

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-508395

(P2007-508395A)

(43) 公表日 平成19年4月5日(2007.4.5)

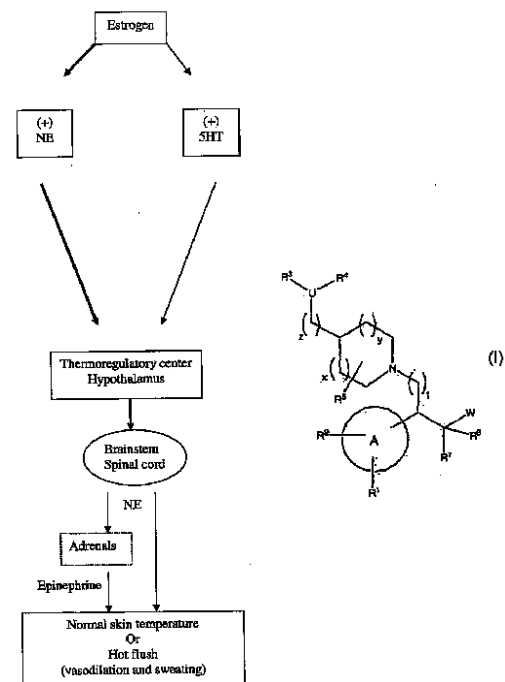
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 207/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 207/14 C S P	4 C O 2 2
<b>C07D 295/08 (2006.01)</b>	C O 7 D 295/08 A	4 C O 2 3
<b>A61K 31/495 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/495	4 C O 3 1
<b>C07D 211/58 (2006.01)</b>	C O 7 D 211/58	4 C O 3 7
<b>A61K 31/4545 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4545	4 C O 5 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 276 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-535619 (P2006-535619)	(71) 出願人	591011502
(86) (22) 出願日	平成16年10月13日 (2004.10.13)		ワイス
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月8日 (2006.6.8)		W y e t h
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/033732		アメリカ合衆国07940-0874 ニ
(87) 国際公開番号	W02005/037279		ュージャージー州マディソン、ファイブ・
(87) 国際公開日	平成17年4月28日 (2005.4.28)		ジラルダ・ファームズ
(31) 優先権主張番号	60/511,042	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成15年10月14日 (2003.10.14)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100116311
(31) 優先権主張番号	60/561,448		弁理士 元山 忠行
(32) 優先日	平成16年4月12日 (2004.4.12)	(74) 代理人	100122301
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 富田 憲史
(31) 優先権主張番号	60/570,026	(72) 発明者	ページ・エリン・マヘイニー
(32) 優先日	平成16年5月11日 (2004.5.11)		アメリカ合衆国19465ペンシルベニア
(33) 優先権主張国	米国 (US)		州ポッツタウン、フリー・レイン4番
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 血管運動症状を治療するためのモノアミン再取り込み調節剤としての置換N-ピペリジン誘導体

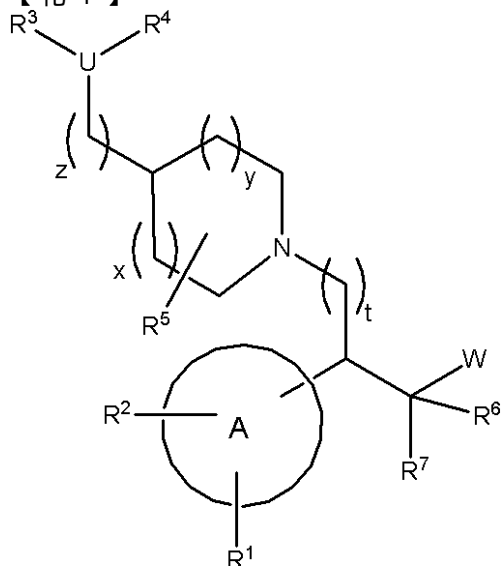
## (57) 【要約】

本発明は、式Iの縮合アリールおよびヘテロアリール誘導体、これら誘導体を含有する組成物、およびモノアミン再取り込みにより改善される症状、とりわけ、血管運動症状 (VMS)、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびその組み合わせ、特に大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびその組み合わせからなる群より選択される症状の予防および治療に用いる方法に関する。



【請求項 1】

【化 1】



A はフェニル、ナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサントニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、またはベンゾチオフェニルであり、ここで該 A の 1 ないし 3 個の炭素原子は窒素原子と置き換えられていてもよく；

$W$  は  $H$  または  $OR^8$  であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、アルカノイルオキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ（１個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェニルオキシ（１個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ナフチルオキシ（１個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェニルエトキシ（１個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェノキシエトキシ（１個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ナフチルメトキシ（１個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェニルカルボニルアミノ（１個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェニルアミノカルボニル（１個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホキシド、スルホニル、スルホンアミド、フェニル（１個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ヘテロアリール（１個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ヘテロアリールオキシ（１個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）またはヘテロアリールメチルオキシ（１個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）であり；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、独立して、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ベンジル (1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい)、ナフチルメチル (1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい)、フェニル (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヘテロアリールメチル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはシクロアルキルメチル (ここで、該シクロアルキルメチルの炭素原子はいずれも N、S または O と置き換えられていてもよい) である；ただし、U が O である場合、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> の一方は存在せず；または U が N の場合、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は U と一緒になって環の炭素数が 3 ないし 7 の環を形成し、その環炭素原子は N、S または O と置き換えることができ；

$R^5$  は H、( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルであるか；または  $R^3$  および  $R^5$  は U と一緒になって環の炭素数が 3 ないし 7 の環を形成し、その環炭素原子は N、S または O と置き換えることができ；

$R^6$  および  $R^7$  は、独立して、( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキルまたは ( $C_3$  -  $C_6$ ) シクロアルキルであるか；または

$R^6$  および  $R^7$  は一緒になって炭素数 4 ないし 8 の環を形成し；

ここで、該  $R^6$  および  $R^7$  のいずれの炭素原子も N、S または O と置き換えられていてもよく；

ここで、 $R^6$  および  $R^7$  は  $R^5$  または OH で置換されていてもよく；または

ここで、 $R^6$  および  $R^7$  は炭素数 4 ないし 6 のシクロアルキル環に縮合した炭素数 4 ないし 8 の環を形成することができ； 10

$R^8$  は H、( $C_1$  -  $C_4$ ) アルキルまたは ( $C_1$  -  $C_4$ ) アルキル - C (= O) であり；

t は 1、2 または 3 であり；

x は 0、1 または 2 であり；

y は 0、1 または 2 であり；および

z は 0、1 または 2 である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

#### 【請求項 2】

A がフェニル、ナフチルまたはベンゾチエニルであるところの、請求項 1 記載の化合物 20

#### 【請求項 3】

$R^1$  および  $R^2$  が、同一または異なり、水素、炭素数 1 ないし 6 のアルキル、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、 $R^1$  置換基で置換されていてもよいフェニルエトキシ、ベンジルオキシおよびナフチルメトキシから選択されるところの、請求項 1 または請求項 2 記載の化合物。

#### 【請求項 4】

W が OH であるところの、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

$R^6$  および  $R^7$  が 4、5 または 6 個の炭素原子の環を形成し；その環または複数の環が 4 個までの  $C_1$  -  $C_6$  アルキル基で置換されていてもよいところの、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の化合物。 30

#### 【請求項 6】

$R^6$  および  $R^7$  がシクロヘキサノール環を形成するところの、請求項 5 記載の化合物。

#### 【請求項 7】

$R^6$  および  $R^7$  が、各々、同一または異なって、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル基であるところの、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項 8】

t が 1 であるところの、請求項 1 ないし 7 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項 9】

y が 1 であるところの、請求項 1 ないし 8 のいずれか一項に記載の化合物。 40

#### 【請求項 10】

x が 0 または 1 であるところの、請求項 1 ないし 9 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項 11】

z が 0 または 1 であるところの、請求項 1 ないし 10 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項 12】

U が N であるところの、請求項 1 ないし 11 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項 13】

$R^3$  および  $R^4$  が独立して H または ( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキルであるか、または窒素と一緒になってピロリジンまたはピペリジン環を形成するところの、請求項 12 記載の化合物 50

。

## 【請求項 14】

U が O であり、 $R^3$  および  $R^4$  の一方が存在せず、他方が ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであるところの、請求項 1 ないし 11 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 15】

A がフェニル、ナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサントニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、またはベンゾチオフェニルであり、ここで該 A の 1 ないし 3 個の炭素原子は窒素原子と置き換えられていてもよく；

U が N または O であり；

W が H または  $OR^8$  であり；

$R^1$  および  $R^2$  が、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、アルカノイルオキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ナフチルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルエトキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェノキシエトキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ナフチルメトキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルカルボニルアミノ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルアミノカルボニル（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホキシド、スルホニル、スルホンアミド、フェニル（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ヘテロアリール（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ヘテロアリールオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）またはヘテロアリールメチルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）であり；

$R^3$  および  $R^4$  が、独立して、H または ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであるか；

または  $R^3$  および  $R^4$  が U と一緒になって環の炭素数が 3 ないし 7 の環を形成し、その環炭素原子は N、S または O と置き換えることができ；

$R^5$  が H、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルであるか；または

$R^3$  および  $R^5$  が U と一緒になって環の炭素数が 3 ないし 7 の環を形成し、その環炭素原子は N、S または O と置き換えることができ；

$R^6$  および  $R^7$  が一緒になって炭素数 4 ないし 8 の環を形成し；

$R^8$  が H であり；

t が 1 または 2 であり；

x が 0、1 または 2 であり；

y が 0、1 または 2 であり；および

z が 0 であるところの、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 16】

A がフェニル、ナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサントニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、またはベンゾチオフェニルであり、ここで該 A の 1 ないし 3 個の炭素原子は窒素原子と置き換えられていてもよく；

U が N であり；

W が  $OR^8$  であり；

$R^1$  および  $R^2$  が、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、アルカノイルオキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ナフチルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルエトキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェノキシエトキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ナフチルメトキシ（

10

20

30

40

50

1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい)、フェニルカルボニルアミノ (1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい)、フェニルアミノカルボニル (1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい)、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホキシド、スルホニル、スルホンアミド、フェニル (1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい)、ヘテロアリール (1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい)、ヘテロアリールオキシ (1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい) またはヘテロアリールメチルオキシ (1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい) であり;

$R^3$  および  $R^4$  が、独立して、H または ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであるか;  
または  $R^3$  および  $R^4$  が U と一緒になって環の炭素数が 3 ないし 7 の環を形成し;

10

$R^5$  が H、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルであり;

$R^6$  および  $R^7$  が一緒になって炭素数 4 ないし 8 の環を形成し;

$R^8$  が H であり;

t が 1 であり;

x が 1 または 2 であり;

y が 1 または 2 であり; および

z が 0 であるところの、請求項 1 記載の化合物。

#### 【請求項 17】

化合物が以下に示す化合物の一つであるところの、請求項 1 記載の化合物:

1 - [ 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩;

20

1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩;

1 - [ 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩;

1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩;

1 - [ 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩;

1 - [ 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩;

30

1 - [ 1 - ( 3, 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩;

1 - { 1 - ( 3, 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩;

1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3, 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩;

1 - [ 2 - [ ( 3S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩;

1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩;

40

1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩;

1 - { 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩;

1 - { 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩;

1 - [ 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩;

1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩;

50

- ニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフル  
オロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 1 - ( 3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリ  
ジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロ  
メチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - [ 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル )  
エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロ 10  
ヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ]  
シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イ  
ル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フ  
ェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロ  
ブタノール・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチ 20  
ル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロ  
ヘキサン；
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( ト  
リフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロ  
メトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( ト  
リフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( ト 30  
リフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロ  
メトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( ト  
リフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メ  
チルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキ  
シ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( 40  
ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メ  
チルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキ  
シ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( ジ  
メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン  
- 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジ 50

50

- メチル)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロペンチルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロペンチルエチル ] - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキサイルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキサイルエチル ] - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘプチルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘプチルエチル ] - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩；
- 2 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } ピペリジン - 4 - オール・塩酸塩；
- 1 - [ 2 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - オール・塩酸塩；
- 1 - [ 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩；
- 4 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール・二塩酸塩；
- 3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - メチルブタン - 2 - オール・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 5 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 4 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] ヘプタン - 4 - オール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロブタノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - [ 3 - ( フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - [ 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；



- ル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - { 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 2 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] デカヒドロナフタレン - 2 - オール・二塩酸塩；
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] - 4 - メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩；
- 1 - [ 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール；
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール；
- 1 - [ 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール；
- 1 - { 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール；
- 1 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール；
- 1 - [ 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール；
- 1 - [ ( 1S ) - 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール；
- 1 - [ ( 1R ) - 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール；
- 1 - [ ( 2S ) - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキサイルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン；
- 1 - [ ( 2R ) - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキサイルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン；
- 1 - { ( 1S ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール；
- 1 - { ( 1S ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール；
- 1 - { 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール；
- 1 - { ( 1S ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール；
- 1 - { ( 1S ) - 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール；
- 1 - [ 2 - [ ( 3R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール；
- 1 - [ 2 - [ ( 3R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール；
- 1 - [ 2 - [ ( 3R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール；
- 1 - [ 2 - [ ( 3R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール；
- 1 - [ 2 - [ ( 3R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール；
- 1 - [ 2 - [ ( 3R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフ

チル)エチル]シクロヘキサノール;

1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール;

1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ)フェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ]エチル}シクロヘキサノール;

1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ)フェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ]エチル}シクロヘキサノール;

1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル]エチル}シクロヘキサノール;

1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ]エチル}シクロヘキサノール;

1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ]エチル}シクロヘキサノール;

1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール;

1 - [ ( 1 S ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール;

1 - [ ( 1 R ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール;

( 3 R ) - 1 - { 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル} - 3 - メチルシクロペンタノール;

1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル]エチル}シクロヘキサノール;

1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル ]エチル}シクロヘキサノール;

1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール;

1 - { 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ)フェニル ] - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル ]エチル}シクロヘキサノール;

1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル]エチル}シクロヘキサノール;

1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル ]エチル}シクロヘキサノール;

1 - [ 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール;

1 - { 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール;

1 - ( 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - { 4 - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}エチル)シクロヘキサノール; またはその医薬上許容される塩。

40

#### 【請求項 18】

a : 請求項 1 ないし 17 に記載の少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩; および

b : 少なくとも一つの医薬上許容される担体を含む、組成物。

#### 【請求項 19】

その必要とする対象におけるモノアミン再取り込みにより改善される症状の治療または予防方法であって、該対象に請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

#### 【請求項 20】

50

モノアミン再取り込みにより改善される症状が、血管運動症状、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびそれらの組み合わせからなる群より選択されるところの、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

モノアミン再取り込みにより改善される症状が、大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびそれらの組み合わせからなる群より選択されるところの、請求項 19 記載の方法。

【請求項 22】

その必要とする対象における少なくとも一つの血管運動症状を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。 10

【請求項 23】

該血管運動症状が体熱感であるところの、請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】

対象がヒトであるところの、請求項 22 または請求項 23 記載の方法。

【請求項 25】

ヒトが女性であるところの、請求項 24 記載の方法。

【請求項 26】

女性が月経閉止前であるところの、請求項 25 記載の方法。

【請求項 27】

女性が閉経前後であるところの、請求項 25 記載の方法。 20

【請求項 28】

女性が閉経後であるところの、請求項 25 記載の方法。

【請求項 29】

ヒトが男性であるところの、請求項 24 記載の方法。

【請求項 30】

男性が自然に、化学的に、または術的に男性更年期であるところの、請求項 29 記載の方法。

【請求項 31】

その必要とする対象における少なくとも一つの鬱病性障害を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。 30

【請求項 32】

鬱病性障害が大鬱病性障害、不安、睡眠障害または対人恐怖であるところの、請求項 31 記載の方法。

【請求項 33】

その必要とする対象における少なくとも一つの性的機能不全を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 34】

該性的機能不全が欲望に関連するか、または性的興奮に関連するところの、請求項 33 記載の方法。 40

【請求項 35】

その必要とする対象における疼痛を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 36】

その必要とする対象における胃腸または泌尿生殖器障害を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。 50

## 【請求項 37】

該障害が腹圧性尿失禁および急迫性尿失禁であるところの、請求項 36 記載の方法。

## 【請求項 38】

その必要とする対象における慢性疲労症候群を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

## 【請求項 39】

その必要とする対象における線維筋肉痛症候群を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

10

## 【請求項 40】

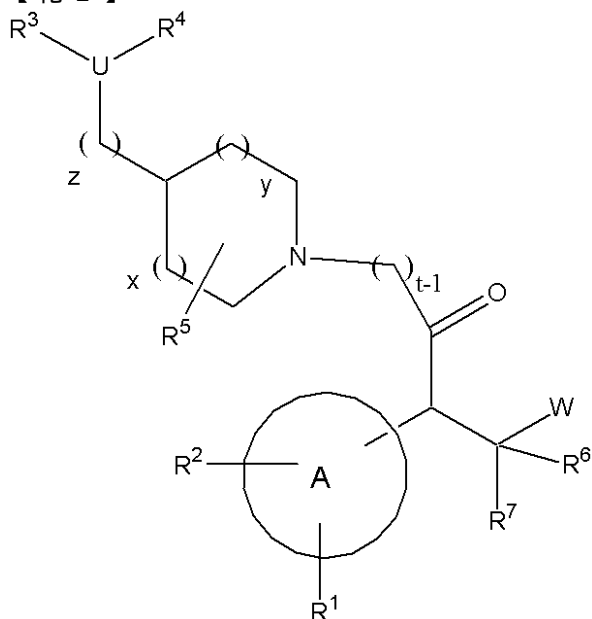
該対象がヒトであるところの、請求項 31 ないし 39 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 41】

請求項 1 に記載の式 I の化合物の製法であって、以下の一の工程：

a) 式 I：

## 【化 2】



20

30

[ 式中、 $R^1 - R^7$ 、 $x$ 、 $y$ 、 $z$ 、 $t$ 、 $A$ 、 $U$ および $W$ は請求項 1 の記載と同意義である ]  
で示される化合物を還元して式 I の化合物 ( $W$ が  $OH$  である) を得；必要ならば、反応の間、いずれかの反応基または部位を保護し、その後に除去するか；または

b)  $R^3$  および / または  $R^4$  が水素である式 I の化合物をアルキル化剤を用いてアルキル化し、 $R^3$  および / または  $R^4$  がアルキルである、式 I の化合物を得るか；または

c) 反応性置換基を有する式 I の化合物を異なる置換基を有する式 I の化合物に変換するか；または

d) 式 I の塩基性化合物を医薬上許容される塩あるいはその逆に変換することを含む、方法。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

( 関連出願の相互参照 )

本願は、その内容を出典明示により本明細書の一部とする、2003 年 10 月 14 日付け出願の米国出願番号 60 / 511042、2004 年 4 月 12 日付け出願の米国出願番号 60 / 561448、および 2004 年 5 月 11 日付け出願の米国出願 60 / 570026 号の利益を主張する、2004 年 10 月 12 日付け出願の米国出願番号 10 / \_\_\_\_\_

50

に基づく優先権を主張するものである。

【0002】

(技術分野)

本発明は、置換N-ヘテロサイクル誘導体、これら誘導体を含有する組成物、およびモノアミン再取り込みにより改善される症状、とりわけ、血管運動症状(VMS)、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびその組み合わせ、特に大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびその組み合わせからなる群より選択される症状の予防および治療に用いる方法に関する。

【0003】

(従来技術)

体熱感および寝汗と称される、血管運動症状(VMS)は更年期に伴う最も一般的な症状であり、天然または術誘発の更年期に続き、女性すべての60%ないし80%にて発生する。VMSは中枢神経系(CNS)の性ステロイドの減少に対する適応反応である可能性がある。今日まで、VMSの最も効果的な療法は、エストロゲンおよび/またはプロゲステンを含む、ホルモンを基礎とする療法である。ホルモン療法はVMSの緩和に極めて効果的であるが、すべての女性に適合するものではない。VMSは性ステロイドの濃度が変動することで惹起され、それが男性および女性の両方にて破壊的かつ無効化であることが十分に認識されている。体熱感は最大30分間続き、その頻度は一週間に数回から一日に複数回の発生まで、変化する。患者は、顔から胸および背中へと、ついで体の残りの部分に急速に広がる、突然の熱い感覚としての体熱感を経験する。それは、通常、大量の発汗の惹起を伴う。時には1時間に数回起こる可能性もあり、夜に起こることも多い。夜間に生じる体熱感および発汗は睡眠不足を引き起こしうる。緊張感、疲労、神経過敏、不眠症、鬱病、記憶喪失、頭痛、不安、神経質または集中力の欠如などの精神的および情緒的な観察される症状は、体熱感および寝汗に伴う睡眠不足により引き起こされると考えられる(Kramerら、In: Murphyら、3版 Int'l Symposium on Recent Advances in Urological Cancer Diagnosis and Treatment - Proceedings, Paris, France: SCI: 3 - 7 (1992))。

【0004】

体熱感は、いくつかの理由: 1) 乳癌の手術をした患者の多くはタモキシフェンを服用しており、その最も一般的な副作用が体熱感である、2) 乳癌の治療を受けた女性の多くは化学療法に由来する初期更年期を経験する、3) 乳癌の病歴のある女性は、乳癌の再発を心配するため、一般にエストロゲン療法を拒絶する(Loprinziら、Lancet、2000、356(9247): 2059 - 2063)から、乳癌の治療を受けた女性ではなおのこと厳しいものである。

【0005】

男性もステロイドホルモン(アンドロゲン)の使用中止後に体熱感を経験する。このことは、加齢に伴ったアンドロゲン減少のケースにおいて(Katovichら、Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine、1990、193(2): 129 - 35)ならびに前立腺癌の治療に付随するホルモン不足の極端なケースにおいて(Berendsenら、European Journal of Pharmacology、2001、419(1): 47 - 54)実際に起こる。これらのうち三分の一の患者は著しい不快および不便を引き起こすのに十分な強度の持続的かつ頻出な症状を経験するであろう。

【0006】

これら症状の正確な作用機序は不明であるが、一般に、体温調節および血管運動活性を制御する正常な恒常性維持機構に対して障害を示すと考えられる(Kronenbergら、"Thermoregulatory Physiology of Menopausal Hot Flashes: A Review" Can. J. Physiol. Pharmacol.、1987、65: 1312 - 1324)。

【0007】

エストロゲン治療(例えば、エストロゲン置換療法)が該症状を緩和するという事実が

10

20

30

40

50

、これら症状とエストロゲン欠乏との間の関係を確立している。例えば、更年期は広範囲に及ぶ上記の他の急性症状と関係しており、これらの症状は一般にエストロゲンに対して感受的である。

#### 【0008】

エストロゲンがノルエピネフリン (NE) および / またはセロトニン (5-HT) 系の両方の活性を刺激していると可能性があると示唆されている (J. Pharmacology & Experimental Therapeutics、1986、236 (3) 646 - 652)。エストロゲンが NE および 5-HT レベルを制御し、視床下部の体温調節中枢にて恒常性を付与すると仮定されている。視床下部から脳幹 / 脊髄および副腎を介して皮膚に至る下行経路は皮膚の温度を正常に維持するのに関係している。NE および 5-HT 再吸収阻害剤の作用が CNS および末梢神経系 (PNS) の両方にて影響を及ぼすことが知られている。VMS の病態生理学には中枢機構および末梢機構の両方が介在し、したがって、CNS と PNS の間にある相互作用により体温調節機能不全の治療における二元作用性の SRI / NRI の効能が説明されうる。実際、VMS における生理学的観点および CNS / PNS の関係により、鬱病の行動的側面を治療するのに使用される用量と比べて、VMS を治療するのに提案される用量が低いことが説明されうる (Loprinzi ら、Lancet、2000、356 : 2059 - 2063 ; Stearns ら、JAMA、2003、289 : 2827 - 2834)。VMS の病態生理学における CNS / PNS の相互作用およびこの書類に示されるデータは、VMS を治療するのにノルエピネフリン系を標的としうる、主張を支持するのに使用された。

10

#### 【0009】

VMS は、通常、(経口、経皮またはインプラントを介する) ホルモン療法で治療されるが、患者の何人かはエストロゲン治療に耐えることができない (Berendsen、Maturitas、2000、36 (3) : 155 - 164、Fink ら、Nature、1996、383 (6598) : 306)。加えて、ホルモン置換療法は、一般に、ホルモン活性に感受的な癌 (例えば、乳癌または前立腺癌) の、あるいはその危険のある男性または女性には薦められない。かくして、臨床的には、非ホルモン療法 (例えば、フルオキセチン、パロキセチン [SRI] およびクロニジン) が評価されている。WO 99 44601 はフルオキセチンを投与することで女性の体熱感を減少させる方法を開示する。ステロイド、アルファ - アドレナリン作動性アゴニスト、およびベータブロッカーを含む、体熱感の治療について、成功の程度が様々な別の選択肢も研究されてきた (Waldinger ら、Maturitas、2000、36 (3) : 165 - 168)。

20

30

#### 【0010】

$\alpha_2$  - アドレナリン作動性受容体が体温調節機能不全にて一の役割を果たすことが報告されている (Freedman ら、Fertility & Sterility、2000、74 (1) : 20 - 3)。これらの受容体はシナプス前部および後部の両方に存在し、中枢および末梢神経系における阻害作用を媒介する。アドレナリン作動性  $\alpha_2$  受容体には4種のサブタイプ、すなわち、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、 $\alpha_{2C}$  および  $\alpha_{2D}$  がある (Mackinnon ら、TIPS、1994、15 : 119 ; French、Pharmacol. Ther. 1995、68 : 175)。非選択的  $\alpha_2$  - アドレノセプターアンタゴニスト、ヨヒンビンが紅潮を誘発し、 $\alpha_2$  - アドレナリン作動性受容体アゴニスト、クロニジンがヨヒンビンの作用を軽減すると報告されている (Katovich ら、Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine 1990、193 (2) : 129 - 35、Freedman ら、Fertility & Sterility 2000、74 (1) : 20 - 3)。体熱感を治療するのにクロニジンが使用されてきた。しかしながら、かかる治療法の使用は、本明細書に記載され、かつ関連する分野にて知られている体熱感を和らげるのに高用量を必要とするため望ましくない多くの副作用を惹起する。

40

#### 【0011】

体温調節の複雑な多面的性質および体温調節の恒常性の維持における CNS と PNS の間の相互作用を考慮すれば、複数の療法および解決法を開発し、血管運動症状を標的とすることもできる。本発明は、これらのおよび他の重要な使用に向けられる、新規な化合物に、および該化合物を含有する組成物に焦点を当てるものである。

50

## 【 0 0 1 2 】

## 発明の開示

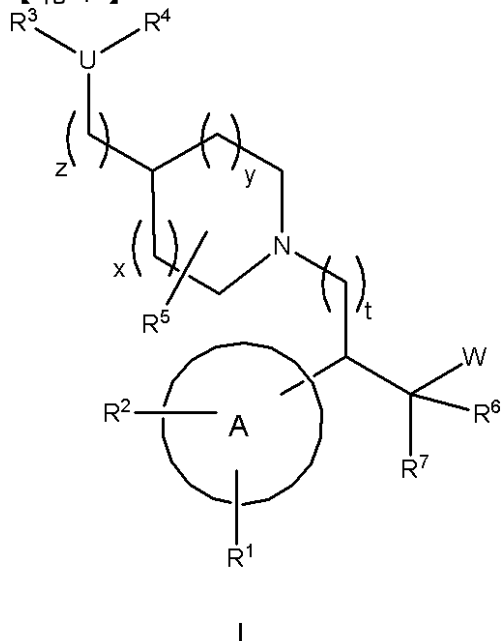
本発明は置換ヘテロサイクル誘導体、これら誘導体を含有する組成物、ならびにモノアミン再取り込みにより改善される症状、とりわけ、血管運動症状（VMS）、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびそれらの組み合わせ、特に、大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される症状の予防および治療のためのそれらの使用に向けられる。

## 【 0 0 1 3 】

一の実施形態において、本発明は、式 I :

10

## 【 化 1 】



20

[ 式中 :

A はフェニル、ナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサンテニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、またはベンゾチオフェニルであり、ここで該 A の 1 ないし 3 個の炭素原子は窒素原子と置き換えられていてもよく ;

30

U は N または O であり ;

W は H または  $OR^8$  であり ;

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、アルカノイルオキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ナフチルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルエトキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェノキシエトキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ナフチルメトキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルカルボニルアミノ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルアミノカルボニル（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホキシド、スルホニル、スルホンアミド、フェニル（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ヘテロアリール（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ヘテロアリールオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）またはヘテロアリールメチルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）であり ;

40

$R^3$  および  $R^4$  は、独立して、H、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、ベンジル（1 個またはそ

50

れ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい)、ナフチルメチル (1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい)、フェニル ( $C_2 - C_6$ ) アルキル、ヘテロアリールメチル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはシクロアルキルメチル (ここで、該シクロアルキルメチルの炭素原子はいずれも N、S または O と置き換えられていてもよい) である; ただし、U が O である場合、 $R^3$  および  $R^4$  の一方は存在せず; または U が N の場合、 $R^3$  および  $R^4$  は U と一緒になって環の炭素数が 3 ないし 7 の環を形成し、その環炭素原子は N、S または O と置き換えることができ;

$R^5$  は H、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルであるか; または  $R^3$  および  $R^5$  は U と一緒になって環の炭素数が 3 ないし 7 の環を形成し、その環炭素原子は N、S または O と置き換えることができ;

$R^6$  および  $R^7$  は、独立して、( $C_1 - C_6$ ) アルキルまたは ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルであるか; または

$R^6$  および  $R^7$  は一緒になって炭素数 4 ないし 8 の環を形成し;

ここで、該  $R^6$  および  $R^7$  のいずれの炭素原子も N、S または O と置き換えられていてもよく;

ここで、 $R^6$  および  $R^7$  は  $R^5$  または OH で置換されていてもよく; または

ここで、 $R^6$  および  $R^7$  は炭素数 4 ないし 6 のシクロアルキル環に縮合した炭素数 4 ないし 8 の環を形成することができ;

$R^8$  は H、( $C_1 - C_4$ ) アルキルまたは ( $C_1 - C_4$ ) アルキル - C (= O) であり;

t は 1、2 または 3 であり;

x は 0、1 または 2 であり;

y は 0、1 または 2 であり; および

z は 0、1 または 2 である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩に向けられる。

#### 【0014】

さらに別の実施形態において、本発明は、

a. 少なくとも一つの式 I の化合物; および

b. 少なくとも一つの医薬上許容される担体を含む組成物に向けられる。

#### 【0015】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、

その必要とする対象におけるモノアミン再取り込みにより改善される症状の治療または予防方法であって、

該対象に式 I の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法に向けられる。

モノアミン再取り込みにより改善される症状は、血管運動症状、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびそれらの組み合わせからなる群より選択される症状、特に大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される症状を包含する。

#### 【0016】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、

その必要とする対象における血管運動症状の治療または予防方法であって、

該対象に式 I の少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法に向けられる。

#### 【0017】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、

その必要とする対象における鬱障害の治療または予防方法であって、

該対象に式 I の少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与す

10

20

30

40

50



る工程を含む、方法に向けられる。

【0018】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、  
その必要とする対象における性的機能不全の治療または予防方法であって、  
該対象に式Ⅰの少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法に向けられる。

【0019】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、  
その必要とする対象における疼痛の治療または予防方法であって、  
該対象に式Ⅰの少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法に向けられる。

10

【0020】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、  
その必要とする対象における胃腸および泌尿生殖器障害、特に腹圧性尿失禁および急迫性尿失禁の治療または予防方法であって、  
該対象に式Ⅰの少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法に向けられる。

【0021】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、  
その必要とする対象における慢性疲労症候群の治療または予防方法であって、  
該対象に式Ⅰの少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法に向けられる。

20

【0022】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、  
その必要とする対象における線維筋肉痛症候群の治療または予防方法であって、  
該対象に式Ⅰの少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法に向けられる。

【0023】

(図面の簡単な記載)

本発明は、本願の一部を形成する、以下の詳細な記載および添付した図面を用いてさらに理解されうる。

30

【0024】

図1はノルエピネフリン/セロトニン介在の体温調節におけるエストロゲン作用の概観を示す。

【0025】

図2はノルエピネフリンおよびセロトニンと、その個々の受容体(5-HT<sub>2a</sub>、<sub>1</sub>および<sub>2</sub>-アドレナリン作動性受容体)の相互作用を示す略図である。

【0026】

(発明の詳細な記載)

本発明は置換N-ヘテロサイクル誘導体、これら誘導体を含有する組成物、ならびにモノアミン再取り込みにより改善される症状、とりわけ、血管運動症状(VMS)、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびそれらの組み合わせ、特に、大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される症状の予防および治療のためのそれらの使用に向けられる。

40

【0027】

以下の定義は本願明細書にて使用される用語を最大限理解するために提供される。

【0028】

本願明細書および添付した特許請求の範囲にて使用される場合の単数形は、その内容を明記しない限り、複数形を包含するものである。かくして、例えば、「一のアнтаゴニス

50

ト」への言及は複数のかかるアンタゴニストを含むものであり、「一の化合物」への言及は一またはそれ以上の化合物および当業者に公知の均等物等に言及するものである。

【0029】

本明細書中の略語は、以下のように、尺度、技法、性質または化合物の単位に相当するものである。「min」は分を意味し、「h」は時間を意味し、「μL」はマイクロリットルを意味し、「mL」はミリリットルを意味し、「mM」はミリモルを意味し、「M」はモルを意味し、「mmole」はミリモルを意味し、「cm」はセンチメートルを意味し、「SEM」は平均の標準誤差を意味し、「IU」は国際単位を意味する。「」および「ED<sub>50</sub>値」は観察される症状または作用を50%減少させる用量(50%平均最大終点)を意味する。

10

【0030】

「ノルエピネフリン輸送体」はNETと略する。  
「ヒトノルエピネフリン輸送体」はhNETと略する。  
「セロトニン輸送体」はSERTと略する。  
「ヒトセロトニン輸送体」はhSERTと略する。  
「ノルエピネフリン再取り込み阻害剤」はNRIと略する。  
「選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤」はSNRIと略する。  
「セロトニン再取り込み阻害剤」はSRIと略する。  
「選択的セロトニン再取り込み阻害剤」はSSRIと略する。  
「ノルエピネフリン」はNEと略する。  
「セロトニン」は5-HTと略する。  
「皮下」はscと略する。  
「腹腔内」はipと略する。  
「経口」はpoと略する。

20

【0031】

本明細書の開示において、多数の用語を使用する。本明細書中で使用する「治療」なる語は防御的(例えば、予防的)、治癒的または緩和的治療を含み、本明細書中で使用する「治療する」なる語もまた防御的、治癒的または緩和的治療を包含する。

【0032】

本明細書中で使用する「有効量」なる語は、血管運動症状、鬱病、性的機能不全または疼痛の予防または治療に関して所望の結果を得るのに必要な投与量および期間で、有効な量をいう。特に、血管運動症状について、「有効量」とは、ノルエピネフリン濃度を増加させ、血管運動症状を患っている対象におけるステロイド利用能の欠如を部分的または全体的に補う、化合物または化合物の組成物の量をいう。ホルモン濃度の変化は本発明にて必要とされる化合物の量に影響するであろう。例えば、更年期前の状態は更年期の状態よりもホルモン濃度が高いため化合物の濃度は少なくてもよい。

30

【0033】

本発明の化合物の有効量は、選択される個々の化合物、成分または組成物で、投与経路で、個体にて所望の応答を惹起するための成分(単独で、あるいは1またはそれ以上の併用薬剤との組み合わせでの成分)の能力で変化するだけでなく、緩和されるべき病態または症状の重度、個体のホルモン濃度、年齢、性別、体重、患者の状態、治療される病理学的症状の重度、個々の患者により遂行される同時薬物療法または特別な食事、および当業者ならば理解するであろう他の因子で、患者毎に変化し、その適量は最終的には顧問医が判断する。投与方法を調整し、治療応答を改良することもできる。有効量はまた、治療上効果的な作用が成分の毒性または有害な作用を上回る量でもある。

40

【0034】

治療を開始する前の体熱感の人数と比べて体熱感の人数が減少するように、本発明の化合物を一定の用量で、一定期間投与することが好ましい。かかる治療はまた、治療を開始する前の体熱感の重度と比べて依然として経験している体熱感の全体としての重度または強度の分配を減少させるのに有益である。鬱病、性的機能不全および疼痛に関して、本発

50

明の化合物は、症状または状態の予防、軽減または排除があるような用量で一定期間投与される。

【0035】

例えば、罹患した患者の場合、式 I の化合物を、好ましくは、約 0.1 mg / 日ないし約 200 mg / 日、より好ましくは約 1 mg / 日ないし約 100 mg / 日、最も好ましくは約 1 mg / 日ないし 50 mg / 日の用量で、体熱感の回数および / または重度あるいは鬱障害、性的機能障害または疼痛の症状または状態が軽減および / または実質的に解消するのに十分な期間投与してもよい。

【0036】

「成分」、「化合物の組成物」、「化合物」、「薬物」または「薬理学的に活性な物質」または「活性物質」あるいは「医薬」なる語は、本明細書中、互換的に、対象（ヒトまたは動物）に投与されると、局所的および / または全身的作用により所望の薬理学的および / または生理学的作用を誘発する、内容の化合物または化合物類あるいは組成物をいうのに用いられる。

10

【0037】

「成分」、「薬物」または「薬理学的に活性な物質」または「活性物質」あるいは「医薬」なる語は、本明細書中、互換的に、生物（ヒトまたは動物）に投与されると、局所的および / または全身的作用により所望の薬理学的および / または生理学的作用を誘発する、内容の化合物または化合物類あるいは組成物をいうのに用いられる。

【0038】

「調節」なる語は、生物学的活性の機能特性または工程、例えば、受容体結合またはシグナル化活性を強化または阻害するかのいずれかの能力をいう。かかる強化または阻害は、信号変換経路の活性化などの特異的な事象の発生に付随してもよく、および / または特定の細胞型においてのみ出現するものであってもよい。調節物質は、例えば、抗体、小分子、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチドまたは蛋白、好ましくは小分子またはペプチドを含むことを意図とする。

20

【0039】

本明細書で用いる場合の「阻害剤」なる語は、セロトニン再取り込み活性またはノルエピネフリン再取り込み活性などの特定の活性を阻害し、抑制し、抑圧し、または減少させるいずれかの物質をいう。

30

【0040】

「阻害剤」なる語は、哺乳動物、好ましくはヒトのノルエピネフリン再取り込み、またはセロトニン再取り込みとノルエピネフリン再取り込みの両方に対して、部分的な、完全な、競合的な、および / または阻害的な作用を示し、そうして内因的ノルエピネフリン再取り込みあるいはセロトニン再取り込みとノルエピネフリン再取り込みの両方の生物学的作用をある程度またはすべて減少させるか、または遮断する、好ましくは減少させる、いずれの化合物、例えば、抗体、小分子、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチドまたは蛋白、好ましくは小分子またはペプチドをも含むことを意図とする。

【0041】

本発明の範囲内において、式 I の化合物は、医薬上許容される塩の形態にて調製され得る。本明細書中で使用される際の「医薬上許容される塩」なる語は、無機塩および有機塩を含む、医薬上許容される非毒性の酸より調製される塩をいう。適当な非毒性塩は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸等などの無機および有機酸を含む。塩酸、臭化水素酸、リン酸および硫酸が特に好ましく、塩酸塩が最も好ましい。

40

【0042】

本明細書中で使用する場合の「投与する」なる語、本発明の化合物または組成物を直接

50

投与するか、または体内にて等量の活性化合物または活性物質を形成するであろう、プロドラッグ、誘導体またはアナログを投与するかのいずれかを意味する。

【0043】

「対象」または「患者」なる語は、本発明の組成物および/または方法で治療可能なヒトを含む動物をいう。「対象」なる語は、特に一の性を特定しない限り、雄および雌の両方の性に言及することを意図とする。したがって、「患者」なる語は、ヒトなどの、特に哺乳動物が雌の場合、月経閉止前、閉経前後または閉経後のいずれかの血管運動症状、鬱障害、性的機能不全または疼痛の治療または予防より利益を受けうるいずれの哺乳動物をも含む。さらには、患者なる語は、ヒトを含む雌の動物、とりわけヒトを含み、更年期を経験した年輩の女性だけでなく、子宮摘出術を受けた女性、あるいは他の理由から、エストロゲン産生が抑制されている女性、例えばコルチコステロイドを長期間投与している女性、クッシング症候群を患っている女性または性腺発育障害のある女性を包含する。しかしながら、「患者」なる語は女性に限定されることを意図とはしない。

10

【0044】

「早発閉経期」または「人工閉経期」なる語は、40歳前に起こりうる原因の不明な卵巣障害をいう。それは喫煙、高所での生活または栄養不足状態と関係している可能性がある。人工閉経期は卵巣摘除術、化学療法、骨盤への照射、または卵巣の血液供給損傷をもたらすいずれかの工程で生じるかもしれない。

【0045】

「月経閉止前」なる語は閉経の前を意味し、「閉経前後」なる語は閉経の間を意味し、「閉経後」なる語は閉経の後を意味する。卵巣摘除術は、Merchenthalerら、Maturitas、1998、30(3):307-316に従って行われうる、卵巣の摘出を意味する。

20

【0046】

「副作用」とは、一の試薬または対策を用いる組織または器官系以外での一の結果であって、一の薬物により、特にその投与により益を得たいと考える組織または器官系とは異なるところで生じる有害な作用としての、結果をいう。例えば、高用量のNRIまたはNRI/SRI化合物単独の場合には、「副作用」なる語は、例えば、嘔吐、吐き気、発汗および紅潮などのかかる状態をいう(Janowskyら、Journal of Clinical Psychiatry、1984、45(10 Pt 2):3-9)。

【0047】

本明細書中で用いる場合の「アルキル」なる語は、炭素数1ないし約20の、好ましくは炭素数1ないし10の、より好ましくは炭素数1ないし6の、そのうえさらに好ましくは炭素数1ないし4の脂肪族炭化水素鎖をいい、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシルおよびイソヘキシルなどの直鎖および分岐鎖を含む。低級アルキルとは炭素数1ないし4のアルキルをいう。

30

【0048】

本明細書中で用いる場合の「アルコキシ」とは、R-O-基をいい、Rとは炭素数1-6のアルキル基をいう。

【0049】

本明細書中で用いる場合の「アルコシカルボニル」とは、R-O-C(=O)-基をいい、Rとは炭素数1ないし6のアルキル基をいう。

40

【0050】

本明細書中で用いる場合の「アルカノイル」とは、R-C(=O)-基をいい、Rとは炭素数1ないし6のアルキル基をいう。

【0051】

本明細書中で用いる場合の「アルカノイルオキシ」とは、R-C(=O)-O-基をいい、Rとは炭素数1ないし6のアルキル基をいう。

【0052】

本明細書中で用いる場合の「アルキルアミノカルボニル」とはR-NH-C(=O)-

50

基をいい、Rとは炭素数1ないし6のアルキル基をいう。

【0053】

本明細書中で用いる場合の「アルキルカルボニルアミノ」とはR - C(=O) - NH基をいい、Rとは炭素数1ないし6のアルキル基をいう。

【0054】

本明細書中で用いる場合の「アルケニル」または「オレフィン」とは、少なくとも2個の炭素原子が一またはそれ以上の二重結合を有するアルキル基であって、アルキルが本明細書の記載と同意義である、基をいう。アルケニル基は所望により上記した1個またはそれ以上のR<sup>1</sup>で置換されていてもよい。

【0055】

本明細書中で用いる場合の「アルキニル」とは、少なくとも2個の炭素原子が一またはそれ以上の三重結合を有するアルキル基であって、アルキルが本明細書の記載と同意義である、基をいう。アルキニル基は所望により上記した1個またはそれ以上のR<sup>1</sup>で置換されていてもよい。

【0056】

本明細書中で用いる場合の「アリール」とは、炭素数約5ないし約50の所望により置換されていてもよいモノ - ジ - 、トリ - または他の多環式芳香族環系をいい(炭素原子の範囲内にある、特定の数のすべてのコンピネーションおよびサブコンピネーションを含む)、そのうち炭素数約6ないし約10の環系が好ましい。限定するものではないが、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニルおよびフェナントレニルを包含する。アリールは所望により上記した1個またはそれ以上のR<sup>1</sup>で置換されていてもよい。

【0057】

本明細書中で用いる場合の「ヘテロアリール」とは、少なくとも1個の、好ましくは1個ないし約4個の硫黄、酸素または窒素のヘテロ原子の環原子を含む、所望により置換されていてもよい、モノ - 、ジ - 、トリ - または他の多環式芳香族環系をいう。ヘテロアリール基は、例えば、約3個ないし約50個の炭素原子を有することができ(炭素原子の範囲内にある、特定の数のすべてのコンピネーションおよびサブコンピネーションを含む)、そのうち約4個ないし約10個の炭素原子が好ましい。限定するものではないが、ヘテロアリール基は、例えば、ピリル、フリル、ピリジル、1,2,4 - チアジアゾリル、ピリミジル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、チオフェニル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリルおよびイソキサゾリルを包含する。ヘテロアリールは所望により上記した1個またはそれ以上のR<sup>1</sup>で置換されていてもよい。

【0058】

本明細書中で用いる場合の「複素環式環」とは、安定した5 - ないし7 - 員の単環式または二環式あるいは7 - ないし10 - 員の二環式複素環式環をいい、それは飽和されていても、部分的に不飽和であっても、または不飽和(芳香族)であってもよく、炭素原子およびN、OおよびSからなる群より独立して選択される1ないし4個のヘテロ原子を含有し、上記した複素環式環がベンゼン環に縮合しているいずれの二環式基も包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されていてもよい。複素環式環は安定した構造をもたらすいずれかのヘテロ原子または炭素原子でのペンダント基に結合してもよい。本明細書に記載の複素環式環は、その得られる化合物が安定しているならば、炭素または窒素原子にて置換されていてもよい。具体的に言えば、ヘテロサイクル中の窒素原子は所望により四級化されていてもよい。ヘテロサイクル中のSおよびO原子の総数が1を越えている場合、その時はこれらのヘテロ原子は互いに隣接していないことが好ましい。ヘテロサイクル中のSおよびO原子の総数は1以下であることが好ましい。ヘテロサイクルの例として、限定されるものではないが、1H - インダゾール、2 - ピロリドニル、2H,6H - 1,5,2 - ジチアジニル、2H - ピロリル、3H - インドリル、4 - ピペリドニル、4aH - カルバゾール、4H - キノリジニル、6H - 1,2,5 - チアジアジニル、アクリジ

10

20

30

40

50

ニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル、カルバゾリル、4 H - カルバゾリル、 - 、 - または - カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [ 2 , 3 - b ] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニルピリミジニル、フェナンスリジニル、フェナントロリニル、フェノキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリゾオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1 , 2 , 5 - チアジアジニル、1 , 2 , 3 - チアジアゾリル、1 , 2 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 5 - チアジアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1 , 2 , 3 - トリアゾリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、1 , 2 , 5 - トリアゾリル、1 , 3 , 4 - トリアゾリル、キサンテニルが挙げられる。好ましいヘテロサイクルとして、限定されるものではないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、1 H - インダゾリル、オキサゾリジニル、ベンズトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキシインドリル、ベンズオキサゾリニルまたはイサチノイルが挙げられる。また、例えば、上記のヘテロサイクルを含む縮合環およびスピロ化合物も包含される。

#### 【 0 0 5 9 】

本明細書中で用いる場合の「ヘテロアリアルメチル」とは、R が上記したヘテロアリアル基であるところの、R - CH<sub>2</sub> - 基をいう。

#### 【 0 0 6 0 】

本明細書中で用いる場合の「ヘテロアリアルメチルオキシ」とは、R が上記したヘテロアリアル基であるところの、R - CH<sub>2</sub> - O - 基をいう。

#### 【 0 0 6 1 】

本明細書中で用いる場合の「ヘテロアリアルオキシ」とは、R が上記したヘテロアリアル基であるところの、R - O - 基をいう。

#### 【 0 0 6 2 】

本明細書中で用いる場合の「ヘテロアリアルメチルオキシ」とは、R が上記したヘテロアリアル基であるところの、R - CH<sub>2</sub> - O - 基をいう。

#### 【 0 0 6 3 】

本明細書中で用いる場合の「シクロアルキル」とは、その構造中に炭素数 3 ないし約 20 の 1 個またはそれ以上の環を有する、所望により置換されていてもよいアルキル基をいい（炭素原子の範囲内にある、特定の数のすべてのコンビネーションおよびサブコンビネーションを含む）、そのうち炭素数 3 ないし約 10 のものが好ましい。複数の環構造は架橋または縮合した環構造であってもよい。限定されるものではないが、基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、2 - [ 4 - イソプロピル - 1 - メチル - 7 - オキサ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル ]、2 - [

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレニル] およびアダマンチルが挙げられる。シクロアルキルは所望により上記した 1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい。

【0064】

本明細書中で用いる場合の「シクロアルキルメチル」とは、R が上記したヘテロアルキル基であるところの、 $R-CH_2$  - 基をいう。

【0065】

本明細書中で用いる場合の「シクロアルケニル」とは、その構造中に炭素数 3 ないし約 20 の 1 個またはそれ以上の環を有する、所望により置換されていてもよいアルケン基をいい（炭素原子の範囲内にある、特定の数のすべてのコンビネーションおよびサブコンビネーションを含む）、そのうち炭素数 3 ないし約 10 のものが好ましい。複数の環構造は架橋または縮合した環構造であってもよい。限定されるものではないが、基として、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロオクテニルが挙げられる。シクロアルケニルは所望により上記した 1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい。

10

【0066】

本明細書中で用いる場合の「シクロアルケニルメチル」とは、R が上記したシクロアルケニルであるところの、 $R-CH_2$  - 基をいう。

【0067】

本明細書中で用いる場合の「スルホキシド」とは、 $-S(=O)$  基を含有する化合物または部分をいう。

20

【0068】

本明細書中で用いる場合の「スルホンアミド」とは、 $-S(O)_2-NH$  - 基を含有する部分をいう。

【0069】

本明細書中で用いる場合の「スルホニル」とは、 $-S(O)_2$  - 基を含有する部分をいう。

【0070】

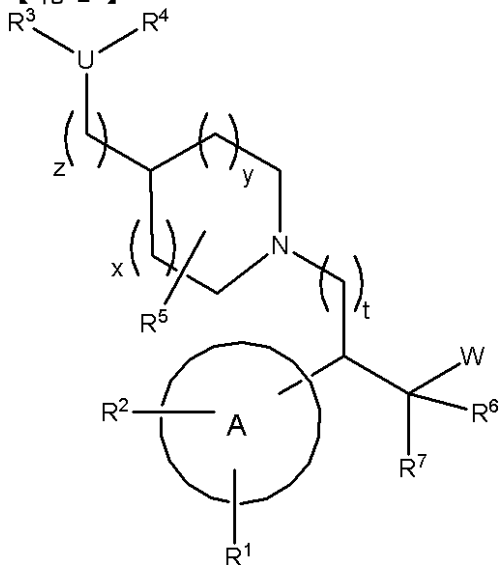
本明細書中で用いる場合の「ハロ」または「ハロゲン」とは、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードをいう。

【0071】

30

一の実施形態において、本発明は、式 I :

【化 2】



40

I

[ 式中 :

50

A はフェニル、ナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサントニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、またはベンゾチオフェニルであり、ここで該 A の 1 ないし 3 個の炭素原子は窒素原子と置き換えられていてもよく；

U は N または O であり；

W は H または  $OR^8$  であり；

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、アルカノイルオキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ナフチルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルエトキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェノキシエトキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ナフチルメトキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルカルボニルアミノ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニルアミノカルボニル（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホキシド、スルホニル、スルホンアミド、フェニル（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ヘテロアリール（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ヘテロアリールオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）またはヘテロアリールメチルオキシ（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）であり；

$R^3$  および  $R^4$  は、独立して、H、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ベンジル（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、ナフチルメチル（1 個またはそれ以上の  $R^1$  で置換されていてもよい）、フェニル（ $C_2 - C_6$ ）アルキル、ヘテロアリールメチル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはシクロアルキルメチル（ここで、該シクロアルキルメチルの炭素原子はいずれも N、S または O と置き換えられていてもよい）である；ただし、U が O である場合、 $R^3$  および  $R^4$  の一方は存在せず；または U が N の場合、 $R^3$  および  $R^4$  は U と一緒になって環の炭素数が 3 ないし 7 の環を形成し、その環炭素原子は N、S または O と置き換えることができ；

$R^5$  は H、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルであるか；または  $R^3$  および  $R^5$  は U と一緒になって環の炭素数が 3 ないし 7 の環を形成し、その環炭素原子は N、S または O と置き換えることができ；

$R^6$  および  $R^7$  は、独立して、( $C_1 - C_6$ ) アルキルまたは ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルであるか；または

$R^6$  および  $R^7$  は一緒になって炭素数 4 ないし 8 の環を形成し；

ここで、該  $R^6$  および  $R^7$  のいずれの炭素原子も N、S または O と置き換えられていてもよく；

ここで、 $R^6$  および  $R^7$  は  $R^5$  または OH で置換されていてもよく；または

ここで、 $R^6$  および  $R^7$  は炭素数 4 ないし 6 のシクロアルキル環に縮合した炭素数 4 ないし 8 の環を形成することができ；

$R^8$  は H、( $C_1 - C_4$ ) アルキルまたは ( $C_1 - C_4$ ) アルキル - C(=O) であり；

t は 1、2 または 3 であり；

x は 0、1 または 2 であり；

y は 0、1 または 2 であり；および

z は 0、1 または 2 である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩に向けられる。

#### 【0072】

式 I の化合物の特定の好ましい実施形態において、

A がフェニル、ナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサントニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インド

10

20

30

40

50



リル、またはベンゾチオフェニルであり、ここで該 A の 1 ないし 3 個の炭素原子は窒素原子と置き換えられていてもよく；

U が N または O であり；

W が H または O R<sup>8</sup> であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、アルカノイルオキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェニルオキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ナフチルオキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェニルエトキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェノキシエトキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ナフチルメトキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェニルカルボニルアミノ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェニルアミノカルボニル（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホキシド、スルホニル、スルホンアミド、フェニル（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ヘテロアリール（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ヘテロアリールオキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）またはヘテロアリールメチルオキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）であり；

10

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、独立して、H または (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであるか；  
または R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が U と一緒になって環の炭素数が 3 ないし 7 の環を形成し、その環炭素原子は N、S または O と置き換えることができ；

20

R<sup>5</sup> が H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルであるか；または  
R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> が U と一緒になって環の炭素数が 3 ないし 7 の環を形成し、その環炭素原子は N、S または O と置き換えることができ；

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> が一緒になって炭素数 4 ないし 8 の環を形成し；

R<sup>8</sup> が H であり；

t が 1 または 2 であり；

x が 0、1 または 2 であり；

y が 0、1 または 2 であり；および

z が 0 である。

30

#### 【0073】

式 I の化合物の特定の好ましい実施形態において、

A がフェニル、ナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサントニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、またはベンゾチオフェニルであり、ここで該 A の 1 ないし 3 個の炭素原子は窒素原子と置き換えられていてもよく；

U が N であり；

W が O R<sup>8</sup> であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、アルカノイルオキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェニルオキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ナフチルオキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェニルエトキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェノキシエトキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ナフチルメトキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェニルカルボニルアミノ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、フェニルアミノカルボニル（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホキシド、スルホニル、スルホンアミド、フェニル（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ヘテロアリール（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、ヘテロアリールオキシ（1 個またはそれ以上の R<sup>1</sup> で置換されていてもよい）、

40

50

で置換されていてもよい)またはヘテロアリールメチルオキシ(1個またはそれ以上のR<sup>1</sup>で置換されていてもよい)であり;

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、独立して、Hまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルであるか;  
またはR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がUと一緒にあって環の炭素数が3ないし7の環を形成し;

R<sup>5</sup>がH、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルであり;

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>と一緒にあって炭素数4ないし8の環を形成し;

R<sup>8</sup>がHであり;

tが1であり;

xが1または2であり;

yが1または2であり;および

zが0である。

10

#### 【0074】

特定の好ましい実施形態において、Aはフェニル、ナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサンテニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリルまたはベンゾチオフェニルである。

#### 【0075】

特定の好ましい実施形態において、UはNである。特定の別の好ましい実施形態において、UはOである。

#### 【0076】

特定の好ましい実施形態において、WはHである。特定の別の好ましい実施形態において、WはOR<sup>8</sup>であり、より好ましくはWはOHである。

20

#### 【0077】

特定の好ましい実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、H、OH、アルキル(特に、メチル、エチル、プロピルおよびブチル)、アルコキシ(特に、メトキシおよびエトキシ)、ハロ、トリフルオロメトキシ、アルカノイルオキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、フェニルエトキシ、フェノキシエトキシ、ナフチルメトキシ、フェニルカルボニルアミノ、フェニルアミノカルボニル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホキシド、スルホニル、スルホンアミド、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリールメチルオキシである。

30

#### 【0078】

特定の好ましい実施形態において、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立して、Hまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル(特に、メチル、エチル、プロピルおよびブチル)、ベンジル、ナフチルメチル、フェニル(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヘテロアリールメチル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはシクロアルキルメチルである。

#### 【0079】

特定の好ましい実施形態において、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はUと一緒にあって環の炭素数が3ないし7の環を形成する。

#### 【0080】

特定の好ましい実施形態において、R<sup>5</sup>はHまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル(特に、メチル、エチル、プロピルおよびブチル)、ハロ(特に、クロロ、フルオロおよびブロモ)またはトリフルオロメチルである。

40

#### 【0081】

特定の好ましい実施形態において、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>はUと一緒にあって炭素数3ないし7の環を形成する。

#### 【0082】

特定の好ましい実施形態において、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル(特に、メチル、エチル、プロピルおよびブチル)または(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル(特に、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシル)である。

#### 【0083】

50

特定の好ましい実施形態において、 $R^6$  および  $R^7$  は、それらの結合する炭素原子と一緒になって炭素数 4 ないし 8 の環を形成する。

【0084】

特定の好ましい実施形態において、 $R^8$  は H、( $C_1 - C_4$ ) アルキルまたは ( $C_1 - C_4$ ) アルキル - C (=O) であり、より好ましくは H または ( $C_1 - C_4$ ) アルキルであり、さらにより好ましくは H またはメチルである。

【0085】

特定の好ましい実施形態においては  $t$  が 1 である。特定の好ましい実施形態においては  $t$  が 2 である。さらに別の特定の好ましい実施形態においては  $t$  が 3 である。

【0086】

特定の好ましい実施形態においては  $x$  が 0 である。特定の好ましい実施形態においては  $x$  が 1 である。特定の好ましい実施形態においては  $x$  が 2 である。

【0087】

特定の好ましい実施形態においては  $y$  が 0 である。特定の好ましい実施形態においては  $y$  が 1 である。特定の好ましい実施形態においては  $y$  が 2 である。

【0088】

特定の好ましい実施形態においては  $z$  が 0 である。特定の好ましい実施形態においては  $z$  が 1 である。特定の好ましい実施形態においては  $z$  が 2 である。

【0089】

特定の好ましい実施形態において、A はフェニル、ナフチルまたはベンゾチエニルである。

【0090】

特定の好ましい実施形態において、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、水素、炭素数 1 ないし 6 のアルキル、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、1 個の  $R^1$  で置換されていてもよいフェニルエトキシ、ベンジルオキシおよびナフチルメトキシである。

【0091】

特定の好ましい実施形態において、W は OH である。

【0092】

特定の好ましい実施形態において、 $R^6$  および  $R^7$  は、例えば、4、5 または 6 個の炭素原子の環、例えば、炭素数 6 の環に縮合していてもよいシクロヘキサノールを形成してもよく；該環（複数でも可）は所望により 4 個までの  $C_1 - C_6$  アルキル基で置換されていてもよい。

【0093】

特定の好ましい実施形態において、 $R^6$  および  $R^7$  は、各々、同一または異なる、 $C_1 - C_6$  アルキル基である。

【0094】

$t$  の一例が 1 である。 $y$  の一例が 1 である。 $x$  の一例が 0 または 1 である。 $z$  の一例が 0 または 1 である。

【0095】

特定の好ましい実施形態において、U は例えば N であってもよく、 $R^3$  および  $R^4$  は独立して H または ( $C_1 - C_6$ ) アルキルあるいは窒素と一緒になってピロリジンまたはピペリジン環を形成してもよい。

【0096】

特定の好ましい実施形態において、U は O でもあり、例えば、 $R^3$  および  $R^4$  の一方は存在せず、他方は ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである。

【0097】

式 I の好ましい化合物は：

1 - [ 2 - ( 1, 4' - ピピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩；

10

20

30

40

50

- 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ; 10
- 1 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ; 20
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ; 30
- 1 - { 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ; 40
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロブタノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ; 50

[illegible]

- 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ; 10
- 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ; 20
- 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ; 30
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロペンチルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロペンチルエチル ] - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキサイルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキサイルエチル ] - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩 ; 40
- 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘブチルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘブチルエチル ] - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩 ;
- 2 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } ピペリジン - 4 - オール・塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - オール・塩酸塩 ; 50

- 1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩 ;
- 4 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール・二塩酸塩 ;
- 3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - メチルブタン - 2 - オール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 5 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 4 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] ヘプタン - 4 - オール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロブタノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - フェノキシフェニル ) エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 3 - (フェノキシフェニル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 1 - ( 3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 1 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 1 - ( 3, 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - { 2 - [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 2 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] デカヒドロナフタレン - 2 - オール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] - 4 - メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩 ;
- 1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ;
- 1 - [ 2 - [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ;
- 1 - { 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) - 2 - [ 4 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール ;
- 1 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール ;
- 1 - [ 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ;

10

20

30

40

50

- 1 - [ ( 1 S ) - 2 - ( 1 , 4 ' - ピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ;
- 1 - [ ( 1 R ) - 2 - ( 1 , 4 ' - ピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ;
- 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキサイルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン ;
- 1 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキサイルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン ;
- 1 - { ( 1 S ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ; 10
- 1 - { ( 1 S ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ;
- 1 - { 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ;
- 1 - { ( 1 S ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ;
- 1 - { ( 1 S ) - 2 - ( 1 , 4 ' - ピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ;
- 1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ; 20
- 1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ;
- 1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ;
- 1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ;
- 1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ;
- 1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ; 30
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ;
- 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール ;
- 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール ;
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール ;
- 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール ; 40
- 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール ;
- 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ;
- 1 - [ ( 1 S ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール ;
- 1 - [ ( 1 R ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール ;
- ( 3 R ) - 1 - { 2 - ( 1 , 4 ' - ピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } - 3 - メチルシクロペンタノール ; 50



1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール ;  
 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール ;  
 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ;  
 1 - { 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール ;  
 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] エチル } シクロヘキサノール ;  
 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール ;  
 1 - [ 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール ;  
 1 - { 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ;  
 1 - ( 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - { 4 - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エトキシ ] フェニル } エチル ) シクロヘキサノール ; またはその医薬上許容される塩を包含する。

10

## 【 0 0 9 8 】

20

本発明の化合物のいくつかは不斉中心を有していてもよく、かかる化合物は立体異性体（すなわち、エナンチオマー）の形態において存在してもよい。本発明はかかるすべての立体異性体およびラセミ混合物を包含するその混合物を含むものである。

## 【 0 0 9 9 】

立体異性体のラセミ混合物ならびに実質的に純粋な立体異性体は本発明の範囲内にある。本明細書中で使用する「実質的に純粋な」なる語は、他の可能な立体異性体に対して、少なくとも約 90 モル %、より好ましくは少なくとも約 95 モル %、最も好ましくは少なくとも約 98 モル % の所望の立体異性体が存在することをいう。好ましいエナンチオマーは、高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に既知の方法によりラセミ混合物より単離されてもよく、あるいは本明細書に記載の方法により調製されてもよい。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H.ら、Tetrahedron, 33: 2725 (1977); Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds, (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, 268 頁 (E.L. Eliel編、University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。

30

## 【 0 1 0 0 】

本発明は式 I の化合物のプロドラッグを包含する。本明細書中で使用する「プロドラッグ」とは、代謝作用により（例えば、加水分解により）インビボにて式 I の化合物に変換可能な化合物を意味する。例えば、Bundgaard (編)、Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widderら (編)、Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsenら (編)、「Design and Application of Prodrugs」 Text book of Drug Design and Development, 第 5 章、113 - 191 (1991); Bundgaardら、Journal of Drug Deliver Reviews, 1992, 8: 1 - 38, Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 1988, 77: 285 以下参照; および Higuchi および Stella (編) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975) に開示されるように、種々の形態のプロドラッグが当該分野にて知られている。

40

## 【 0 1 0 1 】

さらに、式 I の化合物は非溶媒和ならびに水、エタノール等の医薬上許容される溶媒との溶媒和の形態にて存在しうる。一般に、溶媒和の形態は本発明の目的として非溶媒和

50

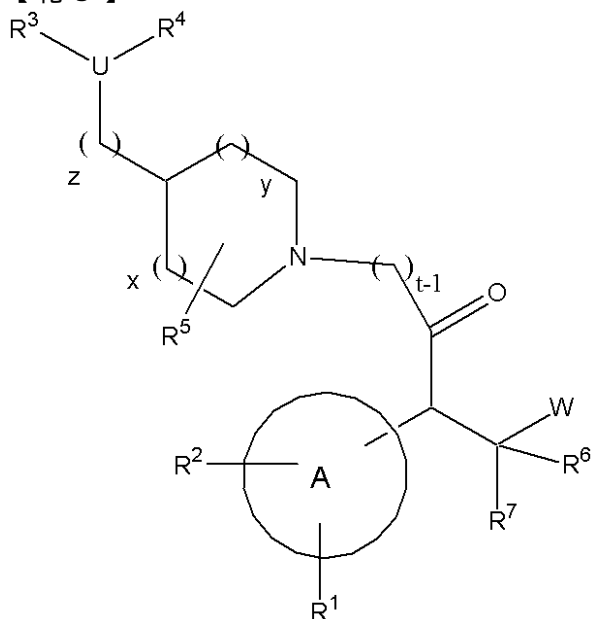
の形態との均等物であると考えられる。

【 0 1 0 2 】

本発明はまた、式 I の化合物の製法であって、以下の一の工程：

a) 式 I：

【 化 3 】



10

20

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $x$ 、 $y$ 、 $z$ 、 $t$ 、 $A$ 、 $U$ および $W$ は本明細書の記載と同意義である ]  
で示される化合物を還元して $W$ が $OH$ である式 I の化合物を得；必要ならば、反応の間、  
いずれかの反応基または部位を保護基で保護し、その後に除去するか；または

b)  $R^3$  および / または  $R^4$  水素である式 I の化合物をアルキル化剤を用いてアルキル化し、 $R^3$  および / または  $R^4$  がアルキルである、式 I の化合物を得るか；または

c) 反応性置換基を有する式 I の化合物を異なる置換基を有する式 I の化合物に変換するか；または

d) 式 I の塩基性化合物を医薬上許容される塩あるいはその逆に変換することを含む、方法を提供する。

30

【 0 1 0 3 】

本発明の化合物は当業者に周知の多くの方法にて調製されうる。該化合物は、例えば、以下に記載の方法により、あるいは当業者により認識されるようなその変法により合成されうる。本発明と関連して開示される方法はすべて、ミリグラム、グラム、マルチグラム、キログラム、マルチキログラムまたは商業的生産規模を含む、どのような規模で行うことをも意図とする。

【 0 1 0 4 】

容易に理解されるように、合成の間、官能基は保護基を含有していてもよい。保護基はそれ自体、ヒドロキシ基およびカルボキシル基などの、官能基に選択的に結合し、かつ除去され得る、化学官能基として知られている。これらの基は化合物中にてかかる官能基をその化合物が曝される化学反応条件に対して不活性とするために存在する。種々のいずれの保護基も本発明にて利用することができる。本発明に従って利用されうる保護基は Greene, T.W. および Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis 第 2 版、Wiley & Sons、1991 に記載されている。

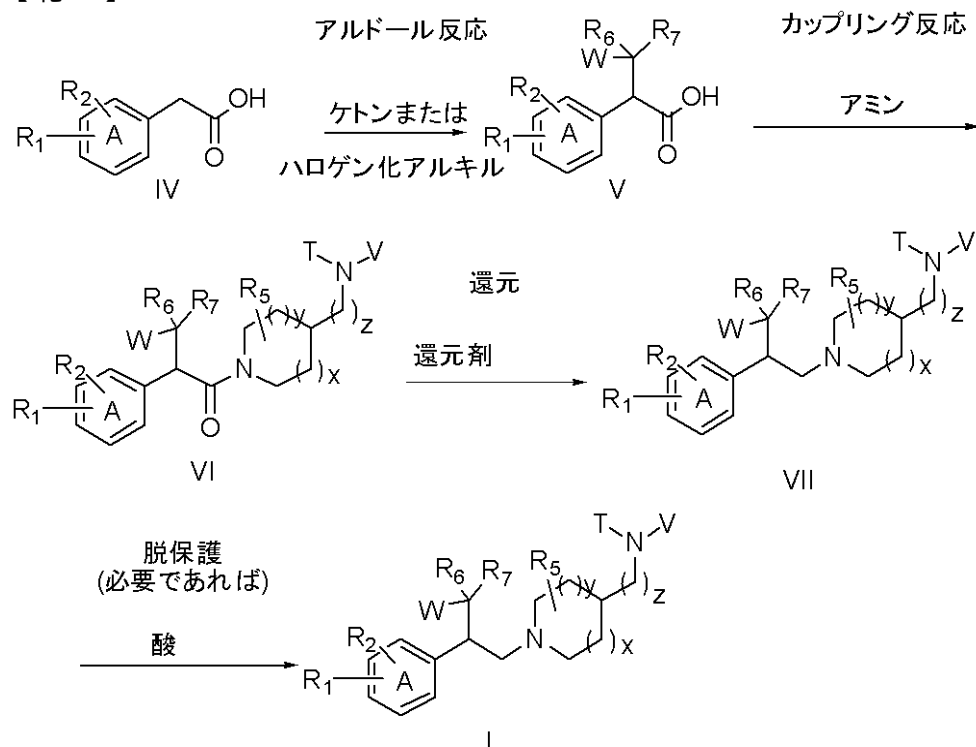
40

【 0 1 0 5 】

例えば、本発明の化合物は、適当には、以下の一般的記載および具体的な実施例に従って調製される。使用される可変基は、特に限定しない限り、式 I の記載と同じである。本発明の化合物の調製に使用される試薬は市販されているか、あるいは文献に記載の標準的操作により調製することができる。本発明によれば、式 I の化合物は以下の反応スキーム (スキーム 1 - 6) により製造される。

50

【化 4】



スキーム 1

ここで、

A は上記と同意義である；

$V$  は  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $H$  または  $P$  である；

T は  $R_3$ 、 $R_4$ 、H または P である；

P はアミン保護基、好ましくは、限定されるものではないが、tert - ブトキシカルボニルである；および

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, W, x, y, z$  は上記したとおりである。

【 0 1 0 6 】

式 I の化合物は、式 V I の化合物を還元し、つづいて Y が P の場合に脱保護する（Y が P でなければ、脱保護工程は省略される）ことにより調製することができる（スキーム 1）。P が tert - ブトキシカルボニルである場合、カルバマートを脱保護する一般的方法をこの変換に利用しうる。本発明の好ましい実施形態によれば、脱保護はプロトン酸、すなわち、塩酸を用いて行われる。還元はアミドをアミンに還元する一般的方法を用いて行われる。本発明の好ましい実施形態によれば、式 V I の化合物は、ボランのテトラヒドロフラン中溶液で処理され、70 - 80 に加熱される。Y が H で、Z がメチルである式 I の化合物を製造することを意図とする場合、過剰量のボランを用いて P がアルコキシカルボニルである保護基を還元してもよい。

【 0 1 0 7 】

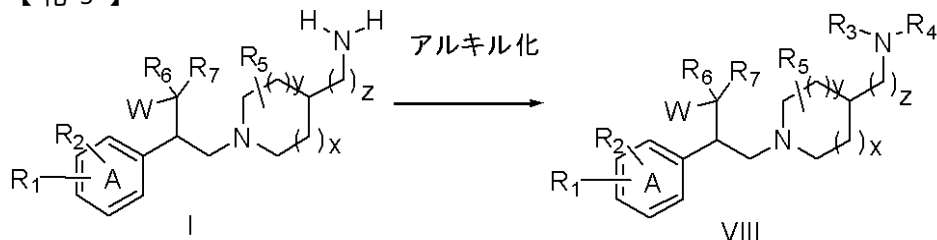
式 V I の化合物は式 V の化合物を適宜置換されたアミンとカップリングさせることで調製されうる。反応はカルボン酸を活性化し、アミドを形成する一般的方法により行われる。本発明の好ましい実施形態において、カルボン酸は、適当なアミンとトリエチルアミンの存在下、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファートで処理される。

【 0 1 0 8 】

式 V の化合物は、適宜置換されたケトンを含む式 I V のアリールまたはヘテロアリール酢酸とアルドール反応を介して反応させることで調製される。式 I V のアリールまたはヘテロ

アリール酢酸は商業上入手可能であるか、あるいは文献記載の標準的方法により調製される。式ⅠⅤの化合物は、ケトンとの反応がこのカルボン酸のアルファ炭素原子で起こるように、アルファ炭素原子を有する有機酸である。この反応はカルボン酸のアルファ炭素原子をケトンと反応させるいずれか一般的な方法により行われる。一般に、これらアルドール反応においては、ケトン酢酸のジアニオンと反応させる。該アニオンはリチウムジイソプロピルアミドなどの強有機塩基、ならびに他の有機リチウム塩基を用いて生成される。この反応は、好ましくは、テトラヒドロフランなどの低沸点溶媒中、 $-80$  ないし約  $-50$  の低温で行われる。

【化 5】



10

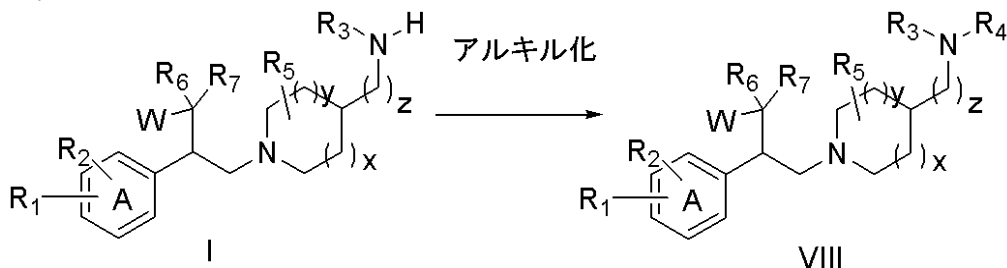
スキーム2

【0109】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物 ( $R_3$  および  $R_4$  がメチルである) を生成することが望ましいならば (スキーム2)、その化合物は式Ⅰの化合物をヨウ化メチルでのアルキル化を介して、あるいはホルムアルデヒドでの還元アミノ化を介して形成される。第一アミンをヨウ化メチルでアルキル化するいずれの一般的方法も利用しうる。加えて、還元的アミノ化を行ういずれの一般的方法も利用しうる。本発明の好ましい実施形態によれば、アミンとホルムアルデヒドのギ酸中混合物を  $60$  ないし  $80$  で加熱する。

20

【化 6】



30

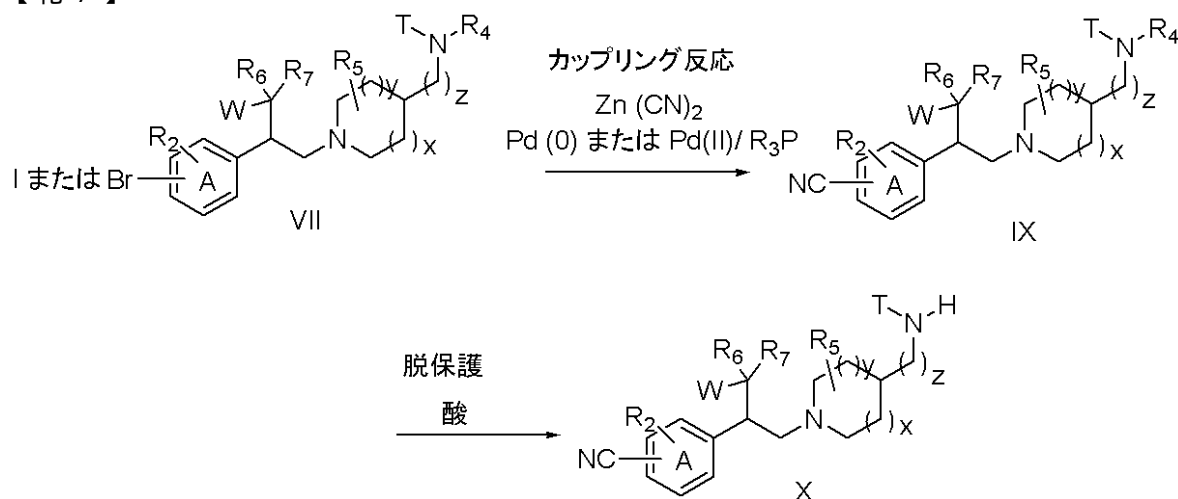
スキーム3

【0110】

$R_3$  が上記のとおりであり、 $R_4$  がメチル以外の上記のとおりであるⅤⅠⅠⅠの化合物を形成することを意図とする場合 (スキーム3)、その化合物は式Ⅰの化合物をアルキルハライドでのアルキル化を介して、あるいはアルデヒドまたはケトンでの還元的アミノ化を介して形成される。第一または第二アミンをアルキルハライドでアルキル化するいずれの一般的方法も利用しうる。加えて、還元的アミノ化を行ういずれの一般的方法も利用しうる。本発明の好ましい実施形態によれば、アミンと適宜置換されたアルデヒドまたはケトンの塩化メチレン中混合物をトリスアセトキシボロハイドライドで処理し、式ⅤⅠⅠⅠの化合物を形成する。

40

## 【化 7】



スキーム4

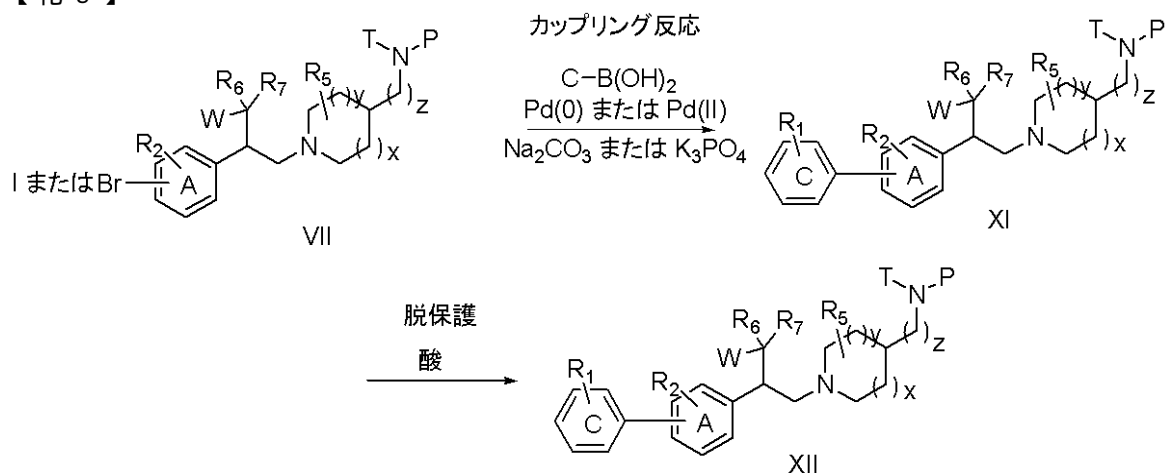
【 0 1 1 1 】

R<sub>1</sub> がニトリルである式 X の化合物を製造することを意図とする場合、該化合物は、P がアミン保護基である、限定されるものではないが、好ましくは tert-ブトキシカルボニルである、式 I X の化合物より形成されうる。P が tert-ブトキシカルボニルであるケースでは、この変換にカルバマートを脱保護する一般的方法を利用しうる。本発明の好ましい実施形態によれば、脱保護はプロトン酸、すなわち、塩酸を用いて実施される。

【 0 1 1 2 】

式ⅠⅩの化合物は、R<sub>1</sub>がヨウ素または臭素であり、YがPである、式ⅤⅠⅠの化合物より形成されうる（スキーム1を参照）。ヨウ化アリールまたは臭化アリールをアリールニトリルに変換するいずれの一般的方法もこの変換に利用されうる。本発明の好ましい実施形態によれば、式ⅤⅠⅠの臭化アリールをシアン化亜鉛、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロシン、亜鉛粉および触媒としてのトリス（ジベンジリデンアセトン）ジバラジウムと反応させる。この反応は、N,N-ジメチルホルムアミドなどの高沸点溶媒中、窒素下、高温、好ましくは100 から約150 までで実施される。式ⅤⅠⅠの化合物はスキーム1で調製される。式Ⅹの化合物から式ⅤⅠⅠⅠの化合物を形成することを意図とする場合、スキーム2またはスキーム3に記載の操作に従うことができる。

【化 8】



スキーム5

【 0 1 1 3 】

$R_1$  が臭素またはヨウ素であり、 $Y$  が  $P$  である式  $VII$  の化合物（スキーム 1 を参照）は、要すれば、 $C$  がフェニル、置換フェニル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである、式  $XII$  の化合物を形成するのに使用されうる。式  $XII$  の化合物は、 $R_1$  が臭素またはヨウ素である式  $VII$  の化合物より、アリールボロン酸またはアリールスタナンとのいずれかとのクロスカップリング反応を介して形成されうる。ヨウ化アリールまたは臭化アリールとアリールボロン酸またはアリールスタナンとのクロスカップリングのいずれの一般的方法を利用することもできる。本発明の好ましい実施形態によれば、式  $VII$  のヨウ化アリールまたは臭化アリールを適宜置換されたアリールボロン酸、塩基、すなわち、炭酸ナトリウムまたはリン酸カリウム、および触媒としてのテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）または [1, 4 - ビス（ジフェニルホスフィン）ブタン] パラジウム（II）ジクロリドと反応させる。この反応は、水の存在下にある、 $N$ ,  $N$  - ジメチルホルムアミド、1, 4 - ジオキサンまたは 1, 2 - ジメトキシエタンなどの高沸点溶媒中、窒素下、高温、好ましくは 70 から 100 の温度で実施される。式  $VII$  の化合物は、スキーム 2 またはスキーム 3 のいずれかに記載の還元的アミノ化またはアルキル化の操作を介して形成されうる。

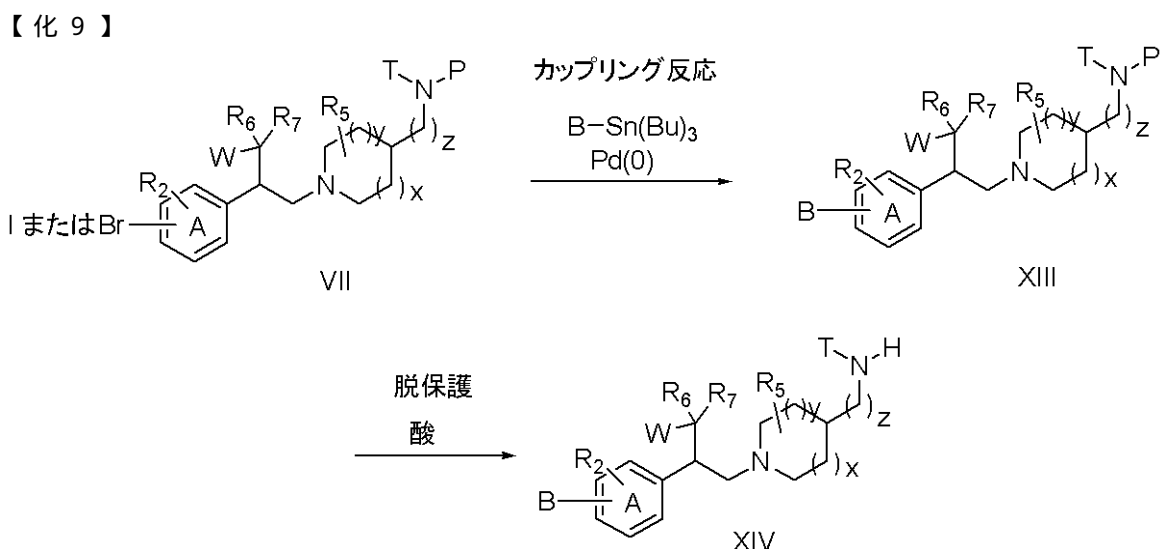
10

20

30

40

50



スキーム 6

式中、 $B$  はアルケニルまたはアルキニルである。

## 【0114】

$B$  がアルキニルまたはアルケニルである式  $XIV$  の化合物の製造を意図とする場合、該化合物は、 $R_1$  が臭素またはヨウ素であり、 $Y$  が  $P$  である化合物（スキーム 1 を参照）より形成されうる。式  $XII$  の化合物は、 $R_1$  が臭素またはヨウ素である式  $VII$  の化合物と、適宜置換されたアルケニルまたはアルキニルスタナンのいずれかとのクロスカップリング反応を介して形成されうる。ヨウ化アリールまたは臭化アリールとアルケニルまたはアルキニルスタナンとのクロスカップリングのいずれの一般的方法を利用することもできる。本発明の好ましい実施形態によれば、式  $VII$  のヨウ化アリールまたは臭化アリールを、適宜置換されたアルケニルまたはアルキニルスタナンおよび触媒としてのテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）と反応させる。この反応は、 $N$ ,  $N$  - ジメチルホルムアミドまたはトルエンなどの高沸点溶媒中、窒素下、高温、好ましくは 90 から約 120 の温度で実施される。式  $XIV$  の化合物はスキーム 1 に記載されるように式  $XIV$  の化合物より形成される。式  $VII$  の化合物は式  $XIV$  の化合物よりスキーム 2 またはスキーム 3 のいずれかに記載される還元的アミノ化またはアルキル化操作を介して形成されうる。

## 【0115】

式  $I$  の化合物は不斉炭素原子を有する。好ましい立体配置は  $S$  配置である。式  $I$  の化合

物の R または S 異性体を生成することを意図とする場合、これらの化合物は一般的手段により所望の異性体として単離されうる。好ましい手段には、式 V I のアミドまたは式 V I I のアミド ( Y = P ) または式 I のアミンのいずれかの異性体を高性能液体クロマトグラフィー ( H P L C ) を介して、あるいは超臨界流体クロマトグラフィーを介してその異性体を分離するものがある。

【 0 1 1 6 】

R および S 異性体の分離は、式 V のフェニル酢酸の低級アルキルエステルを形成することにより達成されうる。カルボン酸からエステルを形成するいずれの一般的方法も利用されうる。分離は式 V の化合物に対応する低級アルキルエステルを接触エステル加水分解に付して行われ ( 例えば、Ahmar, M. ; Girard, C. ; Bloch, R. Tetrahedron Lett., 1 9 8 9, 7 0 5 3 )、それにより対応するキラル酸とキラルエステルが形成される。エステルと酸はエステルから酸を分離する一般的方法により分離される。

10

【 0 1 1 7 】

他の実施形態において、該発明は、

a . 少なくとも一つの式 I の化合物またはその医薬上許容される塩 ; および

b . 少なくとも一つの医薬上許容される担体

を含む、医薬組成物に向けられる。

一般に、式 I の化合物またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、約 0 . 1 重量 % ないし約 9 0 重量 % の濃度で存在するであろう。好ましくは、式 I の化合物またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、少なくとも約 1 重量 % の濃度で存在するであろう。より好ましくは、式 I の化合物またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、少なくとも約 5 重量 % の濃度で存在するであろう。さらにより好ましくは、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、少なくとも約 1 0 重量 % の濃度で存在するであろう。その上さらに好ましくは、式 I の化合物またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、少なくとも約 2 5 重量 % の濃度で存在するであろう。

20

【 0 1 1 8 】

かかる組成物は、Remington ' s Pharmaceutical Sciences、第 1 7 版、Alfonoso R. Genaro, Mack Publishing Company, Easton, PA ( 1 9 8 5 ) に開示されているような、許容される製剤操作に従って調製される。医薬上許容される担体はその処方中の他の成分と適合し、生物学的に許容されるものである。

30

【 0 1 1 9 】

本発明の化合物は、ニートにて、あるいは通常の医薬担体と組み合わせて、経口または非経口的に投与されてもよい。適用しうる固体担体は、矯味矯臭剤、滑沢剤、可溶化剤、沈殿防止剤、充填剤、流動促進剤、圧縮助剤、結合剤または錠剤崩壊剤あるいはカプセル化材料としても作用しうる 1 種またはそれ以上の物質を包含しうる。散剤においては、担体は微細化活性成分と混合される微細化固体である。錠剤においては、活性成分は必要な圧縮特性を有する担体と適当な割合で混合され、所望の形状および大きさに圧縮される。散剤および錠剤は 9 9 % までの活性成分を含有することが好ましい。適当な固体担体として、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖、ラクトース、デキストリン、澱粉、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、低融点ワックスおよびイオン交換樹脂が挙げられる。

40

【 0 1 2 0 】

液体担体は、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップおよびエリキシルを調製するのに用いられてもよい。本発明の活性成分は、水、有機溶媒、その混合物または医薬上許容される油脂などの医薬上許容される液体担体中に溶解または懸濁させることができる。液体担体は可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤、甘味剤、矯味矯臭剤、沈殿防止剤、増粘剤、着色剤、粘度調節剤、安定化剤または浸透圧調節剤などの他の適当な添加剤を含有しうる。経口または非経口投与用の液体担体の適当な例として、水 ( 特に、上記した添加剤、例

50

例えばセルロース誘導体、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を含有する)、アルコール(一価アルコールおよび多価アルコール、例えばグリコールを含む)およびその誘導体、および油類(例えば、分別ココヤシ油および落花生油)が挙げられる。非経口投与の場合、担体はまた、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルなどの油状エステルでもありうる。滅菌液体担体は非経口投与用の滅菌液体形態の組成物に用いられる。

#### 【0121】

滅菌溶液または懸濁液である、液体医薬処方は、例えば、筋肉内、腹腔内または皮下注射により投与されうる。滅菌溶液はまた、静脈内に投与することもできる。経口投与用組成物は液体または固体のいずれかの形態の組成物でありうる。

10

#### 【0122】

医薬組成物は単位剤形、例えば、錠剤、カプセル、散剤、溶液、懸濁液、エマルジョン、顆粒または坐剤であることが好ましい。かかる形態において、組成物は、適量の活性成分を含有する単位用量に細分割されており、単位剤形は包装組成物、例えば小包散剤、バイアル、アンプル、予め充填されたシリンジまたは液体含有のサッシュでありうる。単位剤形は、例えば、カプセルまたは錠剤そのものであってもよく、あるいはパッケージ形態のかかる組成物を適当な数からなるものであってもよい。

#### 【0123】

本発明のもう一つ別の実施形態において、本発明において有用な化合物は、哺乳動物が罹患する1またはそれ以上の別の病態を治療するのに使用される薬剤などの1またはそれ以上の他の医薬活性な物質と一緒に哺乳動物に投与されうる。かかる医薬活性な物質として、例えば、鎮痛剤、抗血管形成剤、抗腫瘍剤、抗糖尿病剤、抗感染剤または胃腸剤、あるいはそれらの組み合わせが挙げられる。

20

#### 【0124】

一またはそれ以上の医薬活性な薬剤は、本発明の一またはそれ以上の化合物と、治療的に有効な量にて同時に(例えば、個々同時に、または医薬組成物にて一緒に)、および/または連続的に投与されてもよい。

#### 【0125】

「併用療法」なる語は、本明細書に記載の病態または障害、例えば、体熱感、発汗、体温調節関連症状または障害などを治療するための2種またはそれ以上の治療薬または化合物を投与することをいう。かかる投与は一の治療剤の各タイプを同時方法にて用いることを包含する。いずれのケースにおいても、該治療方法は本明細書に記載の症状または障害の治療において薬物を併用する有益な効果を提供するであろう。

30

#### 【0126】

投与経路は、式Iの活性な化合物を適当なまたは所望の活性部位に効果的に送達する、経口、経鼻、経肺、経皮、例えば、受動的またはイオン導入デリバリー、あるいは非経口、例えば、経直腸、デポー、皮下、静脈内、尿道内、筋肉内、鼻腔内、点眼剤または軟膏などの、いずれの経路であってもよい。さらには、式Iの化合物を他の活性成分との投与は連続的であっても同時であってもよい。

#### 【0127】

本発明は、モノアミン再取り込みにより改善される症状、とりわけ、血管運動症状(VMS)、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびその組み合わせ、特に大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびその組み合わせからなる群より選択される症状の治療、軽減、阻害および/または予防の分野において実質的な飛躍的進歩を付与する。

40

#### 【0128】

したがって、一の実施形態において、本発明は、モノアミン再取り込みにより改善される症状を治療または予防する方法であって、

式Iの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量、該対象に投与することを含む方

50



法に向けられる。

モノアミン再取り込みにより改善される症状として、血管運動症状、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびその組み合わせからなる群より選択される症状、特に大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびその組み合わせからなる群より選択される症状が挙げられる。

【0129】

「血管運動症状」、「血管運動不安定症状」および「血管運動障害」とは、限定されるものではないが、とりわけ、体温調節機能不全により惹起される、体熱感（ほてり）、不眠症、睡眠障害、気分障害、興奮性、過度の発汗、寝汗、疲労などを包含する。

10

【0130】

「体熱感」なる語は、典型的には、一般に、一の対象において発汗を伴う、突然の皮膚の紅潮からなる体温の一時的な障害をいう。

【0131】

「性的機能不全」なる語は、欲望および／または性的興奮に関連する症状を包含するが、これに限定されない。

【0132】

本明細書にて使用される「胃腸および泌尿生殖器障害」は、過敏性腸症候群、症候性GERD、食道過敏症、非潰瘍性消化不良、非心臓性胸痛、胆管ジスキネジア、オッディ括約筋の機能不全、尿失禁（すなわち、急迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、真性腹圧性尿失禁および混合尿失禁）（無意識の排便および排尿、ならびに括約筋支配の病理変化、認知機能の喪失、膀胱の過度の膨満、過反射および／または無意識の尿道括約筋弛緩、膀胱または神経異常に伴う筋肉の低下を含むが、これに限定されるものではない、一またはそれ以上の原因による可能性のある糞または尿の滴下または漏れを含む）、間質性膀胱炎（神経性膀胱）および慢性の骨盤痛（外陰病変、前立腺痛および直腸痛を含むが、これに限定されない）を包含する。

20

【0133】

本明細書にて使用される「慢性疲労症候群」（CFS）は、衰弱、筋肉痛、過剰な眠気、倦怠感、発熱、のどの痛み、有通性リンパ節、記憶および／または精神集中の障害、不眠症、睡眠障害、局限性圧痛、散乱性の痛み、疲労およびその組み合わせから選択される生理学的症状により特徴付けられる状態である。

30

【0134】

本明細書にて使用される「線維筋痛症候群」（FMS）は、FMS、ならびに鬱病、身体化障害、転換性障害、疼痛性障害、心気症、身体醜形障害、未分化身体表現性障害、および身体表現性NOSに付随するFMSを含む、他の身体表現性障害を包含する。FMSおよび他の身体表現性障害は、感覚刺激の全身性知覚の高揚、異痛症の形態における疼痛知覚の異常（疼痛刺激に対する感度の亢進）およびそれらの組み合わせから選択される生理学的症状により関連付けられる。

【0135】

本明細書にて使用される「神経系障害」は、嗜癮障害（アルコール、ニコチンおよび他の精神活性物質による障害を含む）および禁断症候群、加齢関連の学習および精神障害（アルツハイマー病を含む）、拒食症、過食症、注意力欠如障害（多動性障害を伴うまたは伴わない）、双極性障害、疼痛（腰痛、非典型的胸痛、群発性頭痛などの頭痛、片頭痛、ヘルペス神経痛、幻肢痛、骨盤痛、筋膜面痛、異痛、頸痛、中心性疼痛、歯痛、オピオイド耐性痛、内臓痛、手術性痛、骨損傷痛、陣痛と出産の間の疼痛、やけどに由来する疼痛、産後の痛み、狭心症の痛み、末梢神経障害および糖尿病性神経障害などの神経障害性の痛み、術後の痛みおよび本明細書に記載の神経系障害との共同の病的な疼痛からなる群より選択される慢性の痛みを含む）、循環病、鬱病（大鬱病性障害、難治性の鬱病、青年期の鬱病および小鬱病を含む）、気分変調性障害、全身性不安障害（GAD）、肥満（すなわち、肥満体または太りすぎの患者の体重を減少させる）、強迫障害および関連スペクト

40

50

ル障害、反抗的行動障害、パニック障害、外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害（すなわち、月経前症候群および後期黄体期不快気分障害）、精神異常（統合失調症、統合失調性感情障害および統合失調症様障害を含む）、季節性情動障害、睡眠障害（例えば、ナルコレプシーおよび夜尿症）、対人恐怖（社会不安障害を含む）、選択性セロトニン再取り込み阻害（SSRI）「ポップアウト」症候群（すなわち、初期の満足のいく反応の後に、患者がSSRI治療に対して満足のいく反応を維持できないところの障害）を包含する。

#### 【0136】

一の実施形態において、本願発明は、その必要とする対象における血管運動症状を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

10

#### 【0137】

エストロゲンの濃度が低い、あるいはエストロゲンが無い場合、NEと5-HTの間の正常な濃度が修正され、神経伝達物質の濃度におけるこの修正された変化が体温調節中枢の感度にて変化をもたらさう。その修正された化合物の濃度は、体温調節中枢にて熱感として、および応答として翻訳され、視床下部は下行自律神経経路を活性化させ、血管拡張および発汗（体熱感）を介して放熱をもたらす可能性がある（図1）。したがって、エストロゲン欠乏はノルエピネフリン活性の修正をもたらすかもしれない。

#### 【0138】

脳幹の周核体にて合成されるノルエピネフリンは視床下部および脳幹にある神経末端で放出される。視床下部にて、NEは体温調節中枢に存在するニューロンの活性を調節する。脳幹において、NEはセロトニン作動性ニューロン（5HT）を刺激し、アドレナリン作動性<sub>1</sub>およびアドレナリン作動性<sub>2</sub>後シナプス受容体を介して作用し、セロトニン作動性システムの活性を刺激する。応答において、5-HTニューロンも、体温調節中枢およびNEニューロンへのフィードバックを調節する。このフィードバックとの関係を介して、5-HT<sub>2A</sub>受容体を介して作用する5-HTはNEニューロンの活性を阻害する。シナプス間隙にあるノルエピネフリンはまた、NEニューロンに位置するNE輸送体（NET）により吸収される。該輸送体はNEをリサイクルし、複数の神経伝達に利用できるようにする（図2）。

20

#### 【0139】

本発明は、ノルエピネフリンの減少した活性を回復させることで、血管運動症状と治療する方法を提供する。視床下部または脳幹におけるノルエピネフリンの活性は、(i) NE輸送体の活性を遮断すること、(ii) 前シナプスアドレナリン作動性<sub>2</sub>受容体の活性をアンタゴニストで遮断すること、または(iii) NEニューロンに対する5-HTの活性を5-HT<sub>2A</sub>アンタゴニストで遮断すること、により亢進されう。

30

#### 【0140】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、その必要とする対象における鬱障害を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

#### 【0141】

もう一つ別の実施形態において、その必要とする対象における性的機能不全を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

40

#### 【0142】

もう一つ別の実施形態において、その必要とする対象における胃腸または泌尿生殖器障害、特に腹圧性尿失禁または急迫性尿失禁を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

#### 【0143】

もう一つ別の実施形態において、その必要とする対象における慢性疲労症候群を治療ま

50

たは予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

【0144】

もう一つ別の実施形態において、その必要とする対象における線維筋肉痛症候群を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

【0145】

もう一つ別の実施形態において、その必要とする対象における疼痛を治療または予防する方法であって、該対象に有効量の少なくとも一の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に向けられる。

10

【0146】

疼痛は、例えば、急性の痛み（短期間）または慢性の痛み（定期的に再発するか、または持続的）であってもよい。疼痛はまた、集中していても、周辺的であってもよい。

【0147】

急性または慢性とすることができ、本発明の方法に従って治療されうる疼痛の例として、炎症性痛覚、筋骨格系疼痛、骨痛、仙腰痛、頸部または背中上部の痛み、内臓痛、体性痛、神経因性疼痛、癌の痛み、外傷または手術により引き起こされる痛み、例えば、やけどの痛みまたは歯痛、または片頭痛または緊張性頭痛などの頭痛、あるいはこれらの疼痛の組み合わせが挙げられる。当業者であれば、これらの痛みが相互に重複しうることを理解するであろう。例えば、炎症により引き起こされる痛みはまた、現実には、内臓痛または筋骨格系疼痛であってもよい。

20

【0148】

本発明の好ましい実施形態において、本発明にて有用な化合物は、例えば、末梢神経系または中枢神経系に対する損傷または該神経系における病変に付随する神経因性疼痛などの慢性の痛み；癌の痛み；例えば、腹部、骨盤および／または会陰の部位または膀胱と関連する内臓痛；例えば、背中上部または腰部、脊椎、線維筋、側頭骨顎関節または筋筋膜疼痛症候群に關係する筋骨格系疼痛；例えば、変形性関節症、関節リウマチまたは脊髄の狭窄などの骨または関節の変性疾患に關係する骨痛；片頭痛または緊張性頭痛などの頭痛；または HIV などの感染症、鎌状赤血球貧血、自己免疫疾患、多発性硬化症または変形性関節症または関節リウマチなどの炎症に關係する疼痛を治療するのに哺乳動物に投与される。

30

【0149】

より好ましい実施形態において、本発明の有用な化合物は、本願明細書に記載の方法に従って、神経因性疼痛、内臓痛、筋骨格系疼痛、骨痛、癌性疼痛または炎症性痛覚あるいはそれらの組み合わせである慢性の痛みを治療するのに用いられる。炎症性痛覚は変形性関節症、関節リウマチ、手術または外傷などの種々の病状と関連しうる。神経因性疼痛は、例えば、糖尿病性ニューロパシー、末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、腰部または頸椎根症、線維筋痛、舌咽神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー、カジュアルギア（casualgia）、視床症候群、神経根剥離または幻肢痛、反射性交感神経性ジストロフィーまたは開胸術後の痛みなどの末梢性および／または中枢性感作をもたらす損傷により惹起される神経損傷、癌、化学的損傷、トキシン、栄養不足あるいはヘルペスもしくは HIV などのウイルスまたは細菌感染、あるいはその組み合わせに関連していてもよい。本発明の化合物を用いる方法は、さらには、神経因性疼痛が転移性浸潤、有痛脂肪症、やけどまたは視床状態に関連する中枢性疼痛の症状に対して二次的な症状であるところの症状の治療を包含する。

40

【0150】

上記したように、本発明の方法は、実際には、体性痛および／または内臓痛である疼痛の治療に使用されうる。例えば、本発明の方法に従って治療されうる体性痛は、手術、歯科処理、やけどまたは外傷性身体損傷の間に経験した構造組織または軟組織の損傷に付随する疼痛を包含する。本発明の方法に従って治療されうる内臓痛の例が、潰瘍性結腸炎、

50

過敏性腸症候群、神経性膀胱、クローン病、リウマチ（関節痛）、腫瘍、胃炎、膵炎、器官の炎症または胆管疾患あるいはそれらの組み合わせなどの内部器官の疾患に関連するか、またはかかる疾患から由来の型の疼痛を包含する。当業者であればまた、本発明の方法により治療される疼痛がまた痛覚過敏、異痛またはその両方の症状に関連付けられることを理解するであろう。加えて、慢性の痛みは末梢性および／または中枢性感作を伴ってもよく、あるいは伴わなくてもよい。

#### 【0151】

本発明の有用な化合物はまた、女性の症状と関連する急性および／または慢性の痛み（女性特有の痛みとも称される）を治療するのに使用され得る。かかる種の痛みは、女性だけがあるいは主に女性が直面する痛み、例えば、生理、排卵、妊娠または出産、流産、子宮外妊娠、逆行性月経、卵胞嚢胞または黄体嚢胞の破裂、骨盤内臓器の炎症、子宮筋腫、腺筋症、子宮内膜症、感染および炎症、骨盤内器官虚血、閉塞、腹腔内癒着、骨盤内臓器の解剖学的捻れ、卵巣膿瘍、骨盤支持体の喪失、腫瘍、骨盤鬱血に付随する痛み、または非婦人科病因から由来の痛みを包含する。

10

#### 【0152】

##### （実施例）

本発明はさらには以下の実施例にて特定される。その中で、特に限定しない限り、すべての部および％は重量によるものであり、温度は摂氏である。これらの実施例は、本発明の好ましい実施形態を表すが、単なる例示に過ぎないと理解すべきである。上記およびこれらの実施例から、当業者であれば、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、本発明の必要不可欠な特徴を説明することができ、該発明が種々の使用および条件に合致するように種々変形および修飾しうる。

20

#### 参考例 1 - a : アルドール反応 : 酸中間体の調製

#### 【0153】

窒素下、ジイソプロピルアミン（7.87 mL、56.2ミリモル）の乾燥テトラヒドロフラン（50 mL）中溶液を - 78 に冷却し、n - ブチルリチウムの溶液（ヘキサン中 2.5 M、22 mL、55.0ミリモル）で滴下処理した。得られた溶液を 0 に加温し、15 分間攪拌した。該溶液を - 78 に再び冷却し、カニューレを介して、3 - クロロフェニル酢酸（4.0 g、23.4ミリモル）のテトラヒドロフラン（20 mL）中溶液で処理した。ついで、該反応物を 25 にまで加温させて、それを 45 分間攪拌し、ついで - 78 に再び冷却した。ついで、シクロヘキサノン（3.65 mL、35.3 mL）のテトラヒドロフラン（10 mL）中溶液をカニューレを介して添加し、得られた混合物を - 78 で 1.5 時間攪拌した。ついで、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して反応物をクエンチさせ、テトラヒドロフランを真空下で除去した。得られた残渣を水酸化ナトリウムの 2 N 水溶液（30 mL）に溶かし、酢酸エチル（1 x 30 mL）で洗浄した。ついで、該水層に 2 N 塩酸水溶液を添加して pH 1 となるまで酸性化した。生成物を酢酸エチル（3 x 30 mL）で抽出し、合した有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、6.05 g（96％）の純粋な（3 - クロロフェニル）（1 - ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸を白色固体として得た。HRMS :  $C_{14}H_{17}ClO_3$  として、計算値 : 268.0866 ; 測定値 (ESI-FT) : 291.0748。

30

40

b) 同様の方法において、（3 - プロモフェニル）（1 - ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸を 3 - プロモフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。HRMS :  $C_{14}H_{17}BrO_3$  として、計算値 : 312.0361 ; 測定値 (ESI-FT) : 350.99924。

c) 同様の方法において、（1 - ヒドロキシシクロブチル）（2 - ナフチル）酢酸を 2 - ナフチル酢酸およびシクロブタノンから調製した。HRMS :  $C_{16}H_{16}O_3$  として、計算値 : 256.1099 ; 測定値 (ESI-FT) : 279.09927。

d) 同様の方法において、3,4 - ジクロロ - アルファ - （1 - ヒドロキシシクロヘキシ

50

- ル) ベンゼン酢酸を3、4 - ジクロロフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS (ESI)  $m/z$  301 / 303 / 305 ( $[M - H]^-$ ) ; 元素分析:  $C_{14}H_{16}Cl_2O_3$  として: 計算値 (%) : C, 55.46 ; H, 5.32 ; N, 0.00 ; 測定値 (%) : C, 55.42 ; H, 5.30 ; N, 0.00。
- e) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (1 - ナフチル) 酢酸を1 - ナフチル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS (ESI)  $m/z$  283 ( $[M - H]^-$ ) ; HRMS :  $C_{18}H_{20}O_3$  として、計算値: 284.1412 ; 測定値 (ESI-FT) : 307.13001。
- f) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸を3 - トリフルオロメトキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。HRMS :  $C_{15}H_{17}F_3O_4$  として、計算値: 318.1079 ; 測定値 (ESI) : 317.1013。10
- g) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸を4 - トリフルオロメトキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS (ESI)  $m/z$  317 ( $[M - H]^-$ )。
- h) 同様の方法において、(4 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を4 - ブロモフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS (ESI)  $m/z$  313 / 315 ( $[M + H]^+$ ) ; 元素分析:  $C_{14}H_{17}BrO_3$  として: 計算値 (%) : C, 53.69 ; H, 5.47 ; N, 0.00 ; 測定値: C, 53.87 ; H, 5.42 ; N, 0.00。20
- i) 同様の方法において、(3,4 - ジクロロフェニル) (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸を3,4 - ジクロロフェニル酢酸および1 - メチル - 4 - ピペリドンより調製した。HRMS :  $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3 \cdot HCl$  として、計算値: 353.0352 ; 測定値 (ESI-FT) : 318.0653。
- j) 同様の方法において、(3 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を3 - ブロモフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。HRMS :  $C_{12}H_{13}BrO_3$  として、計算値: 284.0048 ; 測定値 (ESI-FT) : 306.99337。
- k) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロブチル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸を3 - トリフルオロメトキシフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。HRMS :  $C_{13}H_{13}F_3O_4$  として、計算値: 290.0766 ; 測定値 (ESI) : 289.0686。30
- l) 同様の方法において、(3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  341 / 343 ( $[M - H]^-$ ) ; HRMS :  $C_{15}H_{19}BrO_4$  として、計算値: 342.0467 ; 測定値 (ESI-FT) : 341.03897。
- m) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸を3 - トリフルオロメチルフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  301 ( $[M - H]^-$ ) ; HRMS :  $C_{15}H_{17}F_3O_3$  として、計算値: 302.1130 ; 測定値 (ESI-FT) : 325.1024。40
- n) 同様の方法において、(4 - ベンジルオキシフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を4 - ベンジルオキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。
- o) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロブチル) (1 - ナフチル) 酢酸を1 - ナフチル酢酸およびシクロブタノンより調製した。
- p) 同様の方法において、(3,4 - ジクロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を3,4 - ジクロロフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。HRMS :  $C_{12}H_{12}Cl_2O_3$  として、計算値: 274.0163 ; 測定値 (ESI-FT) : 273.00881。
- q) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) 酢酸を2 50

- ナフチル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。HRMS:  $C_{18}H_{20}O_3$  として、計算値: 284.1412; 測定値 (ESI-FT): 323.10414。

r) 同様の方法において、(3-プロモフェニル)(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)酢酸を3-プロモフェニル酢酸および1-メチル-4-ピペリドンより調製した。HRMS:  $C_{14}H_{18}BrNO_3 \cdot HCl$ として、計算値: 363.0237; 測定値 (ESI-FT): 328.05356。

s) 同様の方法において、(1-ヒドロキシシクロフェニル)(1-ナフチル)酢酸を1-ナフチル酢酸およびシクロペンタノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  269 ( $[M-H]^+$ ); HRMS:  $C_{17}H_{18}O_3$  として、計算値: 270.1256; 測定値 (ESI-FT): 293.11485。

10

t) 同様の方法において、2-(3-プロモフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタン酸を3-プロモフェニル酢酸および3-ペンタノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  299 / 301 ( $[M-H]^+$ ); HRMS:  $C_{13}H_{17}BrO_3$  として、計算値: 300.0361; 測定値 (ESI-FT): 323.02505。

u) 同様の方法において、2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキサノ酸を3-プロモフェニル酢酸および4-ヘプタノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  283 / 285 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{15}H_{21}ClO_3$  として、計算値: 284.1179; 測定値 (ESI-FT): 307.1074。

v) 同様の方法において、2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタン酸を3-クロロフェニル酢酸および3-ペンタノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  255 / 257 ( $[M+H]^+$ )。 20

w) 同様の方法において、3-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-ナフチル)ペンタン酸を1-ナフチル酢酸および3-ペンタノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  271 ( $[M-H]^+$ )。

x) 同様の方法において、(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)(2-ナフチル)酢酸を2-ナフチル酢酸および1-メチル-4-ピペリドンより調製した。HRMS:  $C_{18}H_{21}NO_3$  として、計算値: 299.1521; 測定値 (ESI-FT): 300.15911。

y) 同様の方法において、2-(3-プロモ-4-メトキシフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタン酸を3-プロモ-4-メトキシフェニル酢酸および3-ペンタノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  329 / 331 ( $[M+H]^+$ )。 30

z) 同様の方法において、(4-ベンジルオキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)酢酸を4-ベンジルオキシフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。

aa) 同様の方法において、(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシデカヒドロナフチル)酢酸を3-クロロフェニル酢酸およびデカヒドロナフタレン-1-オンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  321 / 323 ( $[M-H]^+$ )。

bb) 同様の方法において、(3-プロモ-4-メトキシフェニル)(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸を3-プロモ-4-メトキシフェニル酢酸および4-tert-ブチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  397 / 399 ( $[M-H]^+$ ); HRMS:  $C_{19}H_{27}BrO_4$  として、計算値: 398.1093; 測定値 (ESI-FT): 421.09875。 40

cc) 同様の方法において、(3-クロロフェニル)(2-ヒドロキシデカヒドロナフチル)酢酸を3-クロロフェニル酢酸およびデカヒドロナフタレン-2-オンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  321 / 323 ( $[M-H]^+$ )。

dd) 同様の方法において、(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)酢酸を1-ナフチル酢酸および4-tert-ブチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  339 ( $[M-H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{28}O_3$  として、計算値: 340.2038; 測定値 (ESI-FT): 363.19309。

ee) 同様の方法において、(3-クロロフェニル)(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を3-クロロフェニル酢酸およびテトラヒドロ-2H-ピラ 50

ン - 4 - オンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  269 ( $[M - H]^-$ ); HRMS :  $C_{13}H_{15}ClO_4$  として、計算値 : 270.0659 ; 測定値 (ESI-FT) : 293.05499。

ff) 同様の方法において、(3 - ブロモフェニル) (4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を3 - ブロモフェニル酢酸および4 - tert - ブチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  367 / 369 ( $[M - H]^-$ ); HRMS :  $C_{18}H_{25}BrO_3$  として、計算値 : 368.0987 ; 測定値 (ESI-FT) : 391.0878。

gg) 同様の方法において、2 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキサノ酸を3 - ブロモフェニル酢酸および4 - ヘプタノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  327 / 329 ( $[M + H]^+$ )。 10

hh) 同様の方法において、2 - (3 - クロロフェニル) - 3,3 - ジシクロプロピル - 3 - ヒドロキシプロパン酸を3 - クロロフェニル酢酸およびジシクロプロピルケトンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  279.0801 ( $[M - H]^-$ ); HRMS :  $C_{15}H_{17}ClO_3$  として、計算値 : 280.0866 ; 測定値 (ESI) : 279.0801 ; 元素分析 :  $C_{15}H_{17}ClO_3$  として、計算値 (%) : C, 64.17 ; H, 6.10 ; N, 0.00 ; 測定値 (%) : C, 64.05 ; H, 6.31 ; N, 0.00。

ii) 同様の方法において、(3 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシ - 3,3,5,5 - テトラメチルシクロヘキシル) 酢酸を3 - ブロモフェニル酢酸および3,3,5,5 - テトラメチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  367 / 369 ( $[M - H]^-$ )。 20

jj) 同様の方法において、(4 - エチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - (1 - ナフチル) 酢酸を1 - ナフチル酢酸および4 - エチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  311 ( $[M - H]^-$ )。

kk) 同様の方法において、(3 - クロロフェニル) (4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を3 - クロロフェニル酢酸および4 - tert - ブチルシクロヘキサノンより調製した。

ll) 同様の方法において、(4 - メチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - (1 - ナフチル) 酢酸を1 - ナフチル酢酸および4 - メチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  297 ( $[M - H]^-$ )。 30

mm) 同様の方法において、(3 - ブロモフェニル) (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 酢酸を3 - ブロモフェニル酢酸およびテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  313 / 315 ( $[M + H]^+$ ); HRMS :  $C_{13}H_{15}BrO_4$  として、計算値 : 314.0154 ; 測定値 (ESI-FT) : 315.02244。

nn) 同様の方法において、(3 - ベンジルオキシフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を3 - ベンジルオキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。

oo) 同様の方法において、(3 - ブロモフェニル) (2 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル) 酢酸を3 - ブロモフェニル酢酸およびアダマンタノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  363 / 365 ( $[M - H]^-$ )。 40

pp) 同様の方法において、(3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 酢酸を3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル酢酸およびテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  343 / 345 ( $[M - H]^-$ ); HRMS :  $C_{14}H_{17}BrO_5$  として、計算値 : 344.0259 ; 測定値 (ESI-FT) : 367.01582。

qq) 同様の方法において、(3 - ベンジルオキシフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を3 - ベンジルオキシフェニル酢酸およびシクロブタノンから調製した。

rr) 同様の方法において、(5 - クロロチエン - 2 - イル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を5 - クロロ - 2 - チオフェン - 3 - 酢酸 (実施例 142) およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  273 / 275 ( $[M - H]^-$ )。 50

- s s) 同様の方法において、(5 - ブロモチエン - 2 - イル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を5 - ブロモ - 2 - チオフェン酢酸 (実施例 143) およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  317 / 319 ( $[M + H]^+$ )。
- t t) 同様の方法において、1 - ベンゾチエン - 3 - イル (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を1 - ベンゾチエン - 3 - イル酢酸およびシクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  289 ( $[M - H]^-$ )。
- u u) 同様の方法において、(2 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を2 - ブロモフェニル酢酸およびシクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  311 / 313 ( $[M - H]^-$ )。
- v v) 同様の方法において、(4 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を4 - ブロモフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  313 / 315 ( $[M + H]^+$ ) ; 元素分析;  $C_{14}H_{17}BrO_3$  として: 計算値 (%): C, 53.69; H, 5.47; N, 0.00; 測定値 (%): C, 53.87; H, 5.42; N, 0.00。
- w w) 同様の方法において、(4 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を4 - ブロモフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。
- x x) 同様の方法において、(1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸をN - メチル - 3 - インドール酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。
- y y) 同様の方法において、(1 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニル) - 1H - インドール - 3 - イル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を[1 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニル) - 1H - インドール - 3 - イル] - 酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。
- z z) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (1,1' - ビフェニル - 4 - イル) 酢酸を4 - ビフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  309 ( $[M - H]^-$ )。
- a a a) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロブチル) [4 - トリフルオロメトキシ]フェニル] 酢酸を4 - トリフルオロメトキシフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  289 ( $[M - H]^-$ )。
- b b b) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [4 - フェノキシフェニル] 酢酸を4 - フェノキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  325 ( $[M - H]^-$ )。
- c c c) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - フェノキシフェニル] 酢酸を3 - フェノキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  325 ( $[M - H]^-$ )。元素分析;  $C_{20}H_{22}O_4 \cdot 0.1H_2O$  として、計算値 (%): C, 73.19; H, 6.82; 測定値 (%): C, 73.04; H, 6.88。
- d d d) 同様の方法において、(1 - ナフチル) (1 - ヒドロキシシクロオクチル) 酢酸を1 - ナフチル酢酸およびシクロオクタノンより調製した。
- e e e) 同様の方法において、[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] 酢酸 (DE 2556474、1976、M.Kucher; B.Brunova; J.Grimova; N.Oldrich) およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  373。
- f f f) 同様の方法において、(1 - ナフチル) (1 - ヒドロキシシクロヘプチル) 酢酸を1 - ナフチル酢酸およびシクロヘプタノンより調製した。
- g g g) 同様の方法において、2 - (3 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン酸を3 - クロロフェニル酢酸およびアセトンより調製した。MS (ES)  $m/z$  226.9。
- h h h) 同様の方法において、(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシ - 3,3,5,5 - テトラメチルシクロヘキシル) 酢酸を3 - クロロフェニル酢酸および3,3,5,5 - テ



トラメチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  323.2。

i i i) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - (5 - メトキシ - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 酢酸を5 - メトキシ ベンゾ [b] チオフェン酢酸 (Campaigne, E.; Kim, C.S.; Pinza, M.; Pifferi, G., J. Heterocyclic Chem. 1983、20、1697 - 1703) およびシクロヘキサノンより調製した。HRMS:  $C_{15}H_{17}F_3O_4$  として、計算値: 318.1079; 測定値 (ESI): 317.1013。

j j j) 同様の方法において、(2 - ヒドロキシデカヒドロナフチル) (1 - ナフチル) 酢酸を1 - ナフチル酢酸およびデカヒドロナフタレン - 2 - オンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  337 ([M - H]<sup>-</sup>)。 10

k k k) 同様の方法において、(3 - クロロフェニル) (4 - メチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を3 - クロロフェニル酢酸および4 - メチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  281 / 283 ([M - H]<sup>-</sup>)。

l l l) 工程 1: 4 - (クロロメチル) ジベンジル (0.92 g、4 ミリモル) およびシアン化カリウム (0.39 g、6 ミリモル) の N, N' - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中混合物を 80 で 16 時間加熱した。この時間の最後に、該溶液を水中に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。該抽出液を合し、シリカゲルプラグを介して濾過した。濾液を濃縮して 4 - (フェネチルフェニル) アセトニトリルを油状物として得、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

工程 2: 上記反応からの 4 - (フェネチルフェニル) アセトニトリルを 6 N 塩酸水溶液 (10 mL) で処理し、95 で 4 時間処理した。反応物を 0 に冷却し、水酸化カリウム固体を pH が 14 に達するまで添加した。該溶液をジエチルエーテルで 2 回洗浄し、ついで得られた水層を濃塩酸で pH 1 にまで酸性化した。その生成物をジエチルエーテル (2 x 50 mL) で抽出し、合したエーテル性抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させて濃縮した。得られた固体をヘキサンでトリチュレートし、濾過して 4 - (2 - フェニルエチル) フェニル] 酢酸 (0.64 g) を灰白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  239。 20

工程 3: (参考例 1 - a と) 同様の方法において、(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [4 - (2 - フェニルエチル) フェニル] 酢酸を [4 - (2 - フェニルエチル) フェニル] 酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS (ESI)  $m/z$  337。 30

m m m) 工程 1: 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル酢酸 (0.85 g、3.62 ミリモル) および臭化ベンジル (1.30 g、7.60 ミリモル) を N, N' - ジメチルホルムアミド (20 mL) 含有のフラスコに添加した。ついで、炭酸カリウム (1.25 g、9.00 ミリモル) を添加し、該溶液を 50 で 4 時間加熱した。2 N 水酸化ナトリウム (10 mL) 水溶液を添加し、加熱を付加的に 16 時間維持した。この時間の最後に、該溶液を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで 2 回洗浄した。そのエーテル性抽出液を捨て、水層を濃塩酸で pH が 1 に達するまで酸性化した。ついで、生成物をジエチルエーテル (2 x 50 mL) で抽出した。合したエーテル層を硫酸マグネシウム上で乾燥させて濃縮し、0.95 g の 4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロフェニル酢酸を得、次の工程にそのまま使用した。MS (ESI)  $m/z$  325。 40

工程 2: (参考例 1 - a と) 同様の方法において、[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル] 酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS (ESI)  $m/z$  357。

n n n) 同様の方法において、[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS (ESI)  $m/z$  369.0。

o o o) 工程 1: 参考例 1 - m m m の工程 1 と同様の方法において、{ 3 - クロロ - 4 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル } 酢酸を { 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル } 酢酸および塩化 3 - メトキシベンジルより調製した。 50

工程 2 : ( 参考例 1 - a と ) 同様の方法において、[ 3 - クロロ - 4 - ( 3 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) 酢酸を { 3 - クロロ - 4 - [ ( 3 - メトキシベンジル ) オキシ ] フェニル } 酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。

p p p ) 工程 1 : 参考例 1 - m m m の工程 1 と同様の方法において、{ 3 - クロロ - 4 - [ ( 2 - メトキシベンジル ) オキシ ] フェニル } 酢酸を { 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル } 酢酸および塩化 2 - メトキシベンジルより調製した。MS ( ES ) m / z 304.9。

工程 2 : ( 参考例 1 - a と ) 同様の方法において、[ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - 酢酸を { 3 - クロロ - 4 - [ ( 2 - メトキシベンジル ) オキシ ] フェニル } 酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。

q q q ) 同様の方法において、[ ( 3 R ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロペンチル ] [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸を ( 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 酢酸および 3 ( R ) - メチル - シクロペンタノンより調製した。

r r r ) 同様の方法において、( 1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - シクロペンチル ) - ( 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 酢酸を ( 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 酢酸および 2, 2 - ジメチル - シクロペンタノンより調製した。

s s s ) 同様の方法において、( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) 酢酸を ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) 酢酸 ( Harrison, Ian Thomas ; Lewis, Brian ; Nelson, Peter ; Rooks, Wendell ; Roszkowski, Adolph ; Tomolonis, Albert ; Fried, John H. J. Med. Chem. 1970、13、203 - 5 ) およびシクロヘキサノンより調製した。MS ( ES ) m / z 313.0 ; HRMS : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 315.15909 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 315.159。

t t t ) 同様の方法において、( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸を ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) 酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS ( ESI ) m / z 297 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。

u u u ) 同様の方法において、( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - ( 4 - フェネチルオキシフェニル ) 酢酸を ( 4 - フェネチルオキシフェニル ) 酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS ( ESI ) m / z 353 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。

v v v ) 工程 1 : 参考例 1 - m m m の工程 1 と同様の方法において、{ 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エトキシ ] - フェニル } - 酢酸を ( 4 - ヒドロキシフェニル ) 酢酸および臭化 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 273 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。

工程 2 : ( 参考例 1 - a と ) 同様の方法において、{ 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エトキシ ] - フェニル } - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - 酢酸を { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エトキシ ] - フェニル } - 酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS ( ESI ) m / z 371 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。

w w w ) 工程 1 : 参考例 1 - m m m の工程 1 と同様の方法において、[ 4 - ( 2 - ナフタレン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 酢酸を ( 4 - ヒドロキシフェニル ) 酢酸および 1 - ( 2 - プロモエチル ) ナフタレンより調製した。MS ( ESI ) m / z 305 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。

工程 2 : ( 参考例 1 - a と ) 同様の方法において、( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - [ 4 - ( 2 - ナフタレン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 酢酸を [ 4 - ( 2 - ナフタレン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS ( ESI ) m / z 403 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。

x x x ) 工程 1 : 参考例 1 - m m m の工程 1 と同様の方法において、{ 4 - [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - エトキシ ] - フェニル } - 酢酸を ( 4 - ヒドロキシフェニル ) 酢酸および 4 - ( 2 - クロロエチル ) アニソールより調製した。MS ( ESI ) m / z 273 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。

10

20

30

40

50

工程 2 : ( 参考例 1 - a と ) 同様の方法において、( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - 4 - ( ( 1 R ) - 1 - フェニルエトキシフェニル ) 酢酸を { 4 - [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - エトキシ ] - フェニル } - 酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 383 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。

工程 1 : 参考例 1 - mmm の工程 1 と同様の方法において、( 4 - シクロヘキシルメトキシ - フェニル ) - 酢酸を ( 4 - ヒドロキシフェニル ) 酢酸および臭化シクロメチルより調製した。MS (ESI) m/z 247 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。

工程 2 : ( 参考例 1 - a と ) 同様の方法において、( 4 - シクロヘキシルメトキシ - フェニル ) - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - 酢酸を ( 4 - シクロヘキシルメトキシ - フェニル ) - 酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 345 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。 10

工程 1 : ( 4 - ヒドロキシフェニル ) 酢酸メチルエステル ( 0.33 g、0.002 モル )、S - ( - ) - sec - フェネチルアルコール ( 0.24 g、0.002 モル ) およびトリフェニルホスフィン ( 0.52 g、0.002 モル ) の無水テトラヒドロフラン ( 6 mL ) 中攪拌溶液に、テトラヒドロフラン ( 16 mL ) 中のジイソプロピルアゾジカルボン酸 tert - ブチル ( 0.40 g、0.002 モル ) を 15 分間にわたって滴下した。反応溶液を室温で 1 時間攪拌し、ついで真空下で蒸発乾固させた。残渣にメタノール ( 12 mL ) および水酸化ナトリウム ( 0.44 g、0.011 モル ) を加え、該反応溶液を還流下で 1 時間攪拌させた。ついで、メタノールを真空下で除去し、該残渣に 12 mL の水を加えた。1 時間攪拌した後、沈殿したトリフェニルホスフィンオキシドを吸引濾過により除去した。水性濾液を 25 mL の酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルの相を捨て、水相を濃塩酸で酸性化して固体の生成物、4 - ( ( 1 R ) - 1 - フェニルエトキシフェニル ) 酢酸を得た。MS (ESI) m/z 253 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。 20

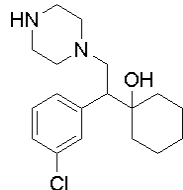
工程 2 : ( 参考例 1 - a と ) 同様の方法において、( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 4 - ( ( 1 R ) - 1 - フェニルエトキシフェニル ) 酢酸を 4 - ( ( 1 R ) - 1 - フェニルエトキシフェニル ) 酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 353 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。

工程 1 : 参考例 1 - zzz の工程 1 と同様の方法において、4 - ( ( 1 S ) - 1 - フェニルエトキシフェニル ) 酢酸を ( 4 - ヒドロキシフェニル ) 酢酸および R - ( + ) - sec - フェネチルアルコールより調製した。MS (ESI) m/z 253 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。 30

工程 2 : ( 参考例 1 - a と ) 同様の方法において、( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 4 - ( ( 1 S ) - 1 - フェニルエトキシフェニル ) 酢酸を 4 - ( ( 1 S ) - 1 - フェニルエトキシフェニル ) 酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 353 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。

実施例 1 : 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

#### 【化 10】



#### 【0154】

工程 1 : ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - a ) ( 5.4 g、20.1 ミリモル )、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス ( ジメチルアミノ ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート ( 14.22 g、32.15 ミリモル ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチル ( 5.99 g、32.15 ミリモル ) の塩化メチレン ( 20 mL ) 中溶液をトリエチルアミン ( 8.4 mL、60.3 ミリモル ) と反応させた。反応物を 25 で 16 時間攪拌させ、その後で溶媒を真空下で除去し、生成物 50

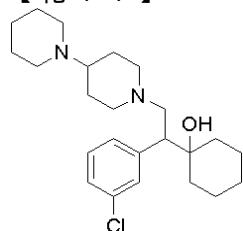
をBiotage Horizon (FLASH4 0 M、シリカ、0 % EtOAc / ヘキサンから30 % EtOAc / ヘキサンへの勾配) を介して精製し、7.10 g (81 %) の4 - [ (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルを白色泡沫体として得た。HRMS :  $C_{23}H_{33}ClN_2O_4$  として、計算値 : 436.2129 ; 測定値 (ESI-FT) : 437.21996。

#### 【0155】

工程2 : 4 - [ (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (200 mg、0.46ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液を、窒素下、ポラン溶液 (テトラヒドロフラン中1.0 M、1.60 mL、1.60ミリモル) で滴下処理した。得られた溶液を70 で2時間加熱し、その時間の経過後に該反応物を氷浴で冷却し、2 N塩酸水溶液 (1 mL) で滴下処理した。該反応物を再び70 で1時間加熱し、ついで冷却し、メタノール (1 mL) で処理した。溶媒を真空下で除去した後、得られた残渣を水 (5 mL) に溶かし、酢酸エチル (1 x 4 mL) で洗浄した。2 N水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHが10になるまで該水層を塩基性とした。生成物を酢酸エチル (4 x 5 mL) で抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して146 mg (99 %) の1 - [ 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノールを無色油として得た。HRMS :  $C_{18}H_{27}ClN_2O$  として、計算値 : 322.1812 ; 測定値 (ESI-FT) : 323.18977。1 - [ 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール (146 mg) をメタノール (0.5 mL) に溶かし、塩酸の飽和メタノール性溶液 (0.5 mL) で、つづいてジエチルエーテルで処理した。冷蔵庫中で16時間結晶化させた後、得られた固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて110 mg (60 %) の1 - [ 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 323 / 325 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{18}H_{27}ClN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 394.1345 ; 測定値 (ESI-FT) : 323.18831。

実施例2 : 1 - [ 2 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

#### 【化11】



#### 【0156】

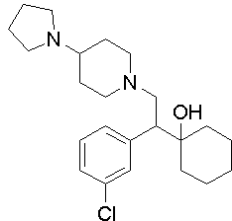
実施例1の工程1と同様の方法において、1 - [ 2 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールを (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例1 - a) およびN - (4 - ピペリジン) ピペリジンから調製した。MS (ESI) m/z 419 / 421 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{24}H_{35}ClN_2O_2$  として、計算値 : 418.2387 ; 測定値 (ESI) : 419.2451。

#### 【0157】

実施例1の工程2と同様の方法において、1 - [ 2 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を1 - [ 2 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 405 / 407 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{24}H_{37}ClN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 476.2128 ; 測定値 (ESI) : 405.2664。

実施例 3 : 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 2】



【 0 1 5 8 】

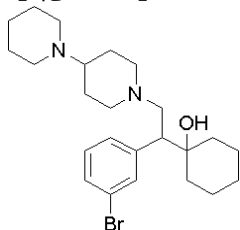
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールを ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - a ) および 4 - ( 1 - ピロリジニル ) ピペリジンより調製した。

【 0 1 5 9 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールから調製した。MS (ESI)  $m/z$  391/393 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{23}H_{35}ClN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 462.1971 ; 測定値 (ESI) : 391.2497。

実施例 4 : 1 - [ 2 - ( 1,4' - ビペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 3】



【 0 1 6 0 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 1,4' - ビペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - b ) および N - ( 4 - ピペリジン ) ピペリジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  463 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{24}H_{35}BrN_2O_2$  として、計算値 : 462.1882 ; 測定値 (ESI) : 463.1975。

【 0 1 6 1 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 1,4' - ビペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 1,4' - ビペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールより調製した。MS  $m/z$  449/451 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{24}H_{37}BrN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 520.1623 ; 測定値 (ESI) : 449.2149。

実施例 5 : 1 - [ 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロブタノール・二塩酸塩

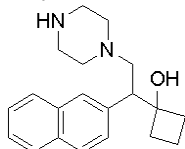
10

20

30

40

## 【化 1 4】



## 【0 1 6 2】

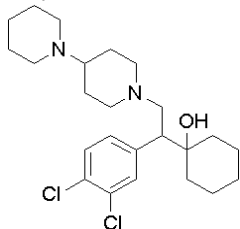
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [(1 - ヒドロキシシクロプロチル) (2 - ナフチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (1 - ヒドロキシシクロプロチル) (2 - ナフチル) 酢酸 (参考例 1 - c) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルから調製した。HRMS :  $C_{25}H_{32}N_2O_4$  として、計算値 : 424.2362 ; 測定値 (ESI-FT) : 425.24337。 10

## 【0 1 6 3】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [1 - (2 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩を 4 - [(1 - ヒドロキシシクロプロチル) (2 - ナフチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから調製した。HRMS :  $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 382.1579 ; 測定値 (ESI-FT) : 311.21184。

実施例 6 : 1 - [2 - (1,4' - ピピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 5】



## 【0 1 6 4】

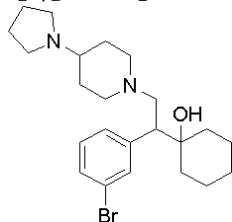
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [2 - (1,4' - ピピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2 - オキシエチル] シクロヘキサノールを 3,4 - ジクロロ - アルファ - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) ベンゼン酢酸 (参考例 1 - d) および N - (4 - ピペリジン) ピペリジンから調製した。 30

## 【0 1 6 5】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - (1,4' - ピピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [2 - (1,4' - ピピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2 - オキシエチル] シクロヘキサノールから調製した。MS  $m/z$  439 / 441 / 443 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 510.1738 ; 測定値 (ESI) : 439.2267。

実施例 7 : 1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 6】



## 【0 1 6 6】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - オキシ - 2 - (4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノ 50

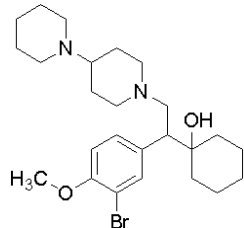
ールを (3 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - b) および 4 - (1 - ピロリジニル) ピペリジンから調製した。MS (ESI)  $m/z$  449 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{33}BrN_2O_2$  として、計算値: 448.1725; 測定値 (ESI): 449.1789。

【0167】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 1 - [1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - オキソ - 2 - (4 - ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノールから調製した。MS  $m/z$  435 / 437 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{35}BrN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値: 506.1466; 測定値 (ESI): 435.2021。

実施例 8: 1 - [2 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 17】



【0168】

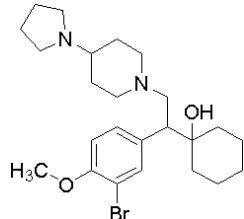
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [2 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソエチル] シクロヘキサノール を (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - 1) および N - (4 - ピペリジン) ピペリジンから調製した。

【0169】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 1 - [2 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2 - オキソエチル] シクロヘキサノールから調製した。MS  $m/z$  479 / 481 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{39}BrN_2O_2 \cdot 2.00HCl$  として、計算値: 550.1728; 測定値 (ESI): 479.2269。

実施例 9: 1 - [1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 18】



【0170】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] シクロヘキサノール を (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - 1) および 4 - (1 - ピロリジニル) ピペリジンより調製した。

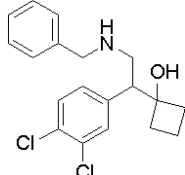
【0171】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール

ノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールから調製した。MS  $m/z$  465 / 467 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{24}H_{37}BrN_2O_2 \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 536.1572 ; 測定値 (ESI) : 465.2096。

実施例 10 : 1 - [ 2 - ( ベンジルアミノ ) - 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) エチル ] シクロブタノール・塩酸塩

【化 19】



10

【0172】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N - ベンジル - 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) アセトアミドを ( 3,4 - ジクロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - p ) およびベンジルアミンから調製した。HRMS :  $C_{19}H_{19}Cl_2NO_2$  として、計算値 : 363.0793 ; 測定値 (ESI-FT) : 364.08658。

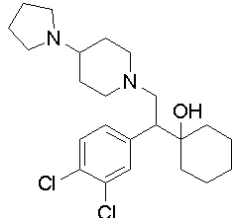
【0173】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( ベンジルアミノ ) - 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) エチル ] シクロブタノール・塩酸塩を N - ベンジル - 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) アセトアミドから調製した。HRMS :  $C_{19}H_{21}Cl_2NO \cdot HCl$  として、計算値 : 385.0767 ; 測定値 (ESI-FT) : 350.10832。

20

実施例 11 : 1 - [ 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 20】



30

【0174】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールを 3,4 - ジクロロ - アルファ - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ベンゼン酢酸 ( 参考例 1 - d ) および 4 - ( 1 - ピロリジニル ) ピペリジンから調製した。

【0175】

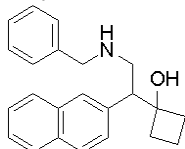
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールから調製した。MS  $m/z$  425 / 427 / 429 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 496.1582 ; 測定値 (ESI) : 425.2129。

40

実施例 12 : 1 - [ 2 - ( ベンジルアミノ ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロブタノール・塩酸塩



## 【化 2 1】



## 【0 1 7 6】

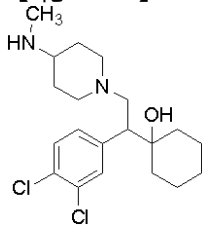
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N - ベンジル - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) - 2 - ( 2 - ナフチル ) アセトアミドを ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) ( 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - c ) およびベンジルアミンから調製した。HRMS :  $C_{23}H_{23}NO_2$  として、計算値 : 345.1729 ; 測定値 (ESI-FT) : 346.17885。 10

## 【0 1 7 7】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( ベンジルアミノ ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロブタノール・塩酸塩を N - ベンジル - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) - 2 - ( 2 - ナフチル ) アセトアミドから調製した。HRMS :  $C_{23}H_{25}NO \cdot HCl$  として、計算値 : 367.1703 ; 測定値 (ESI-FT) : 332.20146。

実施例 13 : 1 - { 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 2】



## 【0 1 7 8】

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを 3,4 - ジクロロ - アルファ - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ベンゼン酢酸 ( 参考例 1 - d ) および 4 - N - boc - アミノピペリジンから調製した。MS (ESI)  $m/z$  485.2 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_4$  として、計算値 : 484.1896 ; 測定値 (ESI) : 485.1987。 30

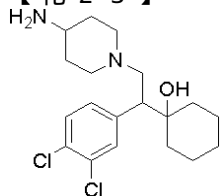
## 【0 1 7 9】

工程 2 : { 1 - [ ( 3,4 - ジクロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル ( 364 mg、0.75 ミリモル ) の窒素下にある乾燥テトラヒドロフラン ( 1 mL ) 中溶液をボラン溶液 ( テトラヒドロフラン中 1.0 M、2.62 mL、2.62 ミリモル ) で処理した。反応物を 74 で 2 時間加熱し、その後で該反応物を冷却し、メタノール ( 4 mL ) を加えてクエンチした。真空下で溶媒を除去し、生成物を Biotage Horizon ( FLASH 25 M、シリカ、10% EtOAc / ヘキサンから 90% EtOAc / ヘキサンへの勾配 ) を介して精製し、最初に溶出した白色泡沫体として 187 mg ( 53% ) の { 1 - [ 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを得、次に溶出した無色油として 88 mg ( 31% ) の 1 - { 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノールを得た。{ 1 - [ 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチル : MS (ESI)  $m/z$  471.3 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_3$  として、計算値 : 470.2103 ; 測定値 (ESI) : 471.2165。1 - { 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] 40

エチル}シクロヘキサノール：MS  $m/z$  385/387/389 ( $[M+H]^+$ )。1 - { 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノールを塩酸およびジエチルエーテルのメタノール性溶液を用いて・二塩酸塩に変換し、45 mg ( 41 % ) の 1 - { 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。HRMS :  $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$ として、計算値 : 456.1269 ; 測定値 (ESI) : 385.183。  
 実施例 14 : 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

## 【化 23】

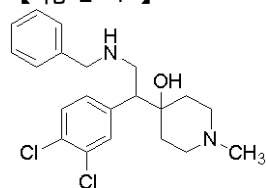


## 【0180】

{ 1 - [ 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル ( 130 mg、0.28 ミリモル ) ( 実施例 13 ) のジエチルエーテル ( 2 mL ) 中溶液を塩化水素のジオキサン ( 1 mL ) 中 4 N 溶液で処理した。得られた溶液を 25 で 16 時間貯蔵し、その間に結晶形成が始まった。該混合物を冷蔵庫に移し、そこでさらに 16 時間貯蔵した。得られた結晶を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて 101 mg ( 82 % ) の 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。MS  $m/z$  371/373/375 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$ として、計算値 : 442.1112 ; 測定値 (ESI) : 371.1642。  
 実施例 15 : 4 - [ 2 - ( ベンジルアミノ ) - 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩

20

## 【化 24】



30

## 【0181】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N - ベンジル - 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アセトアミドを ( 3,4 - ジクロロフェニル ) ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) 酢酸 ( 参考例 1 - i ) およびベンジルアミンより調製した。HRMS :  $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$ として、計算値 : 406.1215 ; 測定値 (ESI-FT) : 407.12885。

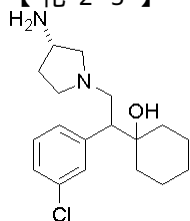
40

## 【0182】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( ベンジルアミノ ) - 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩を N - ベンジル - 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アセトアミドから調製した。HRMS :  $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$ として、計算値 : 464.0956 ; 測定値 (ESI-FT) : 393.14924。

実施例 16 : 1 - [ 2 - [ ( 3S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 5】



## 【0183】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( S ) - 1 - [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - アセチル ] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - a ) および ( 3 S ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロロジンより調製した。

10

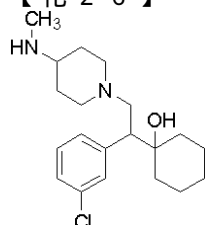
## 【0184】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( S ) - 1 - [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - アセチル ] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステルより調製した。HRMS :  $C_{18}H_{27}ClN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 394.1345 ; 測定値 (ESI) : 323.1884。

20

実施例 17 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 6】



## 【0185】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - a ) および 4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。MS  $m/z$  451 / 453 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS :  $C_{24}H_{35}ClN_2O_4$  として、計算値 : 450.2285 ; 測定値 (ESI) : 451.2353。

30

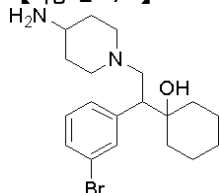
## 【0186】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS  $m/z$  351 / 353 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS :  $C_{20}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 422.1658 ; 測定値 (ESI) : 351.2208。

40

実施例 18 : 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 27】



## 【0187】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - b ) および 4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。MS ( ES ) m / z 495.2 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>24</sub> H<sub>35</sub> Br N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> として、計算値 : 494.1780 ; 測定値 ( ESI ) : 495.1864。

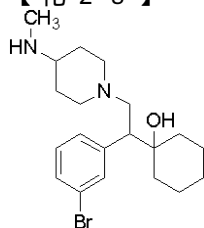
## 【0188】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、{ 1 - [ 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを { 1 - [ ( 3 - ブロモフェニルフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 481.3 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>24</sub> H<sub>37</sub> Br N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> として、計算値 : 480.1988 ; 測定値 ( ESI ) : 481.2081。

## 【0189】

実施例 14 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : C<sub>19</sub> H<sub>29</sub> Br N<sub>2</sub> O · 2 · 00 HCl として、計算値 : 452.0997 ; 測定値 ( ESI ) : 381.1525。  
実施例 19 : 1 - { 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 28】



## 【0190】

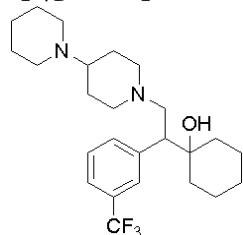
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - b ) および 4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。MS ( ES ) m / z 495.2 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>24</sub> H<sub>35</sub> Br N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> として、計算値 : 494.1780 ; 測定値 ( ESI ) : 495.1864。

## 【0191】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ ( 3 - ブロモフェニルフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 395 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>20</sub> H<sub>31</sub> Br N<sub>2</sub> O · 2 · 00 HCl として、計算値 : 466.1153 ; 測定値 ( ESI ) : 395.1708。  
実施例 20 : 1 - { 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフ

ルオロメチル)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化29】



【0192】

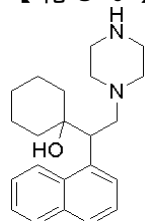
実施例1の工程1と同様の方法において、1-{2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-オキシエチル}シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸(参考例1-f)およびN-(4-ピペリジン)ピペリジンから調製した。

【0193】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-{2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸より調製した。 $m/z$  439 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{37}F_3N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 510.2392; 測定値(ESI): 439.2928。

実施例21: 1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化30】



【0194】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)酢酸(参考例1-e)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)  $m/z$  453 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{27}H_{36}N_2O_4$ として、計算値: 452.2675; 測定値(ESI-FT): 453.27518。

【0195】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)  $m/z$  339 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{30}N_2O \cdot HCl$ として、計算値: 374.2125; 測定値(ESI-FT): 339.24268。

実施例22: 1-[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-(2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

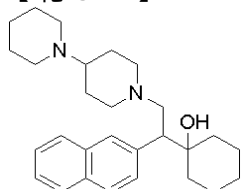
10

20

30

40

## 【化 3 1】



## 【0 1 9 6】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - q ) および N - ( 4 - ピペリジン ) ピペリジンより調製した。

10

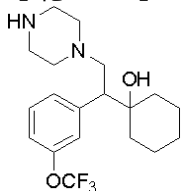
## 【0 1 9 7】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールより調製した。MS  $m/z$  421 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O・2.00HCl として、計算値 : 492.2674 ; 測定値 (ESI) : 421.3224。

実施例 23 : 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

20

## 【化 3 2】



## 【0 1 9 8】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - f ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> として、計算値 : 486.2342 ; 測定値 (ESI) : 487.2398。

30

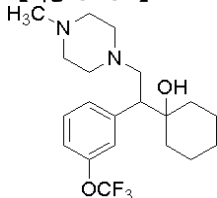
## 【0 1 9 9】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2.00HCl として、計算値 : 444.1558 ; 測定値 (ESI) : 373.2095。

40

実施例 24 : 1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 3】



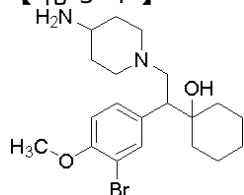
## 【0 2 0 0】

50

1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル } シクロヘキサノール ( 590 mg、1.59ミリモル ) ( 実施例 23 を参照のこと ) のギ酸 ( 3.1 mL ) 中 50 °C の溶液をホルムアルデヒド水溶液 ( 水中 37%、1.3 mL、1.94ミリモル ) と反応させた。反応物を 70 °C で 1.5 時間加熱し、その時間の経過後、該反応物を水 ( 50 mL ) 中に注ぎ、水酸化ナトリウムの 2 N 水溶液を添加して塩基性化して pH を 10 とした。ついで、該生成物を酢酸エチル ( 3 x 20 mL ) で抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させて濃縮し、442 mg ( 72% ) の 1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル } シクロヘキサノールを無色油として得た。該生成物をメタノール ( 0.5 mL ) に溶かし、得られた溶液を塩酸の飽和メタノール性溶液 ( 0.5 mL ) で、つづいてジエチルエーテル ( 2 mL ) で処理した。該溶液を冷蔵庫中で 16 時間貯蔵した。得られた沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、299 mg ( 57% ) の 1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。HRMS :  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 458.1715 ; 測定値 (ESI) : 387.2263。

実施例 25 : 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 34】



【0201】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチル を ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - 1 ) および 4 - N - boc - アミノピペリジンから調製した。MS (ES)  $m/z$  525.2 (  $[M+H]^+$  ); HRMS :  $C_{25}H_{37}BrN_2O_5$  として、計算値 : 524.1886 ; 測定値 (ESI) : 525.1971。

【0202】

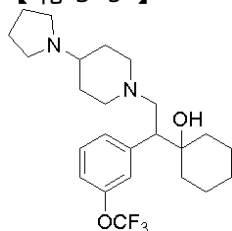
実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、{ 1 - [ 2 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル を { 1 - [ ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ES)  $m/z$  511.4 (  $[M+H]^+$  ); HRMS :  $C_{25}H_{39}BrN_2O_4$  として、計算値 : 510.2093 ; 測定値 (ESI) : 511.2147。

【0203】

実施例 14 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル から調製した。MS  $m/z$  411 / 413 (  $[M+H]^+$  ); HRMS :  $C_{20}H_{31}BrN_2O_2 \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 482.1102 ; 測定値 (ESI) : 411.1656。

実施例 26 : 1 - { 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 5】



【 0 2 0 4 】

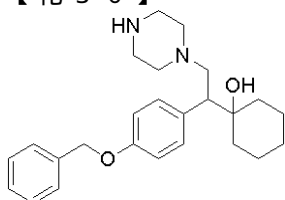
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 2 - オキシエチル } シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - m ) および 4 - ( 1 - ピロリジニル ) ピペリジンより調製した。

【 0 2 0 5 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 2 - オキソエチル } シクロヘキサノールより調製した。MS  $m/z$  425 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{24}H_{35}F_3N_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 496.2235 ; 測定値 (ESI) : 425.2789。

実施例 27 : 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イ  
ルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 6】



【 0 2 0 6 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - n ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 509 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>30</sub> H<sub>40</sub> N<sub>2</sub> O<sub>5</sub> として、計算値 : 508 . 2937 ; 測定値 ( ESI ) : 509 . 3027。

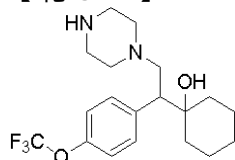
【 0 2 0 7 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 466.2154 ; 測定値 (ESI) : 395.2683。

実施例 28 : 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩



## 【化 3 7】



## 【0208】

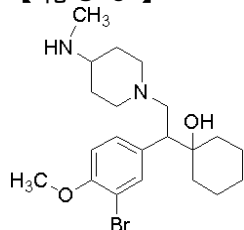
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - g ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  487 ( [M + H]<sup>+</sup> )。 10

## 【0209】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS  $m/z$  373 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; 元素分析 : C<sub>19</sub> H<sub>27</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> · 2.00 HCl · 2.10 H<sub>2</sub>O として : 計算値 ( % ) C , 47.23 ; H , 6.93 ; N , 5.80 : 測定値 ( % ) : C , 46.93 ; H , 6.80。 20

実施例 29 : 1 - { 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 8】



## 【0210】

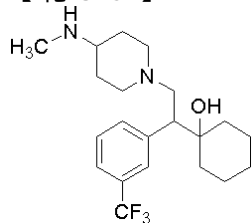
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - l ) および 4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  525.2 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>25</sub> H<sub>37</sub> Br N<sub>2</sub> O<sub>5</sub> として、計算値 : 524.1886 ; 測定値 (ESI) : 525.1971。 30

## 【0211】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  425 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>21</sub> H<sub>33</sub> Br N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> · 2.00 HCl として、計算値 : 496.1259 ; 測定値 (ESI) : 425.1793。 40

実施例 30 : 1 - { 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 9】



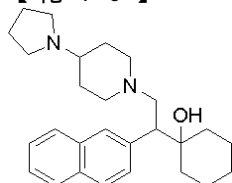
## 【0 2 1 2】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル )  
[ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 4 - イル ) カルバミン 10  
酸 tert - ブチル を ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェ  
ニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - m ) および 4 - N - b o c - アミノピペリジンより調製した。MS ( ES ) m / z 485.3 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>25</sub> H<sub>35</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub>  
 として、計算値 : 484.2549 ; 測定値 ( ESI ) : 485.2612。

## 【0 2 1 3】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリ  
 ジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサ  
 ノール・二塩酸塩を ( 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメ  
 チル ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 4 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製 20  
 した。MS m / z 385 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>21</sub> H<sub>31</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O · 2  
 .00 HCl として、計算値 : 456.1922 ; 測定値 ( ESI ) : 385.2454。  
 実施例 31 : 1 - [ 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン  
 - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 0】



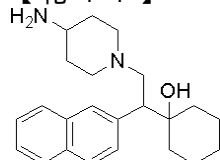
## 【0 2 1 4】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - ( 4 - ピ  
ロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノール を 30  
( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - q ) および 4 - ( 1 -  
 ピロリジニル ) ピペリジンより調製した。

## 【0 2 1 5】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - ( 4 - ピ  
 ロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1  
 - [ 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) -  
 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールより調製した。MS m / z 407 ( [ M + H 40  
 ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>27</sub> H<sub>38</sub> N<sub>2</sub> O · 2.00 HCl として、計算値 : 478.251  
 8 ; 測定値 ( ESI ) : 407.3055。  
 実施例 32 : 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) エ  
 チル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 1】



## 【0 2 1 6】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - q ) および 4 - N - b o c - アミノピペリジンより調製した。MS ( ES ) m / z 467.3 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>28</sub> H<sub>38</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> として、計算値 : 466.2832 ; 測定値 ( ESI ) : 467.2902。

【 0 2 1 7 】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、{ 1 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを { 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 453.4 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>28</sub> H<sub>40</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> として、計算値 : 452.3039 ; 測定値 ( ESI ) : 453.3095。

10

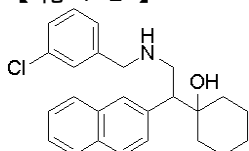
【 0 2 1 8 】

実施例 1 4 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS m / z 353 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>23</sub> H<sub>32</sub> N<sub>2</sub> O · 2.00 HCl として、計算値 : 424.2048 ; 測定値 ( ESI ) : 353.2598。

20

実施例 3 3 : 1 - [ 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) アミノ ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

【 化 4 2 】



【 0 2 1 9 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 2 - ナフチル ) アセトアミドを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - q ) および 3 - クロロベンジルアミンより調製した。MS ( ESI ) m / z 408 / 410 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。

30

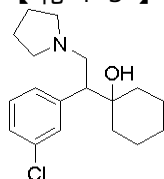
【 0 2 2 0 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) アミノ ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩を N - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 2 - ナフチル ) アセトアミドより調製した。MS m / z 394 / 396 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>25</sub> H<sub>28</sub> ClNO · HCl として、計算値 : 429.1626 ; 測定値 ( ESI ) : 394.191。

実施例 3 4 : 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

40

【 化 4 3 】



【 0 2 2 1 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノールを ( 3 - クロロフェニル )

50

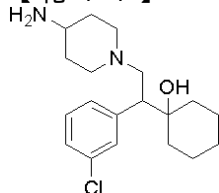
(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-a)およびピロリジンより調製した。MS(ESI)m/z 322/324([M+H]<sup>+</sup>);HRMS:C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub>として、計算値:321.1496;測定値(ESI-FT):322.15603。

#### 【0222】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピロリジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・塩酸塩を1-[1-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル]シクロヘキサノールから調製した。HRMS:C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClNO・HClとして、計算値:343.1470;測定値(ESI-FT):308.17736。

実施例35:1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

#### 【化44】



#### 【0223】

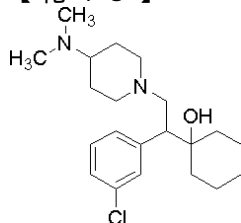
実施例1の工程1と同様の方法において、{1-[1-(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルを(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-a)および4-N-boc-アミノピペリジンから調製した。MS m/z 451/453([M+H]<sup>+</sup>);HRMS:C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として、計算値:450.2285;測定値(ESI):451.2353。

#### 【0224】

実施例13の工程2と同様の方法において、1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を{1-[1-(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルから調製した。MS m/z 337/339([M+H]<sup>+</sup>);HRMS:C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O・2.00HClとして、計算値:408.1502;測定値(ESI):337.2022。

実施例36:1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

#### 【化45】



#### 【0225】

1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール(50mg、0.15ミリモル)(実施例35を参照のこと)のギ酸(0.28mL)中溶液をホルムアルデヒド水溶液(水中37%、0.12mL)で処理した。反応物を70℃で1時間加熱し、その期間の経過後に反応物を水(3mL)で希釈し、水酸化ナトリウムの2N水溶液で塩基性化してpHを10とした。該生成物を酢酸エチル(4x5mL)で抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた無色油をメタノール性塩酸およびジエチルエーテルで処理し、32mg(53%)の1-{1-(3-クロロフェニル

10

20

30

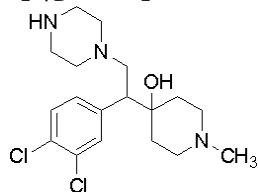
40

50

) - 2 - [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。HRMS :  $C_{21}H_{33}ClN_2O \cdot HCl$  として、計算値 : 400.2048 ; 測定値 (ESI) : 365.2349。

実施例 37 : 4 - [ 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・三塩酸塩

【化 46】



10

【0226】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ (3,4 - ジクロロフェニル) (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を (3,4 - ジクロロフェニル) (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸 (参考例 1 - i) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_4$  として、計算値 : 485.1848 ; 測定値 (ESI-FT) : 486.19305。

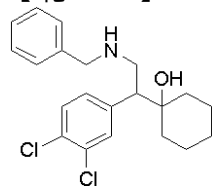
【0227】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・三塩酸塩を 4 - [ (3,4 - ジクロロフェニル) (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{18}H_{27}Cl_2N_3O \cdot 3.00HCl$  として、計算値 : 479.0831 ; 測定値 (ESI-FT) : 372.16065。

20

実施例 38 : 1 - [ 2 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

【化 47】



30

【0228】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N - ベンジル - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセトアミド を 3,4 - ジクロロ - アルファ - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) ベンゼン酢酸 (参考例 1 - d) およびベンジルアミンより調製した。HRMS :  $C_{21}H_{23}Cl_2NO_2$  として、計算値 : 391.1106 ; 測定値 (ESI-FT) : 392.11598。

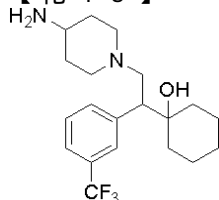
【0229】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・塩酸塩を N - ベンジル - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセトアミドより調製した。HRMS :  $C_{21}H_{25}Cl_2NO \cdot HCl$  として、計算値 : 413.1080 ; 測定値 (ESI-FT) : 378.13864。

40

実施例 39 : 1 - { 2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - [ 3 - (トリフルロメチル) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 48】



## 【0230】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、(1 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルを (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (参考例 1 - m) および 4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。MS (ES) m/z 485.3 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> として、計算値 : 484.2549 ; 測定値 (ESI) : 485.2612。 10

## 【0231】

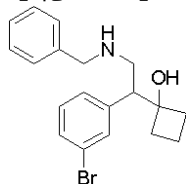
実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、(1 - { 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルを (1 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 471.4 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として、計算値 : 470.2756 ; 測定値 (ESI) : 471.2852。 20

## 【0232】

実施例 14 と同様の方法において、1 - { 2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を (1 - { 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS m/z 371 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O · 2.00 HCl として、計算値 : 442.1766 ; 測定値 (ESI) : 371.2309。 30

実施例 40 : 1 - [2 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3 - ブロモフェニル) エチル] シクロブタノール・塩酸塩

## 【化 49】



## 【0233】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N - ベンジル - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) アセトアミドを (3 - ブロモフェニル) (1 - ヒドロキシシクロブチル) 酢酸 (参考例 1 - j) およびベンジルアミンより調製した。HRMS : C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub> として、計算値 : 373.0677 ; 測定値 (ESI-FT) : 374.07415。 40

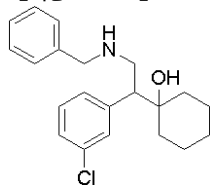
## 【0234】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3 - ブロモフェニル) エチル] シクロブタノール・塩酸塩を N - ベンジル - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) アセトアミドより調製した。HRMS : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO · HCl として、計算値 : 395.0652 ; 測定値 (ESI-FT) : 360.09546。 50

実施例 41 : 1 - [2 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] シク

ロヘキサノール・塩酸塩

【化50】



【0235】

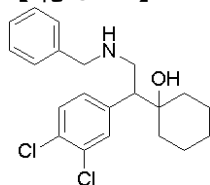
実施例1の工程1と同様の方法において、N-ベンジル-2-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドを(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-a)およびベンジルアミンより調製した。HRMS:  $C_{21}H_{24}ClNO_2$  として、計算値: 357.1496; 測定値(ESI-FT): 358.15607。 10

【0236】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-(ベンジルアミノ)-1-(3-クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩をN-ベンジル-2-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドより調製した。HRMS:  $C_{21}H_{26}ClNO \cdot HCl$  として、計算値: 379.1470; 測定値(ESI-FT): 344.17761。 20

実施例42: 1-[2-(シクロヘキシルアミノ)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩

【化51】



【0237】

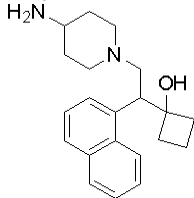
実施例1の工程1と同様の方法において、N-シクロヘキシル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドを3,4-ジクロロ- $\alpha$ -(1-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンゼン酢酸(参考例1-d)およびシクロヘキシルアミンより調製した。MS(ESI)  $m/z$  384/386/388 ( $[M+H]^+$ )。 30

【0238】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-(シクロヘキシルアミノ)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩をN-シクロヘキシル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドより調製した。MS(ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$  (370/372/374); HRMS:  $C_{20}H_{29}Cl_2NO \cdot HCl$  として、計算値: 405.1393; 測定値(ESI): 370.1687; 元素分析:  $C_{20}H_{29}Cl_2NO \cdot HCl$  として、計算値(%): C, 59.05; H, 7.43; N, 3.44、測定値(%): C, 59.00; H, 7.49; N, 3.37。 40

実施例43: 1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩

## 【化 5 2】



## 【0 2 3 9】

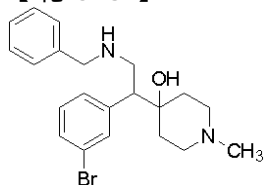
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) ( 1 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - o ) および 4 - N - boc - アミノピペリジンから調製した。MS ( ES ) m / z 439.3 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。 10

## 【0 2 4 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロブタノール・二塩酸塩を { 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 325.3 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O・2.00HCl として、計算値 : 396.1735 ; 測定値 ( ESI ) : 325.2272。

実施例 4 4 : 4 - [ 2 - ( ベンジルアミノ ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) エチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩 20

## 【化 5 3】



## 【0 2 4 1】

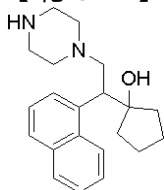
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N - ベンジル - 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アセトアミドを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) 酢酸 ( 参考例 1 - r ) およびベンジルアミンより調製した。HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> として、計算値 : 416.1099 ; 測定値 ( ESI-FT ) : 417.11652。 30

## 【0 2 4 2】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( ベンジルアミノ ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) エチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩を N - ベンジル - 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アセトアミドより調製した。HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>O・2.00HCl として、計算値 : 474.0840 ; 測定値 ( ESI-FT ) : 403.13802。

実施例 4 5 : 1 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロペンタノール・二塩酸塩 40

## 【化 5 4】



## 【0 2 4 3】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロフェニル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシ 50



シクロフェニル) (1 - ナフチル) 酢酸 (参考例 1 - s) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  439 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{26}H_{34}N_2O_4$  として、計算値 : 438.2519 ; 測定値 (ESI) : 439.2563。

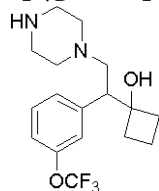
#### 【0244】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロペンタノール・二塩酸塩を 4 - [(1 - ヒドロキシシクロフェニル) (1 - ナフチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  325 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 396.1735 ; 測定値 (ESI) : 325.2267。

10

実施例 46 : 1 - {2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロブタノール・二塩酸塩

#### 【化55】



#### 【0245】

20

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - {(1 - ヒドロキシシクロブチル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (1 - ヒドロキシシクロブチル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例 1 - k) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{22}H_{29}F_3N_2O_5$  として、計算値 : 458.2029 ; 測定値 (ESI) : 459.2118。

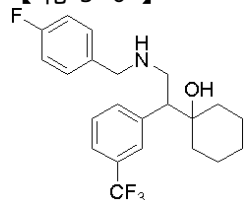
#### 【0246】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - {2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロブタノール・二塩酸塩を 4 - {(1 - ヒドロキシシクロブチル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{17}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 416.1245 ; 測定値 (ESI) : 345.1801。

30

実施例 47 : 1 - {2 - [(4 - フルオロベンジル) アミノ] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・塩酸塩

#### 【化56】



40

#### 【0247】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミドを (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (参考例 1 - m) および 4 - フルオロベンジルアミンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  410 ( $[M+H]^+$ )。

#### 【0248】

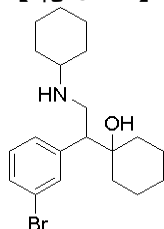
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - {2 - [(4 - フルオロベンジル) アミ

50

ノ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・塩酸塩をN - ( 4 - フルオロベンジル) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [ 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  396 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{22}H_{25}F_4NO \cdot HCl$ として、計算値 : 431.1639 ; 測定値 (ESI) : 396.1931。

実施例 48 : 1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル) - 2 - (シクロヘキシルアミノ)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩

【化 57】



10

【0249】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、2 - ( 3 - ブロモフェニル) - N - シクロヘキシル - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドを ( 3 - ブロモフェニル) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸 (参考例 1 - b) およびシクロヘキシルアミンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  394 / 396 ( $[M+H]^+$ )。

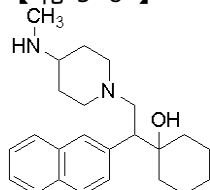
【0250】

20

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル) - 2 - (シクロヘキシルアミノ)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩を 2 - ( 3 - ブロモフェニル) - N - シクロヘキシル - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  380 / 382 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{20}H_{30}BrNO \cdot HCl$ として、計算値 : 415.1278 ; 測定値 (ESI) : 380.1574。

実施例 49 : 1 - [ 2 - [ 4 - (メチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 1 - ( 2 - ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 58】



30

【0251】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) ( 2 - ナフチル)アセチル]ピペリジン - 4 - イル}カルバミン酸tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) ( 2 - ナフチル)酢酸 (参考例 1 - c) および 4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。MS (ES)  $m/z$  467.3 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{28}H_{38}N_2O_4$ として、計算値 : 466.2832 ; 測定値 (ESI) : 467.2902。

40

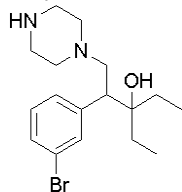
【0252】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ 4 - (メチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 1 - ( 2 - ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) ( 2 - ナフチル)アセチル]ピペリジン - 4 - イル}カルバミン酸tert - ブチルより調製した。MS  $m/z$  367 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{24}H_{34}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 438.2205 ; 測定値 (ESI) : 367.2763。

実施例 50 : 2 - ( 3 - ブロモフェニル) - 3 - エチル - 1 - ピペラジン - 1 - イルペンタン - 3 - オール・二塩酸塩

50

## 【化 5 9】



## 【0 2 5 3】

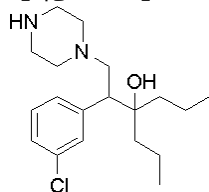
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - エチル - 3 - ヒドロキシペンタノイル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - エチル - 3 - ヒドロキシペンタン酸 ( 参考例 1 - t ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  469 / 471 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{22}H_{33}BrN_2O_4$  として、計算値 : 468.1624 ; 測定値 (ESI-FT) : 469.17071。

## 【0 2 5 4】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - エチル - 1 - ピペラジン - 1 - イルペンタン - 3 - オール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - エチル - 3 - ヒドロキシペンタノイル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  355 / 357 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{17}H_{27}BrN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 426.0840 ; 測定値 (ESI-FT) : 355.13878。

実施例 5 1 : 4 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] ヘブタン - 4 - オール・二塩酸塩

## 【化 6 0】



## 【0 2 5 5】

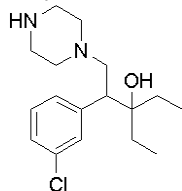
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキサノイル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキサン酸 ( 参考例 1 - u ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  453 / 455 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{24}H_{37}ClN_2O_4$  として、計算値 : 452.2442 ; 測定値 (ESI-FT) : 453.25255。

## 【0 2 5 6】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] ヘブタン - 4 - オール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキサノイル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  339 / 341 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{19}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 410.1658 ; 測定値 (ESI-FT) : 339.21916。

実施例 5 2 : 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - エチル - 1 - ピペラジン - 1 - イルペンタン - 3 - オール・二塩酸塩

## 【化 6 1】



## 【0257】

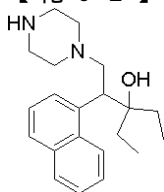
実施例1の工程1と同様の方法において、4-[2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタノイル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタン酸(参考例1-v)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 425/427([M+H]<sup>+</sup>)。

## 【0258】

実施例1の工程2と同様の方法において、2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-1-ピペラジン-1-イルペンタン-3-オール・二塩酸塩を4-[2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタノイル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 311/313([M+H]<sup>+</sup>)；HRMS：C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O・HClとして、計算値：346.1579；測定値(ESI-FT)：311.18803。

実施例53：3-エチル-2-(1-ナフチル)-1-ピペラジン-1-イルペンタン-3-オール・二塩酸塩

## 【化62】



20

## 【0259】

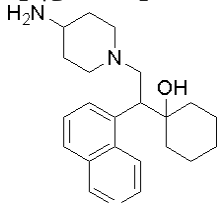
実施例1の工程1と同様の方法において、4-[2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタノイル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-ナフチル)ペンタン酸(参考例1-w)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 441.2766([M+H]<sup>+</sup>)；HRMS：C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として、計算値：440.2675；測定値(ESI)：441.2766。

## 【0260】

実施例1の工程2と同様の方法において、3-エチル-2-(1-ナフチル)-1-ピペラジン-1-イルペンタン-3-オール・二塩酸塩を4-[2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタノイル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 327([M+H]<sup>+</sup>)；HRMS：C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O・2.00HClとして、計算値：398.1892；測定値(ESI)：327.2426。

実施例54：1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化63】



40

## 【0261】

実施例1の工程1と同様の方法において、{1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)アセチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)酢酸(参考例1-e)および4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。MS(ESI)m/z 467([M+H]<sup>+</sup>)。

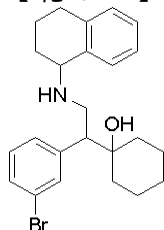
## 【0262】

50

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 *tert* - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  353 ( [M + H]<sup>+</sup> ); HRMS : C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 424.2048 ; 測定値 (ESI) : 353.2583。

実施例 55 : 1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イルアミノ ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

【化 6 4】



10

【0263】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - N - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イルアセトアミドを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - b ) および 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチルアミンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  442 / 444 ( [M + H]<sup>+</sup> )。

20

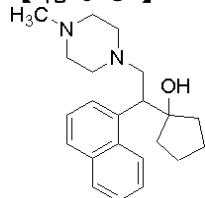
【0264】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イルアミノ ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩を 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - N - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イルアセトアミドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  428 / 430 ( [M + H]<sup>+</sup> ); HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BrNO · HCl として、計算値 : 463.1278 ; 測定値 (ESI) : 428.1593。

実施例 56 : 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロペンタノール・二塩酸塩

30

【化 6 5】



【0265】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - オキシエチル ] シクロペンタノールを ( 1 - ヒドロキシシクロフェニル ) ( 1 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - s ) および N - メチルピペラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  353 ( [M + H]<sup>+</sup> )。

40

【0266】

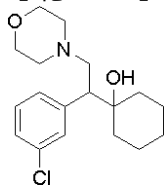
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロペンタノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - オキシエチル ] シクロペンタノールより調製した。MS  $m/z$  339 ( [M + H]<sup>+</sup> ); HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 410.1892 ; 測定値 (ESI) : 339.2419。

実施例 57 : 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] シ

50

クロヘキサノール・塩酸塩

【化 6 6】



【0 2 6 7】

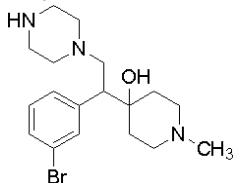
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - b ) およびモルホリンより調製した。HRMS :  $C_{18}H_{24}ClNO_3$  として、計算値 : 337.1445 ; 測定値 (ESI-FT) : 338.1521。 10

【0 2 6 8】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールより調製した。HRMS :  $C_{18}H_{26}ClNO_2 \cdot HCl$  として、計算値 : 359.1419 ; 測定値 (ESI-FT) : 324.17137。 20

実施例 58 : 4 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩

【化 6 7】



【0 2 6 9】

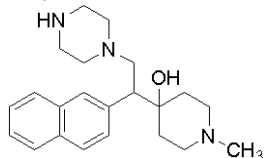
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) 酢酸 ( 参考例 1 - r ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{23}H_{34}BrN_3O_4$  として、計算値 : 495.1733 ; 測定値 (ESI-FT) : 496.18082。 30

【0 2 7 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{18}H_{28}BrN_3O \cdot 3.00HCl$  として、計算値 : 489.0716 ; 測定値 (ESI-FT) : 382.14952。 40

実施例 59 : 1 - メチル - 4 - [ 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] ピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩

【化 6 8】



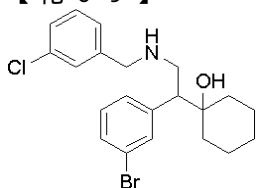
【0 2 7 1】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) ( 2 - ナフチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) ( 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - x ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。H R M S :  $C_{27}H_{37}N_3O_4$  として、計算値 : 467.2784 ; 測定値 ( E S I \_ F T ) : 468.28561。

#### 【 0 2 7 2 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - メチル - 4 - [ 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] ピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩を 4 - [ ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) ( 2 - ナフチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。H R M S :  $C_{22}H_{31}N_3O \cdot 3.00HCl$  として、計算値 : 461.1767 ; 測定値 ( E S I \_ F T ) : 354.25401。  
実施例 60 : 1 - { 1 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) アミノ ] エチル } シクロヘキサノール・塩酸塩

#### 【 化 6 9 】



#### 【 0 2 7 3 】

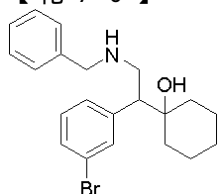
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、2 - ( 3 - プロモフェニル ) - N - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミドを ( 3 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - b ) および 3 - クロロベンジルアミンより調製した。M S ( E S I ) m / z 436 / 438 / 440 ( [ M + H ]  $^{+}$  )。

#### 【 0 2 7 4 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) アミノ ] エチル } シクロヘキサノール・塩酸塩を 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - N - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミドより調製した。M S ( E S I ) m / z 422 / 424 / 426 ( [ M + H ]  $^{+}$  ) ; H R M S :  $C_{21}H_{25}BrClNO \cdot HCl$  として、計算値 : 457.0575 ; 測定値 ( E S I ) : 422.0873。

実施例 61 : 1 - [ 2 - ( ベンジルアミノ ) - 1 - ( 3 - プロモフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

#### 【 化 7 0 】



#### 【 0 2 7 5 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N - ベンジル - 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミドを ( 3 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - b ) およびベンジルアミンより調製した。H R M S :  $C_{21}H_{24}BrNO_2$  として、計算値 : 401.0990 ; 測定値 ( E S I \_ F T ) : 402.10557。

#### 【 0 2 7 6 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( ベンジルアミノ ) - 1 - ( 3 - プロモフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩を N - ベンジル - 2 - ( 3 - プロ

10

20

30

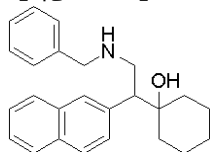
40

50

モフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセトアミドより調製した。HRMS:  $C_{21}H_{26}BrNO \cdot HCl$  として、計算値: 423.0965; 測定値 (ESI-FT): 388.12785。

実施例 62: 1 - [2 - (ベンジルアミノ) - 1 - (2 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・塩酸塩

【化 7 1】



10

【0277】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N - ベンジル - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (2 - ナフチル) アセトアミドを (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) 酢酸 (参考例 1 - q) およびベンジルアミンより調製した。HRMS:  $C_{25}H_{27}NO_2$  として、計算値: 373.2042; 測定値 (ESI-FT): 374.21082。

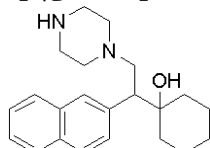
【0278】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - (ベンジルアミノ) - 1 - (2 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・塩酸塩を N - ベンジル - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (2 - ナフチル) アセトアミドより調製した。HRMS:  $C_{25}H_{29}NO \cdot HCl$  として、計算値: 395.2016; 測定値 (ESI-FT): 360.23164。

20

実施例 63: 1 - [1 - (2 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 7 2】



【0279】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) アセチル ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) 酢酸 (参考例 1 - c) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  453 ( $[M+H]^+$ )。

30

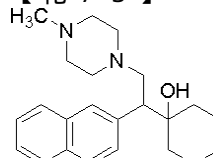
【0280】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [1 - (2 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  339 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$  として、計算値: 410.1892; 測定値 (ESI-FT): 339.2426。

40

実施例 64: 1 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - (2 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 7 3】



【0281】

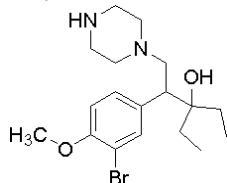
50



実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 63 を参照のこと ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  353 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 424.2048 ; 測定値 (ESI-FT) : 353.25994。

実施例 65 : 2 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - エチル - 1 - ピペラジン - 1 - イルペンタン - 3 - オール・二塩酸塩

【化 7 4】



10

【0282】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - エチル - 3 - ヒドロキシペンタノイル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 2 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - エチル - 3 - ヒドロキシペンタン酸 ( 参考例 1 - y ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  499 / 501 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> として、計算値 : 498.1729 ; 測定値 (ESI) : 499.1793。

20

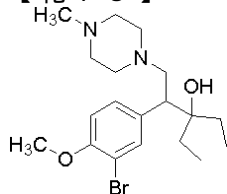
【0283】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、2 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - エチル - 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ペンタン - 3 - オール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - エチル - 3 - ヒドロキシペンタノイル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS  $m/z$  385 / 387 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00HCl として、計算値 : 456.0946 ; 測定値 (ESI) : 385.1494。

実施例 66 : 2 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - エチル - 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ペンタン - 3 - オール・二塩酸塩

30

【化 7 5】



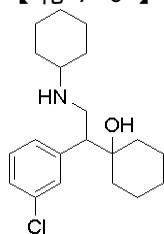
【0284】

実施例 24 と同様の方法において、2 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - エチル - 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ペンタン - 3 - オール・二塩酸塩を 2 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - エチル - 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ペンタン - 3 - オール ( 実施例 65 を参照のこと ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  399 / 401 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00HCl として、計算値 : 470.1102 ; 測定値 (ESI) : 399.1632。

40

実施例 67 : 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( シクロヘキシルアミノ ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

## 【化 76】



## 【0285】

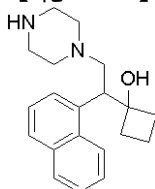
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、2 - ( 3 - クロロフェニル ) - N - シクロヘキシル - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミドを ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - a ) およびシクロヘキシルアミンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  350 / 352 (  $[M+H]^+$  )。 10

## 【0286】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( シクロヘキシルアミノ ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩を 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - N - シクロヘキシル - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  336 / 338 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{20}H_{30}ClNO \cdot HCl$  として、計算値 : 371.1783 ; 測定値 (ESI) : 336.206。 20

実施例 68 : 1 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロブタノール・二塩酸塩 20

## 【化 77】



## 【0287】

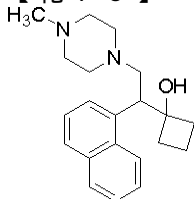
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) ( 1 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - o ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  425 (  $[M+H]^+$  )。 30

## 【0288】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロブタノール・二塩酸塩を 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  311 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$  として、計算値 : 382.1579 ; 測定値 (ESI) : 311.2127。 40

実施例 69 : 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロブタノール・二塩酸塩 40

## 【化 78】



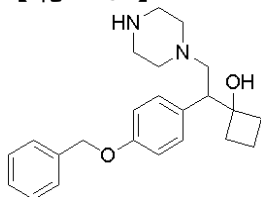
## 【0289】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロブタノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 1 - ナフチル 50

)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール(実施例68を参照のこと)より調製した。MS(ESI)m/z 325.3([M+H]<sup>+</sup>); HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O・2.00HClとして、計算値: 396.1735; 測定値(ESI)、325.2278。

実施例70: 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロブタノール・二塩酸塩

【化79】



10

【0290】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル](1-ヒドロキシシクロブチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(4-ベンジルオキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)酢酸(参考例1-z)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 481([M+H]<sup>+</sup>); HRMS: C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として、計算値: 480.2624; 測定値(ESI): 481.2716。

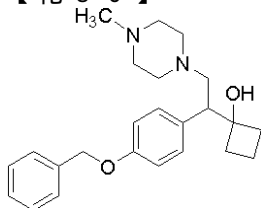
20

【0291】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-{1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロブタノール・二塩酸塩を4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル](1-ヒドロキシシクロブチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS: C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2.00HClとして、計算値: 438.1841; 測定値(ESI): 367.2389。

実施例71: 1-[1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩

【化80】



30

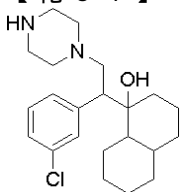
【0292】

実施例24と同様の方法において、1-[1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩を1-{1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロブタノール(実施例70を参照のこと)より調製した。HRMS: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2.00HClとして、計算値: 452.1997; 測定値(ESI): 381.2526。

40

実施例72: 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]デカヒドロナフタレン-1-オール・二塩酸塩

【化81】



50

## 【0293】

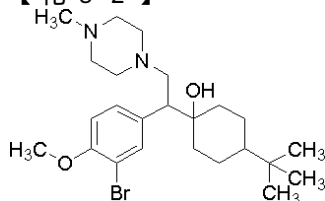
実施例1の工程1と同様の方法において、4-[1-(3-クロロフェニルフェニル)(1-ヒドロキシデカヒドロナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシデカヒドロナフチル)酢酸(参考例1-a a)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 491/493([M+H]<sup>+</sup>)。

## 【0294】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]デカヒドロナフタレン-1-オール・二塩酸塩を4-[1-(3-クロロフェニルフェニル)(1-ヒドロキシデカヒドロナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 377.3([M+H]<sup>+</sup>)；HRMS：C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O・2.00HClとして、計算値：448.1815；測定値(ESI)：377.2351。

実施例73：1-[1-(3-ブromo-4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-4-tert-ブチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化82】



## 【0295】

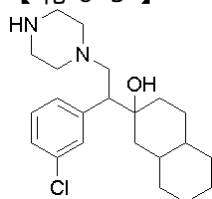
実施例1の工程1と同様の方法において、1-[1-(3-ブromo-4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-4-tert-ブチルシクロヘキサノールを(3-ブromo-4-メトキシフェニル)(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-b b)およびN-メチルピペラジンより調製した。MS(ESI)m/z 481/483([M+H]<sup>+</sup>)。

## 【0296】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-ブromo-4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-4-tert-ブチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-ブromo-4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-4-tert-ブチルシクロヘキサノールより調製した。MS(ESI)m/z 467/469([M+H]<sup>+</sup>)；HRMS：C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2.00HClとして、計算値：538.1728；測定値(ESI)：467.2258。

実施例74：2-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]デカヒドロナフタレン-2-オール・二塩酸塩

## 【化83】



## 【0297】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[1-(3-クロロフェニルフェニル)(2-ヒドロキシデカヒドロナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(3-クロロフェニル)(2-ヒドロキシデカヒドロナフチル)酢酸(参考例1-c c)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z

10

20

30

40

50

$z = 491 / 493 ([M+H]^+)$ 。

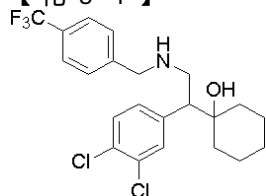
【0298】

実施例1の工程2と同様の方法において、2-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]デカヒドロナフタレン-2-オール・二塩酸塩を4-[1-(3-クロロフェニルフェニル)(2-ヒドロキシデカヒドロナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 377([M+H]<sup>+</sup>)；HRMS：C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O・2.00HClとして、計算値：448.1815；測定値(ESI)：377.2346。

実施例75：1-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}エチル)シクロヘキサノール・塩酸塩

10

【化84】



【0299】

実施例1の工程1と同様の方法において、2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アセトアミドを3,4-ジクロロ-アルファ-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンゼン酢酸(参考例1-d)および4-トリフルオロメチルベンジルアミンより調製した。MS(ESI)m/z 460/462/464([M+H]<sup>+</sup>)。

20

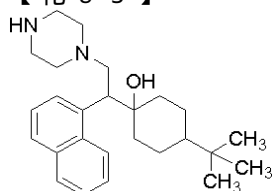
【0300】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}エチル)シクロヘキサノール・塩酸塩を2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アセトアミドより調製した。MS(ESI)m/z 446/448/450([M+H]<sup>+</sup>)；HRMS：C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO・HClとして、計算値：481.0954；測定値(ESI)：446.1232；元素分析：C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO・HClとして、計算値(%)：C, 54.73；H, 5.22；N, 2.90；測定値(%)：C, 54.69；Hとして、計算値：4.99；N, 2.78。

30

実施例76：4-tert-ブチル-1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化85】



40

【0301】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)酢酸(参考例1-dd)および1-ピペラジincarボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 509([M+H]<sup>+</sup>)；HRMS：C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として、計算値：508.3301；測定値(ESI)：509.3354。

【0302】

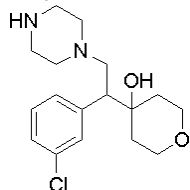
実施例1の工程2と同様の方法において、4-tert-ブチル-1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(4-

50

tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  395 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O · 2.00 HCl として、計算値 : 466.2518 ; 測定値 (ESI) : 395.3055。

実施例 77 : 4 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール・二塩酸塩

【化 8 6】



10

【 0 3 0 3 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) 酢酸 ( 参考例 1 - e e ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  439 / 441 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> として、計算値 : 438.1921 ; 測定値 (ESI-FT) : 439.19884。

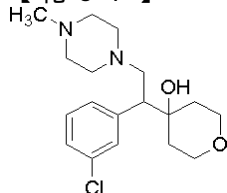
20

【 0 3 0 4 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール・二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  325 / 327 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00 HCl として、計算値 : 396.1138 ; 測定値 (ESI-FT) : 325.16764。

実施例 78 : 4 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール・二塩酸塩

【化 8 7】



30

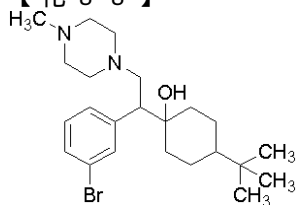
【 0 3 0 5 】

実施例 24 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール・二塩酸塩を 4 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール ( 実施例 77 を参照のこと ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  339 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00 HCl として、計算値 : 410.1295 ; 測定値 (ESI) : 339.1844。

40

実施例 79 : 1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] - 4 - tert - ブチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 8 8】



## 【0306】

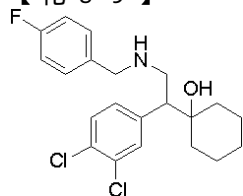
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキシエチル ] - 4 - tert - ブチルシクロヘキサノールを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - f f ) および N - メチルピペラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  451 / 453 ( [M + H]<sup>+</sup> )。 10

## 【0307】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] - 4 - tert - ブチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキシエチル ] - 4 - tert - ブチルシクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  437 / 439 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>2</sub>O · 2 · 00HCl として、計算値 : 508.1623 ; 測定値 (ESI) : 437.2154。 20

実施例 80 : 1 - { 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) アミノ ] エチル } シクロヘキサノール・塩酸塩

## 【化 8 9】



## 【0308】

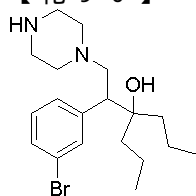
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、2 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミドを 3,4 - ジクロロ - アルファ - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ベンゼン酢酸 ( 参考例 1 - d ) および 4 - フルオロベンジルアミンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  410 / 412 / 414 ( [M + H]<sup>+</sup> )。 30

## 【0309】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) アミノ ] エチル } シクロヘキサノール・塩酸塩を 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  396 / 398 / 400 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>FN O · HCl として、計算値 : 431.0986 ; 測定値 (ESI) : 396.1277。 40

実施例 81 : 4 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] ヘプタン - 4 - オール・二塩酸塩

## 【化 9 0】



## 【0310】

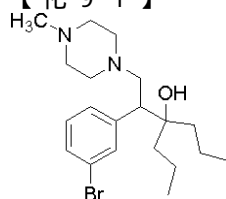
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキサノイル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキサン酸 ( 参考例 1 - g g ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 497.2 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。

【 0 3 1 1 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] ヘプタン - 4 - オール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキサノイル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 383.2 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>19</sub> H<sub>31</sub> Br N<sub>2</sub> O · 2.00 HCl として、計算値 : 454.1153 ; 測定値 ( ESI ) : 383.1705。 10

実施例 82 : 4 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] ヘプタン - 4 - オール・二塩酸塩

【 化 9 1 】



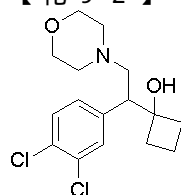
20

【 0 3 1 2 】

実施例 24 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] ヘプタン - 4 - オール・二塩酸塩を 4 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] ヘプタン - 4 - オール ( 実施例 81 を参照のこと ) より調製した。MS ( ES ) m / z 397.2 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>20</sub> H<sub>33</sub> Br N<sub>2</sub> O · 2.00 HCl として、計算値 : 468.1310 ; 測定値 ( ESI ) : 397.1865。

実施例 83 : 1 - [ 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] シクロブタノール・塩酸塩

【 化 9 2 】



30

【 0 3 1 3 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] シクロブタノール を ( 3,4 - ジクロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - p ) およびモルホリンより調製した。HRMS : C<sub>16</sub> H<sub>19</sub> Cl<sub>2</sub> NO<sub>3</sub> として、計算値 : 343.0742 ; 測定値 ( ESI - FT ) : 344.08102。 40

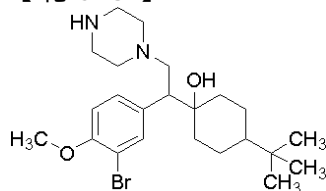
【 0 3 1 4 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] シクロブタノール・塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] シクロブタノールより調製した。HRMS : C<sub>16</sub> H<sub>21</sub> Cl<sub>2</sub> NO<sub>2</sub> · HCl として、計算値 : 365.0716 ; 測定値 ( ESI - FT ) : 330.10064。

実施例 84 : 1 - [ 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 4 - tert - ブチルシクロヘキサノール・二塩酸塩



## 【化 9 3】



## 【0315】

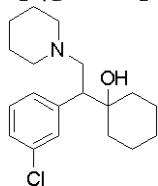
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - b b ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  567 / 569 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{28}H_{43}BrN_2O_5$  として、計算値 : 566.2355 ; 測定値 (ESI) : 567.2435。

## 【0316】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 4 - tert - ブチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  453 / 455 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{23}H_{37}BrN_2O_2 \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 524.1572 ; 測定値 (ESI) : 453.2119。

実施例 85 : 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

## 【化 9 4】



## 【0317】

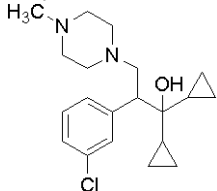
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノールを ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - a ) およびピペリジンより調製した。HRMS :  $C_{19}H_{26}ClNO_2$  として、計算値 : 335.1652 ; 測定値 (ESI-FT) : 336.17194。

## 【0318】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノールより調製した。HRMS :  $C_{19}H_{28}ClNO \cdot HCl$  として、計算値 : 357.1626 ; 測定値 (ESI-FT) : 322.19304。

実施例 86 : 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1,1 - ジシクロプロピル - 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オール・二塩酸塩

## 【化 9 5】



10

20

30

40

50

## 【0319】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[2-(3-クロロフェニル)(3,3-ジシクロプロピル-3-ヒドロキシプロピル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを2-(3-クロロフェニル)-3,3-ジシクロプロピル-3-ヒドロキシプロパン酸(参考例1-hh)およびN-メチルピペラジンより調製した。MS(ESI)  $m/z$  363 ( $[M+H]^+$ )。

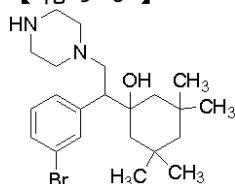
## 【0320】

実施例1の工程2と同様の方法において、2-(3-クロロフェニル)-1,1-ジシクロプロピル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール・二塩酸塩を4-[2-(3-クロロフェニル)(3,3-ジシクロプロピル-3-ヒドロキシプロピル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS(ESI)  $m/z$  349.2037 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{29}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 420.1502; 測定値(ESI): 349.2037。

10

実施例87: 1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化96】



20

## 【0321】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)酢酸(参考例1-ii)および1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルより調製した。

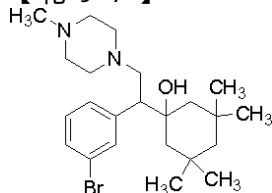
## 【0322】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS(ESI)  $m/z$  423.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{35}BrN_2O$ として、計算値: 422.1933; 測定値(ESI): 423.2015。

30

実施例88: 1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化97】



40

## 【0323】

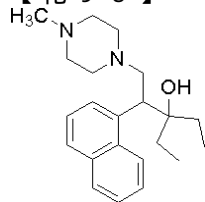
実施例24と同様の方法において、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノールより調製した(実施例87を参照のこと)。MS(ESI)  $m/z$  437.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{37}BrN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 508.1623; 測定値(ESI): 437.2

50

162。

実施例89：3-エチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(1-ナフチル)ペンタン-3-オール・二塩酸塩

【化98】



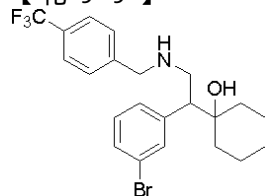
10

【0324】

実施例24と同様の方法において、3-エチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(1-ナフチル)ペンタン-3-オール・二塩酸塩を3-エチル-2-(1-ナフチル)-1-ピペラジン-1-イルペンタン-3-オールより調製した(実施例53を参照のこと)。MS(ESI)m/z 341([M+H]<sup>+</sup>); HRMS: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O・2.00HClとして、計算値: 412.2048; 測定値(ESI): 341.2583。

実施例90：1-(1-(3-ブロモフェニル)-2-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}エチル)シクロヘキサノール・塩酸塩

【化99】



20

【0325】

実施例1の工程1と同様の方法において、2-(3-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アセトアミドを(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-b)および4-トリフルオロメチルベンジルアミンより調製した。MS(ESI)m/z 470/472([M+H]<sup>+</sup>)。 30

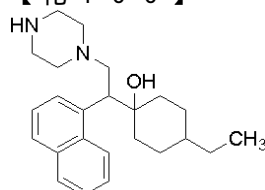
【0326】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-(1-(3-ブロモフェニル)-2-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}エチル)シクロヘキサノール・塩酸塩を2-(3-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アセトアミドより調製した。MS(ESI)m/z 456/458([M+H]<sup>+</sup>); HRMS: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>BrF<sub>3</sub>NO・HClとして、計算値: 491.0838; 測定値(ESI): 456.1147。

実施例91：4-エチル-1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

【化100】



【0327】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[1-(1-ナフチル)-(4-エチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(4-エチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-(1-ナフチル)酢酸(参考例1- 50

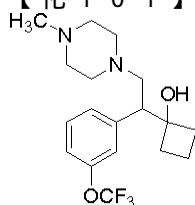
j j ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 481 ([M+H]<sup>+</sup>)。

【0328】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - エチル - 1 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [1 - (1 - ナフチル) - (4 - エチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 367 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O・2.00 HCl として、計算値 : 438.2205 ; 測定値 (ESI) : 367.2749。

実施例 92 : 1 - {2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロブタノール・二塩酸塩

【化101】

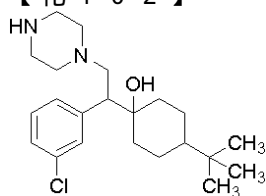


【0329】

実施例 24 と同様の方法において、1 - {2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロブタノール・二塩酸塩を 1 - {2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロブタノール (実施例 46 を参照) より調製した。HRMS : C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2.00 HCl として、計算値 : 430.1402 ; 測定値 (ESI) : 359.1965。

実施例 93 : 4 - tert - ブチル - 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化102】



【0330】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [(4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (3 - クロロフェニル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (3 - クロロフェニル) (4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸 (参考例 1 - k k) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 493.4 ([M+H]<sup>+</sup>)。

【0331】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - tert - ブチル - 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [(4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (3 - クロロフェニル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 379 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O として、計算値 : 378.2438 ; 測定値 (ESI) : 379.2513。

実施例 94 : 2 - (3 - クロロフェニル) - 3 - エチル - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ペンタン - 3 - オール・二塩酸塩

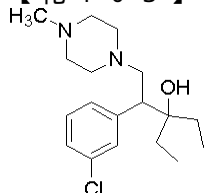
10

20

30

40

## 【化 1 0 3】

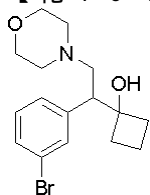


## 【 0 3 3 2】

実施例 2 4 と同様の方法において、2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - エチル - 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ペンタン - 3 - オール・二塩酸塩を 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - エチル - 1 - ピペラジン - 1 - イルペンタン - 3 - オール ( 実施例 5 2 を参照 ) より調製した。 ( E S I )  $m/z$  325 / 327 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; H R M S : C<sub>18</sub> H<sub>29</sub> Cl N<sub>2</sub> O · 2.00 HCl として、計算値 : 396.1502 ; 測定値 ( E S I ) : 325.2032。

実施例 9 5 : 1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] シクロブタノール・塩酸塩

## 【化 1 0 4】



## 【 0 3 3 3】

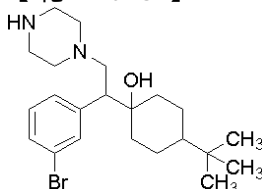
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] シクロブタノールを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - j ) およびモルホリンより調製した。 H R M S : C<sub>16</sub> H<sub>20</sub> Br N O<sub>3</sub> として、計算値 : 353.0627 ; 測定値 ( E S I \_ F T ) : 354.06919。

## 【 0 3 3 4】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] シクロブタノール・塩酸塩を 4 - [ ( 4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 3 - クロロフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。 H R M S : C<sub>16</sub> H<sub>22</sub> Br N O<sub>2</sub> · HCl として、計算値 : 375.0601 ; 測定値 ( E S I \_ F T ) : 340.08898。

実施例 9 6 : 1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 4 - tert - ブチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 0 5】



## 【 0 3 3 5】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( 4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - f f ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。 M S ( E S I )  $m/z$  537 / 539 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; H R M S : C<sub>27</sub> H<sub>41</sub> Br N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> として、計算値 : 536.2250 ; 測定値 ( E S I ) : 537.2324。

## 【 0 3 3 6】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ピ

10

20

30

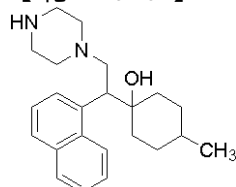
40

50

ペラジン - 1 - イルエチル] - 4 - tert - ブチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( 4 - tert - ブチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  423 / 425 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>2</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 494.1466 ; 測定値 (ESI) : 423.1994。

実施例 97 : 4 - メチル - 1 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 106】



10

【0337】

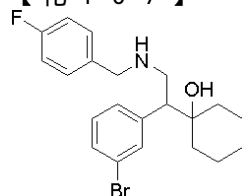
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - ( 4 - メチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 4 - メチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - ( 1 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - 11 ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  467 ( [M + H]<sup>+</sup> )。

【0338】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - メチル - 1 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - ( 4 - メチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  353 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 424.2048 ; 測定値 (ESI) : 353.2599。

実施例 98 : 1 - { 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) アミノ ] エチル } シクロヘキサノール・塩酸塩

【化 107】



30

【0339】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミドを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - b ) および 4 - フルオロベンジルアミンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  420 / 422 ( [M + H]<sup>+</sup> )。

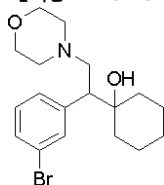
40

【0340】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) アミノ ] エチル } シクロヘキサノール・塩酸塩を 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  406 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; MS (ESI)  $m/z$  408 ( [M - H]<sup>-</sup> ) ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrFNO · HCl として、計算値 : 441.0870 ; 測定値 (ESI) : 406.1173。

実施例 99 : 1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

## 【化 1 0 8】



## 【0 3 4 1】

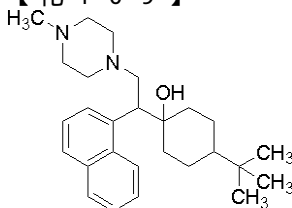
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - b ) およびモルホリンより調製した。HRMS :  $C_{18}H_{24}BrNO_3$  として、計算値 : 381.0940 ; 測定値 (ESI-FT) : 382.10032。 10

## 【0 3 4 2】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールより調製した。HRMS :  $C_{18}H_{26}BrNO_2 \cdot HCl$  として、計算値 : 403.0914 ; 測定値 (ESI-FT) : 368.12137。

実施例 100 : 4 - tert - ブチル - 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 20

## 【化 1 0 9】

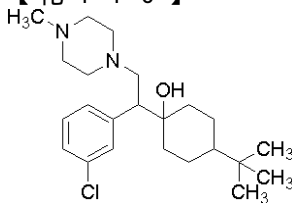


## 【0 3 4 3】

実施例 24 と同様の方法において、4 - tert - ブチル - 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - tert - ブチル - 1 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 76 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  409 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS :  $C_{27}H_{40}N_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 480.2674 ; 測定値 (ESI) : 409.3207。 30

実施例 101 : 4 - tert - ブチル - 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 1 0】

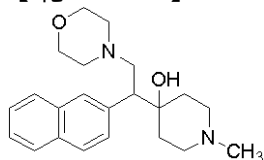


## 【0 3 4 4】

実施例 24 と同様の方法において、4 - tert - ブチル - 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - tert - ブチル - 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 93 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  393 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS :  $C_{23}H_{37}ClN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 464.2128 ; 測定値 (ESI) : 393.2673。 50

実施例 102 : 1 - メチル - 4 - [ 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] ピペリジン - 4 - オール・塩酸塩

【化 1 1 1】



【0345】

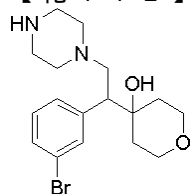
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - メチル - 4 - [ 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - オキシエチル ] ピペリジン - 4 - オールを ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) ( 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - x ) およびモルホリンより調製した。HRMS :  $C_{22}H_{28}N_2O_3$  として、計算値 : 368.2100 ; 測定値 (ESI-FT) : 369.21652。

【0346】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - メチル - 4 - [ 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] ピペリジン - 4 - オール・塩酸塩を 1 - メチル - 4 - [ 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - オキシエチル ] ピペリジン - 4 - オールより調製した。HRMS :  $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 426.1841 ; 測定値 (ESI-FT) : 355.23761。

実施例 103 : 4 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール・二塩酸塩

【化 1 1 2】



【0347】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) 酢酸 ( 参考例 1 - mm ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  483 / 485 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{22}H_{31}BrN_2O_5$  として、計算値 : 482.1416 ; 測定値 (ESI) : 483.1508。

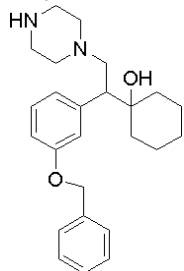
【0348】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール・二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  369 / 371 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{17}H_{25}BrN_2O_2 \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 440.0633 ; 測定値 (ESI) : 369.1166。

実施例 104 : 1 - { 1 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩



## 【化 1 1 3】



## 【0 3 4 9】

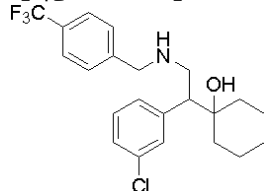
10

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ [ 3 - (ベンジルオキシ)フェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を (3 - ベンジルオキシフェニル) (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - n n) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  509 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{30}H_{40}N_2O_5$  として、計算値 : 508.2937 ; 測定値 (ESI) : 509.2997。

## 【0 3 5 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 3 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ [ 3 - (ベンジルオキシ)フェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2 \cdot 0$  HCl として、計算値 : 466.2154 ; 測定値 (ESI) : 395.2676。  
実施例 105 : 1 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - { [ 4 - (トリフルオロメチル)ベンジル ] アミノ } エチル) シクロヘキサノール・塩酸塩

## 【化 1 1 4】



## 【0 3 5 1】

30

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - [ 4 - (トリフルオロメチル)ベンジル ] アセトアミド を (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - a) および 4 - トリフルオロメチルベンジルアミンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  426 / 428 ( $[M+H]^+$ )。

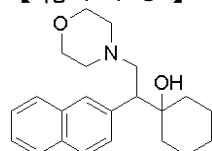
## 【0 3 5 2】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - { [ 4 - (トリフルオロメチル)ベンジル ] アミノ } エチル) シクロヘキサノール・塩酸塩を 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - [ 4 - (トリフルオロメチル)ベンジル ] アセトアミドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  [  $M+H]^+$  (412 / 414)。

40

実施例 106 : 1 - [ 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - (2 - ナフチル) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

## 【化 1 1 5】



## 【0 3 5 3】

50

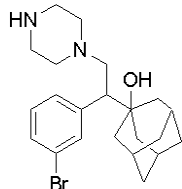
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - q ) およびモルホリンより調製した。HRMS :  $C_{22}H_{27}NO_3$  として、計算値 : 353.1991 ; 測定値 (ESI-FT) : 354.20523。

【0354】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩を 1 - [ 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールより調製した。HRMS :  $C_{22}H_{29}NO_2 \cdot HCl$  として、計算値 : 375.1965 ; 測定値 (ESI-FT) : 340.2256。

実施例 107 : 2 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] アダマンタン - 2 - オール・二塩酸塩

【化 116】



【0355】

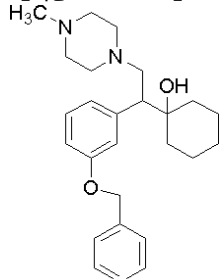
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( 2 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 2 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - o o ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  533 / 535 (  $[M+H]^+$  )。

【0356】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、2 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] アダマンタン - 2 - オール・二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( 2 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  419 / 421 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{22}H_{31}BrN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 490.1153 ; 測定値 (ESI) : 419.1682。

実施例 108 : 1 - [ 1 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 117】



【0357】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール ( 実施例 104 を参照 ) より調製した。HRMS :  $C_{26}H_{36}N_2O_2 \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 480.2310 ; 測定値 (ESI) : 409.2838。

10

20

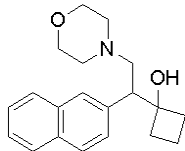
30

40

50

実施例 109 : 1 - [ 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロ  
ブタノール・塩酸塩

【化 118】



【0358】

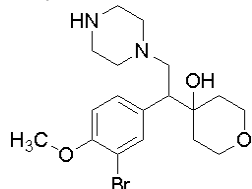
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - オキシエチル ] シクロブタノールを ( 1 - ヒドロキシシクロブチル )  
( 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - c ) およびモルホリンより調製した。HRMS :  $C_{20}H_{23}NO_3$  として、計算値 : 325.1678 ; 測定値 (ESI-FT) : 326.17435。 10

【0359】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロブタノール・塩酸塩を 1 - [ 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - オキシエチル ] シクロブタノールより調製した。HRMS :  $C_{20}H_{25}NO_2 \cdot HCl$  として、計算値 : 347.1652 ; 測定値 (ESI-FT) : 312.19602。 20

実施例 110 : 4 - [ 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール・二塩酸塩

【化 119】



【0360】

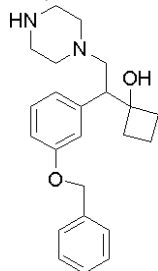
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) 酢酸 ( 参考例 1 - p p ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  513 / 515 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS :  $C_{23}H_{33}BrN_2O_6$  として、計算値 : 512.1522 ; 測定値 (ESI) : 513.16。 30

【0361】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール・二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  399 / 401 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS :  $C_{18}H_{27}BrN_2O_3 \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 470.0739 ; 測定値 (ESI) : 399.1266。 40

実施例 111 : 1 - { 1 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロブタノール・二塩酸塩

## 【化 1 2 0】



## 【0 3 6 2】

10

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - ベンジルオキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - q q ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  481 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{28}H_{36}N_2O_5$  として、計算値 : 480 . 2624 ; 測定値 ( ESI ) : 481 . 272。

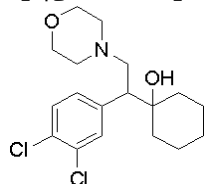
## 【0 3 6 3】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロブタノール・二塩酸塩を 4 - [ [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{23}H_{30}N_2O_2 \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 438 . 1841 ; 測定値 ( ESI ) : 367 . 2357。

20

実施例 112 : 1 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

## 【化 1 2 1】



30

## 【0 3 6 4】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールを 3 , 4 - ジクロロ - アルファ - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ベンゼン酢酸 ( 参考例 1 - d ) および モルホリンより調製した。HRMS :  $C_{18}H_{23}Cl_2NO_3$  として、計算値 : 371 . 1055 ; 測定値 ( ESI-FT ) : 372 . 11122。

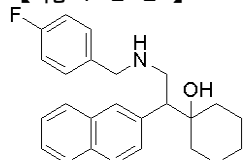
## 【0 3 6 5】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールより調製した。HRMS :  $C_{18}H_{25}Cl_2NO_2 \cdot HCl$  として、計算値 : 393 . 1029 ; 測定値 ( ESI-FT ) : 358 . 13358。

40

実施例 113 : 1 - [ 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

## 【化 1 2 2】



50

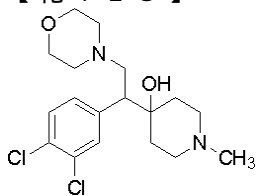
## 【 0 3 6 6 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 2 - ナフチル ) アセトアミドを ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) ( 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - c ) および 4 - フルオロベンジルアミンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  372 ( [M + H - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> )。

## 【 0 3 6 7 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩を N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 2 - ナフチル ) アセトアミドより調製した。MS  $m/z$  378 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN O · HCl として、計算値 : 413.1922 ; 測定値 (ESI) : 378.2234。実施例 114 : 4 - [ 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩

## 【 化 1 2 3 】



## 【 0 3 6 8 】

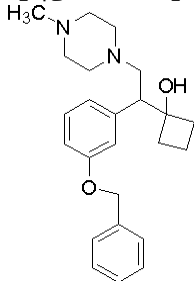
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オールを ( 3,4 - ジクロロフェニル ) ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) 酢酸 ( 参考例 1 - i ) およびモルホリンより調製した。HRMS : C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として、計算値 : 386.1164 ; 測定値 (ESI-FT) : 387.12304。

## 【 0 3 6 9 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩を 4 - [ 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オールより調製した。HRMS : C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00HCl として、計算値 : 444.0905 ; 測定値 (ESI-FT) : 373.14421。

実施例 115 : 1 - [ 1 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロブタノール・二塩酸塩

## 【 化 1 2 4 】



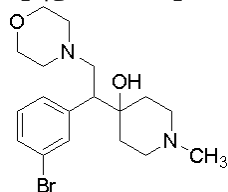
## 【 0 3 7 0 】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロブタノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロブタノール ( 実施例 111 を参照 ) より調製した。HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00HCl として、計算値 : 452.1997 ; 測定値 (ESI) : 381.2524。

実施例 116 : 4 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ]

- 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩

【化 1 2 5】



【0 3 7 1】

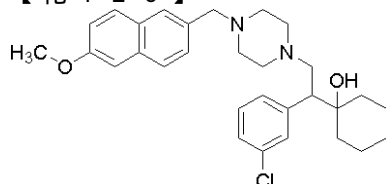
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オールを ( 3 -  
10 ブロモフェニル) ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) 酢酸 ( 参考例 1  
- r ) およびモルホリンより調製した。HRMS :  $C_{18}H_{25}BrN_2O_3$  として、計  
算値 : 396.1049 ; 測定値 (ESI-FT) : 397.11148。

【0 3 7 2】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩を 4 - [ 1  
- ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ] - 1 - メチ  
20 ルピペリジン - 4 - オールより調製した。HRMS :  $C_{18}H_{27}BrN_2O_2 \cdot HCl$   
として、計算値 : 418.1023 ; 測定値 (ESI-FT) : 383.13261。

実施例 1 17 : 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - { 4 - [ ( 6 - メトキシ - 2 -  
20 ナフチル ) メチル ] ピペラジン - 1 - イル } エチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 2 6】

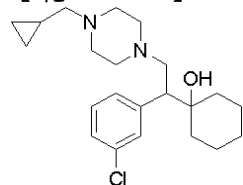


【0 3 7 3】

1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサ  
30 ノール ( 実施例 1 を参照 ) ( 200 mg 、 0.62 ミリモル ) および 6 - メトキシ - 2 -  
ナフトアルデヒド ( 173 mg 、 0.93 ミリモル ) のジクロロエタン ( 4 mL ) 中溶液  
をトリシアセトキシホウ水素化ナトリウム ( 195 mg 、 0.92 ミリモル ) で処理した  
。該反応物を攪拌器に乗せ、そこで 16 時間攪拌した。ついで、該反応物を 2 N の塩酸水  
溶液 ( 2 x 2 mL ) で洗浄し、有機層を 25 で 16 時間貯蔵した。得られた沈殿物を集  
め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて 194 mg ( 64 % ) の 1 - ( 1 -  
40 ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - { 4 - [ ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) メチル ] ピペラ  
ジン - 1 - イル } エチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。MS (   
ESI ) m / z 493 / 495 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS :  $C_{30}H_{37}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  として、計算値 : 564.2077 ; 測定値 (ESI-FT) : 493.  
2632。

実施例 1 18 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( シクロプロピルメチル  
50 ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 2 7】



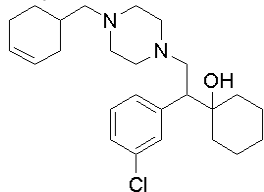
【0 3 7 4】

実施例 1 17 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 -  
50

(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール(実施例1を参照)およびシクロプロパンカルボキシアリドより調製した。MS(ESI)m/z [M+H]<sup>+</sup>(377/379); HRMS: C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O・2.00HClとして、計算値: 448.1815; 測定値(ESI): 377.2347。

実施例119: 1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[4-(シクロヘキサ-3-エン-1-イルメチル)ピペラジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化128】



10

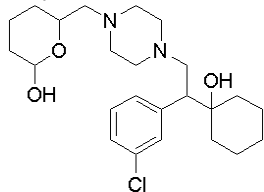
【0375】

実施例117と同様の方法において、1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[4-(シクロヘキサ-3-エン-1-イルメチル)ピペラジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール(実施例1を参照)および3-シクロヘキセン-1-カルボキシアリドより調製した。MS(ESI)m/z [M+H]<sup>+</sup>(417/419); HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O・2.00HClとして、計算値: 488.2128; 測定値(ESI): 417.2655。

20

実施例120: 6-(4-[2-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オール・二塩酸塩

【化129】



30

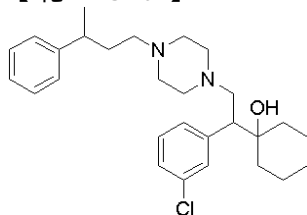
【0376】

実施例117と同様の方法において、6-(4-[2-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オール・二塩酸塩を1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール(実施例1を参照)および3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシアリドより調製した。HRMS: C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・2.00HClとして、計算値: 508.2026; 測定値(ESI): 419.2455。

実施例121: 1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[4-(3-フェニルブチル)ピペラジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

【化130】



【0377】

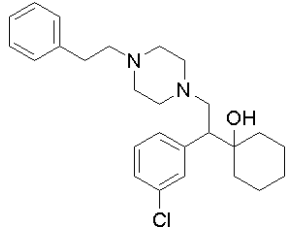
実施例117と同様の方法において、1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[4-

50

( 3 - フェニルブチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 ) および 3 - フェニルブチルアルデヒドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  455 / 457 ( [M+H]<sup>+</sup> ); HRMS : C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 526.2284 ; 測定値 (ESI-FT) : 455.28235。

実施例 122 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 2 - フェニルエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 131】



10

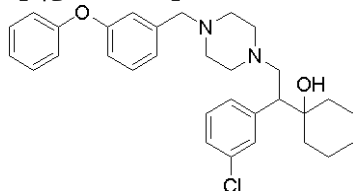
【0378】

実施例 117 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 2 - フェニルエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 ) およびフェニルアセトアルデヒドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  427 / 429 ( [M+H]<sup>+</sup> ); HRMS : C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 498.1971 ; 測定値 (ESI) : 427.2505。

20

実施例 123 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 3 - フェノキシベンジル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 132】



30

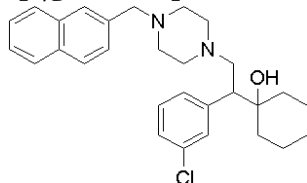
【0379】

実施例 117 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 3 - フェノキシベンジル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 ) および 3 - フェノキシベンズアルデヒドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  505 / 507 ( [M+H]<sup>+</sup> ); HRMS : C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00HCl として、計算値 : 576.2077 ; 測定値 (ESI-FT) : 505.26266。

実施例 124 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 2 - ナフチルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

【化 133】



【0380】

実施例 117 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 2 - ナフチルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 ) および 2 - ナフチルメチルアルデヒドより調製した。

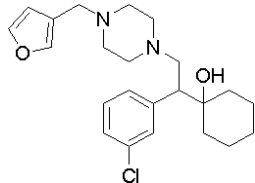
50



ノール（実施例 1 を参照）および 2 - ナフトアルデヒドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  463 / 465 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{29}H_{35}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  として、計算値 : 534.1971 ; 測定値 (ESI) : 463.2499。

実施例 125 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 3 - フリルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 134】



10

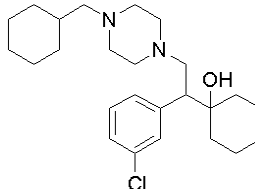
【0381】

実施例 117 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 3 - フリルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール（実施例 1 を参照）および 3 - フルアルデヒドより調製した。MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$  (403 / 405) ; HRMS :  $C_{23}H_{31}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  として、計算値 : 474.1608 ; 測定値 (ESI) : 403.2124。

実施例 126 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

20

【化 135】



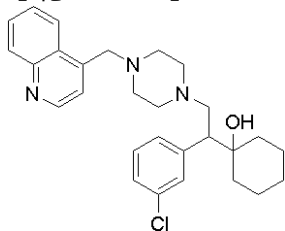
【0382】

実施例 117 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール（実施例 1 を参照）およびシクロヘキサンカルボキシアリドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  419 / 421 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{25}H_{39}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  として、計算値 : 490.2284 ; 測定値 (ESI) : 419.2815。

30

実施例 127 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( キノリン - 4 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 136】



40

【0383】

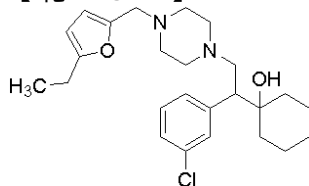
実施例 117 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( キノリン - 4 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール（実施例 1 を参照）および 4 - キノリンカルボキシアリドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  464 / 466 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{28}H_{34}ClN_3O \cdot 3.00 HCl$  として、計算値 : 571.1691 ; 測定値 (ESI-FT) :

50

4 6 4 . 2 4 6 9 3。

実施例 1 2 8 : 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - { 4 - [ ( 5 - エチル - 2 - フリル ) メチル ] ピペラジン - 1 - イル } エチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 3 7】



【0 3 8 4】

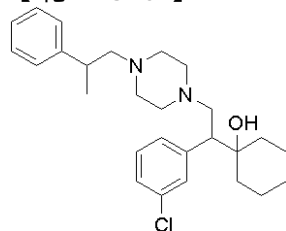
10

実施例 1 1 7 と同様の方法において、1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - { 4 - [ ( 5 - エチル - 2 - フリル ) メチル ] ピペラジン - 1 - イル } エチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 ) および 5 - エチル - 2 - フルアルデヒドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> (431/433); HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00HCl として、計算値: 502.1921; 測定値 (ESI): 431.2454。

実施例 1 2 9 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 2 - フェニルpropyl ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 3 8】

20



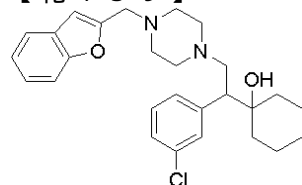
【0 3 8 5】

実施例 1 1 7 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 2 - フェニルプロピル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 ) および 2 - フェニルプロピオンアルデヒドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  441/443 ([M+H]<sup>+</sup>); HRMS: C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00HCl として、計算値: 512.2128; 測定値 (ESI): 441.2662。

30

実施例 1 3 0 : 1 - [ 2 - [ 4 - ( 1 - ベンゾフラン - 2 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 3 9】



40

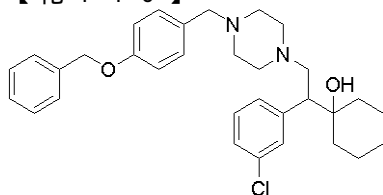
【0 3 8 6】

実施例 1 1 7 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ 4 - ( 1 - ベンゾフラン - 2 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 ) およびベンゾ[ b ]フラン - 2 - カルボキシアルデヒドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> (453/455); HRMS: C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00HCl として、計算値: 524.1764; 測定値 (ESI): 453.2296。

50

実施例 131 : 1 - [ 2 - { 4 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) ベンジル ] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 140】

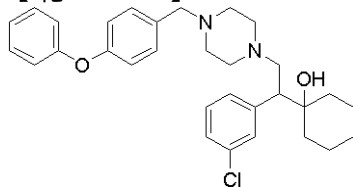


【0387】

実施例 117 と同様の方法において、1 - [ 2 - { 4 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) ベンジル ] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 ) および 4 - ベンジルオキシベンズアルデヒドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  519 / 521 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00HCl として、計算値 : 590.2234 ; 測定値 (ESI-FT) : 519.27544。 10

実施例 132 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フェノキシベンジル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 141】

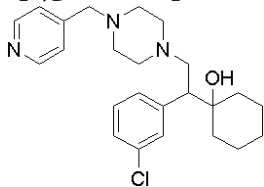


【0388】

実施例 117 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フェノキシベンジル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 ) および 4 - フェノキシベンズアルデヒドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  505 / 507 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00HCl として、計算値 : 576.2077 ; 測定値 (ESI-FT) : 505.26224。 30

実施例 133 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 142】

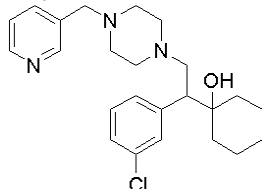


【0389】

実施例 117 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 ) および 4 - ピリジンカルボキシアリドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> ( 414 / 416 ) ; HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 485.1767 ; 測定値 (ESI) : 414.2307。 40

実施例 134 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 50

## 【化 1 4 3】

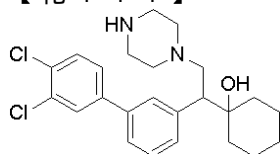


## 【0 3 9 0】

実施例 1 1 7 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 ) および 3 - ピリジンカルボキシアルデヒドより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  [  $M+H$  ] <sup>+</sup> ( 414 / 416 ) ; HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O・2.00HCl として、計算値 : 485.1767 ; 測定値 ( ESI ) : 414.2301。

実施例 1 3 5 : 1 - [ 1 - ( 3', 4' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 4 4】



## 【0 3 9 1】

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - b ) および 1 - ピペラジンのカルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS : C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> として、計算値 : 480.1624 ; 測定値 ( ESI-FT ) : 481.16857。

## 【0 3 9 2】

工程 2 : 4 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 2.12 g、4.40 ミリモル ) の乾燥テトラヒドロフラン ( 10 mL ) 中溶液を、窒素下、ボラン溶液 ( テトラヒドロフラン中 1.0 M、13.2 mL、13.2 ミリモル ) で滴下処理した。得られた溶液を 70 ° で 2 時間加熱し、その後で該反応物を氷浴中にて冷却し、メタノール ( 15 mL ) で滴下処理して濃縮した。得られた粘性の無色油を酢酸エチル ( 25 mL ) に再び溶かし、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して白色固体を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ、10 % 酢酸エチル / ヘキサンから 20 % 酢酸エチル / ヘキサンへの勾配 ) で精製し、2.02 g ( 98 % ) の 4 - [ 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを白色固体として得た。MS ( ESI )  $m/z$  467 / 469 ( [  $M+H$  ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として、計算値 : 466.1831 ; 測定値 ( ESI ) : 467.1899 ; 元素分析 : C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として、計算値 ( % ) : C, 59.10 ; H, 7.55 ; N, 5.99、測定値 ( % ) : C, 59.14 ; H, 7.72 ; N, 5.77。

## 【0 3 9 3】

工程 3 : 4 - [ 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0.72 g、1.55 ミリモル ) および テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 37 mg、0.032 ミリモル、10 モル % ) の 1, 2 - ジメトキシエタン ( 30 mL ) 中混合物を 10 分間室温で攪拌した。この混合物に、3, 4 - ジクロロフェニルボロン酸 ( 0.44 g、2.32 ミリモル ) および炭酸ナトリウムの 2 M 水溶液 ( 0.8 mL、1.6 ミリモル、5 当量 ) を連続して添加

10

20

30

40

50

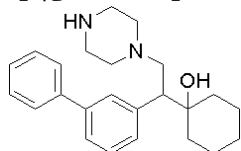
し、出発物質がすべて消費され、黒色パラジウムの沈殿が生じるまで（３時間）、該混合物を還流温度で加熱した。冷却後、水を添加し、反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０％酢酸エチル／ヘキサンから３０％酢酸エチル／ヘキサンへの勾配）を介して精製し、０．５５ｇ（６７％）の４－〔２－（３′，４′－ジクロロ－ピフェニル－３－イル）－２－（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルを泡沫体として得、それを次工程にてそのまま使用した。

#### 【０３９４】

工程４：４－〔２－（３′，４′－ジクロロ－ピフェニル－３－イル）－２－（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチル（０．３９ｇ、０．７３ミリモル）をジエチル エーテル（１５ｍＬ）に溶かし、ついで２Ｎのエーテル性塩酸（１０ｍＬ）溶液を加えた。ついで、得られた沈殿物が溶解するまでメタノール（約１ｍＬ）を添加し、その均質な溶液を１８時間撈拌した。沈殿生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空オープン中、５０℃で乾燥させ、０．２８ｇ（８１％）の１－〔１－（３′，４′－ジクロロ－１，１′－ピフェニル－３－イル）－２－ピペラジン－１－イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。MS（ESI） $m/z$  ４３３／４３５／４３７（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{24}H_{30}N_2OCl_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値：４３３．１８１３；測定値（ESI）：４３３．１８１３。

実施例１３６：１－〔１－（１，１′－ピフェニル－３－イル）－２－ピペラジン－１－イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

#### 【化１４５】



#### 【０３９５】

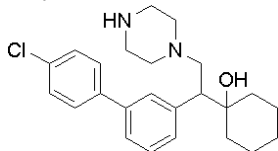
実施例１３５の工程３と同様の方法において、４－〔２－（１，１′－ピフェニル－３－イル）－２－（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルを４－〔２－（３－プロモフェニル）－２－（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例１３５，工程２を参照）およびフェニルボロン酸より調製した。

#### 【０３９６】

実施例１３５の工程４と同様の方法において、１－〔１－（１，１′－ピフェニル－３－イル）－２－ピペラジン－１－イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を４－〔２－（１，１′－ピフェニル－３－イル）－２－（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルより調製した。MS（ESI） $m/z$   $[M+H]^+$ （３６５）；HRMS： $C_{24}H_{32}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値：４３６．２０４８；測定値（ESI）、３６５．２５７５。

実施例１３７：１－〔１－（４′－クロロ－１，１′－ピフェニル－３－イル）－２－ピペラジン－１－イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

#### 【化１４６】



#### 【０３９７】

実施例１３５の工程３と同様の方法において、４－〔２－（４′－クロロ－ピフェニル－３－イル）－２－（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン－１－カルボ

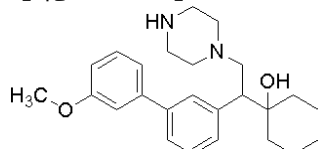
ン酸 tert - ブチル を 4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 3 5 の工程 2 を参照 ) および 4 - クロロフェニルボロン酸より調製した。

【 0 3 9 8 】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 4 ' - クロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ 2 - ( 4 ' - クロロ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI)  $m/z$  399 / 401 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O · 2.00 HCl として、計算値 : 470.1658 ; 測定値 (ESI) : 399.2203 10

実施例 1 3 8 : 1 - [ 1 - ( 3 ' - メトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【 化 1 4 7 】



【 0 3 9 9 】

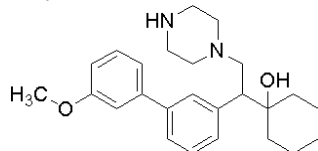
実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3 ' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 3 5 の工程 2 を参照 ) および 3 - メトキシフェニルボロン酸より調製した。 20

【 0 4 0 0 】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 ' - メトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ 2 - ( 3 ' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI)  $m/z$  395 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00 HCl として、計算値 : 466.2154 ; 測定値 (ESI) : 395.269。 30

実施例 1 3 9 : 1 - [ 1 - ( 3 ' - クロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【 化 1 4 8 】



【 0 4 0 1 】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3 ' - クロロ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 3 5 の工程 2 を参照 ) および 3 - クロロフェニルボロン酸より調製した。 40

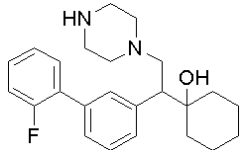
【 0 4 0 2 】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 ' - クロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ 2 - ( 3 ' - クロロ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI)  $m/z$  399 / 401 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O · 50

2.00 HCl として、計算値：470.1658；測定値（ESI）：399.2183

実施例 140：1 - [ 1 - ( 2' - フルオロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・マレイン酸塩

【化 149】



【0403】

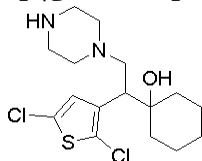
実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 2' - フルオロ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 135 の工程 2 を参照 ) および 2 - フルオロフェニルボロン酸より調製した。

【0404】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 2' - フルオロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ 2 - ( 2' - フルオロ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。化合物を 10% 水性炭酸カリウムで中和し、残渣をメタノールに溶かした。ついで、一当量のマレイン酸を加え、該溶液を濃縮した。生成物をジエチルエーテルでトリチュレートし、1 - [ 1 - ( 2' - フルオロ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・マレイン酸塩 を無色固体として得た。MS ( ESI )  $m/z$  383 ( [ M + H ]<sup>+</sup> ) ; 元素分析：C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O・C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>・0.50 H<sub>2</sub>O として、計算値 ( % ) : C, 66.25; H, 7.15; N, 5.52、測定値 ( % ) : C, 66.03; H, 7.38; N, 5.31。

実施例 141：1 - [ 1 - ( 2,5 - ジクロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 150】



【0405】

工程 1：3 - チオフェン酢酸 ( 1.42 g、10.0 ミリモル ) の酢酸 ( 10 mL ) 中溶液を N - クロロスクシニミド ( 3.1 g、23 ミリモル、2.3 当量 ) で処理し、該溶液を室温で 12 時間攪拌し、ついで真空下で濃縮した。残渣を水で希釈して 1 時間攪拌し、そうして得られた固体を濾過で集めた。該固体を真空オーブン中室温で 10 時間乾燥させ、1.51 g ( 72% ) の ( 2,5 - ジクロロチエン - 3 - イル ) 酢酸 を褐色固体として得、それを次工程にてそのまま使用した。MS ( ESI )  $m/z$  209 / 211 / 213 ( [ M - H ]<sup>-</sup> )。

【0406】

工程 2：実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 2,5 - ジクロロチエン - 3 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 2,5 - ジクロロチオフェン - 3 - 酢酸 および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチル より調製した。生成物を酢酸エチル：ヘキサンより結晶化させて無色固体を得た。

【0407】

工程 3：ジイソプロピルアミン ( 0.80 mL、5.6 ミリモル ) の、窒素下、乾燥テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロフラン (10 mL) 中溶液を -78 に冷却し、n-ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 1.6 M、3.5 mL、5.6 ミリモル) で滴下処理した。この反応物に、4-[(2,5-ジクロロチエン-3-イル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.7 g、4.5 ミリモル) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液を滴下した。添加終了後、該溶液を -78 で 0.5 時間攪拌し、その後でシクロヘキサノン (0.57 mL、5.6 ミリモル) をシリンジを介して添加した。該溶液をさらに 0.5 時間攪拌した。該反応物を塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチさせ、室温にまで加温した。該溶液を酢酸エチルで希釈し、有機相を分離し、塩酸 (1 x 10 mL) の 2 N 水溶液で洗浄した。有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮させた。残渣を Biotage (FLASH 40 M、シリカ、30% 酢酸エチル/ヘキサン) を介するクロマトグラフィーに付し、1.2 g (5.8%) の 4-[(2,5-ジクロロチエン-3-イル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボキシラートを白色泡沫体として得た。MS (ESI)  $m/z$  477/479/481 ([M+H]<sup>+</sup>)、HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S として、計算値: 476.1303; 測定値 (ESI): 477.1362。

10

## 【0408】

工程 4: 実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4-[(2,5-ジクロロチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-[(2,5-ジクロロチエン-3-イル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  463/465/467 ([M+H]<sup>+</sup>)、HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として、計算値: 462.1511; 測定値 (ESI): 463.1594。

20

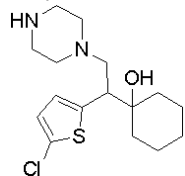
## 【0409】

工程 5: 実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1-[1-(2,5-ジクロロチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[(2,5-ジクロロチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製し、無色粉末として単離した。MS (ESI)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> (363/365/367); HRMS: C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S・2.00 HCl として、計算値: 434.0520; 測定値 (ESI): 363.1035。

30

実施例 142: 1-[1-(5-クロロチエン-2-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 151】



## 【0410】

実施例 141 の工程 1 と同様の方法において、(5-クロロチエン-3-イル)酢酸を 2-チオフェン酢酸および N-クロロスクシニミドより調製した。(この酸を参考例 1-r r にて使用した。) MS (ES)  $m/z$  175.0 ([M-H]<sup>-</sup>)。 40

## 【0411】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(5-クロロチエン-2-イル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (5-クロロチエン-2-イル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸 (参考例 1-r r) および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  443/445 ([M+H]<sup>+</sup>)。 40

## 【0412】

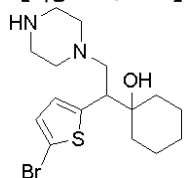
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(5-クロロチエン-2-イル) 50



- 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩の生成物を 4 - [(5 - クロロチエン - 2 - イル)(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 329 / 331 ([M + H]<sup>+</sup>) ; 元素分析: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>OS · 2.00 HCl として、計算値 (%) : C, 47.83 ; H, 6.77 ; N, 6.97、測定値 (%) : C, 48.31 ; H, 7.40 ; N, 6.21。

実施例 143 : 1 - [1 - (5 - プロモチエン - 2 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 152】



10

【0413】

実施例 141 の工程 1 と同様の方法において、(5 - プロモチエン - 3 - イル)酢酸を 2 - チオフェン酢酸および N - プロモスクシニミドより調製した。(この生成物を参考例 1 - ss にて用いた。)

【0414】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [(5 - プロモチエン - 2 - イル)(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを(5 - プロモチエン - 2 - イル)(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例 1 - ss)および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 487 / 489 ([M + H]<sup>+</sup>)。

20

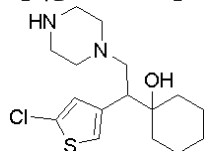
【0415】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [1 - (5 - プロモチエン - 2 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [(5 - プロモチエン - 2 - イル)(1 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 373 / 375 ([M + H]<sup>+</sup>)。元素分析: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>OS · 2.00 HCl として、計算値 (%) : C, 43.06 ; H, 6.10 ; N, 6.28、測定値 (%) : C, 43.76 ; H, 6.12 ; N, 5.60。

30

実施例 144 : 1 - [1 - (5 - クロロチエン - 3 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 153】



【0416】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [(5 - クロロチエン - 3 - イル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 5 - クロロチオフェン - 3 - 酢酸および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 289 . 0 ([M + H - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として、計算値 : 344.0961 ; 測定値 (ESI) : 345.1018。

40

【0417】

実施例 141 の工程 3 と同様の方法において、4 - [2 - (5 - クロロチエン - 3 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [(5 - クロロチエン - 3 - イル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 429 (

50

[M + H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として、計算値 : 428.1900 ; 測定値 (ESI) : 429.1973。

【0418】

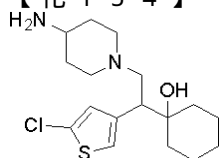
実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [ 2 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。

【0419】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ 2 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ES) m/z 329 / 331 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>OS · 2.00HCl として、計算値 : 400.0910 ; 測定値 (ESI) : 329.1444。

実施例 145 : 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化154】



【0420】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル ) - アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチル を 5 - クロロチオフェン - 3 - 酢酸 および 4 - N - boc - アミノピペリジン より調製した。

【0421】

実施例 141 の工程 3 と同様の方法において、{ 1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチル を { 1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル ) - アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチル および シクロヘキサノン より調製した。

【0422】

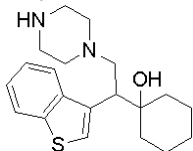
実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、{ 1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチル を { 1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチル より調製した。

【0423】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を { 1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 343 / 345 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>OS · 2.00HCl として、計算値 : 414.1066 ; 測定値 (ESI) : 343.1594。

実施例 146 : 1 - [ 1 - ( 1 - ベンゾチエン - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 5 5】



## 【0 4 2 4】

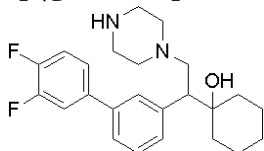
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 1 - [ 1 - ( 1 - ベンゾチエン - 3 - イル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 1 - ベンゾチエン - 3 - イル ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - t t ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m / z 487 / 489 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。 10

## 【0 4 2 5】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 1 - ベンゾチエン - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 1 - [ 1 - ( 1 - ベンゾチエン - 3 - イル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m / z [ M + H ] <sup>+</sup> ( 345 ) ; HRMS : C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OS · 2.00HCl として、計算値 : 416.1456 ; 測定値 (ESI) : 345.2024。

実施例 147 : 1 - [ 1 - ( 3', 4' - ジフルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 20

## 【化 1 5 6】



## 【0 4 2 6】

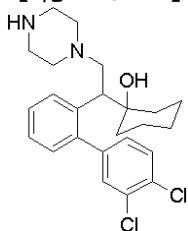
実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3', 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 135 の工程 2 を参照 ) および 3, 4 - ジフルオロフェニルボロン酸より調製した。 30

## 【0 4 2 7】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3', 4' - ジフルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 3', 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m / z [ M + H ] <sup>+</sup> ( 401 ) ; HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 472.1860 ; 測定値 (ESI) : 401.2378。

実施例 148 : 1 - [ 1 - ( 3', 4' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 40

## 【化 1 5 7】



## 【0 4 2 8】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 2 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロ 50

キシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 2 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - u u ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  481 / 483 ( [M + H]<sup>+</sup> ); HRMS : C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> として、計算値 : 480.1624 ; 測定値 (ESI) : 481.1689。

【0429】

実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [ ( 2 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  467 / 469 ( [M + H]<sup>+</sup> ); HRMS : C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として、計算値 : 466.1831 ; 測定値 (ESI) : 467.1895。

【0430】

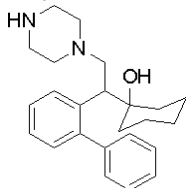
実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 3', 4' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [ 2 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよび 3, 4 - ジクロロフェニルボロン酸より調製した。

【0431】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3', 4' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ 3', 4' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES)  $m/z$  433.3 ( [M + H]<sup>+</sup> ); HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 504.1269 ; 測定値 (ESI) : 433.1797。

実施例 149 : 1 - [ 1 - ( 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 158】



【0432】

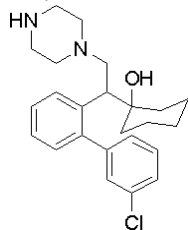
実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [ 2 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 148、工程 2 を参照 ) および フェニルボロン酸より調製した。

【0433】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES)  $m/z$  365.4 ( [M + H]<sup>+</sup> ); HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 436.2048 ; 測定値 (ESI) : 365.2601。

実施例 150 : 1 - [ 1 - ( 3' - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 5 9】



## 【0 4 3 4】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 3 ' - クロロ - 1, 1 ' - ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 4 8、工程 2 を参照 ) および 3 - クロロフェニルボロン酸より調製した。

10

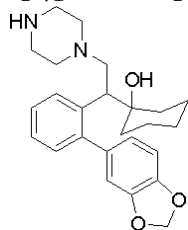
## 【0 4 3 5】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 ' - クロロ - 1, 1 ' - ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 3 ' - クロロ - 1, 1 ' - ビフェニル - 2 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  561 / 563 / 565 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O・2.00HCl として、計算値 : 470.1658 ; 測定値 (ESI) : 399.2211。

20

実施例 1 5 1 : 1 - { 1 - [ 2 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 6 0】



## 【0 4 3 6】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 4 8、工程 2 を参照 ) および 3, 4 - ( メチレンジオキシ ) フェニルボロン酸より調製した。

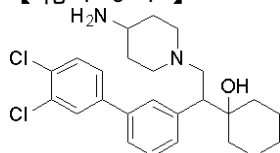
## 【0 4 3 7】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 2 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 1 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  409.3 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・2.00HCl として、計算値 : 480.1946 ; 測定値 (ESI) : 409.2483。

40

実施例 1 5 2 : 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1, 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 6 1】



## 【0 4 3 8】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを { 1 - [ ( 3 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 8 、工程 1 を参照 ) および 3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸より調製した。MS (ESI)  $m/z$  561 / 563 / 565 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{30}H_{38}Cl_2N_2O_4$  として、計算値 : 560.2209 ; 測定値 (ESI) : 561.2263。

## 【0 4 3 9】

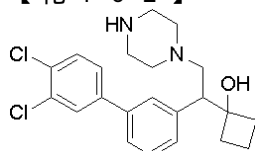
実施例 1 3 5 の工程 2 と同様の方法において、{ 1 - [ 2 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを { 1 - [ ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  547.3 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{30}H_{40}Cl_2N_2O_3$  として、計算値 : 546.2416 ; 測定値 (ESI) : 547.2473。

## 【0 4 4 0】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ 2 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  447.2 (  $[M+H]^+$  ) ; HRMS :  $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 518.1425 ; 測定値 (ESI) : 447.1962。

実施例 1 5 3 : 1 - [ 1 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロブタノール・二塩酸塩

## 【化 1 6 2】



## 【0 4 4 1】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - j ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{21}H_{29}BrN_2O_4$  として、計算値 : 452.1311 ; 測定値 (ESI-FT) : 453.13746。

## 【0 4 4 2】

実施例 1 3 5 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 3 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよび 3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸より調製した。

## 【0 4 4 3】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) エチル ] ピペラジン - 1 -

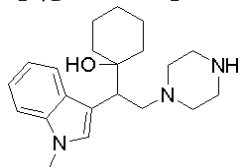
カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル および 3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸より調製した。

【 0 4 4 4 】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロブタノール・二塩酸塩 を 4 - [ 2 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI)  $m/z$  405.1499 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 476.0956 ; 測定値 (ESI) : 405.1499。 10

実施例 1 5 4 : 1 - [ 1 - ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【 化 1 6 3 】



【 0 4 4 5 】

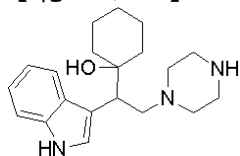
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - x x ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI)  $m/z$  456 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{26}H_{37}N_3O_4$  として、計算値 : 455.2784 ; 測定値 (ESI-FT) : 456.28501。 20

【 0 4 4 6 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI)  $m/z$  342 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{21}H_{31}N_3O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 413.2001 ; 測定値 (ESI-FT) : 342.25347。 30

実施例 1 5 5 : 1 - [ 1 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【 化 1 6 4 】



【 0 4 4 7 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を ( 1 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - y y ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチル より調製した。

【 0 4 4 8 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニル ) - 1 H - インドー 40

10

20

30

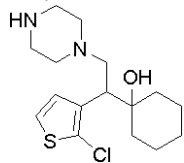
40

50

ル - 3 - イル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  328 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{20}H_{29}N_3O \cdot 2.00 HCl$  として、計算値 : 399.1844 ; 測定値 (ESI-FT) : 328.23696。

実施例 156 : 1 - [ 1 - ( 2 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 165】



10

【0449】

実施例 141 の工程 1 と同様の方法において、( 2 - クロロチエン - 3 - イル ) 酢酸を 2 - チオフェン酢酸および 1 当量の N - クロロスクシニミドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  175 / 177 ( $[M+H]^+$ )。

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 2 - クロロチエン - 3 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 2 - クロロチエン - 3 - イル ) 酢酸および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES)  $m/z$  289.0 ( $[M+H-C_4H_8]^+$ ) ; HRMS :  $C_{15}H_{21}ClN_2O_3S$  として、計算値 : 344.0961 ; 測定値 (ESI) : 345.1057。

20

【0450】

実施例 141 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ ( 2 - クロロチエン - 3 - イル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 2 - クロロチエン - 3 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよびシクロヘキサノンより調製した。

【0451】

実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 2 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 2 - クロロチエン - 3 - イル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  429 / 431 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{21}H_{33}ClN_2O_3S$  として、計算値 : 428.1900 ; 測定値 (ESI) : 429.1967。

30

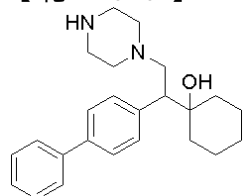
【0452】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 2 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 2 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  329 / 331 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{16}H_{25}ClN_2OS \cdot 2.00 HCl$  として、計算値 : 400.0910 ; 測定値 (ESI) : 329.1442。

40

実施例 157 : 1 - [ 1 - ( 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 166】



【0453】

50



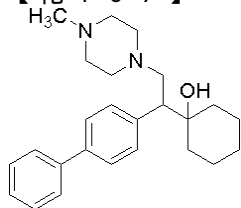
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) 酢酸 ( 参考例 1 - z z ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  479 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; 元素分析 : C<sub>29</sub> H<sub>38</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> として、計算値 : C, 72.77 ; H, 8.00 ; N, 5.85、測定値 : C, 72.69 ; H, 8.39 ; N, 5.80。

【 0 4 5 4 】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  365 ( [M + H]<sup>+</sup> ) HRMS : C<sub>24</sub> H<sub>32</sub> N<sub>2</sub> O · HCl として、計算値 : 400.2281 ; 測定値 (ESI-FT) : 365.25908。

実施例 158 : 1 - [ 1 - ( 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イルエチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩

【 化 1 6 7 】

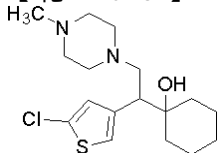


【 0 4 5 5 】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イルエチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 57 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  379 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>25</sub> H<sub>34</sub> N<sub>2</sub> O · HCl として、計算値 : 414.2438 ; 測定値 (ESI-FT) : 379.27468。

実施例 159 : 1 - [ 1 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【 化 1 6 8 】



【 0 4 5 6 】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 44 ) より調製した。MS (ES)  $m/z$  343.2 ( [M + H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>17</sub> H<sub>27</sub> Cl N<sub>2</sub> OS · 2.00 HCl として、計算値 : 414.1066 ; 測定値 (ESI) : 343.1596。

実施例 160 : 1 - [ 1 - ( 3 - シアノフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

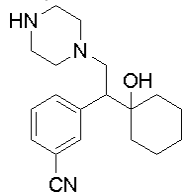
10

20

30

40

## 【化 1 6 9】



## 【 0 4 5 7】

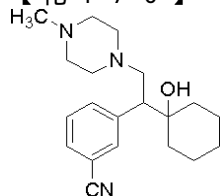
工程 1 : 4 - [ 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 実施例 1 3 5 の工程 2 を参照 ) ( 4 6 7 m g 、 1 . 0 0 ミリモル ) 、 シアン化亜鉛 ( 1 4 1 m g 、 1 . 2 0 ミリモル ) 、 トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 4 6 m g 、 0 . 0 5 0 0 ミリモル ) 、 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ( 5 5 m g 、 0 . 1 0 0 ミリモル ) および亜鉛粉 ( 1 6 m g 、 0 . 2 5 ミリモル ) の無水 *N,N* - ジメチルホルムアミド ( 5 m L ) 中混合物を、すべての出発物質が消費されるまで ( 5 時間 ) 、窒素下、125 で加熱した。室温に冷却した後、水 ( 1 0 m L ) および水酸化アンモニウムの 2 *N* 水溶液 ( 5 m L ) を添加し、該混合物を酢酸エチル ( 1 × 2 0 m L ) で抽出した。合した有機抽出液をブライン ( 1 5 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色固体を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ、5 % 酢酸エチル / ヘキサンから 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサンへの勾配 ) を介して精製し、3 4 5 m g ( 8 4 % ) の 4 - [ 2 - ( 3 - シアノフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル を黄色固体として得た。MS ( ESI )  $m/z$  4 1 4 ( [  $M + H$  ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>24</sub> H<sub>35</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> として、計算値 : 4 1 3 . 2 6 7 8 ; 測定値 ( ESI ) : 4 1 4 . 2 7 4 5 。

## 【 0 4 5 8】

工程 2 : 実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - シアノフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 3 - シアノフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル より調製した。MS ( ESI )  $m/z$  3 1 4 ( [  $M + H$  ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>19</sub> H<sub>27</sub> N<sub>3</sub> O · 2 . 0 0 HCl として、計算値 : 3 8 5 . 1 6 8 8 ; 測定値 ( ESI ) : 3 1 4 . 2 2 2 5 。

実施例 1 6 1 : 1 - [ 1 - ( 3 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 7 0】

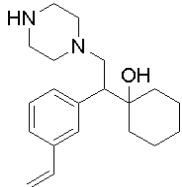


## 【 0 4 5 9】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - シアノフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 を参照 6 0 ) より調製した。MS ( ES )  $m/z$  3 2 8 . 2 ( [  $M + H$  ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>20</sub> H<sub>29</sub> N<sub>3</sub> O · 2 . 0 0 HCl として、計算値 : 3 9 9 . 1 8 4 4 ; 測定値 ( ESI ) : 3 2 8 . 2 3 8 3 。

実施例 1 6 2 : 1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - ビニルフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 7 1】



## 【0 4 6 0】

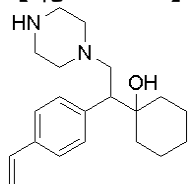
工程 1 : 4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 3 5 の工程 2 を参照 ) ( 1 4 1 m g 、 0 . 3 0 0 ミリモル ) 、 トリブチル ( ビニル ) 錫 ( 1 1 4 m g 、 0 . 3 6 0 ミリモル 、 1 . 2 当量 ) およびテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 1 7 m g 、 0 . 0 1 5 ミリモル 、 5 モル % ) のトルエン ( 3 m L ) 中混合物を、出発物質がすべて消費され、黒色パラジウムの沈殿が生じるまで ( 1 - 2 時間 ) 、窒素下、還流温度で加熱した。セライト ( 登録商標 ) を介して濾過し、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ、0 % 酢酸エチル / ヘキサンから 1 0 % 酢酸エチル / ヘキサンへの勾配 ) を介して精製して 1 1 1 m g ( 9 0 % ) の 4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 3 - ビニルフェニル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を粘性無色油として得た。MS ( ESI ) m / z 4 1 5 . 4 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>25</sub> H<sub>38</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> として、計算値 : 4 1 4 . 2 8 8 2 ; 測定値 ( ESI ) : 4 1 5 . 2 9 6 6 。

## 【0 4 6 1】

工程 2 : 実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - ビニルフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 3 - ビニルフェニル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS ( ESI ) m / z 3 1 5 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>20</sub> H<sub>30</sub> N<sub>2</sub> O · 2 . 0 0 HCl として、計算値 : 3 8 6 . 1 8 9 2 ; 測定値 ( ESI ) : 3 1 5 . 2 4 2 。

実施例 1 6 3 : 1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - ビニルフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 7 2】



## 【0 4 6 2】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 4 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を ( 4 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - h ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS ( ESI ) m / z 4 8 1 / 4 8 3 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; 元素分析 : C<sub>23</sub> H<sub>33</sub> Br N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> として、計算値 : C , 5 7 . 3 8 ; H , 6 . 9 1 ; N , 5 . 8 2 、測定値 : C , 5 7 . 0 6 ; H , 6 . 6 9 ; N , 5 . 7 3 。

## 【0 4 6 3】

実施例 1 3 5 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [ ( 4 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS ( ESI ) m / z 4 6 7 / 4 6 9 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) 。

## 【0 4 6 4】

実施例 1 6 2 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 4 - ビニルフェニル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

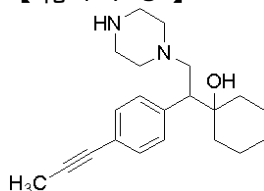
を 4 - [ 2 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  415.4 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として、計算値 : 414.2882 ; 測定値 (ESI) : 415.2975。

【0465】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - ビニルフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 4 - ビニルフェニル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  315.3 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O・2.00HCl として、計算値 : 386.1892 ; 測定値 (ESI) : 315.2424。 10

実施例 164 : 1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - プロパ - 1 - イニルフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 173】



【0466】

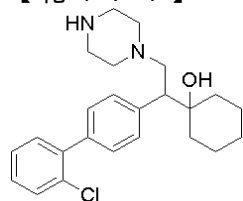
実施例 162 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 4 - プロパ - 1 - イニルフェニル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を、( 1 - プロピニル ) トリブチル錫を用い、4 - [ 2 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 163 の工程 2 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  427 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として、計算値 : 426.2882 ; 測定値 (ESI) : 427.2945。

【0467】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - プロパ - 1 - イニルフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 4 - プロパ - 1 - イニルフェニル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  327 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O・2.00HCl として、計算値 : 398.1892 ; 測定値 (ESI) : 327.2425。 30

実施例 165 : 1 - [ 1 - ( 2' - クロロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 174】



【0468】

工程 1 : 実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 2' - クロロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [ 2 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 163 の工程 2 を参照 ) から 2 - クロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ESI)  $m/z$  499 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として、計算 50

値：498.2649；測定値（ESI）：499.2745。

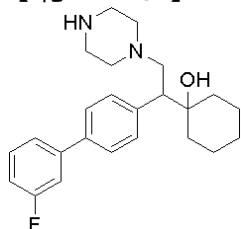
【0469】

工程2：実施例135の工程4と同様の方法において、1-[1-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS（ESI） $m/z$  399（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値：470.1658；測定値（ESI）、399.2200。

実施例166：1-[1-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化175】



【0470】

実施例135の工程3と同様の方法において、4-[2-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-フルオロフェニルボロン酸を用いて4-[2-(4-プロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（実施例163の工程2を参照）より調製した。MS（ESI） $m/z$  483（ $[M+H]^+$ ）。

20

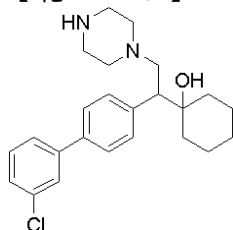
【0471】

実施例135の工程4と同様の方法において、1-[1-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS（ES） $m/z$  383.3（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{24}H_{31}FN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値：454.1954；測定値（ESI）：383.2494。

30

実施例167：1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化176】



40

【0472】

実施例135の工程3と同様の方法において、4-[2-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを、4-[2-(4-プロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（実施例163の工程2を参照）から3-クロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS（ES） $m/z$  499.3（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{29}H_{39}ClN_2O_3$ として、計算値：498.2649；測定値（ESI）：499.2738。

50

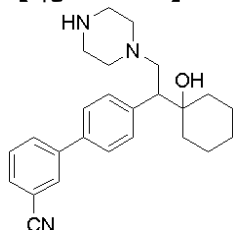
## 【 0 4 7 3 】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 ' - クロロ - 1 , 1 ' -  
ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩  
酸塩を 4 - [ 2 - ( 3 ' - クロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒド  
ロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。  
 MS (ESI) m/z 399 / 401 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>24</sub> H<sub>31</sub> C  
 l N<sub>2</sub> O · 2 . 0 0 H C l として、計算値 : 470 . 1658 ; 測定値 (ESI) : 399  
 . 2211。

実施例 1 6 8 : 1 - [ 1 - ( 3 ' - シアノ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピ  
ペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

## 【 化 1 7 7 】



## 【 0 4 7 4 】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3 ' - シアノ - 1 , 1 ' -  
ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン -  
1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキ  
シシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 6 3 の  
 工程 2 を参照 ) より 3 - シアノフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ESI) m /  
 z 490 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) 。

20

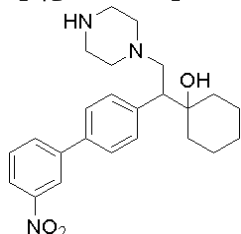
## 【 0 4 7 5 】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 ' - シアノ - 1 , 1 ' -  
ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩  
酸塩を 4 - [ 2 - ( 3 ' - シアノ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒド  
ロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。  
 MS (ES) m / z 390 . 3 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>25</sub> H<sub>31</sub> N<sub>3</sub> O ·  
 2 . 0 0 H C l として、計算値 : 461 . 2001 ; 測定値 (ESI) : 390 . 2532

30

実施例 1 6 9 : 1 - [ 1 - ( 3 ' - ニトロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピ  
ペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【 化 1 7 8 】



40

## 【 0 4 7 6 】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキ  
シル ) - 2 - ( 3 ' - ニトロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) エチル ] ピペラジン -  
1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキ  
シシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 6 3 の  
 工程 2 を参照 ) より 3 - ニトロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ES) m / z  
 510 . 3 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) 。

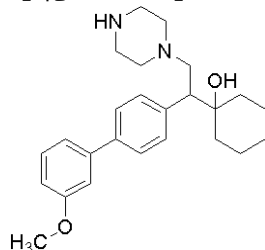
## 【 0 4 7 7 】

50

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3' - ニトロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 3' - ニトロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 410.3 ( [ M + H ]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>24</sub> H<sub>31</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> · 2.00 HCl として、計算値 : 481.1899 ; 測定値 ( ESI ) : 410.2452。

実施例 170 : 1 - [ 1 - ( 3' - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 179】



10

【0478】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 3' - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 163 の工程 2 を参照 ) より 3 - メトキシフェニルボロン酸を用いて調製した。MS ( ES ) m / z 495.4 ( [ M + H ]<sup>+</sup> )。

20

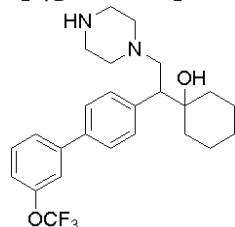
【0479】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3' - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 3' - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 395.4 ( [ M + H ]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>25</sub> H<sub>34</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> · 2.00 HCl として、計算値 : 466.2154 ; 測定値 ( ESI ) : 395.2697。

30

実施例 171 : 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3' - ( トリフルオロメトキシ ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 180】



40

【0480】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - { 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - [ 3' - ( トリフルオロメトキシ ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ] エチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 163 の工程 2 を参照 ) より 3 - トリフルオロメトキシフェニルボロン酸を用いて調製した。MS ( ES ) m / z 549.4 ( [ M + H ]<sup>+</sup> )。

【0481】

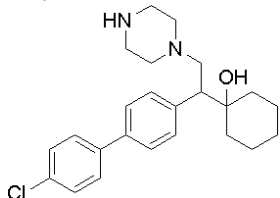
実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 -

50

〔 3' - (トリフルオロメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル〕エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - { 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [ 3' - (トリフルオロメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル〕エチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 449.3 ([M + H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00HCl として、計算値 : 520.1871 ; 測定値 (ESI) : 449.2389。

実施例 172 : 1 - [ 1 - ( 4' - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 181】



10

【0482】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 4' - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 4 - ブロモフェニル) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 163 の工程 2 を参照) より 4 - クロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ESI) m/z 499 ([M + H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として、計算値 : 498.2649 ; 測定値 (ESI) : 499.2718。

20

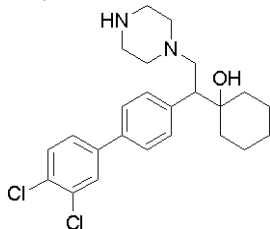
【0483】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 4' - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 4' - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 399 ([M + H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 470.1658 ; 測定値 (ESI) : 399.2209。

30

実施例 173 : 1 - [ 1 - ( 3', 4' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 182】



40

【0484】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3', 4' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 4 - ブロモフェニル) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 163 の工程 2 を参照) より 3, 4 - ジクロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS m/z 533 / 535 / 537 ([M + H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として、計算値 : 532.2259 ; 測定値 (ESI) : 533.2329。

【0485】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3', 4' - ジクロロ - 1, 1' -

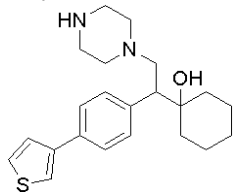
50



1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 433 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O・2.00HClとして、計算値：504.1269 ; 測定値 (ESI) : 433.1793。

実施例 174 : 1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-チエン-3-イルフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 183】



10

【0486】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-チエン-3-イルフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[2-(4-プロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例 163 の工程 2 を参照)より3-チオフェンボロン酸を用いて調製した。MS (ESI) m/z 471.3 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sとして、計算値：470.2603 ; 測定値 (ESI) : 471.2678。

20

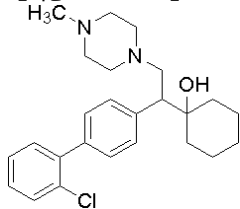
【0487】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-チエン-3-イルフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-チエン-3-イルフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS m/z 371 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S・2.00HClとして、計算値：442.1612 ; 測定値 (ESI) : 371.2144。

実施例 175 : 1-[1-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

【化 184】



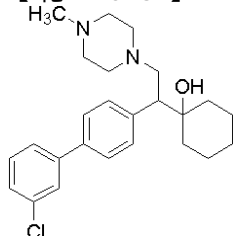
【0488】

実施例 24 と同様の方法において、1-[1-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール(実施例 165 を参照)より調製した。MS (ESI) m/z 413 / 415 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O・2.00HClとして、計算値：484.1815 ; 測定値 (ESI) : 413.2365。

40

実施例 176 : 1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 8 5】

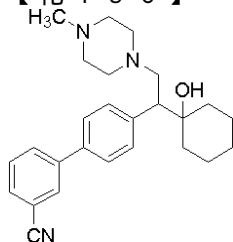


## 【0 4 8 9】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 ' - クロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 ' - クロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 6 7 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  413 / 415 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{25}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 484.1815 ; 測定値 (ESI) : 413.2347。

実施例 1 7 7 : 1 - [ 1 - ( 3 ' - シアノ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 8 6】

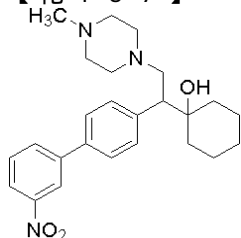


## 【0 4 9 0】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 ' - シアノ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 ' - シアノ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 6 8 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  404 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{26}H_{33}N_3O \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 475.2157 ; 測定値 (ESI) : 404.2708。

実施例 1 7 8 : 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 ' - ニトロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 1 8 7】

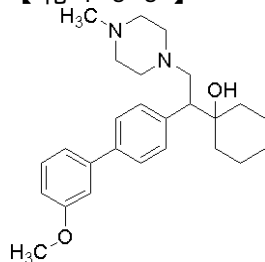


## 【0 4 9 1】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 ' - ニトロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 ' - ニトロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 6 9 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  424 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{25}H_{33}N_3O_3 \cdot 2.00HCl$  として、計算値 : 495.2055 ; 測定値 (ESI) : 424.2603。

実施例 179 : 1 - [ 1 - ( 3' - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 188】



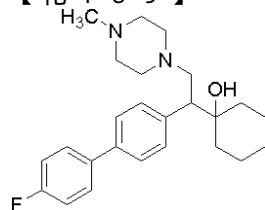
10

【0492】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3' - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3' - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 170 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  409 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{26}H_{36}N_2O_2 \cdot 2 \cdot 0.0HCl$  として、計算値 : 480.2310 ; 測定値 (ESI) : 409.2844。

実施例 180 : 1 - [ 1 - ( 4' - フルオロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 189】



20

【0493】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノールを 4 - [ ( 4 - ブロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 163 の工程 1 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  367 / 369 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{18}H_{27}BrN_2O \cdot 2 \cdot 0.0HCl$  として、計算値 : 438.0840 ; 測定値 (ESI) : 367.1365。

30

【0494】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノールを 1 - [ 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  381 / 383 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{19}H_{29}BrN_2O$  として、計算値 : 380.1463 ; 測定値 (ESI) : 381.1525。

【0495】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 4' - フルオロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノールより 4 - フルオロフェニルボロン酸を用いて調製した。塩形成 : 1 - [ 1 - ( 4' - フルオロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノールのジエチルエーテル ( 2 mL ) 中溶液を塩化水素のジオキサン中 4 N 溶液 ( 1 mL ) で処理し、冷蔵庫で 16 時間貯蔵した。得られた結晶を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて 1 - [ 1 - ( 4' - フルオロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を得た。MS (ESI)  $m$

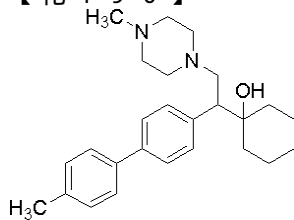
40

50

$m/z$  397 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{33}FN_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値: 468.2110; 測定値 (ESI): 397.2639。

実施例 181: 1 - [ 1 - ( 4' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 190】



10

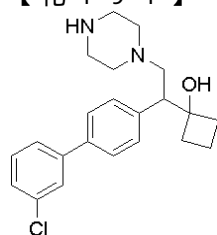
【0496】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 4' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 180 の工程 3 を参照 ) より 4 - トリルボロン酸を用いて調製した。塩形成: 1 - [ 1 - ( 4' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノールのジエチルエーテル中溶液 ( 2 mL ) を塩化水素のジオキサン中 4 N 溶液 ( 1 mL ) で処理し、冷蔵庫で 16 時間貯蔵した。得られた結晶を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて 1 - [ 1 - ( 4' - メチル - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を得た。MS (ESI)  $m/z$  393 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O \cdot 2.00HCl$  として、計算値: 464.2361; 測定値 (ESI): 393.2913。

20

実施例 182: 1 - [ 1 - ( 3' - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロブタノール・二塩酸塩

【化 191】



30

【0497】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 4 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 4 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - ww ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  453 / 455 ( $[M+H]^+$ )。

【0498】

実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 4 - プロモフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  439 / 441 ( $[M+H]^+$ )。

40

【0499】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3' - クロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより 3 - クロロフェニ

50

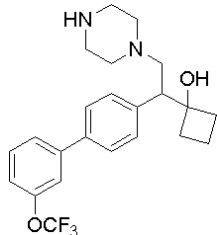
ルボロン酸を用いて調製した。MS (ES) m/z 471.3 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として、計算値 : 470.2336 ; 測定値 (ESI) : 471.2405。

【0500】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3' - クロロ - 1,1' -  
ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロブタノール・二塩酸  
塩を 4 - [ 2 - ( 3' - クロロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロ

キシシクロブチル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 371.3 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O · 2.00HCl として、計算値 : 442.1345 ; 測定値 (ESI) : 371.1897

【化 192】



【0501】

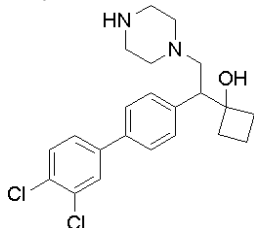
実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - { 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) - 2 - [ 3' - ( トリフルオロメトキシ ) - 1,1' -  
ビフェニル - 4 - イル ] エチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 182 の工程 2 を参照 ) より 3 - トリフルオロメトキシフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ES) m/z 521.4 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> として、計算値 : 520.2549 ; 測定値 (ESI) : 521.2639。

【0502】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 -  
[ 3' - ( トリフルオロメトキシ ) - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ] エチル } シクロ  
ブタノール・二塩酸塩を 4 - { 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) - 2 - [ 3' - ( トリフルオロメトキシ ) - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ] エチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 421.3 ([M+H]<sup>+</sup>) ; HRMS : C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2.00HCl として、計算値 : 492.1558 ; 測定値 (ESI) : 421.2097。

実施例 184 : 1 - [ 1 - ( 3',4' - ジクロロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル ) -  
2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロブタノール・二塩酸塩

【化 193】



【0503】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3',4' - ジクロロ - 1,  
1' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) エチル ] ピペラジ  
ン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒド

ロキシシクロブチル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例182の工程2を参照)より3,4-ジクロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS(ES)m/z 505.3([M+H]<sup>+</sup>); HRMS: C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として、計算値: 504.1946; 測定値(ESI): 505.2036。

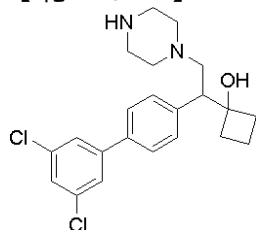
【0504】

実施例135の工程4と同様の方法において、1-[1-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール・二塩酸塩を4-[2-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ES)m/z 405.3([M+H]<sup>+</sup>); HRMS: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O・2.00HClとして、計算値: 476.0956; 測定値(ESI): 405.1486。

10

実施例185: 1-[1-(3',5'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール・二塩酸塩

【化194】



20

【0505】

実施例135の工程3と同様の方法において、4-[2-(3',5'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[2-(4-プロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例182の工程2を参照)より3,5-ジクロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS(ES)m/z 505.2([M+H]<sup>+</sup>); HRMS: C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として、計算値: 504.1946; 測定値(ESI): 505.2007。

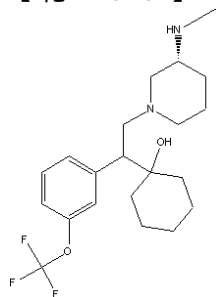
【0506】

30

実施例135の工程4と同様の方法において、1-[1-(3',5'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール・二塩酸塩を4-[2-(3',5'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ES)m/z 405.2([M+H]<sup>+</sup>); HRMS: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O・2.00HClとして、計算値: 476.0956; 測定値(ESI): 405.151。

実施例186: 1-{2-[ (3R)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化195】



40

【0507】

実施例1の工程1と同様の方法において、( (3R)-1-{ (1-ヒドロキシシクロ

50

ヘキシル) [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルを( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸(参考例 1 - f)および(R) - (+) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン(Moon,S.; Lee,S., Synth. Commun. 1998, 28(21)、3919 - 3926)より調製した。MS (ES) m/z 501.1。

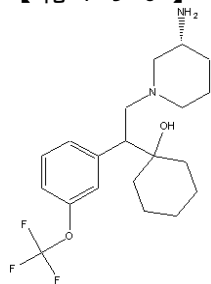
【0508】

実施例13の工程2と同様の方法において、1 - {2 - [(3R) - 3 - (メチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を((3R) - 1 - {(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルより調製した。MS m/z 401; HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値: 401.24159; 測定値(ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 401.2406。

10

実施例187: 1 - {2 - [(3R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化196】



20

【0509】

実施例1の工程1と同様の方法において、((3R) - 1 - {(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルを( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸(参考例 1 - f)および(R) - (+) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン(Moon,S.; Lee,S., Synth. Commun. 1998, 28(21)、3919 - 3926)より調製した。MS (ES) m/z 501.1。

30

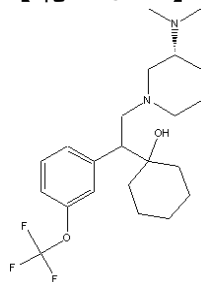
【0510】

実施例1の工程2と同様の方法において、1 - {2 - [(3R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を((3R) - 1 - {(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸tert - ブチルより調製した。HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値: 387.22594; 測定値(ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 387.2248。

実施例188: 1 - {2 - [(3R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

【化197】



50

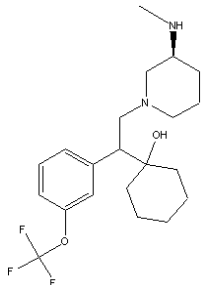
## 【0511】

実施例36と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例187を参照 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 415 ; HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値 : 415.25724 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 415.2596。

実施例189 : 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

## 【化198】



## 【0512】

20

実施例1の工程1と同様の方法において、( ( 3 S ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例1 - f ) および ( S ) - ( + ) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン ( Moon, S. ; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28 ( 21 ) 、3919 - 3926 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 501.1。

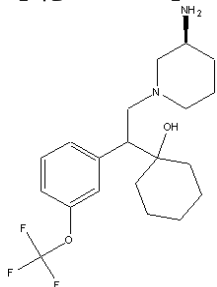
## 【0513】

実施例13の工程2と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( ( 3 S ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS m / z 401 ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値 : 401.24159 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 401.2419。

30

実施例190 : 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化199】



40

## 【0514】

実施例1の工程1と同様の方法において、( ( 3 S ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例1 - f ) および ( S ) - ( + ) - 3 - t - ブトキシカル

50



ルボニルアミノピペリジン (Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28 (21)、3919-3926) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  501.1。

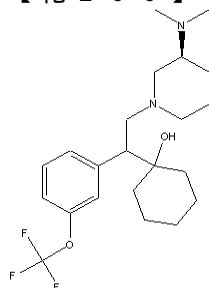
【0515】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- { 2 - [ (3S) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( (3R) - 1 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$  として、計算値 : 387.22594 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 387.2248。

実施例191 : 1 - { 2 - [ (3S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化200】



20

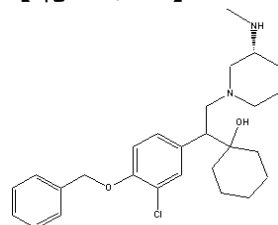
【0516】

実施例36と同様の方法において、1- { 2 - [ (3S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [ (3S) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール (実施例190を参照) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  415 ; HRMS :  $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H$  として、計算値 : 415.25724 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 415.2549。

実施例192 : 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ (3R) - 3 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

【化201】



40

【0517】

実施例1の工程1と同様の方法において、{ (3R) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例1 - e e e) および (R) - (+) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン (Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28 (21)、3919-3926) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  557.1。

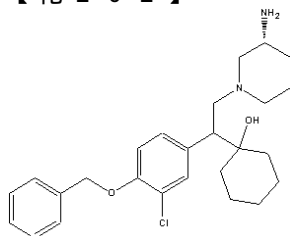
【0518】

実施例13の工程2と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ (3R) - 3 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] エ

50

チル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を{(3R)-1-[ [4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS  $m/z$  457; HRMS:  $C_{27}H_{37}ClN_2O_2 + H$ として、計算値: 457.26218; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 457.2622。

実施例193: 1-{2-[ (3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩【化202】



10

#### 【0519】

実施例1の工程1と同様の方法において、{(3R)-1-[ [4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルを[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-e e e)および(R)-(+)-3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21), 3919-3926)より調製した。MS (ESI)  $m/z$  557.1。

20

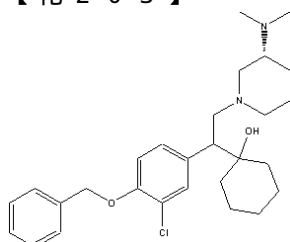
#### 【0520】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-{2-[ (3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を{(3R)-1-[ [4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS  $m/z$  443; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$ として、計算値: 443.24653; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 443.2487。

30

実施例194: 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-[ (3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

#### 【化203】



40

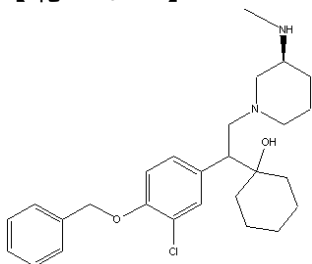
#### 【0521】

実施例36と同様の方法において、1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-[ (3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{2-[ (3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]エチル}シクロヘキサノール(実施例193を参照)より調製した。MS (ESI)  $m/z$  415; HRMS:  $C_{28}H_{39}ClN_2O_2 + H$ として、計算値: 471.27783; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 471.2767。

50

実施例 195 : 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 204】



10

【0522】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( 3 S ) - 1 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - e e e ) および ( S ) - ( + ) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン ( Moon, S. ; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28 ( 21 ), 3919 - 3926 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 557.1。

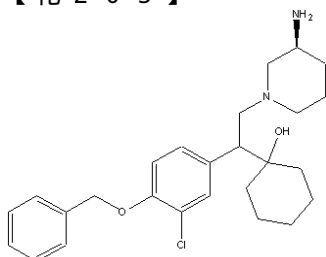
【0523】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 S ) - 1 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS m / z 457 ; HRMS : C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H として、計算値 : 457.26218 ; 測定値 ( ESI, [ M + H ]<sup>+</sup> ) : 457.2619。

20

実施例 196 : 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 205】



30

【0524】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( 3 S ) - 1 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - e e e ) および ( S ) - ( + ) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン ( Moon, S. ; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28 ( 21 ), 3919 - 3926 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 557.1。

40

【0525】

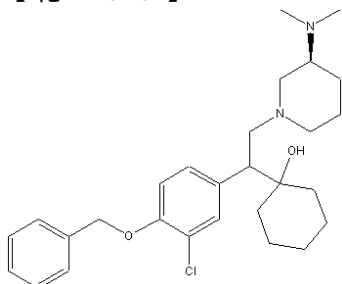
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 S ) - 1 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 3 - イル } カルバミ

50

ン酸 *tert*-ブチルより調製した。MS  $m/z$  443; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$ として、計算値: 443.24653; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 443.2482。

実施例 197: 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ (3*S*) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 206】



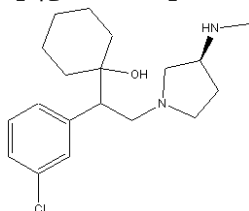
10

【0526】

実施例 36 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ (3*S*) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [ (3*S*) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール (実施例 196 を参照) より調製した。HRMS:  $C_{28}H_{39}ClN_2O_2 + H$ として、計算値: 471.27783; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 471.2766。  
実施例 198: 1 - 1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [ (3*S*) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

20

【化 207】



30

【0527】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3*S*) - 1 - [ (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 *tert*-ブチルを (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 a) および (3*S*) - ( - ) - 3 - ( *tert*-ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  437.0。

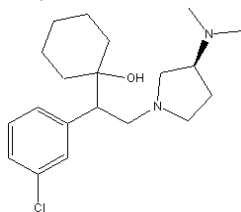
【0528】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [ (3*S*) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3*S*) - 1 - [ (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 *tert*-ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  337.2; HRMS:  $C_{19}H_{29}ClN_2O + H$ として、計算値: 337.20467; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 337.2034。

40

実施例 199: 1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [ (3*S*) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 0 8】

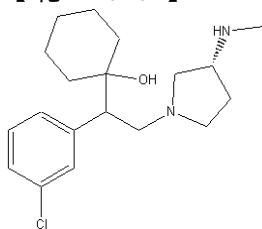


## 【 0 5 2 9】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 1 9 8 を参照 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 351.1 ; HRMS : C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O + H として、計算値 : 351.22031 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 351.2189。  
実施例 2 0 0 : 1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

## 【化 2 0 9】



20

## 【 0 5 3 0】

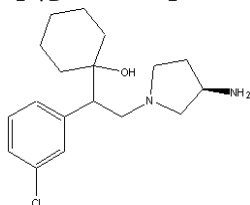
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( 3 R ) - 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 a ) および ( 3 R ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS m / z 437。

## 【 0 5 3 1】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 R ) - 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 337.1 ; HRMS : C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O + H として、計算値 : 337.20467 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 337.2043。  
実施例 2 0 1 : 1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

## 【化 2 1 0】



40

## 【 0 5 3 2】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( 3 R ) - 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 a ) および ( 3 R ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調

50

製した。MS  $m/z$  437。

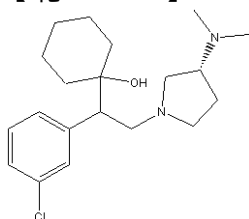
【0533】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(3-クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を{(3R)-1-[(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  323; HRMS:  $C_{18}H_{27}ClN_2O + H$ として、計算値: 323.18901; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 323.1895。

実施例202: 1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化211】



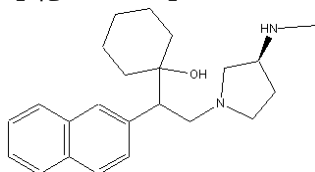
【0534】

実施例36と同様の方法において、1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(3-クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール(実施例201を参照)より調製した。MS (ESI)  $m/z$  351; HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$ として、計算値: 351.22031; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 351.2193。

20

実施例203: 1-[2-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1-(2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化212】



30

【0535】

実施例1の工程1と同様の方法において、{(3S)-1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(2-ナフチル)アセチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(2-ナフチル)酢酸(参考例1q)および(3S)-( )-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンより調製した。MS  $m/z$  437。

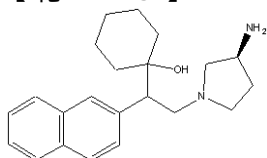
【0536】

実施例13の工程2と同様の方法において、1-[2-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1-(2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を{(3S)-1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(2-ナフチル)アセチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  353; HRMS:  $C_{23}H_{32}N_2O + H$ として、計算値: 353.25929; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 353.2582。

40

実施例204: 1-[2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 1 3】



## 【 0 5 3 7】

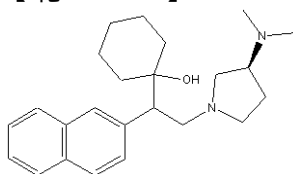
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 q ) および ( 3 S ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS  $m/z$  437。

## 【 0 5 3 8】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  339 ; HRMS :  $C_{22}H_{30}N_2O + H$ として、計算値 : 339.24364 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 339.2441。

実施例 205 : 1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 1 4】

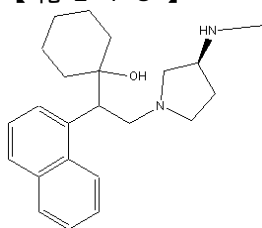


## 【 0 5 3 9】

実施例 36 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 204 を参照 ) より調製した。MS (ES)  $m/z$  367.1 ; HRMS :  $C_{24}H_{34}N_2O + H$ として、計算値 : 367.27494 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 367.2729。

実施例 206 : 1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - (メチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 1 5】



## 【 0 5 4 0】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - e ) および ( 3 S ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS (ES)  $m/z$  453.2。

## 【 0 5 4 1】

10

20

30

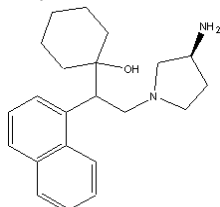
40

50

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 353; HRMS: C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O + Hとして、計算値: 353.25929; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 353.2589。

実施例 207: 1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 1 6】



10

【0542】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 e ) および ( 3 S ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS (ESI) m/z 453.2。

20

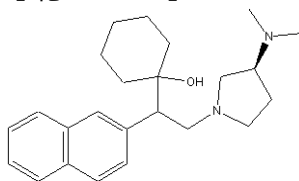
【0543】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 339; HRMS: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O + Hとして、計算値: 339.24364; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 339.2421。

実施例 208: 1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

【化 2 1 7】



【0544】

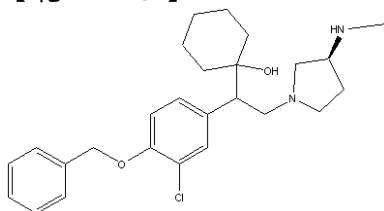
実施例 36 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 207 を参照 ) より調製した。MS (ESI) m/z 367.1; HRMS: C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O + Hとして、計算値: 367.27494; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 367.275。

40

実施例 209: 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩



## 【化 2 1 8】



## 【0 5 4 5】

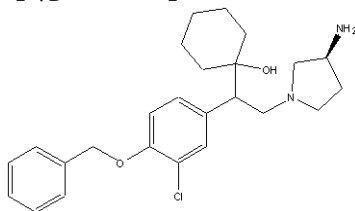
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3S) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 e e e) および (3S) - ( - ) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 543.0。 10

## 【0 5 4 6】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ (3S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3S) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 443.1; HRMS: C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値: 443.24653; 測定値 (ESI, [M + H]<sup>+</sup>): 443.2449。 20

実施例 2 1 0: 1 - { 2 - [ (3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 1 9】



## 【0 5 4 7】

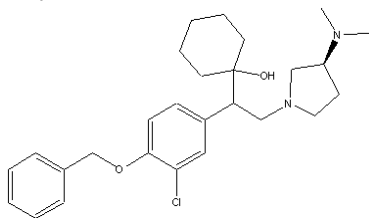
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3S) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 e e e) および (3S) - ( - ) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 543。 30

## 【0 5 4 8】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ (3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3S) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 429.0; HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値: 429.23088; 測定値 (ESI, [M + H]<sup>+</sup>): 429.232。 40

実施例 2 1 1: 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ (3S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 2 0】

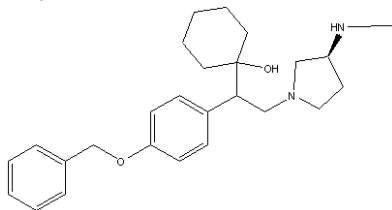


## 【 0 5 4 9 】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ (3S) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [ (3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール (実施例 2 1 0 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 457.0; HRMS: C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H として、計算値: 457.26218; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 457.2636。

実施例 2 1 2: 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 2 - [ (3S) - 3 - (メチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 2 1】



## 【 0 5 5 0 】

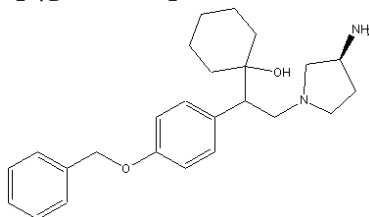
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3S) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを (4 - ベンジルオキシフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 n) および (3S) - ( - ) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 509.0。

## 【 0 5 5 1 】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 2 - [ (3S) - 3 - (メチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3S) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 409.1; HRMS: C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H として、計算値: 409.28550; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 409.2841。

実施例 2 1 3: 1 - { 2 - [ (3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 2 2】



## 【 0 5 5 2 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3S) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カル

バミン酸 *tert*-ブチルを (4-ベンジルオキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 n) および (3*S*) - (-) - 3 - ( *tert*-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ESI) *m/z* 509.0。

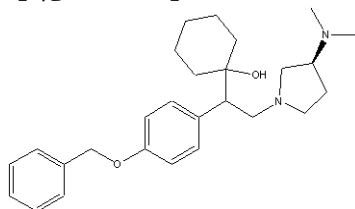
【0553】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ (3*S*) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3*S*) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) フェニル ] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 *tert*-ブチルより調製した。MS (ESI) *m/z* 395.1 ; HRMS : C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H として、計算値 : 395.26985 ; 測定値 (ESI、[M+H]<sup>+</sup>) : 395.2696。

10

実施例 214 : 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) フェニル ] - 2 - [ (3*S*) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化223】



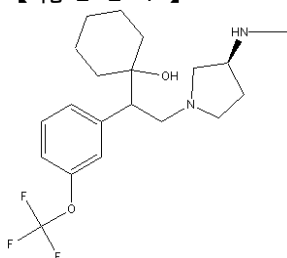
【0554】

20

実施例 36 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) フェニル ] - 2 - [ (3*S*) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [ (3*S*) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール (実施例 213 を参照) より調製した。MS (ESI) *m/z* 423.1 ; HRMS : C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H として、計算値 : 423.30115 ; 測定値 (ESI、[M+H]<sup>+</sup>) : 423.302。

実施例 215 : 1 - { 2 - [ (3*S*) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化224】



【0555】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( (3*S*) - 1 - { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 *tert*-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] 酢酸 (参考例 1 f) および (3*S*) - (-) - 3 - ( *tert*-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ESI) *m/z* 487.0。

40

【0556】

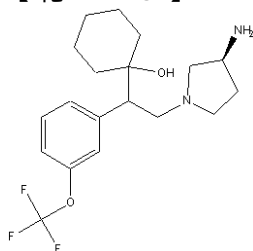
実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ (3*S*) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( (3*S*) - 1 - { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 *tert*-ブチルより調製した。MS (ESI) *m/z* 387.1 ; HRMS : C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H として、計算値 : 387.22594 ; 測定値 (ESI、[M+H]

50

]<sup>+</sup>) : 387.2255。

実施例 216 : 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 2 5】



10

【0557】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( ( 3 S ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 f ) および ( 3 S ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS (ESI) m/z 487.0。

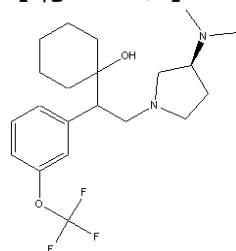
【0558】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( ( 3 S ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 373 ; HRMS : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値 : 373.21029 ; 測定値 (ESI、[M+H]<sup>+</sup>) : 373.2106。

20

実施例 217 : 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 2 6】



30

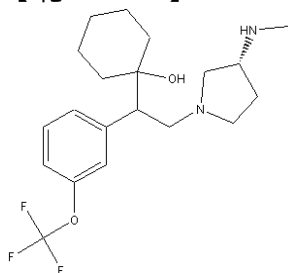
【0559】

実施例 36 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 216 を参照 ) より調製した。MS (ESI) m/z 401 ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値 : 401.24159 ; 測定値 (ESI、[M+H]<sup>+</sup>) : 401.2413。

40

実施例 218 : 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 2 7】



## 【0 5 6 0】

10

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( ( 3 R ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 f ) および ( 3 R ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS ( ESI ) m / z 487.0。

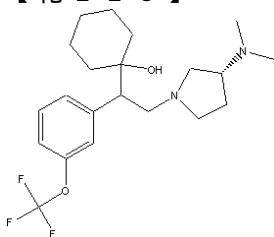
## 【0 5 6 1】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( ( 3 R ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS m / z 387 ; HRMS : C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値 : 387.22594 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 387.225。

20

実施例 2 1 9 : 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 2 8】



30

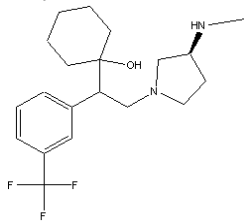
## 【0 5 6 2】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 2 1 8 を参照 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 401 ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値 : 401.24159 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 401.2397。

40

実施例 2 2 0 : 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 2 9】



## 【 0 5 6 3】

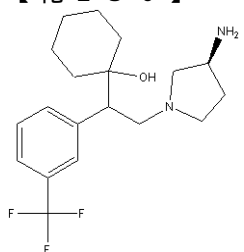
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( ( 3 S ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル )カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 m ) および ( 3 S ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS ( ES ) m / z 4 7 1 . 1。 10

## 【 0 5 6 4】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( ( 3 S ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 3 7 1 ; HRMS : C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O + Hとして、計算値 : 3 7 1 . 2 3 1 0 2 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 3 7 1 . 2 2 9 3。 20

実施例 2 2 1 : 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 3 0】



## 【 0 5 6 5】

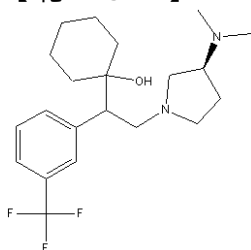
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( ( 3 S ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル )カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 m ) および ( 3 S ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS ( ES ) m / z 4 7 1 . 1。 30

## 【 0 5 6 6】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( ( 3 S ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 3 5 7 ; HRMS : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O + Hとして、計算値 : 3 5 7 . 2 1 5 3 7 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 3 5 7 . 2 1 3 9。 40

実施例 2 2 2 : 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 3 1】

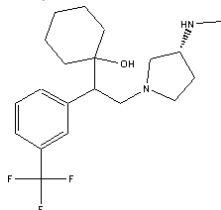


## 【0 5 6 7】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 2 2 1 を参照 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 385.1 ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O + H として、計算値 : 385.24667 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 385.2454。

実施例 2 2 3 : 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 3 2】



## 【0 5 6 8】

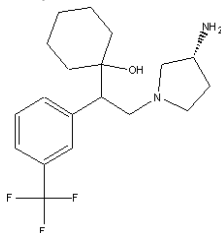
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( ( 3 R ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 m ) および ( 3 R ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS ( ES ) m / z 471.0。

## 【0 5 6 9】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( ( 3 R ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 371.1 ; HRMS : C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O + H として、計算値 : 371.23102 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 371.2296。

実施例 2 2 4 : 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 3 3】



## 【0 5 7 0】

10

20

30

40

50

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( ( 3 R ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 m ) および ( 3 R ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS ( ESI ) m / z 471.0。

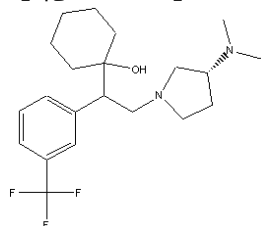
【 0 5 7 1 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( ( 3 R ) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 357.1 ; HRMS : C<sub>19</sub> H<sub>27</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O + Hとして、計算値 : 357.21537 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 357.2154。

10

実施例 225 : 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【 化 2 3 4 】



20

【 0 5 7 2 】

実施例 36 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 224 を参照 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 385 ; HRMS : C<sub>21</sub> H<sub>31</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O + Hとして、計算値 : 385.24667 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 385.2454。

30

参考例 2 - a : アルキル化反応 : 酸中間体の調製

【 0 5 7 3 】

ジイソプロピルアミン ( 1.80 mL、12.9ミリモル ) の、窒素下にある乾燥テトラヒドロフラン ( 6 mL ) 中溶液を - 78 に冷却し、n - ブチルリチウム溶液 ( ヘキサン中 2.4 M、5.4 mL、12.9ミリモル ) で滴下処理した。得られた溶液を 0 に加温し、15分間加熱した。該溶液を - 78 に再び冷却し、カニューレを介して、3 - クロロフェニル酢酸 ( 1.0 g、5.9ミリモル ) のテトラヒドロフラン ( 6 mL ) 中溶液で処理した。ついで、該反応物を放置して 25 まで温め、45分間攪拌し、ついで再び - 78 に冷却した。ついで、臭化シクロペンチル ( 0.76 mL、7.1ミリモル ) をシリンジを介して加え、得られた混合物を - 78 で1時間攪拌した。該反応混合物を放置して室温にまで温め、ついで一夜攪拌した。ついで、塩化アンモニウム飽和水溶液を添加して該反応物をクエンチさせ、真空下でテトラヒドロフランを除去した。得られた残渣を水酸化ナトリウムの 2 N 水溶液 ( 30 mL ) に溶かし、酢酸エチル ( 1 x 15 mL ) で洗浄した。ついで、該水層に塩酸の 2 N 水溶液を添加して pH が 1 になるまで酸性化した。生成物を酢酸エチル ( 3 x 15 mL ) で抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、該生成物を Biotage Horizon ( FLASH 2.5 M、シリカ、0 % EtOAc / ヘキサンから 40 % EtOAc / ヘキサン m での勾配 ) を介して精製し、1.08 g ( 79 % ) の ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロペンチル ) 酢酸を透明な油として得た。HRMS : C<sub>13</sub> H<sub>15</sub> Cl O<sub>2</sub> - Hとして、計算値 : 237.06823 ; 測定値 ( ESI、[ M - H ]<sup>-</sup> ) : 237.0682

40

50



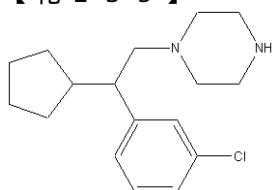
s s) 同様の方法において、(3 - クロロフェニル) (シクロヘキシル) 酢酸を3 - クロロフェニル酢酸および臭化シクロヘキシルより調製した。HRMS:  $C_{14}H_{17}ClO_2 - H$ として、計算値: 251.0817; 測定値 (ESI、 $[M - H]^-$ ): 251.0849。

t t) 同様の方法において、(3 - クロロフェニル) (シクロヘプチル) 酢酸を3 - クロロフェニル酢酸および臭化シクロヘプチルより調製した。HRMS:  $C_{15}H_{19}ClO_2 - H$ として、計算値: 265.0974; 測定値 (ESI、 $[M - H]^-$ ): 265.0985。

u u) 同様の方法において、(3 - クロロフェニル) (2 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を3 - クロロフェニル酢酸および酸化シクロヘキセンより調製した。HRMS:  $C_{14}H_{17}ClO_3 - H$ として、計算値: 267.0766; 測定値 (ESI、 $[M - H]^-$ ): 267.0779。

実施例 226: 1 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - シクロペンチルエチル] ピペラジン・二塩酸塩

【化 235】



【0574】

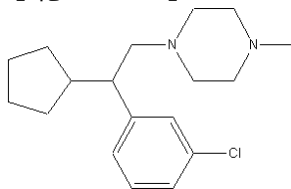
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [(3 - クロロフェニル) (シクロペンチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (3 - クロロフェニル) (シクロペンチル) 酢酸 (参考例 2 - a) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS:  $C_{22}H_{31}ClN_2O_3 + H$ として、計算値: 407.2123; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ): 407.2094。

【0575】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - シクロペンチルエチル] ピペラジン・二塩酸塩を 4 - [(3 - クロロフェニル) (シクロペンチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS:  $C_{17}H_{25}ClN_2 + H$ として、計算値: 293.17845; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ): 293.1776。

実施例 227: 1 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - シクロペンチルエチル] - 4 - メチルピペラジン・二塩酸塩

【化 236】



【0576】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - シクロペンチルエチル] - 4 - メチルピペラジン・二塩酸塩を 1 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - シクロペンチルエチル] ピペラジン (実施例 226 を参照) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  307.2; HRMS:  $C_{18}H_{27}ClN_2 + H$ として、計算値: 307.19410; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ): 307.1935。

実施例 228: 1 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - シクロペンチルエチル] - N - メチルピペラジン - 4 - アミン・二塩酸塩

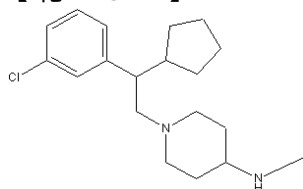
10

20

30

40

## 【化 2 3 7】



## 【0 5 7 7】

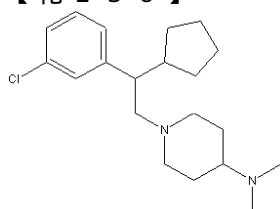
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロペンチル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロペンチル ) 酢酸 ( 参考例 2 - a ) および 4 - N - Boc - アミノピペリジンより調製した。HRMS :  $C_{23}H_{33}ClN_2O_3 + H$ として、計算値 : 421.2280 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 421.2269。

## 【0 5 7 8】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロペンチルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩を { 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロペンチル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES)  $m/z$  321.2 ; HRMS :  $C_{19}H_{29}ClN_2 + H$ として、計算値 : 321.20975 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 321.2088。

実施例 229 : 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロペンチルエチル ] - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩

## 【化 2 3 8】

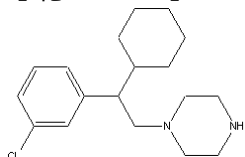


## 【0 5 7 9】

実施例 36 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロペンチルエチル ] - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロペンチルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン ( 実施例 228 を参照 ) より調製した。MS (ES)  $m/z$  335.2 ; HRMS :  $C_{20}H_{31}ClN_2 + H$ として、計算値 : 335.22540 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 335.2243。

実施例 230 : 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシルエチル ] ピペラジン・二塩酸塩

## 【化 2 3 9】



## 【0 5 8 0】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 2 - b ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{23}H_{33}ClN_2O_3 + H$ として、計算値 : 421.2280 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 421.2261。

## 【0 5 8 1】

10

20

30

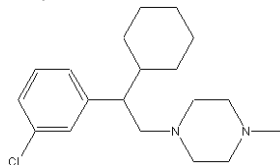
40

50

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシルエチル ] ピペラジン・二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{18}H_{27}ClN_2 + H$ として、計算値 : 307.19410 ; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ) : 307.1943。

実施例 231 : 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシルエチル ] - 4 - メチルピペラジン・二塩酸塩

【化 2 4 0】



10

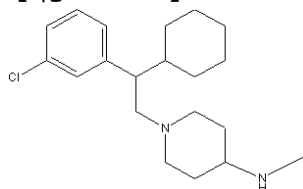
【0582】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシルエチル ] - 4 - メチルピペラジン・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシルエチル ] ピペラジン ( 実施例 230 を参照 ) より調製した。MS (ES)  $m/z$  321.2 ; HRMS :  $C_{19}H_{29}ClN_2 + H$ として、計算値 : 321.20975 ; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ) : 321.2108。

実施例 232 : 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩

20

【化 2 4 1】



【0583】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 2 - b ) および 4 - N - Boc - アミノピペリジンより調製した。HRMS :  $C_{24}H_{35}ClN_2O_3 + H$ として、計算値 : 435.2436 ; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ) : 435.2422。

30

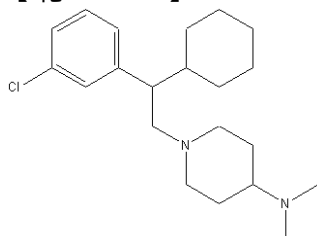
【0584】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩を { 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES)  $m/z$  335.3 ; HRMS :  $C_{20}H_{31}ClN_2 + H$ として、計算値 : 335.22540 ; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ) : 335.2245。

40

実施例 233 : 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシルエチル ] - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩

【化 2 4 2】



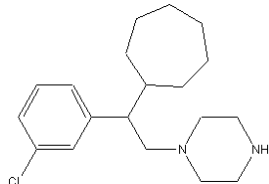
50

## 【 0 5 8 5 】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシルエチル ] - N, N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン ( 実施例 2 3 2 を参照 ) より調製した。HRMS :  $C_{21}H_{33}ClN_2 + H$ として、計算値 : 349.24105 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 349.2422。

実施例 2 3 4 : 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘプチルエチル ] ピペラジン・二塩酸塩

## 【 化 2 4 3 】



10

## 【 0 5 8 6 】

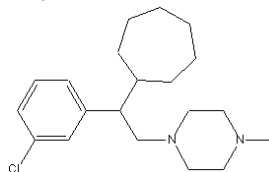
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロヘプチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロヘプチル ) 酢酸 ( 参考例 2 - c ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS  $m/z$  379。

## 【 0 5 8 7 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘプチルエチル ] ピペラジン・二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロヘプチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  321.2 ; HRMS :  $C_{19}H_{29}ClN_2 + H$ として、計算値 : 321.20975 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 321.2105。

実施例 2 3 5 : 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘプチルエチル ] - 4 - メチルピペラジン・二塩酸塩

## 【 化 2 4 4 】



30

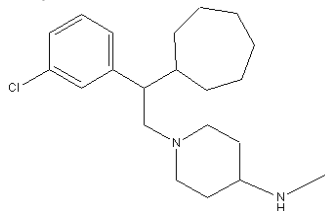
## 【 0 5 8 8 】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘプチルエチル ] - 4 - メチルピペラジン・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘプチルエチル ] ピペラジン ( 実施例 2 3 4 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  335.2 ; HRMS :  $C_{20}H_{31}ClN_2 + H$ として、計算値 : 335.22540 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 335.2253。

実施例 2 3 6 : 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘプチルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩

40

## 【 化 2 4 5 】



## 【 0 5 8 9 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロヘ

50

ブチル) アセチル] ピペリジン - 4 - イル} カルバミン酸 tert - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロヘブチル ) 酢酸 ( 参考例 2 - c ) および 4 - N - Boc - アミノピペリジンより調製した。MS m / z 449。

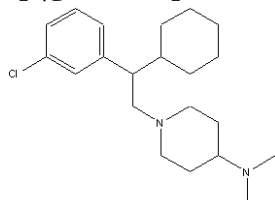
【0590】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘブチルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩を { 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( シクロヘブチル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 349.2 ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub> + H として、計算値 : 349.24105 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 349.2412。

10

実施例 237 : 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘブチルエチル ] - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩

【化246】



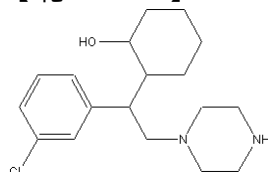
【0591】

20

実施例 36 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘブチルエチル ] - N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘブチルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン ( 実施例 236 を参照 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 363.3 ; HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub> + H として、計算値 : 363.25670 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 363.2578。

実施例 238 : 2 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化247】



30

【0592】

工程 1 : ( 3 - クロロフェニル ) ( 2 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 2 - d ) ( 1.25 g、4.66 ミリモル )、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス ( ジメチルアミノ ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート ( 3.1 g、7.0 ミリモル ) および 1 - ピペラジincarbons 酸 tert - ブチル ( 0.87 g、4.66 ミリモル ) の塩化メチレン ( 12 mL ) 中溶液をトリエチルアミン ( 0.98 mL、7.0 ミリモル ) で処理した。その反応物を 25 で 16 時間攪拌し、その後で該溶液を真空下で除去し、生成物を Biotage Horizon ( FLASH 40 M、シリカ、0 % EtOAc / ヘキサンから 25 % EtOAc / ヘキサンまでの勾配 ) に付して精製し、0.97 g ( 83 % ) のラクトン、3 - ( 3 - クロロフェニル ) ヘキサヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 ( 3 H ) - オンを透明な油として得た。HRMS : C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub> + H として、計算値 : 251.0861 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 251.0844。

40

【0593】

工程 2 : 3 - ( 3 - クロロフェニル ) ヘキサヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 ( 3 H ) - オン ( 540 mg、2.19 ミリモル ) の乾燥テトラヒドロフラン ( 7 mL ) 中溶液を窒素下で - 78 に冷却し、DiBAL 溶液 ( トルエン中 1.0 M、3.07 mL、3.07 ミリモル

50

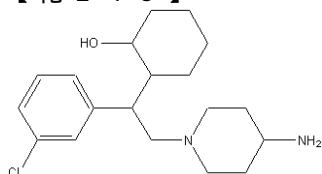
）で滴下処理した。得られた溶液を - 78 で 2 時間攪拌し、その後で該反応物を硫酸の 1 M 水溶液で処理し、沈殿した塩を溶解させた。該反応混合物を放置して室温にまで温め、ジエチルエーテルと水の間に分配した。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を Biotage Horizon (FLASH 25 M、シリカ、0 % EtOAc / ヘキサンから 35 % EtOAc / ヘキサンまでの勾配) に付して精製し、0.38 g (69 %) のラクトール、3 - (3 - クロロフェニル) オクタヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - オールを白色泡沫体として得た。HRMS :  $C_{14}H_{17}ClO_2 - H$  として、計算値 : 251.0817 ; 測定値 (ESI、 $[M - H]^-$ ) : 251.0835。

【0594】

工程 3 : 3 - (3 - クロロフェニル) オクタヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - オール (175 mg、0.69 ミリモル) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチル (128 mg、0.69 ミリモル) のジクロロエタン (3 mL) 中溶液をトリスアセトキシホウ水素化ナトリウム (220 mg、1.04 ミリモル) で処理した。反応物を室温で 16 時間攪拌させた。ついで、該反応物を塩化メチレンで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液で (3 回) 洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、生成物を Biotage Horizon (FLASH 25 M、シリカ、0 % EtOAc / ヘキサンから 30 % EtOAc / ヘキサンまでの勾配) に付して精製した。この物質をメタノール (0.5 mL) に溶かし、塩酸の飽和メタノール性溶液 (0.5 mL) で、つづいてジエチルエーテルで処理した。冷蔵庫中で 16 時間結晶化させた後、得られた固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて 250 mg (83 %) の 2 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。HRMS :  $C_{18}H_{27}Cl_2N_2O + H$  として、計算値 : 323.18901 ; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ) : 323.1891。

実施例 239 : 2 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 248】

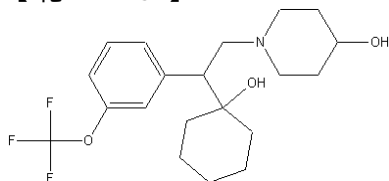


【0595】

実施例 238 の工程 3 と同様の方法において、2 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 3 - (3 - クロロフェニル) オクタヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - オール (実施例 238、工程 2 を参照) および N - Boc - 4 - アミノピペリジンより調製した。HRMS :  $C_{19}H_{29}Cl_2N_2O + H$  として、計算値 : 337.20467 ; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ) : 337.2031。

実施例 240 : 1 - {2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} ピペリジン - 4 - オール・塩酸塩

【化 249】



【0596】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペリジン - 4 - オールを (1 - ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシシクロヘキシル) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - f ) および 4 - ヒドロキシピペリジンより調製した。MS ( ES ) m / z 402.0。

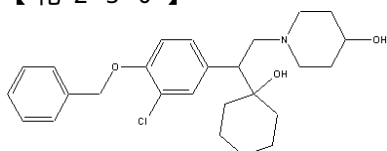
【 0597 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } ピペリジン - 4 - オール・塩酸塩 を 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 4 - オールより調製した。MS ( ES ) m / z 388.0 ; HRMS :  $C_{20}H_{28}F_3NO_3 + H$  として、計算値 : 388.20995 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 388.2103。

実施例 241 : 1 - [ 2 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - オール・塩酸塩

10

【 化 250 】



【 0598 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - オール を [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - e e e ) および 4 - ヒドロキシピペリジンより調製した。MS ( ES ) m / z 458.0。

20

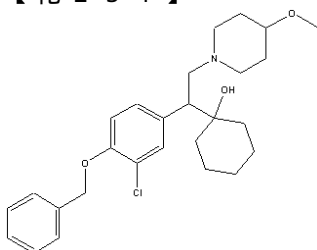
【 0599 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペリジン - 4 - オール・塩酸塩 を 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - オールより調製した。MS ( ES ) m / z 444.1 ; HRMS :  $C_{26}H_{34}ClNO_3 + H$  として、計算値 : 444.23055 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 444.2316。

実施例 242 : 1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

30

【 化 251 】



【 0600 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノール を [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 e e e ) および 4 - メトキシピペリジン ( Baker, W.R. ; Fung, A.K.I ; Kleinhart, H.D. ら、J. Med. Chem. 1992、35 ( 10 )、1722 - 1734 ) より調製した。MS m / z 379。

40

【 0601 】

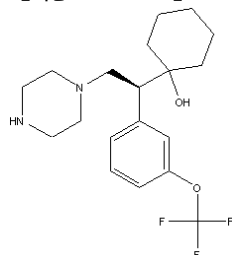
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩 を 1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4

50

- メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル]シクロヘキサノールより調製した。HRMS:  $C_{27}H_{36}ClNO_3 + H$ として、計算値: 458.24620; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 458.2443。

実施例 243: 1 - {(1S) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 252】



10

【0602】

ラセミ体の 4 - {(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(実施例 23、工程 1を参照)をメタノールに略 50 mg/mL の濃度で溶かした。得られた溶液を 750  $\mu$ L の注入容量で超臨界流体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ超臨界流体クロマトグラフィー条件下、Chiralpak AD-H、5  $\mu$ 、250 mm x 4.6 mm ID カラムを 2.0 mL/分の流速で、分析用超臨界流体クロマトグラフィー (Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA) を用いて測定した。

20

SFC 装置: Berger MultiGram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

カラム: Chiralpak AD-H; 5  $\mu$ ; 250 mm L x 2.0 mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

カラム温度: 35

SFC 修飾剤: 10% EtOH

流速: 50 mL/分

出口圧: 100 バール

30

検出因子: 220 nmでのUV

4 - {(2R) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルをピーク 1 で単離した。MS (ESI) m/z 487.2; HRMS:  $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H$ として、計算値: 487.2442 + H; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 487.2428;  $[\alpha]_D^{25} = +23^\circ$  (c = 0.00116 g/mL, EtOH);

4 - {(2S) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルをピーク 2 で単離した。MS (ESI) m/z 487; HRMS:  $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H$ として、計算値: 487.2442; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ )、 $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$  (c = 0.0112 g/mL, MeOH)。

40

【0603】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - {(1S) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - {(2R) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 373.2; HRMS:  $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H$ として、計算値: 373.21029; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 373.2094;  $[\alpha]_D^{25} = +2.2^\circ$  (c = 0.0099 g/mL, MeOH)。

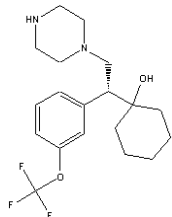
実施例 244: 1 - {(1R) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロ

50



メトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化253】

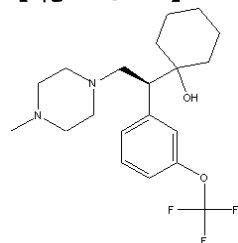


【0604】

実施例1の工程2と同様の方法において、1 - {(1R) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - {(2S) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(実施例243を参照)より調製した。MS(ES)m/z 373.1; HRMS: C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値: 373.21029; 測定値(ESI, [M + H]<sup>+</sup>): 373.2102。

実施例245: 1 - {(1S) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化254】

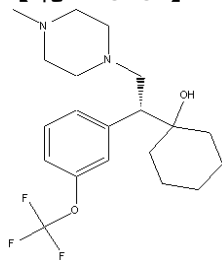


【0605】

実施例24と同様の方法において、1 - {(1S) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1 - {(1S) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール(実施例243を参照)より調製した。MS(ES)m/z 387.2; HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値: 387.22594; 測定値(ESI, [M + H]<sup>+</sup>): 387.2249。

実施例246: 1 - {(1R) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化255】

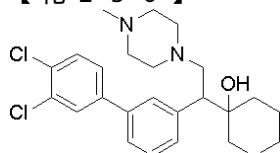


【0606】

実施例24と同様の方法において、1 - {(1R) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1 - {(1R) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール(実施例244を参照)より調製した。HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値: 387.22594; 測定値(ESI, [M + H]<sup>+</sup>): 387.2269。

実施例 2 4 7 : 1 - [ 1 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

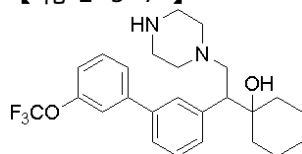
【化 2 5 6】



【 0 6 0 7】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 1 3 5 を参照 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 447 ; HRMS : C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O + H として、計算値 : 447.19699 ; 測定値 ( ESI 、 [ M + H ]<sup>+</sup> ) : 447.1979。  
実施例 2 4 8 : 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 ' - ( トリフルオロメトキシ ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 5 7】



【 0 6 0 8】

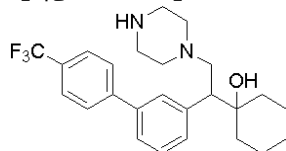
実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3 ' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 3 5 の工程 2 を参照 ) および 3 - トリフルオロメトキシフェニルボロン酸より調製した。

【 0 6 0 9】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 ' - ( トリフルオロメトキシ ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 3 ' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 449 ; HRMS : C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H として、計算値 : 449.24159 ; 測定値 ( ESI 、 [ M + H ]<sup>+</sup> ) : 449.2434。

実施例 2 4 9 : 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 4 ' - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 5 8】



【 0 6 1 0】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 3 5 の工程 2 を参照 ) および 4 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸より調製した。

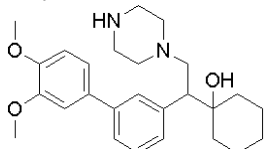
【 0 6 1 1】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 -

[ 4' - (トリフルオロメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 433; HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O + Hとして、計算値: 433.24667; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 433.2474。

実施例 250: 1 - [ 1 - ( 3', 4' - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 259】



10

【0612】

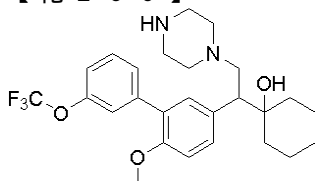
実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3', 4' - ジメトキシ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 135 の工程 2 を参照 ) および 3', 4' - ジメトキシフェニルボロン酸より調製した。

【0613】

20

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3', 4' - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 3', 4' - ジメトキシ - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 425; HRMS: C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Hとして、計算値: 425.28042; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 425.2801。  
実施例 251: 1 - { 1 - [ 6 - メトキシ - 3' - (トリフルオロメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 260】



30

【0614】

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - 1 ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。

40

【0615】

工程 2: 実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3 - プロモ、4 - メチルオキシフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

【0616】

工程 3: 実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 6 - メトキシ - 3' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 3 - イル ) - エチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 3 - プロモ

50

- 4 - メトキシフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよび 3 - トリフルオロメトキシフェニルボロン酸より調製した。

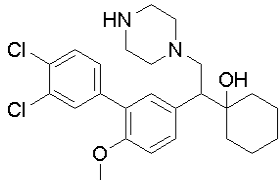
【0617】

工程 4 : 実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 6 - メトキシ - 3 ' - (トリフルオロメトキシ) - 1, 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (6 - メトキシ - 3 ' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - エチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

MS (ESI)  $m/z$  479; HRMS:  $C_{26}H_{33}F_3N_2O_3 + H$ として、計算値: 479.25215; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 479.2529。

実施例 252: 1 - [ 1 - (3', 4' - ジクロロ - 6 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化261】



【0618】

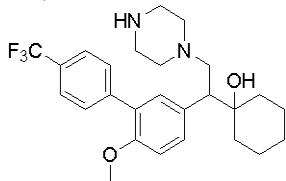
実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - (3', 4' - ジクロロ - 6 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - (3 - プロモ, 4 - メトキシフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 251 の工程 2 を参照) および 3, 4 - ジクロロフェニルボロン酸より調製した。MS  $m/z$  563; HRMS:  $C_{30}H_{40}Cl_2N_2O_4 + H$ として、計算値: 562.2365; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 563.2471。

【0619】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - (3', 4' - ジクロロ - 6 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - (3', 4' - ジクロロ - 6 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  463; HRMS:  $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_2 + H$ として、計算値: 463.19191; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 463.1933。

実施例 253: 1 - { 1 - [ 6 - メトキシ - 4 ' - (トリフルオロメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化262】



【0620】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - (4' - トリフルオロメチル - 6 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - (3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1

10

20

30

40

50

- カルボン酸 *tert*-ブチル (実施例 251 の工程 2 を参照) および 4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸より調製した。

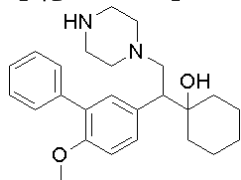
【0621】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 6 - メトキシ - 4' - (トリフルオロメチル) - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ 2 - ( 4' - トリフルオロメチル - 6 - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  463; HRMS:  $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H$  として、計算値: 463.25724; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 463.256。

10

実施例 254: 1 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 263】



【0622】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチル を 4 - [ 2 - ( 3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチル (実施例 251 の工程 2 を参照) およびフェニルボロン酸より調製した。

20

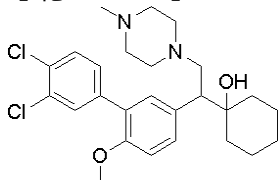
【0623】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチルより調製した。MS (ES)  $m/z$  395.2; HRMS:  $C_{25}H_{34}N_2O_2 + H$  として、計算値: 395.2695; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 395.2693。

30

実施例 255: 1 - [ 1 - ( 3',4' - ジクロロ - 6 - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 264】



40

【0624】

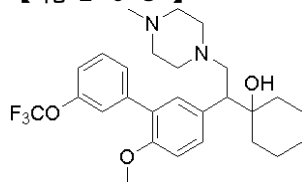
実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3',4' - ジクロロ - 6 - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 1 - [ 1 - ( 3',4' - ジクロロ - 6 - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール (実施例 252 を参照) より調製した。MS (ES)  $m/z$  477.2; HRMS:  $C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_2 + H$  として、計算値: 477.20756; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 477.2064。

実施例 256: 1 - [ 1 - [ 6 - メトキシ - 3' - (トリフルオロメトキシ) - 1,1' - ビフェニル - 3 - イル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘ

50

## キサノール・二塩酸塩

## 【化 2 6 5】

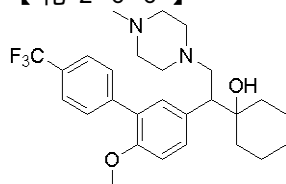


## 【0 6 2 5】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 6 - メトキシ - 3 ' - (トリフルオロメトキシ) - 1, 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 ' - トリフルオロメトキシ - 6 - メトキシ - 1, 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 2 5 1 を参照 ) より調製した。MS  $m/z$  493 ; H R M S :  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H$  として、計算値 : 493.26780 ; 測定値 ( E S I 、  $[M + H]^+$  ) : 493.2692。

実施例 2 5 7 : 1 - [ 1 - [ 6 - メトキシ - 4 ' - (トリフルオロメチル) - 1, 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 6 6】

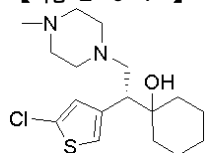


## 【0 6 2 6】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 6 - メトキシ - 4 ' - (トリフルオロメチル) - 1, 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 4 ' - (トリフルオロメチル) - 1, 1 ' - ビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 2 5 3 を参照 ) より調製した。MS  $m/z$  477 ; H R M S :  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H$  として、計算値 : 477.27289 ; 測定値 ( E S I 、  $[M + H]^+$  ) : 477.2728。

実施例 2 5 8 : 1 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 6 7】



## 【0 6 2 7】

R - tert - ブチル 4 - [ 2 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボキシラートを 4 - [ 2 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 4 4 を参照 ) よりキラルカラムクロマトグラフィー ( Chiral OD-H、100% アセトニトリル、16 ml / 分 ) より単離した。溶出時間 = 9.9 分、( - ) - C D

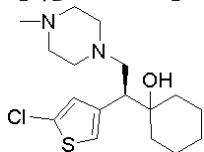
## 【0 6 2 8】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 5 - クロロチエン - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を上記単離した生成物より調製した。 $[\alpha]_D^{25} = -15^\circ$  (  $c = 0.0092$  G / M

L、MeOH) ; MS (ESI)  $m/z$  343.1627 ; HRMS :  $C_{17}H_{27}ClN_2OS + H$ として、計算値 : 343.16108 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 343.1627。

実施例 259 : 1 - [ (1S) - 1 - (5 - クロロチエン - 3 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 268】



10

【0629】

S - tert - ブチル 4 - [ 2 - (5 - クロロチエン - 3 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボキシラートを 4 - [ 2 - (5 - クロロチエン - 3 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 144 を参照) よりキラルカラムクロマトグラフィー (Chiral OD-H、100% アセトニトリル、16 ml / 分) に付して単離した。溶出時間 = 11.8 分、(+) - CD

【0630】

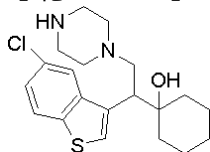
実施例 24 と同様の方法において、1 - [ (1S) - 1 - (5 - クロロチエン - 3 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を上記単離の生成物より調製した。[ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +16° (c = 0.0081 g / mL、MeOH) ;

20

MS (ESI)  $m/z$  343 ; HRMS :  $C_{17}H_{27}ClN_2OS + H$ として、計算値 : 343.16108 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 343.1606。

実施例 260 : 1 - [ 1 - (5 - クロロ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 269】



30

【0631】

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ (5 - クロロ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 5 - クロロベンゾチオフェン - 3 - 酢酸および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES)  $m/z$  395.0 ; HRMS :  $C_{19}H_{23}ClN_2O_3S$ 、394.1118 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 395.1201。

【0632】

工程 2 : 実施例 141 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ (5 - クロロ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ (5 - クロロ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

40

【0633】

工程 3 : 実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ (5 - クロロ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ (5 - クロロ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

【0634】

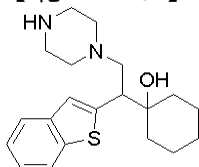
工程 4 : 実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - (5 - クロロ - 1 - ベ

50

ンゾチエン - 3 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - [(5 - クロロ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルより調製し、無色粉末として単離した。MS m/z 379; HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>OS + Hとして、計算値: 379.16108; 測定値(ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 379.1607。

実施例 261: 1 - [1 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 270】



10

【0635】

工程 1: ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルバルデヒド (1.0 g、6.17ミリモル) および四臭化炭素 (3.1 g、9.25ミリモル) の塩化メチレン (50 mL) 中溶液を 0 に冷却した。トリフェニルホスフィン (4.86 g、18.3ミリモル) の塩化メチレン (20 mL) 中溶液を滴下した。半時間後、該溶液をシリカゲルプラグ上に置き、20% 酢酸エチル: ヘキサンで溶出した。その溶出液を濃縮して1.3 g (67%) の2 - (2,2 - ジブromo - ビニル) - ベンゾ [b] チオフェンを黄色油として単離し、それをそのまま

20

【0636】

工程 2: 50 mL の丸底フラスコに2 - (2,2 - ジブromo - ビニル) - ベンゾ [b] チオフェン (1.0 g、3.17ミリモル)、1 - ピペラジンカルボン酸tert - ブチル (0.09 g、4.76ミリモル) および水酸化カリウム (0.71 g、12.5ミリモル) を充填した。テトラヒドロフラン: 水 (4:1) の溶液を添加し、該溶液を70 で18時間加熱した。この時間の最後に、該溶液を濃縮し、残渣を塩酸の2N水溶液で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチルを乾燥させ、濃縮して残渣をBiotage (FLASH 40M、シリカ、60% 酢酸エチル/ヘキサン) を介するクロマトグラフィーに付し、0.75 g (65%) の4 - [2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルを灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 305.1; HRMS: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sとして、計算値: 362.1664; 測定値(ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 361.1569。

30

【0637】

工程 3: 実施例 141 の工程 3 と同様の方法において、4 - [(1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルを4 - [2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルより調製し、そのまま次工程に使用した。

【0638】

工程 4: 実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4 - [(1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルを4 - [(1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルより調製した。

40

【0639】

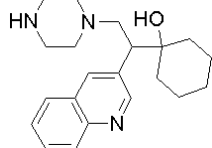
工程 5: 実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [1 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - [(1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 345.2; HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OS + Hとして、計算値: 345.20006; 測定値(ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 345.199。

50



実施例 262 : 1 - ( 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - キノリン - 3 - イルエチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 7 1】



【 0 6 4 0 】

工程 1 : 実施例 261 の工程 1 と同様の方法において、3 - ( 2, 2 - ジブロモ - ビニル ) - キノリンをキノリン - 3 - カルボキシアルデヒドより調製した。

【 0 6 4 1 】

工程 2 : 実施例 2 6 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - (キノリン - 3 - イルアセチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 3 - (2, 2 - ジブロモ - ビニル) - キノリンより調製した。MS m/z 356 ; HRMS : C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として、計算値 : 355.1896 ; 測定値 (ESI, [M + H]<sup>+</sup>) : 356.1963。

【 0 6 4 2 】

工程 3：実施例 2 6 1 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ ( 2 - キノリン - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - ( キノリン - 3 - イルアセチル ) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

【 0 6 4 3 】

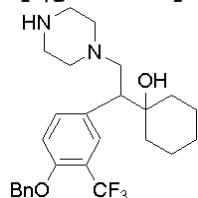
工程 4 : 実施例 261 の工程 4 と同様の方法において、4 - [ ( 2 - キノリン - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 2 - キノリン - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

【 0 6 4 4 】

工程 5 : 実施例 2 6 1 の工程 5 と同様の方法において、1 - ( 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - キノリン - 3 - イルエチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ ( 2 - キノリン - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS m / z 340 ; HRMS : C<sub>21</sub> H<sub>29</sub> N<sub>3</sub> O + Hとして、計算値 : 340.23889 ; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>) : 340.2402。

実施例 263 : 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 7 2】



【 0 6 4 5 】

工程 1 : 2 - トリフルオロメチルフェノール ( 5 . 0 g 、 3 0 . 8 6 ミリモル ) およびヘキサメチレンテトラミン ( 8 . 6 4 g 、 6 1 . 7 2 ミリモル ) のトリフルオロ酢酸 ( 5 0 m L ) 中溶液を 6 5 °C で 1 8 時間加熱した。この時間の最後に、該溶液を濃縮し、塩酸の 2 N 水溶液で希釈した。酸相を酢酸エチルで 2 回抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を Biotage ( FLASF 4 0 M 、 シリカ 、 2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) を介するクロマトグラフィーに付し、 2 . 1 g ( 3 6 % ) の 4 - ヒドロキシ - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアルデヒドを得た。MS ( ES ) m / z 1 8 8 . 9

; HRMS :  $C_8H_5F_3O_2$ 、190.0242 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 191.0324 .

【0646】

工程2 : 4 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (1.5 g、8.0 ミリモル)、臭化ベンジル (1.51 g、8.8 ミリモル) および炭酸カリウム (1.66 g、12.0 ミリモル) のジメチルホルムアミド (20 mL) 中溶液を水 (100 mL) と共に攪拌し、酢酸エチルで3回洗浄した。酢酸エチルの抽出液を合し、水で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。真空下で濃縮して1.7 gの4 - ベンジルオキシ - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒドを得、それをそのまま次工程に用いた。

【0647】

工程3 : 実施例261の工程1と同様の方法において、1 - ベンジルオキシ - 4 - (2,2 - ジブromo - ビニル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンを4 - ベンジルオキシ - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒドより調製した。

【0648】

工程4 : 実施例261の工程2と同様の方法において、4 - { [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを1 - ベンジルオキシ - 4 - (2,2 - ジブromo - ビニル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンより調製した。

【0649】

工程5 : 実施例135の工程2と同様の方法において、4 - [ [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを4 - { [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  577 ; HRMS :  $C_{31}H_{39}F_3N_2O_5$  として、計算値 : 576.2811 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 577.2901。

【0650】

工程6 : 実施例135の工程3と同様の方法において、4 - [ 2 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを4 - [ [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES)  $m/z$  563.1 ; HRMS :  $C_{31}H_{41}F_3N_2O_4$  として、計算値 : 562.3018 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 563.3096。

【0651】

工程7 : 実施例135の工程4と同様の方法において、1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - [ 2 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES)  $m/z$  463.0 ; HRMS :  $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H$  として、計算値 : 463.25724 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 463.2554。

実施例264 : 1 - [ 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

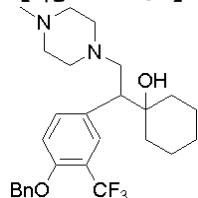
10

20

30

40

## 【化 2 7 3】



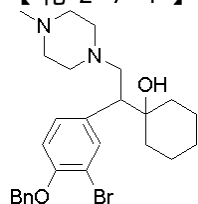
## 【0 6 5 2】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 477.1; HRMS: C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Hとして、計算値: 477.27289; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 477.2711。

10

実施例 2 6 5: 1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ブロモフェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 7 4】



20

## 【0 6 5 3】

工程 1: 実施例 2 6 3 の工程 2 と同様の方法において、4 - ベンジルオキシ - 3 - ブロモ - ベンズアルデヒドを 3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒドより調製した。

## 【0 6 5 4】

工程 2: 実施例 2 6 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - ベンジルオキシ - 4 - ( 2, 2 - ジブロモ - ビニル ) - 2 - ブロモ - ベンゼンを 4 - ベンジルオキシ - 3 - ブロモ - ベンズアルデヒドより調製した。

30

## 【0 6 5 5】

工程 3: 実施例 2 6 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - { [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ブロモフェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 1 - ベンジルオキシ - 4 - ( 2, 2 - ジブロモ - ビニル ) - 2 - ブロモ - ベンゼンより調製した。MS (ES) m/z 432.9; HRMS: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として、計算値: 488.1311; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 489.1394。

## 【0 6 5 6】

工程 4: 実施例 1 3 5 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ブロモフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - { [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ブロモフェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 587.0; HRMS: C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として、計算値: 86.2042; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 587.2139。

40

## 【0 6 5 7】

工程 5: 実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ブロモフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ブロモフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

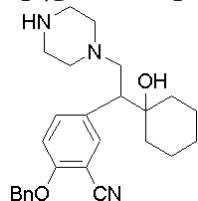
50

## 【0658】

工程6：実施例24と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - プロモフェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - プロモフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 487.0 ; HRMS : C<sub>26</sub> H<sub>35</sub> Br N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> + Hとして、計算値 : 487.19601 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 487.1978。

実施例266：2 - (ベンジルオキシ) - 5 - [ 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] ベンゾニトリル・二塩酸塩

## 【化275】



10

## 【0659】

工程1：実施例160の工程1と同様の方法において、4 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - シアノフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを4 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - プロモフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例265の工程5を参照 ) より調製した。

20

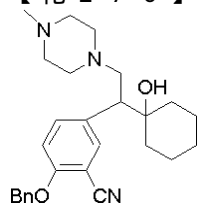
## 【0660】

工程2：実施例135の工程4と同様の方法において、2 - (ベンジルオキシ) - 5 - [ 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] ベンゾニトリル・二塩酸塩を4 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - シアノフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 420.1 ; HRMS : C<sub>26</sub> H<sub>33</sub> N<sub>3</sub> O<sub>2</sub> + Hとして、計算値 : 420.26510 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 420.263。

実施例267：2 - (ベンジルオキシ) - 5 - [ 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] ベンゾニトリル・二塩酸塩

30

## 【化276】



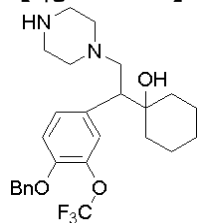
## 【0661】

実施例24と同様の方法において、2 - (ベンジルオキシ) - 5 - [ 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] ベンゾニトリル・二塩酸塩を2 - (ベンジルオキシ) - 5 - [ 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] ベンゾニトリル・二塩酸塩 ( 実施例267を参照 ) より調製した。MS m / z 434 ; HRMS : C<sub>27</sub> H<sub>35</sub> N<sub>3</sub> O<sub>2</sub> + Hとして、計算値 : 434.28075 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 434.2821。

40

実施例268：1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 7 7】



## 【0 6 6 2】

工程 1：実施例 2 6 3 の工程 1 と同様の方法において、4 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒドを 2 - トリフルオロメトキシフェノールより調製した。10  
 MS (ES) m/z 204.9; HRMS:  $C_8H_5F_3O_3$  として、計算値: 206.0191; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ )、207.0279。

## 【0 6 6 3】

工程 2：実施例 2 6 3 の工程 2 と同様の方法において、4 - ベンジルオキシ - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンズアルデヒドを 4 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド より調製した。

## 【0 6 6 4】

工程 3：実施例 2 6 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - ベンジルオキシ - 4 - (2, 2 - ジブロモ - ビニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) - ベンゼンを 4 - ベンジルオキシ - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンズアルデヒドより調製した。HRMS:  $C_{16}H_{11}Br_2F_3O_2$  として、計算値: 449.9078; 測定値 (EI、M+.) : 449.9079。20

## 【0 6 6 5】

工程 4：実施例 2 6 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - { [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - トリフルオロメトキシフェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 1 - ベンジルオキシ - 4 - (2, 2 - ジブロモ - ビニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) - ベンゼンより調製した。

## 【0 6 6 6】

工程 5：実施例 1 3 5 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - { [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - トリフルオロメトキシフェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。30

## 【0 6 6 7】

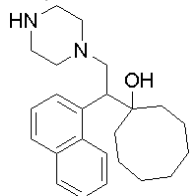
工程 6：実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

## 【0 6 6 8】

工程 7：実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 479.0; HRMS :  $C_{26}H_{33}F_3N_2O_3 + H$  として、計算値: 479.25215; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 479.2506。40

実施例 2 6 9：1 - [ 1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロオクタノール・二塩酸塩

## 【化 2 7 8】



## 【0 6 6 9】

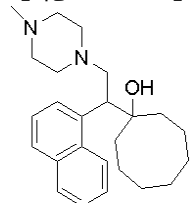
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロオクチル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 1 - ナフチル ) ( 1 - ヒドロキシシクロオクチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - d d d ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  481。 10

## 【0 6 7 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロオクタノール・二塩酸塩を 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロオクチル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  367; HRMS:  $C_{24}H_{34}N_2O + H$ として、計算値: 367.27494; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 367.2732。

実施例 2 7 0: 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロオクタノール・二塩酸塩 20

## 【化 2 7 9】

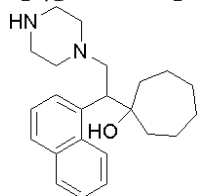


## 【0 6 7 1】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロオクタノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロオクタノール・二塩酸塩 ( 実施例 2 6 9 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  381; HRMS:  $C_{25}H_{36}N_2O + H$ として、計算値: 381.29059; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 381.2893。 30

実施例 2 7 1: 1 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘプタノール・二塩酸塩

## 【化 2 8 0】



## 【0 6 7 2】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘプチル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 1 - ナフチル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘプチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - f f f ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  467.4。

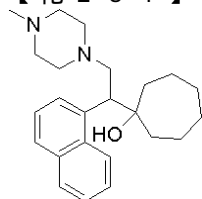
## 【0 6 7 3】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン 50

ン - 1 - イルエチル]シクロヘプタノール・二塩酸塩を4 - [(1 - ヒドロキシシクロヘブチル)(1 - ナフチル)アセチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 353.3; HRMS: C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O + Hとして、計算値: 353.25929; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 353.2609。

実施例272: 1 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - (1 - ナフチル)エチル]シクロヘプタノール・二塩酸塩

【化281】



10

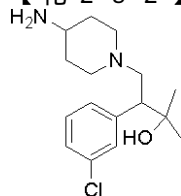
【0674】

実施例24と同様の方法において、1 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - (1 - ナフチル)エチル]シクロヘプタノール・二塩酸塩を1 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘプタノール・二塩酸塩(実施例271を参照)より調製した。MS (ESI) m/z 367.3; HRMS: C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O + Hとして、計算値: 367.27494; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 367.2733。

20

実施例273: 4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール・二塩酸塩

【化282】



【0675】

実施例1の工程1と同様の方法において、{1 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノイル]ピペリジン - 4 - イル}カルバミン酸tert - ブチルを2 - (3 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン酸(参考例1 - g g g)および4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 411.0。

30

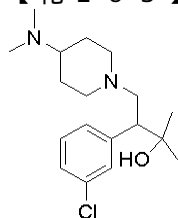
【0676】

実施例1の工程2と同様の方法において、4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール・二塩酸塩を{1 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノイル]ピペリジン - 4 - イル}カルバミン酸tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 297; HRMS: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O + Hとして、計算値: 297.17337; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 297.1734。

40

実施例274: 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - [4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール・二塩酸塩

【化283】



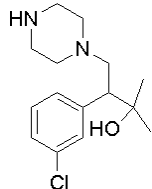
50

## 【 0 6 7 7 】

実施例 2 4 と同様の方法において、3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - メチルブタン - 2 - オール・二塩酸塩を 4 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール・二塩酸塩 ( 実施例 2 7 3 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  325 ; HRMS :  $C_{18}H_{29}ClN_2O + H$  として、計算値 : 325.20467 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 325.2063。

実施例 2 7 5 : 3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 4 - ピペラジン - 1 - イルブタン - 2 - オール・二塩酸塩

## 【 化 2 8 4 】



10

## 【 0 6 7 8 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノイル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン酸 ( 参考例 1 - g g g ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  397 . 0 。

20

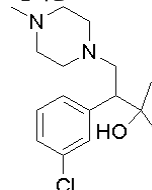
## 【 0 6 7 9 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 4 - ピペラジン - 1 - イルブタン - 2 - オール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノイル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES)  $m/z$  283.0 ; HRMS :  $C_{15}H_{23}ClN_2O + H$  として、計算値 : 283.15772 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 283.1581。

実施例 2 7 6 : 3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ブタン - 2 - オール・二塩酸塩

30

## 【 化 2 8 5 】



## 【 0 6 8 0 】

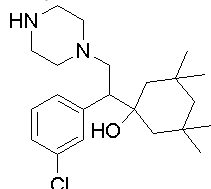
実施例 2 4 と同様の方法において、3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ブタン - 2 - オール・二塩酸塩を 3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 4 - ピペラジン - 1 - イルブタン - 2 - オール・二塩酸塩 ( 実施例 2 7 5 を参照 ) より調製した。MS (ES)  $m/z$  297.0 ; HRMS :  $C_{16}H_{25}ClN_2O + H$  として、計算値 : 297.17337 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 297.1719。

40

実施例 2 7 7 : 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 3,3,5,5 - テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩



## 【化 2 8 6】



## 【0 6 8 1】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシ - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシ - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - h h h ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。

10

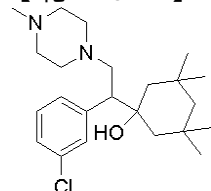
## 【0 6 8 2】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシ - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 379.3 ; HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O + H として、計算値 : 379.25161 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 379.2527。

実施例 278 : 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

20

## 【化 2 8 7】



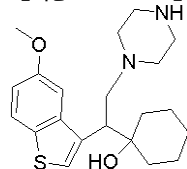
## 【0 6 8 3】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩 ( 実施例 277 を参照 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 393 ; HRMS : C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O + H として、計算値 : 393.26727 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 393.2653。

30

実施例 279 : 1 - [ 1 - ( 5 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 8 8】



40

## 【0 6 8 4】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 5 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - ( 5 - メトキシ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - 酢酸 ( 参考例 1 - i i i ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES ) m / z 489.0。

## 【0 6 8 5】

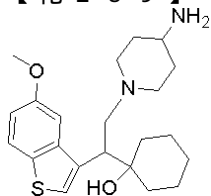
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 5 - メトキシ - 1 - ベンゾチエ

50

ン - 3 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (5 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 375.1; HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + Hとして、計算値: 375.21062; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 375.2117。

実施例 280: 1 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 289】



10

【0686】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (5 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) アセチル] ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - (5 - メトキシ - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 酢酸 (参考例 1 - iii) および 4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。

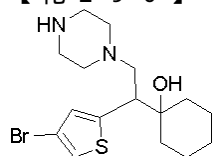
【0687】

20

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (5 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) アセチル] ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 389.0; HRMS: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + Hとして、計算値: 389.22627; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 389.2262。

実施例 281: 1 - [1 - (4 - プロモチエン - 2 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 290】



30

【0688】

工程 1: 実施例 261 の工程 1 と同様の方法において、4 - プロモ - 2 - (2,2 - ジプロモビニル) チオフェンを 4 - プロモ - 2 - チオフェンカルボキシアリドより調製した。

【0689】

工程 2: 実施例 261 の工程 2 と同様の方法において、4 - [(4 - プロモチエン - 2 - イル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - プロモ - 2 - (2,2 - ジプロモビニル) チオフェンより調製した。

40

【0690】

工程 3: 実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4 - [2 - (4 - プロモ - チオフェン - 2 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - アセチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [(4 - プロモチエン - 2 - イル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

【0691】

工程 4: 実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [2 - (4 - プロモ - チオフェン - 2 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - エチル] - ピペラジン - 1 - カルボキシルートを 4 - [2 - (4 - プロモ - チオフェン - 2 - イル) - 2 - (1 -

50

ヒドロキシ - シクロヘキシル) - アセチル] - ピペラジン - 1 - カルボキシレートより調製した。

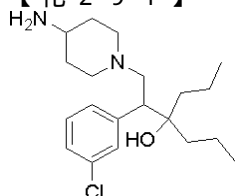
【0692】

工程 5 : 実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 4 - プロモチエン - 2 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 4 - プロモ - チオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - エチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 372.9 ; HRMS :  $C_{16}H_{25}BrN_2OS + H$  として、計算値 : 373.09492 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 373.0932。

実施例 282 : 4 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] ヘプタン - 4 - オール・二塩酸塩

10

【化 291】



【0693】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキサノイル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキサン酸 ( 参考例 1 - u ) および 4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 411.0。

20

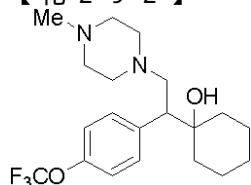
【0694】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] ヘプタン - 4 - オール・二塩酸塩を { 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノイル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 353.3 ; HRMS :  $C_{20}H_{33}ClN_2O + H$  として、計算値 : 353.23597 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 353.237。

30

実施例 283 : 1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 292】



【0695】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - メチル - 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル }ピペラジンを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - g ) および 1 - メチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 401 (  $[M+H]^+$  )。

40

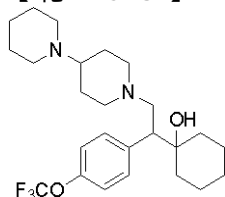
【0696】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - メチル - 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 387 (  $[M+H]^+$  )。

50

実施例 284 : 1 - { 2 - ( 1,4' - ピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 293】



【0697】

10

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - ピペリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - オキソエチル } シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] 酢酸 ( 参考例 1 - g ) および 4 - ピペリジノピペリジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  469 ( [M+H]<sup>+</sup> )。

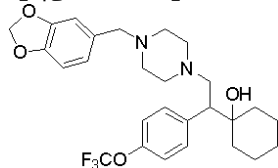
【0698】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 1,4' - ピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - ( 4 - ピペリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - オキソエチル } シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  455 ( [M+H]<sup>+</sup> )。元素分析：C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2HCl・0.1H<sub>2</sub>Oとして、計算値 (%) : C, 56.92 ; H, 7.45 ; N, 5.31、測定値 (%) : C, 56.39 ; H, 7.64 ; N, 5.28。

20

実施例 285 : 1 - { 2 - [ 4 - ( 1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 294】



30

【0699】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { 2 - [ 4 - ( 1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - オキソエチル } シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] 酢酸 ( 参考例 1 - g ) および 1 - ピペロニルピペラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  521 ( [M+H]<sup>+</sup> )。

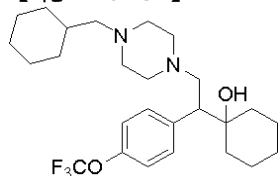
【0700】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ 4 - ( 1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [ 4 - ( 1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - オキソエチル } シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  507 ( [M+H]<sup>+</sup> )。元素分析：C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>・2HCl・0.25H<sub>2</sub>Oとして、計算値 (%) : C, 55.53 ; H, 6.13 ; N, 4.80、測定値 (%) : C, 55.29 ; H, 6.14 ; N, 4.74。

40

実施例 286 : 1 - { 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 9 5】



## 【0 7 0 1】

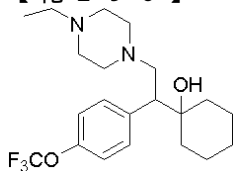
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル )  
ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - オキソ  
エチル } シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( トリフルオロ  
 メトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - g ) および 1 - シクロヘキシルメチルピペラジン  
 より調製した。MS (ESI)  $m/z$  483 (  $[M+H]^+$  )。 10

## 【0 7 0 2】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル )  
ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シク  
ロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル ) ピペラジン - 1  
 - イル ] - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - オキソエチル } シクロ  
 ヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  469 (  $[M+H]^+$  )。元素分析  
 :  $C_{26}H_{39}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$  として、計算値 ( % ) : C, 57.67 ; H, 7.6  
 3 ; N, 5.17、測定値 ( % ) : C, 57.23 ; H, 7.64 ; N, 4.86。 20

実施例 287 : 1 - { 2 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフル  
オロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 9 6】



## 【0 7 0 3】

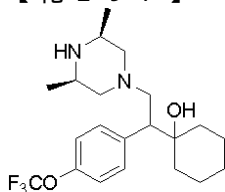
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イ  
ル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - オキソエチル } シクロヘキ  
サノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル  
 ] 酢酸 ( 参考例 1 - g ) および 1 - エチルピペラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$   
 415 (  $[M+H]^+$  )。 30

## 【0 7 0 4】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イ  
ル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二  
塩酸塩を 1 - { 2 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメ  
 トキシ ) フェニル ] - 2 - オキソエチル } シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  
 $m/z$  401 (  $[M+H]^+$  )。元素分析 :  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$   
 $\cdot 0.25H_2O$  として、計算値 ( % ) : C, 52.78 ; H, 7.06 ; N, 5.86、測定  
 値 ( % ) : C, 52.48 ; H, 6.93 ; N, 5.81。 40

実施例 288 : 1 - { 2 - [ シス - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4  
( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 2 9 7】





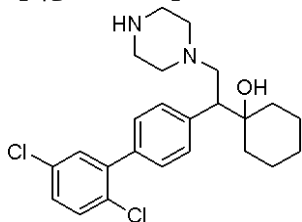
ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 163、工程 2) より 2 - シアノフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ESI) m/z 490 ( $[M + H]^+$ )。

【0710】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、4' - [1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] - 1, 1' - ビフェニル - 2 - カルボニトリル・二塩酸塩を 4 - [2 - (2' - シアノ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 390 ( $[M + H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{25}H_{31}N_3O + H$  として、計算値 : 390.2545 ; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ) : 390.2532。

実施例 291 : 1 - [1 - (2', 5' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化300】



【0711】

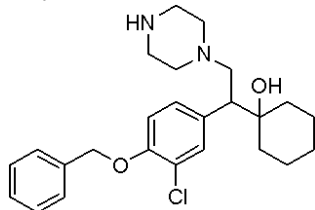
実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [2 - (2', 5' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 163、工程 2) より 2, 5 - ジクロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ESI) m/z 533 ( $[M + H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{29}H_{38}Cl_2N_2O_3 + H$  として、計算値 : 533.2338 ; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ) : 533.2332。

【0712】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [1 - (2', 5' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [2 - (2', 5' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O + H$  として、計算値 : 433.1813 ; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ) : 433.1806。

実施例 292 : 1 - {1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化301】



【0713】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシク

ロヘキシル)酢酸(参考例1 e e e)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  543 ( $[M+H]^+$ )。

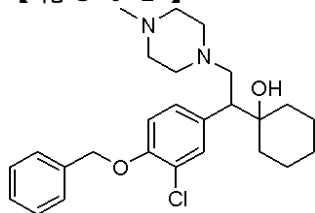
【0714】

実施例135の工程2と同様の方法において、4-[2-(4-ベンジルオキシ-3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  529/531 ( $[M+H]^+$ )。

【0715】

実施例135の工程4と同様の方法において、1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(4-ベンジルオキシ-3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  429 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$ として、計算値 : 429.2309 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 429.2318。  
実施例293 : 1-[1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

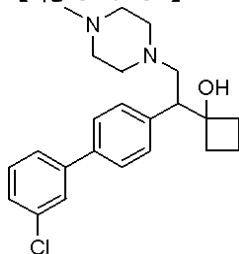
【化302】



【0716】

実施例24と同様の方法において、1-[1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール(実施例292)より調製した。MS (ESI)  $m/z$  443 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$ として、計算値 : 443.2465 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 443.2459。  
実施例294 : 1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩

【化303】



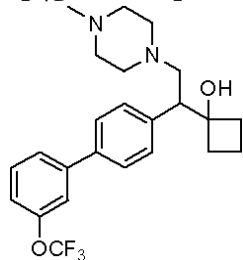
【0717】

実施例24と同様の方法において、1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩を1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール(実施例182)より調製した。MS (ESI)  $m/z$  385 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{23}H_{29}ClN_2O + H$ として、計算値 : 385.20467 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 385.2054。  
実施例295 : 1-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル]エチル}シクロブタノール・二塩酸塩



## 酸塩

【化 3 0 4】



【0 7 1 8】

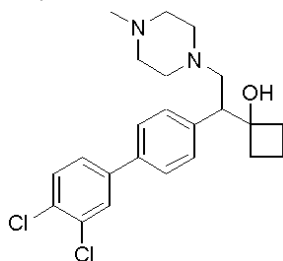
10

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 ' - ( トリフルオロメトキシ ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ] エチル } シクロブタノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 ' - ( トリフルオロメトキシ ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ] エチル } シクロブタノール ( 実施例 1 8 3 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  435 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{24}H_{29}F_3N_2O_2 + H$ として、計算値 : 435.2259 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 435.2256。

実施例 2 9 6 : 1 - [ 1 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロブタノール・二塩酸塩

【化 3 0 5】

20



【0 7 1 9】

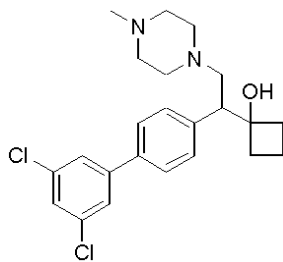
30

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロブタノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロブタノール ( 実施例 1 8 4 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  419 ( $[M+H]^+$ ) ; HRMS :  $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O + H$ として、計算値 : 419.1657 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 419.1667。

実施例 2 9 7 : 1 - [ 1 - ( 3 ' , 5 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロブタノール・二塩酸塩

【化 3 0 6】

40



【0 7 2 0】

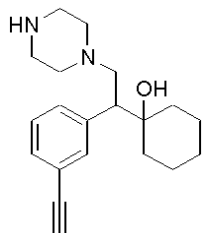
50

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 ' , 5 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロブタノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 ' , 5 ' - ジクロロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロブタノール ( 実施例 1 8 5 ) より調製した。M

S (ESI)  $m/z$  419 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O+H$ として、計算値: 419.1657; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 419.1660。

実施例 298: 1 - [ 1 - ( 3 - エチニルフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 307】



10

【0721】

実施例 162 の工程 1 と同様の方法において、4 - ( 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - { 3 - [ ( トリメチルシリル ) エチニル ] フェニル } エチル ) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 135、工程 2 ) より ( トリメチルシリルエチニル ) トリブチル錫より調製した。MS (ESI)  $m/z$  485 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{28}H_{44}N_2O_3Si+H$ として、計算値: 485.3200; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 485.3202。

20

【0722】

4 - ( 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - { 3 - [ ( トリメチルシリル ) エチニル ] フェニル } エチル ) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 104 mg、0.215 ミリモル ) のメタノール ( 3 mL ) 中溶液に、炭酸カリウム ( 300 mg、2.17 ミリモル ) を添加し、その混合物を室温で 30 分間攪拌した。該反応混合物を水性塩化アンモニウム ( 5 mL ) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥 ( 硫酸ナトリウム ) させ、濾過して濃縮し、粗製油状物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ( 10 % 酢酸エチル / ヘキサンから 30 % 酢酸エチル / ヘキサンへの勾配 ) に付して精製し、70 mg ( 80 % ) の 4 - [ 2 - ( 3 - エチニルフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  413 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{36}N_2O_3+H$ として、計算値: 413.2804; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 413.2809。

30

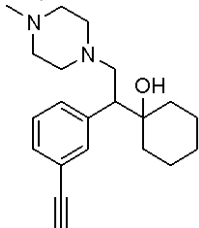
【0723】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - エチニルフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 3 - エチニルフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  313 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{28}N_2O+H$ として、計算値: 313.2280; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 313.2280。

40

実施例 299: 1 - [ 1 - ( 3 - エチニルフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 308】



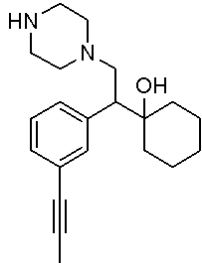
50

## 【 0 7 2 4 】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - エチニルフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - エチニルフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 2 9 8 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  327 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O + Hとして、計算値 : 327.2436 ; 測定値 (ESI、[M+H]<sup>+</sup>) : 327.2425。

実施例 3 0 0 : 1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - プロパ - 1 - イニルフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【 化 3 0 9 】



## 【 0 7 2 5 】

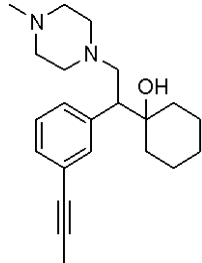
実施例 1 6 2 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 3 - プロパ - 1 - イニルフェニル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 1 3 5、工程 2 ) より ( 1 - プロピニル ) トリブチル錫を用いて調製した。MS (ESI)  $m/z$  427 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Hとして、計算値 : 427.2961 ; 測定値 (ESI、[M+H]<sup>+</sup>) : 427.2967。

## 【 0 7 2 6 】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - プロパ - 1 - イニルフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 3 - プロパ - 1 - イニルフェニル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  327 ( [M+H]<sup>+</sup> ) ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O + Hとして、計算値 : 327.2436 ; 測定値 (ESI、[M+H]<sup>+</sup>) : 327.2421。

実施例 3 0 1 : 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - プロパ - 1 - イニルフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【 化 3 1 0 】



## 【 0 7 2 7 】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - プロパ - 1 - イニルフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - プロパ - 1 - イニルフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 3 0 0 ) より調製した。HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O + Hとして、計算値 : 341.2593 ; 測定値 (ESI、[M+H]<sup>+</sup>) : 341.2585。

実施例 3 0 2 : 1 - { 2 - ( 4 - ベンジル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 (トリフルオロメトキシ)フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

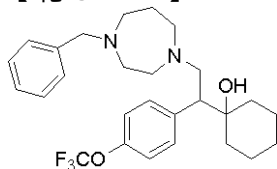
20

30

40

50

## 【化 3 1 1】



## 【0 7 2 8】

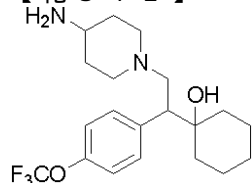
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - ベンジル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - オキシエチル }シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - g ) および 1 - ベンジル - ホモピペラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  491 ( [M + H]<sup>+</sup> )。10

## 【0 7 2 9】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - ベンジル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - ( 4 - ベンジル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - オキシエチル }シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  477 ( [M + H]<sup>+</sup> )。元素分析：C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2HCl・1H<sub>2</sub>Oとして：計算値 (%)：C, 57.14；H, 6.93；N, 4.94、測定値 (%)：C, 57.02；H, 7.44；N, 4.98。20

実施例 303：1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 1 2】



## 【0 7 3 0】

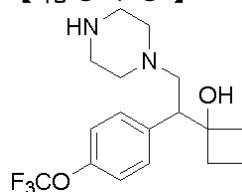
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 4 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - g ) および 4 - N - Boc - アミノピペリジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  501 ( [M + H]<sup>+</sup> )。30

## 【0 7 3 1】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 4 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  387 ( [M + H]<sup>+</sup> )。元素分析：C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2HClとして、計算値 (%) C, 52.29；H, 6.80；N, 6.10、測定値 (%)：C, 52.22；H, 6.98；N, 5.98。40

実施例 304：1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル }シクロブタノール・二塩酸塩

## 【化 3 1 3】



## 【 0 7 3 2 】

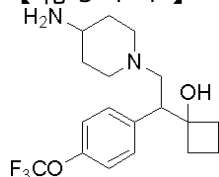
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - カルボン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) [ 4 - トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - a a a ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  459 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。

## 【 0 7 3 3 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロブタノール・二塩酸塩を 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  345 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。元素分析：C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2HCl・0.5H<sub>2</sub>Oとして、計算値 ( % ) : C, 47.90 ; H, 6.15 ; N, 6.57、測定値 ( % ) : C, 47.81 ; H, 5.92 ; N, 6.43。

実施例 305 : 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロブタノール・二塩酸塩

## 【 化 3 1 4 】



## 【 0 7 3 4 】

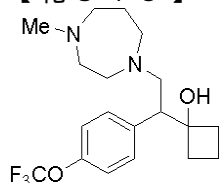
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 4 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) [ 4 - トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - a a a ) および 4 - N - Boc - アミノピペリジンより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  473 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。

## 【 0 7 3 5 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロブタノール・二塩酸塩を ( 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 4 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  359 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。

実施例 306 : 1 - { 2 - ( 4 - メチル - 1,4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロブタノール・二塩酸塩

## 【 化 3 1 5 】



## 【 0 7 3 6 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - メチル - 1,4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - オキソ - エチル } シクロブタノールを ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) [ 4 - トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - a a a ) および 1 - メチルホモピペラジンより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  387 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。

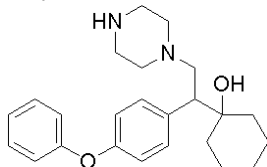
## 【 0 7 3 7 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - メチル - 1,4 - ジアゼパ

ン - 1 - イル) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル)シクロブタノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - ( 4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - オキソ - エチル)シクロブタノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  373 ( $[M+H]^+$ )。元素分析:  $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.60H_2O$  として、計算値(%) : C, 50.03 ; H, 6.67 ; N, 6.10、測定値(%) : C, 49.88 ; H, 6.58 ; N, 6.02。

実施例 307 : 1 - [ 1 - ( 4 - フェノキシフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 1 6】



10

【0738】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [ 4 - (フェノキシ)フェニル]アセチル}ピペラジン - カルボン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [ 4 - フェノキシフェニル]酢酸 (参考例 1 - b b b) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  495 ( $[M+H]^+$ )。

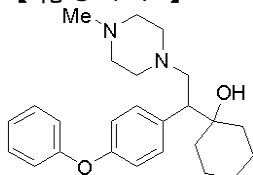
20

【0739】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 4 - フェノキシフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [ 4 - (フェノキシ)フェニル]アセチル}ピペラジン - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  381 ( $[M+H]^+$ )。元素分析:  $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$  として、計算値(%) : C, 61.14 ; H, 7.89 ; N, 5.94、測定値(%) : C, 60.96 ; H, 7.89 ; N, 5.96。

実施例 308 : 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 4 - フェノキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 1 7】



30

【0740】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 4 - フェノキシフェニル) - 2 - オキソエチル]シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [ 4 - フェノキシフェニル]酢酸 (参考例 1 - b b b) および 1 - メチルピペラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  409 ( $[M+H]^+$ )。

40

【0741】

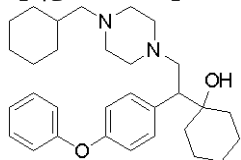
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 4 - フェノキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 4 - フェノキシフェニル) - 2 - オキソエチル]シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  395 ( $[M+H]^+$ )。元素分析:  $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.9H_2O$  として、計算値(%) : C, 62.08 ; H, 7.88 ; N, 5.79、測定値(%) : C, 62.26 ; H, 8.11 ; N, 5.70。

実施例 309 : 1 - [ 2 - [ 4 - (シクロヘキシルメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 1

50

- ( 4 - フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 1 8】



【 0 7 4 2 】

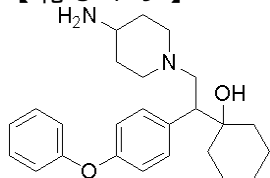
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル )  
ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - ( 4 - フェノキシフェニル ) - 2 - オキシエチル ] シクロ  
ヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - フェノキシフェニル ] 酢酸 ( 参  
考例 1 - b b b ) および 1 - ( シクロヘキシルメチル ) ピペラジンより調製した。MS (   
ESI )  $m/z$  491 (  $[M+H]^+$  )。 10

【 0 7 4 3 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル )  
ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - ( 4 - フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール  
・二塩酸塩を 1 - [ 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 -  
( 4 - フェノキシフェニル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールより調製した。M  
S ( ESI )  $m/z$  477 (  $[M+H]^+$  )。元素分析：C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2H  
Cl・1H<sub>2</sub>Oとして、計算値 ( % ) : C, 65.59 ; H, 8.52 ; N, 4.94、測定値 20  
( % ) : C, 65.55 ; H, 8.79 ; N, 4.90。

実施例 3 1 0 : 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - フェノキシ  
フェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 1 9】



【 0 7 4 4 】

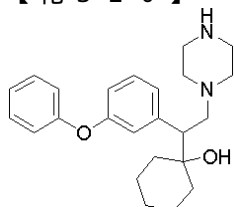
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル )  
[ 4 - ( フェノキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 4 - イル ) カルバミン酸 tert -  
ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - フェノキシフェニル ] 酢酸 ( 参考例 1  
- b b b ) および 4 - N - B o c - アミノピペリジンより調製した。MS ( ESI )  $m/z$   
509 (  $[M+H]^+$  )。 30

【 0 7 4 5 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イ  
ル ) - 1 - ( 4 - フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( 1 -  
{ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( フェノキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリ  
ジン - 4 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  39  
5 (  $[M+H]^+$  )。 40

実施例 3 1 1 : 1 - [ 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチ  
ル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 2 0】



## 【0746】

実施例1の工程1と同様の方法において、4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( フェノキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - カルボン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - フェノキシフェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - c c c ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  495 ( [M + H]<sup>+</sup> )。

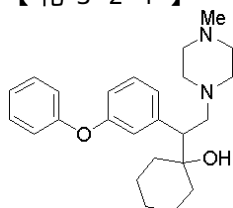
## 【0747】

実施例1の工程2と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( フェノキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  381 ( [M + H]<sup>+</sup> )。元素分析：C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2HCl・1.8H<sub>2</sub>Oとして、計算値(%)：C, 59.33；H, 7.80；N, 5.77、測定値(%)：C, 59.09；H, 7.715；N, 5.48。

10

実施例312：1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化321】



20

## 【0748】

実施例1の工程1と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - フェノキシフェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - c c c ) および 1 - メチルピペラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  409 ( [M + H]<sup>+</sup> )。

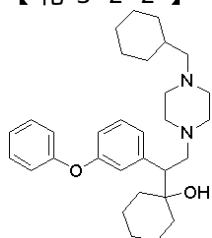
## 【0749】

実施例1の工程2と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - フェノキシフェニル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  395 ( [M + H]<sup>+</sup> )。元素分析：C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2HCl・0.9H<sub>2</sub>Oとして、計算値(%)：C, 62.08；H, 7.88；N, 5.79、測定値(%)：C, 62.26；H, 8.11；N, 5.70。

30

実施例313：1 - [ 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化322】



40

## 【0750】

実施例1の工程1と同様の方法において、1 - [ 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - オキシエチル ] シクロ

50



ヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - フェノキシフェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - c c c ) および 1 - ( シクロヘキシルメチル ) ピペラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  491 ( [M+H]<sup>+</sup> )。

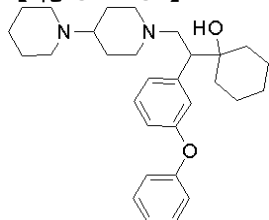
【0751】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - [ 4 - ( シクロヘキシルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  477 ( [M+H]<sup>+</sup> )。

実施例 314 : 1 - [ 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 3 - ( フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化 3 2 3】



【0752】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 3 - ( フェノキシフェニル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - フェノキシフェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - c c c ) および 4 - ピペリジノピペリジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  477 ( [M+H]<sup>+</sup> )。

20

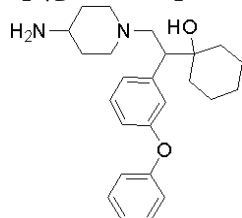
【0753】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 3 - ( フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 3 - ( フェノキシフェニル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  463 ( [M+H]<sup>+</sup> )。元素分析：C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・2HCl・0.25H<sub>2</sub>Oとして、計算値(%)：C, 66.72；H, 8.31；N, 5.18、測定値(%)：C, 66.96；H, 8.87；N, 4.32。

30

実施例 315 : 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 2 4】



40

【0754】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( フェノキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 4 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - フェノキシフェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - c c c ) および 4 - N - Boc - アミノピペリジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  509 ( [M+H]<sup>+</sup> )。

【0755】

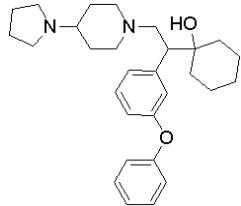
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( 1 -

50

{ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( フェノキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 4 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  395 (  $[M+H]^+$  )。

実施例 3 1 6 : 1 - [ 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 2 5】



10

【0756】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - フェノキシフェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - c c c ) および 4 - ピロリジニルピペリジンより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  463 (  $[M+H]^+$  )。

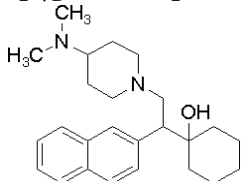
【0757】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  449 (  $[M+H]^+$  )。

20

実施例 3 1 7 : 1 - [ 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 2 6】



30

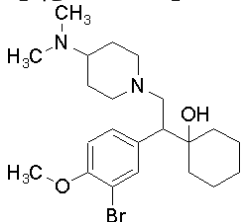
【0758】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 3 2 を参照 ) より調製した。HRMS :  $C_{25}H_{36}N_2O+H$ として、計算値 : 381.29059 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 381.2887。

実施例 3 1 8 : 1 - { 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

【化 3 2 7】



【0759】

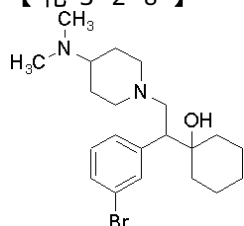
実施例 3 6 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・

50

二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 25 を参照 ) より調製した。HRMS :  $C_{22}H_{35}BrN_2O_2 + H$  として、計算値 : 439.19601 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 439.1938。

実施例 319 : 1 - { 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 328】



10

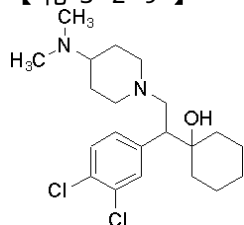
【0760】

実施例 36 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 18 を参照 ) より調製した。HRMS :  $C_{21}H_{33}BrN_2O + H$  として、計算値 : 409.18545 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 409.1841。

20

実施例 320 : 1 - { 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 329】



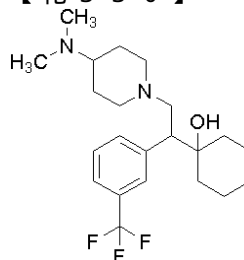
30

【0761】

実施例 36 と同様の方法において、1 - { 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 14 を参照 ) より調製した。HRMS :  $C_{21}H_{32}Cl_2N_2O + H$  として、計算値 : 399.19699 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 399.197。

実施例 321 : 1 - { 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 330】



40

【0762】

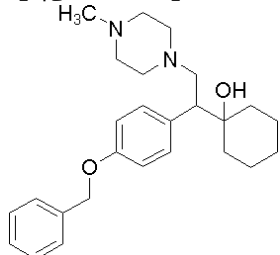
実施例 36 と同様の方法において、1 - { 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオ

50

ロメチル)フェニル]エチル}シクロヘキサノール(実施例39を参照)より調製した。  
 HRMS:  $C_{22}H_{33}F_3N_2O + H$ として、計算値: 399.26232; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 399.2607。

実施例322: 1-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-[4-フェニルメトキシ)フェニル]エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化331】



10

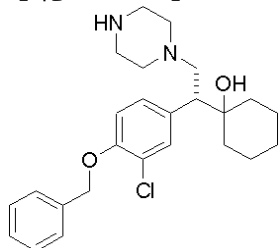
【0763】

実施例24と同様の方法において、1-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-[4-フェニルメトキシ)フェニル]エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール(実施例27を参照)より調製した。MS(ESI)m/z 409; HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H$ として、計算値: 409.28550; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 409.2831。

20

実施例323: 1-{(1R)-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化332】



30

【0764】

ラセミ体の4-[[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例292、工程1を参照)をメタノールに略50mg/mLの濃度で溶かした。得られた溶液を750μLの注入容量で超臨界流体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ超臨界流体クロマトグラフィー条件下、Chiralpak AD-H、5μ、250mm x 4.6mm IDカラムを2.0mL/分の流速で、分析用超臨界流体クロマトグラフィー(Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)を用いて測定した。

SFC装置: Berger MultiGram Prep SFC(Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702  
 カラム: Chiralpak AD-H; 5μ; 250mm L x 2.0mm ID(Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

40

カラム温度: 35

SFC修飾剤: 40% MeOH

流速: 60mL/分

出口圧: 100バール

検出因子: 220nmでのUV

4-[(2S)-2-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルをピーク

50

1で単離した。MS (ESI)  $m/z$  543.1; HRMS:  $C_{30}H_{39}ClN_2O_5 + H$ として、計算値: 543.26258; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 543.262。

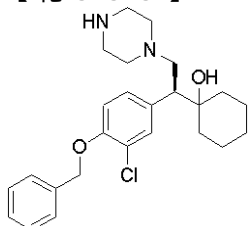
4 - [ (2R) - 2 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルをピーク2で単離した。MS (ESI)  $m/z$  543; HRMS:  $C_{30}H_{39}ClN_2O_5 + H$ として、計算値: 543.26258; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 543.263。

#### 【0765】

実施例1の工程2と同様の方法において、1 - { (1R) - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - [ (2S) - 2 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  429; HRMS:  $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$ として、計算値: 429.23088; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 429.3206。CD = ( - ) @ 260 - 280 nm。

実施例324: 1 - { (1S) - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

#### 【化333】

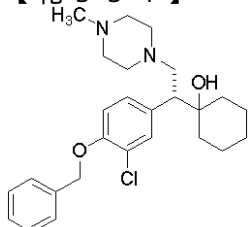


#### 【0766】

実施例1の工程2と同様の方法において、1 - { (1S) - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - [ (2R) - 2 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例323を参照) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  429.0; HRMS:  $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$ として、計算値: 429.23088; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 429.2319。CD = ( + ) @ 260 - 280 nm。

実施例325: 1 - [ (1R) - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

#### 【化334】

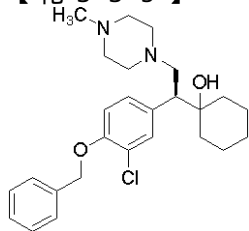


#### 【0767】

実施例24と同様の方法において、1 - [ (1R) - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を1 - { (1R) - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール (実施例323を参照) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  443; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$ として、計算値: 443.24653; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 443.2474。CD = ( - ) @ 260 - 280 nm。

実施例 3 2 6 : 1 - [ ( 1 S ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 3 5】



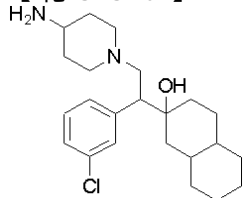
【0 7 6 8】

10

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ ( 1 S ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { ( 1 S ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール ( 実施例 3 2 4 を参照 ) より調製した。MS ( ES )  $m/z$  443.1 ; HRMS :  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$ として、計算値 : 443.24653 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 443.2473。CD = ( + ) @ 260 - 280 nm。

実施例 3 2 7 : 2 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] デカヒドロナフタレン - 2 - オール・二塩酸塩

【化 3 3 6】



20

【0 7 6 9】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 2 - ヒドロキシデカヒドロナフタレン - 2 - イル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 *tert* - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( 2 - ヒドロキシデカヒドロナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - c c ) および 4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。MS ( ES )  $m/z$  505.3。

30

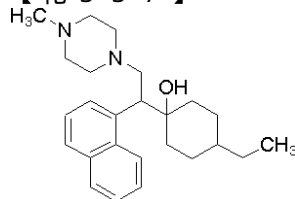
【0 7 7 0】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、2 - [ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] デカヒドロナフタレン - 2 - オール・二塩酸塩を { 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 2 - ヒドロキシデカヒドロナフタレン - 2 - イル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 *tert* - ブチルより調製した。MS ( ES )  $m/z$  391.4 ; HRMS :  $C_{23}H_{35}ClN_2O + H$ として、計算値 : 391.25161 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 391.2527。

実施例 3 2 8 : 4 - エチル - 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

【化 3 3 7】



【0 7 7 1】

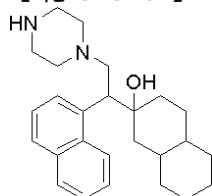
実施例 2 4 と同様の方法において、4 - エチル - 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン -

50

1 - イル) - 1 - (1 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - エチル - 1 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール (実施例 91 を参照) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  381; HRMS:  $C_{25}H_{36}N_2O + H$  として、計算値: 381.29059; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ): 381.2888。

実施例 329: 2 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] デカヒドロナフタレン - 2 - オール・二塩酸塩

【化 338】



10

【0772】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [(2 - ヒドロキシデカヒドロナフタレン - 2 - イル) (1 - ナフチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (3 - クロロフェニル) (2 - ヒドロキシデカヒドロナフチル) 酢酸 (参考例 1 - j j j) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  507。

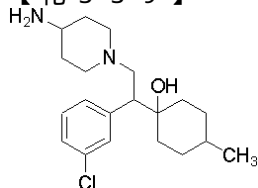
20

【0773】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、2 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] デカヒドロナフタレン - 2 - オール・二塩酸塩を 4 - [(2 - ヒドロキシデカヒドロナフタレン - 2 - イル) (1 - ナフチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS  $m/z$  393; HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O + H$  として、計算値: 393.29059; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ): 393.2891。

実施例 330: 1 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 4 - メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 339】



30

【0774】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン - 4 - イル} カルバミン酸 tert - ブチルを (3 - クロロフェニル) (2 - ヒドロキシデカヒドロナフチル) 酢酸 (参考例 1 - k k k) および 4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。MS (ES)  $m/z$  465.3。

40

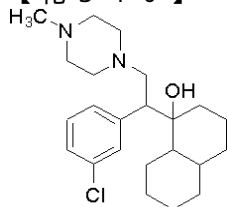
【0775】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 4 - メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を {1 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン - 4 - イル} カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS  $m/z$  351; HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$  として、計算値: 351.22031; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ): 351.2219。

実施例 331: 1 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] デカヒドロナフタレン - 1 - オール・二塩酸塩

50

## 【化 3 4 0】

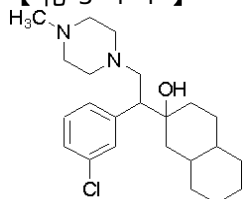


## 【0 7 7 6】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] デカヒドロナフタレン - 1 - オール・二塩酸塩を 10  
 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] デカヒドロナフタレン - 1 - オール ( 実施例 7 2 を参照 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 391.3 ; RMS : C<sub>23</sub> H<sub>35</sub> Cl N<sub>2</sub> O + H として、計算値 : 391.25161 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 391.2528。

実施例 3 3 2 : 2 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] デカヒドロナフタレン - 2 - オール・二塩酸塩

## 【化 3 4 1】

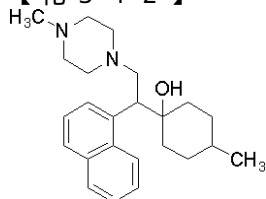


## 【0 7 7 7】

実施例 2 4 と同様の方法において、2 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] デカヒドロナフタレン - 2 - オール・二塩酸塩を 20  
 2 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] デカヒドロナフタレン - 2 - オール ( 実施例 7 4 を参照 ) より調製した。MS m / z 391 ; HRMS : C<sub>23</sub> H<sub>35</sub> Cl N<sub>2</sub> O + H として、計算値 : 391.25161 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 391.2522。 30

実施例 3 3 3 : 4 - メチル - 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 4 2】



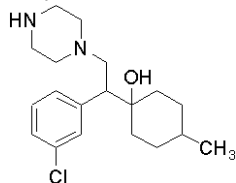
## 【0 7 7 8】

実施例 2 4 と同様の方法において、4 - メチル - 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 40  
 4 - メチル - 1 - [ 1 - ( 1 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 9 7 を参照 ) より調製した。MS m / z 367 ; HRMS : C<sub>24</sub> H<sub>34</sub> N<sub>2</sub> O + H として、計算値 : 367.27494 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 367.2738。

実施例 3 3 4 : 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 4 - メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩



## 【化 3 4 3】



## 【0 7 7 9】

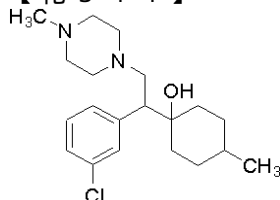
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( 4 - メチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - k k k ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  451 / 453 (  $[M+H]^+$  )。 10

## 【0 7 8 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 4 - メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  337.2 ; HRMS :  $C_{19}H_{29}ClN_2O + H$ として、計算値 : 337.20467 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 337.20。 20

実施例 335 : 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] - 4 - メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩 20

## 【化 3 4 4】

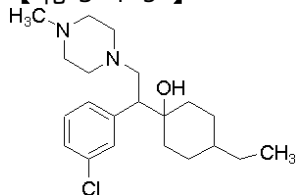


## 【0 7 8 1】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] - 4 - メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 4 - メチルシクロヘキサノール ( 実施例 335 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  351.3 ; HRMS :  $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$ として、計算値 : 351.22031 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 351.221。 30

実施例 336 : 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] - 4 - エチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 4 5】



## 【0 7 8 2】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシ - 4 - エチルシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 3 - クロロフェニル ) ( 4 - エチル - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - l l l ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  465 / 467 (  $[M+H]^+$  )。 50

## 【0 7 8 3】

10

20

30

40

50

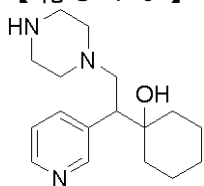
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 4 - エチルシクロヘキサノールを { 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( 1 - ヒドロキシ - 4 - エチルシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 351; HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$ として、計算値: 351.22031; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ): 351.2209。

【0784】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] - 4 - エチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 4 - エチルシクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 365.4; HRMS:  $C_{21}H_{33}ClN_2O + H$ として、計算値: 365.23597; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ): 365.236。

実施例 3 3 7: 1 - ( 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル ) シクロヘキサノール・三塩酸塩

【化 3 4 6】



【0785】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - ( 2 - ピリジン - 3 - イル - アセチル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルをピリジン - 3 - イル - 酢酸および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 306。

【0786】

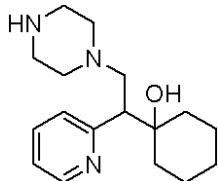
実施例 1 4 1 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ピリジン - 3 - イルアセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - ( 2 - ピリジン - 3 - イル - アセチル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 404.3。

【0787】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - ( 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル ) シクロヘキサノール・三塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ピリジン - 3 - イルアセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS m/z 290; HRMS:  $C_{17}H_{27}N_3O + H$ として、計算値: 290.22324; 測定値 (ESI、 $[M + H]^+$ ): 290.2221。

実施例 3 3 8: 1 - ( 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル ) シクロヘキサノール・三塩酸塩

【化 3 4 7】



【0788】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - アセチル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルをピリジン - 2 - イル - 酢酸および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。

【0789】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) -

10

20

30

40

50

ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - アセチル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

【 0 7 9 0 】

窒素下にある 4 - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 4 6 6 m g 、 1 . 6 0 ミリモル ) の乾燥テトラヒドロフラン ( 6 m L ) 中溶液を - 7 8 に冷却し、n - ブチルリチウム ( ヘキサン中 2 . 5 M 、 0 . 7 0 m L 、 1 . 7 5 ミリモル ) で滴下処理した。得られた溶液を - 7 8 で 1 時間攪拌した。ついで、該反応物をシクロヘキサノン ( 1 7 4 m g 、 1 . 7 7 ミリモル ) の乾燥テトラヒドロフラン ( 0 . 8 m L ) 中溶液で処理した。該反応物を - 7 8 で 4 5 分間攪拌し、その時間の経過後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を添加して該反応物をクエンチし、テトラヒドロフランを真空下で除去した。得られた残渣を水と酢酸エチルの間に分配し、層を分離した。水層を酢酸エチル ( 3 x 3 0 m L ) で抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して生成物を Biotage Horizon ( FLASH 2 5 M 、 シリカ、 0 % メタノール / E t O A c から 1 0 % メタノール / E t O A c までの勾配 ) を介して精製し、4 8 4 m g ( 7 8 % ) の 4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを無色油として得た。

10

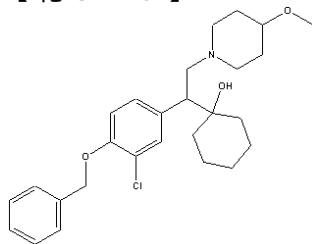
【 0 7 9 1 】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - ( 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル ) シクロヘキサノール・三塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 2 9 0 ; HRMS : C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O + H として、計算値 : 2 9 0 . 2 2 3 2 4 ; 測定値 ( ESI 、 [ M + H ]<sup>+</sup> ) : 2 9 0 . 2 2 3 2 。

20

実施例 3 3 9 : 1 - [ 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩

【 化 3 4 8 】



30

【 0 7 9 2 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールを [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - e e e ) および 4 - メトキシピペリジン ( Baker、W.R. ; Fung, A.K.I、Kleinhart, H.D.ら、J. Med. Chem. 1 9 9 2、3 5 ( 1 0 )、1 7 2 2 - 1 7 3 4 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 4 7 2 . 0 ; HRMS : C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>ClNO<sub>4</sub> + H<sup>+</sup> として、計算値 : 4 7 2 . 2 2 4 9 1 ; 測定値 ( ESI 、 [ M + H ]<sup>+</sup> ) : 4 7 2 . 2 2 3 8 。

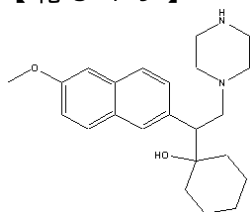
40

【 0 7 9 3 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・塩酸塩を 1 - [ 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールより調製した。HRMS : C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>ClNO<sub>3</sub> + H<sup>+</sup> として、計算値 : 4 5 8 . 2 4 5 6 5 ; 測定値 ( ESI 、 [ M + H ]<sup>+</sup> ) : 4 5 8 . 2 4 4 3 。

実施例 3 4 0 : 1 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル

50

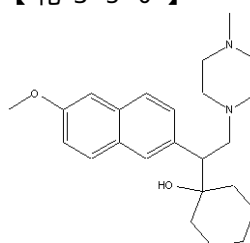
エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩【化349】【0794】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(6-メトキシ-2-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(6-メトキシ-2-ナフチル)酢酸(参考例1-ssss)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS:  $C_{28}H_{38}N_2O_5 + H^+$ として、計算値: 483.28535; 測定値(ESI,  $[M+H]^+$ ): 483.2834。 10

【0795】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(6-メトキシ-2-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS:  $C_{23}H_{32}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 369.25365; 測定値(ESI,  $[M+H]^+$ ): 369.2525。 20

実施例341: 1-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化350】

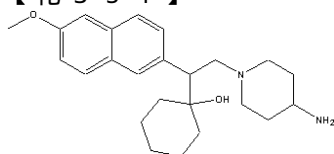
30

【0796】

実施例24と同様の方法において、1-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール(実施例340を参照)より調製した。MS(ESI)  $m/z$  383; HRMS:  $C_{24}H_{34}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 383.26930; 測定値(ESI,  $[M+H]^+$ ): 383.2682。

実施例342: 1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

【化351】【0797】

実施例1の工程1と同様の方法において、{1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(6-メトキシ-2-ナフチル)アセチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(6-メトキシ-2-ナフチル)酢酸(参考例1-ssss)および4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。HRMS:  $C_{22}$  50

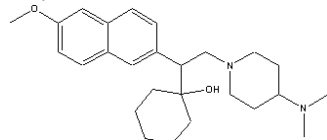
$9 \text{ H}_{40} \text{ N}_2 \text{ O}_5 + \text{H}^+$ として、計算値：497.30100；測定値（ESI、 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ）：497.3034。

【0798】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を{1-[ (1-ヒドロキシシクロヘキシル) (6-メトキシ-2-ナフチル) アセチル] ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルより調製した。HRMS： $\text{C}_{24} \text{ H}_{34} \text{ N}_2 \text{ O}_2 + \text{H}^+$ として、計算値：383.26930；測定値（ESI、 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ）：383.2704。

実施例343：1-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩 10

【化352】

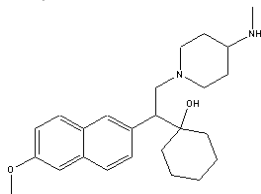


【0799】

実施例36と同様の方法において、1-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール（実施例342を参照）より調製した。MS(ESI)  $m/z$  411.2；HRMS： $\text{C}_{26} \text{ H}_{38} \text{ N}_2 \text{ O}_2 + \text{H}^+$ として、計算値：411.30060；測定値（ESI、 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ）：411.3002。

実施例344：1-{1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化353】



【0800】

実施例1の工程1と同様の方法において、{1-[ (1-ヒドロキシシクロヘキシル) (6-メトキシ-2-ナフチル) アセチル] ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(6-メトキシ-2-ナフチル)酢酸（参考例1-sss）および4-N-Boc-アミノピペリジンより調製した。HRMS： $\text{C}_{29} \text{ H}_{40} \text{ N}_2 \text{ O}_5 + \text{H}^+$ として、計算値：497.30100；測定値（ESI、 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ）：497.3034。

【0801】

実施例13の工程2と同様の方法において、1-{1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を{1-[ (1-ヒドロキシシクロヘキシル) (6-メトキシ-2-ナフチル) アセチル] ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)  $m/z$  397；HRMS： $\text{C}_{25} \text{ H}_{36} \text{ N}_2 \text{ O}_2 + \text{H}^+$ として、計算値：397.28495；測定値（ESI、 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ）：397.2863。

実施例345：1-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

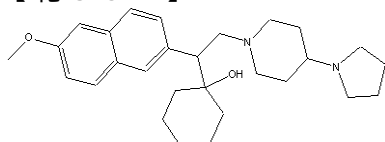
10

20

30

40

## 【化 3 5 4】



## 【0802】

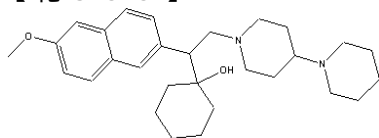
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) - 2 - オキソ - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - s s s ) および 4 - ( 1 - ピロリジニル ) ピペリジンより調製した。MS ( ES )  $m/z$  451.2 ; HRMS :  $C_{28}H_{38}N_2O_3 + H^+$  として、計算値 : 451.29552 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 451.2939。 10

## 【0803】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) - 2 - オキソ - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノールより調製した。HRMS :  $C_{28}H_{40}N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 437.31625 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 437.3177。 20

実施例 346 : 1 - [ 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 20

## 【化 3 5 5】



## 【0804】

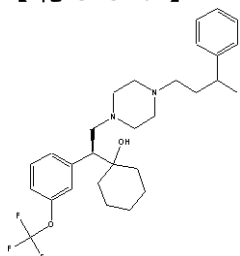
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - s s s ) および N - ( 4 - ピペリジン ) ピペリジンより調製した。MS ( ES )  $m/z$  465.2 ; HRMS :  $C_{29}H_{40}N_2O_3 + H^+$  として、計算値 : 465.31117 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 465.3096。 30

## 【0805】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) - 2 - オキソエチル ] シクロヘキサノールより調製した。HRMS :  $C_{29}H_{42}N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 451.33190 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 451.3325。 40

実施例 347 : 1 - { ( 1S ) - 2 - [ 4 - ( 3 - フェニルブチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 5 6】

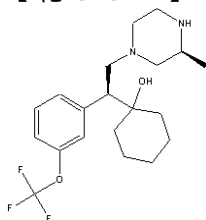


## 【0 8 0 6】

実施例 1 1 7 と同様の方法において、1 - { ( 1 S ) - 2 - [ 4 - ( 3 - フェニルブチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 3 - フェニルブチルアルデヒドおよび 1 - { ( 1 S ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 2 4 3 を参照 ) より調製した。HRMS :  $C_{29}H_{39}F_3N_2O_2$  として、計算値 : 504.29636 ; 測定値 (ESI、[H+M]<sup>+</sup>) : 505.3025。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -12° (c = 0.0091 g/mL、MeOH) ; CD = + @ 268 nm。

実施例 3 4 8 : 1 - { ( 1 S ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 5 7】



## 【0 8 0 7】

工程 1 :

ラセミ体の ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - f を参照 ) をメタノールに略 6 7 mg/mL の濃度で溶かした。得られた溶液を 1 mL の注入容量で超臨界流体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ超臨界流体クロマトグラフィー条件下、Chiralpak AD-H、5  $\mu$ 、250 mm x 4.6 mm ID カラムを 2.0 mL/分の流速で、分析用超臨界流体クロマトグラフィー ( Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA ) を用いて測定した。

SFC 装置 : Berger MultiGram Prep SFC ( Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702 )  
カラム : Chiralpak AD-H ; 5  $\mu$  ; 250 mm L x 2.0 mm ID ( Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA )

カラム温度 : 35

SFC 修飾剤 : 10% MeOH

流速 : 50 mL/分

出口圧 : 100 バール

検出因子 : 220 nm での UV

( 2 R ) - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸をピーク 1 で単離した ; MS (ES) m/z 316.9 ; HRMS :  $C_{15}H_{17}F_3O_4$  + H<sup>+</sup> として、計算値 : 319.11517 ; 測定値 (ESI、[M+H]<sup>+</sup>) : 319.1145 ; CD = + @ 281 nm ; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +36° (c = 0.0113 g/mL、MeOH)。

## 【0 8 0 8】

10

20

30

40

50

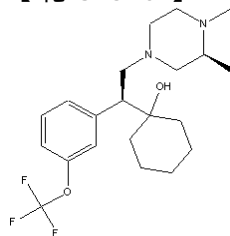
工程 2 : 実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { ( 1 R ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールを ( 2 R ) - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 実施例 3 4 8 、工程 1 ) および ( S ) - ( + ) - 2 - メチルピペラジンより調製した。MS ( ESI ) m / z 401 ; HRMS : C<sub>20</sub> H<sub>27</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 401.20465 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 401.2044。

#### 【 0 8 0 9 】

工程 3 : 実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { ( 1 S ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { ( 1 R ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールより調製した。MS ( ESI ) m / z 387 ; HRMS : C<sub>20</sub> H<sub>29</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 387.22539 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 387.2241。[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 2.3 ° ( c = 0.011 g / mL、MeOH ) ; CD = + @ 267 nm。

実施例 3 4 9 : 1 - { ( 1 S ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

#### 【 化 3 5 8 】

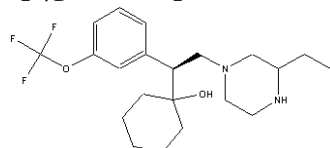


#### 【 0 8 1 0 】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - { ( 1 S ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { ( 1 S ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 3 4 8 の工程 3 を参照 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 401 ; HRMS : C<sub>21</sub> H<sub>31</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> として、計算値 : 400.23376 ; 測定値 ( ESI、[ H + M ]<sup>+</sup> ) : 400.2425。CD = + @ 281 nm。

実施例 3 5 0 : 1 - { ( 1 S ) - 2 - ( 3 - エチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

#### 【 化 3 5 9 】



#### 【 0 8 1 1 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { ( 1 R ) - 2 - ( 3 - エチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールを ( 2 R ) - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 実施例 3 4 8 、工程 1 ) および 2 - エチルピペラジンより調製した。HRMS : C<sub>21</sub> H<sub>29</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> として、計算値 : 414.21303 ; 測定値 ( ESI、[ H + M ]<sup>+</sup> ) : 415.2225。CD = + @ 281 nm。

#### 【 0 8 1 2 】

10

20

30

40

50

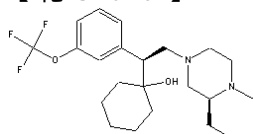


実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { ( 1 S ) - 2 - ( 3 - エチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { ( 1 R ) - 2 - ( 3 - エチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールより調製した。MS ( ES ) m / z 401.2 ; HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 401.24104 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 401.2409。

実施例 351 : 1 - { ( 1 S ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化 360】



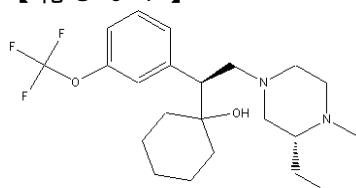
【0813】

実施例 24 と同様の方法において、1 - { ( 1 S ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { ( 1 S ) - 2 - ( 3 - エチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 350 を参照 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 415.2 ; HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 415.25669 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 415.2561。

20

実施例 352 : 1 - { ( 1 S ) - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 361】



30

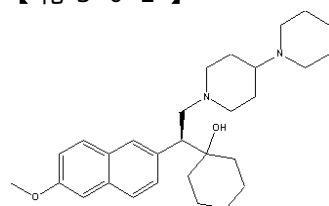
【0814】

実施例 24 と同様の方法において、1 - { ( 1 S ) - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { ( 1 S ) - 2 - ( 3 - エチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 350 を参照 ) より調製した。HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 415.25669 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 415.2563。

実施例 353 : 1 - [ ( 1 S ) - 2 - ( 1,4' - ピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

【化 362】



【0815】

ラセミ体の 1 - [ 2 - ( 1,4' - ピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ

50

- 2 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール (実施例 3 4 6 を参照) をメタノールに略 5 0 m g / m L の濃度で溶かした。得られた溶液を超臨界流体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ超臨界流体クロマトグラフィー条件下、Chiralcel OJ-H、5  $\mu$ 、2 5 0 m m x 4 . 6 m m I D カラムを 2 . 0 m L / 分の流速で、分析用超臨界流体クロマトグラフィー (Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA) を用いて測定した。

S F C 装置 : Berger MultiGram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702  
カラム : Chiralcel OJ-H ; 5  $\mu$  ; 2 5 0 m m L x 2 0 m m I D (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

カラム温度 : 3 5

10

S F C 修飾剤 : 0 . 7 5 % D E A を含む 1 5 % M e O H

流速 : 5 0 m L / 分

出口圧 : 1 0 0 バール

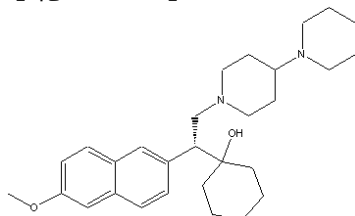
検出因子 : 2 2 0 n m での U V

( 実施例 1 4 と同様の方法において ) 塩酸塩を製造した後に、1 - [ ( 1 S ) - 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 をピーク 1 で単離した。MS ( E S I ) m / z 4 5 1 ; HRMS :  $C_{29}H_{42}N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 4 5 1 . 3 3 1 9 0 ; 測定値 ( E S I 、  $[ M + H ]^+$  ) : 4 5 1 . 3 3 2 7 ; C D = + @ 2 8 1 n m ;  $[ \alpha ]_D^{25} = + 1 7 . 4 ^\circ$  ( c = 0 . 0 0 9 g / m L 、 M e O H ) 。

20

実施例 3 5 4 : 1 - [ ( 1 R ) - 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 6 3】



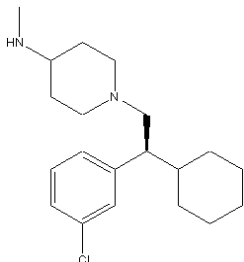
【 0 8 1 6 】

30

( 実施例 1 4 と同様の方法において ) 塩酸塩を製造した後に、実施例 3 5 3 と同様の方法にて、1 - [ ( 1 R ) - 2 - ( 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 をピーク 2 にて単離した。HRMS :  $C_{29}H_{42}N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 4 5 1 . 3 3 1 9 0 ; 測定値 ( E S I 、  $[ M + H ]^+$  ) : 4 5 1 . 3 3 2 2 ; C D = - @ 2 8 1 n m ;  $[ \alpha ]_D^{25} = - 2 9 ^\circ$  ( c = 0 . 0 0 8 8 g / m L 、 M e O H ) 。

実施例 3 5 5 : 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩

【化 3 6 4】



40

【 0 8 1 7 】

ラセミ体の 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシルエチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン ( 実施例 2 3 2 を参照 ) をメタノールに略 5 0 m g / m L の濃度で溶かした。得られた溶液を分取用高性能液体クロマトグラフィー装置に注入した。

50

以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じHPLC条件下、Chiralcel OD-H、5  $\mu$ 、250 mm x 4.6 mm IDカラムを1.0 mL / 分の流速で、HP1100 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA)を用いて測定した。

HPLC装置：2 Dynamax SD-300 pumps、Varian Prostar 420 Autosampler、Varian Prostar 345 UV-Vis detector (Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)

カラム：Chiralcel OD-H; 5  $\mu$  ; 250 mm L x 2.0 mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

カラム温度：室温

HPLC溶媒：2% IPA / 98% ヘキサン (0.2% DEAを含む)

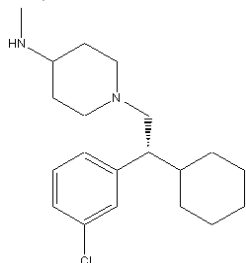
流速：2.0 mL / 分

検出因子：268 nmでのUV

(実施例14と同様の方法において)塩酸塩を製造した後に、1 - [ (2S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - シクロヘキシルエチル] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩をピーク1で単離した。MS (ESI) m/z 335; HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値: 335.22485; 測定値 (ESI, [M + H]<sup>+</sup>): 335.225; CD = + @ 281 nm。

実施例356: 1 - [ (2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - シクロヘキシルエチル] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩

【化365】

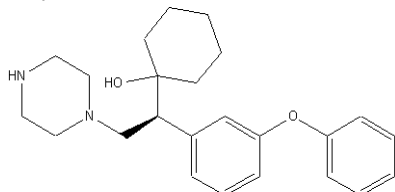


【0818】

(実施例14と同様の方法において)塩酸塩を製造した後に、実施例355と同様の方法にて、1 - [ (2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - シクロヘキシルエチル] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン・二塩酸塩をピーク2で単離した。HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値: 335.22485; 測定値 (ESI, [M + H]<sup>+</sup>): 335.2244; CD = - @ 281 nm。

実施例357: 1 - [ (1S) - 1 - (3 - フェノキシフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化366】



【0819】

ラセミ体の1 - [ 1 - (3 - フェノキシフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル]シクロヘキサノール(実施例311を参照)をメタノールに略50 mg / mLの濃度で溶かした。得られた溶液を分取用高性能液体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じHPLC条件下、Chiralcel OD-H、5  $\mu$ 、250 mm x 4.6 mm IDカラムを1.0 mL / 分の流速で、HP1100 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA)を用いて測定した。

10

20

30

40

50

H P L C 装置 : 2 Dynamax SD-300 pumps、Varian Prostar 420 Autosampler、Varian Prostar 345 UV-Vis detector (Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)

カラム : Chiralcel OD-H ; 5  $\mu$  ; 250 mm L x 2.0 mm I D (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

カラム温度 : 室温

H P L C 溶媒系 : 25 % E t O H / 75 % ヘキサン ( 0 . 15 % D E A を含む )

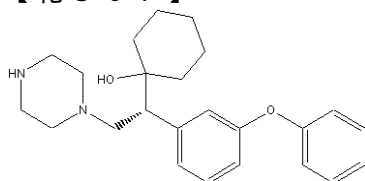
流速 : 2.0 mL / 分

検出因子 : 225 nm での UV

( 実施例 14 と同様の方法において ) 塩酸塩を製造した後に、1 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩をピーク 1 として単離した。MS ( ESI ) m / z 381 ; HRMS :  $C_{24}H_{32}N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 381.25365 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 381.2552 ; CD = + @ 281 nm。 10

実施例 358 : 1 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 367】



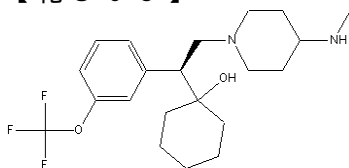
20

【0820】

( 実施例 14 と同様の方法において ) 塩酸塩を製造した後に、実施例 357 と同様の方法にて、1 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩をピーク 2 として単離した。MS ( ESI ) m / z 381 ; HRMS :  $C_{24}H_{32}N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 381.25365 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 381.2538 ; CD = - @ 281 nm。

実施例 359 : 1 - { ( 1 S ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 368】



30

【0821】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( 1 - { ( 2 R ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 4 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルを ( 2 R ) - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 実施例 348、工程 1 ) および 4 - N - Boc - アミノピペリジンより調製した。MS ( ESI ) m / z 501 ; HRMS :  $C_{25}H_{35}F_3N_2O_5 + H^+$  として、計算値 : 501.25708 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 501.2589。 40

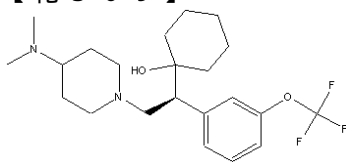
【0822】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - { ( 1 S ) - 2 - [ 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( 1 - { ( 2 R ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペリジン - 4 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 401 ; HRMS :  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 401.24104 ; 測定値 ( ESI 50

、 $[M+H]^+$  ) : 401.2433 ;  $CD = +@281nm$ 。

実施例 360 : 1 - { (1S) - 2 - [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 369】



10

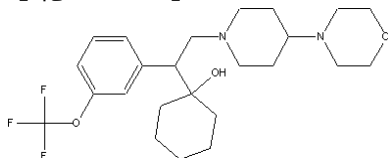
【0823】

実施例 36 と同様の方法において、1 - { (1S) - 2 - [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { (1S) - 2 - [ 4 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール (実施例 359 を参照) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  415 ; HRMS :  $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 415.25669 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 415.259 ;  $CD = +@281nm$ 。

実施例 361 : 1 - { 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

20

【化 370】



【0824】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールを (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] 酢酸 (参考例 1 - f) および 4 - ピペリジン - 4 - イル - モルホリンより調製した。MS (ES)  $m/z$  471.1 ; HRMS :  $C_{24}H_{33}F_3N_2O_4 + H^+$  として、計算値 : 471.24652 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 471.2455。

30

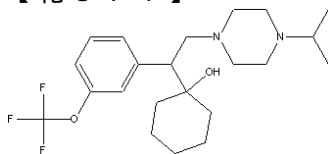
【0825】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  457 ; HRMS :  $C_{24}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$  として、計算値 : 457.26725 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 457.2688。

40

実施例 362 : 1 - { 2 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 371】



【0826】

50

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - f ) および 1 - イソプロピル - ピペラジンより調製した。HRMS :  $C_{22}H_{31}F_3N_2O_3 + H^+$  として、計算値 : 429.23595 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 429.2358。

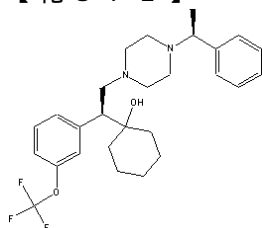
【 0 8 2 7 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールより調製した。MS ( ES ) m/z 415.1。

10

実施例 363 : 1 - { ( 1 S ) - 2 - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエチル ] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【 化 3 7 2 】



20

【 0 8 2 8 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { ( 1 R ) - 2 - オキソ - 2 - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエチル ] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールを ( 2 R ) - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 実施例 348、工程 1 ) および 1 - ( 1 ( S ) - フェニルエチル ) ピペラジン ( Ley, S.V. ; Bolli, M. H. ; Hinzen, B. ; Gervois, A. ; Hall, B. J. ; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 ; 15 ; 1998 ; 2239 - 2242 ) より調製した。MS ( ES ) m/z 492.2 ; HRMS :  $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$  として、計算値 : 491.25160 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 491.2514。

30

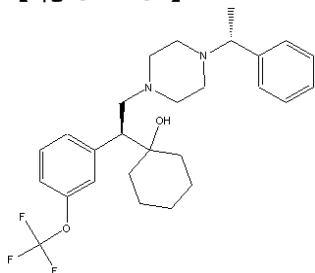
【 0 8 2 9 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { ( 1 S ) - 2 - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエチル ] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { ( 1 R ) - 2 - オキソ - 2 - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエチル ] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールより調製した。MS ( ESI ) m/z 477 ; HRMS :  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 477.27234 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 477.2718。CD = + @ 267 nm。

40

実施例 364 : 1 - { ( 1 S ) - 2 - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 7 3】



## 【0 8 3 0】

10

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { ( 1 R ) - 2 - オキソ - 2 - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールを ( 2 R ) - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 実施例 3 4 8 、工程 1 ) および 1 - ( 1 ( R ) - フェニルエチル ) ピペラジン ( Ley, S.V. ; Bolli, M. H. ; Hinzen, B. ; Gervois, A. ; Hall, B. J. ; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 ; 1 5 ; 1 9 9 8 ; 2 2 3 9 - 2 2 4 2 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 4 9 1 . 2 ; HRMS : C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 4 9 1 . 2 5 1 6 0 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 4 9 1 . 2 5 3 7 。

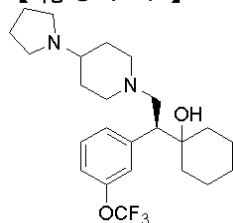
## 【0 8 3 1】

20

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { ( 1 S ) - 2 - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { ( 1 R ) - 2 - オキソ - 2 - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールより調製した。MS ( ESI ) m / z 4 7 7 ; HRMS : C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 4 7 7 . 2 7 2 9 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 4 7 7 . 2 7 2 0 。CD = + @ 2 7 0 nm。  
実施例 3 6 5 : 1 - { ( 1 S ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

## 【化 3 7 4】



## 【0 8 3 2】

40

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { ( 1 R ) - 2 - オキソ - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールを ( 2 R ) - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 実施例 3 4 8 、工程 1 ) および 4 - ( 1 - ピロリジニル ) ピペリジンより調製した。MS ( ESI ) m / z 4 5 5 ; HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 4 5 5 . 2 5 1 6 0 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 4 5 5 . 2 5 2 。

## 【0 8 3 3】

50

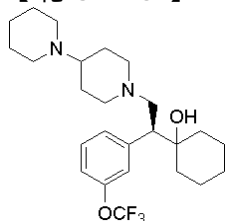
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { ( 1 S ) - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { ( 1 R ) - 2 - オキソ - 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エ

チル}シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  441; HRMS:  $C_{24}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 441.27234; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 441.2716。

$[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$  ( $c = 0.01$  g/mL, MeOH); CD = + @ 267 nm。

実施例 366: 1 - {(1S) - 2 - (1,4' - ピペリジン - 1' - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 375】



10

【0834】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - {(1R) - 2 - (1,4' - ピペリジン - 1' - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールを (2R) - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸 (実施例 348、工程 1) および N - (4 - ピペリジン) ピペリジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  469; HRMS:  $C_{25}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 469.26725; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 469.2656。

20

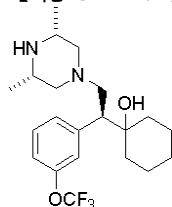
【0835】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - {(1S) - 2 - (1,4' - ピペリジン - 1' - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - {(1R) - 2 - (1,4' - ピペリジン - 1' - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  455; HRMS:  $C_{25}H_{37}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 455.28799; 測定値 (ESI - FTMS、 $[M+H]^+$ ): 455.28826。  $[\alpha]_D^{25} = -17^\circ$  (0.01 g/mL, MeOH); CD = + @ 265 nm。

30

実施例 367: 1 - {(1S) - 2 - [(3R,5S) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 376】



40

【0836】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - {(1R) - 2 - [(3R,5S) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールを (2R) - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸 (実施例 348、工程 1) および 2(S),6(R) - ジメチルピペラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  415; HRMS:  $C_{21}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 415.22030; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 415.2202。

【0837】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - {(1S) - 2 - [(3R,5S) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

50

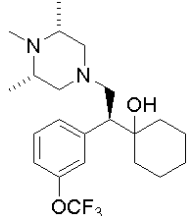


5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { (1 R) - 2 - [ (3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 401; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$  として、計算値: 401.24104; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 401.2418。 $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ$  (c = 0.01 g/mL、MeOH); CD = + @ 268 nm。

実施例 368: 1 - { (1 S) - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - [ (3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化 377】



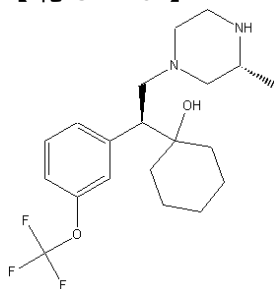
【0838】

実施例 24 と同様の方法において、1 - { (1 S) - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - [ (3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { (1 S) - 2 - [ (3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール (実施例 367 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 415; HRMS:  $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$  として、計算値: 415.25669; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 415.2589。 $[\alpha]_D^{25} = -6^\circ$  (c = 0.009 g/mL、MeOH); CD = + @ 268 nm。

20

実施例 369: 1 - { (1 S) - 2 - [ (3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 378】



30

【0839】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { (1 R) - 2 - [ (3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールを (2 R) - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸 (実施例 348、工程 1) および 2 (R) - メチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 401; HRMS:  $C_{20}H_{27}F_3N_2O_3 + H^+$  として、計算値: 401.20465; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 401.2039。

40

【0840】

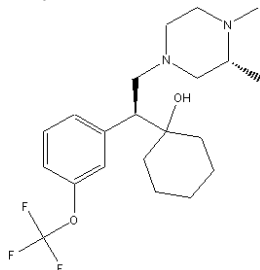
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { (1 S) - 2 - [ (3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { (1 R) - 2 - [ (3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シ

50

クロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  387; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 387.22539; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 387.2243。 $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$  ( $c = 0.0094$  g/mL, MeOH); CD = + @ 268 nm。

実施例 370: 1 - { (1S) - 2 - [ (3R) - 3,4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ]エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 379】



10

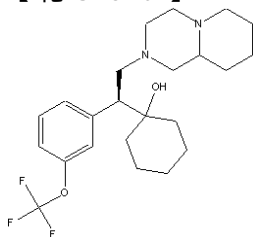
【0841】

実施例 24 と同様の方法において、1 - { (1S) - 2 - [ (3R) - 3,4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ]エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { (1S) - 2 - [ (3R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ]エチル }シクロヘキサノール (実施例 369 を参照) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  401; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 401.24104; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 401.241。 $[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$  ( $c = 0.0085$  g/mL, MeOH); CD = + @ 281 nm。

20

実施例 371: 1 - { (1S) - 2 - (オクタヒドロ - 2H - ピリド [1,2 - a] ピラジン - 2 - イル) - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ]エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 380】



30

【0842】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { (1R) - 2 - (オクタヒドロ - 2H - ピリド [1,2 - a] ピラジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ]エチル }シクロヘキサノールを (2R) - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ]酢酸 (実施例 348、工程 1) およびオクタヒドロ - ピリド [1,2 - a] ピラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  441; HRMS:  $C_{23}H_{31}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 441.23595; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 441.2369。

40

【0843】

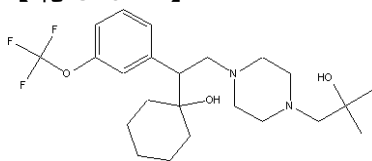
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { (1S) - 2 - (オクタヒドロ - 2H - ピリド [1,2 - a] ピラジン - 2 - イル) - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ]エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { (1R) - 2 - (オクタヒドロ - 2H - ピリド [1,2 - a] ピラジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ]エチル }シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)

50

$m/z$  427; HRMS:  $C_{23}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 427.25669; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 427.258。  $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ$  ( $c = 0.01$  g/mL、MeOH); CD = +@268 nm。

実施例 372: 1 - { 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 381】



10

【0844】

工程 1: 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 23 を参照 ) ( 0.15 g、0.403 ミリモル ) および 2,2 - ジメチルオキシラン ( 0.2 mL、2.25 ミリモル ) のエチルアルコール ( 1.5 mL ) 中溶液を 75 で 2 時間加熱した。この時間の経過後、溶媒を真空下で除去し、生成物を HPLC に付して精製した。粗化合物をアセトニトリルおよび水に略 42 mg/mL の濃度で溶かし、分取用高性能液体クロマトグラフィー装置に 200  $\mu$ L の注入容量で注入した。以下の条件を用いて基線分割の成分を集めた。各成分の純度を、同じクロマトグラフィー条件下、Xterra MS C18、5  $\mu$ 、150 mm L x 3.0 mm ID カラムを 0.5 mL / 分の流速で、HP 1100 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA) を用いて測定した。

20

HPLC 装置: 2 Dynamax SD-1 pumps、Dynamax UV-1 UV-Vis detector (Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)

カラム: Xterra MS C18 prep, 5  $\mu$ ; 150 mm L x 19 mm ID (Waters Corp., Milford, Massachusetts 01757)

カラム温度: 室温

HPLC 溶媒系: 70% ACN / 30% 水 (0.05%  $NH_4OH$  を含む)

流速: 20 mL / 分

30

検出因子: 210 nm での UV

に付して、1 - { 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノールをピーク 1 で透明な油状物として得た。

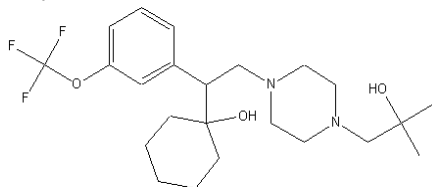
【0845】

工程 2: ( 1 - { 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 30 mg ) をメタノール ( 0.5 mL ) に溶かし、塩酸のメタノール性飽和溶液 ( 0.5 mL ) で、つづいてジエチルエーテルで処理した。冷蔵庫中で 16 時間結晶化させた後、得られた固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、16 mg (54%) の 1 - { 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。MS  $m/z$  445; HRMS:  $C_{23}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 445.26725; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 445.268。

40

実施例 373: 1 - { 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチルエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 8 2】

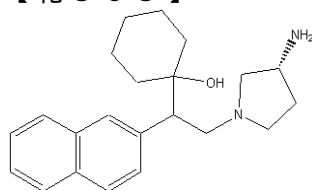


【 0 8 4 6 】

(実施例 372 の工程 2 と同様の方法において) 塩酸塩を調製した後に、実施例 372 の工程 1 と同様の方法にて、1 - { 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩をピーク 2 として単離した。H R M S :  $C_{23}H_{35}F_3N_2O_3 + H +$  として、計算値 : 445.26725 ; 測定値 ( E S I 、  $[ M + H ] ^ +$  ) : 445.2687。

実施例 374 : 1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 8 3】



【 0 8 4 7 】

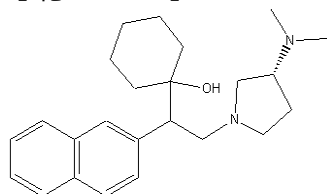
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( 3 R ) - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - q ) および ( 3 R ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS ( ES ) m / z 453.1 ; HRMS : C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 453.27478 ; 測定値 ( ESI , [ M + H ]<sup>+</sup> ) : 453.2732。

【 0 8 4 8 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 R ) - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - ナフチル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 339 ; HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>として、計算値 : 339.24309 ; 測定値 (ESI、[M+H]<sup>+</sup>) : 339.243。

実施例 375 : 1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ]  
- 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 8 4】



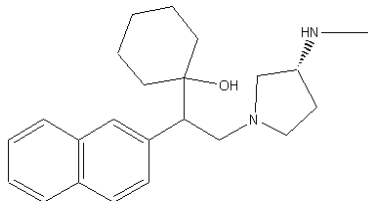
【 0 8 4 9 】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 3 7 4 を参照のこと ) より調製した。MS ( ES ) m / z 3 6 7 . 1 ; HRMS : C<sub>24</sub> H<sub>34</sub> N<sub>2</sub> O + H + として、計算値 : 3 6 7 . 2 7 4 3 50

9 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 367.275。

実施例 376 : 1 - [ 2 - [ (3R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - (2 - ナフチル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 385】



10

【0850】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3R) - 1 - [ (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) 酢酸 (参考例 1 - q) および (3R) - ( - ) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  453.1 ; HRMS :  $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$  として、計算値 : 453.27478 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 453.2732。

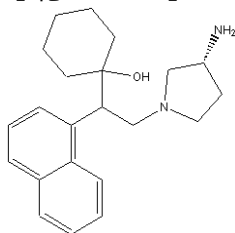
【0851】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ (3R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - (2 - ナフチル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3R) - 1 - [ (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS  $m/z$  353 ; HRMS :  $C_{23}H_{32}N_2O + H^+$  として、計算値 : 353.25874 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ )、353.2583。

20

実施例 377 : 1 - [ 2 - [ (3R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - (1 - ナフチル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 386】



30

【0852】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3R) - 1 - [ (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (1 - ナフチル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (1 - ナフチル) 酢酸 (参考例 1 - e) および (3R) - ( - ) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  453.1 ; HRMS :  $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$  として、計算値 : 453.27478 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 453.2735。

40

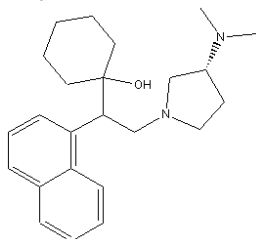
【0853】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ (3R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - (1 - ナフチル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3R) - 1 - [ (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (1 - ナフチル) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  339 ; HRMS :  $C_{22}H_{30}N_2O + H^+$  として、計算値 : 339.24309 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 339.2409。

実施例 378 : 1 - [ 2 - [ (3R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - (1 - ナフチル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

50

## 【化 3 8 7】

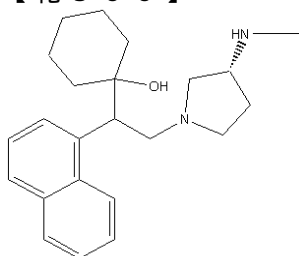


## 【0 8 5 4】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 10  
 1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 3 7 7 を参照 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 3  
 6 7 . 2 ; HRMS : C<sub>24</sub> H<sub>34</sub> N<sub>2</sub> O + H<sup>+</sup>として、計算値 : 3 6 7 . 2 7 4 3 9 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 3 6 7 . 2 7 3 5。

実施例 3 7 9 : 1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 8 8】



## 【0 8 5 5】

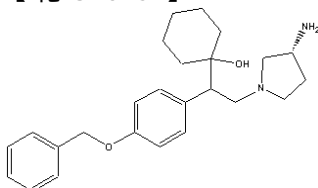
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( 3 R ) - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - ナフチル ) 酢酸 ( 参考例 1 - e ) および ( 3 R ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。M 30  
 S ( ES ) m / z 4 5 3 . 1 ; HRMS : C<sub>27</sub> H<sub>36</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 4 5 3 . 2 7 4 7 8 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 4 5 3 . 2 7 3 5。

## 【0 8 5 6】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - ナフチル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 R ) - 1 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 1 - ナフチル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS m / z 3 5 3 ; HRMS : C<sub>23</sub> H<sub>32</sub> N<sub>2</sub> O + H<sup>+</sup>として、計算値 : 3 5 3 . 2 5 8 7 4 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 3 5 3 . 2 5 7 8。

実施例 3 8 0 : 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 8 9】



## 【0 8 5 7】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( 3 R ) - 1 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル }カル

10

20

30

40

50

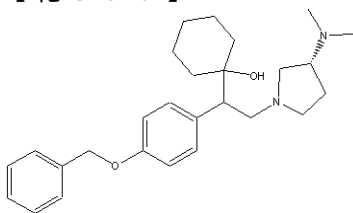
バミン酸 *tert*-ブチルを [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - n ) および ( 3 R ) - ( - ) - 3 - ( *tert*-ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS ( ES )  $m/z$  509.1 ; HRMS :  $C_{30}H_{40}N_2O_5 + H^+$  として、計算値 : 509.30100 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 509.2988。

【 0 8 5 8 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 R ) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 *tert*-ブチルより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  395 ; HRMS :  $C_{25}H_{34}N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 395.26930 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 395.2684。

実施例 381 : 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【 化 3 9 0 】

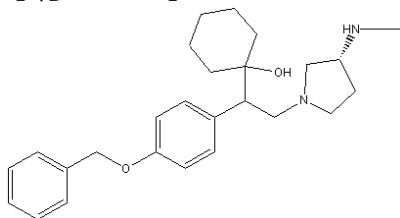


【 0 8 5 9 】

実施例 36 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 380 を参照 ) より調製した。MS ( ES )  $m/z$  423.1 ; HRMS :  $C_{27}H_{38}N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 423.30060 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 423.3002。

実施例 382 : 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - (メチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【 化 3 9 1 】



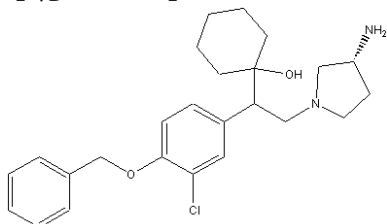
【 0 8 6 0 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( 3 R ) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 *tert*-ブチルを [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - n ) および ( 3 R ) - ( - ) - 3 - ( *tert*-ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS ( ES )  $m/z$  509.1 ; HRMS :  $C_{30}H_{40}N_2O_5 + H^+$  として、計算値 : 509.30100 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 509.2988。

【 0 8 6 1 】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - (メチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 R ) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] ( 1

- ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル} カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS  $m/z$  409; HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 409.28495; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 409.2876。  
 実施例 383: 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩  
 【化 392】



10

## 【 0862 】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ ( 3 R ) - 1 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル} カルバミン酸 tert - ブチルを [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - e e e ) および ( 3 R ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS ( ES )  $m/z$  543.0; HRMS:  $C_{30}H_{39}ClN_2O_5 + H^+$ として、計算値: 543.26203; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 543.2637。

20

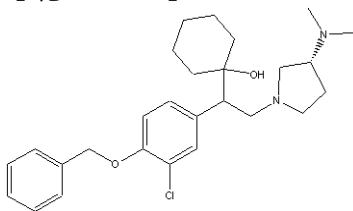
## 【 0863 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 R ) - 1 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル} カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ES )  $m/z$  429.1; HRMS:  $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 429.23033; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 429.2306。

実施例 384: 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

## 【 化 393 】



## 【 0864 】

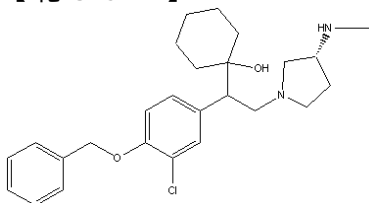
実施例 36 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 383 を参照 ) より調製した。MS ( ES )  $m/z$  457.1; HRMS:  $C_{27}H_{37}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 457.26163; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 457.2608。

40

実施例 385: 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ( メチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩



## 【化 3 9 4】



## 【 0 8 6 5】

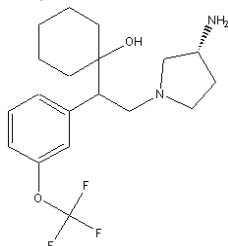
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3R) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルを [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - e e e ) および ( 3R ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS ( ES ) m / z 543.0 ; HRMS : C<sub>30</sub> H<sub>39</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 543.26203 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 543.2637。

## 【 0 8 6 6】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ (3R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル ] エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3R) - 1 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル }カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS m / z 443 ; HRMS : C<sub>26</sub> H<sub>35</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 443.24598 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 443.2482。

実施例 386 : 1 - { 2 - [ (3R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 9 5】



## 【 0 8 6 7】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( (3R) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル )カルバミン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - f ) および ( 3R ) - ( - ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) ピロリジンより調製した。MS ( ES ) m / z 487.0 ; HRMS : C<sub>24</sub> H<sub>33</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 487.24143 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 487.2421。

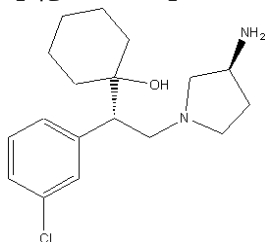
## 【 0 8 6 8】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [ (3R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩を ( (3R) - 1 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] アセチル } ピロリジン - 3 - イル )カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 373 ; HRMS : C<sub>19</sub> H<sub>27</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 373.20974 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 373.2097。

実施例 387 : 1 - [ ( 1S ) - 2 - [ ( 3S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] -

## 1 - (3 - クロロフェニル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 9 6】



## 【0 8 6 9】

10

ラセミ体の 1 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル) エチル ] シクロヘキサノール ( 参考例 1 6 ) をエタノールに略 1 0 0 m g / m L の濃度で溶かした。得られた溶液を 2 0 0 μ L の注入容量で超臨界流体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ超臨界流体クロマトグラフィー条件下、Chiralpak AD-H、5 μ、2 5 0 m m x 4 . 6 m m I D カラムを 2 . 0 m L / 分の流速で、分析用超臨界流体クロマトグラフィー ( Berger Instruments, Inc. Newark、DE USA ) を用いて測定した。

S F C 装置 : Berger MultiGram Prep SFC ( Berger Instruments, Inc. Newark、DE 19702  
カラム : Chiralpak AD-H ; 5 μ ; 2 5 0 m m L x 2 0 m m I D ( Chiral Technologies, I

20

nc、Exton、PA、USA )

カラム温度 : 3 5

S F C 修飾剤 : 2 0 % E t O H

流速 : 5 0 m L / 分

出口圧 : 1 0 0 バール

検出因子 : 2 2 0 n m での U V

A ) { ( 3 S ) - 1 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル をピーク 1 で単離した。MS ( E S ) m / z 4 3 7 . 2 ; H R M S : C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + H として、計算値 : 4 8 7 . 2 4 4 2 + H ; 測定値 ( E S I 、 [ M + H ] <sup>+</sup> ) : 4 8 7 . 2 4 2 8 ; [ α ] <sub>D</sub><sup>25</sup> = + 9 ° ( c = 0 . 0 1 0 g / m L 、 M e O H ) ; C D = + @ 2 8 1 n m 。

30

B ) { ( 3 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル をピーク 2 で単離した。MS ( E S ) m / z 4 3 7 . 2 ; H R M S : C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + H として、計算値 : 4 8 7 . 2 4 4 2 ; 測定値 ( E S I 、 [ M + H ] <sup>+</sup> ) : [ α ] <sub>D</sub><sup>25</sup> = - 4 0 ° ( c = 0 . 0 0 9 5 g / m L 、 M e O H ) ; C D = - @ 2 8 1 n m 。

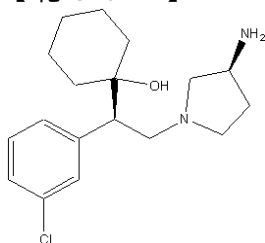
## 【0 8 7 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ ( 1 S ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 S ) - 1 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル ( 参考例 3 8 7 A ) より調製した。MS ( E S I ) m / z 3 2 3 ; H R M S : C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> C l N <sub>2</sub> O + H + として、計算値 : 3 2 3 . 1 8 8 4 7 ; 測定値 ( E S I 、 [ M + H ] <sup>+</sup> ) : 3 2 3 . 1 8 8 3 ; [ α ] <sub>D</sub><sup>25</sup> = - 1 6 ° ( c = 0 . 0 1 1 g / m L 、 M e O H ) ; C D = + @ 2 8 1 n m 。

40

実施例 3 8 8 : 1 - [ ( 1 R ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 9 7】

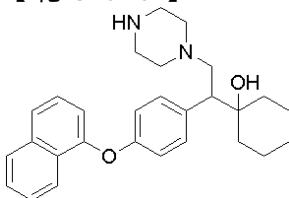


## 【0 8 7 1】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ ( 1 R ) - 2 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { ( 3 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル ( 実施例 3 8 7 B を参照 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 323.1 ; HRMS : C<sub>18</sub> H<sub>27</sub> Cl N<sub>2</sub> O + H<sup>+</sup>として、計算値 : 323.18847 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 323.188 ; [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +24° ( c = 0.0105 g / mL、MeOH ) ; CD = - @ 281 nm。

実施例 3 8 9 : 1 - { 1 - [ 4 - ( 1 - ナフチルオキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 3 9 8】



## 【0 8 7 2】

実施例 4 0 0 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - ヒドロキシフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 2 7 を参照 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 417.1。

## 【0 8 7 3】

実施例 1 3 5 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - ヒドロキシフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 405 ; MS ( ESI ) m / z 403 ; HRMS : C<sub>23</sub> H<sub>36</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 405.27478 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 405.2736。

## 【0 8 7 4】

4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 120 mg、0.30 ミリモル )、ナフタレン - 1 - ボロン酸 ( 54 mg、0.31 ミリモル ) の乾燥ジクロロメタン ( 2 mL ) 中攪拌溶液に、酢酸銅 ( II ) ( 19 mg、0.10 ミリモル )、トリエチルアミン ( 71  $\mu$ L、0.51 ミリモル ) および粉末化 4 シープ ( 100 mg ) を加え、室温で 16 時間攪拌し、その後で該反応物をセライトパッドを介して濾過し、それをジクロロメタン ( 20 mL ) で洗浄し、真空下で濃縮した。生成物を Biotage Horizon ( FLASH 2 5 S、シリカ、10 % EtOAc / ヘキサンから 60 % EtOAc / ヘキサンまでの勾配 ) に付して精製し、4 - { 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - [ 4 - ( 1 - ナフチルオキシ ) フェニル ] エチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを無色油として得た

。MS (ESI)  $m/z$  531; HRMS:  $C_{33}H_{42}N_2O_4 + H^+$ として、計算値: 531.32173; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 531.3203。

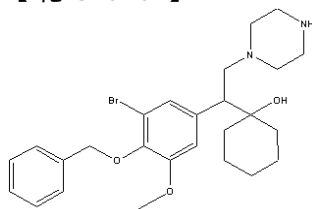
【0875】

実施例135の工程4と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - ( 1 - ナフチルオキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - { 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - [ 4 - ( 1 - ナフチルオキシ ) フェニル ] エチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  431; HRMS:  $C_{28}H_{34}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 431.26930; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 431.2717。

実施例390: 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化399】



【0876】

実施例261の工程1と同様の方法において、1 - ブロモ - 5 - ( 2,2 - ジブロモ - ビニル ) - 2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - ベンゼンを4 - ベンジルオキシ - 3 - ブロモ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒドより調製した。

20

【0877】

実施例261の工程2と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを1 - ブロモ - 5 - ( 2,2 - ジブロモ - ビニル ) - 2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - ベンゼンおよび1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。

【0878】

実施例141の工程3と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを4 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより調製した。

30

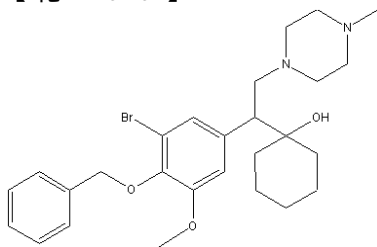
【0879】

実施例1の工程2と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  503; HRMS:  $C_{26}H_{35}BrN_2O_3 + H^+$ として、計算値: 503.19038; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 503.1892。

40

実施例391: 1 - [ 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 0 0】

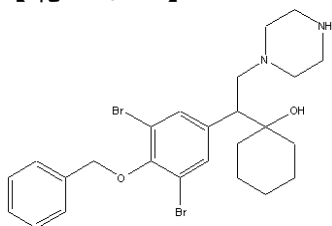


## 【 0 8 8 0】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール ( 実施例 3 9 0 を参照 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 517.0 ; HRMS : C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 517.20603 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 517.2069。

実施例 3 9 2 : 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3,5 - ジブロモフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 0 1】



## 【 0 8 8 1】

実施例 2 6 1 の工程 1 と同様の方法において、1,3 - ジブロモ - 5 - ( 2,2 - ジブロモ - ビニル ) - 2 - ベンジルオキシ - ベンゼンを 4 - ベンジルオキシ - 3,5 - ジブロモ - ベンズアルデヒドより調製した。

## 【 0 8 8 2】

実施例 2 6 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3,5 - ジブロモ - フェニル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを 1,3 - ジブロモ - 5 - ( 2,2 - ジブロモ - ビニル ) - 2 - ベンジルオキシ - ベンゼンおよび 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。

## 【 0 8 8 3】

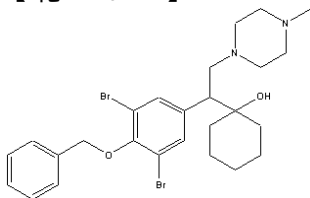
実施例 1 4 1 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3,5 - ジブロモ - フェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを 4 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3,5 - ジブロモ - フェニル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより調製した。

## 【 0 8 8 4】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3,5 - ジブロモフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3,5 - ジブロモ - フェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより調製した。MS ( ES ) m / z 551.0 ; HRMS : C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 551.09033 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 551.0882。

実施例 3 9 3 : 1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3,5 - ジブロモフェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

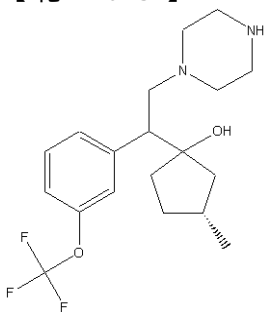
## 【化 4 0 2】



## 【 0 8 8 5】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3,5 - ジ  
ブromoフェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3,5 - ジブromoフェニル ] - 2  
- ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール ( 実施例 3 9 2 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  565; HRMS:  $C_{26}H_{34}Br_2N_2O_2 + H^+$  とし  
て、計算値: 565.10598; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 565.1088。  
実施例 3 9 4: (3R) - 3 - メチル - 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] エチル } シクロペンタノール・二塩酸塩

## 【化 4 0 3】



## 【 0 8 8 6】

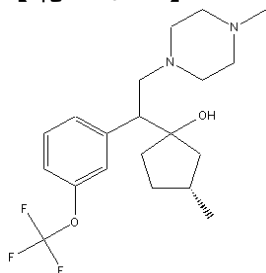
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - { [ (3R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メ  
チルシクロペンチル ] [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] アセチル } ピペラジン  
- 1 - カルボン酸 tert - ブチルを [ (3R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロペンチル ] [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - q q q ) および 1 - ピ  
ペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。

## 【 0 8 8 7】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、(3R) - 3 - メチル - 1 - { 2 - ピペラジ  
ン - 1 - イル - 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] エチル } シクロペンタノ  
ール・二塩酸塩を 4 - { [ (3R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロペンチル ] [ 3  
- (トリフルオロメトキシ)フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブ  
チルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  373; HRMS:  $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H^+$  とし  
て、計算値: 373.20974; 測定値 (ESI - FTMS、 $[M+H]^+$ ): 373.20992。

実施例 3 9 5: (3R) - 3 - メチル - 1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル )  
- 1 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] エチル } シクロペンタノール・二塩酸  
塩

## 【化 4 0 4】



## 【 0 8 8 8】

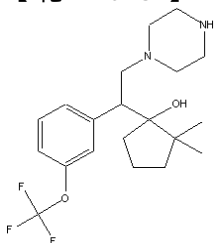
10

実施例 2 4 と同様の方法において、(3R) - 3 - メチル - 1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロペンタノール・二塩酸塩を (3R) - 3 - メチル - 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロペンタノール ( 実施例 3 9 4 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  387; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$  として、計算値: 387.22539; 測定値 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 387.2275。

実施例 3 9 6: 2, 2 - ジメチル - 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロペンタノール・二塩酸塩

## 【化 4 0 5】

20



## 【 0 8 8 9】

30

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - シクロペンチル ) - 2 - ( 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを (1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - シクロペンチル) - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 酢酸 ( 参考例 1 - r r r ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。

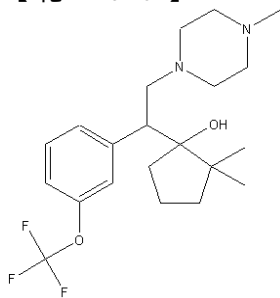
## 【 0 8 9 0】

40

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、2, 2 - ジメチル - 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロペンタノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - シクロペンチル ) - 2 - ( 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  387; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$  として、計算値: 387.22539; 測定値 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 387.2275。

実施例 3 9 7: 2, 2 - ジメチル - 1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロペンタノール・二塩酸塩

## 【化 4 0 6】



## 【 0 8 9 1】

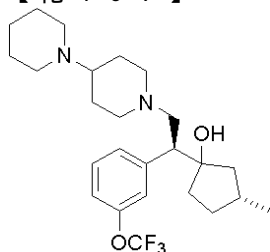
10

実施例 2 4 と同様の方法において、2, 2 - ジメチル - 1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロペンタノール・二塩酸塩を 2, 2 - ジメチル - 1 - { 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロペンタノール ( 実施例 3 9 6 を参照 ) より調製した。MS ( ES )  $m/z$  401.2 ; HRMS :  $C_{21}H_{32}F_3N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 401.2416 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 401.2403。

実施例 3 9 8 : ( 3 R ) - 1 - { 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } - 3 - メチルシクロペンタノール・二塩酸塩

20

## 【化 4 0 7】



## 【 0 8 9 2】

30

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、( 3 R ) - 1 - { 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } - 3 - メチルシクロペンタノールを [ ( 3 R ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロペンチル ] [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] 酢酸 ( 参考例 1 - q q q ) および N - ( 4 - ピペリジン ) ピペリジンより調製した。

## 【 0 8 9 3】

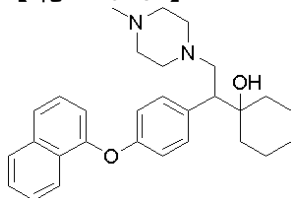
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、( 3 R ) - 1 - { 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } - 3 - メチルシクロペンタノール・二塩酸塩を ( 3 R ) - 1 - { 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 2 - オキソ - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } - 3 - メチルシクロペンタノールより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  455 ; HRMS :  $C_{25}H_{37}F_3N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 455.28799 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 455.2901。

40

実施例 3 9 9 : 1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 1 - ナフチルオキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩



## 【化 4 0 8】

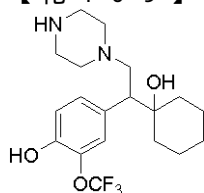


## 【 0 8 9 4】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 1 - ナフチルオキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 10  
 1 - { 1 - [ 4 - ( 1 - ナフチルオキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール ( 実施例 3 8 9 を参照 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 4  
 4 5 ; HRMS : C<sub>29</sub> H<sub>36</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 4 4 5 . 2 8 4 9 5 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 4 4 5 . 2 8 4 8。

実施例 4 0 0 : 4 - [ 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノール・二塩酸塩

## 【化 4 0 9】



## 【 0 8 9 5】

工程 1 : 4 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 1 . 7 g、2 . 8 7 ミリモル ) ( 実施例 2 6 8、工程 5 を参照 )、ギ酸アンモニウム ( 0 . 9 5 g、1 5 . 0 ミリモル ) および触媒量の炭素上パラジウムの混合物をメタノール ( 2 5 m L ) 中 5 0 で 1 時間加熱した。この時間の最後に、該溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、3 0 % 酢酸エチル : ヘキサンで溶出しながらシリカゲルプラグを介して濾過した。濾液を濃縮して、1 . 0 2 g の 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - 30  
ヒドロキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。MS ( ESI ) m / z 5 0 3 ; HRMS : C<sub>24</sub> H<sub>33</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>6</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 5 0 3 . 2 3 6 3 5 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 5 0 3 . 2 3 4 3。

## 【 0 8 9 6】

工程 2 : 実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - [ 4 - ( ヒドロキシ ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを、4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。 40

## 【 0 8 9 7】

工程 3 : 実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - [ 4 - ( ヒドロキシ ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 3 8 9 ; HRMS : C<sub>19</sub> H<sub>27</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 3 8 9 . 2 0 4 6 5 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 3 8 9 . 2 0 6 6。

実施例 4 0 1 : 4 - [ 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノール・二塩酸塩

10

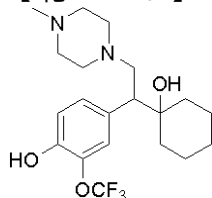
20

30

40

50

## 【化 4 1 0】

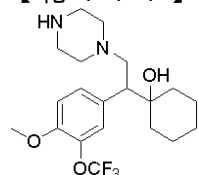


## 【0 8 9 8】

実施例 2 4 と同様の方法において、4 - [ 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノール・二塩酸塩を 4 - [ 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノール・二塩酸塩 ( 実施例 4 0 0 を参照 ) より調製した。MS (ESI) m/z 403; HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値: 403.22030; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 403.2201。

実施例 4 0 2: 1 - { 1 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 1 1】



## 【0 8 9 9】

工程 1: 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0.35 g、0.72 ミリモル ) ( 実施例 4 0 0、工程 1 を参照 ) およびヨードメタン ( 0.16 g、1.08 ミリモル ) の N,N' - ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) 中溶液を炭酸カリウム ( 0.12 g、0.86 ミリモル ) で処理し、該溶液を室温で 16 時間攪拌した。ついで、該溶液を水中に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合した抽出液を水で 2 回洗浄し、ついで硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して 0.31 g の 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。該生成物をさらに精製することなく次工程に使用した。

## 【0 9 0 0】

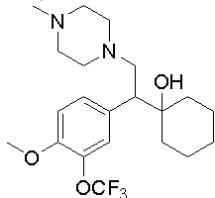
工程 2: 実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - [ 4 - ( メトキシ ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

## 【0 9 0 1】

工程 3: 実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - [ 4 - ( メトキシ ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 403; HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値: 403.22030; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>): 403.2197。

実施例 4 0 3: 1 - [ 1 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 1 2】



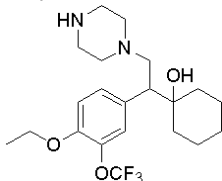
## 【0902】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ( 実施例 402 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  403; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$  として、計算値: 403.22030; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 403.2201。

10

実施例 404: 1 - { 1 - [ 4 - エトキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 1 3】



20

## 【0903】

工程 1: 実施例 402 の工程 1 と同様の方法において、4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - エトキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 400、工程 1 ) およびブromoエタンより調製した。

## 【0904】

工程 2: 実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - [ 4 - ( エトキシ ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - エトキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

30

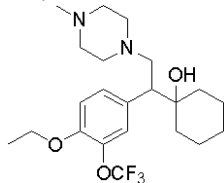
## 【0905】

工程 3: 実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - エトキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - [ 4 - ( エトキシ ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  417.1; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_3 + H^+$  として、計算値: 417.23595; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 417.2354。

40

実施例 405: 1 - [ 1 - [ 4 - エトキシ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 1 4】



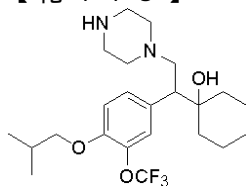
## 【0906】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - エトキシ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [ 4 - エトキシ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例 4 0 4 を参照) より調製した。HRMS :  $C_{22}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$  として、計算値 : 431.25160 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 431.25。

10

実施例 4 0 6 : 1 - { 1 - [ 4 - イソブトキシ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 1 5】



20

## 【0907】

工程 1 : 実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - イソブトキシ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 4 0 0、工程 1 を参照) および臭化イソブチルより調製した。

## 【0908】

工程 2 : 実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - [ 4 - (イソブトキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - イソブトキシ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

30

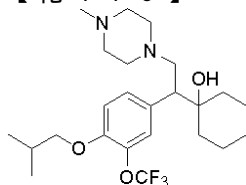
## 【0909】

工程 3 : 実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - イソブトキシ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ 2 - [ 4 - (イソブトキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  445 ; HRMS :  $C_{23}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$  として、計算値 : 445.26725 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 445.267。

40

実施例 4 0 7 : 1 - [ 1 - [ 4 - イソブトキシ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 1 6】



50

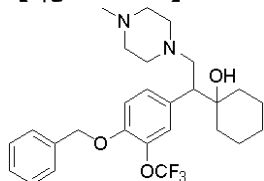
## 【0910】

実施例24と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - イソプトキシ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を1 - { 1 - [ 4 - イソプトキシ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例406を参照) より調製した。HRMS:  $C_{24}H_{37}F_3N_2O_3 + H^+$  として、計算値: 459.28290; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 459.2813。

実施例408: 1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

## 【化417】



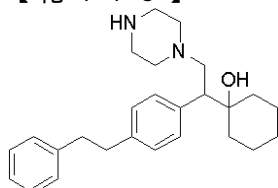
## 【0911】

実施例24と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例268を参照) より調製した。MS (ES)  $m/z$  493.3; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$  として、計算値: 493.26725; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 493.2689。

20

実施例409: 1 - { 1 - [ 4 - (2-フェニルエチル)フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化418】



30

## 【0912】

実施例1の工程1と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - フェニルエチルフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( 2 - フェニルエチル ) フェニル ] 酢酸 (参考例I-111) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。

## 【0913】

実施例135の工程3と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - フェニルエチルフェニル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - フェニルエチルフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

40

## 【0914】

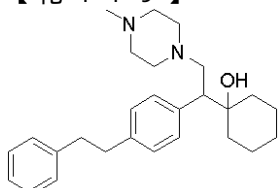
実施例135の工程4と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエチル ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 2 - フェニルエチルフェニル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  393; HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O + H^+$  として、計算値: 393.29004; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 393.2904。

実施例410: 1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ)フ

50

エニル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 1 9】

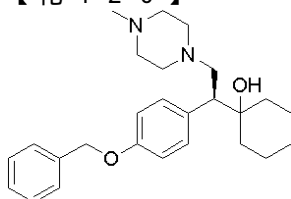


【0 9 1 5】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエチル ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエチル ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ( 実施例 4 0 9 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  407; HRMS:  $C_{27}H_{38}N_2O + H^+$  として、計算値: 407.30569; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 407.3062。

実施例 4 1 1: 1 - [ ( 2 S ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 2 0】



【0 9 1 6】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4 - [ 2 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 2 7 を参照 ) より調製した。

【0 9 1 7】

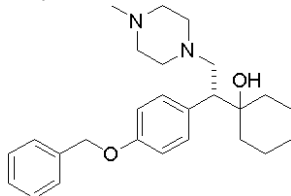
4 - [ ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ 2 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル からキラルカラムクロマトグラフィー ( Chiral OD-H、100% アセトニトリル、16 ml / 分 ) を介して単離した。 $[\alpha]_D^{25} = +29^\circ$  (  $c = 0.0097$  g / mL、MeOH ) ; HRMS:  $C_{30}H_{42}N_2O_4 + H^+$  として、計算値: 495.32173; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 495.3203。

【0 9 1 8】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ ( 2 S ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を上記の単離生成物より調製した。 $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ$  (  $c = 0.0094$  g / mL、MeOH ) ; MS (ESI)  $m/z$  409; HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H^+$  として、計算値: 409.28495; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 409.2857。

実施例 4 1 2: 1 - [ ( 2 R ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 2 1】



## 【0 9 1 9】

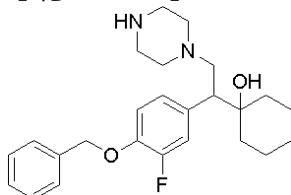
4 - [ ( 2 R ) - 2 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 4 1 1 を参照 ) よりキラルカラムクロマトグラフィー ( Chiral OD-H、100% アセトニトリル、16 ml / 分 ) を介して単離した。[ ]  
 $D^{25}_D = -2.7^\circ$  (  $c = 0.0097 \text{ g / mL}$ 、MeOH ) ; MS ( ESI )  $m/z$  495。

## 【0 9 2 0】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ ( 2 R ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を上記の単離生成物より調製した。MS ( ESI )  $m/z$  409 ; HRMS :  $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 409.28495 ; 測定値 ( ESI、[  $M + H$  ]<sup>+</sup> ) : 409.2873。

実施例 4 1 3 : 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - フルオロフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 2 2】



## 【0 9 2 1】

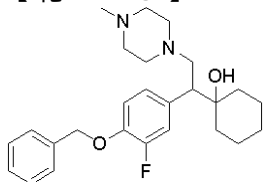
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - フルオロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - フルオロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 I - mmm ) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  527。

## 【0 9 2 2】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - フルオロフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - フルオロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  413 ; HRMS :  $C_{25}H_{33}FN_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 413.25988 ; 測定値 ( ESI、[  $M + H$  ]<sup>+</sup> ) : 413.2593。

実施例 4 1 4 : 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - フルオロフェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 2 3】

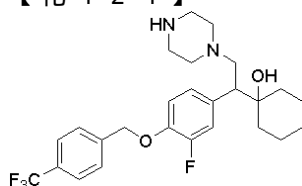


## 【0 9 2 3】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ( 実施例 4 1 3 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  427.1; HRMS:  $C_{26}H_{35}FN_2O_2 + H^+$  として、計算値: 427.27553; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 427.2756。  
実施例 4 1 5: 1 - [ 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

## 【化 4 2 4】



## 【0 9 2 4】

工程 1: 実施例 4 0 0 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 4 1 3 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  437; MS (ESI)  $m/z$  435。

## 【0 9 2 5】

工程 2: 実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - フルオロ - 4 - { [ 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] オキシ } フェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよび 4 - トリフルオロメチルベンジルブロミドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  595。

30

## 【0 9 2 6】

工程 3: 実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - フルオロ - 4 - { [ 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] オキシ } フェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  481; HRMS:  $C_{26}H_{32}F_4N_2O_2 + H^+$  として、計算値: 481.24727; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 481.2492。

40

実施例 4 1 6: 1 - [ 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩



**【化 4 2 5】**

Chemical structure of compound 425: A cyclohexane ring with a hydroxyl group and a side chain. The side chain consists of a methylene group connected to a 4-(4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutoxy)phenyl group, which is further connected to a 4-(4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutoxy)phenyl group.

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ( 実施例 4 1 5 を参照 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 4 9 5 ; HRMS : C<sub>27</sub> H<sub>34</sub> F<sub>4</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 4 9 5 . 2 6 2 9 2 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 4 9 5 . 2 6 5 9。

実施例 4 1 7 : 1 - ( 1 - { 3 - フルオロ - 4 - [ ( 4 - メチルベンジル ) オキシ ] フェニル } - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩

CC1=CC=C(C=C1)COc2ccc(F)c(c2)C(C3CCCCC3O)CN4CCCC4

【 0 9 2 8 】

実施例 402 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - フルオロ - 4 - { [ 4 - ( メチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 415、工程 1 を参照 ) および 4 - メチルベンジルブロミドより調製した。  
MS ( ES ) m / z 541.2。

【 0 9 2 9 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール - 二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - フルオロ - 4 - { [ 4 - ( メチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 427 ; HRMS : C<sub>26</sub> H<sub>35</sub> FN<sub>2</sub> O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 427.27553 ; 測定値 (ESI、[M + H]<sup>+</sup>) : 427.2776。

実施例 4 1 8 : 1 - [ 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ 4 - ( メチル ) ベンジル ] オキシ }  
フェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二  
塩酸塩

CC1=CC=C(C=C1)COc2ccc(F)c(c2)C(C3CCCCC3O)CN4CCN(CC4)C

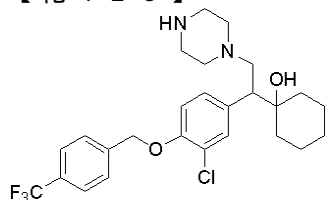
実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - { [ 4 - ( メチル

50

ベンジル]オキシ}フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-フルオロ-4-{[4-(メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩(実施例417を参照)より調製した。MS(ESI)m/z 441; HRMS:  $C_{27}H_{37}FN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 441.29118; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 441.2941。

実施例419: 1-[1-(3-クロロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化428】



10

【0931】

実施例400の工程1と同様の方法において、4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例292、工程1を参照)より調製した。

20

【0932】

実施例402の工程1と同様の方法において、4-[(3-クロロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルおよび4-トリフルオロメチルベンジルプロミドより調製した。MS m/z 611。

30

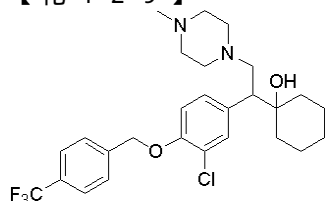
【0933】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-クロロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(3-クロロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 497; HRMS:  $C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 497.21771; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 497.2176。

実施例420: 1-[1-(3-クロロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

【化429】



【0934】

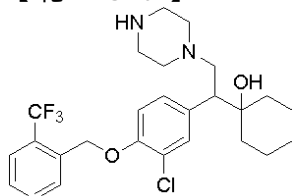
実施例24と同様の方法において、1-[1-(3-クロロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。

50

エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-クロロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩(実施例419を参照)より調製した。MS(ESI)m/z 511。

実施例421: 1-[1-(3-クロロ-4-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化430】



10

【0935】

実施例402の工程1と同様の方法において、4-[(3-クロロ-4-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例419を参照)および2-トリフルオロメチルベンジルブロミドより調製した。MS(ESI)m/z 611。

20

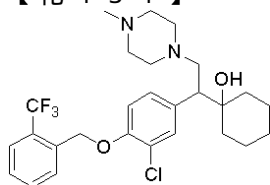
【0936】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-クロロ-4-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(3-クロロ-4-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 497; HRMS:  $C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 497.21771; 測定値(ESI,  $[M+H]^+$ ): 497.22。

実施例422: 1-[1-(3-クロロ-4-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

【化431】



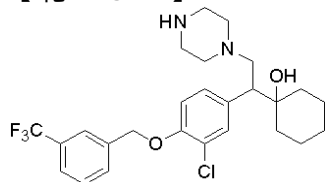
【0937】

実施例24と同様の方法において、1-[1-(3-クロロ-4-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-クロロ-4-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩(実施例421を参照)より調製した。MS(ESI)m/z 511; HRMS:  $C_{27}H_{34}ClF_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 511.23336; 測定値(ESI,  $[M+H]^+$ ): 511.2314。

40

実施例423: 1-[1-(3-クロロ-4-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 3 2】



## 【0 9 3 8】

実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 3 - クロロ - 4 - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 4 1 9 を参照 ) および 3 - トリフルオロメチルベンジルブロミドより調製した。

10

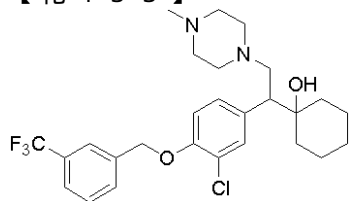
## 【0 9 3 9】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロ - 4 - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ ( 3 - クロロ - 4 - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。HRMS :  $C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値 : 497.21771 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 497.2203。

20

実施例 4 2 4 : 1 - [ 1 - ( 3 - クロロ - 4 - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 3 3】



30

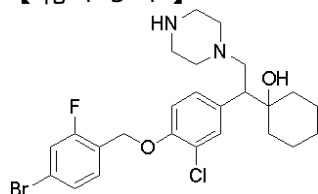
## 【0 9 4 0】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - クロロ - 4 - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - クロロ - 4 - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 ( 実施例 4 2 3 を参照 ) より調製した。MS (ESI) m/z 511 ; HRMS :  $C_{27}H_{34}ClF_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値 : 511.23336 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 511.231。

実施例 4 2 5 : 1 - ( 1 - { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - クロロフェニル } - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

## 【化 4 3 4】



## 【0 9 4 1】

実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - クロロフェニル } ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ]

50

チル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 4 1 9 を参照 ) および 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジルブロミドより調製した。MS (ESI) m/z 639。

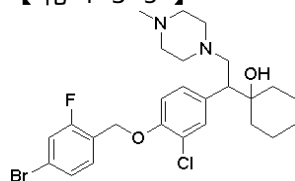
【0942】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - ( 1 - { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - クロロフェニル } - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - クロロフェニル } ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 525 ; HRMS :  $C_{25}H_{31}BrClFN_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 525.13142 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 525.1335。

10

実施例 4 2 6 : 1 - [ 1 - { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - クロロフェニル } - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 3 5】



20

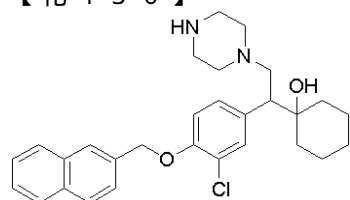
【0943】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - クロロフェニル } - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノールを 1 - ( 1 - { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - クロロフェニル } - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩 ( 実施例 4 2 1 を参照 ) より調製した。MS (ESI) m/z 539 ; HRMS :  $C_{26}H_{33}BrClFN_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 539.14707 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ) : 539.1453。

実施例 4 2 7 : 1 - { 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

【化 4 3 6】



【0944】

実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 4 1 9 を参照 ) および 2 - クロロメチルナフタレンより調製した。MS (ESI) m/z 639。

40

【0945】

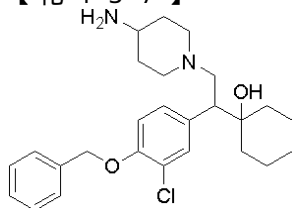
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

50

MS (ESI)  $m/z$  479; HRMS:  $C_{29}H_{35}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 479.24598; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 479.2481。

実施例 428: 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 437】



10

【0946】

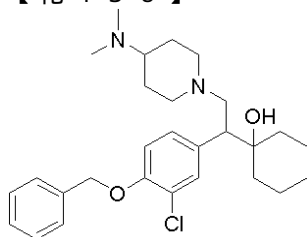
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 e e e ) および 4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。MS  $m/z$  557; HRMS:  $C_{31}H_{41}ClN_2O_5 + H^+$ として、計算値: 557.27768; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 557.2805。

【0947】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、{ 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  443; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 443.24598; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 443.2461。  
実施例 429: 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール

20

【化 438】



30

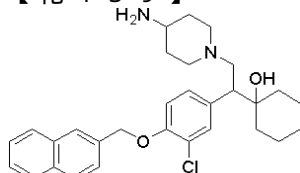
【0948】

実施例 36 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 ( 実施例 428 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  471; HRMS:  $C_{28}H_{39}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 471.27728; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 471.2786。

40

実施例 430: 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 3 9】



## 【 0 9 4 9】

実施例 4 0 0 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 *tert* - ブチルを { 1 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 *tert* - ブチル ( 実施例 4 2 8 を参照 ) より調製した。MS ( ESI )  $m/z$  467 ; MS ( ESI )  $m/z$  465。

10

## 【 0 9 5 0】

実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 *tert* - ブチルを { 1 - [ ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 *tert* - ブチルおよび 2 - クロロメチルナフタレンより調製した。MS ( ES )  $m/z$  607 . 1。

20

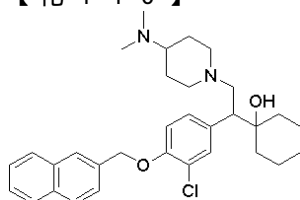
## 【 0 9 5 1】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩を { 1 - [ [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル }カルバミン酸 *tert* - ブチルより調製した。MS ( ESI )  $m/z$  493 ; HRMS :  $C_{30}H_{37}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値 : 493 . 26163 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 493 . 2599。

実施例 4 3 1 : 1 - { 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

## 【化 4 4 0】



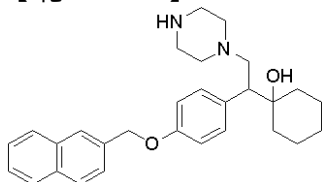
## 【 0 9 5 2】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] エチル }シクロヘキサノール・二塩酸塩 ( 実施例 4 3 0 を参照 ) より調製した。MS ( ESI )  $m/z$  521 ; HRMS :  $C_{32}H_{41}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値 : 521 . 29293 ; 測定値 ( ESI、 $[M+H]^+$  ) : 521 . 2932。

40

実施例 4 3 2 : 1 - { 1 - [ 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル }シクロヘキサノール

## 【化 4 4 1】



## 【0 9 5 3】

実施例 4 0 0 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - ヒドロキシフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 2 7 を参照 ) より調製した。MS ( ES )  $m/z$  417.1。

## 【0 9 5 4】

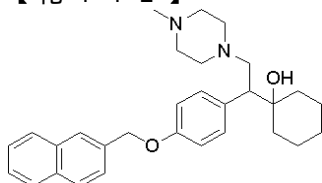
実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - ヒドロキシフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル および 2 - ブロモメチルナフタレンより調製した。MS  $m/z$  559。

## 【0 9 5 5】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール を 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS ( ES )  $m/z$  445.1 ; HRMS :  $C_{29}H_{36}N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 445.28495 ; 測定値 ( ESI,  $[M+H]^+$  ) : 445.2838。

実施例 4 3 3 : 1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール

## 【化 4 4 2】

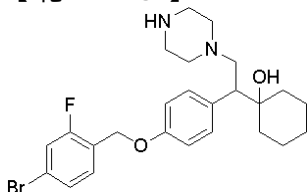


## 【0 9 5 6】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール を 1 - { 1 - [ 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール ( 実施例 4 3 2 を参照 ) より調製した。MS ( ES )  $m/z$  459.1 ; HRMS :  $C_{30}H_{38}N_2O_2 + H^+$  として、計算値 : 459.30060 ; 測定値 ( ESI,  $[M+H]^+$  ) : 459.2996。

実施例 4 3 4 : 1 - ( 1 - { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ) シクロヘキサノール

## 【化 4 4 3】



## 【0 9 5 7】

実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フル



オロベンジル)オキシ]フェニル}(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[ (1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-ヒドロキシフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例432を参照)および4-ブromo-2-フルオロベンジルブロミドより調製した。MS(ES)m/z 605.0。

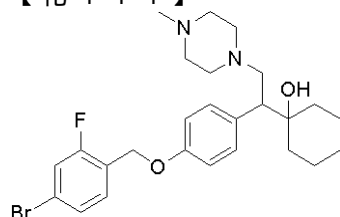
【0958】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-(1-{4-[ (4-ブromo-2-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-2-ピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノールを4-[ {4-[ (4-ブromo-2-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 491; HRMS:  $C_{25}H_{32}BrFN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 491.17039; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 491.1695。

10

実施例435: 1-[1-{4-[ (4-ブromo-2-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化444】



20

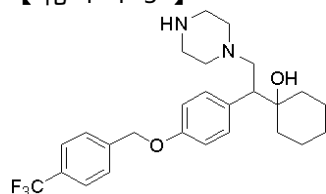
【0959】

実施例24と同様の方法において、1-[1-{4-[ (4-ブromo-2-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-(1-{4-[ (4-ブromo-2-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-2-ピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール(実施例434を参照)より調製した。MS(ES)m/z 505.0; HRMS:  $C_{26}H_{34}BrFN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 505.18604; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 505.1839。

30

実施例436: 1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化445】



40

【0960】

実施例402の工程1と同様の方法において、4-[ (1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[ (1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-ヒドロキシフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例432を参照)および4-トリフルオロメチルベンジルブロミドより調製した。MS(ES)m/z 577.0。

【0961】

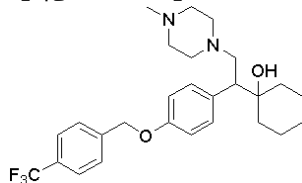
実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[ (1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-{[4-(トリフル

50

オロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  463。

実施例437: 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化446】



10

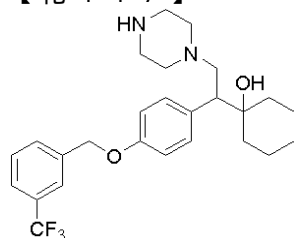
【0962】

実施例24と同様の方法において、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール(実施例436を参照)より調製した。MS (ESI)  $m/z$  477; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ , 477.27234; 測定値(ESI,  $[M+H]^+$ ): 477.2702。

実施例438: 1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

20

【化447】



【0963】

実施例402の工程1と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-ヒドロキシフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例432を参照)および4-トリフルオロメチルベンジルプロミドより調製した。MS (ESI)  $m/z$  577。

30

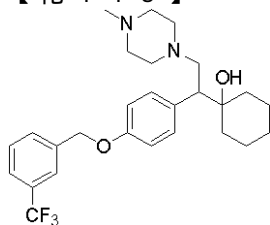
【0964】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  463; HRMS:  $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 463.25669; 測定値(ESI,  $[M+H]^+$ ): 463.2576。

40

実施例439: 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(4-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 4 8】

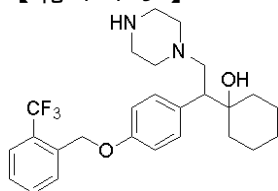


## 【0 9 6 5】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) エチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 4 3 8 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  477; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$  として、計算値: 477.27234; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 477.2708。

実施例 4 4 0: 1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 4 9】



## 【0 9 6 6】

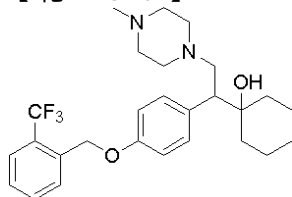
実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - ヒドロキシフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 4 3 2 を参照 ) および 1 - ブロモメチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  577。

## 【0 9 6 7】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  463.3; HRMS:  $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$  として、計算値: 463.25669; 測定値 (ESI - FT/MS、 $[M+H]^+$ ): 463.2574。

実施例 4 4 1: 1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 5 0】



## 【0 9 6 8】

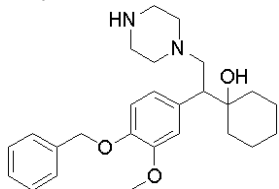
実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) -

1 - ( 4 - { [ 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] オキシ } フェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - { [ 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] オキシ } フェニル ) エチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 4 4 0 を参照 ) より調製した。

MS (ESI)  $m/z$  477; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$  として、計算値: 477.27234; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 477.2738。

実施例 4 4 2: 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 5 1】



10

【0 9 6 9】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 I - n n n ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ES)  $m/z$  539.1。

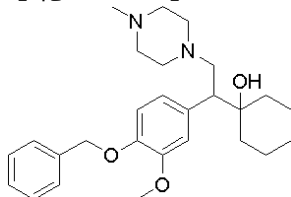
20

【0 9 7 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ES)  $m/z$  425.2; HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O_3 + H^+$  として、計算値: 425.27987; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 425.2805。

実施例 4 4 3: 1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 5 2】



30

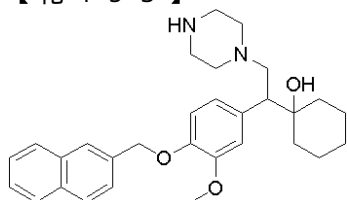
【0 9 7 1】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール ( 実施例 4 4 2 を参照 ) より調製した。MS (ES)  $m/z$  439.2; HRMS:  $C_{27}H_{38}N_2O_3 + H^+$  として、計算値: 439.29552; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$ ): 439.2944。

40

実施例 4 4 4: 1 - { 1 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 5 3】



## 【0 9 7 2】

実施例 4 0 0 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 4 4 2 を参照 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 4 4 7 . 0。

10

## 【0 9 7 3】

実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよび 2 - プロモメチルナフタレンより調製した。MS ( ESI ) m / z 5 8 9 . 1。

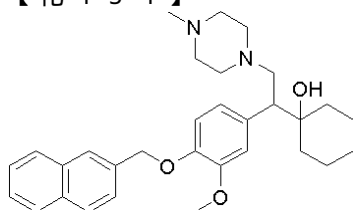
20

## 【0 9 7 4】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - { ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 4 7 5 ; HRMS : C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 4 7 5 . 2 9 5 5 2 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 4 7 5 . 2 9 3 8。

実施例 4 4 5 : 1 - [ 1 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 5 4】



30

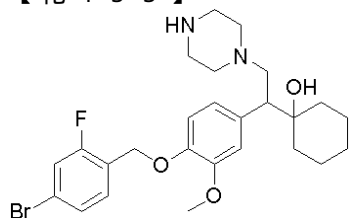
## 【0 9 7 5】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール ( 実施例 4 4 4 を参照 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 4 8 9 ; HRMS : C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値 : 4 8 9 . 3 1 1 1 7 ; 測定値 ( ESI、[ M + H ]<sup>+</sup> ) : 4 8 9 . 3 1 2 6。

40

実施例 4 4 6 : 1 - ( 1 - { 4 - [ ( 4 - プロモ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - メトキシフェニル } - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ) シクロヘキサノール

## 【化 4 5 5】



## 【 0 9 7 6】

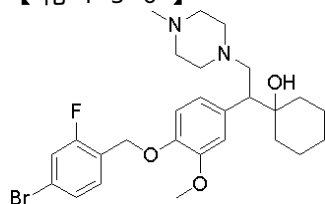
実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フル  
オロベンジル) オキシ] - 3 - メトキシフェニル} ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) ア  
セチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキ  
 10 シル) ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン  
酸 tert - ブチル ( 実施例 4 4 4 を参照) および 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジルプロミ  
ドより調製した。MS (ESI) m/z 635。

## 【 0 9 7 7】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - ( 1 - { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フル  
オロベンジル) オキシ] - 3 - メトキシフェニル} - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル)  
シクロヘキサノールを 4 - [ { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) オキシ] -  
 20 3 - メトキシフェニル} ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 -  
カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 521.0 ; HRMS : C  
26 H34 Br FN2 O3 + H+として、計算値 : 521.18096 ; 測定値 (ESI  
、[M+H]<sup>+</sup>) : 521.1846。

実施例 4 4 7 : 1 - [ 1 - { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) オキシ] - 3  
- メトキシフェニル} - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサ  
ノール

## 【化 4 5 6】

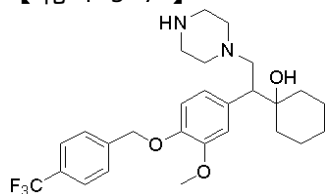


## 【 0 9 7 8】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [ 1 - { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベ  
ンジル) オキシ] - 3 - メトキシフェニル} - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)  
エチル] シクロヘキサノールを 1 - ( 1 - { 4 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル  
 40 ) オキシ] - 3 - メトキシフェニル} - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) シクロヘキサ  
ノール ( 実施例 4 4 6 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 534.9 ; HRM  
S : C27 H36 Br FN2 O3 + H+として、計算値 : 535.19661 ; 測定値 (  
ESI、[M+H]<sup>+</sup>) : 535.196。

実施例 4 4 8 : 1 - [ 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - { [ 4 - (トリフルオロメチル) ベンジ  
ル] オキシ} フェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩  
酸塩

## 【化 4 5 7】



## 【 0 9 7 9】

10

20

30

40

50

実施例 402 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 3 - メトキシ - 4 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 実施例 444 を参照 ) および 4 - トリフルオロメチルベンジルブロミドより調製した。MS ( ESI ) m / z 607.0。

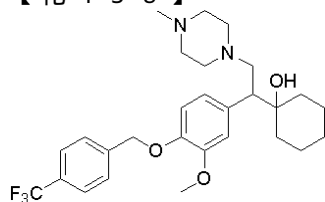
【0980】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 3 - メトキシ - 4 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 493 ; HRMS :  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$  として、計算値 : 493.26725 ; 測定値 ( ESI 、  $[ M + H ]^+$  ) : 493.2701。

10

実施例 449 : 1 - [ 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 458】



20

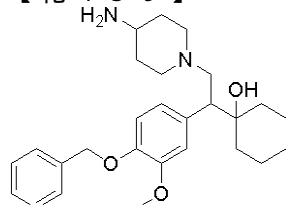
【0981】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] オキシ } フェニル ) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ] シクロヘキサノール ( 実施例 448 を参照 ) より調製した。MS ( ESI ) m / z 507 ; HRMS :  $C_{28}H_{37}F_3N_2O_3 + H^+$  として、計算値 : 507.28290 ; 測定値 ( ESI 、  $[ M + H ]^+$  ) : 507.2808。

30

実施例 450 : 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( ベンジル オキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 459】



40

【0982】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ 1 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 nnn ) および 4 - N - boc - アミノピペリジンより調製した。MS ( ESI ) m / z 553.2。

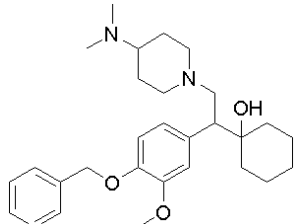
【0983】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

50

ール・二塩酸塩を{ 1 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルより調製した。MS ( ES ) m / z 439.2。

実施例 451 : 1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩  
【化 460】



10

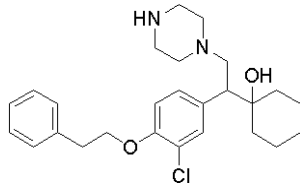
【0984】

実施例 36 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] - 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - ( 4 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] エチル } シクロヘキサノール ( 実施例 450 を参照 ) より調製した。MS ( ES ) m / z 467.1。

実施例 452 : 1 - { 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

20

【化 461】



【0985】

実施例 402 の工程と同様の方法において、4 - [ [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルを 4 - [ ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 実施例 419 を参照 ) および 2 - フェニルエチルプロミドより調製した。MS ( ESI ) m / z 557。

30

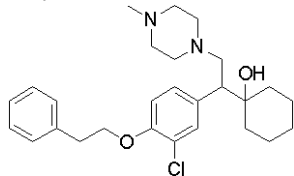
【0986】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルより調製した。MS ( ESI ) m / z 443 ; HRMS : C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> として、計算値 : 442.23870 ; 測定値 ( ESI 、 [ H + M ] + ) : 443.2483。

40

実施例 453 : 1 - [ 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 462】



【0987】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - フェニルエト

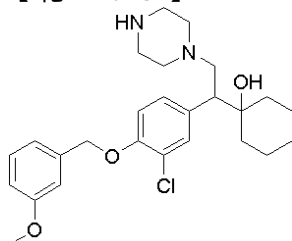
50



キシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{1-[3-クロロ-4-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール(実施例451を参照)より調製した。HRMS:  $C_{27}H_{37}ClN_2O_2$  として、計算値: 456.25435; 測定値(ESI、 $[H+M]^+$ ): 457.2629。

実施例454: 1-(1-{3-クロロ-4-[(3-メトキシベンジル)オキシ]フェニル}-2-ピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化463】



10

【0988】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(3-メトキシベンジル)オキシ]フェニル(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを[3-クロロ-4-(3-メトキシベンジルオキシ)フェニル]-1-ヒドロキシシクロヘキシル-酢酸(参考例I-ooo)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 573。

20

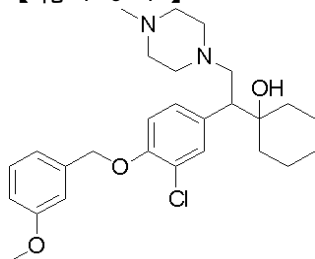
【0989】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-(1-{3-クロロ-4-[(3-メトキシベンジル)オキシ]フェニル}-2-ピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(3-クロロ-4-[(3-メトキシベンジル)オキシ]フェニル(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 459。

実施例455: 1-[1-{3-クロロ-4-[(3-メトキシベンジル)オキシ]フェニル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

【化464】



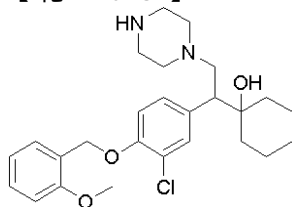
【0990】

実施例24と同様の方法において、1-[1-{3-クロロ-4-[(3-メトキシベンジル)オキシ]フェニル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-(1-{3-クロロ-4-[(3-メトキシベンジル)オキシ]フェニル}-2-ピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール(実施例454を参照)より調製した。MS(ESI)m/z 473; HRMS:  $C_{27}H_{37}ClN_2O_3 + H^+$  として、計算値: 473.25655; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$ ): 473.259。

40

実施例456: 1-(1-{3-クロロ-4-[(2-メトキシベンジル)オキシ]フェニル}-2-ピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 6 5】



## 【0991】

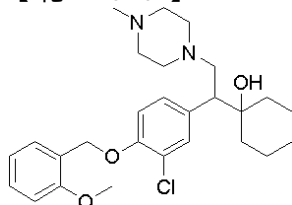
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ { 3 - クロロ - 4 - [ ( 2 - メトキシベンジル ) オキシ ] フェニル } ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - 酢酸 ( 参考例 I - p p p を参照 ) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  573。

## 【0992】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - ( 1 - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 2 - メトキシベンジル ) オキシ ] フェニル } - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ { 3 - クロロ - 4 - [ ( 2 - メトキシベンジル ) オキシ ] フェニル } ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  459; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_3 + H^+$ として、計算値: 459.24090; 測定値 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 459.2444。

実施例 457: 1 - [ 1 - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 2 - メトキシベンジル ) オキシ ] フェニル } - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 6 6】

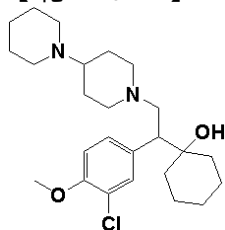


## 【0993】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 2 - メトキシベンジル ) オキシ ] フェニル } - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - ( 1 - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 2 - メトキシベンジル ) オキシ ] フェニル } - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ) シクロヘキサノール ( 実施例 456 を参照 ) より調製した。MS (ESI)  $m/z$  473.3; HRMS:  $C_{27}H_{37}ClN_2O_3 + H^+$ として、計算値: 473.25655; 測定値 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 473.2582。

実施例 458: 1 - [ 2 - ( 1,4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 6 7】



## 【0994】

10

20

30

40

50

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 1,4' - ピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - オキシエチル ] シクロヘキサノールを ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) 酢酸 ( 参考例 1 - t t t ) および 4 - ピペリジノピペリジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  449 ( [M+H]<sup>+</sup> )。

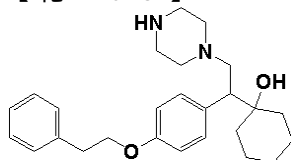
【0995】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [ 2 - ( 1,4' - ピペリジン - 1' - イル ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [ 1,4' ] ピペリジニル - 1' - イル - 2 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エタノンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  435; HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>として、計算値: 435.27728; 測定値 (ESI、[M+H]<sup>+</sup>): 435.2785。

10

実施例 459: 1 - { 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 468】



20

【0996】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 1 - ヒドロキシシクロヘキシル - ( 4 - フェネチルオキシフェニル ) 酢酸 ( 参考例 1 - u u u ) および 1 - ピペラジノカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  523 ( [M+H]<sup>+</sup> )。

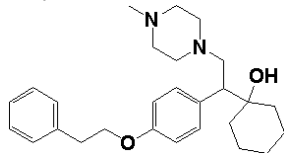
【0997】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ( 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ) アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。

30

実施例 460: 1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 469】



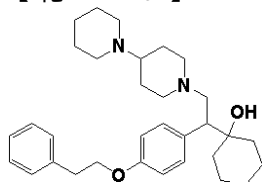
【0998】

実施例 24 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール ( 実施例 459 を参照 ) より調製した。MS (APCI)  $m/z$  423。

40

実施例 461: 1 - { 2 - ( 1,4' - ピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 7 0】



## 【 0 9 9 9】

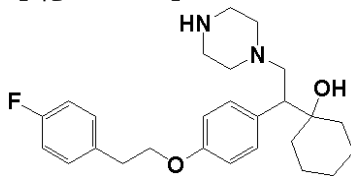
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] - 2 - オキシエチル } シクロヘキサノールを 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - ( 4 - フェネチルオキシフェニル ) 酢酸 ( 参考例 1 - u u u ) および 4 - ピペリジノピペリジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  505 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。 10

## 【 1 0 0 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - ( 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル ) - 1 - [ 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] - 2 - オキシエチル } シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  491。

実施例 462: 1 - ( 1 - { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] フェニル } - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩 20

## 【化 4 7 1】



## 【 1 0 0 1】

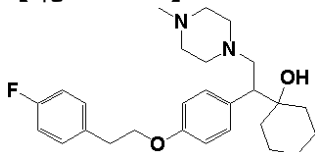
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] フェニル } アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エトキシ ] - フェニル } - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - 酢酸 ( 参考例 1 - v v v ) および 1 - ピペラジノカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  541 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。 30

## 【 1 0 0 2】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - ( 1 - { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] フェニル } - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [ ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] フェニル } アセチル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES)  $m/z$  427.2。

実施例 463: 1 - [ 1 - { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] フェニル } - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩 40

## 【化 4 7 2】



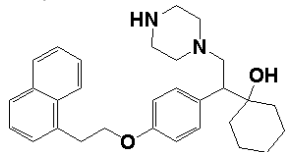
## 【 1 0 0 3】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [ 1 - { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] フェニル } - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - ( 1 - { 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] フェニル } - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ) シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  541 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。 50

ル} - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル)シクロヘキサノール(実施例 462 を参照)より調製した。MS (ESI)  $m/z$  441。

実施例 464: 1 - (1 - {4 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]フェニル} - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 473】



【1004】

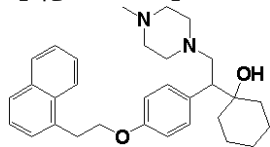
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル {4 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]フェニル}アセチル)]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - [4 - (2 - ナフタレン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (参考例 1 - www) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  573 ( $[M+H]^+$ )。 10

【1005】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - (1 - {4 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]フェニル} - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル {4 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]フェニル}アセチル)]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI)  $m/z$  458 ( $[M+H]^+$ )。 20

実施例 465: 1 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - {4 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]フェニル}エチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 474】

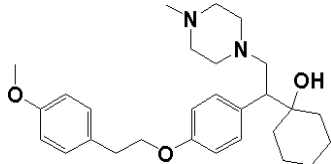


【1006】

実施例 24 と同様の方法において、1 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - {4 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]フェニル}エチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - (1 - {4 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]フェニル} - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル)シクロヘキサノール(実施例 464 を参照)より調製した。MS (ESI)  $m/z$  473 ( $[M+H]^+$ )。 30

実施例 466: 1 - [1 - {4 - [2 - (4 - メトキシフェニル)エトキシ]フェニル} - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 475】



【1007】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - [1 - {4 - [2 - (4 - メトキシフェニル)エトキシ]フェニル} - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)アセチル]シクロヘキサノールを (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - {4 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エトキシ] - フェニル} - 酢酸 (参考例 1 - xxx) および 1 - メチルピペラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  467 ( $[M+H]^+$ )。 40

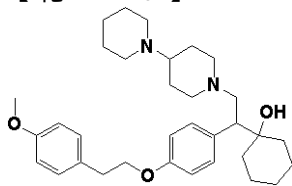
【1008】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [1 - {4 - [2 - (4 - メトキシフ 50

エニル)エトキシ]フェニル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル]シクロヘキサノールより調製した。MS(E SI)m/z 453([M+H]<sup>+</sup>)。

実施例467: 1-(2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}エチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化476】



10

【1009】

実施例1の工程1と同様の方法において、1-(2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}-2-オキソエチル)シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-{4-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エトキシ]-フェニル}-酢酸(参考例1-xxx)および4-ピペリジノピペリジンより調製した。MS(E SI)m/z 535([M+H]<sup>+</sup>)。

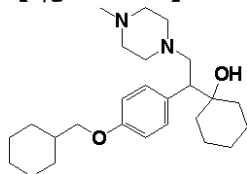
【1010】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-(2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}エチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-(2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}-2-オキソエチル)シクロヘキサノールより調製した。MS(E SI)m/z 521([M+H]<sup>+</sup>)。

20

実施例468: 1-[1-[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化477】



30

【1011】

実施例1の工程1と同様の方法において、1-[1-[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル]シクロヘキサノールを(4-シクロヘキシルメトキシ-フェニル)-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-酢酸(参考例1-yyy)および1-メチルピペラジンより調製した。MS(E SI)m/z 429([M+H]<sup>+</sup>)。

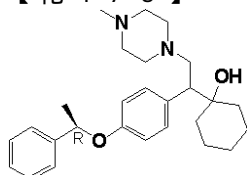
【1012】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル]シクロヘキサノールより調製した。MS(E SI)m/z 415([M+H]<sup>+</sup>)。

40

実施例469: 1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-{4-[(1R)-1-フェニルエトキシ]フェニル}エチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

## 【化 4 7 8】



## 【1013】

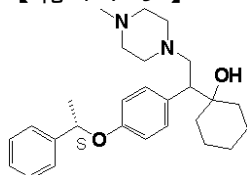
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエトキシ ] フェニル } アセチル ) シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - [ 4 - ( ( 1 R ) - 1 - フェニルエトキシシフェニル ) 酢酸 ( 参考例 1 - z z z ) および 1 - メチルピペラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  437 ( [M+H]<sup>+</sup> )。 10

## 【1014】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエトキシ ] フェニル } エチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - { 4 - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエトキシ ] フェニル } アセチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩より調製した。MS (ESI)  $m/z$  423 ( [M+H]<sup>+</sup> )。

実施例 470 : 1 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエトキシ ] フェニル } エチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩 20

## 【化 4 7 9】



## 【1015】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエトキシ ] フェニル } アセチル ) シクロヘキサノールを ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - [ 4 - ( ( 1 S ) - 1 - フェニルエトキシシフェニル ) 酢酸 ( 参考例 1 - a a a a ) および 1 - メチルピペラジンより調製した。MS (ESI)  $m/z$  437 ( [M+H]<sup>+</sup> )。 30

## 【1016】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエトキシ ] フェニル } エチル ) シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - { 4 - [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエトキシ ] フェニル } アセチル ) シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI)  $m/z$  423 ( [M+H]<sup>+</sup> )。

細胞系、培養試薬およびアッセイ 40

## 【1017】

ヒト h N E T を用いて安定してトランスフェクトされた M D C K - N e t 6 細胞 ( Pacholczyk, T., R.D. Blakely および S.G. Amara, Nature, 1991, 350 ( 6316 ) : 350 - 4 頁 ) を高グルコース D M E M ( Gibco、カタログ番号 11995 )、10% F B S ( 透析され、熱不活化された F B S、US Bio-Technologies、Lot FBD1129HI ) および 500 μ g / m l G 4 1 8 ( Gibco、カタログ番号 10131 ) を含有する成長培地で培養した。300,000 個 / T 7 5 フラスコの細胞をプレートし、週に 2 回細胞を分割させた。A T C C から J A R 細胞系 ( ヒト胎盤絨毛癌 ) ( カタログ番号 H T B - 144 ) を購入した。該細胞を R P M I 1640 ( Gibco、カタログ番号 72400 )、10% F B S ( Irvine、カタログ番号 3000 )、1% ピルビン酸ナトリウム ( Gibco、カタログ番 50

号 1 1 3 6 ) および 0 . 2 5 % グルコース含有の成長培地にて培養した。2 5 0 , 0 0 0 個 / T 7 5 フラスコの細胞をプレートし、週に 2 回細胞を分割させた。すべてのアッセイにおいて、ウォーレス ( Wallac ) 9 6 - ウェル滅菌プレート ( PerkinElmer、カタログ番号 3 9 8 3 4 9 8 ) にて細胞を培養した。

ノルエピネフリン ( N E ) 吸収アッセイ

【 1 0 1 8 】

一日目に、3 , 0 0 0 個 / ウェルの細胞を成長培地にてプレートし、セルインキュベーター ( 3 7 °C、5 % C O <sub>2</sub> ) 中に維持した。二日目に、成長培地を 0 . 2 m g / m l のアスコルビン酸および 1 0 μ M パージリン含有の 2 0 0 μ l のアッセイバッファー ( 2 5 m M H E P E S ; 1 2 0 m M N a C l ; 5 m M K C l ; 2 . 5 m M C a C l <sub>2</sub> ; 1 . 2 m M M g S O <sub>4</sub> ; 2 m g / m l のグルコース ( p H 7 . 4、3 7 °C ) ) と置換した。2 0 0 μ l のアッセイバッファーと一緒に細胞を含有するプレートを、化合物を添加する前に、3 7 °C で 1 0 分間平衡状態とした。デシプラミンの D M S O 中ストック溶液 ( 1 0 m M ) を調製し、細胞を含有する 3 つのウェルに 1 μ M の最終試験濃度にてデリバーした。これらのウェルからのデータを用いて非特異的 N E 吸収 ( 最小 N E 吸収 ) を明確にした。D M S O 中の試験化合物 ( 1 0 m M ) を調製し、試験範囲 ( 1 n M ないし 1 0 0 0 0 n M ) に応じてアッセイバッファーで希釈した。2 5 μ l のアッセイバッファー ( 最大 N E 吸収 ) または試験化合物を細胞を 2 0 0 μ l のアッセイバッファー中に含有する 3 つのウェルに直接加えた。試験化合物を含むアッセイバッファー中の細胞を 3 7 °C で 2 0 分間インキュベートした。アッセイバッファーにて希釈された [ <sup>3</sup> H ] N E ( 1 2 0 n M 最終アッセイ濃度 ) を 2 5 μ l のアリコートにて各ウェルにデリバーして N E 吸収を開始させ、プレートを 5 分間 ( 3 7 °C ) インキュベートした。該プレートから上澄をデカントして反応を停止させた。細胞含有のプレートを 2 0 0 μ l のアッセイバッファー ( 3 7 °C ) で 2 回洗浄し、遊離放射性リガンドを除去した。ついで、該プレートを反転させ、2 分間乾燥させ、ついで再度反転させ、さらに 1 0 分間風乾させた。細胞を 2 5 μ l の 0 . 2 5 N N a O H 溶液 ( 4 °C ) に溶解させ、振盪テーブルに置き、5 分間激しく振盪させた。細胞溶解の後、7 5 μ l のシンチレーションカクテルを各ウェルに加え、該プレートをフィルムテープで密封した。該プレートを振盪テーブルに戻し、最低 1 0 分間激しく振盪させ、有機溶液と水溶液の適切な分配を確保した。該プレートをウォーレスマイクロベータカウンター ( Wallac Microbeta counter ) ( PerkinElmer ) にて計数し、未処理 c p m データを集めた。

セロトニン ( 5 - H T ) 吸収アッセイ

【 1 0 1 9 】

先行文献 ( Prasad ら、Placenta、1 9 9 6 . 1 7 ( 4 ) : 2 0 1 - 7 ) を用いて、J A R 細胞系を用いる 5 - H T 機能再吸収についての方法を修飾した。一日目に、成長培地 ( 1 0 % F B S を含む R P M I 1 6 4 0 ) を含有する 9 6 - ウェルプレートに 1 5 , 0 0 0 個 / ウェルの細胞をプレートし、セルインキュベーター ( 3 7 °C、5 % C O <sub>2</sub> ) 中に維持した。二日目に、細胞をスタウロスポリン ( 4 0 n M ) で刺激し、5 - H T トランスポーター [ 1 7 ] の発現を向上させた。3 日目、アッセイの 2 時間前に細胞をセルインキュベーターから取り出し、室温に維持して成長培地を外界の酸素濃度と平衡状態に維持した。その後、成長培地を 0 . 2 m g / m l のアスコルビン酸および 1 0 μ M パージリン含有の 2 0 0 μ l のアッセイバッファー ( 2 5 m M H E P E S ; 1 2 0 m M N a C l ; 5 m M K C l ; 2 . 5 m M C a C l <sub>2</sub> ; 1 . 2 m M M g S O <sub>4</sub> ; 2 m g / m l グルコース ( p H 7 . 4、3 7 °C ) ) と置換した。パロキセチン ( A H R - 4 3 8 9 - 1 ) の D M S O 中ストック溶液 ( 1 0 m M ) を調製し、細胞を含有する 3 つのウェルに 1 μ M の最終試験濃度にてデリバーした。これらのウェルからのデータを用いて非特異的 5 - H T 吸収 ( 最小 5 - H T 吸収 ) を明確にした。D M S O 中の試験化合物 ( 1 0 m M ) を調製し、試験範囲 ( 1 n M ないし 1 0 0 0 0 n M ) に応じてアッセイバッファーで希釈した。2 5 μ l のアッセイバッファー ( 最大 5 - H T 吸収 ) または試験化合物を細胞を 2 0 0 μ l のアッセイバッファー中に含有する 3 つのウェルに直接加えた。細胞を試験化合物と一緒に 1 0 分間



(37) インキュベートした。アッセイバッファーにて希釈された 15 nM の最終試験濃度の [ $^3\text{H}$ ] ヒドロキシトリプタミン・クレアチニン硫酸塩を 25  $\mu\text{l}$  のアリコートにて各ウェルにデリバーして反応を開始させた。細胞を反応混合物と一緒に 5 分 37 にてインキュベートした。アッセイバッファーをデカントして 5 - HT 吸収反応を停止させた。細胞を 200  $\mu\text{l}$  のアッセイバッファー (37) で 2 回洗浄し、遊離放射性リガンドを除去した。プレートを反転させ、2 分間乾燥させ、ついで再度反転させ、さらに 10 分間風乾させた。その後、細胞を 25  $\mu\text{l}$  の 0.25 N NaOH (4) に溶解させ、振盪テーブルに置き、5 分間激しく振盪させた。細胞溶解の後、75  $\mu\text{l}$  のシンチレーションカクテルをウェルに加え、該プレートをフィルムテープで密封し、最低 10 分間振盪テーブルに戻した。該プレートをウォールスマイクロベータカウンター (PerkinElmer) にて計数し、未処理 cpm データを集めた。

10

#### 結果の評価

##### 【1020】

各実験について、ウォールスマイクロベータカウンターから収集した cpm 値のデータ・ストリームを、マイクロソフトエクセル統計適用プログラムにダウンロードした。EC<sub>50</sub> 値の計算を、ワイス・バイオメトリックス・デパートメントにより作成された、変換両側ロジスティック用量応答プログラムを用いて行った。統計プログラムは、結合または吸収の最大を示すウェル (アッセイバッファー) からの平均 cpm 値と、結合または吸収の最小を示すウェル (1  $\mu\text{M}$  のデシプラミン (hNET) または 1  $\mu\text{M}$  のパロキセチン (hSERT)) からの平均 cpm 値とを用いる。EC<sub>50</sub> 値の推定を対数スケールで終え、そのラインを最大および最小結合または吸収値の間で適合させた。各データを最大および最小結合または吸収値を基礎とする平均パーセントに正規化させることですべてのグラフィックデータ表示を作成した。複数の実験から報告される EC<sub>50</sub> 値は、各実験からの未処理のデータをプールし、そのプールされたデータを一の実験として分析することで算定された。

20

##### 【1021】

その結果を表 1 にて報告する。

【表 1 - 1】

表 1

実施例	%阻害@ 1 $\mu$ M (h N E T)	h N E T	E C <sub>50</sub> (nM)
1	9 3	1 8	10
2	1 0 0	4 5	
3	1 0 0	5 3	
4	9 7	1 6 0	
7	9 6	7 0	
8	9 5	1 4 0	
9	9 3	1 8 0	
1 1	9 1	2 6 0	
1 3	8 9	2 1 0	
1 4	8 4	8 9	
1 6	8 9	1 2 0	20
1 7	8 8	9 1	
1 8	8 8	2 0 0	
1 9	8 8	8 8	
2 0	8 8	2 6 0	
2 2	8 5	1 6 0	
2 5	8 5	2 0 0	
2 6	8 4	2 0 0	
2 9	7 9	1 5 0	
3 0	7 9	5 3 0	
3 1	7 0	5 0	30
3 2	6 9	1 7 0	
3 5	5 9	5 2	
3 6	5 7	1 3 0	
3 9	5 6		
4 3	4 7		
4 9	3 9		
5 4	3 9		
1 8 6	5 0. 4		
1 8 7	6 2. 3		
1 8 8	1 7. 6		40
1 8 9	6 7. 9		
1 9 0	4 9. 9		
1 9 1	1 2. 3		
1 9 2	8 8. 5		
1 9 3	8 7. 2		
1 9 4	8 1. 1		
1 9 5	9 2		

【表 1 - 2】  
(表 1 の続き)

196	92. 2	
197	76	
198	77. 8	
199	80. 7	
200	54. 1	
201	37. 5	
202	74. 3	
203	59. 2	10
204	70. 4	
205	39. 5	
206	19. 2	
207	65. 7	
208	20. 9	
209	98. 5	
210	88. 8	
211	95. 6	
212	84. 8	
213	84. 5	20
214	65	
215	30. 2	
216	38. 9	
217	84. 2 % (10 $\mu$ M)	
218	42	
219	53. 1	
220	27. 3	
221	63. 9	
222	31. 9	
223	41. 2	30
224	27. 5	
225	84	
228	84. 2	
229	87. 3	
232	79. 1	
233	91. 1	

【表 1 - 3】  
(表 1 の続き)

2 3 6	4 9. 7	
2 3 7	8 1. 9	
2 3 9	8 1. 8	
2 4 0	4. 4	
2 4 1	7 2. 5	
2 4 2	2	
2 7 3	7 9	
2 7 4	5 0	10
2 8 0	1 8	
2 8 2	4. 1% (1 0 $\mu$ M)	
2 8 4	9 1. 1	
3 0 3	1 8. 7	
3 0 5	4 9. 9	
3 1 0	4 4. 1	
3 1 4	9 5. 5	
3 1 5	7 5. 2	
3 1 6	6 7. 5	
3 1 7	2 1. 2	20
3 1 8	8 4	
3 1 9	9 5. 4	
3 2 0	8 8. 1	
3 2 1	6 6. 1	
3 2 7	3	
3 3 0	4 3. 9	
3 3 9	9 4% (3 0 $\mu$ M)	
3 4 2	5 9	3 9 0
3 4 3	4 8	
3 4 4	5 2	30
3 4 5	6 5	5 3 0
3 4 6	8 1	1 9 0
3 5 3	6 7	3 2 0
3 5 4	8 2	4 0 0
3 5 5	7 1	7 3 0
3 5 6	5 6	
3 5 9	8 6	2 9 0
3 6 0	8 8	2 2 0

## 【表 1 - 4】

(表 1 の続き)

3 6 1	6 7	6 4 0	
3 6 5	9 4	7 8	
3 6 6	9 9	1 1 0	
3 7 4	4 6		
3 7 5	3 9		
3 7 6	3 0		
3 7 7	8 2 % ( 3 0 $\mu$ M)		
3 7 8	2 8		10
3 7 9	1 9		
3 8 0	2 0		
3 8 1	9 5 % ( 3 0 $\mu$ M)		
3 8 2	5 0		
3 8 3	9 0		
3 8 4	8 8	4 5 0	
3 8 5	6 5	2 7 0	
3 8 6	8 2 % ( 3 0 $\mu$ M)		
3 8 7		4 1 0	
3 8 8		8 5	20
3 9 8	0		
4 2 8	9 2	1 1 0	
4 2 9	9 6	1 8 0	
4 3 0	4 2		
4 3 1	7 9	5 4	
4 5 0	7 9		
4 5 1	7 9		
4 5 8	7 9		
4 6 1	1 7		
4 6 7			30

## 【 1 0 2 2 】

本明細書において分子量などの物理的特性または化学式などの化学的特性について一定の範囲がある場合、本発明はその中の具体的な形態のいずれのコンビネーションおよびサブコンビネーションも包含するものである。

## 【 1 0 2 3 】

本願明細書中に引用されているか、または開示されている特許、特許出願および刊行物の開示は、各々、その内容を出典明示により本明細書の一部とする。

## 【 1 0 2 4 】

当業者であれば、数値の変形および修飾が本発明の好ましい実施形態を作り出し得ることを、本願発明の精神を逸脱することなく、かかる変形および修飾をなし得ることを理解するであろう。したがって、添付した特許請求の範囲は、本願発明の真の精神および範囲内にあるような、かかるすべての均等なバリエーションを含むことを意図とするものである。

## 【図面の簡単な説明】

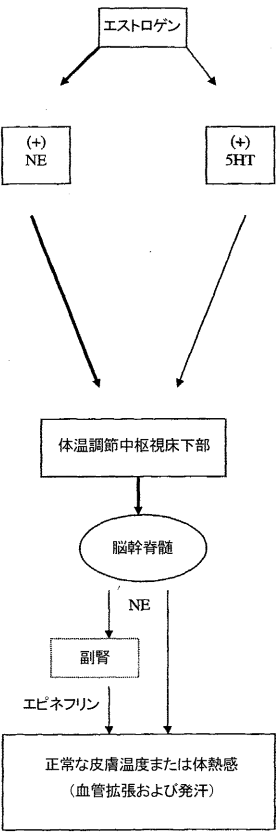
## 【 1 0 2 5 】

【図 1】ノルエピネフリン / セロトニン介在の体温調節におけるエストロゲン作用の概観を示す。

【図 2】ノルエピネフリンおよびセロトニンと、その個々の受容体 ( 5 - H T <sub>2 a</sub> 、 1 および 2 - アドレナリン作動性受容体 ) の相互作用を示す。

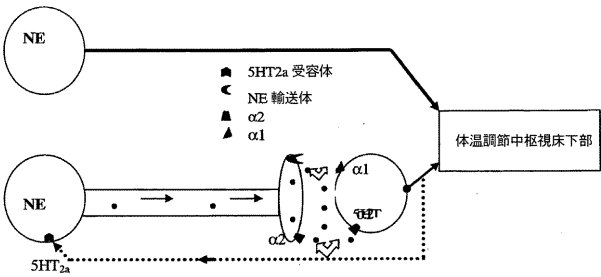
【 図 1 】

FIGURE 1



【 図 2 】

FIGURE 2



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
 PCT/US2004/033732

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/4545 A61K31/454 A61K31/4468 A61K31/40 C07D211/58 C07D207/14 A61P15/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D A61P		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 184 372 A1 (PFIZER INC (US)) 6 March 2002 (2002-03-06) the whole document	1-41
A	WO 03/066004 A2 (HARVARD COLLEGE; ORGANIX, INC (US)) 14 August 2003 (2003-08-14) the whole document	1-41
A	WO 02/30405 A2 (NEUROSEARCH A/S) 18 April 2002 (2002-04-18) the whole document	1-41
A	WO 02/079156 A1 (ASTRAZENECA AB (SE)) 10 October 2002 (2002-10-10) the whole document	1-41
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  1 February 2005		Date of mailing of the international search report  15/02/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Cortés, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2004/033732

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 19-40 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US2004/033732

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1184372	A1	06-03-2002	BR 0103797 A CA 2356065 A1 JP 2002114762 A MX PA01008860 A US 2002183303 A1	04-06-2002 28-02-2002 16-04-2002 20-08-2002 05-12-2002
WO 03066004	A2	14-08-2003	AU 2003215150 A1 CA 2476218 A1 EP 1478356 A2 US 2003232827 A1	02-09-2003 14-08-2003 24-11-2004 18-12-2003
WO 0230405	A2	18-04-2002	AU 9543601 A CA 2425638 A1 EP 1358177 A2 JP 2004510813 T MX PA03003264 A NZ 524202 A US 2004092508 A1	22-04-2002 18-04-2002 05-11-2003 08-04-2004 06-06-2003 27-08-2004 13-05-2004
WO 02079156	A1	10-10-2002	EP 1383744 A1 JP 2004524359 T US 2004122049 A1	28-01-2004 12-08-2004 24-06-2004

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

**A 6 1 K 31/454 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/137 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4468 (2006.01)**  
**C 0 7 D 211/48 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/445 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/40 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/5375 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/496 (2006.01)**  
**C 0 7 D 309/10 (2006.01)**  
**C 0 7 D 307/52 (2006.01)**  
**C 0 7 D 215/12 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4709 (2006.01)**  
**C 0 7 D 307/81 (2006.01)**  
**C 0 7 D 213/36 (2006.01)**  
**C 0 7 D 333/28 (2006.01)**  
**C 0 7 D 409/06 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4535 (2006.01)**  
**C 0 7 D 333/58 (2006.01)**  
**C 0 7 D 317/58 (2006.01)**  
**C 0 7 D 209/14 (2006.01)**  
**C 0 7 D 333/20 (2006.01)**  
**C 0 7 D 211/56 (2006.01)**  
**C 0 7 D 295/06 (2006.01)**  
**C 0 7 D 211/46 (2006.01)**  
**C 0 7 D 241/04 (2006.01)**  
**C 0 7 D 243/08 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/551 (2006.01)**  
**C 0 7 D 471/04 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4985 (2006.01)**  
**A 6 1 P 9/14 (2006.01)**  
**A 6 1 P 15/10 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/04 (2006.01)**  
**A 6 1 P 15/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/14 (2006.01)**  
**A 6 1 P 21/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/24 (2006.01)**  
**A 6 1 P 13/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/04 (2006.01)**  
**A 6 1 P 3/10 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/20 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/22 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/16 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/28 (2006.01)**  
**A 6 1 P 13/10 (2006.01)**

F I

**A 6 1 K 31/454**  
**A 6 1 K 31/137**  
**A 6 1 K 31/4468**  
**C 0 7 D 211/48**  
**A 6 1 K 31/445**  
**A 6 1 K 31/40**  
**C 0 7 D 295/08**  
**A 6 1 K 31/5375**  
**A 6 1 K 31/496**  
**C 0 7 D 309/10**  
**C 0 7 D 307/52**  
**C 0 7 D 215/12**  
**A 6 1 K 31/4709**  
**C 0 7 D 307/81**  
**C 0 7 D 213/36**  
**C 0 7 D 333/28**  
**C 0 7 D 409/06**  
**A 6 1 K 31/4535**  
**C 0 7 D 333/58**  
**C 0 7 D 317/58**  
**C 0 7 D 209/14**  
**C 0 7 D 333/20**  
**C 0 7 D 211/56**  
**C 0 7 D 295/06**  
**C 0 7 D 211/46**  
**C 0 7 D 241/04**  
**C 0 7 D 243/08**  
**A 6 1 K 31/551**  
**C 0 7 D 471/04**  
**A 6 1 K 31/4985**  
**A 6 1 P 9/14**  
**A 6 1 P 15/10**  
**A 6 1 P 1/04**  
**A 6 1 P 15/00**  
**A 6 1 P 1/14**  
**A 6 1 P 21/00**  
**A 6 1 P 25/00**  
**A 6 1 P 25/24**  
**A 6 1 P 13/02**  
**A 6 1 P 29/00**  
**A 6 1 P 25/04**  
**A 6 1 P 3/10**  
**A 6 1 P 25/02**  
**A 6 1 P 25/20**  
**A 6 1 P 25/22**  
**A 6 1 P 1/16**  
**A 6 1 P 25/28**  
**A 6 1 P 1/16**

テーマコード(参考)

**4 C 0 5 5**  
**4 C 0 6 2**  
**4 C 0 6 3**  
**4 C 0 6 5**  
**4 C 0 6 9**  
**4 C 0 8 6**  
**4 C 2 0 4**  
**4 C 2 0 6**

Z

A

5 0 5

1 2 0

1 0 3

A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 11/04	(2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 11/04	
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 15/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 5/24	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 5/30	(2006.01)	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 5/24	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 5/30	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 3/02	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 31/22	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 15/02	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 15/06	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
		A 6 1 P 15/02	
		A 6 1 P 15/08	
		A 6 1 P 15/06	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(31)優先権主張番号 10/962,971

(32)優先日 平成16年10月12日(2004.10.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ロリ・ダニエル・クリム

アメリカ合衆国 1 9 1 3 1 ペンシルベニア州フィラデルフィア、プレジデンシャル・ブールバード  
・ナンバー 2 5 1 0、4 0 4 0 番

(72)発明者 ダグラス・ジョン・ジェンキンス

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、ブルックサイド・ロード 1 3 番

F ターム(参考) 4C022 CA07

4C023 CA07

4C031 BA02

4C037 HA23 PA09

4C054 AA02 BB01 BB10 CC02 CC03 DD01 EE01 EE30 FF01 FF04

FF05 FF24 FF30

4C055 AA01 BA01 CA01 CA27 CB10 DA27 DB10

4C062 AA18

4C063 AA01 BB04 CC92 DD10 EE01

4C065 AA03 BB10 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL01 PP03

PP04

4C069 AA12 BB02 BB15 BC23

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC21 BC50 BC54 BC73 CB09 GA04

GA07 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA07

ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA22 ZA23 ZA24 ZA29

ZA30 ZA33 ZA36 ZA44 ZA51 ZA55 ZA59 ZA66 ZA67 ZA68

ZA69 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB01 ZB07 ZB08

ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZC02 ZC11 ZC21 ZC33

ZC35 ZC39 ZC52 ZC55

4C204 BB01 CB03 DB15 EB02 FB01 FB03 GB01

4C206 AA01 AA02 AA03 FA10 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA05

ZA07 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA22 ZA23 ZA24

ZA29 ZA30 ZA33 ZA36 ZA44 ZA51 ZA55 ZA59 ZA66 ZA67

ZA68 ZA69 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB01 ZB07

ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZC02 ZC11 ZC21

ZC33 ZC35 ZC39 ZC52 ZC55