

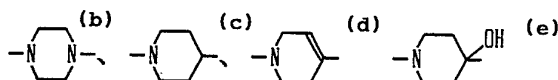
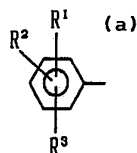
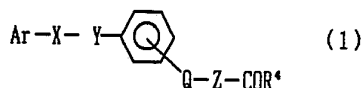


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) 国際特許分類 5<br>C07D 211/26, 211/44, 211/70<br>C07D 211/96, 213/71, 295/22<br>C07D 401/06, 401/12, 405/06<br>C07D 405/12, 409/06, 409/12<br>A61K 31/445, 31/47, 31/475<br>A61K 31/495                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | A1 | (11) 国際公開番号<br><div style="text-align: right;">WO 93/12086</div><br>(43) 国際公開日<br><div style="text-align: right;">1993年6月24日 (24.06.1993)</div>                                                                                                                                                                                                |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP92/01614<br>(22) 国際出願日 1992年12月10日 (10. 12. 92)<br>(30) 優先権データ<br>特願平3/327482 1991年12月11日 (11. 12. 91) JP<br>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>エスエス製薬株式会社<br>(SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]<br>〒103 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号 Tokyo, (JP)<br>(72) 発明者; および<br>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br>甲本照夫 (KOMOTO, Teruo) [JP/JP]<br>〒263 千葉県千葉市稲毛区山王町1-22 Chiba, (JP)<br>廣田浩之 (HIROTA, Hiroyuki) [JP/JP]<br>〒285 千葉県印旛郡酒々井町中央台4-5-12 Chiba, (JP)<br>佐藤 進 (SATO, Susumu) [JP/JP]<br>〒285 千葉県印旛郡酒々井町東酒々井6-6-9-503 Chiba, (JP)<br>大塚真理 (OHTSUKA, Mari) [JP/JP]<br>〒275 千葉県習志野市谷津4-7-15-704 Chiba, (JP)<br>神谷英彦 (KOHYA, Hidehiko) [JP/JP]<br>〒286 千葉県成田市吾妻2-2-21-404 Chiba, (JP)<br>水野博之 (MIZUNO, Hiroyuki) [JP/JP]<br>〒286-02 千葉県印旛郡富里町日吉台1-24-19 Chiba, (JP)<br>倉石忠幸 (KURAIISHI, Tadayuki) [JP/JP]<br>〒275 千葉県習志野市香澄2-5-4 Chiba, (JP) |    | (74) 代理人<br>弁理士 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.)<br>〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル<br>Tokyo, (JP)<br>(81) 指定国<br>AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許),<br>DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許),<br>GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許),<br>KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許),<br>PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.<br><br>添付公開書類 国際調査報告書 |

(54) Title : ARYLAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 アリールアミド誘導体

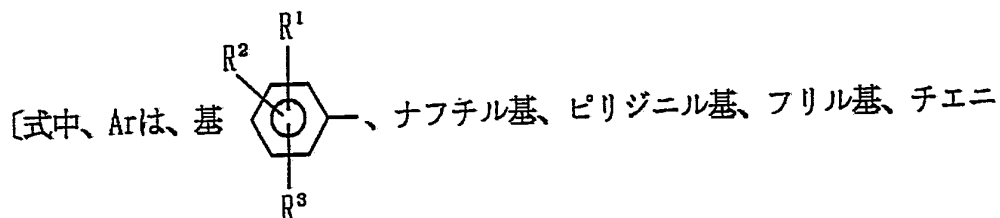
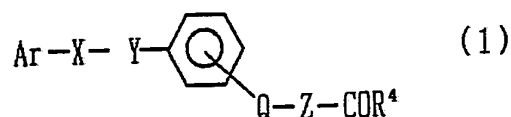


## (57) Abstract

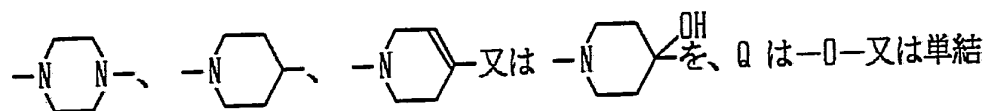
An arylamide derivative represented by general formula (1) or a salt thereof, and a drug for cardiovascular organs, wherein Ar represents (a), naphthyl, pyridinyl, furyl, thienyl, quinolyl or indolyl; X represents -CO- or -SO<sub>2</sub>-; Y represents (b), (c), (d) or (e); Q represents -O- or a single bond; Z represents alkylene; and R<sup>4</sup> represents OH or -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOH. The derivative or the salt has potent activities of platelet agglutination inhibition, vasodilation and hyperlipidemia resistance, thus being useful for treating and preventing various thromboses, embolisms, arterioscleroses, hypertension, and so forth.

(57) 要約

次の一般式 (1)



ル基、キノリル基又はインドリル基を、X は-CO-、又は-SO<sub>2</sub>-を、Y は



合を、Z はアルキレン基を、R<sup>4</sup>はOH又は-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOHを示す]

で表わされるアリアルアミド誘導体又はその塩及びこれを有効成分とする循環器  
官用剤。

本発明のアリアルアミド誘導体又はその塩は強い血小板凝集抑制作用、血管拡張作用及び抗高脂血作用を有し、各種血栓症、塞栓症、動脈硬化症、高血圧症等の治療及び予防のために有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS チェコスロヴァキア  
CZ チェッコ共和国  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
FI フィンランド  
ES スペイン

FR フランス  
GA ガボン  
GB イギリス  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
KZ カザフスタン  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MG マダガスカル  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア

MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SK スロヴァキア共和国  
SN セネガル  
SU ソヴィエト連邦  
TD チャード  
TG トーゴ  
UA ウクライナ  
US 米国  
VN ヴェトナム

## 明 細 書

アリールアミド誘導体

技術分野

本発明は、新規なアリールアミド誘導体又はその塩、及びこれを含有し、優れた血小板凝集抑制作用、血管拡張作用、抗高脂血作用等を有する循環器官用剤に関するものである。

背景技術

トロンボキサン $A_2$ （以下「TXA $_2$ 」と略称する）は、アラキドン酸カスケードの代謝物の一つであり、その主な作用として、血小板凝集作用、血管収縮作用が知られている。

従って、TXA $_2$ はこれらの作用により血栓症や心筋梗塞の原因となることが想定され、TXA $_2$ 合成系に関する研究が活発に展開されてきた。

この結果、TXA $_2$ に基づく血小板凝集を抑制する薬剤として、ダゾキシベン（D a z o x i b e n）、OKY-046、CV4151、ダズマグレル（D a z m a g r e l）、OKY-1581、R68070等のTXA $_2$ 生成酵素抑制剤及びAH23848、GR32191、BM13177、BM13505、SQ28668、ICI192605等のTXA $_2$ 受容体阻害剤が開発されてきた。

しかし、従来のTXA $_2$ 生成酵素抑制剤は、インビトロでは、TXA $_2$ 生成を抑制するにもかかわらず、インビボにおける血栓形成の抑制は不十分であった。

一方、TXA $_2$ 受容体阻害剤は、TXA $_2$ による直接の血小板凝集を抑制するため、血栓形成の予防に有効と考えられているが、従来公知のTXA $_2$ 受容体阻害剤の中に、優れたTXA $_2$ 受容体阻害作用と共に一過性のTXA $_2$ 様作用、即ち血小板凝集誘起作用、血管収縮作用等の副作用を伴う等の欠点があり問題となっていた。

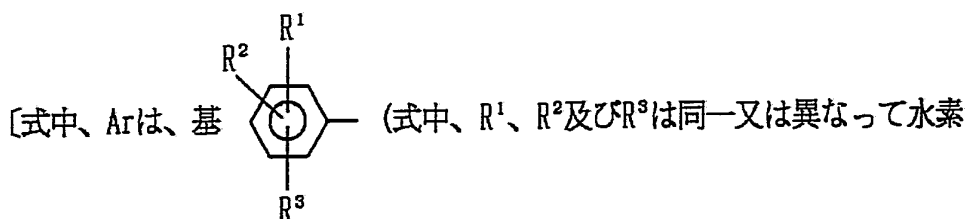
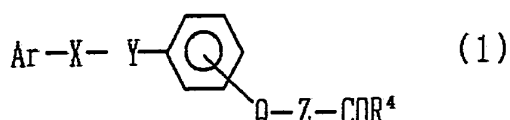
従って本発明の目的は、強い血小板凝集抑制作用、血管拡張作用及び抗高脂血作用を有する循環器官用剤を提供することにある。

斯かる実状において本発明者は、多数のアリールアミド誘導体を合成し、その血小板凝集抑制作用、血管拡張作用及び抗高脂血作用について鋭意研究を行なっ

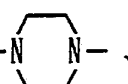
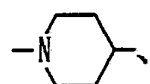
た結果、後記一般式(1)で表わされるアリールアミド誘導体又はその塩が、TXA<sub>2</sub>受容体阻害活性による優れた血小板凝集抑制作用、血管拡張作用を有し、さらに抗高脂血作用を有し、かつ安全性も高く血栓症、心筋梗塞、動脈硬化、高血圧等の種々の循環器系疾患用薬として有用であることを見だし、本発明を完成した。

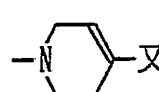
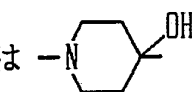
### 発明の開示

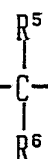
本発明は、次の一般式(1)



原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子が置換してもよいアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アシルアミノ基又はカルボキシアリールオキシ基を示す)、ナフチル基、ピリジニル基、フリル基、チエニル基、キノリル基又はインドリ

ル基を示し、Xは、 $-\text{CO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ を示し、Yは基 、、

又は を示し、Qは $-\text{O}-$ 又は単結合を、Zは炭素数

1~3のアルキレン基又は基  (式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>はアルキル基を示す)を示

し、R<sup>4</sup>は水酸基又は $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$  (式中、mは1~3の数を示す)を示す]

で表わされるアリールアミド誘導体又はその塩、さらにこれを含有する循環器官用剤である。

### 発明を実施するための最良の形態

本発明のアリールアミド誘導体は前記一般式(1)で表わされるものであるが、式中、アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖のものが好ましく、

具体例にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等が例示され、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、ハロゲン原子が置換したアルキル基としては、トリフルオロメチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基等が挙げられ、カルボキシアルキルオキシ基としては、カルボキシメチルオキシ基、カルボキシエチルオキシ基、カルボキシプロピルオキシ基等が挙げられる。また、アルコキシ基としては前記アルキル基に酸素原子が結合したものが挙げられ、アルケニル基としては、ビニル基、プロペニル基、アリル基、ブタニル基、ペンテニル基等が挙げられ、アシルアミノ基としては、ホルミルアミノ基、アセトアミノ基、プロピオニルアミノ基又はブチリルアミノ基等が挙げられ、また炭素数1~3のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基が挙げられる。

アリールアミド誘導体(1)の塩としては、例えばアルカリ金属塩、無機酸塩、有機酸塩等が挙げられる。より具体的には、アルカリ金属塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩等が挙げられ、無機酸塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等が挙げられ、有機酸塩としては、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩等が挙げられる。

本発明化合物(1)の具体例としては、以下のものが挙げられる。

- 2-(4-ベンゼンスルホニルピペラジニル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 3-(4-ベンゼンスルホニルピペラジニル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 4-(4-ベンゼンスルホニルピペラジニル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 2-(4-ベンゾイルピペラジニル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 3-(4-ベンゾイルピペラジニル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 4-(4-ベンゾイルピペラジニル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 2-{4-(4-ブロムベンゼンスルホニル)ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 3-{4-(4-ブロムベンゼンスルホニル)ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシ

## プロピオン酸

4- {4- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシ  
プロピオン酸

2- {4- (4-ブロムベンゾイル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロピ  
オン酸

3- {4- (4-ブロムベンゾイル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロピ  
オン酸

4- {4- (4-ブロムベンゾイル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロピ  
オン酸

2- (1-ベンゼンスルホニルピペリジン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロピ  
オン酸

3- (1-ベンゼンスルホニルピペリジン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロピ  
オン酸

4- (1-ベンゼンスルホニルピペリジン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロピ  
オン酸

2- (1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸

3- (1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸

4- (1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸

2- {1- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フ  
ェノキシプロピオン酸

3- {1- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フ  
ェノキシプロピオン酸

4- {1- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フ  
ェノキシプロピオン酸

2- {1- (4-ブロムベンゾイル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシ  
プロピオン酸

3- {1- (4-ブロムベンゾイル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシ  
プロピオン酸

4- {1- (4-ブロムベンゾイル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシ

## プロピオン酸

2- (1-ベンゼンスルホニルピペリジン-3-エン-4-イル)  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸

3- (1-ベンゼンスルホニルピペリジン-3-エン-4-イル)  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸

4- (1-ベンゼンスルホニルピペリジン-3-エン-4-イル)  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸

2- (1-ベンゾイルピペリジン-3-エン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロ  
ピオン酸

3- (1-ベンゾイルピペリジン-3-エン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロ  
ピオン酸

4- (1-ベンゾイルピペリジン-3-エン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロ  
ピオン酸

2- {1- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イ  
ル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸

3- {1- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イ  
ル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸

4- {1- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イ  
ル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸

2- {1- (4-ブロムベンゾイル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  $\beta$ -  
フェノキシプロピオン酸

3- {1- (4-ブロムベンゾイル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  $\beta$ -  
フェノキシプロピオン酸

4- {1- (4-ブロムベンゾイル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  $\beta$ -  
フェノキシプロピオン酸

2- (1-ベンゼンスルホニル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)  $\beta$ -  
フェノキシプロピオン酸

3- (1-ベンゼンスルホニル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)  $\beta$ -  
フェノキシプロピオン酸

- 4- (1-ベンゼンスルホニル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 2- (1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 3- (1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 4- (1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 2- {1- (4-ブロムベンゼンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 3- {1- (4-ブロムベンゼンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 4- {1- (4-ブロムベンゼンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 2- {1- (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 3- {1- (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 4- {1- (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 2- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
- 2- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 2- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 3- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
- 3- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 3- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 4- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

- 4- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロ  
ピオン酸
- 4- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 2- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
- 2- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロ  
ピオン酸
- 2- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 3- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
- 3- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロ  
ピオン酸
- 3- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 4- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
- 4- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロ  
ピオン酸
- 4- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 2- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
- 2- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロ  
ピオン酸
- 2- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 3- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
- 3- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロ  
ピオン酸
- 3- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 4- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
- 4- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロ  
ピオン酸
- 4- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 2- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
- 2- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロ

## ピオン酸

2- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸

3- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

3- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロ

## ピオン酸

3- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸

4- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

4- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェノキシプロ

## ピオン酸

4- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ  
酢酸2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノ  
キシ酪酸3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ  
酢酸3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノ  
キシ酪酸4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ  
酢酸4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノ  
キシ酪酸

2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ

## 酢酸

2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸

2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノ  
キシ酪酸

3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ  
酢酸

3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸

3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノ  
キシ酪酸

4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ  
酢酸

4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸

4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノ  
キシ酪酸

2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ  
酢酸

2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸

2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノ  
キシ酪酸

3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ  
酢酸

3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸

3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノ  
キシ酪酸

- 4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ  
酢酸
- 4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸
- 4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノ  
キシ酢酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ  
酢酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノ  
キシ酢酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ  
酢酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノ  
キシ酢酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ  
酢酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノ  
キシプロピオン酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノ  
キシ酢酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
フェノキシ酢酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
 $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

$\gamma$ -フェノキシ酪酸

3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

フェノキシ酢酸

3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

$\beta$ -フェノキシプロピオン酸

3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

$\gamma$ -フェノキシ酪酸

4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

フェノキシ酢酸

4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

$\beta$ -フェノキシプロピオン酸

4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

$\gamma$ -フェノキシ酪酸

2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

フェノキシ酢酸

2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

$\beta$ -フェノキシプロピオン酸

2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

$\gamma$ -フェノキシ酪酸

3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

フェノキシ酢酸

3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

$\beta$ -フェノキシプロピオン酸

3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

$\gamma$ -フェノキシ酪酸

4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

フェノキシ酢酸

4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

$\beta$ -フェノキシプロピオン酸

- 4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
γ-フェノキシ酪酸
- 2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
フェノキシ酢酸
- 2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
β-フェノキシプロピオン酸
- 2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
γ-フェノキシ酪酸
- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
フェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
β-フェノキシプロピオン酸
- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
γ-フェノキシ酪酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
フェノキシ酢酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
β-フェノキシプロピオン酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
γ-フェノキシ酪酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
フェノキシ酢酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
β-フェノキシプロピオン酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
γ-フェノキシ酪酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
フェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

- $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
 $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
 フェノキシ酢酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
 $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
 $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}

- イル} フェノキシ酢酸
- 4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェノキシプロピオン酸
- 4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェノキシ酪酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha, \alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha, \alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha, \alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸

- 2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 2- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 2- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 3- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 3- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 4- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 4- {4- (1-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 2- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸
- 2- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェニルプロピ

## オン酸

- 2- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 3- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸
- 3- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェニルプロピ

## オン酸

- 3- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 4- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸
- 4- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェニルプロピ

## オン酸

- 4- {4- (1-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 2- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェニルプロピ

## オン酸

- 2- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 3- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェニルプロピ

## オン酸

- 3- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 4- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェニルプロピ

## オン酸

- 4- {4- (2-ナフタレンスルホニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 2- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸
- 2- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェニルプロピ

## オン酸

- 2- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 3- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸
- 3- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェニルプロピ

## オン酸

- 3- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 4- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸
- 4- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\beta$ -フェニルプロピ

## オン酸

- 4- {4- (2-ナフタレンカルボニル) ピペラジニル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニル

- ルプロピオン酸
- 3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニ  
ル酪酸
- 4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢  
酸
- 4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニ  
ルプロピオン酸
- 4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニ  
ル酪酸
- 2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢  
酸
- 2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニ  
ルプロピオン酸
- 2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニ  
ル酪酸
- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢  
酸
- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニ  
ルプロピオン酸
- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニ  
ル酪酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢  
酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニ  
ルプロピオン酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニ  
ル酪酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢  
酸

- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニ  
ルプロピオン酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニ  
ル酪酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢  
酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニ  
ルプロピオン酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニ  
ル酪酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢  
酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニ  
ルプロピオン酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニ  
ル酪酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
フェニル酢酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
 $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 2- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
 $\gamma$ -フェニル酪酸
- 3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
フェニル酢酸
- 3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
 $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 3- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}  
 $\gamma$ -フェニル酪酸
- 4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

## フェニル酢酸

4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 $\beta$ -フェニルプロピオン酸

4- {1- (1-ナフタレンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 $\gamma$ -フェニル酪酸

2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

## フェニル酢酸

2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 $\beta$ -フェニルプロピオン酸

2- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 $\gamma$ -フェニル酪酸

3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

## フェニル酢酸

3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 $\beta$ -フェニルプロピオン酸

3- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 $\gamma$ -フェニル酪酸

4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

## フェニル酢酸

4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 $\beta$ -フェニルプロピオン酸

4- {1- (1-ナフタレンカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル}

 $\gamma$ -フェニル酪酸

2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸2- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニル酪酸

- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 3- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 4- {1- (2-ナフタレンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 2- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 3- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニル酪酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\beta$ -フェニルプロピオン酸
- 4- {1- (2-ナフタレンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\gamma$ -フェニル酪酸

イル}  $\gamma$ -フェニル酪酸

3-(4-ニコチノイルピペラジニル) フェノキシ酢酸

3-{4-(3-ピリジンスルホニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

3-(4-ニコチノイルピペラジニル) フェニル酢酸

3-{1-(3-ピリジンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3-(1-ニコチノイルピペリジン-4-イル) フェノキシ酢酸

3-{1-(3-ピリジンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3-(1-ニコチノイルピペリジン-4-イル) フェニル酢酸

3-{1-(3-ピリジンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェニル酢酸

3-(1-ニコチノイルピペリジン-3-エン-4-イル) フェニル酢酸

3-{1-(3-ピリジンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3-(1-ニコチノイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) フェノキシ酢酸

3-{1-(3-ピリジンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3-(1-ニコチノイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) フェニル酢酸

3-{4-(2-フランスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

3-{4-(2-フランカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸

3-{4-(2-フランスルホニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

3-{4-(2-フランカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸

3-{1-(2-フランスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3-{1-(2-フランカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

3-{1-(2-フランスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3-{1-(2-フランカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸

3-{1-(2-フランスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェ

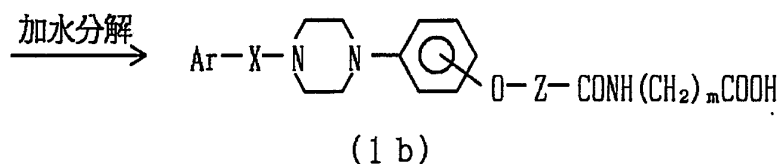
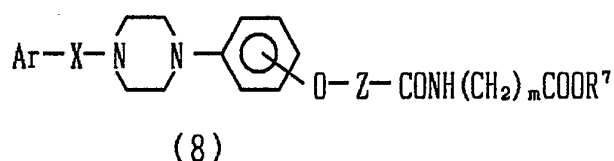
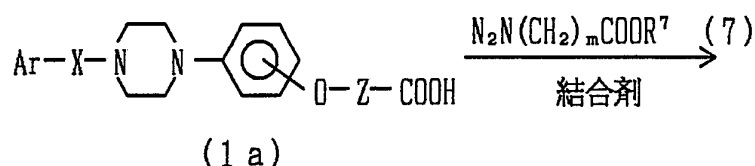
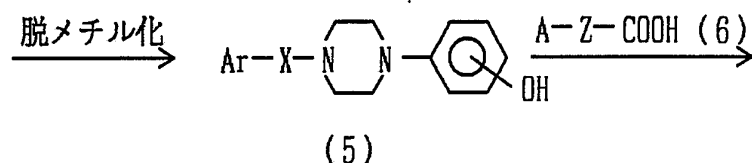
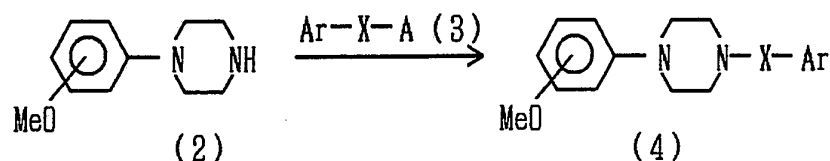
- ノキシ酢酸  
 3- {1- (2-フランカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェ  
 ノキシ酢酸  
 3- {1- (2-フランスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  
 フェノキシ酢酸  
 3- {1- (2-フランカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  
 フェノキシ酢酸  
 3- {1- (2-フランスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  
 フェニル酢酸  
 3- {1- (2-フランカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  
 フェニル酢酸  
 3- {1- (2-フランスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  
 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸  
 3- {1- (2-フランカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  
 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸  
 3- {1- (2-フランスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェ  
 ニル酢酸  
 3- {1- (2-フランカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェ  
 ニル酢酸  
 3- {1- (3-ピリジンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イ  
 ル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸  
 3- {1- (4-ピリジンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イ  
 ル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸  
 3- (1-イソニコチノール-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)  $\alpha$ ,  $\alpha$ -  
 ジメチルフェノキシ酢酸  
 3- {4- (2-チオフェンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸  
 3- (4-テノイルピペラジニル) フェノキシ酢酸  
 3- {4- (2-チオフェンスルホニル) ピペラジニル} フェニル酢酸  
 3- (4-テノイルピペラジニル) フェニル酢酸

- 3- {1- (2-チオフェンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- (1-テノイルピペリジン-4-イル) フェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-チオフェンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 3- (1-テノイルピペリジン-4-イル) フェニル酢酸
- 3- {1- (2-チオフェンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- (1-テノイルピペリジン-3-エン-4-イル) フェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-チオフェンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェニル酢酸
- 3- (1-テノイルピペリジン-3-エン-4-イル) フェニル酢酸
- 3- {1- (2-チオフェンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- (1-テノイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) フェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-チオフェンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 3- (1-テノイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-チオフェンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 3- (1-テノイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) フェニル酢酸
- 3- {4- (4-キノリンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
- 3- {4- (4-キノリンカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
- 3- {4- (4-キノリンスルホニル) ピペラジニル} フェニル酢酸
- 3- {4- (4-キノリンカルボニル) ピペラジニル} フェニル酢酸
- 3- {1- (4-キノリンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸

- 3- {1- (4-キノリンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- {1- (4-キノリンスルホニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 3- {1- (4-キノリンカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 3- {1- (4-キノリンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- {1- (4-キノリンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- {1- (4-キノリンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 3- {1- (4-キノリンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸
- 3- {1- (4-キノリンスルホニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 3- {1- (4-キノリンカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェニル酢酸
- 3- {4- (2-インドールカルボニル) ピペラジニル} フェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-インドールカルボニル) ピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-インドールカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-インドールカルボニル) ピペリジン-3-エン-4-イル} フェノキシ酢酸
- 3- {1- (2-インドールカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸

本発明のアリールアミド誘導体 (1) は、例えば、次の反応式 1~5 に従って製造することができる。

反応式 1 :



(式中、Aはハロゲン原子を、R<sup>7</sup> はアルキル基を示し、Ar、X、Z及びmは前記と同じ意味を示す)

即ち、1-アリールピペラジン誘導体(2)にアリールスルホニルハライド又はアリールカルボニルハライド(3)を反応させ、化合物(4)となし、これを脱メチル化し、化合物(5)を得る。次いで当該化合物(5)に化合物(6)を反応させれば、本発明のアリールアミド誘導体(1a)が得られる。さらに(1a)にアミノ酸誘導体(7)を反応せしめて化合物(8)とし、これを加水分解すれば本発明のアリールアミド誘導体(1b)が得られる。

以下、各反応工程を詳述する。

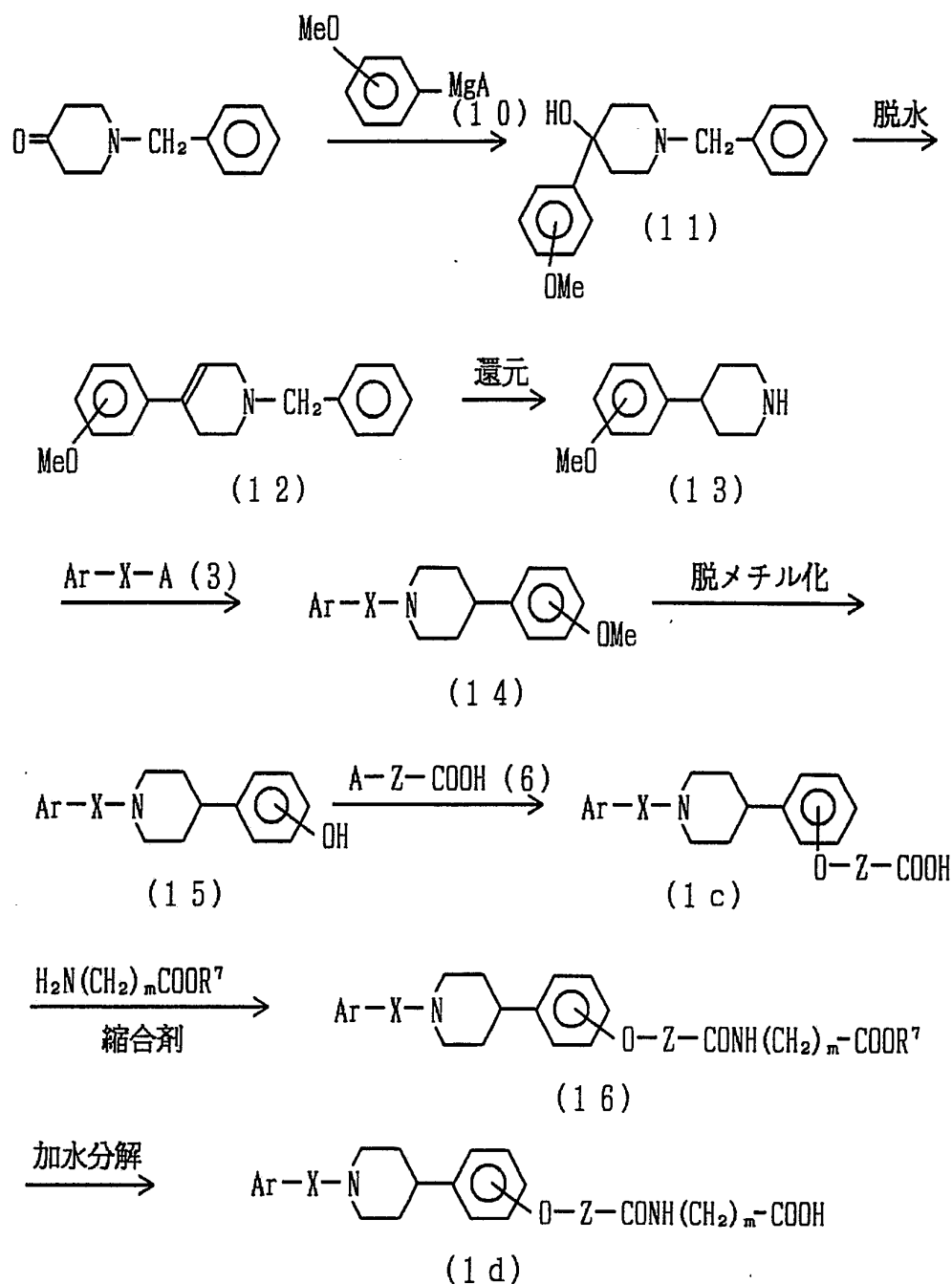
1-アリールピペラジン誘導体(2)とアリールスルホニルハライド又はアリールカルボニルハライド(3)との反応は、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等の反応に不活性な溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、0℃～室温で行なうのが好ましい。化合物(4)の脱メチル化は、塩化メチレン、クロロホルム等の反応に不活性な溶媒中、エタンチオール/無水塩化アルミニウム、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素を0℃～室温にて反応させるか、ピリジン塩酸塩等のピリジニウム塩と130～200℃で加熱溶解させることにより行なわれる。

化合物(5)と化合物(6)との反応は、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、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、0～100℃で行なわれる。

また、(1a)と化合物(7)との反応は、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、エーテル等の反応に不活性な溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、0℃～室温にて行なうのが好ましい。

化合物(8)の加水分解は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基存在下、水、ジオキサン、アルコール等の混合溶媒中、室温にて行なわれる。

反応式 2 :



(式中、Ar、X、A、Z、R<sup>7</sup> 及びmは前記と同じ意味を示す)

即ち、1-ベンジル-4-ピペリドン (9) にアリールマグネシウムハライド (10) を反応させ、化合物 (11) となし、これを脱水し化合物 (12) を得、これを還元して4-アリールピペリジン誘導体 (13) を得る。次いで、当該化合物 (13) にアリールスルホニルハライド又はアリールカルボニルハライド

(3) を反応させ化合物 (14) となし、これを脱メチル化し化合物 (15) を得る。さらに、当該化合物 (15) に化合物 (6) を反応させれば、本発明のアリールアミド誘導体 (1c) が得られる。次いで (1c) にアミノ酸誘導体 (7) を反応させて化合物 (16) とし、これを加水分解すれば本発明のアリールアミド誘導体 (1d) が得られる。

以下、各反応工程について詳述する。

1-ベンジル-4-ピペリドン (9) とアリールマグネシウムハライド (10) の反応は、テトラヒドロフラン、エーテル等の溶媒中、通常のグリニャー反応として行なわれる。

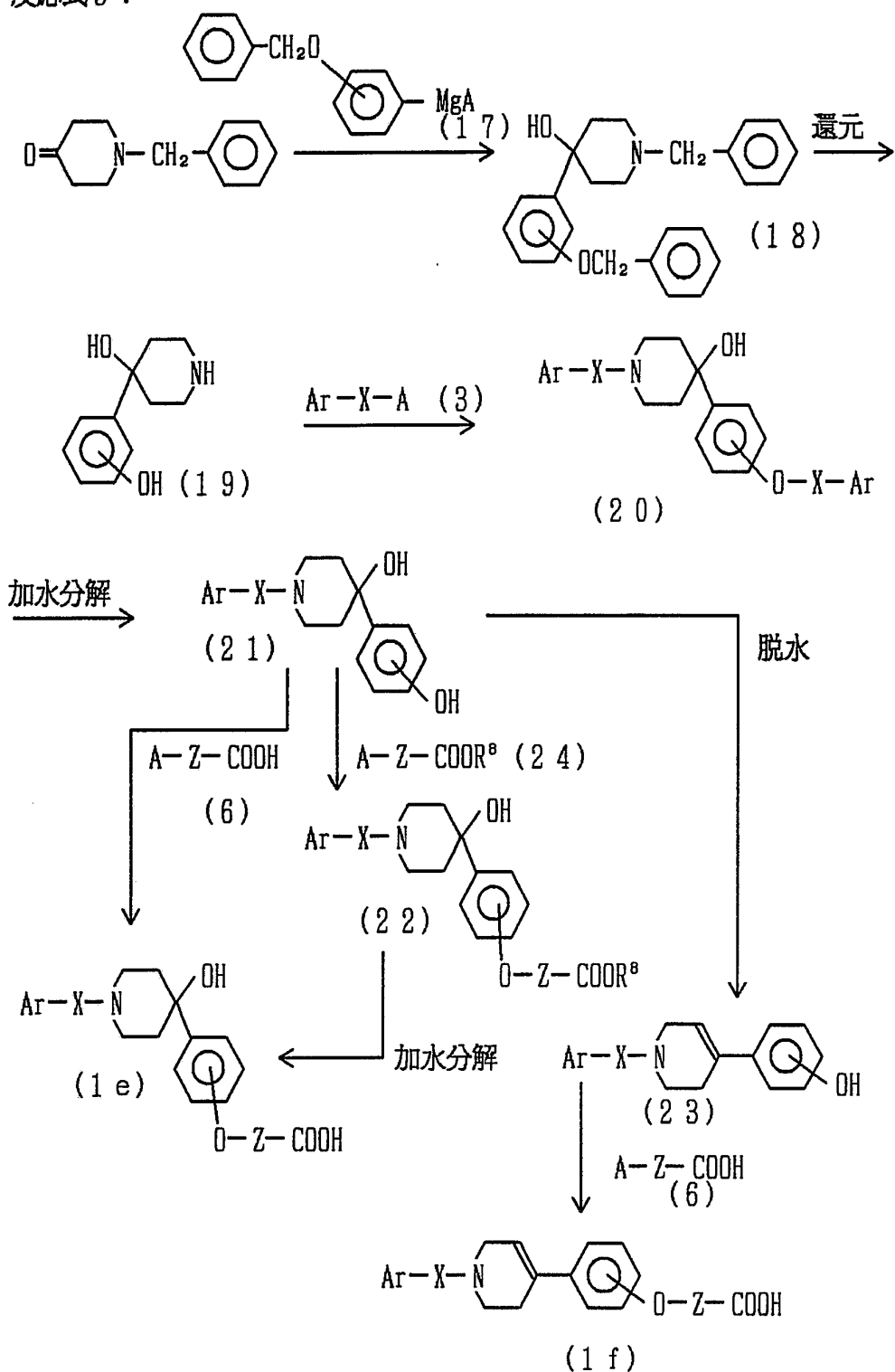
化合物 (11) の脱水反応は、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸の存在下、加熱還流することにより行なわれる。

化合物 (12) の還元は、通常の接触還元、例えばパラジウム-炭素を触媒として水素添加すればよい。

化合物 (13) から本発明のアリールアミド誘導体 (1c) への反応は、反応式1の化合物 (2) から化合物 (1a) の合成と同様の方法により行なうことができる。

また、(1c) から本発明のアリールアミド誘導体 (1d) への反応は、反応式1の化合物 (1b) の合成と同様の方法により行なうことができる。

反応式 3 :



(式中、Ar、X、A、Z及びmは前記と同じ意味を示し、 $\text{R}^8$  はアルキル基を示す)

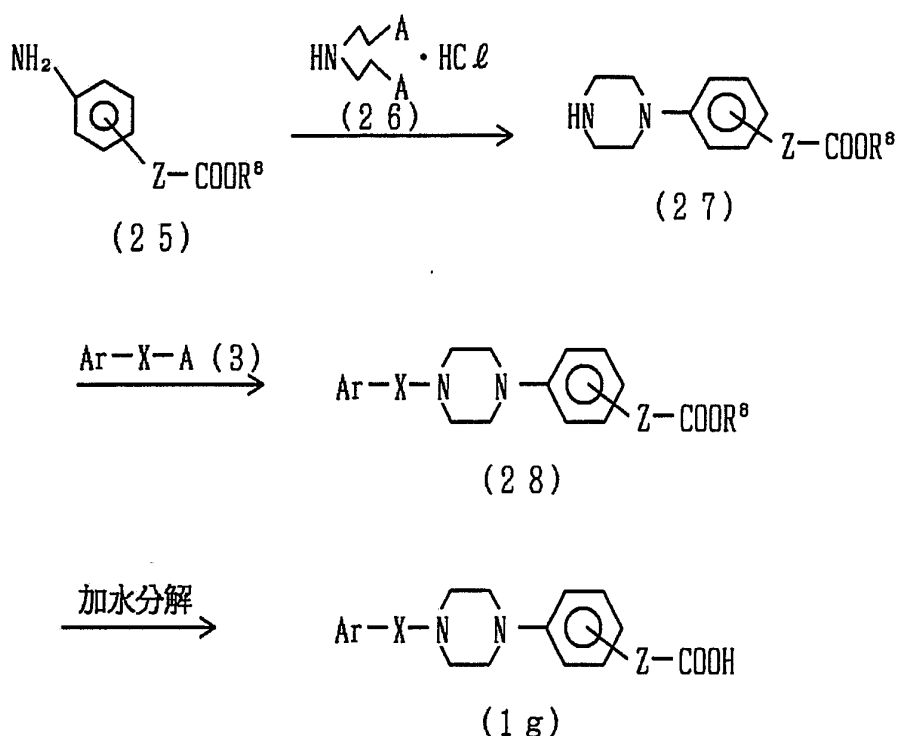
即ち、1-ベンジル-4-ピペリドン (9) にアリールマグネシウムハライド (17) を反応させ化合物 (18) となし、これを還元し化合物 (19) を得、これにアリールスルホニルハライド又はアリールカルボニルハライド (3) を反応させ化合物 (20) となし、さらに加水分解して化合物 (21) を得る。

次いで当該化合物 (21) に化合物 (6) を反応させれば、本発明のアリールアミド誘導体 (1e) が得られる。同様に、化合物 (21) に化合物 (24) を反応させ、加水分解することにより、本発明のアリールアミド誘導体 (1e) が得られる。さらに化合物 (21) を脱水し化合物 (23) となし、これに化合物 (6) を反応させれば、本発明のアリールアミド誘導体 (1f) が得られる。

詳細には、1-ベンジル-4-ピペリドン (9) とアリールマグネシウムハライド (17) を反応させて化合物 (18) を製造するには、反応式2の化合物 (9) から (11) を得る方法に準じて行なえばよい。化合物 (18) から (19) への還元反応は、反応式2の化合物 (12) から (13) を得る方法に準じて行なうことができる。

化合物 (19) から (20) の反応は、反応式1の化合物 (2) から (4) の反応に準じて行なうことができ、化合物 (20) 及び化合物 (22) の加水分解は、反応式1の化合物 (8) から (1b) の反応に準じて行なうことができる。さらに化合物 (21) から (1e) 及び (22) への反応は、反応式1の化合物 (5) から (1a) の反応に準じて行なうことができ、化合物 (21) から (23) への脱水反応は、反応式2の化合物 (11) から (12) の合成方法に準じて行なうことができ、化合物 (23) から (1f) への反応は、反応式1の化合物 (5) から (1a) の合成方法に準じて行なうことができる。

反応式 4 :



(式中、Ar、X、A、Z及び $\text{R}^8$ は前記と同じ意味を示す)

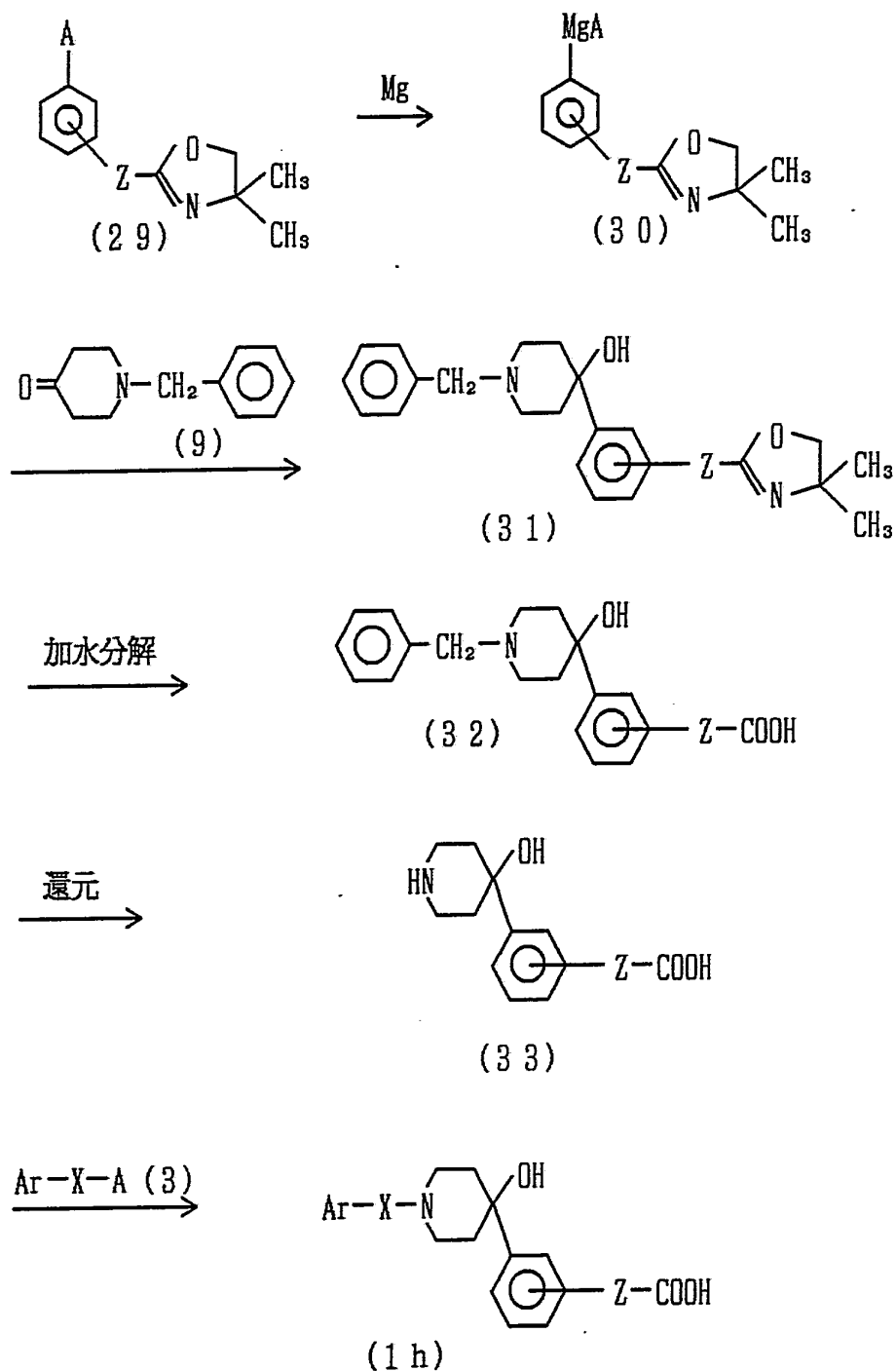
即ち、アリールアミノカルボン酸誘導体 (25) に、ビス (2-ハロエチル) アミン塩酸塩 (26) を反応させ、化合物 (27) となし、これにアリールスルホニルハライド又はアリールカルボニルハライド (3) を反応させ、化合物 (28) を得る。次いで、これを加水分解すれば本発明のアリールアミド誘導体 (1g) が得られる。

以下各反応工程を詳述する。

アリールアミノカルボン酸誘導体 (25) とビス (2-ハロエチル) アミン塩酸塩 (26) との反応は、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、エタノール、メタノール等の反応に不活性な溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、加熱還流下行なわれる。

化合物 (27) から (28) の反応は、反応式1の化合物 (2) から (4) の反応に準じて行なうことができ、(28) の加水分解は、反応式1の化合物 (8) から (1b) の反応に準じて行なうことができる。

反応式 5 :



(式中、Ar、X、A及びZは前記と同じ意味を表わす)

即ち、アリアルハロゲノ誘導体 (29) をMgと反応させグリニャー試薬 (30) となし、これと1-ベンジル-4-ピペリドン (9) と反応させ化合物

(31)を得る。次いでこれを加水分解し、化合物(32)となし、これを還元し化合物(33)を得る。さらに、アリールスルホニルハライド又はアリールカルボニルハライド(3)を反応させれば本発明のアリールアミド誘導体(1h)が得られる。

以下、各反応工程を詳述する。

グリニャー試薬(30)は、アリールハロゲノ誘導体(29)をエーテル、テトラヒドロフラン等の反応に不活性な溶媒中、触媒量の $I_2$ 存在下Mgと加熱還流することにより調製できる。化合物(9)とグリニャー試薬(30)の反応は、反応式2の化合物(9)から(11)の合成と同様の方法により行なうことができる。

化合物(31)の加水分解は、通常の酸加水分解、例えばエタノール中、希塩酸を加え加熱還流すればよい。

化合物(32)の還元は、水酸化パラジウム-炭素を触媒として水素添加すればよい。

化合物(33)から本発明のアリールアミド誘導体(1h)への反応は、反応式1の(2)から(4)の反応に準じて行なうことができる。

このようにして得られた本発明のアリールアミド誘導体(1)の粗生成物は、溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の常法により精製することができる。

次に本発明のアリールアミド誘導体(1)の薬理作用を示す。

#### 1. 出血時間の延長作用(インビボ)

実験動物として、1群5匹のマウスを用い、試験を行なった。

下記表1に示す被験化合物を経口投与し、その1時間後に尾の先端を切り、直ちにマウスをホルダーに入れ、尾の先端約2cmを37℃の生理食塩水に垂直に浸した。

尾を15秒間隔で上下させ、出血しなくなるまでこれを繰返した。

評価は、対照群より50%以上の出血時間の延長が観察された場合を有意差ありと判定し、その最小有効量(MED)を求めることにより行なった。結果を表1に示す。

表1

|                   | 化合物     | 出血時間延長の最小有効量 (mg/kg) |
|-------------------|---------|----------------------|
| 本発明<br>化合物<br>(1) | 9       | 50                   |
|                   | 16      | 30                   |
|                   | 21      | 50                   |
| 比較化<br>合物         | アスピリン   | 100                  |
|                   | BM13177 | 200                  |

## 2. トロンボキサンA<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 受容体拮抗作用 (インビトロ)

らせん状に切ったラット大動脈標本を用いて試験を行なった。

0. 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のアトロピン、フェントラミン、メピラミン、シプロヘプタジン及び1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のプロプラノロール、インドメタシンを含む生理食塩水を浴槽内に入れ37℃に加温した。これに上記標本を懸垂し、トロンボキサンアゴニストのU-46619 (0. 01  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を加え収縮させた。次いで表2の被験化合物を加え、この収縮を50%以上抑制する最小阻害濃度 (MIC) を求めた。

結果を表2に示す。

表2

|                   | 化合物番号   | 血管収縮抑制最小阻止濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) |
|-------------------|---------|------------------------------------------|
| 本発明<br>化合物<br>(1) | 9       | 0. 3                                     |
|                   | 16      | 0. 2                                     |
|                   | 21      | 0. 3                                     |
| 比較化<br>合物         | BM13177 | 0. 5                                     |

## 3. コレステロール減少作用

実験動物は、高コレステロールーコレイン酸の食餌を7日間与え過コレステロール血症としたマウス6匹 (1群3匹) を使用した。

被験化合物は、6日目と7日目にそれぞれ全投与量の半分ずつを経口投与した。次いで一夜絶食後、血清コレステロール濃度を測定し、対照群より15%以上の

血清コレステロール濃度を減少させたものを有意差有りと判定した。

その最小有効量 (MED) を表 3 に示した。

表 3

| 化合物番号             | コレステロール減少作用<br>の最小有効量 (mg/kg) |
|-------------------|-------------------------------|
| 本発明化合物 25         | 70                            |
| 本発明化合物 60         | 30                            |
| 比較化合物<br>ベザフィブラート | 100                           |

上記の如く、本発明のアリールアミド誘導体 (1) は、優れた出血時間延長作用、トロンボキサン A<sub>2</sub> 受容体拮抗作用に基づく血小板凝集抑制作用、血管拡張作用、さらにコレステロール減少作用を有している。

また、本発明のアリールアミド誘導体 (1) は、マウスに 300 mg/kg 経口投与しても死亡例はなく安全であった。

本発明のアリールアミド誘導体 (1) 又はその塩を循環器官用剤として使用する場合、その投与量は、患者の体重、年齢、性別、投与方法、体調、病状等により異なるが、経口投与の場合、一日 10～200 mg、非経口投与の場合は、一日 0.1～20 mg 程度が適当である。

本発明のアリールアミド誘導体 (1) は通常の方法で錠剤、顆粒剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、散剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、注射剤、座薬、点滴剤、あるいはシロップ剤等の種々の剤形の医薬製剤として用いることができる。

固型製剤を製造するには、本発明のアリールアミド誘導体 (1) に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、増量剤、被覆剤、糖衣剤などを加えた後、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、座薬等とすることが好ましい。注射剤を調製する場合は、アリールアミド誘導体 (1) を注射用蒸留水等の水性担体にあらかじめ溶解、分散、乳化等するか、又は注射用の粉末にして、用事に溶解等すればよい。注射剤の投与方法としては、静脈内投与、門脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、皮下投与等が挙げられる。

#### 実施例

次に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン (化合物番号34-10)

4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン0.32g (1.7mmol)を無水テトラヒドロフラン30mlに溶解し、さらにトリエチルアミンを加えた後室温攪拌下、p-クロルベンゼンスルホニルクロリド0.4g (1.9mmol)を少しずつ加えた。室温にて5時間攪拌後溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムに転溶し、水洗した。無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥後、クロロホルムを減圧留去し、残渣を $\text{SiO}_2$ カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出面分より無色結晶の目的物0.47g (収率77%)を得た。

#### 実施例2

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン (化合物番号34-2)

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン0.47g (1.3mmol)を無水塩化メチレン15mlに溶解し、これにエタンチオール0.60ml (8.0mmol)及び無水塩化アルミニウム0.50g (3.8mmol)を加え、室温にて3.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に氷水を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗した。無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥後、クロロホルムを減圧留去することにより無色結晶の目的物0.45g (収率99%)を得た。

#### 実施例3

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-3-エン (化合物番号34-8)

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン1.0g (2.7mmol)をトルエン100mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物0.1gを加えて、ディーン・スターク (Dean-Stark) 水分離器を取り付け、10時間攪拌還流した。

反応終了後、トルエンを留去することにより淡黄色油状物の目的物 0.77 g (収率 81%) を得た。

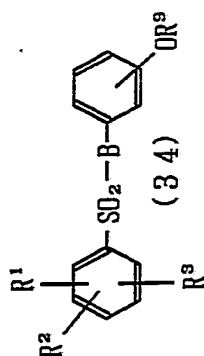
#### 実施例 4

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン (化合物番号 34-7)

4-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン 2.3 g (12 mmol) を無水テトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、トリエチルアミン 2 ml (14.3 mmol) 存在下、p-クロルベンゼンスルホニルクロリド 2.6 g (12 mmol) を、室温で攪拌しながら少しずつ加えた。同温度で 24 時間攪拌後反応混液を減圧留去し、残渣をクロロホルム及びメタノールの混合溶媒に転溶し、水洗した。無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥後、溶媒を減圧留去し残渣を  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出画分より無色結晶の目的物 2.6 g (収率 58%) を得た。

以上、実施例 1～4 で得られた化合物及びこれらの実施例に準じて製造した化合物のデータを表 4～7 に示す。

表 4



| 化合物<br>番号 | (2) 式 中        |                |                |                |   | NMR $\delta$ ppm (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                               | Mass<br>M <sup>+</sup> (m/z) |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>9</sup> |   |                                                                                                                                     |                              |
| 34-1      | 4-F            | H              | H              | H              |   | 1.84 (m, 4H), 2.34 (m, 3H), 3.92 (m, 2H), 5.20 (br, 1H),<br>6.72 (m, 3H), 7.24 (m, 3H), 7.94 (m, 2H)                                | 335                          |
| 34-2      | 4-Cl           | "              | "              | "              | " | 1.90 (m, 4H), 2.36 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.04 (m, 1H),<br>6.76 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)                   | 351                          |
| 34-3      | "              | "              | "              | "              |   | 1.50~2.10 (m, 4H), 2.10~3.30 (m, 3H), 3.88 (m, 1H),<br>4.02 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 6.64~7.44 (m, 4H),<br>7.58 (d, 2H), 7.82 (d, 2H) | 351                          |
| 34-4      | "              | "              | "              | "              |   |                                                                                                                                     | 351                          |

表 5

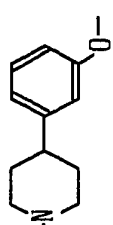
| 化合物<br>番 号 | (2) 式 中           |                |                |                 | NMR $\delta$ ppm (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                   | Mass<br>M <sup>+</sup> (m/z) |
|------------|-------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|            | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>9</sup>  |                                                                                                                                         |                              |
| 34-5       | 2-Cl              | 4-Cl           | 5-Cl           | H               |                                                      | 419                          |
| 34-6       | 4-CF <sub>3</sub> | H              | H              | "               | "                                                                                                                                       | 385                          |
| 34-7       | 4-Cl              | "              | "              | "               | 1.76(m, 2H), 2.14(m, 2H), 2.82(m, 2H), 3.72(m, 2H),<br>4.00(br, 1H), 6.80(m, 1H), 6.96(m, 2H), 7.28(t, 1H),<br>7.62(d, 2H), 7.84(d, 2H) | 367                          |
| 34-8       | "                 | "              | "              | "               | 2.52(m, 2H), 3.28(t, 2H), 3.74(m, 2H), 5.96(m, 1H),<br>6.86(m, 3H), 7.28(t, 1H), 7.56(d, 2H), 7.84(d, 2H)                               | 349                          |
| 34-9       | 4-F               | "              | "              | CH <sub>3</sub> | 1.90(m, 4H), 2.32(m, 3H), 3.78(s, 3H), 3.94(m, 2H),<br>6.76(m, 3H), 7.26(m, 3H), 7.84(m, 2H)                                            | 349                          |

表 6

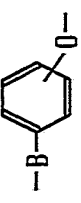
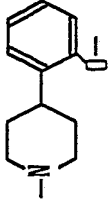
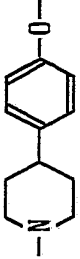
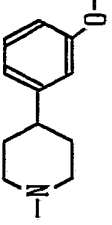
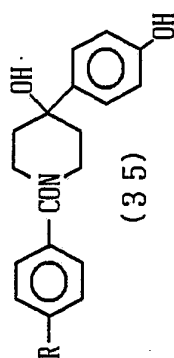
| 化合物<br>番号 | (2) 式 中           |                |                |                 | NMR $\delta$ ppm (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                           | Mass<br>M <sup>+</sup> (m/z) |
|-----------|-------------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|           | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>9</sup>  |                                                                                                                                                                                                                                                 |                              |
| 34-10     | 4-Cl              | H              | H              | CH <sub>3</sub> | <br>1. 84 (m, 4H), 2. 36 (m, 3H), 3. 80 (s, 3H), 3. 88 (m, 1H),<br>4. 00 (m, 1H), 6. 80 (m, 3H), 7. 28 (m, 1H), 7. 58 (d, 1H),<br>7. 82 (d, 1H)              | 365                          |
| 34-11     | "                 | "              | "              | "               | <br>1. 82 (m, 4H), 2. 40 (m, 3H), 3. 78 (s, 3H), 3. 88 (m, 1H),<br>4. 00 (m, 1H), 6. 72~7. 40 (m, 4H), 7. 58 (d, 2H),<br>7. 82 (d, 2H)                       | 365                          |
| 34-12     | "                 | "              | "              | "               | <br>1. 84 (m, 4H), 2. 38 (m, 3H), 3. 80 (s, 3H), 3. 88 (m, 1H),<br>4. 00 (m, 1H), 6. 88 (d, 2H), 7. 14 (d, 2H), 7. 58 (d, 2H),<br>7. 82 (d, 2H)              | 365                          |
| 34-13     | 2-Cl              | 4-Cl           | 5-Cl           | "               | <br>1. 20~2. 10 (m, 4H), 2. 30~3. 40 (m, 3H), 3. 80 (s, 3H),<br>3. 94 (m, 1H), 4. 08 (m, 1H), 6. 84 (m, 3H), 7. 70 (t, 1H),<br>7. 72 (s, 1H), 8. 24 (s, 1H) | 433                          |
| 34-14     | 4-CF <sub>3</sub> | H              | H              | "               | <br>1. 90 (m, 4H), 2. 40 (m, 3H), 3. 80 (s, 3H), 3. 92 (m, 1H),<br>4. 04 (m, 1H), 6. 80 (m, 3H), 7. 28 (t, 1H), 7. 88 (d, 2H),<br>8. 02 (d, 2H)                                                                                                 | 399                          |

表 7



|       | R                             | $\delta$ DMSO-d <sub>6</sub>                                                                                                                                                      | MS (M <sup>+</sup> ) |
|-------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 35-15 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 1.60 (br, 2H), 1.87 (m, 2H), 3.20 (br, 2H), 3.40 (br, 2H),<br>5.00 (s, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.09 (t, 1H),<br>7.46 (s, 4H), 9.13 (s, 1H)                              | 331                  |
| 35-16 | Br                            | 1.60 (br, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 3.20 (br, 2H),<br>3.42 (br, 2H), 4.38 (br, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.92 (m, 2H),<br>7.12 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 9.15 (s, 1H) | 375                  |
| 35-17 | I                             |                                                                                                                                                                                   | 423                  |

## 実施例5

[3- {4- (クロルベンゼンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ] 酢酸  
(化合物番号9)

1- (4-クロルベンゼンスルホニル) -4- (3-ヒドロキシフェニル) ピペラジン 0.45 g (1.3 mmol) を5%水酸化ナトリウム水溶液 20 ml に溶解し、次いで10%モノクロル酢酸水溶液 10 ml を加え、還流攪拌した。2時間後に10%モノクロル酢酸 10 ml を追加し2時間還流攪拌した後、さらに5%水酸化ナトリウム水溶液 20 ml 及び10%モノクロル酢酸 10 ml を追加し2時間還流攪拌した。

反応終了後、反応混液に希塩酸を加え酸性とし、クロロホルムで抽出した。無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥後クロロホルムを減圧留去し、残留物を酢酸エチル-石油エーテルにて結晶化し、無色結晶の目的物 0.43 g (収率81%) を得た。

## 実施例6

[3- {4- (4-クロルベンゼンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ]  
酢酸 (3-カルボキシプロピル) アミド (化合物番号29)

[3- {4- (4-クロルベンゼンスルホニル) ピペラジニル} フェノキシ] 酢酸 (化合物番号9) 1.0 g (2.4 mmol) を無水塩化メチレン 20 ml 及び無水テトラヒドロフラン 20 ml の混液に溶解し、これにカルボジイミダゾール 0.60 g (3.7 mmol) を加え、2時間室温にて攪拌した。次いでトリエチルアミン 0.50 ml (3.6 mmol) を加えた後、 $\gamma$ -アミノ-n-酪酸エチル塩酸塩 0.50 g (3.0 mmol) を加え、24時間室温にて攪拌した。反応終了後、反応混液を減圧留去し、残留物をエタノール-エーテルにて結晶化し、エチルエステル 1.14 g (収率90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) :

1.24 (t, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.36 (t, 2H), 3.20 (m, 8H), 3.44 (t, 2H),  
4.14 (q, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.52 (m, 3H), 6.84 (br, 1H), 7.24 (t, 1H),  
7.60 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

上記の結晶 1.07 g (2.0 mmol) をジオキサン 20 ml 及びメタノール 20 ml の混液に溶解し、これに0.5 N水酸化ナトリウム水溶液を加え室温にて

2時間攪拌した。反応終了後、反応混液に希塩酸を加え酸性とし、クロロホルムで抽出した。無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥後、クロロホルムを減圧留去し、残留物を酢酸エチルにて結晶化し、無色結晶の目的物0.84g (収率83%)を得た。

#### 実施例7

3-[1-(4-クロルベンゼンスルホニル) ピペリジン-4-イル] フェノキシ酢酸 (化合物番号21)

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン0.45g (1.3mmol) をジオキサン30mlに溶解し、これに2N水酸化ナトリウム水溶液30ml及びモノクロル酢酸3.0g (31mmol) を含む水溶液20mlを加え、2時間還流攪拌した。さらに2N水酸化ナトリウム水溶液30ml及びモノクロル酢酸3.0g (31mmol) を含む水溶液20mlを加え、2時間還流攪拌したのち、再度同量の水酸化ナトリウム水溶液及びモノクロル酢酸水溶液を加え、2時間還流攪拌した。

反応終了後、反応混液に希塩酸を加え酸性とし、クロロホルムで抽出し、水洗し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。クロロホルムを減圧留去し、残留物を酢酸エチル-石油エーテルにて結晶化し、無色結晶の目的物0.44g (収率83%)を得た。

#### 実施例8

3-[1-(4-クロルベンゼンスルホニル) ピペリジン-3-エン-4-イル] フェノキシ酢酸 (化合物番号26)

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-3-エン0.43g (1.2mmol) をジオキサン30mlに溶解し、これに2N水酸化ナトリウム水溶液30ml及びモノクロル酢酸3.0g (31mmol) を含む水溶液20mlを加え、2時間還流攪拌した。

以下、実施例7と同様にして反応を行ない無色結晶の目的物0.42g (収率84%)を得た。

#### 実施例9

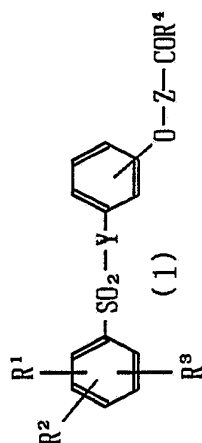
3-[1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル] フェノキシ酢酸 (化合物番号25)

1-(4-クロルベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン 0.47 g (1.3 mmol) をジオキサン 30 ml に溶解し、これに 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 30 ml 及びモノクロル酢酸 3.0 g (31 mmol) を含む水溶液 20 ml を加え、2 時間還流攪拌した。

以下、実施例 7 と同様にして反応を行ない無色結晶の目的物 0.45 g (収率 81%) を得た。

実施例 5～9 及びこれら実施例に準じて製造された化合物のデータを表 8～表 15 に示す。

表 8



| 化合物番号 | (1) 式中         |                |                |                |                    |  | NMR $\delta$ ppm (CDCl <sub>3</sub> )                                                                      | IR $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup><br>KBr                | 性 状<br>(mp, °C)             |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------|
|       | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | Z                  |  |                                                                                                            |                                                        |                             |
| 1     | H              | H              | H              | OH             | -CH <sub>2</sub> - |  | 3.28 (m, 8H), 4.66 (s, 2H),<br>7.24 (m, 4H), 7.70 (m, 3H),<br>7.86 (m, 2H)                                 | 3200~2000,<br>1740, 1350,<br>1330, 1180                | 無色結晶<br>169~<br>170         |
| 2     | "              | "              | "              | "              | "                  |  | 3.24 (s, 8H), 4.68 (s, 2H),<br>5.70 (br, 1H),<br>6.58 (m, 3H), 7.26 (t, 1H),<br>7.70 (m, 3H), 7.88 (m, 2H) | 3200~2000,<br>1740, 1710,<br>1350, 1340,<br>1190, 1170 | 無色結晶<br>131~<br>133         |
| 3     | "              | "              | "              | "              | "                  |  | 3.20 (s, 8H), 4.60 (s, 2H),<br>6.94 (s, 4H), 7.70 (m, 3H),<br>7.86 (m, 2H)                                 | 3200~2200,<br>1740, 1350,<br>1170                      | 無色結晶<br>200~<br>204<br>(分解) |

表 9

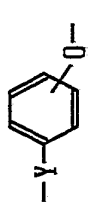
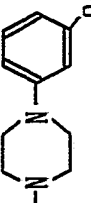
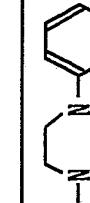
| 化合物番号 | (1) 式中            |                |                |                |                    | NMR $\delta$ ppm (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                           | IR $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup><br>KBr                | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-------|-------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------|
|       | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | Z                  |                                                                                                                                                                                                                 |                                                        |                     |
| 4     | 4-CH <sub>3</sub> | H              | H              | OH             | -CH <sub>2</sub> - | <br>2.44 (s, 3H), 3.20 (m, 8H),<br>4.68 (s, 2H), 6.56 (m, 3H),<br>7.28 (t, 1H), 7.30 (br, 1H),<br>7.44 (d, 2H), 7.78 (d, 2H) | 3300~2000,<br>1740, 1710,<br>1340, 1185<br>1160        | 無色結晶<br>159~<br>160 |
| 5     | 2-CF <sub>3</sub> | "              | "              | "              | "                  | <br>3.30 (m, 4H), 3.38 (m, 4H),<br>4.62 (s, 2H), 6.60 (m, 3H),<br>7.24 (t, 1H),<br>7.70~8.30 (m, 4H)                         | 3300~2000,<br>1740, 1710,<br>1350, 1310,<br>1140       | 無色結晶<br>157~<br>158 |
| 6     | 3-CF <sub>3</sub> | "              | "              | "              | "                  | <br>3.24 (s, 8H), 4.60 (s, 2H),<br>6.56 (m, 3H), 7.24 (t, 1H),<br>7.64~8.20 (m, 4H)                                          | 3300~2000,<br>1730, 1710,<br>1330, 1180,<br>1140       | 無色結晶<br>202~<br>203 |
| 7     | 4-CF <sub>3</sub> | "              | "              | "              | "                  | <br>3.26 (s, 8H), 4.62 (s, 2H),<br>6.58 (m, 3H), 7.26 (t, 1H),<br>7.92 (d, 2H), 8.04 (d, 2H)                                 | 3300~2300,<br>1720, 1710,<br>1345, 1325,<br>1165, 1140 | 無色結晶<br>203~<br>204 |
| 8     | 4-Cl              | "              | "              | "              | "                  | <br>3.30 (m, 8H), 4.68 (s, 2H),<br>7.26 (m, 4H), 7.62 (d, 2H),<br>7.82 (d, 2H)                                             | 3300~2000,<br>1735, 1350,<br>1175                      | 無色結晶<br>163~<br>164 |

表 10

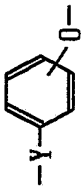
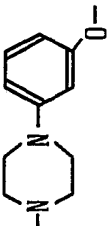
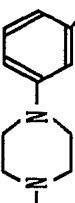
| 化合物番号 | (1) 式 中        |                |                |                |                    | NMR $\delta$ ppm (CDCl <sub>3</sub> )                                               | IR $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup>                 | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------|
|       | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | Z                  |  |                                                  |                     |
| 9     | 4-Cl           | H              | H              | OH             | -CH <sub>2</sub> - |   | 3200~2000,<br>1730, 1710,<br>1340, 1155          | 無色結晶<br>192~<br>193 |
| 10    | "              | "              | "              | "              | "                  |   | 3300~2000,<br>1735, 1710,<br>1335, 1160,         | 無色結晶<br>188~<br>189 |
| 11    | 2-Cl           | "              | "              | "              | "                  |  | 3300~2000,<br>1730, 1705,<br>1350, 1340,<br>1150 | 無色結晶<br>166~<br>167 |
| 12    | 3-Cl           | "              | "              | "              | "                  | "                                                                                   | 3300~2300,<br>1715, 1340,<br>1165                | 無色結晶<br>155~<br>156 |

表 11

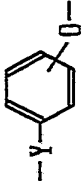
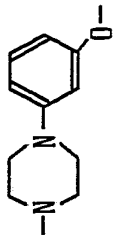
| 化合物番号 | (1) 式中         |                |                |                |                    |                                                                                     | IR $\nu_{\max}$ $\text{cm}^{-1}$                 | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------|
|       | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | Z                  |  |                                                  |                     |
| 13    | 3-Cl           | 4-Cl           | H              | OH             | -CH <sub>2</sub> - |   | 3300~2000,<br>1730, 1705,<br>1340, 1150          | 無色結晶<br>200~<br>201 |
| 14    | 2-Cl           | "              | 5-Cl           | "              | "                  | "                                                                                   | 3200~2000,<br>1735, 1705,<br>1350, 1160          | 無色結晶<br>188~<br>189 |
| 15    | 4-F            | H              | H              | "              | "                  | "                                                                                   | 3300~2000,<br>1710, 1340,<br>1170, 1155          | 無色結晶<br>175~<br>176 |
| 16    | 4-Br           | "              | "              | "              | "                  | "                                                                                   | 3200~2000,<br>1720, 1355,<br>1345, 1180,<br>1160 | 無色結晶<br>201~<br>202 |

表 12

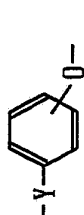
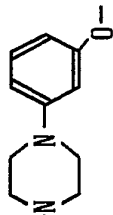
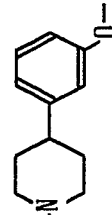
| 化合物番号 | (1) 式中                  |                |                |                |                    | NMR $\delta$ ppm (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                            | IR $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> (KBr)  | 性状<br>(mp, °C)      |
|-------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------|
|       | R <sup>1</sup>          | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | Z                  |                                                                                                                                                                                                                                  |                                         |                     |
| 17    | 4-I                     | H              | H              | OH             | -CH <sub>2</sub> - | <br>3.20 (s, 8H), 4.56 (s, 2H),<br>4.80 (br, 1H), 6.52 (m, 3H),<br>7.20 (t, 1H), 7.52 (d, 2H),<br>8.00 (d, 2H)                                 | 3200~2000,<br>1735, 1345,<br>1150       | 無色結晶<br>206~<br>207 |
| 18    | 4-OCH <sub>2</sub> COOH | "              | "              | "              | "                  | <br>"                                                                                                                                          | 3300~2000,<br>1735, 1710,<br>1340, 1150 | 無色結晶<br>212~<br>213 |
| 19    | 4-CF <sub>3</sub>       | "              | "              | "              | "                  | <br>1.90 (m, 4H), 2.40 (m, 3H),<br>3.90 (br, 1H), 4.04 (br, 1H),<br>4.60 (s, 2H), 6.84 (m, 3H),<br>7.30 (t, 1H), 7.88 (d, 2H),<br>8.04 (d, 2H) | 3300~2000,<br>1720, 1325,<br>1160       | 無色結晶<br>157~<br>158 |

表 13

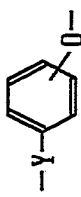
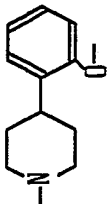
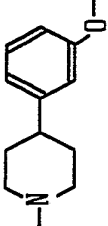
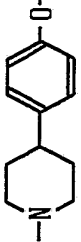
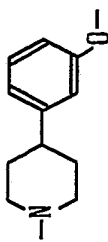
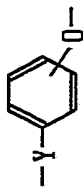
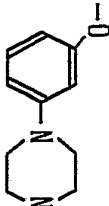
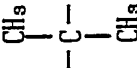
| 化合物番号 | (1) 式中         |                |                |                |                    | NMR $\delta$ ppm (CDCl <sub>3</sub> )                                                | IR $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup><br>KBr | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------|
|       | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | Z                  |                                                                                      |                                         |                     |
|       |                |                |                |                |                    |   |                                         |                     |
| 20    | 4-Cl           | H              | H              | OH             | -CH <sub>2</sub> - |   | 3300~2000,<br>1725, 1350,<br>1160       | 無色結晶<br>197~<br>198 |
| 21    | "              | "              | "              | "              | "                  |   | 3300~2000,<br>1725, 1335,<br>1165       | 無色結晶<br>159~<br>160 |
| 22    | "              | "              | "              | "              | "                  |   | 3300~2000,<br>1735, 1705,<br>1345, 1160 | 無色結晶<br>189~<br>190 |
| 23    | 2-Cl           | 4-Cl           | 5-Cl           | "              | "                  |  | 3200~2000,<br>1720, 1360,<br>1170       | 無色結晶<br>171~<br>172 |

表 14

| 化合物番号 | (1) 式中         |                |                |                        |                    |  | IR $\nu_{\max}$ $\text{cm}^{-1}$                 | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-------|----------------|----------------|----------------|------------------------|--------------------|--|--------------------------------------------------|---------------------|
|       | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>         | Z                  |  |                                                  |                     |
| 24    | 4-F            | H              | H              | OH                     | -CH <sub>2</sub> - |  | 3300~2000,<br>1735, 1700,<br>1335, 1170,<br>1150 | 無色結晶<br>152~<br>153 |
| 25    | 4-Cl           | "              | "              | "                      | "                  |  | 3500,<br>3300~2000,<br>1755, 1730,<br>1320, 1170 | 無色結晶<br>143~<br>144 |
| 26    | "              | "              | "              | "                      | "                  |  | 3200~2000,<br>1740, 1710,<br>1345, 1155          | 無色結晶<br>176~<br>177 |
| 27    | "              | "              | "              | NHCH <sub>2</sub> COOH | "                  |  | 3380,<br>3200~2000,<br>1720, 1340,<br>1160       | 無色結晶<br>204~<br>205 |

表 15

| 化合物番号 | (1) 式中         |                |                |                                        |                                                                                       | NMR $\delta$ ppm(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                 | KBr<br>IR $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup>    | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------|
|       | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>                         | Z                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |                                            |                     |
|       |                |                |                |                                        |    |                                                                                                                                                                                                                                      |                                            |                     |
| 28    | 4-Cl           | H              | H              | NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH | -CH <sub>2</sub> -                                                                    | <br>2.54(t, 2H), 2.90(br, 1H),<br>3.24(s, 8H), 3.56(m, 2H),<br>4.48(s, 2H), 6.56(m, 3H),<br>7.26(t, 1H), 7.34(br, 1H),<br>7.64(d, 2H), 7.84(d, 2H) | 3360,<br>3200~2000,<br>1730, 1165          | 無色結晶<br>174~<br>175 |
| 29    | "              | "              | "              | NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH | "                                                                                     | "<br>1.86(m, 2H), 2.32(t, 2H),<br>3.24(m, 8H), 3.44(m, 2H),<br>4.46(s, 2H), 6.56(m, 3H),<br>7.16(br, 1H), 7.24(t, 1H),<br>7.62(d, 2H), 7.82(d, 2H)                                                                                   | 3360,<br>3200~2000,<br>1710, 1345,<br>1160 | 無色結晶<br>162~<br>163 |
| 30    | 4-Br           | "              | "              | OH                                     | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -                                                    | "<br>2.10(m, 2H), 2.52(t, 2H),<br>3.56(s, 8H), 4.08(t, 2H),<br>6.80~7.20(m, 3H),<br>7.40(m, 1H), 7.76(d, 2H),<br>7.88(d, 2H)                                                                                                         | 3200~2000,<br>1690, 1355,<br>1170, 1160    | 無色結晶<br>177~<br>178 |
| 31    | "              | "              | "              | OH                                     |  | "<br>1.58(s, 6H), 3.20(s, 8H),<br>6.54(m, 3H), 7.20(m, 1H),<br>7.70(d, 2H), 7.82(d, 2H),                                                                                                                                             | 3400~2000,<br>1700, 1340,<br>1150          | 無色結晶<br>157~<br>158 |

## 実施例 10

3- {1- (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸 (化合物番号 60)

{1- (4-ブロムベンゾイル) -4- (2-ヒドロキシフェニル) -4-ヒドロキシピペリジン} 801mg を炭酸カリウム 1.20g (8.68mmol) 存在下、 $\alpha$ -ブロモイソ酪酸エチル 4.00g (20.5mmol) 中で外温 100℃ にて 9 時間攪拌した。反応終了後反応混液を冷却し、さらに水を加えた後、クロロホルムにて抽出した。次いで芒硝乾燥後、クロロホルム及び残存  $\alpha$ -ブロモイソ酪酸エチルを減圧留去し、3- {1- (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシピペラリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸エチルの油状物 902mg (86.4%) を得た。

このようにして得られた、3- {1- (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸エチル 78mg をメタノール 5.0ml、ジオキサン 5.0ml の混合溶液に溶解し、さらに 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 5.0ml を加え、1 時間室温にて攪拌した。反応終了後、希塩酸を加えて液性を酸性とした後、クロロホルムにて抽出し、芒硝乾燥した。次いでクロロホルムを減圧留去後得られた結晶をエーテル及び石油エーテルの混合溶媒で粉碎し、3- {1- (4-ブロムベンゾイル) -4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルフェノキシ酢酸の無色結晶 63mg (85%) を得た。

## 実施例 11

3- {4- (4-ブロムベンゼンスルホニル) ピペラジニル} フェニル酢酸 (化合物番号 36)

3-アミノフェニル酢酸エチル 480mg (2.68mmol)、ビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 480mg (2.70mmol) 及びトリエチルアミン 0.50ml (3.61mmol) をメタノール中に加え、100 時間還流攪拌を行なった。反応終了後反応混液を減圧留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、液性を弱アルカリ性とした後、クロロホルムにて抽出し、芒硝乾燥後、減圧留去した。次いで残渣油状物をシリカゲル 30g を用いてカラムクロマトグ

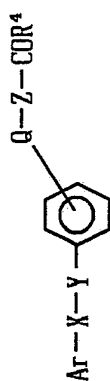
ラフィーを行ない、10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>溶出部を減圧留去し、3-(1-ピペラジニル)フェニル酢酸エチルの油状物350mg(52.7%)を得た。

このようにして得られた、3-(1-ピペラジニル)フェニル酢酸エチル220g(0.887mmol)を無水テトラヒドロフラン20mlに溶解し、さらに、トリエチルアミン0.50ml(3.61mmol)を加えた後、室温攪拌にて少量ずつ、p-ブロモベンゼンスルホニルクロライド300mg(1.17mmol)を加え、その後、一夜室温にて攪拌した。反応終了後、反応混液を減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後芒硝乾燥した。次いでクロロホルムを減圧留去し、3-{4-(4-ブロムベンゼンスルホニル)ピペラジニル}フェニル酢酸エチル414mg(定量的)を得た。

このようにして得られた、3-{4-(4-ブロムベンゼンスルホニル)ピペラジニル}フェニル酢酸エチル414mg(0.887mmol)をジオキサン10ml、メタノール10mlの混合溶媒に溶解し、さらに1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて室温にて1時間攪拌した。反応終了後、希塩酸を加えて液性を酸性とした後、クロロホルムにて抽出し、芒硝乾燥した。次いでクロロホルムを減圧留去後、得られた結晶をエーテル及び石油エーテルの混合溶媒で粉碎し、3-{4-(4-ブロムベンゼンスルホニル)ピペラジニル}フェニル酢酸の無色結晶325mg(83.5%)を得た。

実施例5～11の方法に準じて、次の表16～表24に示す本発明化合物(1)を製造した。これらのデータを同表に示す。

表 16



| 化合物番号 | (1) 式 中 |                    |   |                     |    | IR $\nu_{\text{max}}$ $\text{cm}^{-1}$ | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-------|---------|--------------------|---|---------------------|----|----------------------------------------|---------------------|
|       | Ar      | K                  | Y | Q-Z                 | R  |                                        |                     |
| 32    |         | -SO <sub>2</sub> - |   | -OCH <sub>2</sub> - | OH | 3300~2000,<br>1730, 1340,<br>1160      | 無色結晶<br>154~<br>155 |
| 33    |         | "                  |   | "                   | "  | 3200~2200,<br>1740, 1350,<br>1180      | 無色結晶<br>210~<br>211 |
| 34    |         | "                  | " | -CH <sub>2</sub> -  | "  | 3400~2000,<br>1700, 1320,<br>1170      | 無色結晶<br>169~<br>170 |
| 35    |         | "                  | " | "                   | "  | 3400~2000,<br>1700, 1340,<br>1160      | 無色結晶<br>201~<br>202 |

表 17

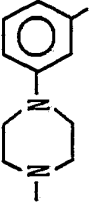
| 化合物番号 | (1) 式 中                                                                               |                 |                                                                                     |                 |    | IR $\nu_{\max}$ $\text{cm}^{-1}$<br>KBr | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|-----------------------------------------|---------------------|
|       | Ar                                                                                    | X               | Y                                                                                   | Q-Z             | R  |                                         |                     |
| 36    |    | $-\text{SO}_2-$ |  | $-\text{CH}_2-$ | OH | 3200~2000,<br>1705, 1340,<br>1160       | 無色結晶<br>213~<br>214 |
| 37    |    | "               | "                                                                                   | "               | "  | 3400~2000,<br>1690, 1335,<br>1160       | 無色結晶<br>174~<br>175 |
| 38    |    | "               | "                                                                                   | "               | "  | 3300~2000,<br>1690, 1340,<br>1160       | 無色結晶<br>187~<br>188 |
| 39    |  | "               | "                                                                                   | "               | "  | 3300~2000,<br>1690, 1340,<br>1160       | 無色結晶<br>177~<br>178 |

表 18

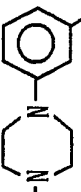
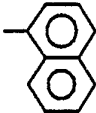
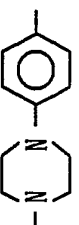
| 化合物番号 | (1) 式 中                                                                                                         |                 |                                                                                                       |                 |    | IR $\nu_{\max}$ $\text{cm}^{-1}$<br>KBr | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|-----------------------------------------|---------------------|
|       | Ar                                                                                                              | X               |                    | Q-Z             | R  |                                         |                     |
| 40    | <br>$\text{CH}_3\text{CONH}$ | $-\text{SO}_2-$ | <br>$-\text{N}-$   | $-\text{CH}_2-$ | OH | 3320, 1720,<br>1650, 1345,<br>1165      | 無色結晶<br>239~<br>240 |
| 41    |                              | "               | "                                                                                                     | "               | "  | 3200~2000,<br>1710, 1330,<br>1160       | 無色結晶<br>164~<br>165 |
| 42    |                            | "               | "                                                                                                     | "               | "  | 3200~2000,<br>1690, 1340,<br>1150       | 無色結晶<br>151~<br>152 |
| 43    |                            | "               | <br>$-\text{N}-$ | "               | "  | 3400~2000,<br>1700, 1340,<br>1170       | 無色結晶<br>104~<br>105 |

表 19

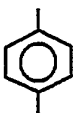
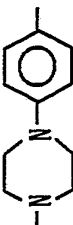
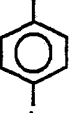
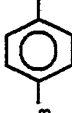
| 化合物<br>番号 | (1) 式 中                                                                               |                    |                                                                                     |                    |    | IR<br>$\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup>     | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----|-----------------------------------------|---------------------|
|           | Ar                                                                                    | X                  |  | Q-Z                | R  |                                         |                     |
| 44        |    | -SO <sub>2</sub> - |  | -CH <sub>2</sub> - | OH | 3300~2000,<br>1700, 1340,<br>1160       | 無色結晶<br>183~<br>184 |
| 45        |    | "                  | "                                                                                   | "                  | "  | 3300~2000,<br>1720, 1700,<br>1340, 1160 | 無色結晶<br>192~<br>193 |
| 46        |    | "                  | "                                                                                   | "                  | "  | 3400~2000,<br>1700, 1340,<br>1165       | 無色結晶<br>163~<br>164 |
| 47        |  | "                  | "                                                                                   | "                  | "  | 3300~2200,<br>1720, 1335,<br>1160       | 無色結晶<br>204~<br>205 |

表 20

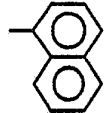
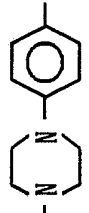
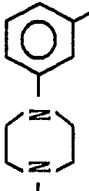
| 化合物番号 | (1) 式中                                                                                |                    |                                                                                      |                                    |    | IR $\nu_{\max}$ $\text{cm}^{-1}$  | 性 状<br>(mp, $^{\circ}\text{C}$ ) |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----|-----------------------------------|----------------------------------|
|       | Ar                                                                                    | X                  |   | Q-Z                                | R  |                                   |                                  |
| 48    |    | -SO <sub>2</sub> - |   | -CH <sub>2</sub> -                 | OH | 3300~2000,<br>1705, 1335,<br>1160 | 無色結晶<br>184~<br>185              |
| 49    |    | "                  | "                                                                                    | "                                  | "  | 3200~2000,<br>1690, 1335,<br>1165 | 無色結晶<br>196~<br>197              |
| 50    |   | "                  |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | "  | 3300~2000,<br>1700, 1340,<br>1160 | 無色結晶<br>188~<br>189              |
| 51    |  | "                  | "                                                                                    | "                                  | "  | 3300~2000,<br>1700, 1340,<br>1160 | 無色結晶<br>191~<br>192              |

表 2 1

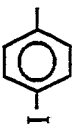
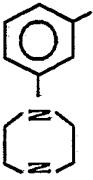
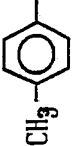
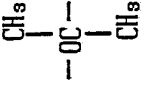
| 化合物番号 | (1) 式 中                                                                              |                 |                                                                                      |                                                                                      |    | IR $\nu_{\max}$ $\text{cm}^{-1}$         | 性 状<br>(mp, $^{\circ}\text{C}$ ) |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------|----------------------------------|
|       | Ar                                                                                   | X               | Y                                                                                    | Q-Z                                                                                  | R  |                                          |                                  |
| 52    |   | $-\text{SO}_2-$ |   | $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$                                                           | OH | 3400~2000,<br>1700, 1340,<br>1160        | 無色結晶<br>200~<br>201              |
| 53    |   | "               | "                                                                                    | "                                                                                    | "  | 3400~2000,<br>1700, 1340,<br>1160        | 無色結晶<br>150~<br>151              |
| 54    |  | "               |  |  | "  | 3450, 3230,<br>1710, 1340,<br>1140, 1160 | 無色結晶<br>181~<br>182              |

表 2 2

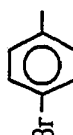
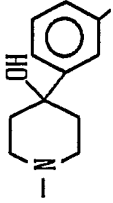
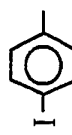
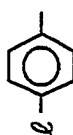
| 化合物番号 | (1) 式 中                                                                               |                    |                                                                                     |                                                                                     |    | IR $\nu_{\max}$ $\text{cm}^{-1}$ | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------|---------------------|
|       | Ar                                                                                    | X                  |  | Q-Z                                                                                 | R  |                                  |                     |
| 55    |    | -SO <sub>2</sub> - |  |  | OH | 3525, 1715,<br>1340, 1160        | 無色結晶<br>168~<br>169 |
| 56    |    | "                  | "                                                                                   | "                                                                                   | "  | 3510, 1715,<br>1340, 1160        | 無色結晶<br>194~<br>195 |
| 57    |  | -CO-               | "                                                                                   | -OCH <sub>2</sub> -                                                                 | "  | 3400, 1735,<br>1590              | 無色結晶<br>164~<br>166 |

表 23

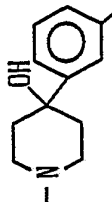
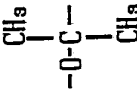
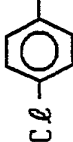
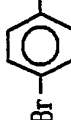
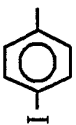
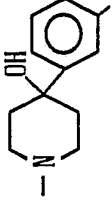
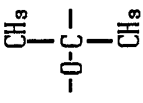
| 化合物番号 | (1) 式中                                                                               |      |                                                                                     |                                                                                     |    | IR $\nu_{\max}$ $\text{cm}^{-1}$<br>KBr | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------|---------------------|
|       | Ar                                                                                   | X    | Y                                                                                   | Q-Z                                                                                 | R  |                                         |                     |
| 58    |   | -CO- |  |  | OH | 3200, 1740,<br>1595                     | 無色結晶<br>162~<br>163 |
| 59    |   | "    | "                                                                                   | "                                                                                   | "  | 3400, 1720,<br>1600                     | 無色結晶<br>158~<br>159 |
| 60    |  | "    | "                                                                                   | "                                                                                   | "  | 3510, 1720,<br>1590                     | 無色結晶<br>170~<br>171 |

表 24

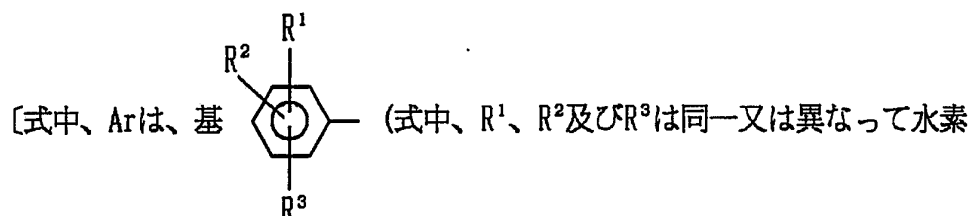
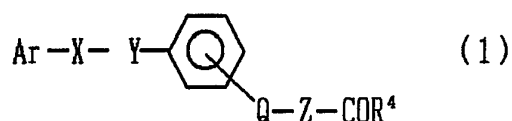
| 化合物番号 | (1) 式 中                                                                             |      |                                                                                     |                                                                                     |    | IR $\nu_{\max}$ $\text{cm}^{-1}$ | 性 状<br>(mp, °C)     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------|---------------------|
|       | Ar                                                                                  | X    |  | Q-Z                                                                                 | R  |                                  |                     |
| 61    |  | -CO- |  |  | OH | 3420, 1720,<br>1590              | 無色結晶<br>154~<br>155 |
| 62    |  | "    | "                                                                                   | "                                                                                   | "  | 3420, 1610                       | 無色結晶<br>113~<br>115 |

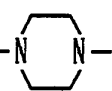
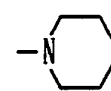
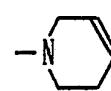
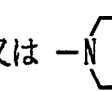
産業上の利用可能性

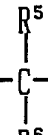
本発明のアリールアミド誘導体(1)は、強い出血時間延長作用を有し、また、トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗作用に基づく血小板凝集抑制作用及び、血管拡張作用を有し、さらに抗高脂血作用が認められるため、脳血栓症、冠状動脈血栓症、肺血栓症等の各種血栓症及び肺塞栓症、末梢血管塞栓症等の塞栓症並びに、動脈硬化症、高血圧症などの循環器系疾患の治療及び予防のために有用である。

## 請求の範囲

## 1. 次の一般式 (1)



原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子が置換してもよいアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アシルアミノ基又はカルボキシアルキルオキシ基を示す)、ナフチル基、ピリジニル基、フリル基、チエニル基、キノリル基又はインドリル基を示し、X は、 $-\text{CO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ を示し、Y は基 、、又は を示し、Q は $-\text{O}-$ 又は単結合を、Z は炭素数

1~3のアルキレン基又は基  (式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> はアルキル基を示す) を示し、R<sup>4</sup>は水酸基又は $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$  (式中、m は1~3の数を示す) を示す]

で表わされるアリールアミド誘導体。

2. 請求項1記載のアリールアミド誘導体又はその塩を有効成分とする循環器官用剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP92/01614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C1<sup>5</sup> C07D211/26, 211/44, 211/70, 211/96, 213/71, 295/22, 401/06, 401/12, 405/06, 405/12, 409/06, 409/12, A61K31/445, 31/47, 31/475, 31/495  
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) Int. C1<sup>5</sup> C07D211/26, 211/44, 211/70, 211/96, 213/71, 295/22, 401/06, 401/12, 405/06, 405/12, 409/06, 409/12, A61K31/445, 31/47, 31/475, 31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                     | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | JP, A, 58-72575 (Beringer Mannheim GmbH.), April 30, 1983 (30. 04. 83) & EP, A, 76996 & US, A, 4616086 | 1, 2                  |
| X         | US, A, 3801581 (Ciba-Geigy Corporation), April 2, 1974 (02. 04. 74) & DE, A, 2025518                   | 1                     |
| A         | JP, A, 61-44817 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), March 4, 1986 (04. 03. 86), (Family: none)          | 1-2                   |
| A         | JP, B2, 1-41128 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), September 4, 1989 (04. 09. 89), (Family: none)      | 1-2                   |

☒ 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 document 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  
February 19, 1993 (19. 02. 93)

Date of mailing of the international search report  
March 9, 1993 (09. 03. 93)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer  
Telephone No.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                       |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))    Int. Cl.<sup>8</sup> 007D211/26, 211/44, 211/70, 211/96, 213/71, 295/22, 401/06, 401/12, 405/06, 405/12, 409/06, 409/12, A61K31/445, 31/47, 31/475, 31/495</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                       |                                           |
| <p>B. 調査を行った分野</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                       |                                           |
| <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))    Int. Cl.<sup>8</sup> 007D211/26, 211/44, 211/70, 211/96, 213/71, 295/22, 401/06, 401/12, 405/06, 405/12, 409/06, 409/12, A61K31/445, 31/47, 31/475, 31/495</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                       |                                           |
| <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                       |                                           |
| <p>国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p style="text-align: center;"><b>CAS ONLINE</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                       |                                           |
| <p>C. 関連すると認められる文献</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                       |                                           |
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号                          |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | JP, A, 58-72575 (ベーリンガー・マンハイム・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング), 30. 4月. 1983 (30. 04. 83)<br>&EP, A, 76996 &US, A, 4616086 | 1, 2                                      |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | US, A, 3801581 (Ciba-Geigy Corporation), 2. 4月. 1974 (02. 04. 74)<br>&DE, A, 2025518                                  | 1                                         |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。                      <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                       |                                           |
| <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p> |                                                                                                                       |                                           |
| <p>国際調査を完了した日</p> <p style="text-align: center;">19. 02. 93</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>国際調査報告の発送日</p> <p style="text-align: center;">09.03.93</p>                                                         |                                           |
| <p>名称及びあて先</p> <p style="text-align: center;">日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p style="text-align: center;">郵便番号100</p> <p style="text-align: center;">東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p style="text-align: center;">横 尾 俊 一    ㊞</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>              | <p style="text-align: center;">409165</p> |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                   |                  |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| A                     | JP, A, 61-44817 (大塚製薬株式会社),<br>4. 3月. 1986 (04. 03. 86) (ファミリーなし) | 1-2              |
| A                     | JP, B2, 1-41128 (大塚製薬株式会社)<br>4. 9月. 1989 (04. 09. 89) (ファミリーなし)  | 1-2              |