

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I
C 0 7 D 221/18		C 0 7 D 221/18
491/10		491/10
// A 6 1 K 31/435	AAK	A 6 1 K 31/435
31/445		31/445
C 0 7 D 211/52		C 0 7 D 211/52

審査請求 有 請求項の数20 O L (全 23 頁) 最終頁に続く

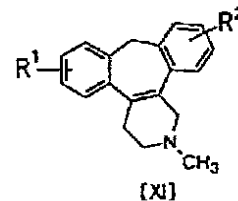
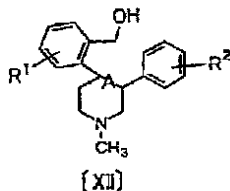
(21) 出願番号	特願平9-131414	(71) 出願人	000209049 沢井製薬株式会社 大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号
(22) 出願日	平成9年(1997)5月21日	(72) 発明者	戸谷 治雅 大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製薬株式会社内
		(72) 発明者	正垣 武志 大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製薬株式会社内
		(72) 発明者	柿田 孝雄 大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 小谷 悦司 (外2名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピペリジン誘導体の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗うつ剤等として有用な式 (X I) で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を、少ない工程数で効率良く製造することのできる新規な製造方法を提供する。

【解決手段】 下記式 (X I I)



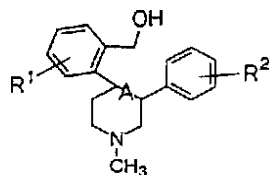
(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なって、水素、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、A は単結合または2重結合を示し、A が単結合のときは、A を含むピペリジン骨格の4位の炭素原子に水酸基が付加する) で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を、脱水剤の存在下に縮合閉環反応に付すことにより、下記式 (X I) で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (X I I)

【化 1】



[XII]

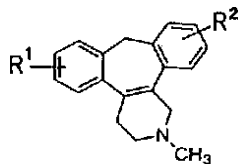
(式中、R¹、R² は同一または異なって、水素、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、

A は単結合または 2 重結合を示し、

A が単結合のときは、A を含むピペリジン骨格の 4 位の炭素原子に水酸基が付加する) で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を、脱水剤の存在下に縮合閉環反応に付すことにより、

式 (X I)

【化 2】

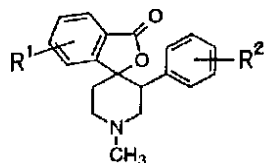


[XI]

(式中、R¹ および R² は前と同じ意味) で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

【請求項 2】 式 (V)

【化 3】

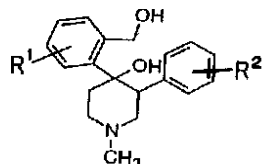


[V]

(式中、R¹ および R² は前と同じ意味) で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を還元反応に付すことにより、

式 (V I)

【化 4】



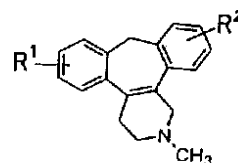
[VI]

(式中、R¹ および R² は前と同じ意味) で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、該化合物 (V I) を、脱水剤の存在下に縮合閉環反応に付すことにより、

2

式 (X I)

【化 5】

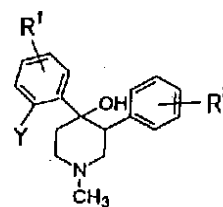


[XI]

(式中、R¹ および R² は前と同じ意味) で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

【請求項 3】 式 (I V)

【化 6】

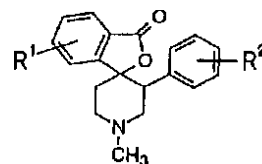


[IV]

(式中、Y は保護されたカルボキシ基を示し、R¹ および R² は前と同じ意味である) で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を、カルボキシ保護基の脱離反応に付した後、ラクトン環形成反応を行うか、若しくはカルボキシ保護基の脱離反応に付すと同時にラクトン環形成反応を行うことにより、

式 (V)

【化 7】

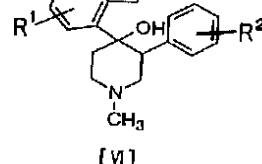


[V]

(式中、R¹ および R² は前と同じ意味) で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得、該化合物 (V) を還元反応に付すことにより、

式 (V I)

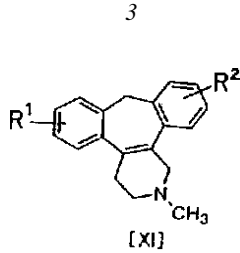
【化 8】



[VI]

(式中、R¹ および R² は前と同じ意味) で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、該化合物 (V I) を、脱水剤の存在下に縮合閉環反応に付すことにより、

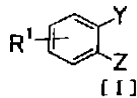
【化 9】



(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

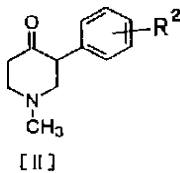
【請求項 4】 式 (I)

【化 10】



(式中、Zは水素またはハロゲンを示し、Yおよび R^1 は前と同じ意味である)で示される化合物を、式 (I I)

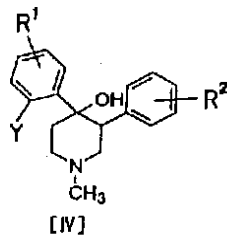
【化 11】



(式中、 R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類と反応させることにより、

式 (I V)

【化 12】



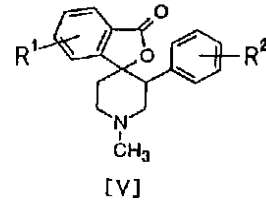
(式中、Y、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、

該化合物 (I V) をカルボキシ保護基の脱離反応に付した後、ラクトン環形成反応を行うか、若しくはカルボキシ保護基の脱離反応に付すと同時にラクトン環形成反応を行うことにより、式 (V)

【化 13】

(3)

4

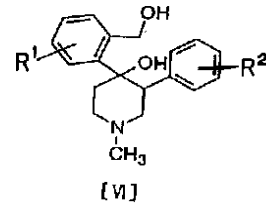


(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得、

10 該化合物 (V) を還元反応に付すことにより、

式 (V I)

【化 14】



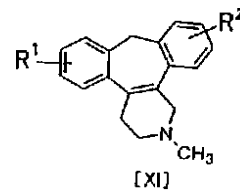
(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、

20 該化合物 (V I) を、脱水剤の存在下に縮合閉環反応に

付すことにより、

式 (X I)

【化 15】

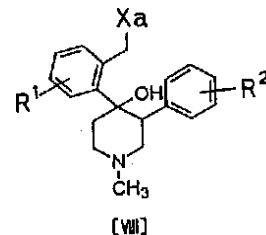


30

(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

【請求項 5】 式 (V I I I)

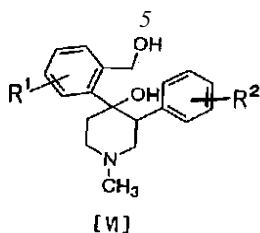
【化 16】



(式中、X aは保護された水酸基を示し、 R^1 および R^2 は前と同じ意味である)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を、ヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより、

式 (V I)

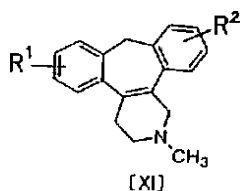
【化 17】



(式中、R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、該化合物 (VI) を、脱水剤の存在下に縮合閉環反応に付すことにより、

式 (XI)

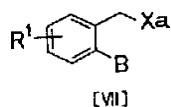
【化 18】



(式中、R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

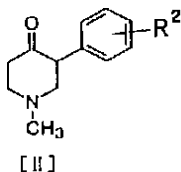
【請求項 6】 式 (VII)

【化 19】



(式中、B はハロゲンを示し、X a および R¹ は前と同じ意味である)で示される化合物を、式 (II)

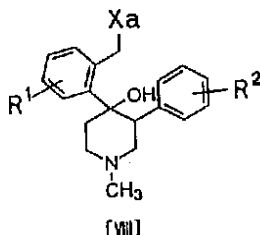
【化 20】



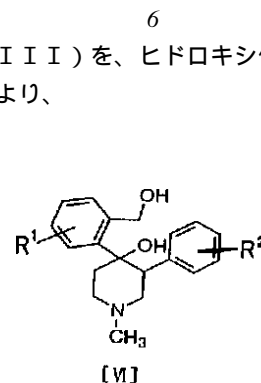
(式中、R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類と反応させることにより、

式 (VIII)

【化 21】



(式中、X a , R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、



該化合物 (VII) を、ヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより、

式 (VI)

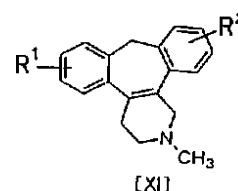
【化 22】

10

(式中、R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得、次いで該化合物 (VI) を、脱水剤の存在下に縮合閉環反応に付すことにより、

式 (XI)

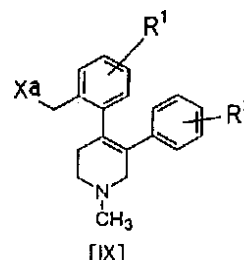
【化 23】



(式中、R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

【請求項 7】 式 (IX)

【化 24】



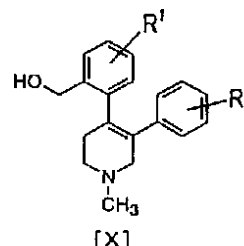
30

(式中、X a , R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を、ヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより、

式 (X)

【化 25】

40



(式中、R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、該化合物 (X) を、脱水剤の存在下に縮合閉環反応に付すことにより、

50

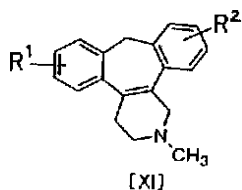
(5)

特開平 10 - 3 2 4 6 7 9

7

式 (X I)

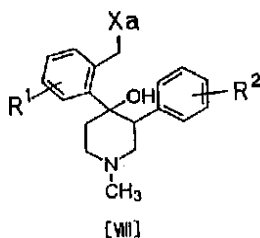
【化 2 6】



(式中、R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

【請求項 8】 式 (V I I I)

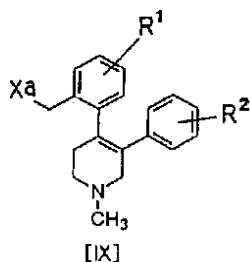
【化 2 7】



(式中、X a , R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を、脱水反応に付すことにより、

式 (I X)

【化 2 8】

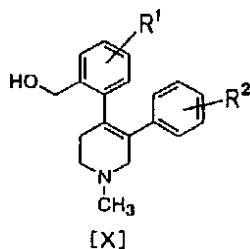


(式中、X a , R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、

該化合物 (I X) を、ヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより、

式 (X)

【化 2 9】

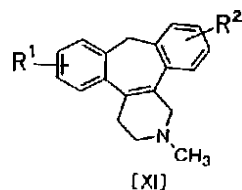


(式中、R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得、次いで、該化合物 (X) を、脱水剤の存在下に縮合閉環反応に付すことにより、

8

式 (X I)

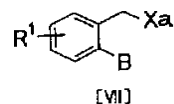
【化 3 0】



(式中、R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

【請求項 9】 式 (V I I)

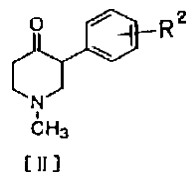
【化 3 1】



(式中、X a , B および R¹ は前と同じ意味)で示される化合物を、式 (I I)

【化 3 2】

20

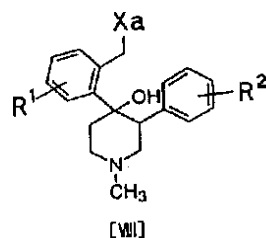


(式中、R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類と反応させることにより、

式 (V I I I)

【化 3 3】

30



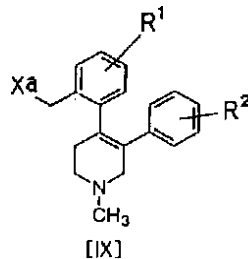
(式中、X a , R¹ および R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、

該化合物 (V I I I) を、脱水反応に付すことにより、

式 (I X)

【化 3 4】

40

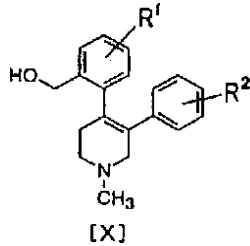


(式中、X a , R¹ および R² は前と同じ意味)で示さ

9

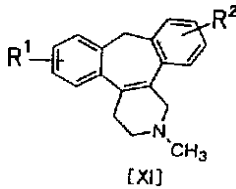
れる化合物または医薬として許容されるその塩類を得、
次いで該化合物 (IX) を、ヒドロキシ保護基の脱離反
応に付すことにより、
式 (X)

【化 3 5】



(式中、R¹ および R² は前と同じ意味) で示される化
合物または医薬として許容されるその塩類を得、
次いで、該化合物 (X) を、脱水剤の存在下に縮合閉環
反応に付すことにより、
式 (XI)

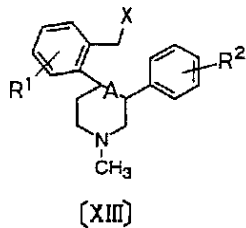
【化 3 6】



(式中、R¹ および R² は前と同じ意味) で示される化
合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方
法。

【請求項 10】 式 (XIII)

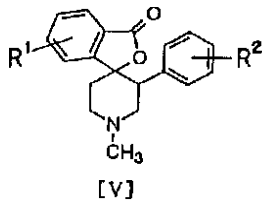
【化 3 7】



(式中、X は水酸基または保護された水酸基を示し、
R¹ , R² および A は前と同じ意味である) で示される
化合物または医薬として許容されるその塩類。

【請求項 11】 式 (V)

【化 3 8】

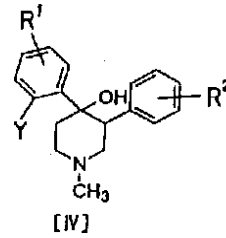


(式中、R¹ および R² は前と同じ意味) で示される化
合物または医薬として許容されるその塩類。

【請求項 12】 式 (IV)

【化 3 9】

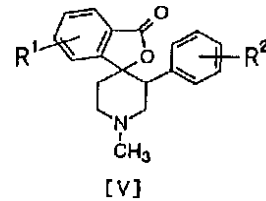
10



(式中、Y , R¹ および R² は前と同じ意味) で示され
る化合物または医薬として許容されるその塩類。

10 【請求項 13】 式 (V)

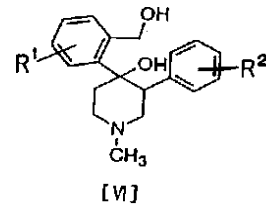
【化 4 0】



(式中、R¹ および R² は前と同じ意味) で示される化
合物または医薬として許容されるその塩類を還元反応に
付すことにより、

20 式 (VI)

【化 4 1】

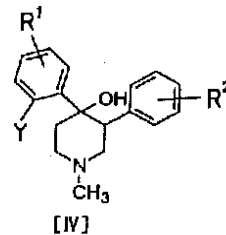


(式中、R¹ および R² は前と同じ意味) で示される化
合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方
法。

30 式 (IV)

【請求項 14】 式 (IV)

【化 4 2】

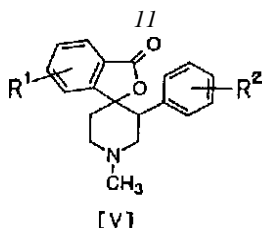


(式中、Y , R¹ および R² は前と同じ意味) で示され
る化合物または医薬として許容されるその塩類を、カル
ボキシ保護基の脱離反応に付した後、ラクトン環形成反
応を行うか、若しくはカルボキシ保護基の脱離反応に付
すと同時にラクトン環形成反応を行うことにより、
式 (V)

40

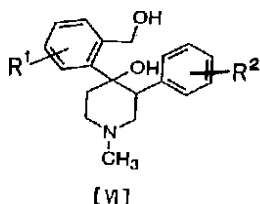
【化 4 3】

50



(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得、該化合物(V)を還元反応に付すことにより、式(VI)

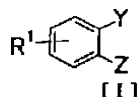
【化44】



(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

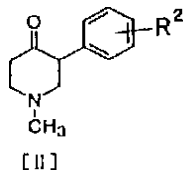
【請求項15】 式(I)

【化45】



(式中、 Y 、 Z および R^1 は前と同じ意味)で示される化合物を、式(II)

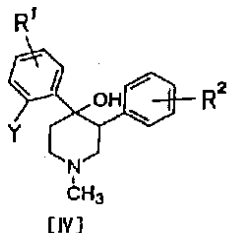
【化46】



(式中、 R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類と反応させることにより、

式(IV)

【化47】



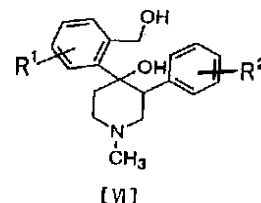
(式中、 Y 、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、

該化合物(IV)をカルボキシ保護基の脱離反応に付した後、ラクトン環形成反応を行うか、若しくはカルボキ

10

(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得、該化合物(V)を還元反応に付すことにより、式(VI)

【化49】

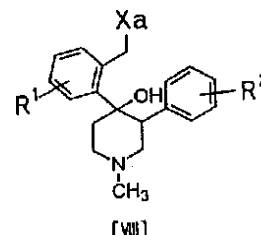


20

(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

【請求項16】 式(VIII)

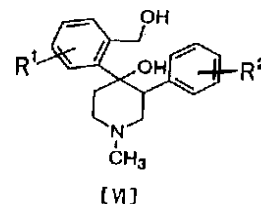
【化50】



30

(式中、 Xa 、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を、ヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより、式(VI)

【化51】



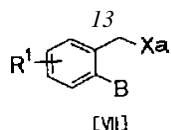
40

(式中、 R^1 および R^2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

【請求項17】 式(VII)

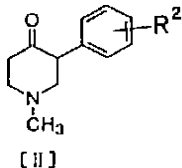
【化52】

50



(式中、Xa, BおよびR¹ は前と同じ意味)で示される化合物を、式(I I)

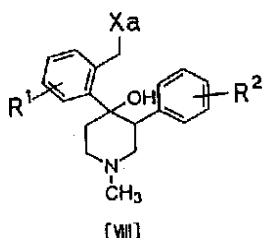
【化53】



(式中、R² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類と反応させることにより、

式(V I I I)

【化54】

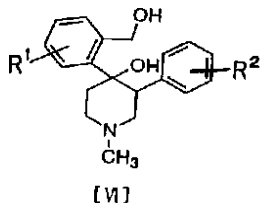


(式中、Xa, R¹ およびR² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、

該化合物(V I I I)を、ヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより、

式(V I)

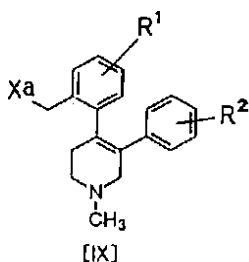
【化55】



(式中、R¹ およびR² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

【請求項18】 式(I X)

【化56】

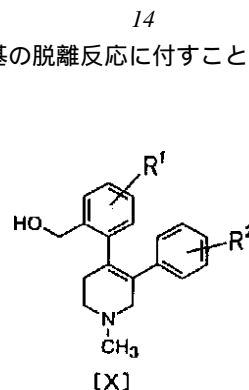


(式中、Xa, R¹ およびR² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を、ヒ

10

ドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより、
式(X)

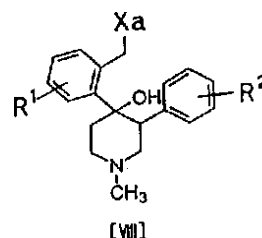
【化57】



(式中、R¹ およびR² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

【請求項19】 式(V I I I)

【化58】

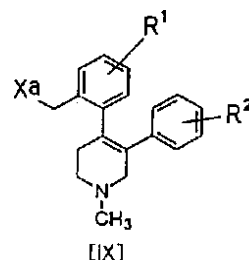


20

(式中、Xa, R¹ およびR² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を、脱水反応に付すことにより、

式(I X)

【化59】



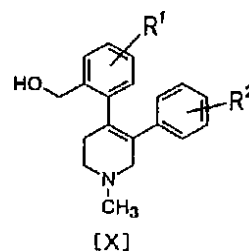
30

(式中、Xa, R¹ およびR² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、

該化合物(I X)を、ヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより、

式(X)

【化60】



40

50

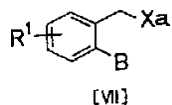
(式中、R¹ およびR² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方

15

法。

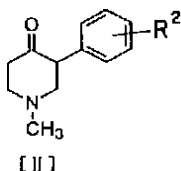
【請求項 20】 式 (VII)

【化 6 1】



(式中、Xa, BおよびR1 は前と同じ意味)で示される化合物を、式 (II)

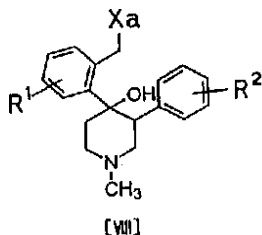
【化 6 2】



(式中、R2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類と反応させることにより、

式 (VIII)

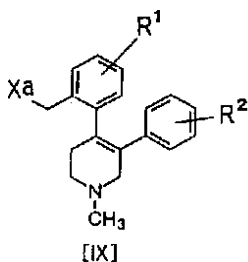
【化 6 3】



(式中、Xa, R1 およびR2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を得た後、

該化合物 (VIII) を、脱水反応に付すことにより、式 (IX)

【化 6 4】



(式中、Xa, R1 およびR2 は前と同じ意味)で示さ

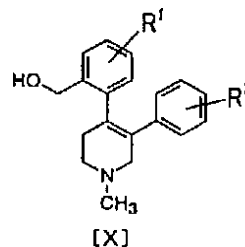
10

16

れる化合物または医薬として許容されるその塩類を得、次いで該化合物 (IX) を、ヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより、

式 (X)

【化 6 5】



(式中、R1 およびR2 は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗うつ剤などとして有用な四環性ピペリジン誘導体を効率よく製造することのできる新規な製造方法に関するものである。

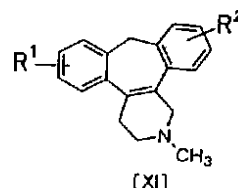
20

【0002】

【従来の技術】下記式 (XI)

【0003】

【化 6 6】



30

【0004】(式中、R1 およびR2 は前と同じ意味)で示されるピペリジン誘導体は優れた抗うつ活性を有しており、うつ病の患者等を治療するのに有用である。

【0005】上記誘導体 (XI) を製造する方法としては、例えば特公昭 59 - 39427号が挙げられ、具体的には、下記 (a) ~ (d) を出発物質として目的の誘導体を製造する方法が開示されている。

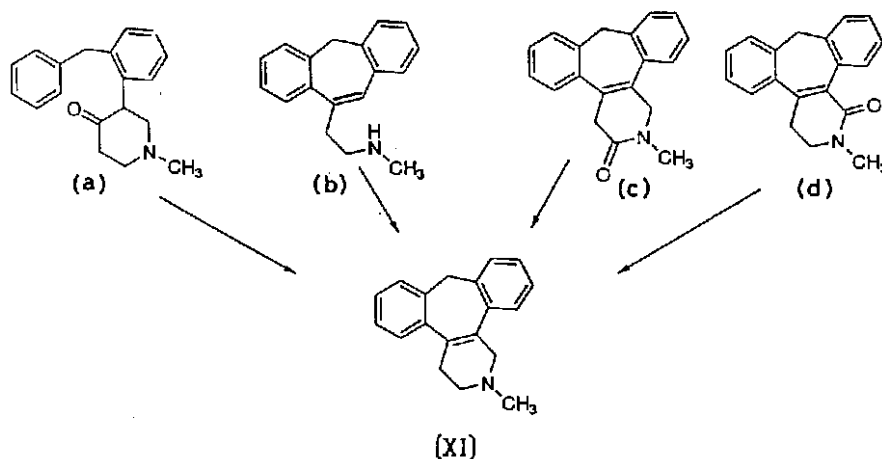
【0006】

【化 6 7】

40

17

18



【0007】しかしながら、出発物質として(a)を用いる方法は、ピフェニルの立体障害等により閉環反応に付することが極めて困難であり、一方、(b)~(d)を用いる方法は、これらの出発物質自体を得るのに、実に多くの工程数を要するという問題があった。

【0008】

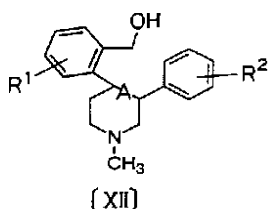
【発明が解決しようとする課題】本発明は上記事情に着目してなされたものであって、その目的は、抗うつ剤等として有用な上式(XI)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を、少ない工程数で効率良く製造することのできる新規な製造方法を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決することのできた本発明の製造方法は、式(XII)

【0010】

【化68】



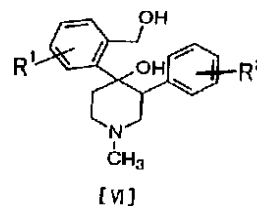
【0011】(式中、A, R¹ およびR² は前と同じ意味)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類(以下、単に化合物と略記する場合がある)を、脱水剤の存在下に縮合閉環反応に付すことにより、目的とする上式(XI)(式中、R¹ およびR² は前と同じ意味)で示される化合物を得るところに要旨を有するものである。

【0012】尚、上記製造方法において、出発物質として用いられる上式(XII)の化合物は新規であり、該化合物も本発明の範囲内に包含される。具体的には、上

記化合物(XII)の式中、Aは単結合または2重結合を意味するが、このうち、Aが単結合で、且つAを含むピペリジン骨格の4位の炭素原子に水酸基が付加したものが下記化合物(VI)

【0013】

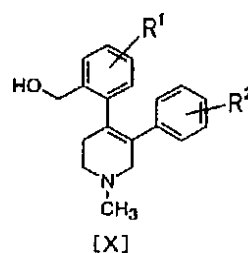
20 【化69】



【0014】(式中、R¹ およびR² は前と同じ意味)であり、一方、Aが2重結合であるものが下記化合物(X)である。

30 【0015】

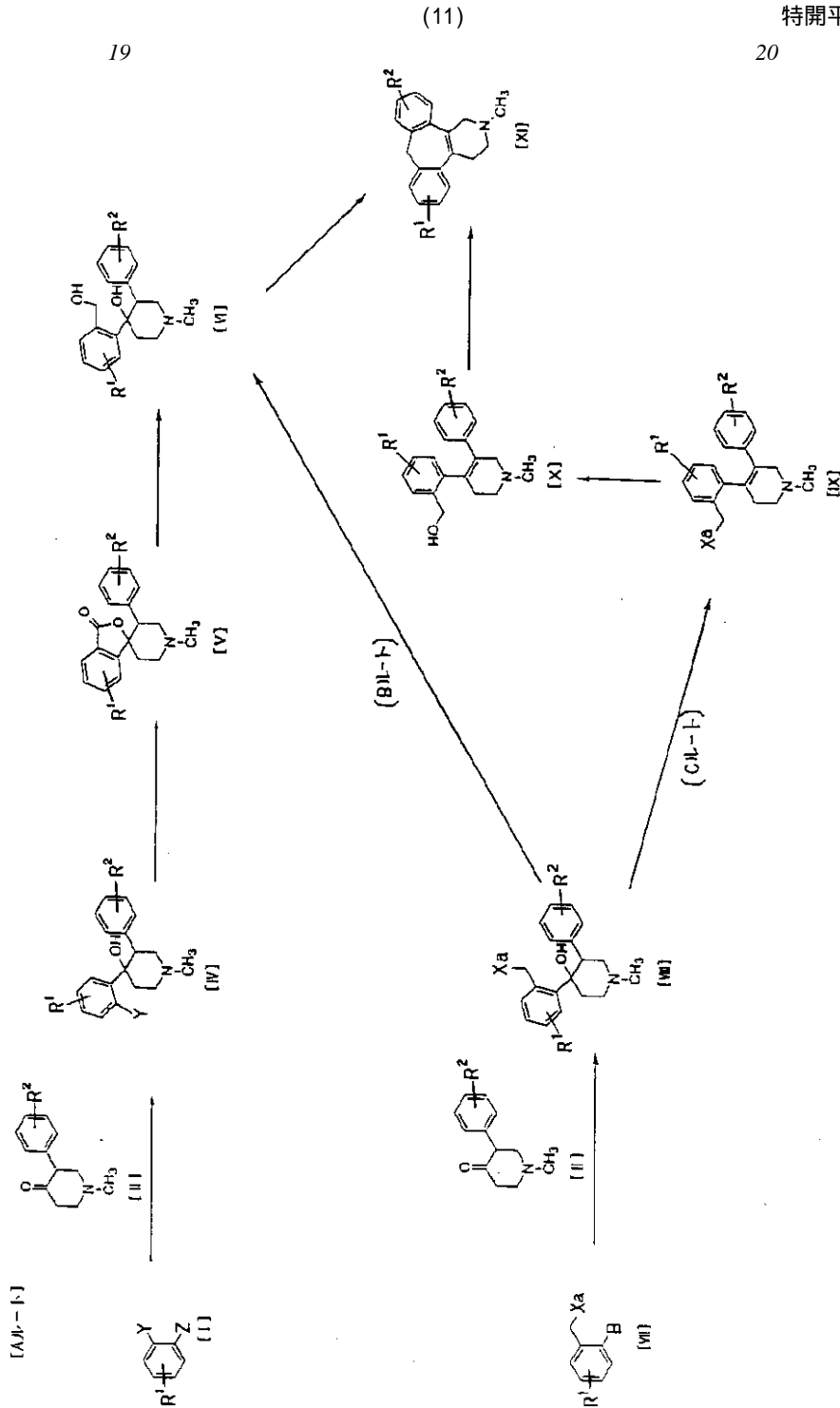
【化70】



【0016】(式中、R¹ およびR² は前と同じ意味)上記製造方法は、本発明の基本骨格をなすものであるが、出発物質として、化合物(VI)を用いるか、或いは化合物(X)を用いるかによって、更に[Aルート], [Bルート]および[Cルート]に分けられる。本発明の全工程を下記に示す。

【0017】

【化71】



【0018】(式中、B、X_a、Y、Z、R¹ および R² は前と同じ意味)

[Aルート]この工程は、原料として化合物(I)を用い、中間体(IV)および(V)を通り、上記出発物質(VI)を経由して所望の化合物(XI)を製造する方法である。

【0019】上記[Aルート]における種々の中間体[即ち、化合物(IV)および化合物(V)]を経て最終目的物(XI)を得る工程、即ち、

(i) 化合物(V) 化合物(VI) 化合物(XI)、

(ii) 化合物(IV) 化合物(V) 化合物(V

I) 化合物(XI)

40 (iii) 化合物(I) 化合物(IV) 化合物(V)

化合物(VI) 化合物(XI)

の3つの工程も本発明の範囲内に包含される。

【0020】また、上記[Aルート]に用いられる中間体(IV)および(V)はいずれも新規な化合物であり、これらの化合物も本発明の範囲内に包含される。

【0021】更に、上記出発物質(VI)を得る為の工程、即ち、

(iv) 化合物(V) 化合物(VI)、

(v) 化合物(IV) 化合物(V) 化合物(V

50 I)、

(vi) 化合物 (I) 化合物 (IV) 化合物 (V) 化合物 (VI)、

の 3 つの工程も本発明の範囲内に包含される。

【0022】[Bルート]この工程は、原料として化合物 (VII) を用い、中間体 (VII) を通り、上記出発物質 (VI) を経由して所望の化合物 (XI) を製造する方法である。

【0023】上記 [Bルート]における中間体 (VII) を経て最終目的物 (XI) を得る工程、即ち、

(vii) 化合物 (VII) 化合物 (VI) 化合物 (XI)

(viii) 化合物 (VII) 化合物 (VII) 化合物 (VI) 化合物 (XI)

の 2 つの工程も本発明の範囲内に包含される。また、上記 [Bルート] に用いられる中間体 (VII) は新規な化合物であり、この化合物も本発明の範囲内に包含される。

【0024】更に、上記出発物質 (VI) を得る為の工程、即ち、

(ix) 化合物 (VII) 化合物 (VI)、

(x) 化合物 (VII) 化合物 (VII) 化合物 (VI)

の 2 つの工程も本発明の範囲内に包含される。

【0025】[Cルート]この工程は、原料として化合物 (VII) を用い、中間体 (VII) および (IX) を通り、上記出発物質 (X) を経由して所望の化合物 (XI) を製造する方法である。

【0026】上記 [Cルート]における中間体 (IX) を経て最終目的物 (XI) を得る工程、即ち、

(xi) 化合物 (IX) 化合物 (X) 化合物 (XI)

(xii) 化合物 (VII) 化合物 (IX) 化合物 (X) 化合物 (XI)

(xiii) 化合物 (VII) 化合物 (VII) 化合物 (IX) 化合物 (X) 化合物 (XI)

の 3 つの工程も本発明の範囲内に包含される。また、上記 [Cルート] に用いられる中間体 (IX) は新規な化合物であり、この化合物も本発明の範囲内に包含される。

【0027】更に、上記出発物質 (X) を得る為の工程、即ち、

(xiv) 化合物 (IX) 化合物 (X)、

(xv) 化合物 (VII) 化合物 (IX) 化合物 (X)

(xvi) 化合物 (VII) 化合物 (VII) 化合物 (IX) 化合物 (X)

の 3 つの工程も本発明の範囲内に包含される。

【0028】尚、上述した本発明の新規な化合物 (VI)、(X)、(IX) および (VII) は、上記化合物 (VII) で代表させることができ、該化合物も

本発明の範囲内に包含される。

【0029】

【発明の実施の形態】本発明らは、抗うつ剤等として有用な化合物 (XI) を、少ない工程数で効率よく得ることのできる方法について鋭意検討した。その際、前記特公昭 5 9 - 3 9 4 2 7 に記載の、出発物質として (a) を用いる方法において問題になるであろうビフェニルの立体障害に着目し、これを避けるべく検討を重ねた結果、最終工程にて縮合閉環反応を行うことにより初期の目的を達成し得ることを見出し、本発明を完成したのである。まず、本発明法の各工程について詳述する前に、本発明に用いられる用語の定義について説明する。

【0030】本発明に用いられる「低級アルキル基」とは、炭素数が 1 ~ 6 の直鎖状または分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、第三級ペンチル、ヘキシル等が挙げられ、なかでもメチル、エチルなどが好適である。

【0031】また、本発明に用いられる「低級アルコキシ基」としては、一般式 RO (R は低級アルキル基) で表される炭素数が 1 ~ 6 の直鎖状または分岐状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第二級ブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、第三級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。本発明に用いられる「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、なかでも好ましいのは臭素である。

【0032】また、本発明に用いられる「保護された水酸基」における保護基としては、例えば、シリル基 (テトラメチルシリル、t - ブチルジメチルシリル等)、低級アルコキシアルキル (例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシイソプロピル、メトキシブチル、メトキシ第三級ブチル、メトキシペンチル、メトキシヘキシル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシイソプロピル、エトキシブチル、エトキシ第三級ブチル、エトキシペンチル、エトキシヘキシル、プロポキシメチル、プロポキシエチル、プロポキシプロピル、プロポキシイソプロピル、プロポキシブチル、プロポキシ第三級ブチル、プロポキシペンチル、プロポキシヘキシル等) が挙げられる。本発明に用いられる「保護されたカルボキシ基」としては、エステル化されたカルボキシ基、オキサゾリル基等が挙げられる。

【0033】上記「エステル化されたカルボキシ基」のエステル部分の好適な例としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエステルが挙げられ、それらは 1 個以上の適当な置換基によって置換されていてもよく、そ

の様な例としては、低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル〔例えば、アセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル等〕；低級アルカンシルホル（低級）アルキルエステル（例えば2-メシルエチルエステル等）；モノ（またはまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル（例えば、2-ヨードエチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステル等）；低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル〔例えば、メトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、第三級ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、等〕；低級アルケニルエステル（例えばビニルエステル、アリルエステル等）；低級アルキニルエステル（例えば、エチニルエステル、プロピニルエステル等）；1個以上の適当な置換基によって置換されているもよいアル（低級）アルキルエステル〔例えば、ベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル等〕；1個以上の適当な置換基によって置換されているもよいアリーールエステル（例えば、フェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル等）等が挙げられる。

【0034】上記オキサゾリル基としては、1個以上の適当な置換基によって置換されているもよく、例えば、4,5-ジヒドロ-2-オキサゾリル、4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキサゾリル、4,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-2-オキサゾリル、4,5-ジヒドロ-4,4-ジエチル-2-オキサゾリル、4,5-ジヒドロ-5,5-ジエチル-2-オキサゾリル、2,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-2-オキサゾリル、2,5-ジヒドロ-5,5-ジエチル-2-オキサゾリル、2,3-ジヒドロ-2-オキサゾリル等が挙げられる。

【0035】また、本発明に用いられる化合物（I）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）および（XIII）の医薬として許容される好適な塩類は常用の無毒性の塩類であり、その様な例としては、例えば有機酸塩（例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等）、無機酸塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等）、アミ

ノ酸との塩（例えばアルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）等が挙げられる。

【0036】本発明における最終目的化合物（XI）の製造工程は、上述した通り〔Aルート〕、〔Bルート〕および〔Cルート〕の3ルートに大別されるが、以下、各ルートについて詳述する。

【0037】〔Aルート〕この工程は、化合物（I）化合物（IV）化合物（V）化合物（VI）化合物（XI）を経由する工程である。

10 【0038】製造工程a：化合物（I）化合物（IV）

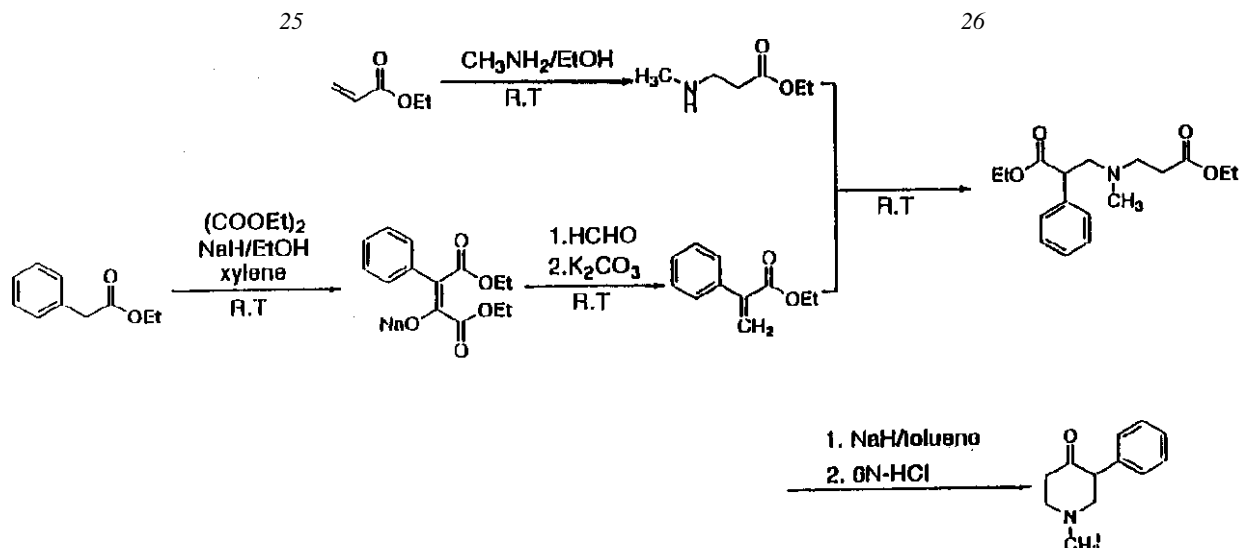
上記化合物（IV）は、化合物（I）を化合物（II）と、適切な温度範囲（好ましくは-78～70）で反応させることにより得られる。尚、使用する金属試薬や溶媒は化合物（I）におけるZの種類によって異なり、Zが水素の場合は、金属試薬としてn-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、メチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド等が、溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ヘキサン、ヘプタン、ヘキサメチルホスホラミド等が挙げられ、一方、Zがハロゲンの場合は、金属試薬として上記Zが水素の場合に例示した金属試薬の他、Zn、Mg等の金属が、また溶媒としてはエーテル、テトラヒドロフラン等が挙げられる。ここで、化合物（I）と化合物（II）の使用比率は、1：1～2：1とすることが好ましい。

20 【0039】反応時間は、反応に用いられる化合物の種類や使用量、反応温度等により異なるが、通常は2～32時間であり、より好ましくは16時間である。上記製造工程aについては、Zが水素の場合は後記する実施例1（1）を、またZがハロゲンの場合は後記する実施例1（2）を参照することができる。

30 【0040】尚、上記化合物（I）および（II）はいずれも既知のものであり、常用の方法によって得ることができる。例えば化合物（I）は、後記する製造例1〔J. Org. Chem, vol.40, No.10, 1427(1975)を参照〕によって得ることができ、一方、化合物（II）は、特公平2-43740に記載されている方法をまとめた下記工程

40 【0041】

【化72】



【0042】等によって得ることができる。

【0043】製造工程 b : 化合物 (IV) 化合物 (V)

上記化合物 (V) は、化合物 (IV) を、カルボキシ保護基の脱離反応に付した後、ラクトン環形成反応を行うか、若しくはカルボキシ保護基の脱離反応に付すと同時にラクトン環形成反応を行うことにより、得ることができる。

【0044】このうち、カルボキシ保護基の脱離反応は、例えば塩酸、硫酸等の無機酸、アルカリ等の存在下に、適切な温度範囲 (好ましくは 50 ~ 100) で反応させることにより得ることができる。反応時間は、反応に用いられる化合物の種類や使用量、反応温度等により異なるが、通常は 0 ~ 16 時間であり、より好ましくは 30 分である。

【0045】また、ラクトン環形成反応は、例えば酸 (塩酸、硫酸など) あるいは縮合剤 (N, N' - カルボニルジイミダゾール、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミドなど) の存在下に、適切な温度範囲 (好ましくは 50 ~ 100) で反応させることにより得ることができる。反応時間は、反応に用いられる化合物の種類や使用量、反応温度等により異なるが、通常は 0 ~ 16 時間であり、より好ましくは 30 分である。上記製造工程 b については、後記する実施例 2 を参照することができる。

【0046】製造工程 c : 化合物 (V) 化合物 (VI)

上記化合物 (VI) は、化合物 (V) を還元反応に付すことにより得ることができる。具体的には化合物 (V) がフリー体の場合は、そのまま還元反応に付し、一方、化合物 (V) が塩類の場合は、フリー体にしてから還元反応に付す。

【0047】上記還元反応は、例えば還元剤として、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBALH)、水素化ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (Red-Al) 等の存在下に、適切な温度範囲 (好ましくは 0 ~ 60) で反応させることにより得ることができる。反応時間は、反応に用いられる化合物の種類や使用量、反応温度等により異なるが、通常は 30 分 ~ 3 時間であり、より好ましくは 1 時間である。

【0048】製造工程 d : 化合物 (VI) 化合物 (XI)

上記化合物 (XI) は、化合物 (VI) を、脱水剤の存在下に縮合閉環反応に付すことにより得ることができる。この反応に用いられる脱水剤としては、通常用いられるポリリン酸、硫酸、塩酸、リン酸、その他リン酸誘導体等が挙げられ、なかでもポリリン酸の使用が推奨される。また、反応温度としては、50 ~ 100 の範囲とすることが好ましい。反応時間は、反応に用いられる化合物の種類や使用量、反応温度等により異なるが、通常は 30 分 ~ 3 時間であり、より好ましくは 1.5 時間である。

【0049】上記製造工程 c については後記する実施例 3 を、また上記製造工程 d については後記する 3 および 6 を参照することができる。尚、これらの実施例では、塩類を形成しないフリーの形で所望の化合物 (XI) を得ているが、例えば該化合物 (XI) のマレイン酸塩を得るには、後記する実施例 10 を参照すれば良い。

【0050】[Bルート] この工程は、化合物 (VI) 化合物 (VII) 化合物 (VI) 化合物 (XI) を経由する工程である。このうち化合物 (VI) を用いて化合物 (XI) を得る工程は、前記 [Aル

ート]のなかの製造工程dと同じである。従って、以下の記載では、該工程を除く各工程について、順次説明していく。

【0051】製造工程e：化合物(VII) 化合物(VIII)

上記製造工程eは、前記製造工程aと実質的に同じ方法であり、化合物(VII)を化合物(II)と、前記工程aに挙げた試薬や溶媒の存在下に、適切な温度範囲(好ましくは0～室温)で反応させることにより、化合物(VIII)を得ることができる。化合物(VII)と化合物(II)の使用比率は、1：1～2：1とすることが好ましい。

【0052】反応時間は、反応に用いられる化合物の種類や使用量、反応温度等により異なるが、通常は1～10時間であり、より好ましくは2時間である。上記製造工程eについては、後記する実施例4を参照することができる。尚、上記化合物(VII)は既知のものであり、常用の方法によって得ることができる。具体的には、後記する製造例2によって得ることができる。

【0053】製造工程f：化合物(VIII) 化合物(VI)

上記化合物(VI)は、化合物(VIII)を、ヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより得ることができる。ヒドロキシ保護基の脱離反応は、例えば塩酸、硫酸、リン酸、リン酸誘導体等の存在下あるいはフッ化テトラブチルアンモニウムなどを用いた中性条件(ヒドロキシ保護基がシリルの場合)にて、適切な温度範囲(好ましくは0～100)で反応させることにより得ることができる。反応時間は、反応に用いられる化合物の種類や使用量、反応温度等により異なるが、通常は1～16時間であり、より好ましくは5時間である。

【0054】[Cルート]この工程は、化合物(VII) 化合物(VIII) 化合物(IX) 化合物(X) 化合物(XI)を経由する工程である。上記[Cルート]は、原料として化合物(VII)を用いて化合物(VIII)を得る工程までは、前記[Bルート]のなかの製造工程eと同じである。従って、以下の記載では、該工程を除く各工程について、順次説明していく。

【0055】製造工程g：化合物(VIII) 化合物(IX) 40

上記製造工程gは、化合物(VIII)を、脱水反応に付すことにより化合物(IX)を得る方法である。この方法は、通常の脱水反応に用いる条件を採用することができる。脱水剤として、五酸化リン、五塩化リン、五硫化リン、酸塩化リン、塩化チオニル、スルファミン酸アンモニウム、芳香族スルホン酸、スルホクロリド、トリクロルメチル、無水酢酸等が挙げられる。反応時間は、反応に用いられる化合物の種類や使用量、反応温度等により異なるが、通常は1～16時間であり、より好まし

10

20

30

40

50

くは1時間である。上記製造工程gについては、後記する実施例7を参照することができる。

【0056】製造工程h：化合物(IX) 化合物(X)

上記製造工程hは、化合物(IX)を、ヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより化合物(X)を得る方法であり、前記製造工程fと実質的に同様の手順を採用することができる。具体的には、後記する実施例8を参照することができる。

【0057】製造工程i：化合物(X) 化合物(XI)

上記製造工程iは、前記製造工程dと実質的に同様の工程である。具体的には、後記する実施例9を参照することができる。以下本発明を実施例によってさらに詳細に説明するが、下記実施例は本発明を限定する性質のものではなく、前・後記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更して実施することはいずれも本発明の技術的範囲に含まれるものである。

【0058】

【実施例】

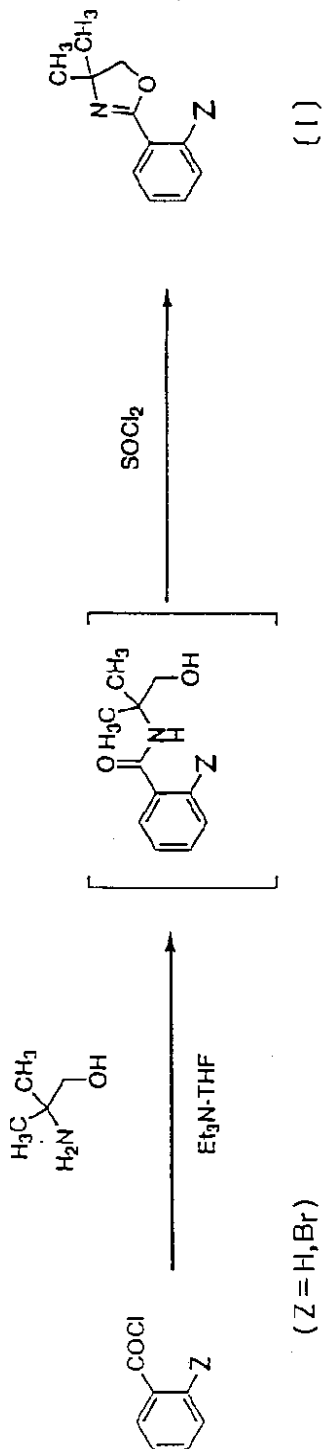
製造例1：4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-フェニルオキサゾール(II)の合成

【0059】

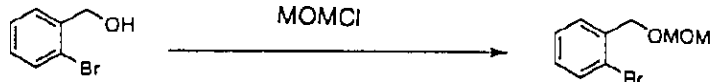
【化73】

29

30



【0060】2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (8.9g, 0.1mol) およびトリエチルアミン (10.1g, 0.1mol) を、乾燥THF (130*



(VII)

MOM: -CH₂OCH₃

【0064】2-ブロモベンジルアルコール (5.61g, 30mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルア

*mL) 中に溶解した後、氷冷下にて、塩化ベンゾイル [14.0g, 0.1mol (Z = H)] の乾燥THF 溶液 (90mL) を滴下した。この混液を室温に戻して 30分間反応させた後、析出した固体を吸引濾過して除去し、得られた濾液について、溶媒を留去した。この様にして得られた残渣に水 (500mL) を注いだ後、酢酸エチルで抽出した (500mL x 1回)。得られた有機層を、2N-HCl水溶液 (150mL x 1回)、1N-NaOH水溶液 (150mL x 1回) 及び水 (500mL x 1回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去することにより白色固体の化合物 (14.6g) を得た。この化合物 (14.6g) に塩化チオニル (60mL) を加え、室温で1時間反応させた後、減圧下にて該塩化チオニルを留去した。得られた固体をエーテル (200mL) 中で攪拌した後、吸引濾取し、これを水 (300mL) 中に溶解してから1N-NaOH水溶液を加えてアルカリ性 (pH = 11) にし、エーテルで抽出した (400mL x 1回)。得られた有機層を水洗 (400mL x 2回) した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、更に溶媒を留去することにより無色のオイルである目的物 (I) を得た [11.1g, 収率63.4% (Z = H)]。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz), (ppm): 1.39 (s, 6H, CH₃ x 2), 4.11 (s, 2H, CH₂), 7.38-7.50 (m, 3H, arom-H), 7.92-7.98 (m, 2H, arom-H)

【0061】尚、上記の方法は、工程图中、化合物1におけるZが水素である原料を用いて目的化合物 (I) を製造する方法であるが、Zが臭素の場合も同様に処理することにより、4,5-ジヒドロ-2-(2-プロモフェニル)-4,4-ジメチルオキサゾール (III) を得た [収率80.8%、(Z = Br)]。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz), (ppm): 1.43 (s, 6H, CH₃ x 2), 4.16 (s, 2H, CH₂), 7.24-7.38 (m, 2H, arom-H), 7.60-7.70 (m, 2H, arom-H)。

【0062】製造例2: 1-プロモ-2-[(メトキシメトキシ)メチル]ベンゼン (VII) の合成

【0063】

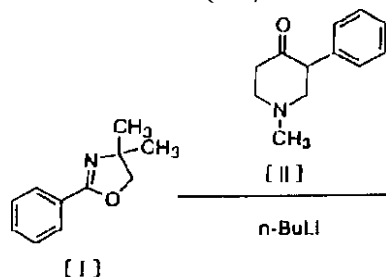
【化74】

ミン (5.20mL, 30mmol)、および4-ジメチルアミノピリジン (370mg, 3.0mmol)

31

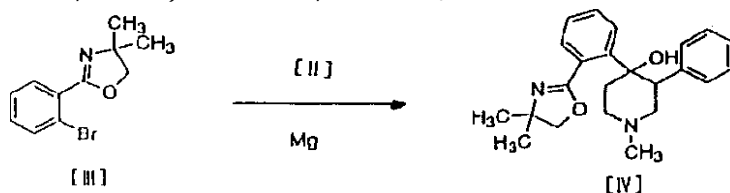
を、乾燥DMF(20mL)中に溶解した後、氷冷下にて、クロロメチルメチルエーテル(2.70mL, 36mmol)を滴下し、室温で24時間反応させた。この反応混合物を氷水中に注いだ後、酢酸エチルで抽出した(50mL×2回)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲル充填のカラムクロマトグラフィー[溶出液:ヘキサンと酢酸エチル(9:1)の混液]にかけて精製することにより無色の油状物である目的物(VI)を得た(6.38g, 収率92.1%)。

【0065】IR(, neat, cm⁻¹): 3100 - 2700, 1441, 1151, 1056, 751
¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz), (ppm): 3.44(s, 3H), 4.68(s, 2H), 4.77(s, 2H), 7.12-7.20(m, 1



【0069】アルゴン気流中、氷冷下(0~5℃)にて、4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-フェニルオキサゾール(I)(279mg, 1.59mmol)の乾燥トルエン(5mL)溶液中に、1.6Mのn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.09mL, 1.75mmol)を滴下した後、同条件下(0~5℃)で3時間攪拌した。次いで1-メチル-3-フェニル-4-ピペリジノン(II)(200mg, 1.06mmol)の乾燥トルエン(2mL)溶液を加えて、室温で16時間反応させた後、更に飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を注ぎ、トルエンで抽出した(40mL×1回)。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル充填のカラムクロマトグラフィー[溶出液:クロロホルムとメタノール(95:5)の混液]にかけて精製することにより目的物(IV)を得た(315mg, 収率81.5%)。この化合物(IV)をヘキサン-ベンゼンで再結晶させると無色のプリズム結晶が得られた(mp:171~172℃)。

【0070】IR(, KBr, cm⁻¹): 3465,



【0073】アルゴン気流中、室温下にて、マグネシウ

32

*H), 7.32(dt, 1H), 7.47-7.57(m, 1H), 7.55(dd, 1H)

MS(GC)m/z: 230(M⁺), 169(BP)

【0066】下記実施例1~3は、[Aルート]を経由して最終目的物(XI)を製造した例である。このうち実施例1(1)は、化合物(I)と化合物(II)を反応させて化合物(IV)を得る方法であり、一方、後記する実施例1(2)は、化合物(III)と化合物(II)を反応させて化合物(IV)を得る方法である。

10 【0067】実施例1(1): 4-[2-(4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキサゾリル)フェニル]-1-メチル-3-フェニル-4-ピペリジノール(IV)の合成(1)(リチエーション法)

【0068】

【化75】

2965, 2934, 2800, 1705, 1686, 1467

¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz), (ppm): 1.41(s, 3H), 1.52(s, 3H), 1.78, 1.83(bt, 1H, J=2.2Hz), 2.36, 2.40(dd, 1H, J=4.6Hz, 13Hz), 2.49(s, 3H), 2.59, 2.63(dd, 1H, J=2.5Hz, 13Hz), 2.85, 2.89(d, 1H, J=12Hz), 2.96-3.12(m, 3H), 3.36-3.49(m, 3H), 6.92-7.06(m, 5H), 7.22(bt, 1H, J=7Hz), 7.33(bd, 1H, J=7Hz), 7.43(bt, 2H, J=7Hz)

MS(DI)m/z: 364(M⁺), 70(BP)

30 【0071】実施例1(2): 4-[2-(4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキサゾリル)フェニル]-1-メチル-3-フェニル-4-ピペリジノール(IV)の合成(2)(グリニヤー法)

【0072】

【化76】

50 Δ(192mg, 7.90mmol)に4,5-ジヒド

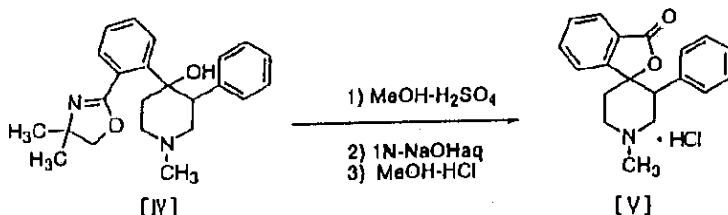
ロ - 2 - (2 - プロモフェニル) - 4 , 4 - ジメチルオキサゾール (I I I) (2 . 0 1 g , 7 . 9 0 m m o L) の乾燥 T H F (2 0 m L) 溶液を加えた後、30分間還流させた。この反応混合物を氷浴中に移した後、1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - ピペリジノン (I I) (1 . 0 0 g , 5 . 2 8 m m o L) の乾燥 T H F (1 0 m L) 溶液を加えて2時間還流させた。得られた反応混合物を冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 0 0 m L) を加え、2 N - N a O H 水溶液でアルカリ性 (p H = 1 0) にした後、酢酸エチルで抽出した (1 0 0 m L × 2 回) 。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル充填 *

* のカラムクロマトグラフィー [溶出液 : クロロホルムとメタノール (9 5 : 5) の混液] にかけて精製することにより目的物 (I V) を得た (9 5 . 1 m g , 収率 5 . 0 %) 。この化合物 (I V) をヘキサン - ベンゼンで再結晶させると無色のプリズム結晶が得られた (m p : 1 7 1 ~ 1 7 2) 。

【 0 0 7 4 】 実施例 2 : 1 ' - メチル - 3 ' - フェニルスピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H) , 4 ' - ピペリジン] - 3 - オンの塩酸塩 (V) の合成

10 【 0 0 7 5 】

【 化 7 7 】



【 0 0 7 6 】 4 - [2 - (4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキサゾリル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - ピペリジノール (I V) (2 . 3 2 g , 6 . 3 7 m m o L) をメタノール (9 0 m L) 中に溶解した後、氷冷下にて、濃硫酸 3 . 5 m L を加え、85 で 3 0 分間反応させた。この反応混合物に氷水 (5 0 0 m L) を注ぎ、1 N - N a O H 水溶液でアルカリ性 (p H = 1 1) に調整した後、酢酸エチルで抽出した (5 0 0 m L × 1 回) 。得られた有機層を水洗した (5 0 0 m L × 1 回) 後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、該乾燥剤を濾去した。得られた濾液に 1 0 % メタノールの塩酸溶液 (1 0 m L) を加えて溶媒を留去した後、残渣をアセトン - エーテルで結晶化させ、該結晶を吸引濾取して乾燥することにより目的物 (V) を得た (1 . 5 7 g , 収率 7 4 . 7 %) 。この化合物 (V) をアセトン - メタノール - エーテルで再結晶させると無色の綿状結晶が得られた (m p : 2 6 0 ~ 2 6 2) 。

【 0 0 7 7 】 IR (, K B r , c m ⁻¹) : 3 7 0 0 - 2 1 0 0 , 1 7 6 0 , 1 4 6 6

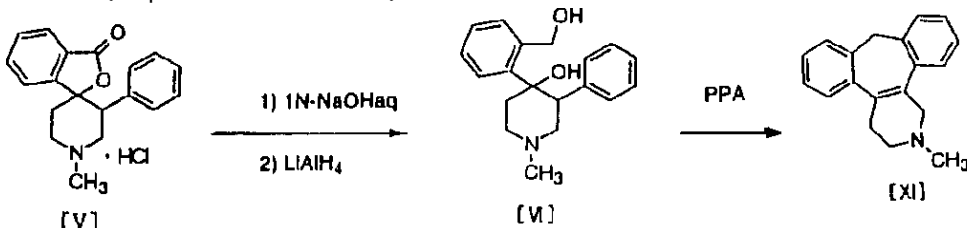
¹H - NMR (D ₂ O , 3 0 0 M H z) , (p p m) : 2 . 3 1 (d , 1 H , J = 1 5 . 6 H z) , 2 . 7 2 - 2 . 9 0 (m , 1 H) , 3 . 1 0 (s , 3 H) , 3 . 5 8 - 4 . 0 5 (m , 5 H) , 6 . 9 8 - 7 . 0 6 (m , 2 H) , 7 . 0 8 - 7 . 1 9 (m , 3 H) , 7 . 4 3 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 5 4 (d , 1 H , J = 7 . 7 H z) , 7 . 7 9 - 7 . 8 4 (m , 2 H)

MS (D I) m / z : 2 9 3 (M ⁺) , 4 3 (B P) (フリー体)

30 【 0 0 7 8 】 実施例 3 : 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 H - ジベンゾ [3 , 4 : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - c] ピリジン (X I) の合成

【 0 0 7 9 】

【 化 7 8 】



【 0 0 8 0 】 1 ' - メチル - 3 ' - フェニルスピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H) , 4 ' - ピペリジン] - 3 - オンの塩酸塩 (V) (1 . 5 7 g , 4 . 7 6 m m o L) を水 (2 0 0 m L) 中に溶解した後、1 N - N a O H 水溶液でアルカリ性 (p H = 1 1) に調整し、酢酸エチルで抽出した (2 0 0 m L × 1 回) 。得られた有機層を水洗した (2 0 0 m L × 1 回) 後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去することにより上記化合物 (V) のフリー体 (1 . 4 0 g) を得た。このフリー体

(1 . 4 0 g , 4 . 7 6 m m o L) を乾燥 T H F (2 5 m L) 中に溶解した後、氷冷下にて、水素化リチウムアルミニウム (1 8 1 m g , 4 . 7 6 m m o L) を加え、室温に戻してから1時間反応させた。この反応混液中に氷水 (2 0 0 m L) を注意深く加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した後、酢酸エチルで抽出した (2 0 0 m L × 1 回) 。得られた有機層を水洗した (2 0 0 m L × 2 回) 後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去することにより、4 - [2 - (ヒドロキシメ

35

チル)フェニル]-1-メチル-3-フェニル-4-ピペリジノール(VI)を混合物として得た(1.31g)。得られた化合物(VI)(1.31g,混合物)をポリリン酸(PPA)(13g)中にて、100で1.5時間反応させた後、氷水(50mL)を注ぎ、1N-NaOH水溶液でアルカリ性(pH=11)に調整してから酢酸エチルで抽出した(200mL×1回)。得られた有機層を水洗(200mL×3回)した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル充填のカラムクロマトグラフィー[溶出液:クロロホルムとメタノール(9:1)の混液]にかけて精製することにより目的物(XI)を得た(700mg,収率56.3%)。この化合物(XI)をアセトニトリルで再結晶させると無色の針状結晶が得られた(mp:138.0~138.5)。

【0081】IR(, KBr, cm^{-1}): 3024, 2937, 1489, 1460, 768, 757, 616

36

* $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz), (ppm): 2.54(s, 3H), 2.55-2.70(m, 1H), 2.75-2.93(m, 2H), 3.12-3.25(m, 1H), 3.30(bd, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 3.63(d, 1H, $J=12.6\text{Hz}$), 3.67(d, 1H, $J=12.6\text{Hz}$), 3.84(dt, 1H, $J=15.9\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.12-7.28(m, 6H), 7.32-7.41(m, 2H)

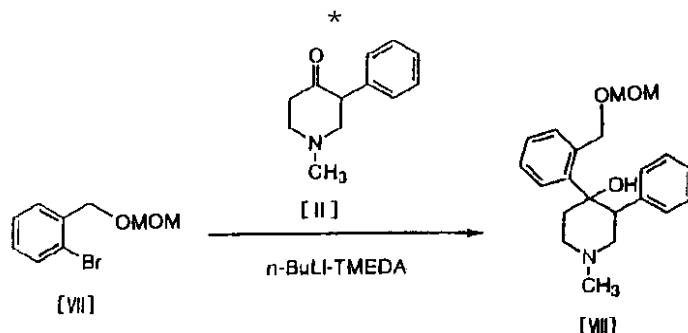
10 MS(DI)m/z: 261(M^+), 83(BP)

下記実施例4~6は、[Bルート]を經由して最終目的物(XI)を製造した例である。

【0082】実施例4: 4-[2-[(メトキシメトキシ)メチル]フェニル]-1-メチル-3-フェニル-4-ピペリジノール(VIII)の合成

【0083】

【化79】



MOM; - CH_2OCH_3

【0084】アルゴン気流中、製造例2に従って合成した1-ブロモ-2-[(メトキシメトキシ)メチル]ベンゼン(VII)(2.31g, 10mmol)と、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)(1.5mL, 10mmol)を乾燥エーテル(15mL)中に溶解した後、-78に冷却した。同一条件下で、1.6Mのn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(6.25mL, 10mmol)を滴下した後、0で30分間攪拌した。次に、0にて、該溶液中に1-メチル-3-フェニル-4-ピペリジノン(II)(950mg, 5mmol)の乾燥エーテル(5mL)溶液を滴下した後、同一条件下で2時間反応させた。この反応混液中に氷水(20mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した(20mL×2回)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去してから、残渣をシリカゲル充填のカラムクロマトグラフィー[溶出液:クロロホルムとメタノール(95:5)の混液]にかけて精製することにより、淡褐色の油状物である目的物(VIII)を得た(1.55g, 収率90.6%)。

30 【0085】IR(, neat, cm^{-1}): 3700-2500, 1602, 1451, 1149, 1028, 757

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz), (ppm): 1.95(dt, 1H), 2.38-2.56(m, 4H), 2.69(dt, 1H), 2.78-2.91(m, 2H), 2.99(t, 1H), 3.20(s, 3H), 3.53(dd, 1H, $J=4\text{Hz}$, 8Hz), 3.93(s, 2H), 4.30(d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 4.52(bs, 1H), 4.70(d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 6.92-7.00(m, 3H), 7.02-7.14(m, 4H), 7.34(bt, 1H), 7.59(d, 1H, $J=7\text{Hz}$)

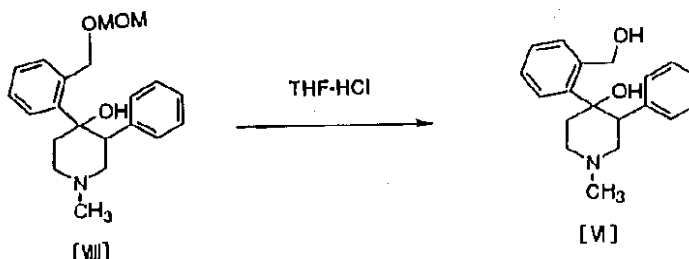
40 【0086】実施例5: 4-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-3-フェニル-4-ピペリジノール(VI)の合成

【0087】

【化80】

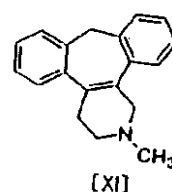
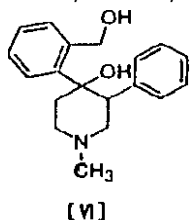
37

38

MOM; -CH₂OCH₃

【0088】4-[2-[(メトキシメトキシ)メチル]フェニル]-1-メチル-3-フェニル-4-ピペリジノール(VIII)(560mg, 1.60mmol)のTHF(10mL)溶液中に3N-塩酸水溶液(10mL)を加えて40℃で5時間反応させた。有機溶媒を減圧留去した後、1N-NaOH水溶液を加えて液性を塩基性に調整してから、酢酸エチルで抽出した(40mL×2回)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去してから、残渣をシリカゲル充填のカラムクロマトグラフィー[溶出液:クロロホルムとメタノール(8:2)の混液]にかけて精製することにより目的物(VI)を得た(394mg, 収率80.7%)。この化合物(VI)をクロロホルム-ヘキサンで再結晶させると無色の結晶性固体が得られた(mp:192~195℃)。

【0089】IR(KBr, cm⁻¹): 3700-2100, 1450, 1008, 990, 768, 69*



【0092】4-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-3-フェニル-4-ピペリジノール(VI)(350mg, 1.20mmol)をポリリン酸(PPA)(4g)中に加えて100℃で0.5時間反応させた後、氷水(50mL)を注ぎ、1N-NaOH水溶液を加えて液性をアルカリ性(pH=11)に調整してから、酢酸エチルで抽出した(50mL×2回)。得られた有機層を水洗(50mL×3回)した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去してから、残渣をシリカゲル充填のカラムクロマトグラフィー[溶出液:クロロホルムとメタノール(9:1)の混液]にかけて精製することにより目的物(XI)を得た(250mg, 収率81.3%)。この化合物(XI)をアセトニトリルで再結晶させると無色の針状結晶が得られた(mp:138.0~138.5℃)。

【0093】本実施例で得られた化合物(XI)の物性

*8

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz), (ppm): 1.97(dt, 1H), 2.33(bs, 1H), 2.44(s, 3H), 2.55(dt, 1H), 2.70-2.95(m, 3H), 3.06(t, 1H), 3.52(bdd, 1H), 4.26(d, 1H, J=11Hz), 4.60(d, 1H, J=11Hz), 5.18(bs, 1H), 6.85-6.98(m, 3H), 7.00-7.20(m, 4H), 7.35(dt, 1H, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.56(d, 1H, J=7Hz)

MS(DI) m/z: 297(M⁺), 104(BP)

【0090】実施例6:2,3,4,9-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ[3,4:6,7]シクロヘプタ[1,2-c]ピリジン(XI)の合成

【0091】

【化81】

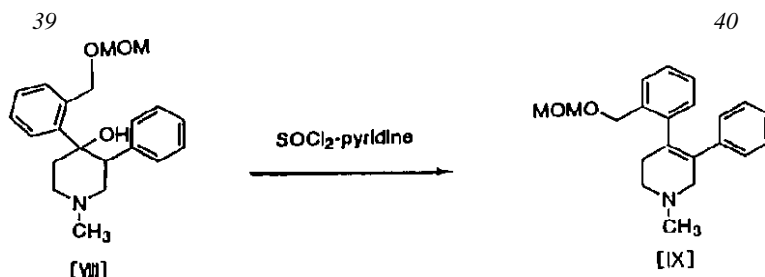
値(IR, ¹H-NMRおよびMS)は全て、前記実施例3で得られた化合物の物性値と一致することから、いずれの実施例においても、同じ化合物(XI)が得られたことが分かる。

【0094】下記実施例7~10は、[Cルート]を経由して最終目的物(XI)を製造した例である。このうち、化合物(VII)を用いて化合物(VIII)を製造する方法は、前記実施例4と同じであるので該方法は省略する。

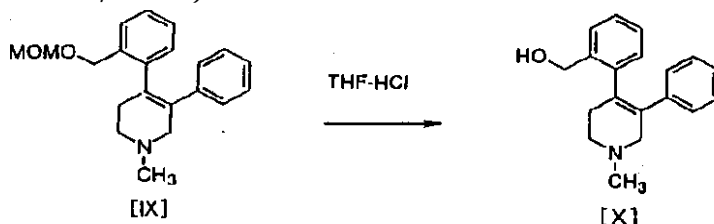
【0095】実施例7:1,2,3,6-テトラヒドロ-4-[2-[(メトキシメトキシ)メチル]フェニル]-1-メチル-5-フェニルピリジン(IX)の合成

【0096】

【化82】

MOM: -CH₂OCH₃

【0097】0にて、4-[2-[(メトキシメトキシ)メチル]フェニル]-1-メチル-3-フェニル-4-ピペリジノール(VIII)(560mg, 1.60mmol)の乾燥ピリジン(3mL)溶液中に塩化チオニル(0.17mL, 2.40mmol)を滴下した後、同一条件下にて1時間反応させた。この反応混合物中に氷水(20mL)を加え、1N-NaOH水溶液で塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した(20mL×3回)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去してから、残渣をシリカゲル充填のカラムクロマトグラフィー[溶出液: クロロホルムとメタノール(92:8)の混液]にかけて精製することにより淡褐色の油状物である目的物(IX)を得た(346mg, 収率65.2%)。

【0098】IR(, neat, cm⁻¹): 293 *MOM: -CH₂OCH₃

【0101】1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-[2-[(メトキシメトキシ)メチル]フェニル]-1-メチル-5-フェニルピリジン(IX)(340mg, 1.10mmol)のTHF(5mL)溶液中に3N-塩酸水溶液(5mL)を加えた後、50で2時間反応させ、減圧下にて有機溶媒を留去した。これに1N-NaOH水溶液を加えて液性を塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した(40mL×2回)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去してから、残渣をシリカゲル充填のカラムクロマトグラフィー[溶出液: クロロホルムとメタノール(85:15)の混液]にかけて精製した。得られた粘状物をエーテル-ヘキサンで結晶化することにより淡黄色の粉末状固体である目的物(X)を得た(280mg, 収率94.0%, mp: 92~94)。

【0102】IR(, KBr, cm⁻¹): 3700 -

10 * 8, 1444, 1040, 760, 700

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz), (ppm): 2.51(s, 3H), 2.40-2.90(m, 4H), 3.36(s, 3H), 3.30-3.40(m, 2H), 4.20(d, 1H, J=12Hz), 4.50(d, 1H, J=12Hz), 4.56-4.66(m, 2H), 6.90-7.20(m, 8H), 7.23-7.35(m, 1H)

MS(DI) m/z: 323(M⁺), 44(BP)

【0099】実施例8: 1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-5-フェニルピリジン(X)の合成

【0100】

【化83】

20

2500, 1600, 1443, 1044, 1014, 759, 698

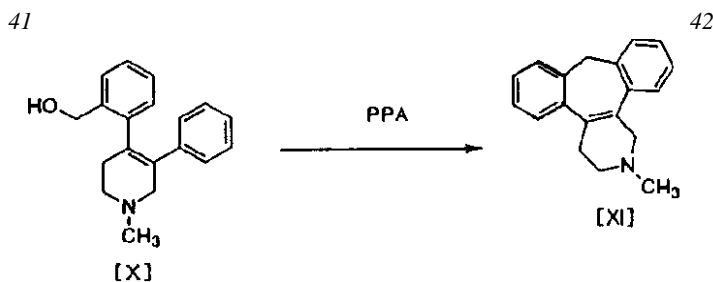
¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz), (ppm): 2.48(s, 3H), 2.50-2.70(m, 3H), 2.70-2.82(m, 2H), 3.20(d, 1H, J=16Hz), 3.52(d, 1H, J=16Hz), 4.23(d, 1H, J=12.6Hz), 4.48(d, 1H, J=12.6Hz), 7.00-7.30(m, 9H)

MS(DI) m/z: 279(M⁺), 42(BP)

【0103】実施例9: 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ[3, 4: 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-c]ピリジン(XI)の合成

【0104】

【化84】



【0105】1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-5-フェニルピリジン(X) (140mg, 0.50mmol)をポリリン酸(PPA)(2g)中に加え、100で0.5時間反応させた後、氷水(50mL)を注ぎ、1N-NaOH水溶液を加えてアルカリ性(pH=11)に調整してから、酢酸エチルで抽出した(50mL×2回)。得られた有機層を水洗(30mL×3回)した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去してから、残渣をシリカゲル充填のカラムクロマトグラフィ[溶出液:クロロホルムとメタノール(9:1)の混液]にかけて精製することにより目的物(XI)を得た(100mg, 収率76.9%)。この化合物をアセ

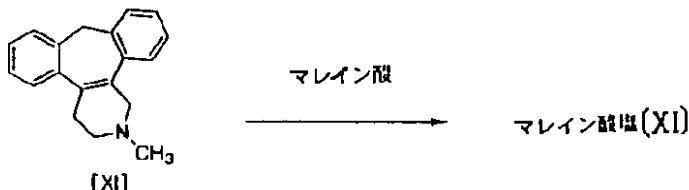
*トニトリルで再結晶すると無色の針状結晶が得られた(mp:138.0~138.5)。

10 【0106】本実施例で得られた化合物(XI)の物性値(IR,¹H-NMRおよびMS)は全て、前記実施例3で得られた化合物の物性値と一致することから、いずれの実施例においても、同じ化合物(XI)が得られたことが分かる。

【0107】実施例10:2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ[3, 4:6, 7]シクロヘプタ[1, 2-c]ピリジン(XI)のマレイン酸塩の合成

【0108】

【化85】



【0109】2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ[3, 4:6, 7]シクロヘプタ[1, 2-c]ピリジン(XI)(100mg, 0.38mmol)およびマレイン酸(44mg, 0.38mmol)をメタノール(3mL)中に溶解した後、溶媒を留去し、得られた残渣をエーテルで結晶化してから吸引濾取することにより目的物(XI)のマレイン酸塩を得た(133mg, 収率92.7%)。得られた化合物をエタノール-エーテルで再結晶すると無色の結晶が得られた(mp:161~162)。

【0110】IR(, KBr, cm⁻¹): 3700-2100, 1702, 1620, 1580, 1463, 1351, 861, 762

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz), (ppm): 2.62-2.76(m, 1H), 2.98(s, 3H), 3.30-3.64(m, 3H), 3.51(d, 1H, J=12Hz), 3.82(d,

1H, J=12Hz), 3.98(d, 1H, J=16Hz), 4.65(d, 1H, J=16Hz), 6.03(s, 2H), 7.20-7.55(m, 8H)

30 【0111】

【発明の効果】本発明は上記の様に構成されているので、抗うつ剤等として有用な上式(XI)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を、少ない工程数で効率良く製造することのできる新規な製造方法を提供することができた。

40 【0112】更に上記本発明法に用いられる種々の中間体(XIII) [これは、化合物(VI), (X), (IX)及び(VII)を総称したものである], (V)及び(IV)はいずれも新規であり、本発明法を行うに当たって有用な化合物である。このうち中間体(VI)及び(X) [これらは化合物(XII)で代表される]を得るに当たっては本発明で特定した方法を用いるのが有効である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

C07D 211/70

識別記号

FI

C07D 211/70

(72)発明者 出口 修平
大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製薬
株式会社内

(72)発明者 八木 卓
大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製薬
株式会社内