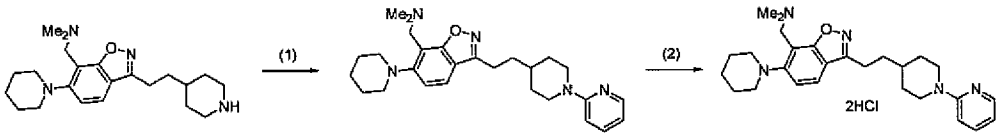
－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.51-1.79 (m, 5H), 1.79-1.96 (m, 6H), 1.96-2.12 (m, 2H), 2.92-3.15 (m, 14H), 3.44-3.54 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 1H). ESI-MS m/z: 248 $[M+2H]^{2+}$, 495 $[M+H]^+$.

[0704] 実施例216

N, N－ジメチル{6－ピペリジノ－3－{2－[1－(ピリジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0705] [化240]




(1)N, N－ジメチル{6－ピペリジノ－3－{2－[1－(ピリジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

N, N－ジメチル{6－ピペリジノ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(実施例209－(9)で合成された化合物)(134mg)をプロピオニトリル(1mL)に溶解させた。この溶液に2－フルオロピリジン(140μL)、ふっ化テトラブチルアンモニウム水和物(202mg)を順次加え、90℃で一晩加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)およびNH preparative TLC(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(50mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.38 (m, 3H), 1.53-1.69 (m, 3H), 1.69-1.93 (m, 8H), 2.33 (s, 6H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.98 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.04 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.75 (s, 2H), 4.24-4.33 (m, 2H), 6.55 (dd, J=2.0Hz, 5.2Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 8.16 (ddd, J=0.8Hz, 2.0Hz,

5.2Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－ピペリジノ－3－{2－[1－(ピリジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－ピペリジノ－3－{2－[1－(ピリジン－2－イル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンから、実施例198－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

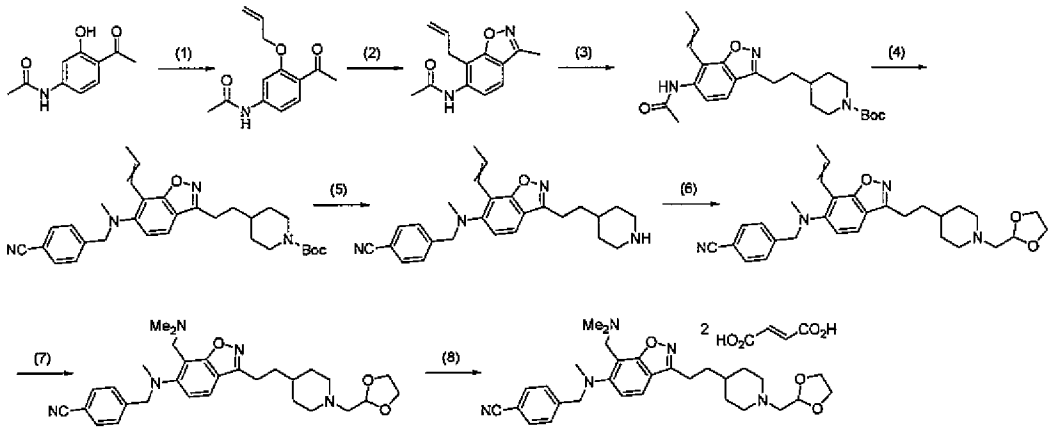
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.36-1.49 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.76-1.94 (m, 7H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.92-3.07 (m, 10H), 3.12 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.22-3.33 (m, 2H), 4.18-4.28 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.40 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.97-8.03 (m, 1H).

ESI-MS m/z: 403 [M-$NMe_2$], 448 $[M+H]^+$.

[0706] 実施例217

4－{{{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリル　二フマル酸塩

[0707] [化241]




(1)N－(4－アセチル－3－アリルオキシフェニル)アセトアミド

N－(4－アセチル－3－ヒドロキシフェニル)アセトアミド[CAS Registry No.; 40547－58－8]から、実施例209－(1)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.20 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.61-4.68 (m, 2H), 5.31-5.48 (m, 2H), 6.03-6.13 (m, 1H), 6.70 (dd, J=2.0Hz, 8.4Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 1H), 7.69-7.80 (m, 2H).

(2)N－(7－アリル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル)アセトアミド

N－(4－アセチル－3－アリルオキシフェニル)アセトアミド(6．36g)をN－メチルピロリジン－2－オン(36mL)に溶解させた。この溶液をマイクロ波照射下、180℃で35分間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をエタノール(120mL)に溶解させ、ヒドロキシルアミン塩酸塩(4．23g)、酢酸ナトリウム(5．28g)と水(50mL)の混合溶液を順次加え、100℃で2．5時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をN，N－ジメチルホルムアミド(80mL)に溶解させ、無水酢酸(5．7mL)、酢酸ナトリウム(4．6g)を順次加え、145℃で2時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(4．20g)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.20 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.71 (d, J=6.0Hz, 2H), 5.14 (d, J=17.2Hz, 1H), 5.22 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.91-6.06 (m, 1H), 7.37-7.56 (m, 2H), 7.86-7.98 (m, 1H).

(3)tert－ブチル 4－{2－[6－アセチルアミノ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル 4－{2－[6－アセチルアミノ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物

N－(7－アリル－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル)アセトアミド(4．2g)をジクロロメタン(100mL)に溶解させた。この溶液にビス(アセトニトリル)ジクロロ

パラジウム(II)(840mg)を加え、40℃で22時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、セライト濾過し、不溶物を酢酸エチル、クロロホルムを用いて洗浄した。残渣にクロロホルム、水、酒石酸ナトリウムカリウムを加えて撹拌した。不溶物をろ去し、クロロホルムで2回抽出した。ろ液を硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した。このろ液をセライトろ過後のろ液と混ぜた。溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、N－{7－[(E)－1－プロペニル]－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}アセトアミドとN－{7－[(Z)－1－プロペニル]－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}アセトアミドの粗混合物を得た。この粗混合物を、これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン(900μL)をテトラヒドロフラン(4.5mL)に溶解し、－78℃でn－ブチルリチウム(2.71Mヘキサン溶液、2.1mL)を滴下した。この溶液を－78℃で5分間撹拌し、さらに氷冷下で5分間撹拌した後、再び－78℃に冷却し、リチウム ジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液を調製した。このリチウム ジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液(5.1mL)を前記の操作で得たN－{7－[(E)－1－プロペニル]－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}アセトアミドとN－{7－[(Z)－1－プロペニル]－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}アセトアミド(300mg)、及びtert－ブチル 4－ヨードメチルピペリジン－1－カルボキシラート(製造例1で合成された化合物)(0.48g)のテトラヒドロフラン(13mL)溶液に－70℃で5分かけて滴下した後、内温を－70℃から－54℃を維持しながら1時間攪拌した。さらに、反応混合物を昇温させながら、30分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(450mg)を得た。主生成物の異性体のNMRデータのみ示す。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.02-1.22 (m, 2H), 1.40-1.67 (m, 10H), 1.67-1

.85 (m, 4H), 2.00-2.08 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.59-2.78 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.87-4.25 (m, 2H), 6.35-6.49 (m, 1H), 6.75-6.92 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H).

(4)tertーブチル 4ー{2ー{6ー[(4ーシアノベンジル)メチルアミノ]ー7ー[(E)ー1ープロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル}エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート及びtertーブチル 4ー{2ー{6ー[(4ーシアノベンジル)メチルアミノ]ー7ー[(Z)ー1ープロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル}エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラートの混合物

tertーブチル 4ー{2ー[6ーアセチルアミノー7ー[(E)ー1ープロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート及びtertーブチル 4ー{2ー[6ーアセチルアミノー7ー[(Z)ー1ープロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラートの混合物(1g)をエタノール(20mL)に溶かした。この溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液(20mL)に溶解させ、80℃で3時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去し、tertーブチル 4ー{2ー{6ーアミノー[7ー(E)ー1ープロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル}エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート及びtertーブチル 4ー{2ー{6ーアミノー[7ー(Z)ー1ープロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル}エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラートの粗混合物(949mg)を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

tertーブチル 4ー{2ー{6ーアミノー[7ー(E)ー1ープロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル}エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート及びtertーブチル 4ー{2ー{6ーアミノー[7ー(Z)ー1ープロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル}エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラートの粗混合物(949mg)をジクロロメタン(30mL)で溶解させた。この溶液に4ーシアノベンズアルデヒド(390mg)、酢酸(150μL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(800mg)を順次加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、tert－ブチル 4－{2－{6－[(4－シアノベンジリデン)アミノ]－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル 4－{2－{6－[(4－シアノベンジリデン)アミノ]－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの粗混合物(200mg)と、tert－ブチル 4－{2－{6－アミノ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル 4－{2－{6－アミノ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの粗混合物(594mg)を得た。それぞれの混合物を以下のように反応させた。

tert－ブチル 4－{2－{6－[(4－シアノベンジリデン)アミノ]－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル 4－{2－{6－[(4－シアノベンジリデン)アミノ]－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの粗混合物(200mg)をメタノールに溶解させた。反応混合物を氷冷し、水素化ほう素ナトリウムを原料の消失を確認するまで加えた。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、氷浴から外し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣としてtert－ブチル 4－{2－{6－[(4－シアノベンジル)アミノ]－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル 4－{2－{6－[(4－シアノベンジル)アミノ]－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの粗混合物を得た。

tert－ブチル 4－{2－{6－アミノ－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル 4

－{2－{6－アミノ－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの粗混合物(594mg)をメタノール(10mL)、酢酸(1mL)に溶解させた。この溶液に4－シアノベンズアルデヒド(220mg)、α－ピコリンボラン(190mg)を順次加え、混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製した。tert－ブチル 4－{2－{6－[(4－シアノベンジル)アミノ]－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル 4－{2－{6－[(4－シアノベンジル)アミノ]－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物が得られた。

上記の二つの方法で得られたtert－ブチル 4－{2－{6－[(4－シアノベンジル)アミノ]－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル 4－{2－{6－[(4－シアノベンジル)アミノ]－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート粗混合物を混ぜ、次の反応に用いた。

混ぜ合わせた粗混合物をメタノール(20mL)、酢酸(2mL)に溶解させた。この溶液にホルムアルデヒド(37%水溶液, 1．5mL)、α－ピコリンボラン(340mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)を用いて精製し、標記化合物(690mg)を得た。主生成物の異性体のNMRデータのみ示す。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.09-1.22 (m, 2H), 1.42-1.59 (m, 10H), 1.70-1.84 (m, 4H), 1.99 (dd, J=1.6Hz, 6.8Hz, 3H), 2.59-2.78 (m, 5H), 2.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.99-4.19 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 6.70-6.77 (m, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.32 (

d, J=8.6Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H).

(5)4－{{メチル{3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}アミノ}メチル}ベンゾニトリル及び4－{{メチル－{3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}アミノ}メチル}ベンゾニトリルの混合物

tert－ブチル 4－{2－{6－[(4－シアノベンジル)メチルアミノ]－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル 4－{2－{6－[(4－シアノベンジル)メチルアミノ]－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－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、実施例209－(9)に準じて合成し、標記化合物を得た。主生成物の異性体のNMRデータのみ示す。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.11-1.27 (m, 2H), 1.41-1.55 (m, 1H), 1.68-1.84 (m, 4H), 1.99 (dd, J=1.6Hz, 6.8Hz, 3H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.95 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.03-3.13 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 6.71-6.78 (m, 1H), 6.89-7.00 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H).

(6)4－{{{3－{2－[1－(1,3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリル及び4－{{{3－{2－[1－(1,3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリルの混合物

4－{{メチル－{3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}アミノ}メチル}ベンゾニトリル及び4－{{メチル－{3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}アミノ}メチル}ベンゾニトリルの混合物(608mg)をN,N－ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解させた。この溶液にN,N－ジイソプロピルエチルアミン(820μL)、2－ブロモメチル－1,3－ジオキソラン(230μL)、よう化ナトリウム(220mg)を順次加え、80℃で1日間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層

を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）を用いて精製し、標記化合物（297mg）を得た。主生成物の異性体のNMRデータのみ示す。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.30-1.44 (m, 3H), 1.63-1.83 (m, 4H), 1.98 (dd, J=1.6Hz, 6.4Hz, 3H), 2.01-2.12 (m, 2H), 2.57 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.94 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.80-3.89 (m, 2H), 3.92-4.01 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 5.00 (t, J=4.4Hz, 1H), 6.70-6.78 (m, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H).

(7)4－{{{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリル

以下の反応は、Org. Lett. , 6(19)－3217, (2004). 記載の方法を参考にして行った。

4－{{{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリル及び4－{{{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリルの混合物（297mg）を1, 4－ジオキサン（6mL）、水（2mL）に溶解させた。この溶液に2, 6－ルチジン（150μL）、四酸化オスミウム（2. 5%水溶液, 250μL）、過ヨウ素酸ナトリウム（330mg）を順次加え、室温で1. 5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。4－{{{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリルの粗生成物（443mg）を残渣として得た。これ以上精製せずに、この粗生成物を次の反応に用いた。

4－{{{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]

エチル}－7－ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリルの粗生成物(254mg)をジクロロメタン(5mL)に溶解させた。この溶液にジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液, 850μL)、酢酸(96μL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(145mg)を順次加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)、preparative TLC(クロロホルム－メタノール)を用いて精製し、標記化合物(45mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.44 (m, 3H), 1.51-1.83 (m, 4H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.57 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.94 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.97-3.06 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.92-4.00 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 5.00 (t, J=4.4Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 2H).

(8)4－{{{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ)メチル]ベンゾニトリル 二フマル酸塩

4－{{{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ)メチル]ベンゾニトリルから、実施例182－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

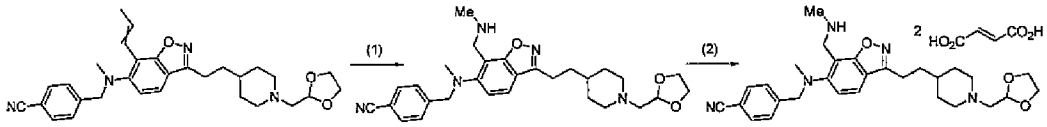
$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.42-1.66 (m, 3H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.75 (s, 6H), 2.84-3.00 (m, 4H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.09-5.15 (m, 1H), 6.56 (s, 4H), 7.28 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 237 $[M+H-NMe_2]^{2+}$, 260 $[M+2H]^{2+}$, 518 $[M+H]^+$.

[0708] 実施例218

4－{{{3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－(N－メチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリル　二フマル酸塩

[0709] [化242]




(1)4－{{{3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－(N－メチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリル

以下の反応は、Org. Lett.，6(19)－3217，(2004)．記載の方法を参考にして行った。

4－{{{3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－[(E)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリル及び4－{{{3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－[(Z)－1－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリルの混合物(297mg)を1，4－ジオキサン(6mL)、水(2mL)に溶解させた。この溶液に2，6－ルチジン(150μL)、四酸化オスミウム(2．5%水溶液，250μL)、過ヨウ素酸ナトリウム(330mg)を順次加え、室温で1．5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣として4－{{{3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリルの粗生成物(443mg)を得た。この粗生成物を、これ以上精製せずに、次の反応に用いた。

4－{{{3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリルの粗生成物(189mg)にメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液，2mL

)、硫酸マグネシウム(160mg)を順次加え、室温で30分間撹拌した。更にメタノール(2mL)、水素化ほう素ナトリウム(15mg)を反応混合物に加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をNH preparative TLC(ヘプタン－酢酸エチル)、preparative TLC(クロロホルム－メタノール)を用いて精製し、標記化合物(18mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.28-1.44 (m, 3H), 1.66-1.86 (m, 4H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.57 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 4H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.01 (t, J=4.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H).

(2)4－{{{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－(N－メチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリル 二フマル酸塩

4－{{{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－7－(N－メチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミノ}メチル}ベンゾニトリルから、実施例182－(4)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 1.59-1.75 (m, 3H), 1.78-1.92 (m, 2H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.92-3.11 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.55-3.66 (m, 2H), 3.88-3.98 (m, 2H), 4.00-4.08 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.22 (t, J=4.0Hz, 1H), 6.63 (s, 4H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H).

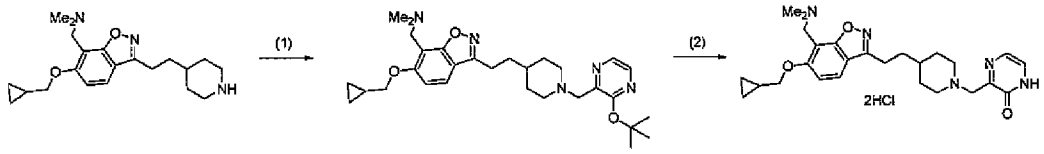
ESI-MS m/z: 237 $[M+H-NHMe]^{2+}$, 504 $[M+H]^+$.

[0710] 実施例219

3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－1H－ピラジン－2－

オン　二塩酸塩

[0711] [化243]




(1)N, N－ジメチル(3－{2－[1－(3－tert－ブチルオキシピラジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(製造例3で合成された化合物)、3－tert－ブチルオキシピラジン－2－カルバルデヒド[CAS Registry No. ; 614729－22－5]から、実施例179－(6)に準じて合成し、標記化合物を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.32-0.42 (m, 2H), 0.60-0.69 (m, 2H), 1.24-1.45 (m, 4H), 1.56-1.82 (m, 13H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.89-3.03 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.8Hz, 1H).

(2)3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}－1H－ピラジン－2－オン　二塩酸塩

N, N－ジメチル(3－{2－[1－(3－tert－ブチルオキシピラジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル)メチルアミン(36mg)を酢酸エチル(2mL)に溶解させ、反応混合物を氷冷した。反応混合物に塩化水素(4M酢酸エチル溶液)を原料が消失するまで加えた。溶媒を減圧下で留去した。残渣を減圧乾燥し、標記化合物(45mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ (ppm): 0.44-0.51 (m, 2H), 0.70-0.78 (m, 2H), 1.37-1.50 (m, 1H), 1.60-1.77 (m, 2H), 1.77-1.98 (m, 3H), 2.11-2.21 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 3.07-3.26 (m, 4H), 3.72-3.83 (m, 2H), 4.16 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.97

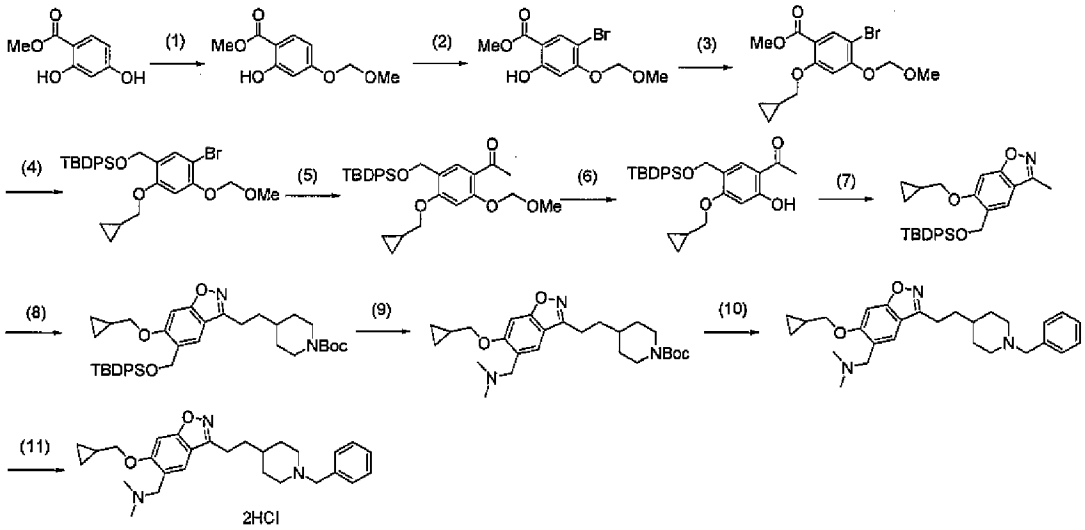
(d, J=8.8Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 234 $[M+2H]^{2+}$, 466 $[M+H]^{+}$.

[0712] 実施例220

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0713] [化244]




(1)メチル　2－ヒドロキシ－4－メトキシメトキシベンゾアート

メチル　2, 4－ジヒドロキシベンゾアート(10g)をアセトン(200mL)に溶解した。この溶液に室温で炭酸カリウム(20．6g)およびクロロメチルメチルエーテル(5mL)を順次加えたのち、50℃で2時間半撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、セライトろ過し、残渣をアセトンで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮した。析出した不溶物をヘプタン－酢酸エチル(1:1)の混合溶媒に懸濁させ、セライトろ過した。残渣を同溶媒で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(10．4g)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 3.48 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.54 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.90 (s, 1H).

(2)メチル　5－ブロモ－2－ヒドロキシ－4－メトキシメトキシベンゾアート

メチル　2－ヒドロキシ－4－メトキシメトキシベンゾアート(10．4g)をアセトニトリル(12

2mL）に溶解した。この溶液に氷冷下でN－ブロモスクシンイミド（9．6g）を加えたのち、室温で1時間半撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、標記化合物（10．9g）を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 3.51 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).

(3)メチル　5－ブロモ－2－シクロプロピルメトキシ－4－メトキシメトキシベンゾアート

メチル　5－ブロモ－2－ヒドロキシ－4－メトキシメトキシベンゾアート（3．1g）をN，N－ジメチルホルムアミド（27mL）に溶解した。この溶液に室温で炭酸カリウム（2．9g）およびブロモメチルシクロプロパン（1．2mL）を順次加えたのち、70℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル－塩化メチレン）で精製し、標記化合物（3．5g）を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.38-0.44 (m, 2H), 0.60-0.67 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (d, J=6.8Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

(4)(5－ブロモ－2－シクロプロピルメトキシ－4－メトキシメトキシベンジルオキシ)tert－ブチルジフェニルシラン

メチル　5－ブロモ－2－シクロプロピルメトキシ－4－メトキシメトキシベンゾアート（3．5g）をテトラヒドロフラン（34mL）に溶解した。この溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム（380mg）をゆっくり加えたのち、同温で30分間攪拌した。水（0，38mL）、15％水酸化ナトリウム水溶液（0．38mL）、水（1．1mL）を順次加え、室温で20分間攪拌した。セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄後、ろ液を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル－塩化メチレン）で精製し、（5－ブロモ－2－シクロプロピ

ルメトキシ－４－メトキシメトキシフェニル）メタノール（２．１g）を得た。

得られた（５－ブロモ－２－シクロプロピルメトキシ－４－メトキシメトキシフェニル）メタノール（２．１g）とイミダゾール（６６０mg）をN，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１６mL）に溶解した。この溶液に室温でtert－ブチルクロロジフェニルシラン（２mL）を加えたのち、３時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ去した。溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、標記化合物（３．６g）を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.19-0.26 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 3.53 (s, 3H), 3.70 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.34-7.50 (m, 6H), 7.65-7.80 (m, 5H).

（５）<u>１－［５－（tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル）－４－シクロプロピルメトキシ－２－メトキシメトキシフェニル］エタノン</u>

（５－ブロモ－２－シクロプロピルメトキシ－４－メトキシメトキシベンジルオキシ）tert－ブチルジフェニルシラン（３．６g）、トリブチル（１－エトキシビニル）すず（３．５g）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（０．４６g）および１－メチル－２－ピロリジノン（１６mL）の混合物を、窒素雰囲気下、１４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水および酢酸エチルで希釈し、室温で５分間撹拌した。セライトろ過後、ろ過残渣を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で三回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、tert－ブチル［２－シクロプロピルメトキシ－５－（１－エトキシビニル）－４－メトキシメトキシベンジルオキシ］ジフェニルシラン（１．４g）を得た。

得られたtert－ブチル［２－シクロプロピルメトキシ－５－（１－エトキシビニル）－４－メトキシメトキシベンジルオキシ］ジフェニルシラン（１．４g）をテトラヒドロフラン（１３mL）に溶解し、室温で２M塩酸（１．４mL）を加え１０分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にしたのち、酢酸エチルで抽出した。有

機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．2g)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.23-0.31 (m, 2H), 0.52-0.60 (m, 2H), 1.08-1.22 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 2.61 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.79 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.69-7.76 (m, 4H), 8.05 (s, 1H).

(6)1－[5－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－4－シクロプロピルメトキシ－2－ヒドロキシフェニル]エタノン

1－[5－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－4－シクロプロピルメトキシ－2－メトキシメトキシフェニル]エタノン(1．2g)をテトラヒドロフラン(23mL)に溶解し、室温で5M塩酸(1．4mL)を加えたのち、50℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．0g)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.22-0.29 (m, 2H), 0.51-0.59 (m, 2H), 1.06-1.22 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 2.54 (S, 3H), 3.77 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.34-7.48 (m, 6H), 7.68-7.75 (m, 4H), 7.89 (s, 1H).

(7)5－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－6－シクロプロピルメトキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール

1－[5－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－4－シクロプロピルメトキシ－2－ヒドロキシフェニル]エタノン(0．99g)をエタノール(6mL)、水(2mL)に溶解した。この溶液に塩化ヒドロキシルアンモニウム(0．36g)および酢酸ナトリウム(0．45g)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去

後、溶媒を減圧留去し、1－[5－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－4－シクロプロピルメトキシ－2－ヒドロキシフェニル]エタノンオキシムの粗生成物(0.99g)を得た。

この粗生成物(0.99g)をN,N－ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解した。この溶液に酢酸ナトリウム(0.36g)および無水酢酸(0.44mL)を加え、160℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(0.78g)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.23-0.30 (m, 2H), 0.51-0.59 (m, 2H), 1.10-1.25 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 2.54 (s, 3H), 3.81 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.35-7.47 (m, 6H), 7.69-7.76 (m, 5H).

(8)tert-ブチル 4－{2－[5－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン(0.56mL)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に－78℃でn－ブチルリチウム(2.59M n－ヘキサン溶液、1.4mL)を加えたのち、氷冷下15分間撹拌してリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液を調製した。このリチウムジイソプロピルアミド溶液を－78℃に冷却し、5－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－6－シクロプロピルメトキシ－3－メチルベンゾ[d]イソオキサゾール(0.3g)および製造例1－(2)で得たtert－ブチル 4－ヨードメチルピペリジン－1－カルボキシラート(0.24g)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に－70℃で5分かけて滴下したのち、同温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで二回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(0．25g)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.22-0.30 (m, 2H), 0.50-0.60 (m, 2H), 1.06-1.35 (m, 4H), 1.13 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.69-1.76 (m, 4H), 2.59-2.77 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.81 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.33-7.47 (m, 6H), 7.68-7.75 (m 4H), 7.81 (s, 1H).

(9)tert－ブチル 4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－5－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[5－(tert－ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(250mg)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶解した。この溶液にふっ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液、0．49mL)を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、tert－ブチル 4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－5－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(161mg)を得た。

このtert－ブチル 4－[2－(6－シクロプロピルメトキシ－5－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(161mg)およびトリエチルアミン(0．156mL)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解した。この溶液に、氷冷下、塩化 メタンスルホニル(43μL)を加え、1時間撹拌した。この反応混合物にジメチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液、1．9mL)およびよう化ナトリウム(6mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(145mg)を得

た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.37-0.44 (m, 2H), 0.62-0.71 (m, 2H), 1.09-1.23 (m, 2H), 1.27-1.39 (m, 1H), 1.44-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.69-1.84 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.60-2.76 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.90 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.01-4.20 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.53 (s, 1H).

(10)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－5－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(145mg)をメタノール(3．8mL)に溶解した。この溶液に、氷冷下、塩化水素(4M酢酸エチル溶液、0．95mL)を加え、室温で12時間撹拌した。溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムで希釈したのち、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧留去し、N, N－ジメチル[6－シクロプロピルメトキシ－3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イル]メチルアミンの粗生成物(105mg)を得た。

粗N, N－ジメチル[6－シクロプロピルメトキシ－3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イル]メチルアミン(55mg)およびベンズアルデヒド(19μL)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解した。この溶液に酢酸(18μL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(49mg)を順次加え、室温で5時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸ナトリウムを加えて反応混合物をアルカリ性にしたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(50mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.35-0.45 (m, 2H), 0.61-0.72 (m, 2H), 1.22-1.40 (m, 4H), 1.68-1.83 (m, 4

H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.82-3.00 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.89 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.52 (s, 1H).

(11)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イル}メチルアミン(50mg)をメタノールに溶解し、2M塩酸(112μL)を加え、溶媒を減圧留去した。残渣を減圧下乾燥し、標記化合物(28mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.37-0.43 (m, 2H), 0.57-0.67 (m, 2H), 1.29-1.42 (m, 1H), 1.47-1.67 (m, 3H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.25-3.39 (m, 2H), 4.02 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.56-7.65 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 10.45 (bs, 1H), 10.62 (bs, 1H).

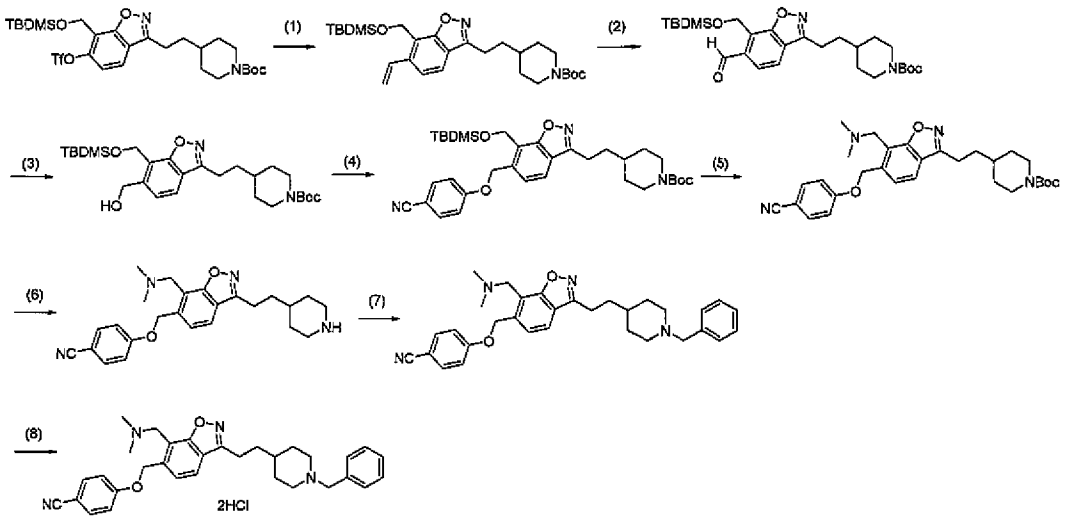
ESI-MS

m/z: 224 $[M+2H]^{2+}$, 448 $[M+H]^{+}$.

[0714] 実施例221

4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメトキシ}ベンゾニトリル二塩酸塩

[0715] [化245]




(1)tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ビニルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(実施例79－(2)で合成した化合物)(3．0g)、トリ－n－ブチルビニルすず(3．1g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0．34g)、塩化リチウム(0．59g)および1－メチル－2－ピロリジノン(60mL)の混合物を、110℃で30分間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水、酢酸エチルで希釈した。この希釈された混合物を室温で5分間撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1．1g)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.086 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.09-1.23 (m, 2H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.70-1.84 (m, 4H), 2.58-2.75 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.99-4.20 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.47 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.83 (d, J=17.6Hz, 1H), 7.26 (dd, J=11.0, 17.6Hz, 1H), 7.49 (s, 2H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6

－ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジン－１－カルボキシラート

tert－ブチル　４－{２－[７－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－６－ビニルベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジン－１－カルボキシラート(１．１g)をテトラヒドロフラン(10mL)および水(2mL)に溶解した。この溶液に四酸化オスミウム(２．５％水溶液、１．１mL)を加え、室温で2分間撹拌後、メタ過よう素酸ナトリウム(０．９５g)を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(０．７６g)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.11-1.25 (m, 2H), 1.45-1.58 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.50-1.86 (m, 4H), 2.61-2.75 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 2H), 4.01-4.20 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 10.65 (s, 1H).

(3)(4)tert－ブチル　４－{２－[７－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－６－(４－シアノフェノキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジン－１－カルボキシラート

tert－ブチル　４－{２－[７－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－６－ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジン－１－カルボキシラート(800mg)をメタノール(8mL)に溶解した。この溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム(60mg)を加え、室温で10分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、tert－ブチル　４－{２－[７－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－６－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジン－１－カルボキシラート(840mg)を得た。

得られたtert－ブチル　４－{２－[７－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－６－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－３－イル]エチル}ピペリジン－

1－カルボキシラート（410mg）、4－シアノフェノール（97mg）およびトリフェニルホスフィン（234mg）をテトラヒドロフラン（4mL）に溶解した。この溶液に、氷冷下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（184μL）を10分間で滴下したのち、室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、標記化合物（285mg）を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.09 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.09-1.25 (m, 2H), 1.41-1.58 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.69-1.87 (m, 4H), 2.59-2.77 (m, 2H), 2.96-3.06 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 7.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H).

(5)tert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノフェノキシメチル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(4－シアノフェノキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート（285mg）をテトラヒドロフラン（5mL）に溶解した。この溶液にふっ化テトラ－n－ブチルアンモニウム（1Mテトラヒドロフラン溶液、0．61mL）を室温で加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、tert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノフェノキシメチル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート（230mg）を得た。

tert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノフェノキシメチル)－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート（230mg）およびトリエチルアミン（0．20mL）をテトラヒドロフラン（5mL）に溶解した。この溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホニル（54μL）を加え、30分間撹拌した。反応混合物にジメチルアミン（2Mテトラヒドロフラン溶液、2．3mL）およびよう化ナトリウム（7

mg)を加え、室温で3．5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル－塩化メチレン)で精製し、標記化合物(215mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.10-1.24 (m, 2H), 1.42-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.70-1.86 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.60-2.77 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.08 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H).

(6)(7)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメトキシ}ベンゾニトリル

tert－ブチル 4－{2－[6－(4－シアノフェノキシメチル)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(215mg)をメタノール(6mL)に溶解した。この溶液に、氷冷下、塩化水素(4M酢酸エチル溶液、1．25mL)を加え、室温で14．5時間撹拌した。溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムで希釈したのち、2M炭酸ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧留去し、4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメトキシ}ベンゾニトリルの粗生成物(157mg)を得た。

得られた4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメトキシ}ベンゾニトリルの粗生成物(79mg)およびベンズアルデヒド(23μL)を塩化メチレン(2mL)に溶解した。この溶液に酢酸(22μL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(60mg)を順次加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸ナトリウムを加えアルカリ性にしたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去

した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(68mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.25-1.45 (m, 3H), 1.70-1.83 (m, 4H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.84-3.03 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.08 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H).

(8)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－ジメチルアミノメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメトキシ}ベンゾニトリル　二塩酸塩

4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－ジメチルアミノメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメトキシ}ベンゾニトリル(68mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(64mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.49-2.01 (m, 7H), 2.73-2.95 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.99-3.14 (m, 2H), 3.21-3.46 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.56-7.67 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 10.78 (bs, 1H), 10.93 (bs, 1H).

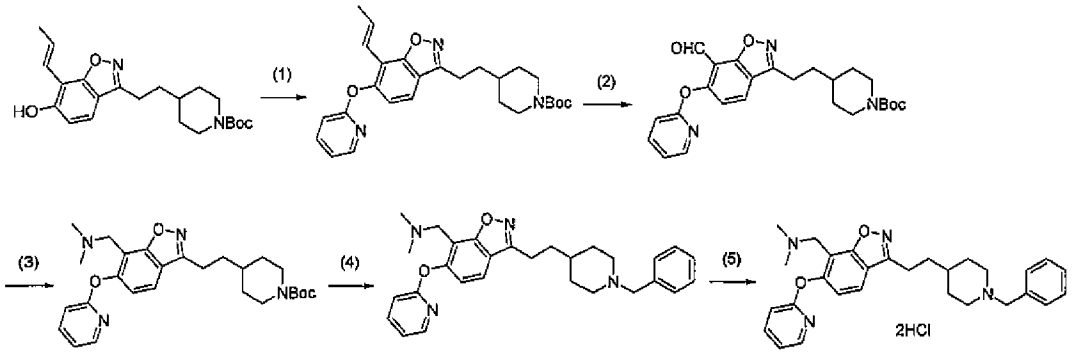
ESI-MS

m/z: 255 $[M+2H]^{2+}$, 509 $[M+H]^+$.

[0716] 実施例222

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0717] [化246]




(1)tert－ブチル　4－{2－{7－[(E)－プロペニル]－6－(ピリジン－2－イルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートおよび　tert－ブチル　4－{2－{7－[(Z)－プロペニル]－6－(ピリジン－2－イルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－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158－(3)で得られたtert－ブチル　4－{2－{6－ヒドロキシ－7－[(E)－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート及びtert－ブチル　4－{2－{6－ヒドロキシ－7－[(Z)－プロペニル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物(300mg)および2－フルオロピリジン(5mL)から実施例158－(4)に準じて合成し、標記化合物(207mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.10-1.25 (m, 2H), 1.43-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.70-1.86 (m, 4H), 1.93 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.61-2.78 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 4.00-4.21 (m, 2H), 6.62 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.04 (dq, J=6.8, 16.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[7－ホルミル－6－(ピリジン－2－イルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－{7－[(E)－プロペニル]－6－(ピリジン－2－イルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートおよび　tert－ブチル　4－{2－{7－[(Z)－プロペニル]－6－(ピリジン－2－イル

オキシ）ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル}エチル}ピペリジン－1－カルボキシラートの混合物（357mg）から実施例158－（2）に準じて合成し、標記化合物（263mg）を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.10-1.25 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 4H), 2.60-2.78 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 7.12 (dd, J=5.2, 7.2Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.82 (dd, J=7.2, 8.4Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.16 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.50 (s, 1H).

（3）（4）N, N－ジメチル{3－[2－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）エチル]－6－（ピリジン－2－イルオキシ）ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[7－ホルミル－6－（ピリジン－2－イルオキシ）ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート（263mg）およびジメチルアミン（2Mテトラヒドロフラン溶液、1．2mL）を塩化メチレン（3．9mL）に溶解した。この溶液に酢酸（0．13mL）、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム（259mg）を順次加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸ナトリウムを加えアルカリ性にしたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、tert－ブチル 4－{2－[7－ジメチルアミノメチル－6－（ピリジン－2－イルオキシ）ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート（265mg）を得た。

このものから実施例221－（6）に準じて合成し、N, N－ジメチル{3－[2－（ピペリジン－4－イル）エチル]－6－（ピリジン－2－イルオキシ）ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンの粗生成物（157mg）を得た。

N, N－ジメチル{3－[2－（ピペリジン－4－イル）エチル]－6－（ピリジン－2－イルオキシ）ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンの粗生成物（75mg）から実施例221－（7）に準じて合成し、標記化合物（73mg）を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.25-1.45 (m, 3H), 1.68-1.85 (m, 4H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.82-3.03 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 8.12-8.17 (m, 1H).

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－2－イルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(73mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(65mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.50-1.98 (m, 7H), 2.80 (s, 6H), 2.30-2.95 (m, 2H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.22-3.34 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.27 (dd, J=5.2, 7.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.99 (dd, J=7.2, 8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.92 (bs, 1H), 11.14 (bs, 1H).

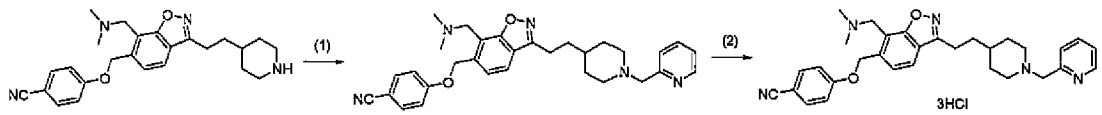
ESI-MS

m/z: 236 $[M+2H]^{2+}$, 471 $[M+H]^{+}$.

[0718] 実施例223

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメトキシ}ベンゾニトリル　三塩酸塩

[0719] [化247]




(1)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメトキシ}ベ

ンゾニトリル

実施例221－(6)で得られた4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメトキシ}ベンゾニトリルの粗生成物(72mg)と2－ホルミルピリジン(23μL)を塩化メチレン(3mL)に溶解した。この溶液に酢酸(35μL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(55mg)を順次加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸ナトリウムを加えアルカリ性にしたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(58mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.31-1.48 (m, 3H), 1.70-1.86 (m, 4H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.86-3.04 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.16 (dd, J=4.8, 7.2Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.65 (dd, J=7.2, 7.6Hz, 1H), 8.56 (d, J=4.8Hz, 1H).

(2)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメトキシ}ベンゾニトリル　三塩酸塩

4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメトキシ}ベンゾニトリル(58mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(55mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.55-2.01 (m, 7H), 2.82 (s, 6H), 2.97-3.16 (m, 4H), 3.22-3.46 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.54 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.00 (dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.70 (d, J=5.0Hz, 1H), 10.86 (bs, 1H),

11.25 (bs, 1H).

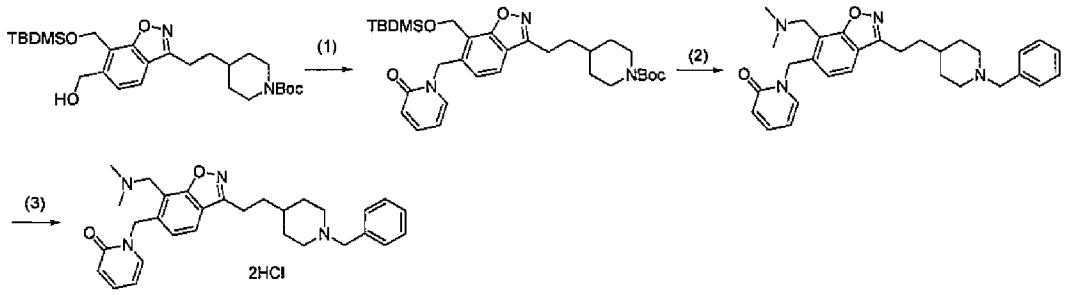
ESI-MS

m/z: 255 $[M+2H]^{2+}$, 510 $[M+H]^{+}$.

[0720] 実施例224

1－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメチル}－1H－ピリジン－2－オン 二塩酸塩

[0721] [化248]




(1)tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イルメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

実施例221－(3)で得られたtert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(0. 30g)および2－ヒドロキシピリジン(51mg)から実施例221－(4)に準じて合成し、標記化合物(200mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.13 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.08-1.22 (m, 2H), 1.41-1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.68-1.72 (m, 4H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.13 (dd, J=6.4, 6.8Hz, 1H), 6.64 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.34 (dd, J=6.4, 9.2Hz, 1H), 7.43 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.2 Hz, 1H).

(2)1－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチ

ルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメチル}－1H－ピリジン－2－オン

tert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イルメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(200mg)から実施例221－(5)(6)(7)に準じて合成し、標記化合物(55mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.24-1.40 (m, 3H), 1.68-1.81 (m, 4H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.83-2.99 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.14 (dd, J=6.8, 6.8Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H), 7.33 (dd, J=8.8, 6.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=6.8Hz, 1H).

(3)1－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメチル}－1H－ピリジン－2－オン 二塩酸塩

1－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルメチル}－1H－ピリジン－2－オン(55mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(50mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $DMSO-d_6$)

δ (ppm): 1.44-1.81 (m, 5H), 1.83-1.98 (m, 2H), 2.78-3.11 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 3.21-3.32 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.43 (dd, J=6.8, 6.8Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37-7.50 (m, 3H), 7.57 (dd, J=6.8, 8.8Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=6.8Hz, 1H), 11.00 (bs, 1H), 11.09 (bs, 1H).

ESI-MS

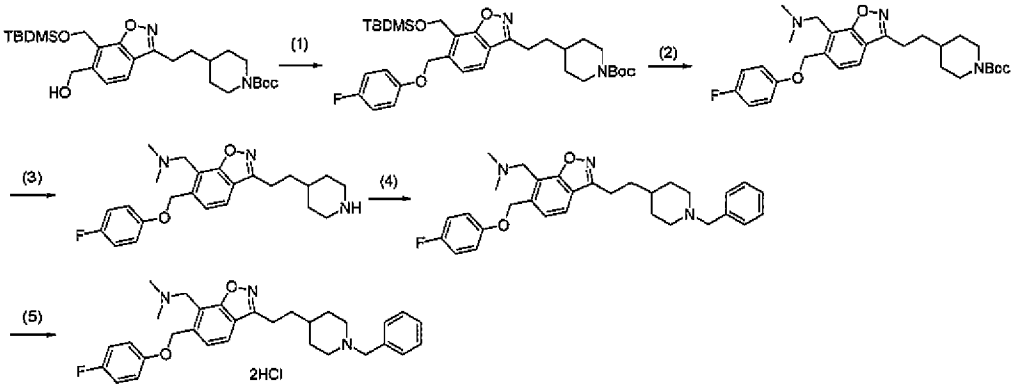
m/z: 243 $[M+2H]^{2+}$, 485 $[M+H]^+$.

[0722] 実施例225

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(4－フルオロフェノキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩

酸塩

[0723] [化249]




(1)tertーブチル 4ー{2ー[7ー(tertーブチルジメチルシラニルオキシメチル)ー6ー(4ーフルオロフェノキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート

実施例221ー(3)で得られたtertーブチル 4ー{2ー[7ー(tertーブチルジメチルシラニルオキシメチル)ー6ーヒドロキシメチルベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(614mg)および4ーフルオロフェノール(123mg)から実施例221ー(4)に準じて合成し、標記化合物(571mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.092 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.10-1.25 (m, 2H), 1.41-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.70-1.88 (m, 4H), 2.58-2.78 (m, 2H), 2.95-3.09 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.88-7.02 (m, 4H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H).

(2)(3)(4)N, Nージメチル{3ー[2ー(1ーベンジルピペリジンー4ーイル)エチル]ー6ー(4ーフルオロフェノキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー7ーイル}メチルアミン

tertーブチル 4ー{2ー[7ー(tertーブチルジメチルシラニルオキシメチル)ー6ー(4ーフルオロフェノキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー3ーイル]エチル}ピペリジンー1ーカルボキシラート(686mg)から実施例221ー(5)(6)(7)に準じて合成し

、標記化合物(91mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.27-1.42 (m, 3H), 1.70-1.84 (m, 4H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.84-3.02 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.91-7.02 (m, 4H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 1H).

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(4－フルオロフェノキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(4－フルオロフェノキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(91mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(74mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.50-1.99 (m, 7H), 2.73-2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.99-3.12 (m, 2H), 3.22-3.42 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.11-7.24 (m, 4H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.58-7.71 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.64-10.89 (m, 2H).

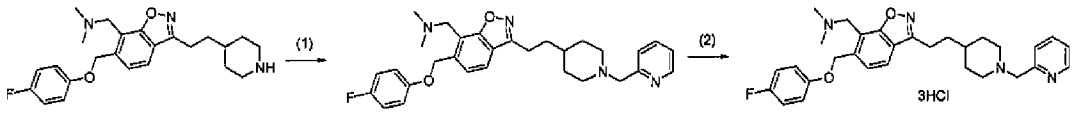
ESI-MS

m/z: 251 $[M+2H]^{2+}$, 502 $[M+H]^+$.

[0724] 実施例226

N, N－ジメチル{6－(4－フルオロフェノキシメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

[0725] [化250]




(1)N, N－ジメチル{6－(4－フルオロフェノキシメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イ

ル}メチルアミン

実施例225－(3)で得たN, N－ジメチル{6－(4－フルオロフェノキシメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]－ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンの粗生成物(92mg)から実施例223－(1)に準じて合成し、標記化合物(95mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.30-1.48 (m, 3H), 1.70-1.87 (m, 4H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.85-3.05 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.90-7.03 (m, 4H), 7.15 (dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 8.56 (d, J=4.8Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－(4－フルオロフェノキシメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　三塩酸塩

N, N－ジメチル{6－(4－フルオロフェノキシメチル)－3－{2－[1－(ピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(95mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(90mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.52-1.69 (m, 3H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.86-2.00 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.95-3.12 (m, 4H), 3.32-3.46 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.11-7.22 (m, 4H), 7.49 (dd, J=5.2, 7.6Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.41 (bs, 1H), 10.80 (bs, 1H).

ESI-MS

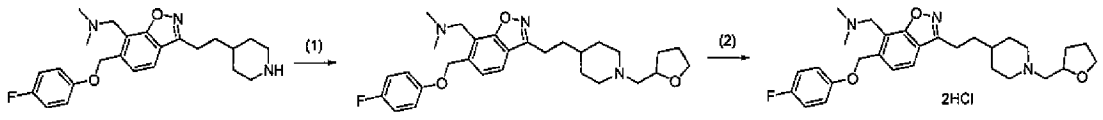
m/z: 252 $[M+2H]^{2+}$, 503 $[M+H]^{+}$.

[0726] 実施例227

N, N－ジメチル{6－(4－フルオロフェノキシメチル)－3－{2－[1－(テトラヒドロフラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7

ーイル}メチルアミン　二塩酸塩

[0727] [化251]




(1)N, Nージメチル(6ー(4ーフルオロフェノキシメチル)ー3ー{2ー[1ー(テトラヒドロフランー2ーイルメチル)ピペリジンー4ーイル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾールー7ーイル)メチルアミン

実施例225ー(3)で得たN, Nージメチル[6ー(4ーフルオロフェノキシメチル)ー3ー(2ーピペリジンー4ーイルエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾールー7ーイル]メチルアミンの粗生成物(144mg)、テトラヒドロフルフリル　ブロミド(99μL)、N, Nージイソプロピルエチルアミン(307μL)、よう化ナトリウム(53mg)およびアセトニトリル(5mL)の混合物を21時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した。この混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にしたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタンー酢酸エチル)で精製し、標記化合物(123mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.30-1.55 (m, 4H), 1.68-2.05 (m, 9H), 2.25 (s, 6H), 2.34-2.52 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.90-7.03 (m, 4H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 1H).

(2)N, Nージメチル{6ー(4ーフルオロフェノキシメチル)ー3ー{2ー[1ー(テトラヒドロフランー2ーイルメチル)ピペリジンー4ーイル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾールー7ーイル}メチルアミン　二塩酸塩

N, Nージメチル{6ー(4ーフルオロフェノキシメチル)ー3ー{2ー[1ー(テトラヒドロフランー2ーイルメチル)ピペリジンー4ーイル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾールー7ーイル}メチルアミン(126mg)から実施例220ー(11)に準じて合成し、標記化合物(

120mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.43-2.10 (m, 11H), 2.82 (s, 6H), 2.83-3.12 (m, 4H), 3.14-3.30 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 1H), 3.67-3.87 (m, 2H), 4.27-4.40 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.09-7.23 (m, 4H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.43 (bs, 1H), 11.06 (bs, 1H).

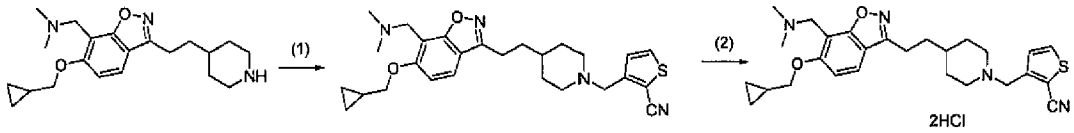
ESI-MS

m/z: 248 $[M+2H]^{2+}$, 496 $[M+H]^{+}$.

[0728] 実施例228

3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0729] [化252]




(1)3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}チオフェン－2－カルボニトリル

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)および3－ホルミルチオフェン－2－カルボニトリル[CAS Registry No.; 41056－99－9](50mg)から実施例223－(1)に準じて合成し、標記化合物(77mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.41 (m, 2H), 0.60-0.69 (m, 2H), 1.25-1.43 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.80-2.98 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.83 (s, 2H),

3.91-3.98 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.15 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=5.2Hz, 1H).

(2)3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}チオフェン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

3－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}チオフェン－2－カルボニトリル(77mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(76mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.36-0.46 (m, 2H), 0.55-0.67 (m, 2H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.53-1.80 (m, 5H), 1.86-1.98 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.91-3.10 (m, 4H), 3.27-3.40 (m, 2H), 4.08 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.17 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.63 (bs, 1H), 11.57 (bs, 1H).

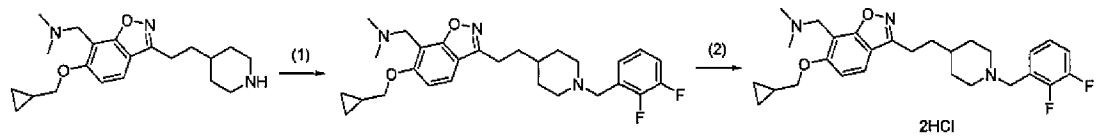
ESI-MS

m/z: 239 $[M+2H]^{2+}$, 479 $[M+H]^{+}$.

[0730] 実施例229

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2, 3－ジフルオロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0731] [化253]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2, 3－ジフルオロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリ

ジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)および2, 3－ジフルオロベンズアルデヒド(40μL)から実施例223－(1)に準じて合成し、標記化合物(88mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.41 (m, 2H), 0.60-0.69 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.84-2.98 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.99-7.16 (m, 3H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2, 3－ジフルオロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イルメチル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(2, 3－ジフルオロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イルメチル}メチルアミン(88mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(73mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.37-0.46 (m, 2H), 0.56-0.65 (m, 2H), 1.29-1.42 (m, 1H), 1.52-1.78 (m, 5H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.89-3.08 (m, 4H), 3.31-3.43 (m, 2H), 4.08 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 1H), 7.49-7.62 (m, 1H), 7.67-7.78 (m, 1H), 7.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.93 (bs, 1H), 11.39 (bs, 1H).

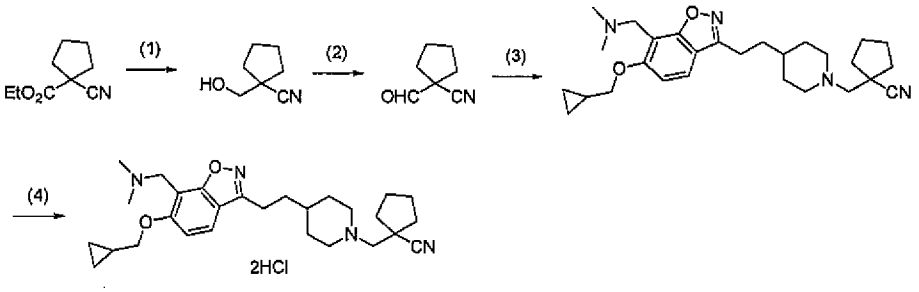
ESI-MS

m/z: 242 $[M+2H]^{2+}$, 484 $[M+H]^+$.

[0732] 実施例230

1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}シクロペンタンカルボニトリル　二塩酸塩

[0733] [化254]




(1)1－(ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボニトリル

エチル 1－シアノシクロペンタンカルボキシラート[CAS Regsitry No.; 28247－14－5](500mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解した。この溶液に水素化ほう素ナトリウム(1.1g)、テトラヒドロフラン(6.8mL)、水(0.75mL)の懸濁液を室温で加えたのち、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水(10mL)を加えた。さらに5N塩酸を発泡が止まるまで滴下したのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(320mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.67-1.92 (m, 6H), 2.03-2.18 (m, 2H), 3.64 (s, 2H).

(2)(3)1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}シクロペンタンカルボニトリル

1－(ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボニトリル(320mg)およびトリエチルアミン(2.1mL)をジメチルスルホキシド(6.5mL)に溶解した。この溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体(1.2g)のジメチルスルホキシド(6.5mL)溶液をゆっくり加えたのち、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を少量のシリカゲルを通してろ過したのち、溶媒を減圧留去し、1－ホルミルシクロペンタンカルボニトリルの粗生成物(140mg)を得た。

この1－ホルミルシクロペンタンカルボニトリルの粗生成物(100mg)と製造例3－(3)

で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)から実施例223－(1)に準じて合成し、標記化合物(63mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.34-0.42 (m, 2H), 0.60-0.69 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 4H), 1.64-1.88 (m, 10H), 2.00-2.11 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.47 (s, 2H), 2.89-3.04 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H).

(4)1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}シクロペンタンカルボニトリル　二塩酸塩

1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}シクロペンタンカルボニトリル(60mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(53mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.36-0.48 (m, 2H), 0.54-0.67 (m, 2H), 1.29-1.42 (m, 1H), 1.53-2.28 (s, 15H), 2.76 (s, 6H), 2.95-3.17 (m, 4H), 3.18-3.69 (m, 4H), 4.08 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.88 (bs, 2H).

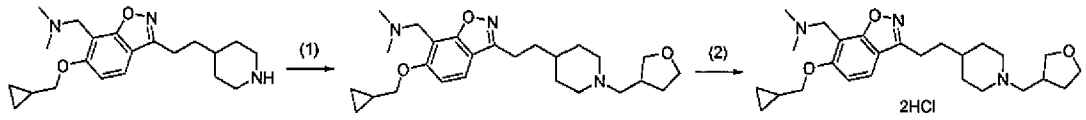
ESI-MS

m/z: 465 $[M+H]^+$.

[0734] 実施例231

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(テトラヒドロフラン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0735] [化255]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(テトラヒドロフラン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イルメチル}メチルアミン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)およびテトラヒドロフラン－3－カルバルデヒド(50%水溶液、168mg)を1, 2－ジクロロエタン(3mL)に溶解した。この溶液にトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(119mg)を加え、室温で22時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸ナトリウムを加えアルカリ性にしたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(94mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.42 (m, 2H), 0.60-0.69 (m, 2H), 1.21-1.41 (m, 4H), 1.52-1.66 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 4H), 1.83-2.07 (m, 3H), 2.24-2.52 (m, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.82-2.98 (m, 4H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.79-3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(テトラヒドロフラン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(テトラヒドロフラン－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(94mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(65mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $DMSO-d_6$)

δ (ppm): 0.38-0.46 (m, 2H), 0.57-0.66 (m, 2H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.49-1.79 (s, 5 H), 1.81-1.97 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 1H), 2.60-2.92 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.95-3. 22 (m, 4H), 3.38-3.78 (m, 6H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.08 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.46 (s, 2 H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.65 (bs, 1H), 10.79 (bs, 1H).

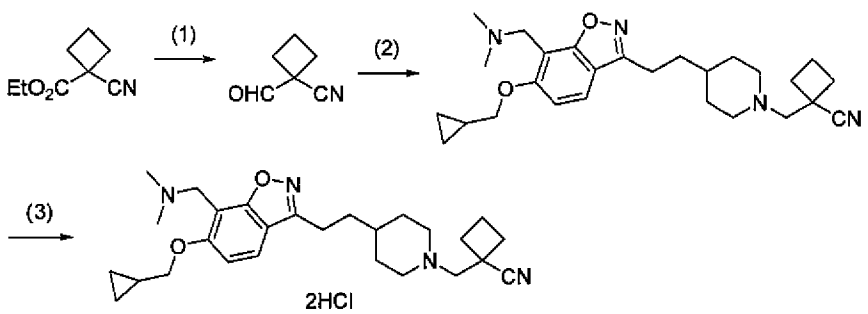
ESI-MS

m/z: 221 $[M+2H]^{2+}$, 442 $[M+H]^{+}$.

[0736] 実施例232

1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}シクロブタンカルボニトリル　二塩酸塩

[0737] [化256]




(1)(2)1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}シクロブタンカルボニトリル

エチル　1－シアノシクロブタンカルボキシラート[CAS Registry No.; 28246－87－9](1.8g)から実施例230－(1)に準じて合成し、1－(ヒドロキシメチル)シクロブタンカルボニトリル(1.1g)を得た。

この1－(ヒドロキシメチル)シクロブタンカルボニトリル(600mg)から実施例230－(2)(3)に準じて合成し、標記化合物(91mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.34-0.41 (m, 2H), 0.60-0.69 (m, 2H), 1.25-1.40 (m, 4H), 1.68-1.81 (m, 4 H), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.07-2.27 (m, 5H), 2.34 (s, 6H), 2.41-2.53 (m, 2H), 2.61 (s,

2H), 2.87-2.98 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H).

(3)1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}シクロブタンカルボニトリル　二塩酸塩

1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}シクロブタンカルボニトリル(91mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(91mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.35-0.47 (m, 2H), 0.56-0.67 (m, 2H), 1.28-1.41 (m, 1H), 1.51-2.20 (s, 11H), 2.40-2.58 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.94-3.14 (m, 4H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.08 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.34 (bs, 1H), 10.57 (bs, 1H).

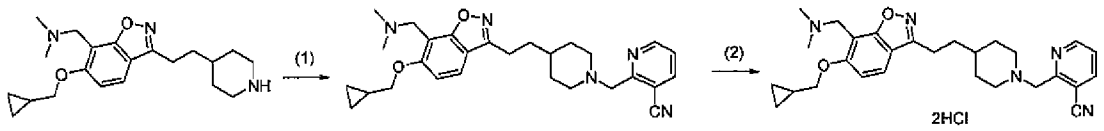
ESI-MS

m/z: 451 $[M+H]^+$.

[0738] 実施例233

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}ニコチノニトリル　二塩酸塩

[0739] [化257]




(1)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}ニコチノニトリル

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリ

ジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)および2－ホルミルニコチノニトリル[CAS Registry No.; 405174－98－3](74mg)から実施例223－(1)に準じて合成し、標記化合物(93mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.43 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H), 1.22-1.46 (m, 4H), 1.68-1.82 (m, 4H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.87-3.00 (m, 4H), 3.818 (s, 2H), 3.822 (s, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.32 (dd, J=5.2, 7.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.76 (d, J=5.2Hz, 1H).

(2)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}ニコチノニトリル 二塩酸塩

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}ニコチノニトリル(93mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(89mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.37-0.46 (m, 2H), 0.55-0.67 (m, 2H), 1.29-1.42 (m, 1H), 1.53-2.06 (m, 7H), 2.77 (s, 6H), 2.96-3.07 (m, 2H), 3.11-3.28 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 2H), 4.08 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.71 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.94 (d, J=4.8Hz, 1H), 10.57 (bs, 1H), 10.88 (bs, 1H).

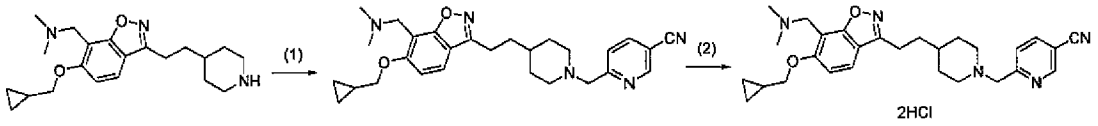
ESI-MS

m/z: 237 $[M+2H]^{2+}$, 474 $[M+H]^{+}$.

[0740] 実施例234

6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}ニコチノニトリル 二塩酸塩

[0741] [化258]




(1)6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}ニコチノニトリル

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)および6－ホルミルニコチノニトリル[CAS Registry No.; 206201－64－1](74mg)から実施例223－(1)に準じて合成し、標記化合物(90mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.42 (m, 2H), 0.60-0.69 (m, 2H), 1.25-1.45 (m, 4H), 1.71-1.85 (m, 4H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.80-2.89 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.82 (s, 1H).

(2)6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}ニコチノニトリル　二塩酸塩

6－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}ニコチノニトリル(90mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(94mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.35-0.50 (m, 2H), 0.55-0.70 (m, 2H), 1.27-1.43 (m, 1H), 1.50-2.08 (m, 7H), 2.78 (s, 6H), 2.92-3.15 (m, 4H), 3.32-3.55 (m, 2H), 4.07 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.65 (bs, 1H), 10.95 (bs, 1H).

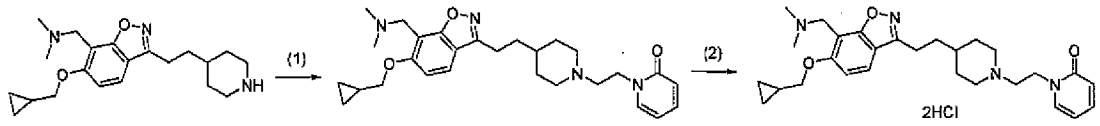
ESI-MS

m/z: 237 $[M+2H]^{2+}$, 474 $[M+H]^{+}$.

[0742] 実施例235

1－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イル}エチル}－1H－ピリジン－2－オン　二塩酸塩

[0743] [化259]




(1)1－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イル}エチル}－1H－ピリジン－2－オン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)および(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)アセトアルデヒド[CAS Registry No. ; 408530－65－4](97mg)から実施例223－(1)に準じて合成し、標記化合物(78mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.42 (m, 2H), 0.60-0.69 (m, 2H), 1.18-1.43 (m, 4H), 1.71-1.81 (m, 4H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.65 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.84-2.99 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 4.03 (t, J=6.4Hz, 2H), 6.10-6.16 (m, 1H), 6.52-6.58 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)1－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イル}エチル}－1H－ピリジン－2－オン　二塩酸塩

1－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イル}エチル}－1H－ピリジン－2－オン(78mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(78mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.37-0.47 (m, 2H), 0.55-0.67 (m, 2H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.48-2.04 (m, 7H), 2.77 (s, 6H), 2.88-3.06 (m, 4H), 3.28-3.39 (m, 2H), 3.48-3.61 (m, 2H), 4.08 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.29-4.39 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.31 (dd, J=6.4, 6.8Hz, 1H), 6.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.48 (dd, J=6.8, 8.8Hz, 1H), 7.78 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.73 (bs, 2H).

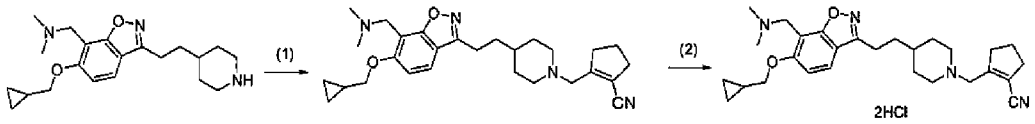
ESI-MS

m/z: 240 $[M+2H]^{2+}$, 479 $[M+H]^{+}$.

[0744] 実施例236

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}シクロペンター1－エンカルボニトリル　二塩酸塩

[0745] [化260]




(1)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}シクロペンター1－エンカルボニトリル

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)および2－ホルミルシクロペンター1－エンカルボニトリル[CAS Registry No.; 261177－50－8](113mg)から実施例223－(1)に準じて合成し、標記化合物(88mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.42 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 1.23-1.41 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.91-2.04 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.48-2.67 (m, 4H), 2.72-2.82 (m, 2H), 2.88-2.

98 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}シクロペンター1－エンカルボニトリル　二塩酸塩

2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}シクロペンター1－エンカルボニトリル(88mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(95mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.37-0.47 (m, 2H), 0.57-0.67 (m, 2H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.53-2.04 (m, 9H), 2.58-2.70 (m, 2H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.90-3.08 (m, 4H), 3.30-3.56 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.08 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.65 (bs, 1H), 11.19 (bs, 1H).

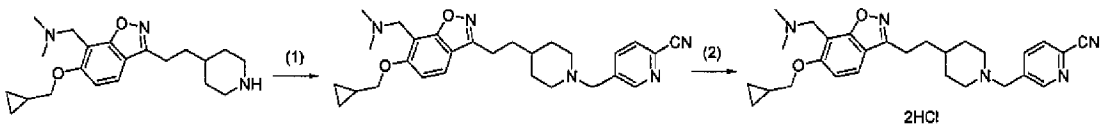
ESI-MS

m/z: 232 $[M+2H]^{2+}$, 463 $[M+H]^{+}$.

[0746] 実施例237

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}ピリジン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

[0747] [化261]




(1)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}ピリジン－2－カルボニトリル

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリ

ジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)および5－ホルミルピリジン－2－カルボニトリル[CAS Registry No.; 70416－53－4](74mg)から実施例223－(1)に準じて合成し、標記化合物(81mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.32-0.42 (m, 2H), 0.59-0.69 (m, 2H), 1.23-1.45 (m, 4H), 1.71-1.82 (m, 4H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.63 (s, 1H).

(2)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}ピリジン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}ピリジン－2－カルボニトリル(81mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(81mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.33-0.49 (m, 2H), 0.54-0.69 (m, 2H), 1.27-1.42 (m, 1H), 1.50-2.00 (m, 7H), 2.79 (s, 6H), 2.81-3.06 (m, 4H), 3.22-3.45 (m, 2H), 4.07 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.41 (bs, 1H), 11.41 (bs, 1H).

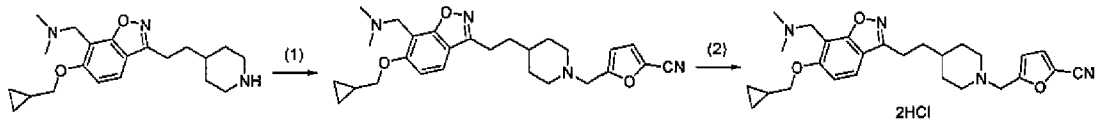
ESI-MS

m/z: 474 $[M+H]^+$.

[0748] 実施例238

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}フラン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

[0749] [化262]




(1)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}フラン－2－カルボニトリル

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)および5－ホルミルフラン－2－カルボニトリル[CAS Registry No.; 42061－89－2](85mg)を塩化メチレン(3mL)に溶解した。この溶液にトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(89mg)を加え、室温で15.5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸ナトリウムを加えアルカリ性にしたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(84mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.42 (m, 2H), 0.59-0.69 (m, 2H), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.70-1.84 (m, 4H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.82-2.98 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 6.32 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.04 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}フラン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イルメチル}フラン－2－カルボニトリル(84mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(88mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $DMSO-d_6$)

δ (ppm): 0.35-0.49 (m, 2H), 0.54-0.68 (m, 2H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.48-2.05 (m, 7H), 2.78 (s, 6H), 2.82-3.06 (m, 4H), 3.27-3.46 (m, 2H), 4.08 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.04 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.66 (bs, 1H), 11.41 (bs, 1H).

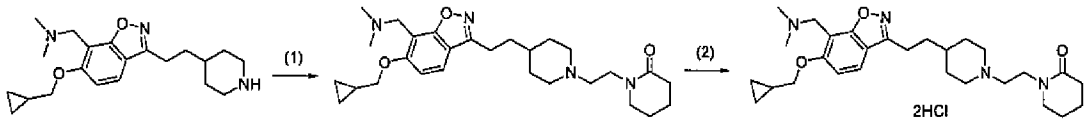
ESI-MS

m/z: 232 $[M+2H]^{2+}$, 463 $[M+H]^{+}$

[0750] 実施例239

1－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イル}エチル}ピペリジン－2－オン　二塩酸塩

[0751] [化263]




(1)1－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イル}エチル}ピペリジン－2－オン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(100mg)および(2－オキソ－ピペリジン－1－イル)アセトアルデヒド[CAS No. 376581－12－3](127mg)から実施例238－(1)に準じて合成し、標記化合物(52mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.42 (m, 2H), 0.59-0.69 (m, 2H), 1.18-1.42 (m, 4H), 1.68-1.86 (m, 8H), 1.93-2.06 (m, 2H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.49 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.87-3.00 (m, 4H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.48 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H).

(2)1－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチ

ル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イル}エチル}ピペリジン－2－オン　二塩酸塩

1－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イル}エチル}ピペリジン－2－オン(52mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(41mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.37-0.46 (m, 2H), 0.57-0.67 (m, 2H), 1.28-1.41 (m, 1H), 1.45-2.02 (m, 11H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.80-3.07 (m, 4H), 3.11-3.71 (m, 8H), 4.08 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.00 (bs, 1H), 10.18 (bs, 1H).

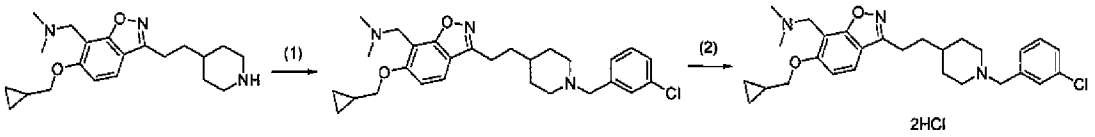
ESI-MS

m/z: 242 $[M+2H]^{2+}$, 483 $[M+H]^{+}$.

[0752] 実施例240

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(3－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0753] [化264]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(3－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(80mg)および3－クロロベンズアルデヒド(63mg)から実施例223－(1)に準じて合成し、標記化合物(77mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.42 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H), 1.24-1.43 (m, 4H), 1.70-1.84 (m, 4H), 1.88-2.01 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.80-2.98 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(3－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(3－クロロベンジル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(77mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(78mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.36-0.46 (m, 2H), 0.54-0.67 (m, 2H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.49-1.81 (m, 5H), 1.83-1.97 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.80-3.06 (m, 4H), 3.23-3.36 (m, 2H), 4.07 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.64 (bs, 1H), 11.14 (bs, 1H).

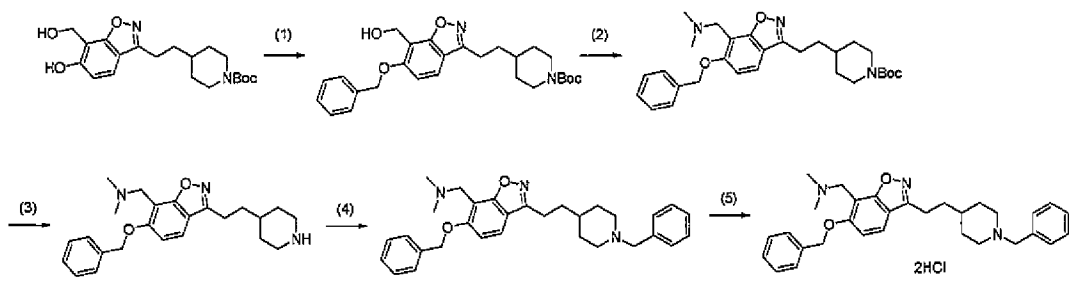
ESI-MS

m/z: 241 $[M+2H]^{2+}$, 482 $[M+H]^{+}$.

[0754] 実施例241

N, N－ジメチル{6－ベンジルオキシ－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0755] [化265]




(1)tert－ブチル 4－[2－(6－ベンジルオキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イ

ソオキサゾール－３－イル）エチル］ピペリジン－１－カルボキシラート

製造例２－（６）で得たtert－ブチル　４－［２－（６－ヒドロキシ－７－ヒドロキシメチルベンゾ［ｄ］イソキサゾール－３－イル）エチル］ピペリジン－１－カルボキシラート（220mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（3mL）に溶解した。この溶液に室温で炭酸カリウム（121mg）および臭化ベンジル（83μL）を順次加えた。この混合物を70℃で1．５時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、標記化合物（200mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.08-1.22 (m, 2H), 1.42-1.56 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.68-1.82 (m, 4H), 2.37 (t, J=6.8Hz, 1H), 2.59-2.76 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.98-4.21 (m, 2H), 5.05 (d, J=6.8Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.32-7.47 (m, 5H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 1H).

（２）tert－ブチル　４－｛２－［６－ベンジルオキシ－７－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチル）ベンゾ［ｄ］イソオキサゾール－３－イル］エチル｝ピペリジン－１－カルボキシラート

tert－ブチル　４－［２－（６－ベンジルオキシ－７－ヒドロキシメチルベンゾ［ｄ］イソオキサゾール－３－イル）エチル］ピペリジン－１－カルボキシラート（200mg）およびトリエチルアミン（180μL）をテトラヒドロフラン（4mL）に溶解した。この溶液に、氷冷下で塩化メタンスルホニル（50μL）を加え、20分間撹拌した。氷冷下、反応混合物にジメチルアミン（2Mテトラヒドロフラン溶液、２．２mL）およびよう化ナトリウム（6mg）を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン－酢酸エチル）で精製し、標記化合物（206mg）を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.08-1.23 (m, 2H), 1.42-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.70-1.83 (m, 4H), 2.

33 (s, 6H), 2.60-2.77 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H).

(3)(4)N, N－ジメチル{6－ベンジルオキシ－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル 4－{2－[6－ベンジルオキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(206mg)から実施例221－(6)(7)に準じて合成し、標記化合物(55mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.24-1.41 (m, 3H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.84-2.98 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.21-7.49 (m, 10H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H).

(5)N, N－ジメチル{6－ベンジルオキシ－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－ベンジルオキシ－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(55mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(57mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.48-1.81 (m, 5H), 1.83-1.97 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.78-2.93 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.22-3.35 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.32-7.50 (m, 6H), 7.36 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 4H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.45 (bs, 1H), 10.88 (bs, 1H).

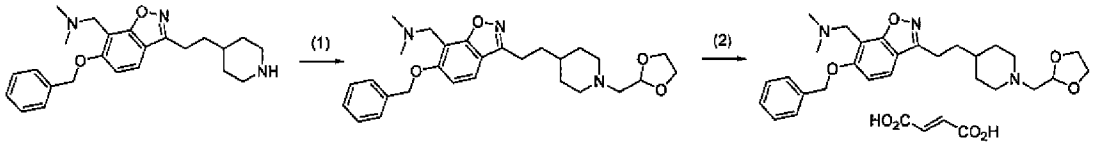
ESI-MS

m/z: 242 $[M+2H]^{2+}$, 484 $[M+H]^+$.

[0756] 実施例242

N, N－ジメチル{6－ベンジルオキシ－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0757] [化266]



(1)N, N－ジメチル{6－ベンジルオキシ－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

実施例241－(3)で得られたN, N－ジメチル{6－ベンジルオキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(90mg)および2－ブロモメチル－1, 3－ジオキソラン(59μL)から実施例227－(1)に準じて合成し、標記化合物(52mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.30-1.44 (m, 3H), 1.70-1.81 (m, 4H), 2.00-2.11 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.56 (d, J=4.8Hz, 2H), 2.90-3.04 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.83-4.00 (m, 4H), 5.00 (t, J=4.8Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－ベンジルオキシ－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

N, N－ジメチル{6－ベンジルオキシ－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(50mg)およびフマル酸(13. 3mg)をメタノールに溶解した。溶媒を減圧留去した。残渣を減圧下で乾燥し、標記化合物(50mg)を得た。

$^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.13-1.32 (m, 3H), 1.61-1.74 (m, 4H), 1.94-2.08 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.47 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.88-2.99 (m, 4H), 3.70-3.91 (m, 6H), 4.88 (t, J=4.4Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.8Hz, 1H).

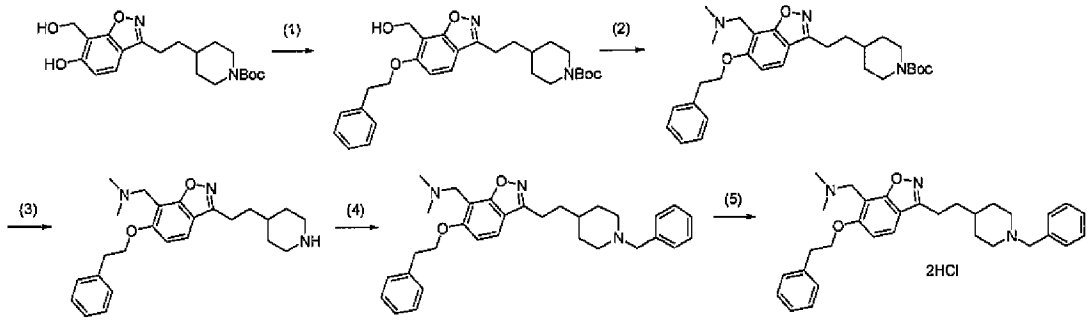
ESI-MS

m/z: 240 $[M+2H]^{2+}$, 480 $[M+H]^{+}$.

[0758] 実施例243

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－フェネチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0759] [化267]




(1)(2)tert-ブチル　4－[2－(7－ジメチルアミノメチル－6－フェネチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート

製造例2－(6)で得たtert－ブチル　4－[2－(6－ヒドロキシ－7－ヒドロキシメチルベンゾ[d]イソキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(250mg)およびフェネチル　ブロミド(155μL)から実施例241－(1)(2)に準じて合成し、標記化合物(155mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.07-1.22 (m, 2H), 1.43-1.57 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.68-1.82 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.60-2.76 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 2H), 3.17 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 4.30 (t, J=6.8Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H).

(3)(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－フェネチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル　4－[2－(7－ジメチルアミノメチル－6－フェネチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル)エチル]ピペリジン－1－カルボキシラート(155mg)から実施例221－(6)(7)に準じて合成し、標記化合物(32mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.23-1.41 (m, 3H), 1.68-1.81 (m, 4H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.83-2.98 (m, 4H), 3.17 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.30 (t, J=6.8Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 10H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H).

(5)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－フェネチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－フェネチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(32mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(31mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.47-1.80 (m, 5H), 1.82-1.98 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.18 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.22-3.35 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.43 (t, J=6.2Hz, 2H), 7.21-7.49 (m, 8H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.55 (bs, 1H), 10.93 (bs, 1H).

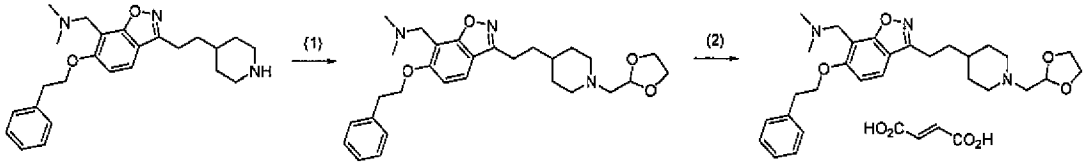
ESI-MS

m/z: 249 $[M+2H]^{2+}$, 498 $[M+H]^{+}$.

[0760] 実施例244

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－フェネチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0761] [化268]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－フェネチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

実施例243－(3)で得られたN, N－ジメチル[6－フェネチルオキシ－3－(2－ピペ

リジン－4－イルエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン(68mg)から実施例227－(1)に準じて合成し、標記化合物(35mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.22-1.44 (m, 3H), 1.67-1.82 (m, 4H), 1.98-2.13 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.57 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.88-3.05 (m, 4H), 3.17 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.81-4.03 (m, 4H), 4.30 (t, J=6.8Hz, 2H), 5.00 (t, J=4.4Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.22-7.37 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－フェネチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－フェネチルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(35mg)から実施例242－(2)に準じて合成し、標記化合物(31mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $DMSO-d_6$)

δ (ppm): 1.12-1.32 (m, 3H), 1.60-1.74 (m, 4H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.48 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.87-2.98 (m, 4H), 3.08 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.70-3.91 (m, 4H), 4.34 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.88 (t, J=4.4Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.17 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 4H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H).

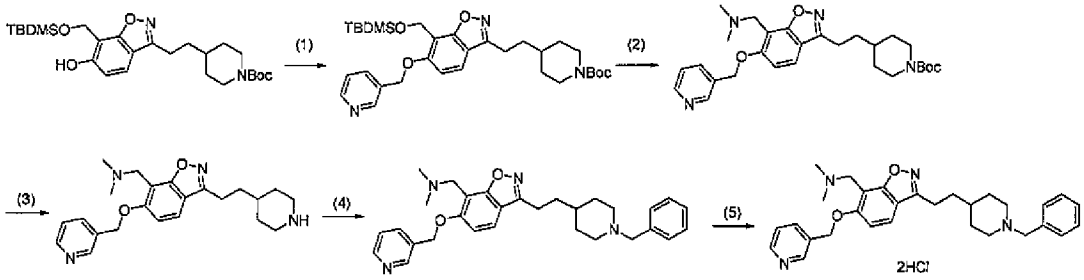
ESI-MS

m/z: 247 $[M+2H]^{2+}$, 494 $[M+H]^+$.

[0762] 実施例245

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0763] [化269]




(1)tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

実施例79－(1)で得られたtert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(200mg)、ピリジン－3－メタノール(52μL)およびトリフェニルホスフィン(145mg)をテトラヒドロフラン(2．7mL)に溶解した。この溶液に氷冷下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(112μL)を5分かけて滴下した。反応混合物を、室温で13時間攪拌した。溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(237mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.09 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.08-1.23 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.69-1.85 (m, 4H), 2.60-2.77 (m, 2H), 2.91-3.02 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.61 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).

(2)(3)(4)N，N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(237mg)から実施例221－(5)(6)(7)に準じて合成し、標記化合物(28mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.23-1.42 (m, 3H), 1.69-1.83 (m, 4H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.84-3.00 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.35 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.61 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

(5)N, N－ジメチル[3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル[3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン(28mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(35mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.47-2.00 (m, 7H), 2.76 (s, 6H), 2.80-3.07 (m, 4H), 3.20-3.40 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.39 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.56 (dd, J=5.2, 7.6Hz, 1H), 7.57-7.68 (m, 2H), 8.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.64 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.39 (bs, 1H), 10.74 (bs, 1H).

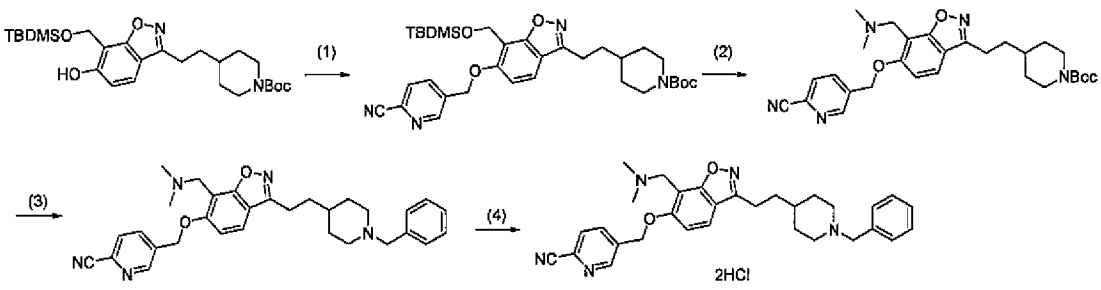
ESI-MS

m/z: 243 $[M+2H]^{2+}$, 485 $[M+H]^+$.

[0764] 実施例246

5－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－2－カルボニトリル 二塩酸塩

[0765] [化270]



(1)tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(6－シアノピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

実施例79－(1)で得られたtert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(300mg)および5－ヒドロキシメチルピリジン－2－カルボニトリル[CAS Registry No.; 58553－48－3](123mg)から実施例245－(1)に準じて合成し、標記化合物(428mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.08-1.26 (m, 2H), 1.43-1.58 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.68-1.85 (m, 4H), 2.59-2.78 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.82 (s, 1H).

(2)tert－ブチル　4－{2－[6－(6－シアノピリジン－3－イルメトキシ)－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル　4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－(6－シアノピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(532mg)から実施例221－(5)に準じて合成し、標記化合物(235mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.10-1.24 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.69-1.85 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.60-2.77 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

(3)5－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N,N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－2－カルボニトリル

tert－ブチル　4－{2－[6－(6－シアノピリジン－3－イルメトキシ)－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(200mg)を塩化メチレン(4mL)に溶解した。この溶液に室温で塩化水素(4M酢酸エチル溶液、1mL)を加え、2．5時間撹拌した。上清をデカンテーションにより除いた。残渣にクロロホルムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした。クロロホルムによる抽出後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧留去した。残渣として5－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－2－カルボニトリルの粗生成物(180mg)を得た。

5－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－2－カルボニトリルの粗生成物(80mg)およびベンズアルデヒド(27μL)を塩化メチレン(1．9mL)に溶解した。この溶液に酢酸(16μL)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(61mg)を順次加え、反応混合物を室温で18．5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸ナトリウムを加えアルカリ性にしたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ去し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン－酢酸エチル)で精製し、標記化合物(47mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.27-1.42 (m, 3H), 1.69-1.83 (m, 4H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.84-3.00 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

(4)5－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－2－カルボニトリル　二塩酸塩

5－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ピリジン－2－カル

ボニトリル(47mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(59mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.47-1.81 (m, 5H), 1.83-1.98 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.78-2.93 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.21-3.38 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 7.36 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.57-7.69 (m, 2H), 8.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.37 (bs, 1H), 10.70 (bs, 1H).

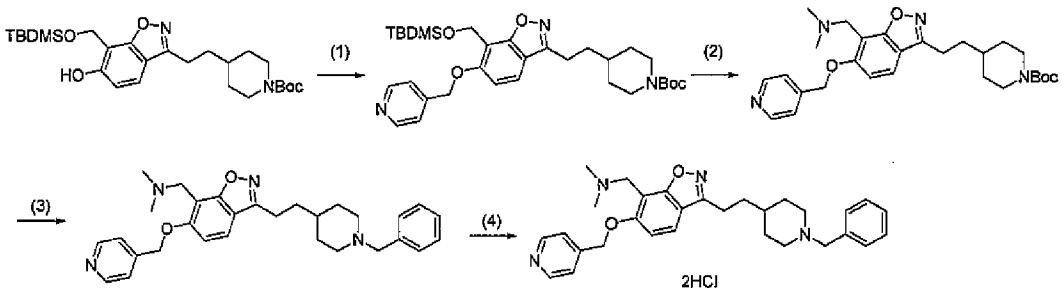
ESI-MS

m/z: 255 $[M+2H]^{2+}$, 510 $[M+H]^{+}$.

[0766] 実施例247

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－4－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

[0767] [化271]




(1)(2)(3)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－4－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

実施例79－(1)で得られたtert－ブチル 4－{2－[7－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシメチル)－6－ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－カルボキシラート(320mg)およびピリジン－4－メタノール(107μL)から実施例245－(1)(2)(3)(4)に準じて合成し、標記化合物(39mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.37-1.41 (m, 3H), 1.69-1.82 (m, 4H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.

84-2.99 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.39 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.64 (d, J=6.4Hz, 2H).

(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－4－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－4－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(39mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(49mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.48-2.00 (m, 7H), 2.77-3.07 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 3.18-3.40 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.67 (d, J=5.6Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.66 (d, J=5.6Hz, 2H), 10.35 (bs, 1H), 10.68 (bs, 1H).

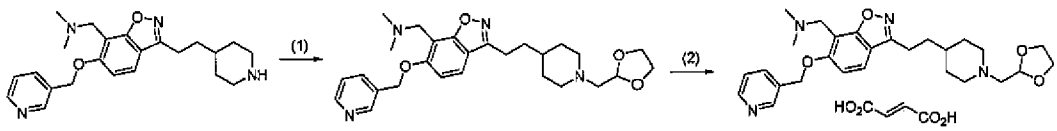
ESI-MS

m/z: 243 $[M+2H]^{2+}$, 485 $[M+H]^{+}$.

[0768] 実施例248

N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン フマル酸塩

[0769] [化272]




(1)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

実施例245－(3)で得られたN, N－ジメチル{3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチ

ル]－6－(ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(60mg)および2－ブロモメチル－1，3－ジオキソラン(39μL)から実施例227－(1)に準じて合成し、標記化合物(18mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1.30-1.44 (m, 3H), 1.69-1.82 (m, 4H), 2.01-2.12 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.57 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.90-3.05 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.83-4.00 (m, 4H), 5.01 (t, J=4.4Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.35 (dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.61 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

(2)N，N－ジメチル{3－[2－(1－[1，3]ジオキソラン－2－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　フマル酸塩

N，N－ジメチル{3－[2－(1－[1，3]ジオキソラン－2－イルメチルピペリジン－4－イル)エチル]－6－(ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(18mg)から実施例242－(2)に準じて合成し、標記化合物(17mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 1.10-1.31 (m, 3H), 1.60-1.74 (m, 4H), 1.92-2.06 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.46 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.86-3.00 (m, 4H), 3.68-3.90 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 4.88 (t, J=4.4Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 7.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.45 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.56 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

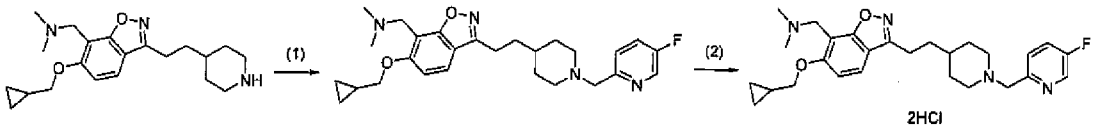
ESI-MS

m/z: 241 $[M+2H]^{2+}$, 481 $[M+H]^+$.

[0770] 実施例249

N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0771] [化273]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル[6－シクロプロピルメトキシ－3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン(100mg)および5－フルオロピリジン－2－カルボアルデヒド[CAS No. 31181－88－1](70mg)から実施例223－(1)に準じて合成し、標記化合物(92mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.42 (m, 2H), 0.60-0.69 (m, 2H), 1.25-1.44 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.82-3.00 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.36 (ddd, J=2.6, 8.4, 8.4Hz, 1H), 7.41 (dd, J=5.0, 8.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.6Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロピリジン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(92mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(98mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $DMSO-d_6$)

δ (ppm): 0.36-0.45 (m, 2H), 0.57-0.67 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 1H), 1.45-1.80 (m, 5H), 1.83-1.98 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.91-3.07 (m, 4H), 3.33-3.48 (m, 2H), 4.07 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.85-7.94 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.4Hz, 1H), 10.09 (bs, 1H), 10.27 (bs, 1H).

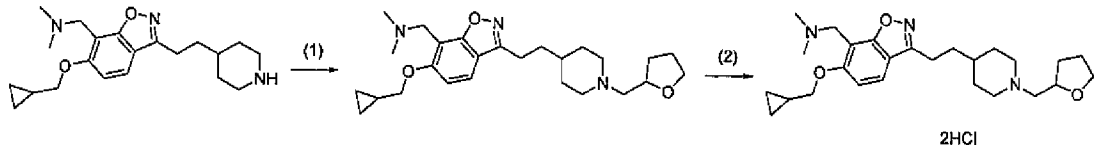
ESI-MS

m/z: 234 $[M+2H]^{2+}$, 467 $[M+H]^{+}$.

[0772] 実施例250

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(テトラヒドロフラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0773] [化274]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(テトラヒドロフラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル[6－シクロプロピルメトキシ－3－(2－ピペリジン－4－イルエチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル]メチルアミン(100mg)およびテトラヒドロフルフリルブロミド(79μL)から実施例227-(1)に準じて合成し、標記化合物(35mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.42 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H), 1.22-1.53 (m, 5H), 1.68-2.05 (m, 9H), 2.32-2.53 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.88-3.06 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.83-4.08 (m, 4H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(テトラヒドロフラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(テトラヒドロフラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(35mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(33mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.37-0.47 (m, 2H), 0.55-0.67 (m, 2H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.45-2.10 (m, 11H), 2.78 (s, 6H), 2.82-3.08 (m, 4H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 1H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 1H), 4.08 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.25-4.39 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.40 (bs, 1H), 10.64 (bs, 1H).

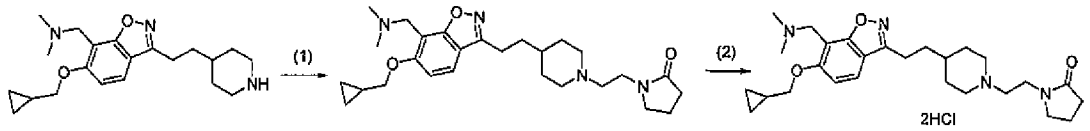
ESI-MS

m/z: 221 $[M+2H]^{2+}$, 442 $[M+H]^{+}$.

[0774] 実施例251

1－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イル}エチル}ピロリジン－2－オン　二塩酸塩

[0775] [化275]




(1)1－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イル}エチル}ピロリジン－2－オン

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(50mg)および2－(2－オキソ－ピロリジン－1－イル)エチル　4－トルエンスルホナート[CAS No. 136452－76－1](44mg)から実施例227-(1)に準じて合成し、標記化合物(20mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.42 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H), 1.19-1.42 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.01 (quin, J=8.0Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.37 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.47 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.87-2.99 (m, 4H), 3.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.44 (t, J=8.0Hz

, 2H), 3.82 (s, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)1－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イル}エチル}ピロリジン－2－オン　二塩酸塩

1－{2－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジン－1－イル}エチル}ピロリジン－2－オン(20mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(20mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.37-0.45 (m, 2H), 0.57-0.66 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 1H), 1.50-1.78 (m, 5H), 1.82-2.02 (m, 4H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.79-2.93 (m, 2H), 2.96-3.07 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 4H), 4.08(d, J=6.8Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.37 (bs, 1H), 10.44 (bs, 1H).

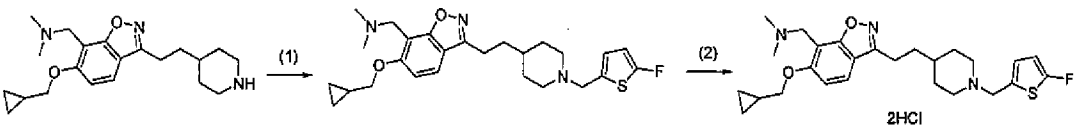
ESI-MS

m/z: 235 $[M+2H]^{2+}$, 469 $[M+H]^{+}$.

[0776] 実施例252

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロチオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

[0777] [化276]




(1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロチオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン　二塩酸塩

製造例3－(3)で得たN, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(ピペリ

ジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(54mg)および5－フルオロチオフェン－2－カルバルデヒド[CAS No. 29669－49－6](40mg)から実施例223－(1)に準じて合成し、標記化合物(26mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm): 0.33-0.41 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H), 1.23-1.42 (m, 4H), 1.69-1.82 (m, 4H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.38 (bs, 6H), 2.86-2.99 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.89 (bs, 2H), 3.92-3.99 (m, 2H), 6.26 (dd, J=2.0, 4.0Hz, 1H), 6.46 (dd, J=3.6, 4.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 1H).

(2)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロチオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン 二塩酸塩

N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロチオフェン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン(26mg)から実施例220－(11)に準じて合成し、標記化合物(22mg)を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$)

δ (ppm): 0.35-0.46 (m, 2H), 0.53-0.67 (m, 2H), 1.26-1.40 (m, 1H), 1.55-2.04 (m, 7H), 2.70-3.07 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 3.25-3.47 (m, 2H), 4.07 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.37 (bs, 1H), 10.94 (bs, 1H).

ESI-MS

m/z: 472 $[M+H]^+$.

[0778] 試験例1

アセチルコリンエステラーゼ阻害活性

アセチルコリンエステラーゼ源として、Wistar系雄性ラット大脳ホモジネートの遠心上清を用い、Ellmanらの方法(Biochem. Pharmacol., 1961, 7, 88－95.)に準拠してエステラーゼ活性を測定した。まず、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させた検体(10mM)を水に溶解して30μMとし、30μMを最高濃度として公比3

で8段階の希釈溶液を作製した。次に、ラット大脳に重量の18倍量のリン酸緩衝液〔0．1Mリン酸緩衝液(0．1M Na2HPO4, 0．1M KH2PO4より調整:pH8．0) with 0．5%TritonX－100〕を加えてホモジナイズし、3000rpmで5分間の遠心分離を行った。上清をリン酸緩衝液(pH8．0)で30倍希釈して96穴プレートに165μLずつ分注し、希釈検体6μLを添加して室温で約10分間プレインキュベートさせた。続いて反応混合物9μL〔10mM 5, 5'－ジチオビス(2－ニトロ安息香酸) (DTNB)／0．1Mリン酸緩衝液(pH7．0)with 0．15% NaHCO3 6μL ＋ 90 mMヨウ化アセチルチオコリン／$H_2O$ 1μL ＋ 0．1Mリン酸緩衝液(pH8．0)2μL〕を加え、産生したチオコリンがDTNBの陰イオンと反応して生じる5－チオ－2－ニトロ安息香酸の陰イオン(黄色)の吸光度(412nm)を室温で測定した。反応開始2分後から4分後までの吸光度変化からアセチルコリンエステラーゼ活性を求め、化合物無添加時のアセチルコリンエステラーゼ活性を100%としたときの試験化合物の阻害率(%)を求め50%阻害濃度(IC50)を算出した。

[0779] 試験例2

セロトニントランスポーター結合阻害活性

被験物質のセロトニントランスポーター(SERT:Serotonin Transporter)に対する親和性は、SERTに選択的に結合する[$^3$H]Paroxetineとラット大脳皮質膜分画への結合に対する被験物質の阻害実験により求めた。一般にセロトニン再取り込み阻害剤はSERT結合阻害活性を示すことが知られており、被験物質のSERT結合阻害活性の強さが再取り込み阻害活性の強さを示すと考え被験物質のSERTに対する親和性を求め活性の強さを推定した(Marcusson, J.; Eriksson, K; J. Neurochemistry, 1988, 51 (5), 1477. の方法に準拠)。

ラット大脳皮質を氷冷した0．32MのSucrose中でホモジナイズした。懸濁液を1，000×gで10分間遠心した。得られた上澄み液をさらに20，000×gで20分間遠心した。得られた沈査を50mM Tris－HCl(pH7．4)containing 120mM NaCl and 5mM KCl(以下緩衝液Aとする)に懸濁し、20，000×gで20分間遠心した。同様の操作をさらにもう一回繰り返した。最終的に得られた沈査はラット大脳皮質湿重量のおよそ100倍の緩衝液Aで懸濁して膜分画とし、用時まで－80℃で保存した

。

インキュベーション用の混和物(0．5mL)は、DMSO(Dimethyl Sulfoxide)に溶解させた所望の濃度の被験物質(コントロールはDMSOのみ)をさらに精製水で500倍に希釈した溶液(25μL)とリガンドとして[$^3$H]Paroxetine(最終濃度:0．05nM)溶液(25μL)と上記通りに調整した膜分画(450μL)を含有した。膜分画の添加により反応を開始し、室温で90分間インキュベートした。インキュベーション後、混和物はCell Harvesterを用いてGF／B filterを通して吸引ろ過した。フィルターを50mM Tris－HCl(pH7．4)で洗浄した後、液体シンチレーションカウンターを用いてSERTに結合した[$^3$H]Paroxetineの放射活性を測定した。非特異結合は1もしくは10μMのFluoxetine存在下で検出される結合とした。

[0780] 上記試験例1及び2の結果を表1に示す。

[0781] [表1]

| 実施例番号 | アセチルコリンエステラーゼ阻害 (IC50, nM) | セロトニントランスポーター結合阻害 (IC50, nM) |
|---|---|---|
| 22 | 4.1 | 1.6 |
| 39 | 0.4 | 13 |
| 51 | 3.6 | 1.9 |
| 78 | 0.7 | 1.1 |
| 88 | 7.7 | 5.3 |
| 93 | 73 | 8.9 |
| 118 | 12 | 10 |
| 120 | 1.3 | 0.9 |
| 151 | 33 | 54 |
| 152 | 4.9 | 10 |
| 153 | 0.4 | 0.3 |
| 154 | 3.0 | 1.0 |
| 155 | 5.0 | 5.3 |
| 178 | 4.1 | 62 |
| 210 | 2.4 | 12 |
| 213 | 3.0 | 19 |

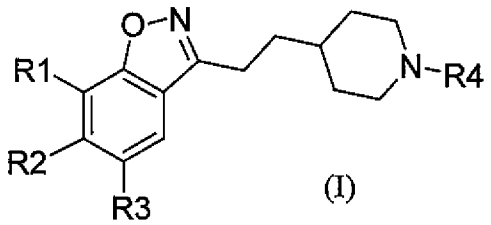
## 産業上の利用可能性

[0782] 本発明の化合物(I)またはその塩は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用とセロトニン再取込阻害作用とを併せ持つため、認知症、認知障害、うつ病またはうつ症状を伴う疾患に有用である。特にアルツハイマー病の治療薬として有用な医薬となり得る。

# 請求の範囲

[1] 下記一般式(I)で表される化合物またはその塩。

[化1]




(I)

{ここで、R1、R2及びR3のいずれか1つは、式－($CH_2$)m－NR11R12(式中、mは、1または2であり、R11及びR12は、同一または異なって、水素原子もしくはC1－6アルキル基を示すか、または結合する窒素原子と一緒になって、4もしくは5員の環状基を形成する。)で表される基である。R1、R2及びR3の残りの2つは、同一または異なって式－(O)n－R21[式中、nは、0または1であり、R21は、(1)水素原子、(2)C1－6アルキル基、(3)C2－6アルケニル基、(4)C2－6アルキニル基、(5)2つのC1－6アルキル基で置換されたアミノ基、(6)C3－7シクロアルキル基、(7)C4－7シクロアルケニル基、(8)1－ピロリジニル基、ピペリジノ基、ペルヒドロ－2H－アゼピン－1－イル基及びモルホリノ基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルキル基、(9)3, 6－ジヒドロ－2H－ピラニル基、(10)C6－10アリール基、(11)フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基及びピリダジニル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基または(12)式－($CH_2$)p－X－($CH_2$)q－R22(式中、Xは、－O－、－NHCO－または－CONH－を表す。R22は、下記A1群から選ばれるいずれかの置換基を表し、該置換基は、B1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。p及びqは、同一または異なって、0ないし2である。但し、Xが－O－基または－NHCO－基であり、かつnが1の場合には、pは2である。)で表される基を表し、(2)ないし(11)のR21は、A1群及びA2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよく、該A1群から選ばれる場合には、該置換基はB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。]で表される基を表し、当該残りの2

つが、R2及びR3である場合には、R2及びR3は、結合する炭素原子とともに互いに結合してベンゼン環を形成することができる。

R4は、(1)C1－6アルキル基、(2)C2－6アルケニル基、(3)C2－6アルキニル基、(4)ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、イソオキサゾリル基及びオキサゾリル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基または(5)C6－10アリール基である。R4が(1)C1－6アルキル基、(2)C2－6アルケニル基または(3)C2－6アルキニル基である場合には、T1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよく、該置換基がホルミル基及び水酸基以外の場合には、該置換基はU1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基でさらに置換されていてもよい。}

(A1群)

＜(1)C3－7シクロアルキル基、(2)C6－10アリール基、(3)ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チアゾリル基及びチエニル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基、(4)1，2－ジヒドロ－2－オキソピリジル基、(5)テトラヒドロフリル基、(6)C3－7シクロアルケニル基＞

(A2群)

＜(1)ハロゲン原子、(2)シアノ基、(3)C1－6アルコキシ基＞

(B1群)

＜(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)シアノ基、(4)C1－6アルコキシメチル基、(5)1つの水酸基で置換されたC1－6アルキル基、(6)C1－6アルコキシ基、(7)C1－6アルキル基、(8)1つのC1－6アルコキシ基で置換されていてもよいC2－6アルキニル基＞

(T1群)

＜(1)C3－7シクロアルキル基、(2)1，3－ジオキソラニル基、1，3－ジオキサニル基、1，4－ジオキサニル基、テトラヒドロフリル基、3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－ピラニル基、2－オキソピロリジニル基及び2－オキソピペリジル基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルキル基、(3)C4－7シクロアルケニル基、(4)1，2－ジヒドロ－2－オキソピラジニル基、1，2－ジヒドロ－2－オキソピリジル基、1，2－ジヒドロ－2－オ

キソピリミジニル基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルケニル基、(5)C6－10アリール基、(6)ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、イミダゾ[1，2－a]ピリジル基、ピラゾロ[1，5－a]ピリジル基、ベンゾ[b]チエニル基及びインドリル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基、(7)ホルミル基、(8)水酸基、(9)4，5，6，7－テトラヒドロベンゾチエニル基＞

(U1群)

＜(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)シアノ基、(4)C1－6アルキル基、(5)C3－6シクロアルキル基、(6)C1－6アルコキシメチル基、(7)1つの水酸基で置換されたC1－6アルキル基、(8)C1－6アルコキシイミノ基、(9)C1－6アルコキシ基、(10)メチレンジオキシ基、(11)ピリジル基、(12)C6－10アリール基、(13)N－(C1－6アルキル)カルバモイル基、(14)C2－6アルキニル基、(15)C2－6アルケニル基、(16)C1－6アルキルチオ基、(17)1つまたは2つのC1－6アルキル基で置換されていてもよいアミノ基＞

[2] R1、R2及びR3のいずれか一つが、式－$(CH_2)$m－NR11R12[式中、mは、1であり、R11及びR12は、請求項1記載の定義と同意義を示す。]で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

[3] R1が、式－$(CH_2)$m－NR11R12[式中、mは、1であり、R11及びR12は、請求項1記載の定義と同意義を示す。]で表される基であり、R2及びR3が、同一または異なって、式－(O)n－R21[式中、R21及びnは、請求項1記載の定義と同意義を示す。]で表される基であるか、または、R2及びR3が、結合する炭素原子とともに互いに結合してベンゼン環を形成する、請求項1または請求項2に記載の化合物またはその塩。

[4] R1が、式－$(CH_2)$m－NR11R12[式中、mは、1であり、R11及びR12は、請求項1記載の定義と同意義を示す。]で表される基であり、R2が、式－(O)n－R21[式中、R21及びnは、請求項1記載の定義と同意義を示す。]で表される基であり、R3が、水素原子である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

[5] R1が、式－$(CH_2)$m－NR11R12[式中、mは、1であり、R11及びR12は、同一

または異なって、(1)水素原子、(2)メチル基または(3)エチル基を表す。]で表される基である、請求項4に記載の化合物またはその塩。

[6] R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、(1)C1－6アルキル基、(2)C2－6アルケニル基または(3)C2－6アルキニル基を表し、R21は、請求項1に記載のA1群及びA2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよく、該A1群から選ばれる場合には、該置換基は、請求項1記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。]で表される基である、請求項4または請求項5に記載の化合物またはその塩。

[7] R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、C1－6アルキル基を表し、R21は、請求項1に記載のA1群及びA2群から選ばれる1つないし3つの置換基で置換されていてもよく、該A1群から選ばれる場合には、該置換基は、請求項1記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。]で表される基である、請求項4または請求項5に記載の化合物またはその塩。

[8] R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、式－$(CH_2)$t－R23(ここにおいて、tは、1ないし2であり、R23は、(1)C6－10アリール基、(2)ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チアゾリル基及びチエニル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基、(3)C3－7シクロアルキル基または(4)C3－7シクロアルケニル基を表し、R23は、請求項1記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。)で表される基である。]で表される基である、請求項4または請求項5に記載の化合物またはその塩。

[9] R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、式－$(CH_2)$t－R23(ここにおいて、tは、1または2であり、R23は、(1)C6－10アリール基、(2)ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チアゾリル基及びチエニル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基または(3)C3－7シクロアルキル基を表し、R23は、請求項1記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。)で表される基である。]で表される基である、請求項4または請求項5に記載の化合物またはその塩。

[10] R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、式－($CH_2$)t－R23(ここにおいて、tは、1または2であり、R23は、(1)フェニル基、(2)ピリジル基、(3)フリル基、(4)チエニル基、(5)シクロプロピル基または(6)シクロヘキシル基を表し、R23は、請求項1記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。)で表される基である。]で表される基である、請求項4または請求項5に記載の化合物またはその塩。

[11] R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、式－($CH_2$)t－R23(ここにおいて、tは、1または2であり、R23は、(1)フェニル基または(2)シクロプロピル基を表し、R23は、請求項1記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。)で表される基である。]で表される基である、請求項4または請求項5に記載の化合物またはその塩。

[12] R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、0であり、R21は、1つないし3つのシアノ基もしくは／及びハロゲン原子で置換されていてもよい、(1)C6－10アリール基、(2)フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基及びピリダジニル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基、(3)1－ピロリジニル基、ピペリジノ基、ペルヒドロ－2H－アゼピン－1－イル基及びモルホリノ基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルキル基または(4)3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－ピラニル基を表す。]で表される基である、請求項4または請求項5に記載の化合物またはその塩。

[13] R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、0であり、R21は、1つないし3つのシアノ基もしくは／及びハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表す。]で表される基である、請求項4または請求項5に記載の化合物またはその塩。

[14] R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、0であり、R21は、1つないし3つのシアノ基もしくは／及びハロゲン原子で置換されていてもよい、(1)ピリジル基、(2)チエニル基または(3)フリル基を表す。]で表される基である、請求項4または請求項5に記載の化合物またはその塩。

[15] R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、0であり、R21は、(1)モルホリノ基または(2)ピペリジノ基を表す。]で表される基である、請求項4または請求項5に記載の化合物またはその塩。

[16] R4が、下記T2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されており、該T2群から選ばれる置換基は、下記U2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい、(1)C1－6アルキル基、(2)C2－6アルケニル基または(3)C2－6アルキニル基を表す、請求項4、請求項5、請求項6または請求項12に記載の化合物またはその塩。

(T2群)

＜(1)C3－7シクロアルキル基、(2)1，3－ジオキソラニル基、1，3－ジオキサニル基、1，4－ジオキサニル基、テトラヒドロフリル基、3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－ピラニル基、2－オキソピロリジニル基及び2－オキソピペリジル基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルキル基、(3)C4－7シクロアルケニル基、(4)1，2－ジヒドロ－2－オキソピラジニル基、1，2－ジヒドロ－2－オキソピリジル基、1，2－ジヒドロ－2－オキソピリミジニル基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルケニル基、(5)C6－10アリール基、(6)ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、イミダゾ[1，2－a]ピリジル基、ピラゾロ[1，5－a]ピリジル基、ベンゾ[b]チエニル基及びインドリル基よりなる群から選ばれるヘテロアリール基、(7)4，5，6，7－テトラヒドロベンゾチエニル基＞

(U2群)

＜(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)シアノ基、(4)C1－6アルキル基、(5)C3－6シクロアルキル基、(6)C1－6アルコキシメチル基、(7)1つの水酸基で置換されたC1－6アルキル基、(8)C1－6アルコキシイミノ基、(9)C1－6アルコキシ基、(10)メチレンジオキシ基、(11)N－(C1－6アルキル)カルバモイル基、(12)C2－6アルキニル基、(13)C2－6アルケニル基、(14)C1－6アルキルチオ基、(15)1つまたは2つのC1－6アルキル基で置換されていてもよいアミノ基＞

[17] R4が、請求項16記載のT2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されており、該T2群から選ばれる置換基は、請求項16記載のU2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよいC1－6アルキル基を表す、請求項4、請求項5、請求項6または請求項12に記載の化合物

またはその塩。

[18] R4が、式－(CH$_2$)u－R41[式中、uは、1ないし3であり、R41は、請求項16記載のT2群から選ばれる置換基であり、該T2群から選ばれる置換基は、請求項16記載のU2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。]で表される基である、請求項4、請求項5、請求項6または請求項12に記載の化合物またはその塩。

[19] R4が、式－(CH$_2$)u－R41[式中、uは、1であり、R41は、請求項16記載のT2群から選ばれる置換基であり、該T2群から選ばれる置換基は、請求項16記載のU2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。]で表される基である、請求項4、請求項5、請求項6または請求項12に記載の化合物またはその塩。

[20] R4が、式－(CH$_2$)u－R41[式中、uは、1であり、R41は、請求項16記載のU2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい、(1)シクロペンチル基、(2)1，3－ジオキソラニル基、(3)フェニル基、(4)ピリジル基または(5)チエニル基を表す。]で表される基である、請求項4、請求項5、請求項6または請求項12に記載の化合物またはその塩。

[21] R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、1であり、R21は、式－(CH$_2$)t－R23(ここにおいて、tは、1または2であり、R23は、(1)フェニル基または(2)シクロプロピル基を表し、R23は、請求項1記載のB1群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい。)で表される基である。]で表される基であり、R4が、式－(CH$_2$)u－R41[式中、uは、1であり、R41は、請求項16記載のU2群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい、(1)シクロペンチル基、(2)1，3－ジオキソラニル基、(3)フェニル基、(4)ピリジル基または(5)チエニル基を表す。]で表される基である、請求項4または請求項5に記載の化合物またはその塩。

[22] R2が、式－(O)n－R21[式中、nは、0であり、R21は、1つないし3つのシアノ基もしくは／及びハロゲン原子で置換されていてもよい、(1)C6－10アリール基、(2)フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基及びピリダジニル基な

る群から選ばれるヘテロアリール基、(3)1－ピロリジニル基、ピペリジノ基、ペルヒドロ－2H－アゼピン－1－イル基及びモルホリノ基よりなる群から選ばれるヘテロシクロアルキル基または(4)3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－ピラニル基を表す。]で表される基であり、

R4が、式－($CH_2$)u－R41[式中、uは、1であり、R41は、下記U3群から選ばれる同一または異なった1つないし3つの置換基で置換されていてもよい、(1)シクロペンチル基、(2)1，3－ジオキソラニル基、(3)フェニル基、(4)ピリジル基または(5)チエニル基を表す。]で表される基である、請求項4または請求項5に記載の化合物またはその塩。

(U3群)

＜(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)シアノ基、(4)1つの水酸基で置換されたC1－6アルキル基、(5)C1－6アルコキシ基＞

[23] (1)N，N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イル}メチルアミン、(2)5－{4－{2－[7－(アゼチジン－1－イルメチル)－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(3)N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(4，5，6，7－テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン－4－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(4)N，N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－シクロプロピルメトキシベンゾ[d]イソオキサゾール－5－イル}メチルアミン、(5)N，N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(6)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N，N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル、(7)4－{7－(N，N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1，3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル、(8)N，N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサ

ゾール－7－イル}メチルアミン、(9)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(10){1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンチル}メタノール、(11)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロ－1H－インドール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(12)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(13)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(14)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－ベンジルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(15)5－{4－{2－[9－(N, N－ジメチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(16)5－{4－{2－[9－(N－メチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(17)N－メチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン及び(18)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンよりなる群から選ばれる化合物またはその塩。

[24] (1)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(2)4－{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル、(3)4－{7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメ

チル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－6－イルオキシメチル}ベンゾニトリル、(4)N, N－ジメチル{3－[2－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)エチル]－6－フェニルベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(5)5－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(6){1－{4－{2－[6－シクロプロピルメトキシ－7－(N, N－ジメチルアミノメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}シクロペンチル}メタノール、(7)N, N－ジメチル{6－シクロプロピルメトキシ－3－{2－[1－(5－フルオロ－1H－インドール－3－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(8)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－ピペリジノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(9)5－{4－{2－[7－(N, N－ジメチルアミノメチル)－6－モルホリノベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(10)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－ベンジルオキシベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン、(11)5－{4－{2－[9－(N, N－ジメチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(12)5－{4－{2－[9－(N－メチルアミノメチル)ナフト[2, 3－d]イソオキサゾール－3－イル]エチル}ピペリジノメチル}チオフェン－2－カルボニトリル、(13)N－メチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミン及び(14)N, N－ジメチル{3－{2－[1－(1, 3－ジオキソラン－2－イルメチル)ピペリジン－4－イル]エチル}－6－(4－フルオロベンジルオキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール－7－イル}メチルアミンよりなる群から選ばれる化合物またはその塩。

[25] 請求項1ないし請求項24のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする、認知症または認知障害の治療薬。

[26] 請求項1ないし請求項24のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を有効成

分とする、うつ病もしくはうつ症状を伴う疾患、不安、注意欠陥多動性障害または摂食障害の治療薬。

[27] 認知症または認知障害が、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、頭部外傷もしくはダウン症候群に随伴する認知障害またはアルツハイマー病、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、軽度認知障害もしくは前頭側頭型痴呆である、請求項25記載の治療薬。

[28] 認知症または認知障害が、アルツハイマー病もしくは脳血管性認知症である、請求項25記載の治療薬。

[29] 請求項1ないし請求項24のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含有する、医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/059146

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D413/06, A61K31/437, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61P1/14, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00, C07D413/14, C07D471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | JP 2003-63994 A (Pfizer Products Inc.), 05 March, 2003 (05.03.03), Claims 1, 3 & EP 1201268 A2 & US 2002/52373 A1 | 1-29 |
| Y | US 5538984 A (Pfizer Inc.), 23 July, 1996 (23.07.96), Claims 1 to 2 & US 5750542 A | 1-29 |
| Y | Weida TONG, J. Med. Chem., 1996, Vol.39, No.2, Pages 380-387 | 1-29 |
| Y | Anabella VILLALOBOS, J. Med. Chem., 1994, Vol.37, No.17, Pages 2721 to 2734 | 1-29 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 22 May, 2007 (22.05.07) | 05 June, 2007 (05.06.07) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office<br>Facsimile No. | Authorized officer<br>Telephone No. |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2007/059146

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

*C07D413/06*(2006.01)i, *A61K31/437*(2006.01)i, *A61K31/454*(2006.01)i, *A61K31/4545*(2006.01)i, *A61K31/497*(2006.01)i, *A61K31/501*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61P1/14*(2006.01)i, *A61P25/14*(2006.01)i, *A61P25/16*(2006.01)i, *A61P25/22*(2006.01)i, *A61P25/24*(2006.01)i, *A61P25/28*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D413/14*(2006.01)i, *C07D471/04*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０５９１４６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D413/06, A61K31/437, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61P1/14, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00, C07D413/14, C07D471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|---|---|
| 日本国実用新案公報 | １９２２－１９９６年 |
| 日本国公開実用新案公報 | １９７１－２００７年 |
| 日本国実用新案登録公報 | １９９６－２００７年 |
| 日本国登録実用新案公報 | １９９４－２００７年 |

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求の範囲の番号 |
|---|---|---|
| Y | JP 2003-63994 A（ファイザー・プロダクツ・インク）2003.03.05, 請求項１、３ & EP 1201268 A2 & US 2002/52373 A1 | 1-29 |
| Y | US 5538984 A (Pfizer Inc.) 1996.07.23, 請求項１－２ & US 5750542 A | 1-29 |

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|---|
| 国際調査を完了した日<br>２２．０５．２００７ | 国際調査報告の発送日<br>０５．０６．２００７ |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）<br>郵便番号１００－８９１５<br>東京都千代田区霞が関三丁目４番３号 | 特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　３２２９<br>長部　喜幸<br>電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２ |

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求の範囲の番号 |
|---|---|---|
| Y | Weida TONG, J. Med. Chem., 1996, Vol.39, No.2, Pages 380-387 | 1-29 |
| Y | Anabella VILLALOBOS, J. Med. Chem., 1994, Vol.37, No.17, Pages 2721-2734 | 1-29 |

発明の属する分野の分類
C07D413/06(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i