

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6476175号
(P6476175)

(45) 発行日 平成31年2月27日 (2019. 2. 27)

(24) 登録日 平成31年2月8日 (2019. 2. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 211/40 (2006. 01)

C O 7 C 211/40 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

C O 7 D 295/135 (2006. 01)

C O 7 D 295/135

A 6 1 K 31/495 (2006. 01)

A 6 1 K 31/495

請求項の数 17 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-521929 (P2016-521929)
 (86) (22) 出願日 平成26年10月9日 (2014. 10. 9)
 (65) 公表番号 特表2016-538250 (P2016-538250A)
 (43) 公表日 平成28年12月8日 (2016. 12. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/071654
 (87) 国際公開番号 W02015/052283
 (87) 国際公開日 平成27年4月16日 (2015. 4. 16)
 審査請求日 平成29年7月19日 (2017. 7. 19)
 (31) 優先権主張番号 T02013A000816
 (32) 優先日 平成25年10月9日 (2013. 10. 9)
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)

(73) 特許権者 516003023
 フォンダツィオーネ インスティテュート
 イタリアーノ ディ テクノロジア
 イタリア共和国 ジェノバ ヴィア モレ
 ゴ 30
 (74) 代理人 100079049
 弁理士 中島 淳
 (74) 代理人 100084995
 弁理士 加藤 和詳
 (72) 発明者 グリマルディ、 ベネデット
 イタリア共和国 アイ-16163 ジェ
 ノバ ヴィア モレゴ 30 フォンダツ
 ィオーネ インスティテュート イタリア
 ーノ ディ テクノロジア

最終頁に続く

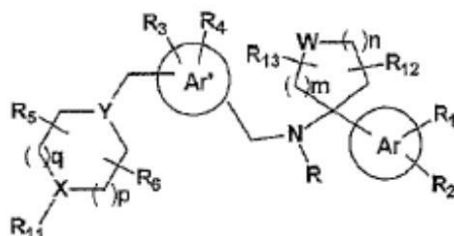
(54) 【発明の名称】 ジアリアルアルキルアミン R E V - E R B アンタゴニストおよびそれらの医薬品としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【化 1】



(I)

ここで、

Ar および Ar' は、独立に、5員～10員の芳香族またはN、O、Sから選択される3個以下のヘテロ原子を含む複素芳香族の単環または縮合環からなる群より選択され、

R は、水素、直鎖状または分岐状の非置換型または置換型のC₁～C₆アルキル、および、非置換型または置換型のアリールC₁～C₆アルキルからなる群より選択され、

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、独立に、H、ハロゲン、直鎖状または分岐状の非置換型または置換型のC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、OH、CN、フルオロC₁～C₆アルキル、フルオロC₁～C₆アルコキシからなる群より

選択され、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はそれぞれ A_r 基と A_r' 基の何位に結合していてもよく、

Y が N または CH からなる群より選択され、

X が CH または N からなる群より選択され、

R_5 および R_6 は、独立に、 H 、ハロゲン、非置換型または置換型の直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキル、 $=O$ 、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリール C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル CO 、非置換型または置換型のアリール CO 、非置換型または置換型のアリール C_{1-6} アルキル CO 、 $COOR_7$ 、 $CONR_8R_9$ 、 SO_2R_{10} からなる群より選択され、ここで、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、独立に、水素、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、 R_5 および R_6 はそれらが連結される環のどの炭素原子に結合していてもよく、それらは前記環の同じ炭素原子に連結されていても、異なる炭素原子に連結されていてもよく、かつ

R_{11} は、 H 、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル CO 、アリール、アリール C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、

または R_5 と R_6 、もしくは R_5 と R_{11} 、もしくは R_6 と R_{11} とが連結して 2 個以下の窒素原子を含む飽和型または不飽和型の非置換型または置換型の 4 員～10 員環を形成し、

q および p は、独立に 0 または 1～2 までの整数であり、ただし Y および X が共に N である場合には q も p も 0 ではなく

R_{12} および R_{13} は、独立に、 H 、 F 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル- OH 、 $=O$ 、 OH 、 $COOH$ 、 CO_2Me 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ からなる群より選択され、それらが連結する環の何位に結合していてもよく、かつ、それらは前記環の同じ炭素原子に連結されていても、異なる炭素原子に連結されていてもよく、

W は、結合ならびに O 、 S および NR_{14} からなる群より選択されるヘテロ原子からなる群より選択され、式中、 R_{14} は H 、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル CO 、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリール C_{1-6} アルキル、非置換型または置換型のアリール CO 、 SO_2R_{15} 、 $CONR_{16}R_{17}$ 、 $COOR_{18}$ からなる群より選択され、ここで、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} および R_{18} は、独立に、 H 、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、

m は 1 から 3 までの整数であり、 n は 0 または 1～3 までの整数であり、ただし W が結合である場合には n は 0 ではなく、

式 (I) の化合物は

4-[[[1-(4-メトキシフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-フェノール、

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-フェノール、および

4-[[[1-(2-メトキシフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-フェノール

ではない。

【請求項 2】

A_r および A_r' が、独立に、ベンゼン環、ピリジン環、ナフタレン環、チオフェン環より選択され、

R が、 H 、 CH_3 、非置換型または置換型のフェニル CH_2 からなる群より選択され、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が、独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 、 OH 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 CN からなる群より選択され、

R_5 および R_6 が、独立に、 H 、 F 、 CH_3 、 $=O$ 、非置換型または置換型のフェニル、非置換型または置換型のピリジル、非置換型または置換型のフェニル CH_2 、 CH_2OH 、 CH_3CO 、非置換型または置換型のフェニル CO 、非置換型または置換型のフェニ

10

20

30

40

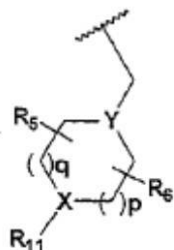
50

ル CH_2CO 、 COOR_7 、 CONR_8R_9 、 SO_2R_{10} からなる群より選択され、ここで、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、独立に、 H および CH_3 からなる群より選択され、

R_{11} が、 H 、 CH_3 、 Et 、 $i\text{-Pr}$ 、フェニル C_{1-6} アルキル、 CH_3CO 、フェニルからなる群より選択され、

または R_5 と R_6 、もしくは R_5 と R_{11} 、もしくは R_6 と R_{11} とが連結して環を形成してこれにより以下の部分

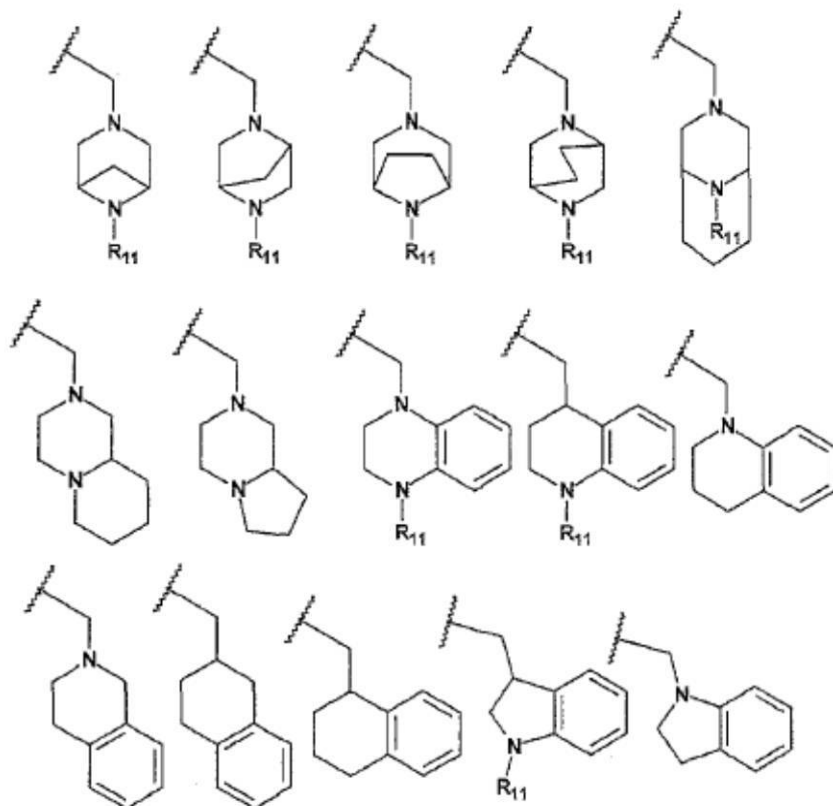
【化 2】



10

は、以下の群より選択される構造を有し、

【化 3】



20

30

40

p および q が、独立に、0 または 1 であり、

R_{12} および R_{13} が、独立に、 H 、 F 、 CH_3 、 CH_2OH 、 OH 、 $=\text{O}$ からなる群より選択され、環の同じ炭素原子または異なる炭素原子に連結されており、

W が、結合ならびに O および NR_{14} からなる群より選択されるヘテロ原子、からなる群より選択され、式中、 R_{14} は H 、 CH_3 、 COCH_3 、非置換型または置換型のフェニル、非置換型または置換型のフェニル CH_2 、非置換型または置換型のフェニル CO 、 SO_2R_{15} 、 $\text{CONR}_{16}\text{R}_{17}$ 、 COOR_{18} であり、ここで、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} は、独立に、 H 、 CH_3 、 Et 、 $i\text{-Pr}$ 、フェニル C_{1-6} アルキル、 CH_3CO 、フェニルからなる群より選択され、

50

R_1 および R_8 は、独立に、H および CH_3 からなる群より選択され、
 m が 1 ～ 3 の整数であり、 n が 1 ～ 2 の整数である
 、請求項 1 に記載の化合物。

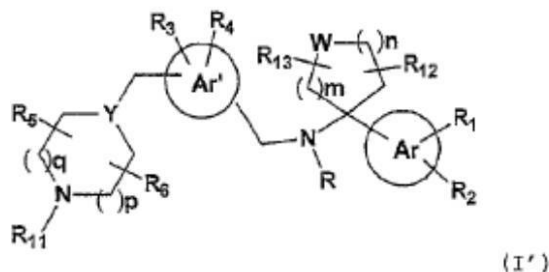
【請求項 3】

W が、結合、O、NH、 NCH_3 、 $NCOCH_3$ 、 NCH_2 フェニルからなる群より選択される、請求項 1 または請求項 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4】

式 I' を有する請求項 1 から請求項 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【化 4】



10

式中、

Ar および Ar' は、独立に、ベンゼン環、ピリジン環、ナフタレン環、チオフェン環
 より選択され、

R は、H および CH_3 からなる群より選択され、

R_1 および R_3 は、独立に、H、F、 CH_3 、 OCH_3 、OH、 CF_3 、CN からなる群より選択され、

R_2 および R_4 は、独立に H または F であり、

p および q は 1 に等しく、m は 1 ～ 2 の整数であり、n は 1 ～ 2 の整数であり、

R_{12} および R_{13} は、独立に、H、F、 CH_3 、 CH_2OH 、=O、OH からなる群より選択され、環の同じ炭素原子または異なる炭素原子に連結されており、

W は、単結合、または、O、NH、 NCH_3 、 $NCOCH_3$ 、 NCH_2 フェニルであり

、

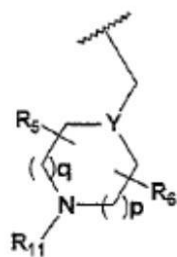
Y は、N および CH からなる群より選択され、

R_5 および R_6 は、独立に、H、F、 CH_3 、=O、フェニル、ピリジル、フェニル CH_2 、 CH_2OH 、 CH_3CO 、 $COOH$ からなる群より選択され、

R_{11} は、H、 CH_3 、Et、i-Pr、フェニル CH_2 、 CH_3CO 、フェニル、フェニル $(CH_2)_2$ からなる群より選択され、

または R_5 と R_6 、もしくは R_5 と R_{11} 、もしくは R_6 と R_{11} とが連結して非置換型または置換型の 4 員～10 員環を形成し、部分：

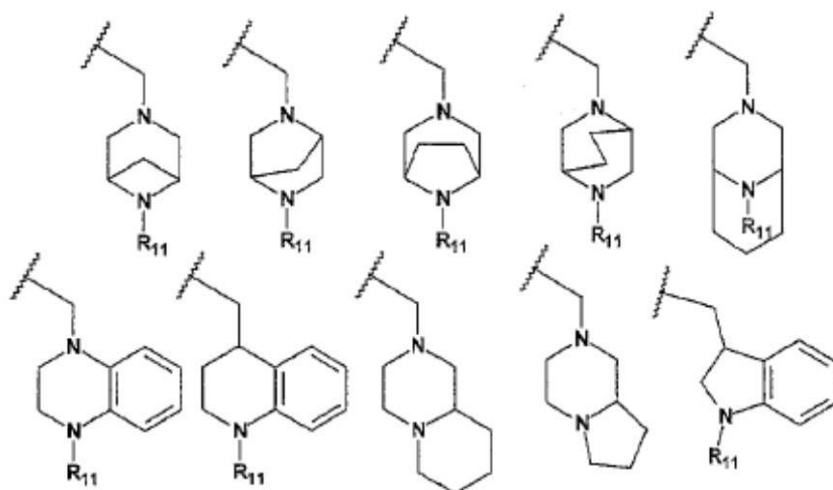
【化 5】



40

が、以下の群より選択される構造を有している

【化 6】



10

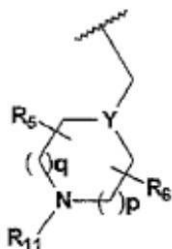
。

【請求項 5】

R_5 と R_6 、または R_5 と R_{11} 、または R_6 と R_{11} とが連結して非置換型または置換型の 4 員～10 員環を形成し、部分：

20

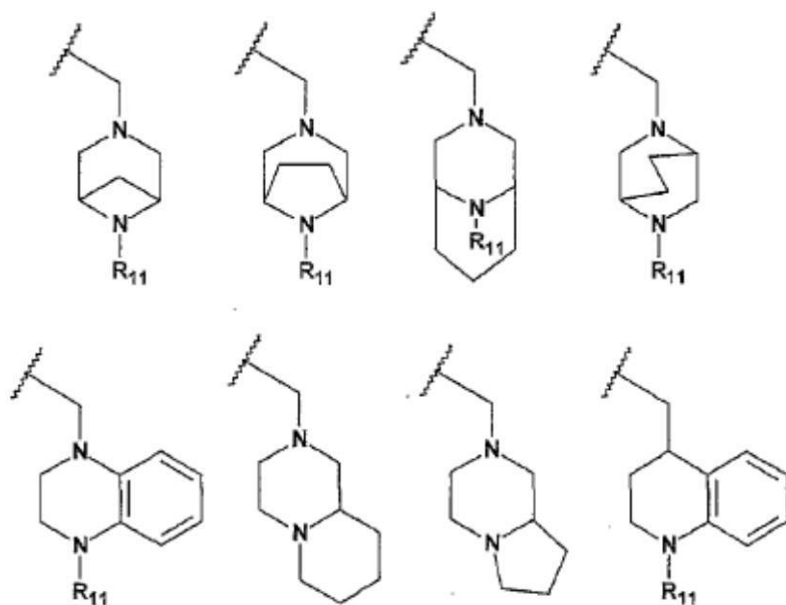
【化 7】



30

が以下の群より選択される構造を有する、請求項 4 に記載の化合物

【化 8】



40

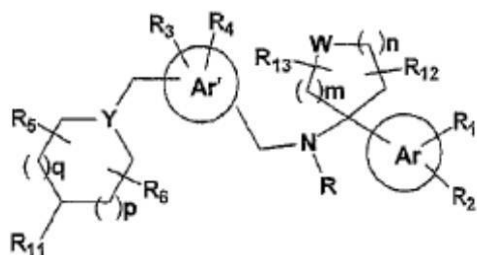
50

。

【請求項 6】

式 (I'') を有する、請求項 1 から請求項 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【化 9】



(I'')

10

式中、

Ar および Ar' は、独立に、ベンゼン環、ピリジン環、ナフタレン環、チオフェン環より選択され、

R は H および CH₃ であり、

R₁ および R₃ は、独立に、H、F、CH₃、OCH₃、OH、CF₃ からなる群より選択され、

20

R₂ および R₄ は共に H であり、

p および q は 1 に等しく、m は 1 ~ 2 の整数であり、n は 1 ~ 2 の整数であり、

R₁₂ および R₁₃ は、独立に、H、F、CH₃、CH₂OH、=O、OH からなる群より独立して選択されるか、または R₁₂ および R₁₃ が同じ炭素原子に結合し、F および CH₃ から選択される同じ構造を両方とも有し、

W は、結合または O、NH、NCH₃、NCOCH₃、NCH₂ フェニルであり、

Y は、N または CH であり、

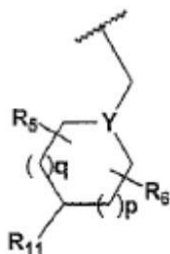
R₅ および R₆ は、独立に、H、F、CH₃、=O、フェニル、ピリジル、フェニル CH₂、CH₂OH、CH₃CO、COOH からなる群より選択され、

R₁₁ は、H、CH₃、Et、i-Pr、フェニル CH₂、CH₃CO、フェニルからなる群より選択され、

30

または R₅ と R₆、R₅ と R₁₁、もしくは R₆ と R₁₁ とが連結して非置換型または置換型の 4 員 ~ 10 員環を形成し、部分：

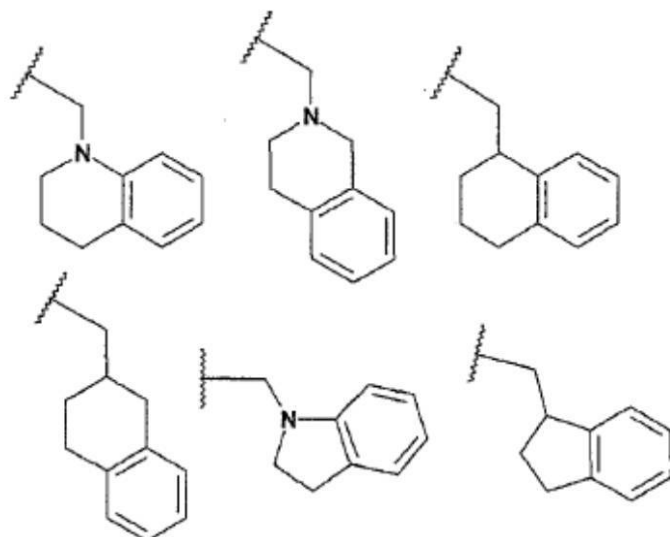
【化 10】



40

が、以下の群より選択される構造を有している

【化 1 1】



10

。

【請求項 7】

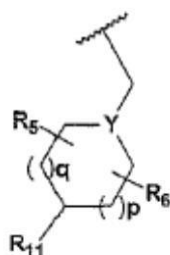
A r および A r ' がベンゼン環である、請求項 6 に記載の化合物。

20

【請求項 8】

R₅ と R₆、または R₅ と R₁₁、または R₆ と R₁₁ とが連結して非置換型または置換型の 4 員～10 員環を形成し、部分：

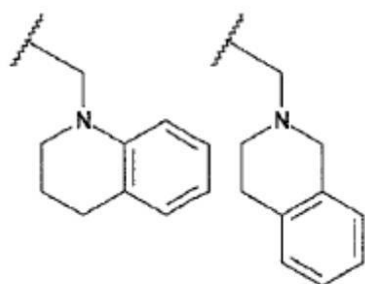
【化 1 2】



30

が、以下の群より選択される構造を有している、請求項 6 に記載の化合物

【化 1 3】



40

。

【請求項 9】

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-(1-ピペリジルメチル)フェノールジヒドロクロリド、

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[

50

- (4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミントリヒドロクロリド、
 1-(2-フルオロフェニル)-N-[[4-メトキシ-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミントリヒドロクロリド、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]-メチル-アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-4-[[(1-フェニルシクロペンチル)アミノ]メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 1-[4-[[5-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-ヒドロキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]エタノンジヒドロクロリド、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 2-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]-4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノール、
 2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)メチル]-4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 4-(2-フルオロフェニル)-4-[[4-ヒドロキシ-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]メチルアミノ]シクロヘキサントリヒドロクロリド、
 4-[[[4, 4-ジフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミンジヒドロクロリド、
 1-(2-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[[3-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミンジヒドロクロリド、
 4-[[[1-ベンジル-4-(2-フルオロフェニル)-4-ピペリジル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールテトラヒドロクロリド、
 4-[[[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 4-[[[1-(3-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 4-[[[1-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-4-[[[1-(3-チエニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]フェノールトリヒドロクロリド、
 2-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノール、
 1-(2-フルオロフェニル)-N-[[2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メ

10

20

30

40

50

- チル] - 4 - ピリジル] メチル] シクロヘキサミン、
- 4 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2 - [(5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2 - イル) メチル] フェノール、
- 4 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2 - [(4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロキノキサリン - 1 - イル) メチル] フェノール、
- 2 - (1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a - オクタヒドロピリド [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イルメチル) - 4 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] フェノール、
- 4 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2 - [(9 - メチル - 3, 9 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - イル) メチル] フェノール、
- 4 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2 - [(8 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) メチル] フェノール、
- 4 - [[[1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ] メチル] - 2 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェノール、
- 4 - [[[1 - (3 - フルオロ - 2 - ナフチル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェノール、
- 4 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェノール、
- 2 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェノール、
- 4 - [[[1 - (2 - ヒドロキシフェニル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェノール、
- 4 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェノール、
- 4 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェノール、
- 4 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェノール、
- 1 - (2 - フルオロフェニル) - N - [[3 - [(1 - フェネチル - 4 - ピペリジル) メチル] フェニル] メチル] シクロヘキサミン、
- 4 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェノール、
- 4 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) - 4, 4 - ジメチル - シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェノール、
- 4 - [[5 - [[[1 - (2 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2 - ヒドロキシ - フェニル] メチル] - 1 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸、
- 1 - (2 - フルオロフェニル) - N - [[3 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) メチル] フェニル] メチル] シクロヘキサミン、
- 1 - (3 - フルオロフェニル) - N - [[3 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) メチル] フェニル] メチル] シクロペンタンアミン、
- N - [[3 - [(1 - ベンジル - 4 - ピペリジル) メチル] フェニル] メチル] - 1 - (2 - フルオロフェニル) シクロヘキサミン、
- 1 - (2 - フルオロフェニル) - N - [[3 - [(1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 4 - イル) メチル] フェニル] メチル] シクロヘキサミン、
- N - [[3 - (シクロヘキシルメチル) フェニル] メチル] - 1 - (2 - フルオロフェニル) シクロヘキサミン、

10

20

30

40

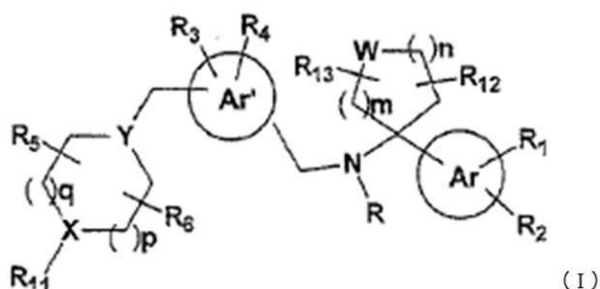
50

1- (2-フルオロフェニル) -N- [[3- [(4-メチルシクロヘキシル) メチル] フェニル] メチル] シクロヘキサンアミン
 からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、およびその薬学的に許容可能な担体、安定化剤、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物。

【化14】



10

式中、

ArおよびAr'は、独立に、5員～10員の芳香族またはN、O、Sから選択される3個以下のヘテロ原子を含む複素芳香族の単環または縮合環からなる群より選択され、

Rは、水素、直鎖状または分岐状の非置換型または置換型のC₁～C₆アルキル、および非置換型または置換型のアリールC₁～C₆アルキルからなる群より選択され、

20

R₁、R₂、R₃およびR₄は、独立に、H、ハロゲン、直鎖状または分岐状の非置換型または置換型のC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、OH、CN、フルオロC₁～C₆アルキル、フルオロC₁～C₆アルコキシからなる群より選択され、R₁、R₂、R₃およびR₄はそれぞれAr基およびAr'基の何位に結合していてもよく、

YはNまたはCHからなる群より選択され、

XはCHまたはNからなる群より選択され、

R₅およびR₆は、独立に、H、ハロゲン、非置換型または置換型の直鎖状または分岐状のC₁～C₆アルキル、=O、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリールC₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルCO、非置換型または置換型のアリールCO、非置換型または置換型のアリールC₁～C₆アルキルCO、COOR₇、CONR₈R₉、SO₂R₁₀からなる群より選択され、ここで、R₇、R₈、R₉およびR₁₀は、独立に、水素、直鎖状または分岐状のC₁～C₆アルキルからなる群より独立して選択され、R₅およびR₆はそれらが連結する環のどの炭素原子に結合してもよく、かつ、それらは前記環の同じ炭素原子に連結されていても、異なる炭素原子に連結されていてもよく、かつ

30

R₁₁はH、直鎖状または分岐状のC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルCO、アリール、アリールC₁～C₆アルキルからなる群より選択され、

またはR₅とR₆、もしくはR₅とR₁₁、もしくはR₆とR₁₁とが連結して飽和型または不飽和型の、2個以下の窒素原子を含む非置換型または置換型の4員～10員環を形成し、

40

qおよびpは、独立に、0または1～2の整数であり、ただしYおよびXが共にNである場合にはqもpも0ではなく、

R₁₂およびR₁₃は、独立に、H、F、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキル-OH、=O、OH、COOH、CO₂Me、CONH₂、CONHMe、CONMe₂からなる群より選択され、それらが連結する環の何位に結合していてもよく、かつ、それらは前記環の同じ炭素原子に連結していても、異なる炭素原子に連結していてもよく、

Wは、結合ならびにO、SおよびNR₁₄からなる群より選択されるヘテロ原子、からなる群より選択され、ここで、R₁₄は、H、直鎖状または分岐状のC₁～C₆アルキル、

50

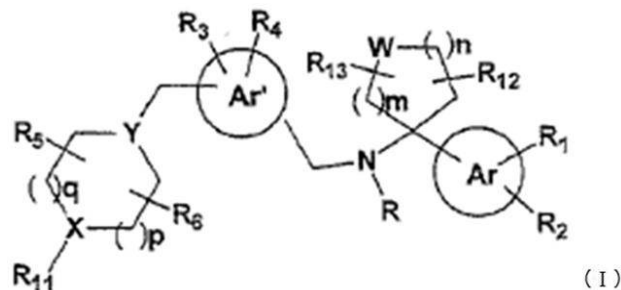
C_{1-6} アルキル CO 、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリール C_{1-6} アルキル、非置換型または置換型のアリール CO 、 $SO_2 R_{15}$ 、 $CONR_{16} R_{17}$ 、 $COOR_{18}$ からなる群より選択され、ここで、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} および R_{18} は、独立に、 H 、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキル からなる群より選択され、

m は $1 \sim 3$ の整数であり、 n は 0 または $1 \sim 3$ の整数であり、ただし W が結合である場合には n は 0 ではない。

【請求項 11】

医薬として使用するための、式 (I) の化合物もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物または請求項 10 に記載の組成物。

【化 15】



式中、

Ar および Ar' は、独立に、 5 員～ 10 員の芳香族または N 、 O 、 S から選択される 3 個以下のヘテロ原子を含む複素芳香族の単環または縮合環からなる群より選択され、

R は、水素、直鎖状または分岐状の非置換型または置換型の C_{1-6} アルキル、および非置換型または置換型のアリール C_{1-6} アルキル からなる群より選択され、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、独立に、 H 、ハロゲン、直鎖状または分岐状の非置換型または置換型の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 OH 、 CN 、フルオロ C_{1-6} アルキル、フルオロ C_{1-6} アルコキシ からなる群より選択され、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、それぞれ Ar 基および Ar' 基の何位に結合してもよく、

Y は N または CH からなる群より選択され、

X は CH または N からなる群より選択され、

R_5 および R_6 は、独立に、 H 、ハロゲン、非置換型または置換型の直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキル、 $=O$ 、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリール C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル CO 、非置換型または置換型のアリール CO 、非置換型または置換型のアリール C_{1-6} アルキル CO 、 $COOR_7$ 、 $CONR_8 R_9$ 、 $SO_2 R_{10}$ からなる群より選択され、ここで、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、独立に、水素、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキル からなる群より選択され、 R_5 および R_6 はそれらが連結する環のどの炭素原子に結合してもよく、かつ、それらは前記環の同じ炭素原子に連結していても、異なる炭素原子に連結していてもよく、かつ

R_{11} は H 、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル CO 、アリール、アリール C_{1-6} アルキル からなる群より選択され、

または R_5 と R_6 、もしくは R_5 と R_{11} 、もしくは R_6 と R_{11} とが連結して飽和型または不飽和型の 2 個以下の窒素原子を含む非置換型または置換型の 4 員～ 10 員環を形成し、

q および p は、独立に、 0 または $1 \sim 2$ の整数であり、ただし Y および X が共に N である場合には q も p も 0 でなく、

R_{12} および R_{13} は、独立に、 H 、 F 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル OH 、 $=O$ 、 OH 、 $COOH$ 、 $CO_2 Me$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ からな

10

20

30

40

50

る群より選択され、それらが連結する環の何位に結合していてもよく、かつ、それらは前記環の同じ炭素原子に連結していても、異なる炭素原子に連結していてもよく、

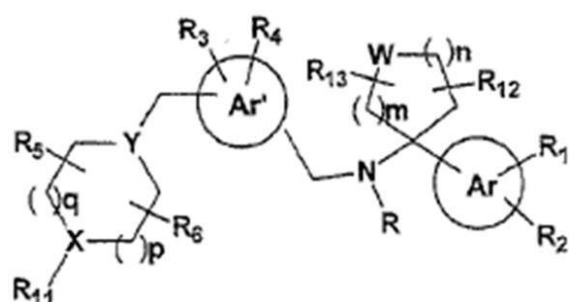
Wは、結合ならびにO、SおよびNR₁₄からなる群より選択されるヘテロ原子からなる群より選択され、ここで、R₁₄は、H、直鎖状または分岐状のC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルCO、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリールC₁₋₆アルキル、非置換型または置換型のアリールCO、SO₂R₁₅、CONR₁₆R₁₇、COOR₁₈からなる群より選択され、ここで、R₁₅、R₁₆、R₁₇およびR₁₈は、独立に、H、直鎖状または分岐状のC₁₋₆アルキルからなる群より選択され、

mは1～3の整数であり、nは0または1～3の整数であり、ただしWが結合である場合にはnは0ではない。

【請求項12】

REV-ERBs活性を調節に使用するための、式(I)の化合物もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物または請求項10に記載の組成物。

【化16】



式中、

ArおよびAr'は、独立に、5員～10員の芳香族またはN、O、Sから選択される3個以下のヘテロ原子を含む複素芳香族の単環または縮合環からなる群より選択され、

Rは、水素、直鎖状または分岐状の非置換型または置換型のC₁₋₆アルキル、および非置換型または置換型のアリールC₁₋₆アルキルからなる群より選択され、

R₁、R₂、R₃およびR₄は、独立に、H、ハロゲン、直鎖状または分岐状の非置換型または置換型のC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、OH、CN、フルオロC₁₋₆アルキル、フルオロC₁₋₆アルコキシからなる群より選択され、R₁、R₂、R₃およびR₄はそれぞれAr基およびAr'基の何位に結合していてもよく、

YはNまたはCHからなる群より選択され、

XはCHまたはNからなる群より選択され、

R₅およびR₆は、独立に、H、ハロゲン、非置換型または置換型の直鎖状または分岐状のC₁₋₆アルキル、=O、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリールC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルCO、非置換型または置換型のアリールCO、非置換型または置換型のアリールC₁₋₆アルキルCO、COOR₇、CONR₈R₉、SO₂R₁₀からなる群より選択され、ここで、R₇、R₈、R₉およびR₁₀は、独立に、水素、直鎖状または分岐状のC₁₋₆アルキルからなる群より選択され、R₅およびR₆はそれらが連結する環のどの炭素原子に結合していてもよく、かつ、それらは前記環の同じ炭素原子に連結していても、異なる炭素原子に連結していてもよく、かつ

R₁₁はH、直鎖状または分岐状のC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルCO、アリール、アリールC₁₋₆アルキルからなる群より選択され、

またはR₅とR₆、もしくはR₅とR₁₁、もしくはR₆とR₁₁とが連結して飽和型または不飽和型の2個以下の窒素原子を含む非置換型または置換型の4員～10員環を形成し、

q および p は、独立に、0 または 1 ～ 2 の整数であり、ただし Y および X が共に N である場合には q も p も 0 ではなく、

R_{12} および R_{13} は、独立に、H、F、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、=O、OH、COOH、CO₂Me、CONH₂、CONHMe、CONMe₂ からなる群より選択され、それらが連結する環のどの位置に結合していてもよく、かつ、それらは前記環の同じ炭素原子に連結していても、異なる炭素原子に連結していてもよく、

W は、結合ならびに O、S および NR₁₄ からなる群より選択されるヘテロ原子からなる群より選択され、式中、 R_{14} は、H、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルCO、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリール C_{1-6} アルキル、非置換型または置換型のアリールCO、SO₂R₁₅、CONR₁₆、R₁₇、COOR₁₈ からなる群より選択され、ここで、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} および R_{18} は、独立に、H、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、

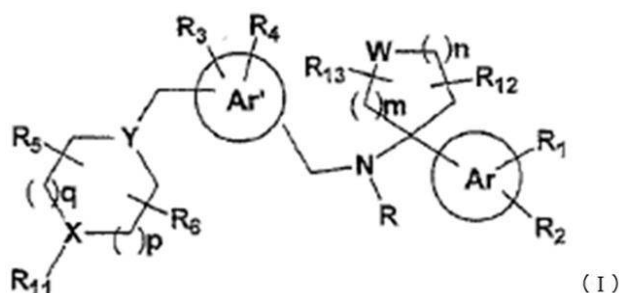
10

m は 1 ～ 3 の整数であり、n は 0 または 1 ～ 3 の整数であり、ただし、W が結合である場合には n は 0 ではない。

【請求項 13】

癌の治療に使用するための、式 (I) の化合物もしくはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物または請求項 10 に記載の組成物。

【化 17】



20

式中、

Ar および Ar' は、独立に、5 員～10 員の芳香族または N、O、S から選択される 3 個以下のヘテロ原子を含む複素芳香族の単環または縮合環からなる群より選択され、

30

R は、水素、直鎖状または分岐状の非置換型または置換型の C_{1-6} アルキル、および非置換型または置換型のアリール C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、独立に、H、ハロゲン、直鎖状または分岐状の非置換型または置換型の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、OH、CN、フルオロ C_{1-6} アルキル、フルオロ C_{1-6} アルコキシからなる群より選択され、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はそれぞれ Ar 基および Ar' 基の何位に結合していてもよく、

Y は N または CH からなる群より選択され、

X は CH または N からなる群より選択され、

40

R_5 および R_6 は、独立に、H、ハロゲン、非置換型または置換型の直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキル、=O、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリール C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルCO、非置換型または置換型のアリールCO、非置換型または置換型のアリール C_{1-6} アルキルCO、COOR₇、CONR₈R₉、SO₂R₁₀ からなる群より選択され、ここで、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、独立に、水素、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、 R_5 および R_6 はそれらが連結する環のどの炭素原子に結合してもよく、かつ、それらは前記環の同じ炭素原子に連結していても、異なる炭素原子に連結していてもよく、かつ

R_{11} は、H、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルCO、アリ

50

ール、アリール C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、

または R_5 と R_6 、もしくは R_5 と R_{11} 、もしくは R_6 と R_{11} とが連結して飽和型または不飽和型の 2 個以下の窒素原子を含む非置換型または置換型の 4 員～10 員環を形成し、

q および p は、独立に、0 または 1 から 2 までの整数であり、ただし Y および X が共に N である場合には q も p も 0 ではなく、

R_{12} および R_{13} は、独立に、 H 、 F 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル- OH 、 $=O$ 、 OH 、 $COOH$ 、 CO_2Me 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ からなる群より選択され、それらが連結する環の何位に結合してもよく、かつ、それらは前記環の同じ炭素原子に連結していても、異なる炭素原子に連結していてもよく、

W は、結合ならびに O 、 S および NR_{14} からなる群より選択されるヘテロ原子からなる群より選択され、ここで、 R_{14} は、 H 、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル CO 、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリール C_{1-6} アルキル、非置換型または置換型のアリール CO 、 SO_2R_{15} 、 $CONR_{16}$ 、 R_{17} 、 $COOR_{18}$ からなる群より選択され、ここで、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} および R_{18} は、独立に、 H 、直鎖状または分岐状の C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、

m は 1～3 の整数であり、 n は 0 または 1 から 3 までの整数であり、ただし W が結合である場合には n が 0 ではない。

【請求項 14】

前記癌が $ErB-B2$ 陽性の癌である、請求項 13 に記載の使用のための請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記癌が、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肝臓癌、中枢神経系癌、腎臓癌、膵臓癌および前立腺癌からなる群より選択される、請求項 13 に記載の使用のための請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 16】

前記 $ErB-B2$ 陽性の癌が、 $ErB-B2$ 陽性乳癌である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記癌が、腫瘍抑制因子 $p53$ 遺伝子の欠失または突然変異を有する癌から選択される、請求項 13 に記載の使用のための請求項 13 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規ジアリールアルキルアミン化合物と、癌治療のための抗増殖剤およびアポトーシス促進剤としてのそれらの化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

概日リズム分野の進歩により、多くの重要な生理的機序が体内時計に著しく依存していることが示唆されている。重要な未だに対処されていない医学的要求を有する多数の疾患がそれらの症状と重症度に関して著しい概日変化を示すことも明らかになってきている。実際に、体内時計の異常な働きによって癌を含む重症の機能障害と病態が引き起こされる。例として、急速に増殖している腫瘍または進展期の腫瘍では概日機構が失われる傾向があり、可能性としては超概日性の周期性によって置き換えられる (Mormont ら著、Int. J. Cancer 誌、1997 年、第 70 巻、241～247 頁)。

【0003】

概日性生物学の我々の理解の最近の進展から、新しい治療薬および既存の治療薬の効力と安全性に対して、投与時間と投与期間が重大な結果を有し得ることも示されている。実

10

20

30

40

50

際に、薬力学の概日依存性を示す薬品の数が増えつつある（Paschosら著、Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 誌、2010年、第50巻：187～214頁）。

【0004】

概日性投与時間は、マウスまたはラットにおいて、細胞分裂阻害薬およびサイトカインをはじめとする多数の抗癌剤の毒性の程度に影響するようである（Paschosら著、Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 誌、2010年、第50巻：187～214頁）。全てのこれらの薬品について、潜在致死用量の概日性投与の時間に応じて50%以上生存率が変化することが報告されている。そのような大きな違いは注射経路（静脈内または腹腔内）または注射回数（単回または反復）と無関係に観察される（Mormontら著、Cancer 誌、2003年、第97巻：155～169頁）。

10

【0005】

注目すべき観察結果から、乳癌のリスクは工業化社会において著しく高く、そのリスクは発展途上国がより西洋化するにつれて上昇することが明らかである（Saharら著、Cell Cycle 誌、2007年、第6巻：1329～1331頁）。乳癌の発生率は夜勤で働く女性において著しく上昇し、より多くの年数と週当たりの時間数を夜間に働いて過ごした個体の間で高い。臨床的観点から、正常なリズムを有する患者と比較して概日リズムが変化した患者では癌の予後が悪い（Saharら著、Cell Cycle 誌、2007年、第6巻：1329～1331頁）。

20

【0006】

2007年に国際がん研究機関（IARC）は、概日性を混乱させる、または体内時計を混乱させる交替制勤務を確からしいヒトの発癌因子として分類した（Errenら著、Dtsch. Arztebl. Int. 誌、2010年、第107巻：657～662頁）。興味深いことに、松果体切除術または不断の光曝露による概日内分泌リズムの混乱により、げっ歯類動物では自然発生性乳房腫瘍の形成が増加する（Saharら著、Cell Cycle 誌、2007年、第6巻：1329～1331頁）。

【0007】

乳癌は世界で肺癌に次いで2番目に最も一般的な種類の癌であり、5番目に最も一般的な癌死の原因である。乳癌は男性と比べて女性により多く見つかる。毎年世界中で百万件を超える新しい症例の乳癌が診断される。新しい乳癌の症例は大部分が北米で見つかる。乳癌はたいてい40歳より上の女性において見つかる。乳癌の症例は米国やヨーロッパのような西洋諸国では過去25年間に約30%上昇した。

30

【0008】

概日リズムの連続的な攪乱は確からしいヒトの発癌因子として提唱されているが、驚くべき観察結果から概日時計の変化には有益な効果を含み得るものもあることが示された。例として、腫瘍抑制因子p53の欠失を有するマウスでは、2種類の概日性調節因子であるCRY1とCRY2の遺伝的除去により、腫瘍の増殖が低下し、それらの動物の生存が増加した（Ozturkら著、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 誌、2009年、第106巻：2841～2846頁）。

40

【0009】

まとめると、これらの観察結果は、概日性制御に関わる分子因子の中から癌治療に適した新規薬理学的標的を特定する可能性を開いている。

【0010】

10年前にREV-ERB/NR1Dサブグループ受容体であるREV-ERB α （NR1D1）とREV-ERB β （NR1D2）が概日時計機構の不可欠な要素であることが特定された（Teboulら著、J. Appl. Physiol. 誌、2009年、第107巻：1965～1971頁、Rippergerら著、Cell Res. 誌、2012年、第22巻：1319～1321頁）。両方のREV-ERB受容体が古典的な核内受容体AF-2転写活性化ドメインを持たず、転写共抑制因子複合体と結合して

50

遺伝子活性を抑制する (Rippbergerら著、Cell Res. 誌、2012年、第22巻: 1319~1321頁、Phelanら著、Nat. Struct. Mol. Biol. 誌、2010年、第17巻: 808~814頁)。

【0011】

REV-ERB/転写共抑制因子複合体相互作用は、天然のリガンド(ヘム)の存在下で強化され、標的遺伝子の転写抑制が達成される(Rippbergerら著、Cell Res. 誌、2012年、第22巻: 1319~1321頁)。それらの遺伝子のプロモーター内の特定のcis配列とREV-ERBのDNA結合ドメインとの結合によって標的の選択が行われる。

【0012】

歴史的に最初に発見されたため、REV-ERB α の生物学的機能は最も明らかにされている。実際に、REV-ERB α は概日リズム、脂肪生成、炎症を含む幾つかの過程の制御に関係があるとされている(Phelanら著、Nat. Struct. Mol. Biol. 誌、2010年、第17巻: 808~814頁)。

【0013】

分子レベルではREV-ERB α によって活性が制御される幾つかの遺伝子が報告されている(Phelanら著、Nat. Struct. Mol. Biol. 誌、2010年、第17巻: 808~814頁)。特筆すべきことに、REV-ERB α により制御される標的には上述の過程に参与する遺伝子に加えてサイクリン依存性キナーゼ阻害因子p21(Cink1a/p21)などの重要な細胞周期調節遺伝子も含まれる(Burkeら著、Nucleic Acids Research誌、1996年、第24巻: 3481~3489頁、Borgsら著、Cell Cycle誌、2009年、第8巻: 832~837頁)。

【0014】

REV-ERB α はElv13(超長鎖脂肪酸エロンゲース)(Anzulovichら著、J. Lipid Res. 誌、2006年、第47巻: 2690~2700頁)およびPAI-1(線溶系の調節因子であり、且つ、炎症、アテローム血栓症およびアテローム性動脈硬化症の修飾因子であるプラスミノーゲン活性化因子阻害因子1)(Wangら著、J. Biol. Chem. 誌、2006年、第281巻: 33842~33848頁)などの遺伝子の転写を抑制することも報告されている。REV-ERB α が介在する幾つかの応答は概日リズムの影響を受けるので、REV-ERB α 活性は概日性と他の多くの生理学的過程との間のクロスリンクに寄与する可能性がある、またはそれを制御する可能性すら有し得ると仮定されている。

【0015】

しかしながら、REV-ERB α 欠損マウスの体内時計表現型はわずかであるため、REV-ERB α は他の概日性調節因子(すなわち、Bmal1)のようなリズム生成に必須のペースメーカー要素であるというよりも、むしろ周期振動性時計に頑健性を与えるものと提唱されている(Teboulら著、J. Appl. Physiol. 誌、2009年、第107巻: 1965~1971頁)。最近になってこの見方は、中枢時計機構におけるREV-ERB受容体の予想よりも卓越した役割を強力に裏付ける最近の刊行物によって異議を唱えられることになった(Choら著、Nature誌、2012年、第485巻: 123~127頁)。実際には、REV-ERB α およびREV-ERB β が動員されるゲノム配列の比較分析からそれら2種類の受容体のシストローム間の大規模な重複が明らかになった(Choら著、Nature誌、2012年、第485巻: 123~127頁)。この結果はREV-ERB α とREV-ERB β アイソフォームが概日性調節因子の幾つかのメンバーを含む幾つかの標的遺伝子の抑制について相互に補償しあうことができることを示唆している。

【0016】

この観察結果と一致して、肝臓特異的REV-ERB α /REV-ERB β 二重ノックアウトマウス(L-DKO)の作製により、野生型動物の肝臓において周期的に発現する

10

20

30

40

50

およそ900遺伝子のうちの90%がそれらのL-DKOマウスの肝臓では周期的でなくなることが示された(Choら著、Nature誌、2012年、第485巻:123~127頁)。

【0017】

それでも、いくつかの生物学的応答は特定のREV-ERBアイソフォームの活性に依存するかもしれない。実際に、REV-ERB α の遺伝的除去またはREV-ERE α 発現の遺伝的ノックダウンによって炎症促進性サイトカインIL-6の生産と放出が調節されることが報告されている(Gibbsら著、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 誌、2012年、第109巻:582~587頁)。

【0018】

Erbb2シグネチャを有する乳癌細胞の生存因子としてのREV-ERB α の役割も報告されている(Kourtidisら著、Cancer Research誌、2010年、第70巻:1783~1792頁)。乳癌の約30%で癌原遺伝子Erbb2(Her2)が過剰発現している(Erbb2陽性乳房腫瘍)。REV-ERB α がErbb2と共発現していることが報告されており、この遺伝子がErbb2陽性腫瘍に影響する新規因子であり得ることを示唆している。さらに重要なことに、REV-ERB α の遺伝的阻害によってErbb2陽性乳癌細胞の増殖を阻止することができた(Kourtidisら著、Cancer Research誌、2010年、第70巻:1783~1792頁)。

【0019】

特筆すべきことに、DBC1(Deleted in Breast Cancer 1)タンパク質がREV-ERB α の安定性と機能を調節することが最近になって報告された(Chiniら著、The Biochemical Journal誌、2013年、第451巻:453~461頁)。DBC1はもともと乳癌において頻繁に欠失しているヒト染色体8p21領域上の乳房腫瘍抑制因子遺伝子の候補の遺伝的検索時に同定された(Trauernichtら著、Cell Cycle誌、2010年、第9巻:1218~1219頁)。しかしながら、さらなる解析によりDBC1発現はあらゆる起源の癌において実質的には失われていないことが明らかになった。実際には、DBC1は正常な乳房組織と比べて乳癌において、および他の癌と比べて乳管癌において発現上昇していることがわかっている(Trauernichtら著、Cell Cycle誌、2010年、第9巻:1218~1219頁)。DBC1がREV-ERB α タンパク質の安定性を強化するという事実(Chiniら著、The Biochemical Journal誌、2013年、第451巻:453~461頁)から、DBC1とREV-ERB α が過剰発現する乳房腫瘍との間での興味深い分子の連係が明らかになった。

【0020】

Erbb2陽性乳癌細胞のREV-ERB α 介在性増殖阻害の分子機構は未だに深く研究されていないが、生物学的データ(Kourtidisら著、Cancer Research誌、2010年、第70巻:1783~1792頁)より、REV-ERB α 活性の薬理的抑制を乳癌治療に用いることができるという考えが裏付けられている。

【0021】

加えて、REV-ERE α とREV-ERB β がp21を含む細胞周期制御に関与する幾つかの遺伝子のプロモーター上での共動員を示したことを考慮すると(Borgsら著、Cell Cycle誌、2009年、第8巻:832~837頁、Choら著、Nature誌、2012年、第485巻:123~127頁)、両方のREV-ERBアイソフォームの共抑制が癌細胞の増殖と生存性に対してより顕著な効果をさえ有するかもしれない。

【0022】

最初のREV-ERB α リガンドであるアゴニスト第三級アミンGSK4112が最近になって特定された(Grantら著、ACS Chemical Biology誌、2010年、第5巻:925~932頁)。GSK4112はNCoR(Nuclear

10

20

30

40

50

receptor Co-Repressor) に由来するペプチドと REV-ERB α との相互作用を用量依存的に高めることができるものとして FRET アッセイにおいて特定された (Grant ら著、ACS Chemical Biology 誌、2010 年、第 5 巻: 925~932 頁)。GSK4112 を用いる処理によって、細胞培養における Brn3a 発現が用量依存的に低下し、脂質蓄積および重要な脂肪生成性遺伝子の発現上昇によって示されるように、3T3-L1 細胞において脂肪生成が誘導される (Kojetani ら著、Current Pharm. Design 誌、2011 年、第 17 巻: 320~324 頁)。したがって、GSK4112 は REV-ERB α アゴニストとして挙動し、生理的リガンドであるヘムと同じ様に REV-ERB α 応答性標的遺伝子の発現を調節する (Rippberger ら著、Cell Res. 誌、2012 年、第 22 巻: 1319~1321 頁)。

10

【0023】

REV-ERB α のリガンド結合ドメイン (LBD) は REV-ERB β の LBD と高い程度の相同性を共有する。実際に、GSK4112 は両方のアイソフォームに対して作用することが報告されている (Solt ら著、Nature 誌、2012 年、第 485 巻: 62~68 頁)。GSK4112 はその生物学的利用率を低下させる高いクリアランスと急速な代謝のために、低い薬物動態特性を示す (Solt ら著、Nature 誌、2012 年、第 485 巻: 62~68 頁)。

【0024】

REV-ERB アゴニストである SR9009 と SR9011 および類似体などの REV-ERB リガンドが国際公開第 2013/033310 号パンフレットから知られている。それらのリガンドは共通の第三級アミンスキャフォールドと、アミン窒素の 3 つの置換基のうちの 2 つを共有することで GSK4112 と近縁であり、糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症および冠動脈疾患のような不調の有用な治療法として開示されている。

20

【0025】

化合物 SR9009 および SR9011 はそれらの化合物が代謝応答を誘導する可能性についてマウスにおいて検査された (Solt ら著、Nature 誌、2012 年、第 485 巻: 62~68 頁)。これらの化合物は、概日時計に影響するほかに食餌誘導性肥満マウスの代謝パラメーターを改善することもできた。生化学的パラメーターについて測定された変化は肝臓、骨格筋、および脂肪組織のような代謝組織における遺伝子発現プロファイルの改変とも関連した。しかしながら、REV-ERB α 生物学を調べるために SR9009 と SR9011 を使用することは、意味があるレベルの曝露をインビボで達成するために高用量投与を必要とするような速い代謝排除速度のために複雑である (Solt ら著、Nature 誌、2012 年、第 485 巻: 62~68 頁)。さらに、GSK4112、SR9009 および SR9011 の好ましくない DMPK (薬物代謝および薬物動態) プロファイルは、これらの化合物は概日時計の錯乱に関連する疾患と病態の臨床治療に適した真に有効な治療薬としては不適切なものとする。

30

【0026】

加えて、上述の第三級アミンは、細胞ベースおよび動物の薬理学からの結果の解釈に対して潜在的に責を負う、核内受容体 LXR α に対する既知の活性を有している (Trump ら著、J. Med. Chem. 誌、2013 年、第 56 巻: 4729~4737 頁)。実際に、GSK4112 も LXR α を刺激することがさらなる研究により示された。特筆すべきことに、SR9009 と SR9011 は REV-ERB に対してよりも LXR α に対して 100 倍高い活性であった (Trump ら著、J. Med. Chem. 誌、2013 年、第 56 巻: 4729~4737 頁)。GSK4112、SR9009 および SR9011 に関連し、且つ、高い REV-ERB α アゴニスト効力、選択性、および生物学的利用率を示す新規トリアリールメチルアミンが報告されている (Trump ら著、J. Med. Chem. 誌、2013 年、第 56 巻: 4729~4737 頁)。特筆すべきことに、これらの GSK4112 類似体は LPS 介在性 IL-6 転写活性化の低

40

50

下に対してGSK4112よりもずっと低い効果を示した。

【0027】

国際公開第2013/045519号は、REV-ERBの活性化が治療効果を有するあらゆる疾患の治療に有用な、例えば、炎症性および概日リズム関連障害または心血管代謝疾患において有用なREV-ERBアゴニストとして特定の置換トリアゾロピリダジンを請求している。

【0028】

最後に、特定のジベンジルアミン誘導体が国際公開第2007/065261号においてPAI-1の阻害剤として請求されており、したがって、主に幾つかの心血管疾患および非インスリン依存性真性糖尿病において治療上有用であると主張されている。

10

【0029】

文献中に記載されている唯一の報告されたREV-ERB α アンタゴニストは1, 2, 3, 4 テトラヒドロイソキノリン誘導体SR8278であり、SR8278はGSK4112と異なり中心要素としてアミド窒素を特徴とし、したがって塩基性化合物ではない(Kojetinら著、ACS Chem. Biol. 誌、2011年、第6巻:131~134頁)。SR8278は、FRETベースアッセイにおいてREV-ERB α LBD/NcoR相互作用を阻害し、且つ、培養細胞における2つのREV-ERB α 標的遺伝子の発現を誘導するその能力に基づいて、REV-ERB α アンタゴニストと記載されている(Kojetinら著、ACS Chem. Biol. 誌、2011年、第6巻:131~134頁)。これらの結果はSR8278がGSK4112と類似の分子機構、すなわち、REV-ERB/NcoRの連携によって作用するが、反対の結果を有することを示唆している。また、SR8278はその開示によって言及されているようにその薬理学的使用法を制限する低い薬物動態特性を示した(Kojetinら著、ACS Chem. Biol. 誌、2011年、第6巻:131~134頁)。

20

【0030】

したがって、当技術分野において新しいREV-ERBアンタゴニストを発見するニーズが存在する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0031】

30

本発明の目的は、腫瘍抑制因子p53の発現と無関係に癌(すなわち野生型または変異型のp53タンパク質を発現する腫瘍、およびp53発現が無い腫瘍)の治療に、特にErbb2-シグネチャを有する乳癌と肝臓癌および結腸癌に使用するための抗増殖性およびアポトーシス促進性活性を有する新規化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0032】

前述の課題は請求項1に記載の化合物、請求項10に記載の医薬組成物、請求項11、請求項12および請求項13に記載の使用法によって対処されている。好ましい実施形態は従属請求項に示されている。

【図面の簡単な説明】

40

【0033】

【図1】図1は、内在性REV-ERB介在性転写に対する実施例1の化合物の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0034】

後続の段落は本発明に係る化合物の様々な化学部分の定義を提供し、別途明示的に示される定義がより広範な定義を提供しない限り、本明細書と特許請求の範囲を通して普遍的に適用されるものとする。

【0035】

本明細書において使用される場合、「アルキル」という用語は飽和または不飽和脂肪族

50

炭化水素基を指す。そのような用語は直鎖（非分岐鎖）または分岐鎖を含む。アルキルにはアルケニル基またはアルキニル基が含まれる。

【0036】

本発明に従うアルキル基の非限定的な例は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-または2-ブテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-または2-ブチニルなどである。

【0037】

本発明に従うアルキル基は置換されていなくてもよいし、1つ以上の置換基によって置換されていてもよい。

10

【0038】

本明細書において使用される場合、「シクロアルキル」という用語は1つの環を有する飽和または部分不飽和炭素環基を指す。シクロアルキルにはシクロアルケニル基が含まれる。

【0039】

本発明に従うシクロアルキル基の非限定的な例は、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエンなどである。

【0040】

本発明に従うシクロアルキル基は置換されていなくてもよいし、1つ以上の置換基によって置換されていてもよい。

20

【0041】

本明細書において使用される場合、「ヘテロアルキル」という用語は、ヘテロ原子を介して化合物の残りの部分に結合している上で定義したようなアルキル基を指す。ヘテロアルキル基は置換されていなくてもよいし、1つ以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0042】

本明細書において使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は炭素または水素以外の原子を指す。ヘテロ原子は典型的には酸素（O）、窒素（N）、およびイオウ（S）を含むものとされる。

30

【0043】

本明細書において使用される場合、「アルコキシ」という用語は酸素原子によって化合物の残りの部分に結合しているアルキル基を指す。

【0044】

「ヘテロシクロアルキル」基（「非芳香族ヘテロ環」基）という用語は、窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子によって炭素原子のうちの少なくとも1個が置き換えられているシクロアルキル基（非芳香族基）を指す。ヘテロシクロアルキル基は置換されていなくてもよいし、置換されていてもよい。

【0045】

ヘテロシクロアルキルの例には、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、環状カルバメート、1-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル)、テトラヒドロチオピラン、4H-ピラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン（2-ピペリジニル、3-ピペリジニル）、1, 3-ジオキシシ、1, 3-ジオキシサ、1, 4-ジオキシシ、1, 4-ジオキシサ、ピペラジン、1, 3-オキサチアン、1, 4-オキサチイン、1, 4-オキサチアン、テトラヒドロ-1, 4-チアジン、2H-1, 2-オキサジン、モルホリン（4-モルホリニル、3-モルホリニル）トリオキサ、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロフラン（テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル）、ピロリン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジオン、ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、1, 3-ジオキソール、1, 3-ジオキソラン、1, 3-ジチオール、1, 3-ジチオラン、イソオキサゾリン、イ

40

50

ソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、および 1, 3-オキサチオランが含まれるが、これらに限定されない。

【0046】

本明細書において使用される場合、「ハロゲン」という用語はフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を指す。

【0047】

本明細書において使用される場合、「アリール」という用語は非置換型または置換型の炭素単環系、炭素二環系、または炭素三環系からなる炭化水素であって、ここで複数の環は融合して一体になっており、且つ、炭素環の少なくとも 1 つが芳香族であるものを指す。「アリール」という用語は、例えば、6 員炭化水素環、2 つの 6 員環が縮合した炭化水素環のような環状芳香族を意味する。アリール基の非限定的な例は、例えば、フェニル、 α -または β -ナフチル、9, 10-ジヒドロアントラセニル、インダニル、フルオレニルなどである。本発明に従うアリール基は置換されていなくてもよいし、1 つ以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0048】

本明細書において使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、1~4 個の炭素原子が、独立に、窒素、酸素およびイオウからなる群より選択されるヘテロ原子によって置換されている上で定義したようなアリールを指す。ヘテロアリール基の非限定的な例は、例えば、ピロリル、フリル、チオフエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルである。本発明に従うヘテロアリール基は置換されていなくてもよいし、1 つ以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0049】

本明細書において使用される場合、「芳香環」という用語は、構成炭素原子が不飽和環系を構成し、その環系中の全ての原子が sp^2 混成となり、 n 電子の総数が $4n+2$ に等しい部分であって、その n が整数である部分を指す。

【0050】

本明細書において使用される場合、「複素芳香環」という用語は、1 個以上の炭素原子が、独立に、窒素、酸素およびイオウからなる群より選択されるヘテロ原子によって置換されている、上で定義したような「芳香環」を指す。

【0051】

別途示されない限り、本明細書において使用される場合、「置換される (substituted)」という用語は、正常な結合価が維持され、且つ、置換の結果として安定な化合物が生じることを条件として、上述の基の 1 個以上の水素原子が別の非水素原子または官能基によって置き換えられることを意味する。置換の非限定的な例は、例えば、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アシルオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $-O-Aroil$ 、 $-O-HeteroAroil$ 、オキソ ($=O$)、 $-C(=O)-NR^hR^k$ 、および $-NR^pR^q$ であり、式中、 R^h 、 R^k 、 R^p 、および R^q のそれぞれが独立して水素、非置換型または置換型のアルキル、非置換型または置換型のシクロアルキル、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリ

ールアルキル、非置換型または置換型のヘテロアリール、非置換型または置換型のヘテロシクリル、アシル、アロイル、ヘテロアロイルを表し、且つ、 R^h と R^k 、または R^p と R^q が結合している窒素原子と連結している場合に $-NR^hR^k$ 基または NR^pR^q 基はヘテロシクリル残基を表し、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルという用語は上で定義したとおりである。

【0052】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、所望の生物活性を保持し、且つ、監督官庁によって許容される下で特定される式（I）の化合物の塩を指す。

【0053】

本明細書において使用される場合、「塩」という用語は、無機酸または有機酸または無機塩基または有機塩基から調製される本発明に係る化合物のあらゆる塩、および内部形成塩を指す。そのような塩は生理的に許容可能なアニオンまたはカチオンを有することが典型的である。

【0054】

さらに、式（I）の化合物は置換基の種類に応じて酸付加塩または塩基との塩を形成することができ、これらの塩が薬学的に許容可能な塩である限りそれらの塩は本発明に含まれる。

【0055】

そのような塩の例には、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）と形成される酸付加塩、および酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸およびナフタレンスルホン酸などの有機酸と形成される塩が含まれるがこれらに限定されない。塩酸塩が好ましい。

【0056】

生理学的または薬学的に許容可能な塩は、親化合物と比べて高い水溶性のために医療用に特に適切である。

【0057】

薬学的に許容可能な塩は、従来法を用いて式（I）の化合物の他の薬学的に許容可能な塩を含む他の塩からも調製され得る。

【0058】

「誘導体（derivative）」および「誘導体（derivatives）」という用語は式（I）の化合物の各々を指し、且つ、それらの化合物の薬学的に許容可能な水和物、溶媒和物、結晶、同位体標識された誘導体、互変異性体、幾何または光学異性体、立体異性体、医薬活性誘導体、およびまた、これ以降で示されるあらゆる適切な形態を含むものとする。

【0059】

有機化学分野の当業者は、多くの有機化合物が、それらが反応する、または沈殿もしくは結晶化する場である溶媒と複合体を形成し得ることを理解する。これらの複合体は「溶媒和物」として知られている。例えば、水との複合体は「水和物」として知られている。本発明の化合物の溶媒和物は本発明の範囲内にある。式（I）の化合物は、適切な溶媒を結晶化または蒸発させて対応する溶媒和物を生じさせることによって溶媒分子と結合した状態で容易に単離され得る。

【0060】

式（I）の化合物は結晶形態であり得る。ある特定の実施形態では式（I）の化合物の結晶は多形体である。

【0061】

本対象の発明は同位体標識された化合物も含み、それらの化合物は式（I）およびその後続に記述される化合物と同一であるが、1個以上の原子が通常自然界で見つかる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されているという点で異なる。本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩に組み入れることが

10

20

30

40

50

できる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素、ヨウ素、および塩素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{125}I が含まれる。

【0062】

前述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物および前記化合物の薬学的に許容可能な塩は本発明の範囲内にある。同位体標識された本発明の化合物、例えば、 ^3H 、 ^{14}C などの放射性同位体が組み入れられている本発明の化合物は、薬物および／または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識同位体、すなわち ^3H 同位体、および炭素-14同位体、すなわち ^{14}C 同位体がそれらの調製しやすさと検出性のために特に好ましい。 ^{11}C 同位体と ^{18}F 同位体はPET（陽電子放射断層撮影法）において特に有用であり、 ^{125}I 同位体はSPECT（単光子放出コンピュータトモグラフィー）において特に有用であり、全てが脳のイメージングに有用である。さらに、重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体による置換はより高い代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加または要求投薬量の現象から生じるいくつかの治療上の利点をもたらすことができ、したがってそのような置換が好ましい状況もあり得る。同位体標識された本発明の式（I）およびその後続の化合物は、通常、同位体標識されていない試薬を容易に入手可能な同位体標識された試薬で置き換え、下記のスキームおよび／または実施例において開示される手順を実行することにより調製することができる。

10

【0063】

本発明に含まれるいくつかの基／置換基は異性体として、または1つ以上の互変異性型の状態で存在し得る。したがって、いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は置換基の種類に応じて他の互変異性体または幾つかの事例では幾何異性体の形態で存在し得る。本明細書において、化合物はそのような異性体のうちの1つの形態でのみ記載されているかもしれないが、本発明は全ての異性体、それらの異性体の単離形、またはそれらの混合物を包含する。さらに、式（I）の化合物は不斉炭素原子または幾つかの事例では軸不斉性を有してよく、それに対応して、それらの化合物は（R）型、（S）型などのような光学異性体の形態で存在し得る。本発明は、ラセミ体、エナンチオマー、およびそれらの混合物を含む全てのそのような異性体を範囲内に含む。

20

【0064】

特に、エナンチオマー、ジアステレオマー、およびラセミ体を含むそれらの混合物を含み、全ての立体異性形が本発明の範囲に含まれ、別途特記されない限り式（I）の化合物に対する全般的な言及には全ての立体異性形が含まれる。

30

【0065】

概して、本発明の化合物または塩は、経口経路にしても、非経口経路にしても、または他の経路にしても、全ての投与経路による医薬的使用にとって明らかに不適切である化合物（あるとすれば）を、それ自体または水中で非常に化学的に不安定であるため、除かれるものとして解釈されるべきである。そのような化合物は化学の当業者に知られている。

【0066】

「医薬活性誘導体」という用語は、式（I）の化合物に由来する化合物であって、受容者に投与されると本明細書において開示される活性を直接的または間接的に提供することが可能であるあらゆる化合物を指す。

40

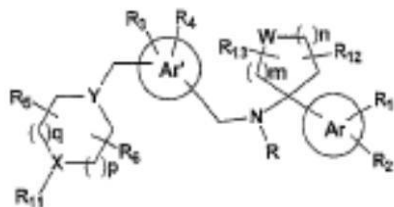
【0067】

本発明は式（I）の化合物の活性代謝産物も包含する。

【0068】

本発明の第1の態様に従って式（I）の化合物

【化 1】



(I)

10

またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0069】

式(I)の化合物では、

ArとAr'は、N、O、Sから選択される3個以下のヘテロ原子を含む5員～10員の芳香族または複素芳香族の単環または縮合環からなる群より独立して選択され、

Rは、水素、直鎖状または分岐状の非置換型または置換型のC₁～6アルキル、および非置換型または置換型のアリールC₁～6アルキルからなる群より選択され、

R₁、R₂、R₃およびR₄は、独立に、H、ハロゲン、直鎖状または分岐状の非置換型または置換型のC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、ヒドロキシC₁～6アルキル、OH、CN、フルオロC₁～6アルキル、フルオロC₁～6アルコキシからなる群より選択され、R₁、R₂、R₃およびR₄はそれぞれAr基およびAr'基の何位に結合していてもよく、

20

YがNまたはCHからなる群より選択され、

XがCHまたはNからなる群より選択され、

R₅およびR₆は、独立に、H、ハロゲン、非置換型または置換型の直鎖状または分岐状のC₁～6アルキル、=O、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリールC₁～6アルキル、ヒドロキシC₁～6アルキル、C₁～6アルキルCO、非置換型または置換型のアリールCO、非置換型または置換型のアリールC₁～6アルキルCO、COOR₇、CONR₈R₉、SO₂R₁₀からなる群より選択され、ここで、R₇、R₈、R₉およびR₁₀は、独立に、水素、直鎖状または分岐状のC₁～6アルキルからなる群より選択され、R₅およびR₆はそれらが連結される環のどの炭素原子に結合してもよく、且つ、それらは前記環の同じ炭素原子に連結されても、異なる炭素原子に連結されてもよく、および

30

R₁₁は、H、直鎖状または分岐状のC₁～6アルキル、C₁～6アルキルCO、アリール、アリールC₁～6アルキルからなる群より選択されるか、

またはR₅とR₆、もしくはR₅とR₁₁、もしくはR₆とR₁₁とが連結して飽和型または不飽和型であって、2個以下の窒素原子を含む非置換型または置換型の4員～10員環を形成し、

qとpは、独立して、0または1から2までの整数であり、ただしYとXが共にNである場合にはqもpも0ではなく、

40

R₁₂およびR₁₃は、独立に、H、F、C₁～6アルキル、C₁～6アルキル-OH、=O、OH、COOH、CO₂Me、CONH₂、CONHMe、CONMe₂からなる群より選択され、且つ、それらが連結される環のどの位置に結合してもよく、且つ、それらは前記環の同じ炭素原子に連結されても、異なる炭素原子に連結されてもよく、

Wは、結合ならびにO、SおよびNR₁₄からなる群より選択されるヘテロ原子からなる群より選択され、ここで、R₁₄は、H、直鎖状または分岐状のC₁～6アルキル、C₁～6アルキルCO、非置換型または置換型のアリール、非置換型または置換型のアリールC₁～6アルキル、非置換型または置換型のアリールCO、SO₂R₁₅、CONR₁₆R₁₇、COOR₁₈からなる群より選択され、ここで、R₁₅、R₁₆、R₁₇およびR₁₈は、独立に、H、直鎖状または分岐状のC₁～6アルキルからなる群より選択さ

50

れ、

mは1から3までの整数であり、nは、0または1から3までの整数であり、ただしWが結合である場合にはnは0ではなく、

式(I)の前記化合物が

4-[[[1-(4-メトキシフェニル)シクロペンチル] アミノ] メチル] -2-[(4-メチル-1-ピペラジニル) メチル] -フェノール、

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル] アミノ] メチル] -2-[(4-メチル-1-ピペラジニル) メチル] -フェノール、および

4-[[[1-(2-メトキシフェニル)シクロペンチル] アミノ] メチル] -2-[(4-メチル-1-ピペラジニル) メチル] -フェノール

10

ではないことを条件とする。

【0070】

好ましくは、ArとAr'は、独立に、ベンゼン環、ピリジン環、ナフタレン環、チオフェン環より選択され、

RはH、CH₃、非置換型または置換型のフェニルCH₂からなる群より選択され、

R₁、R₂、R₃およびR₄は、独立に、H、F、Cl、CH₃、OH、OCH₃、CH₂OH、CF₃、CHF₂、CH₂F、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、CNからなる群より選択され、

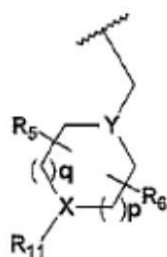
R₅およびR₆は、独立に、H、F、CH₃、=O、非置換型または置換型のフェニル、非置換型または置換型のピリジル、非置換型または置換型のフェニルCH₂、CH₂OH、CH₃CO、非置換型または置換型のフェニルCO、非置換型または置換型のフェニルCH₂CO、COOR₇、CONR₈R₉、SO₂R₁₀からなる群より選択され、ここで、R₇、R₈、R₉およびR₁₀は、独立に、HとCH₃からなる群より独立して選択され、

20

R₁₁は、H、CH₃、Et、i-Pr、フェニルC₁₋₆アルキル、CH₃CO、フェニルからなる群より選択され、

またはR₅とR₆、もしくはR₅とR₁₁、もしくはR₆とR₁₁とが連結して環を形成し、以下の部分：

【化2】

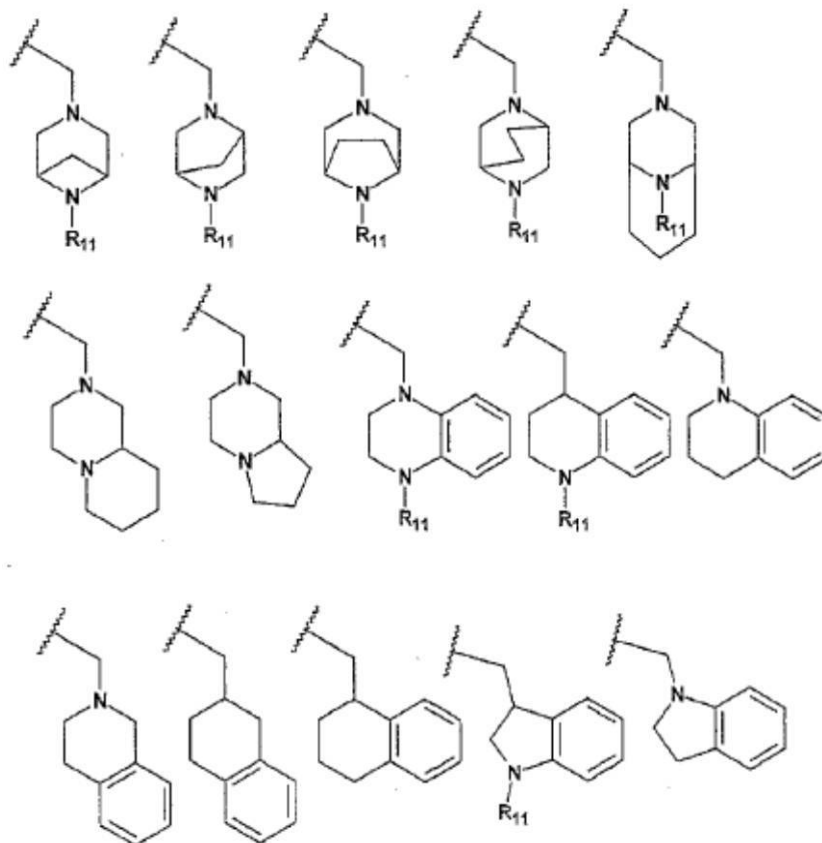


30

が以下のものからなる群より選択される構造を有し、

【0071】

【化 3】



【0072】

p と q は、独立に 0 または 1 であり、

R_{12} および R_{13} は、独立に、H、F、 CH_3 、 CH_2OH 、OH、=O からなる群より選択され、前記環の同じ炭素原子または異なる炭素原子に連結されており、

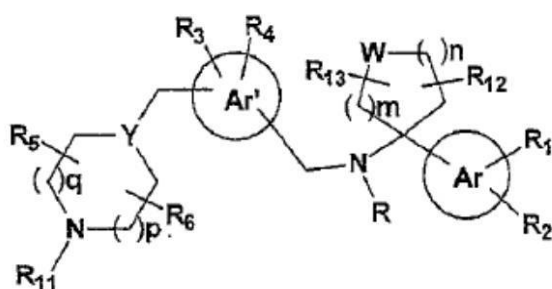
W は、結合ならびに O および NR_{14} からなる群より選択されるヘテロ原子からなる群より選択され、ここで、 R_{14} は H、 CH_3 、 $COCH_3$ 、非置換型または置換型のフェニル、非置換型または置換型のフェニル CH_2 、非置換型または置換型のフェニル CO、 SO_2R_{15} 、 $CONR_{16}R_{17}$ 、 $COOR_{18}$ であり、ここで、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} および R_{18} は、独立して、H および CH_3 からなる群より選択され、より好ましくは W が結合、O、NH、 NCH_3 、 $NCOCH_3$ 、 NCH_2 フェニル からなる群より選択され、

m が 1 から 3 までの整数であり、n が 1 から 2 までの整数である。

【0073】

上記態様の第 1 の実施形態によると、本発明の化合物は次の式 (I') :

【化 4】



(I')

を有することができ、式中、

$A r$ 、 $A r'$ 、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 Y 、 W 、 n 、 m 、 p および q は上で定義したとおりである。

【0074】

特に、この実施形態によると、

$A r$ および $A r'$ は、独立に、ベンゼン環、ピリジン環、ナフタレン環、チオフェン環より選択され、

R は H と CH_3 からなる群より選択され、

R_1 および R_3 は、独立に、 H 、 F 、 CH_3 、 OCH_3 、 OH 、 CF_3 、 CN からなる群より選択され、

R_2 および R_4 は、独立に H 、 F であり、

p および q は1に等しく、 m は1から2までの整数であり、 n は1から2までの整数であり、

R_{12} および R_{13} は、独立に、 H 、 F 、 CH_3 、 CH_2OH 、 $=O$ 、 OH からなる群より独立して選択され、前記環の同じ炭素原子または異なる炭素原子に連結されており、

W は、結合または O 、 NH 、 NCH_3 、 $NC(=O)CH_3$ 、 NCH_2 フェニルであり、

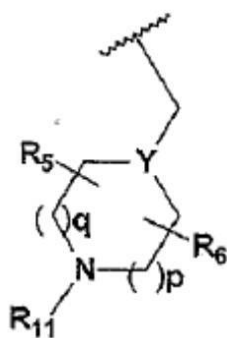
Y は N と CH からなる群より選択され、

R_5 および R_6 は、独立に、 H 、 F 、 CH_3 、 $=O$ 、フェニル、ピリジル、フェニル CH_2 、 CH_2OH 、 CH_3CO 、 $COOH$ からなる群より独立して選択され、

R_{11} は、 H 、 CH_3 、 Et 、 $i-Pr$ 、フェニル CH_2 、 CH_3CO 、フェニル、フェニル $(CH_2)_2$ からなる群より選択され、

または R_5 と R_6 、 R_5 と R_{11} 、もしくは R_6 と R_{11} とが連結して非置換型または置換型の4員～10員環を形成し、その部分：

【化5】



が以下からなる群より選択される構造を有する。

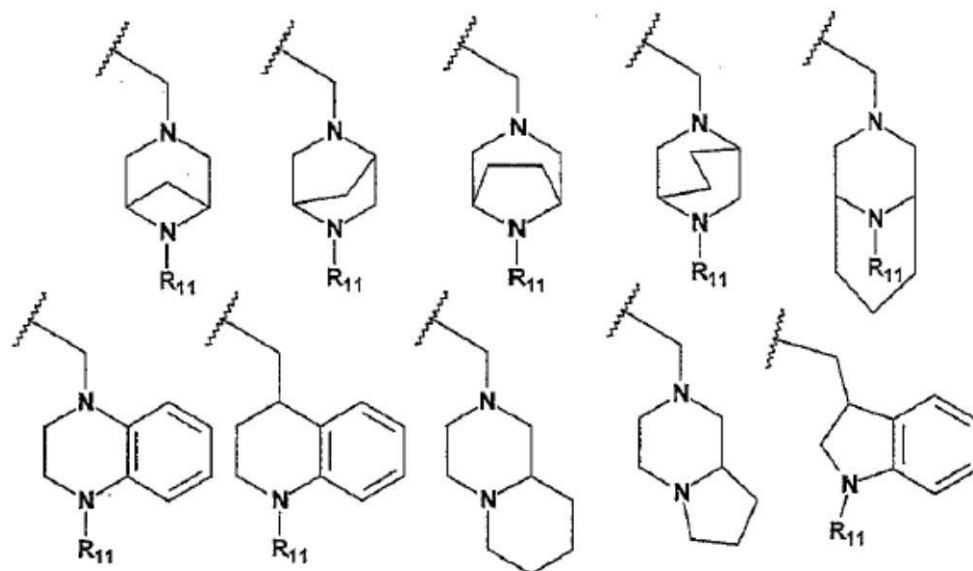
【0075】

10

20

30

【化 6】

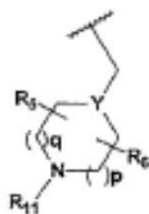


10

【 0 0 7 6 】

特に、前記部分：

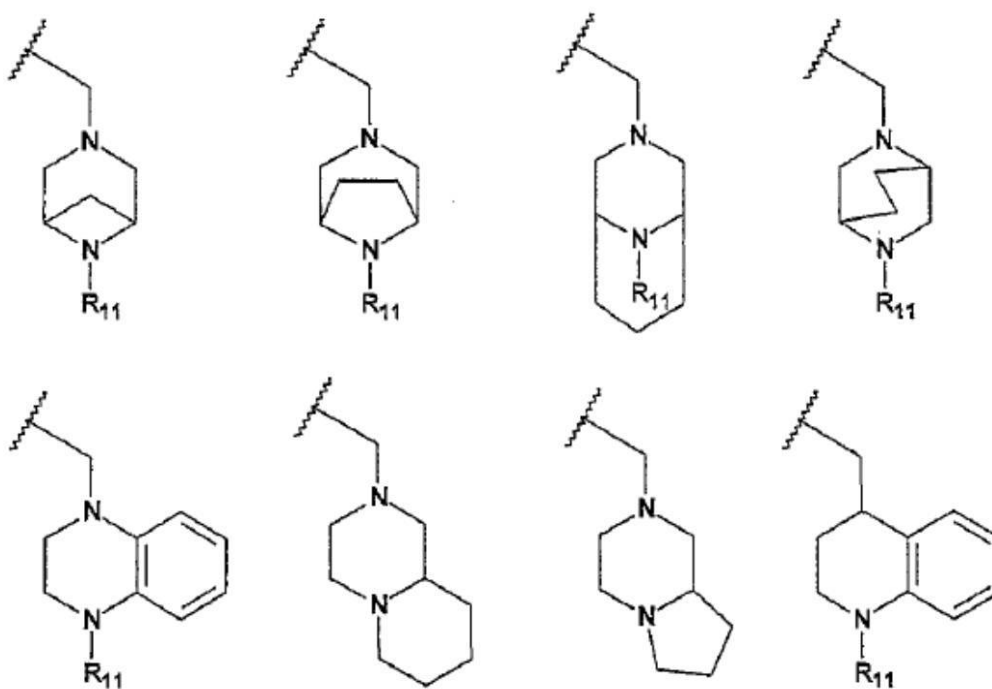
【化 7】



20

が以下からなる群より選択される構造を有する。

【化 8】



30

40

【 0 0 7 7 】

上記態様の第 2 の実施形態によると、本発明の化合物は次の式 (I'') :

50

10

$A r, A r', R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{11}, R_{12}, R_{13}, Y, W, n, m, p$ および q は上で定義したとおりである。

特に、この実施形態によると、

R は H および CH_3 であり、

20

p および q は 1 に等しく、m は 1 から 2 までの整数であり、n は 1 から 2 までの整数であり、

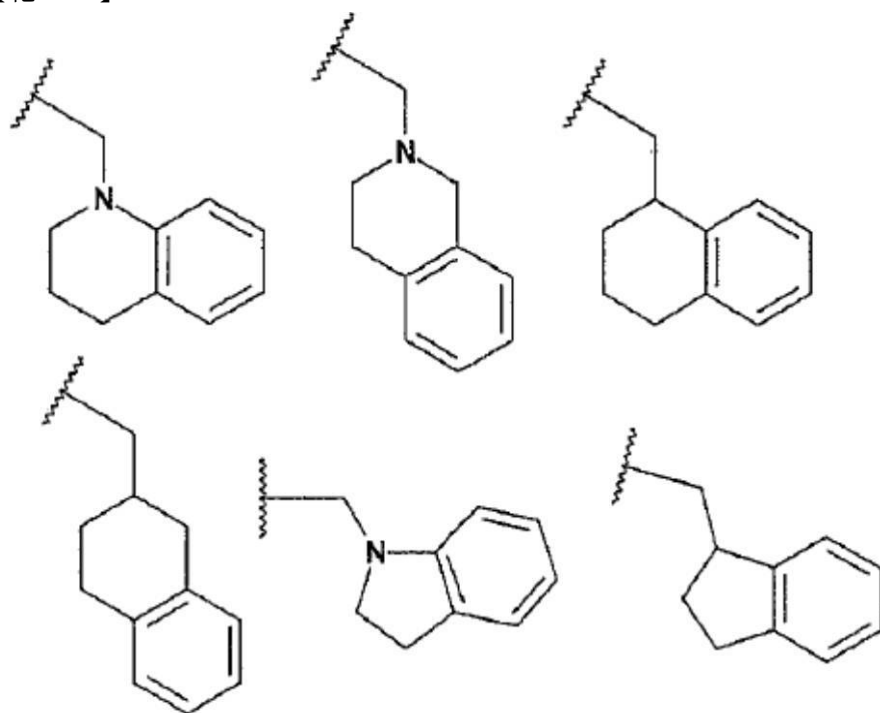
Wは結合またはO、NH、 NCH_3 、 NCOCH_3 、 NCH_2 フェニルであり、

30

または R_5 と R_6 、 R_5 と R_{11} 、もしくは R_6 と R_{11} とが連結して非置換型または置換型の4員～10員環を形成し、その部分：

【 0 0 7 9 】

【化 1 1】



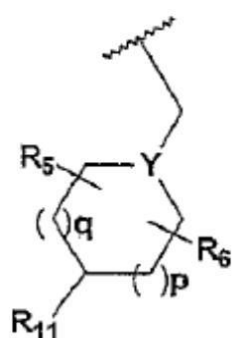
10

20

【0080】

特に、前記部分：

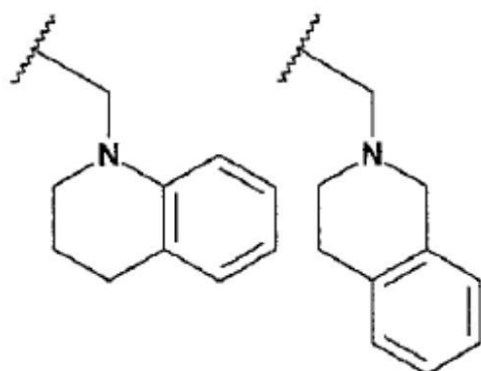
【化 1 2】



30

は以下からなる群より選択される意味を有する。

【化 1 3】



40

【0081】

上記態様のさらなる実施形態によると、式（I）の化合物は、

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-(50

- 1-ピペリジルメチル) フェノールジヒドロクロリド、
 4- [[[1- (2-フルオロフェニル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 1- (2-フルオロフェニル) -N- [[3- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル] メチル] シクロペンタンアミントリヒドロクロリド、
 1- (2-フルオロフェニル) -N- [[4-メトキシ-3- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル] メチル] シクロペンタンアミントリヒドロクロリド、
 4- [[[1- (2-フルオロフェニル) シクロペンチル] -メチル-アミノ] メチル] - 2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] - 4- [[(1-フェニルシクロペンチル) アミノ] メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 1- [4- [[5- [[[1- (2-フルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ] メチル] - 2- ヒドロキシフェニル] メチル] ピペラジン-1-イル] エタノンジヒドロクロリド、
 4- [[[1- (2-フルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ] メチル] - 2- [(4-フェニルピペラジン-1-イル) メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 2- [(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] - 4- [[[1- (2-フルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ] メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 4- [[[1- (2-フルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ] メチル] - 2- (ピペラジン-1-イルメチル) フェノール、
 2- [(4-ベンジルピペラジン-1-イル) メチル] - 4- [[[1- (2-フルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ] メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 4- [[[1- (2-フルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ] メチル] - 2- [(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 4- [[[1- (2-フルオロフェニル) テトラヒドロピラン-4-イル] アミノ] メチル] - 2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 4- (2-フルオロフェニル) - 4- [[4-ヒドロキシ-3- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル] メチルアミノ] シクロヘキサントリヒドロクロリド、
 4- [[[4, 4-ジフルオロ-1- (2-フルオロフェニル) シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2- [(4-メチル-ピペラジン-1-イル) メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 1- (2-フルオロフェニル) -N- [[3- [(1-メチル-4-ピペリジル) メチル] フェニル] メチル] シクロペンタンアミンジヒドロクロリド、
 1- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-N- [[3- [(1-メチル-4-ピペリジル) メチル] フェニル] メチル] シクロペンタンアミンジヒドロクロリド、
 4- [[[1-ベンジル-4- (2-フルオロフェニル) -4-ピペリジル] アミノ] メチル] - 2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェノールテトラヒドロクロリド、
 4- [[[1- (2, 4-ジフルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ] メチル] - 2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 4- [[[1- (3-フルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ] メチル] - 2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 4- [[[1- (4-フルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ] メチル] - 2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] - 4- [[[1- (3-チエニル) シクロペンチル] アミノ] メチル] フェノールトリヒドロクロリド、
 からなる群より選択され得る。

10

20

30

40

50

【0082】

次の化合物：

- 2-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノール、
 1-(2-フルオロフェニル)-N-[[2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-4-ピリジル]メチル]シクロヘキサミン、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-2-イル)メチル]フェノール、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチル-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル)メチル]フェノール、
 2-(1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルメチル)-4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]フェノール、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(9-メチル-3, 9-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)メチル]フェノール、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)メチル]フェノール、
 4-[[[1-(3, 5-ジフルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノール、
 4-[[[1-(3-フルオロ-2-ナフチル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノール、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノール、
 2-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノール、
 4-[[[1-(2-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノール、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)-4-メチル-シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノール、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノール、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノール、
 1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-[(1-フェネチル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]メチル]シクロヘキサミン、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノール、
 4-[[[1-(2-フルオロフェニル)-4, 4-ジメチル-シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノール、
 4-[[5-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-ヒドロキシ-フェニル]メチル]-1-メチル-ピペリジン-2-カルボン酸、
 1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]メチル]シクロヘキサミン、
 1-(3-フルオロフェニル)-N-[[3-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミン、
 N-[[3-[(1-ベンジル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]メチル]-1-

10

20

30

40

50

(2-フルオロフェニル)シクロヘキサミン、
 1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-[(1-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-4-イル)メチル]フェニル]メチル]シクロヘキサミン、
 N-[[3-(シクロヘキシルメチル)フェニル]メチル]-1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキサミン、
 1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-[(4-メチルシクロヘキシル)メチル]フェニル]メチル]シクロヘキサミン、
 も上記化合物に用いられたのと同じ方法で合成することができる。

【0083】

本発明において例示される化合物は、例えばMichael Smith、Jerry March著、March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure、第6版、John Wiley & Sons社、2007年に例示されている一般的な方法と手順を用いて容易に入手可能な出発物質から調製され得る。

10

【0084】

化学的官能基の別の官能基への変換は、望まれない副反応を回避するためにこの官能基を含む化合物中の1つ以上の反応中心が保護されることを必要とする場合があることが当業者によく知られている。そのような反応中心の保護と後続の合成変換の最後の脱保護は、例えばTheodora W. GreenおよびPeter G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis、第4版、John Wiley & Sons社、2006年に記載される標準的手法に従って達成することができる。

20

【0085】

典型的な、または好ましい実験条件（すなわち反応温度、時間、試薬のモル数、溶媒等）が提供される場合、別途記述されない限り他の実験条件も用いることができることが理解される。最適な反応条件は使用する特定の反応物質または溶媒によって変化し得るが、そのような条件は日常の最適化手順を用いて当業者によって決定され得る。

【0086】

下記の合成過程に従う式(I)の化合物の合成は段階的に実施することができ、それにより後続の反応を実施する前に、例えば、カラムクロマトグラフィーなどの標準的精製技術によって各中間産物を単離および精製する。あるいは、合成順序のうちの2つ以上のステップを当技術分野において知られるいわゆる「ワンポット」法で実施することができ、それによりそれら2つ以上のステップから生じた化合物だけを単離および精製する。

30

【0087】

本明細書中、下に記載される方法により調製される式(I)の化合物は、従来技術または従来法によって、例えば、濾過、蒸留、クロマトグラフィー、再結晶化およびそれらの組合せによって処理または精製され得る。

【0088】

式(I)の化合物の塩は塩基性化合物を溶液状態で所望の酸と反応させることにより調製され得る。

40

【0089】

一般的な方法

一実施形態では、本明細書に記載されるスキーム内に報告されている化学的変換を適用することで式(I)の化合物を得ることができる。

【0090】

スキーム1によれば、式(I)の化合物は、RがHであり、且つ、R₁、R₂、R₃、R₄、R₁₂、R₁₃、R₅、R₆、R₁₁、Ar、Ar'、X、Y、W、n、m、pおよびqが上の式(I)において定義したとおりである式Iaの化合物と名付けられた式(I)の化合物は、R₃、R₄、R₅、R₆、R₁₁、Ar'、X、Y、pおよびqが上の式(I)において定義したとおりである式IIのアルデヒドの、R₁、R₂、R₁₂、R

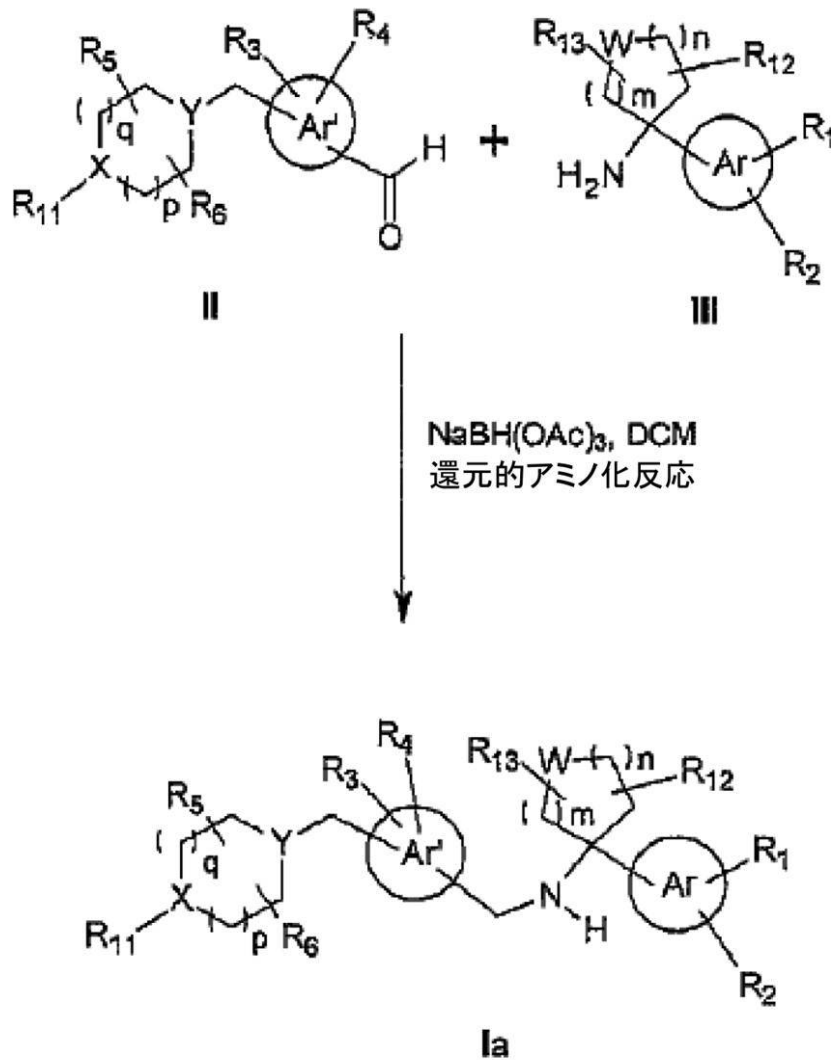
50

13、Ar、W、nおよびmが式(I)において定義したとおりである式IIIのアミンによる、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)などの還元剤の存在下で、ジクロロメタン(DCM)などの中程度に極性の非プロトン性溶媒を使用する、還元的アミノ化反応によって調製することができる。

【0091】

スキーム1

【化14】



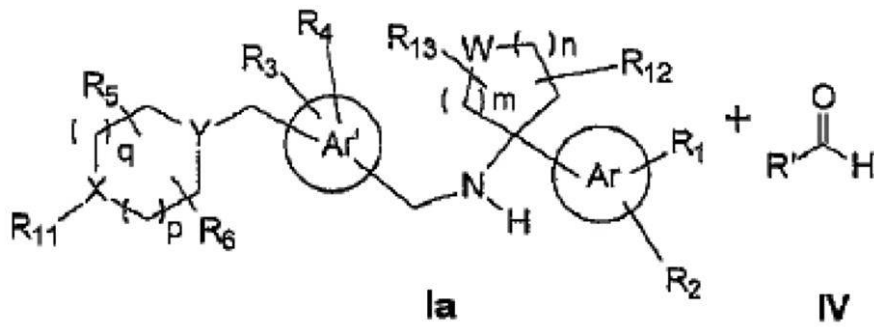
【0092】

スキーム2によれば、RがHではなく、且つ、R₁、R₂、R₃、R₄、R₁₂、R₁₃、R₅、R₆、R₁₁、Ar、Ar'、X、Y、W、n、m、pおよびqが上の式(I)において定義したとおりである式Ibの化合物と名付けられた式(I)の化合物は、R'がH、C₁~5アルキルまたはアリールC₁~5アルキルである式IVのアルデヒドによる、式Iaの化合物の還元的アミノ化反応によって調製することができる。

【0093】

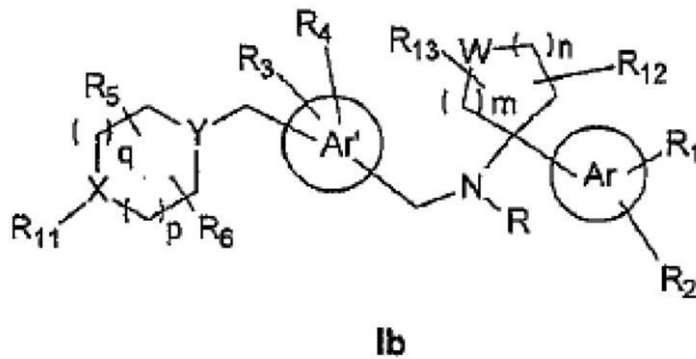
スキーム2

【化 1 5】



10

↓
 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCM
 還元的アミノ化反応



20

【0094】

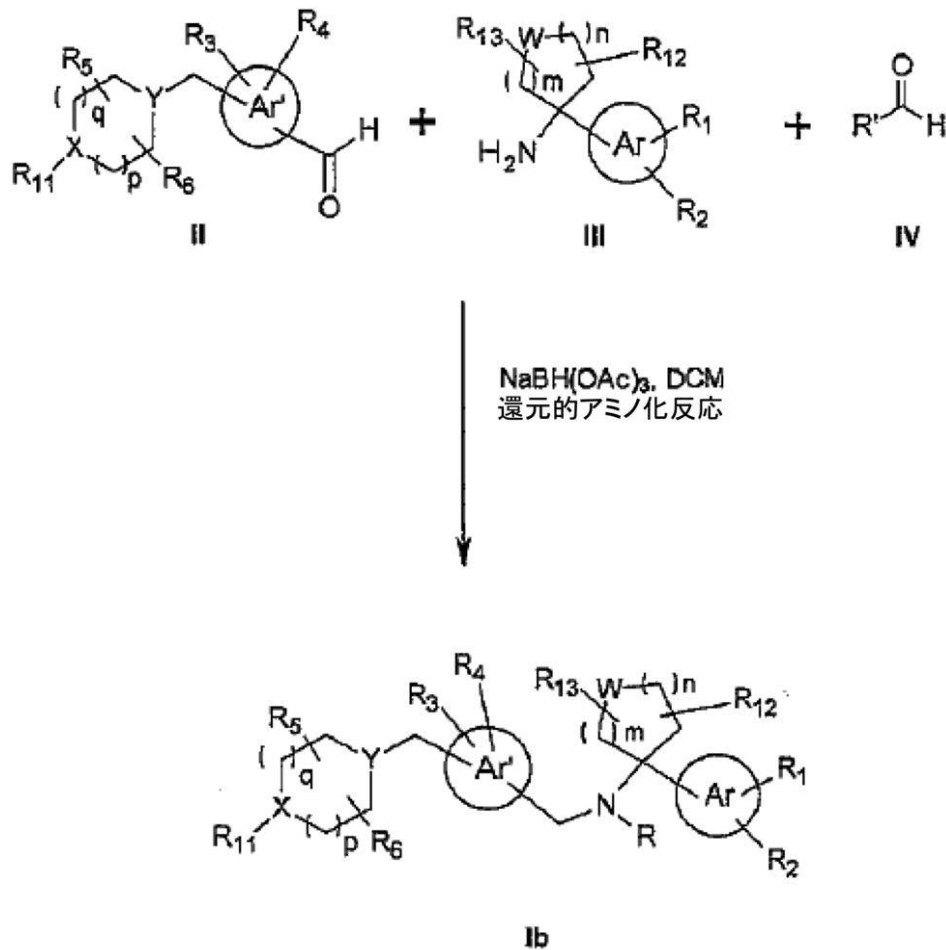
30

あるいは、スキーム3によれば、式Ibの化合物は、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などの還元剤の存在下、DCMなどの中程度に極性の非プロトン性溶媒を出発物質の変換が完了するまで使用する、式II（または、 R' がH、 $\text{C}_1 \sim 5$ アルキルまたはアリール $\text{C}_1 \sim 5$ アルキルである式IV）のアルデヒドの、式IIIのアミンによる還元的アミノ化反応と、それに続く R' がH、 $\text{C}_1 \sim 5$ アルキルまたはアリール $\text{C}_1 \sim 5$ アルキルである式IV（または式II）の適切なアルデヒドの添加による還元的アミノ化反応からなる「ワンポット」法によって調製することができる。

【0095】

スキーム3

【化 1 6】



【0096】

式 (I I) の化合物の合成

スキーム 4 によれば、Y が N であり、 R_3 及び R_4 の少なくとも一方が OH または OMe であり、 R_5 、 R_6 、 R_{11} 、 Ar' 、X、p および q が上記式 (I) において定義したとおりである式 I I a の化合物と名付けた式 I I の化合物は、ホルムアルデヒド (HCHO) の存在下で式 V a のアルデヒドの式 V I のアミンとのマンニッヒ反応によって調製することができる。その反応は、エタノール (EtOH) などの極性溶媒または DCM などの中程度に極性の非プロトン性溶媒の中において 45℃ から 80℃ までの範囲の温度で 12 時間にわたって行われることが好ましい。

【0097】

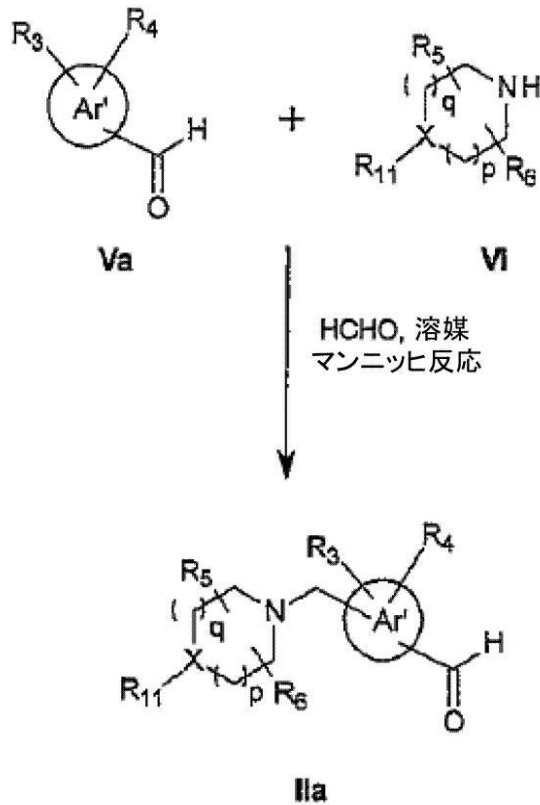
スキーム 4

10

20

30

【化 1 7】



10

20

【0098】

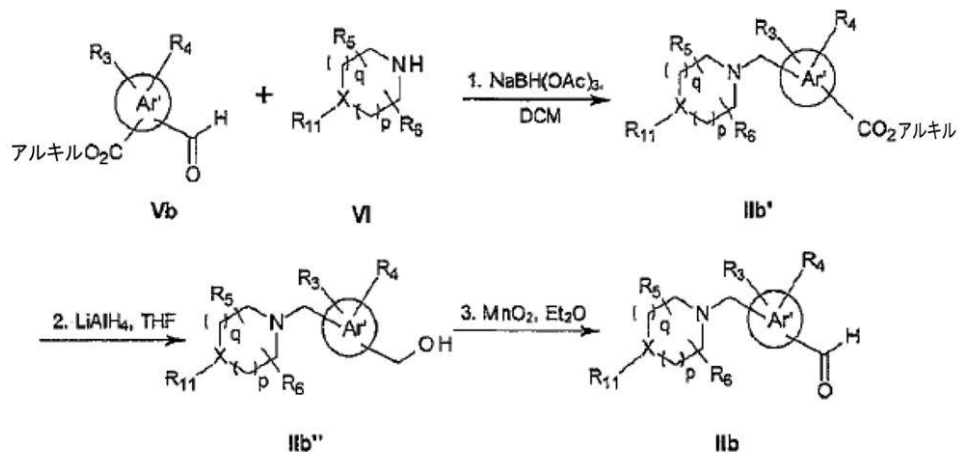
スキーム 5 によれば、Y が N であり、 R_3 と R_4 の両方が OH または OMe ではなく、 R_5 、 R_6 、 R_{11} 、 Ar' 、X、p および q が上の式 (I) において定義したとおりである式 II b の化合物と名付けた式 II の化合物は、1) DCM などの中程度に極性の非プロトン性溶媒中の $NaBH(OAc)_3$ などの還元剤の存在下での式 V b のアルキルカルボキシレートアリアルアルデヒド（好ましくはメチルカルボキシレートアリアルアルデヒドまたはエチルカルボキシレートアリアルアルデヒド）の式 VI のアミンによる還元的アミノ化反応、2) 水素化リチウムアルミニウム ($LiAlH_4$) などの還元剤の存在下での式 II b' のアルキルカルボキシレート（好ましくはメチルカルボキシレートまたはエチルカルボキシレート）の還元反応、および 3) ジエチルエーテル (Et_2O) などの無極性非プロトン性溶媒中で二酸化マンガン (MnO_2) などの酸化剤を使用する、式 II b' の第一級アルコールの式 II b のアルデヒドへの酸化、からなる 3 工程の方法で調製することができる。

30

【0099】

スキーム 5

【化 18】



10

【0100】

スキーム 6 によれば、Y が CH であり、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{11} 、 Ar' 、X、q および p が上記式 (I) において定義したとおりである、式 IIc の化合物と名付けた式 II の化合物は、1) トルエンのような非プロトン性溶媒中での、Z が Br または I である式 VII の化合物の、トリフェニルホスフィンによる処理による式 IIc' のトリフェニルホスホニウム塩の調製、2) テトラヒドロフラン (THF) などの無極性非プロトン性溶媒中での室温における、LHMDs などの塩基の存在下での、式 IIc' の化合物の式 VII のケトンとのオレフィン化反応、3) メタノール (MeOH) などの極性溶媒中における、パラジウム/炭素 (Pd/C) およびトリエチルシラン (Et_3SiH) の存在下での、式 IIc'' の化合物の水素添加反応、4) LiAlH_4 などの還元剤の存在下での、式 IIc''' のアルキルカルボキシレート (好ましくはメチルカルボキシレートまたはエチルカルボキシレート) の還元反応、および 5) Et_2O などの無極性非プロトン性溶媒中で二酸化マンガン (MnO_2) などの酸化剤を使用する、式 IIc のアルデヒド中での式 IIc'''' の第一級アルコールの酸化、からなる 5 工程の方法で調製することができる。

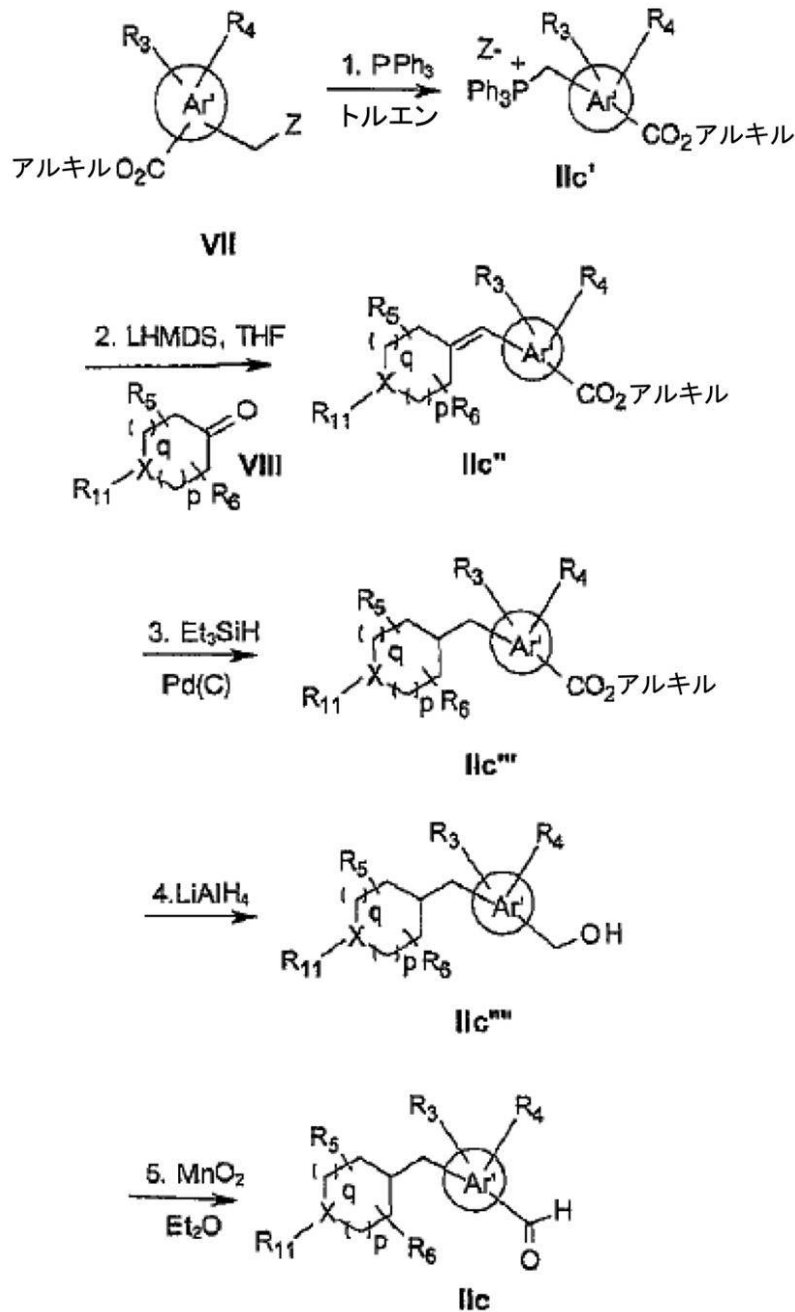
20

【0101】

スキーム 6

30

【化 19】



【0102】

式(III)の化合物の合成

スキーム7(方法A)によれば、Wが結合であり、 R_{12} および R_{13} がHであり、 R_1 、 R_2 、Ar、nおよびmが上記式(I)において定義したとおりである式IIIIaの化合物と名付けた式IIIの化合物は、Baldermanら著、Synthesis誌、1978年、24~26頁において報告されている標準的合成手順であって、1) ZがBrまたはIである式IXのアリールハライドの式Xaのケトンに対する、対応する有機リチウムまたはグリニャール誘導体の求核付加、2) -20°C から 5°C までの低温、好ましくは 0°C のDCM中における、トリフルオロ酢酸(TFA)の存在下での、式IIIIa'のアリールシクロアルカノールのアジ化ナトリウム(NaN_3)による処理、および3) THFなどの非プロトン性極性溶媒中で LiAlH_4 を使用することによる式IIIIa''のアジドの還元、からなる手順に従って調製することができる。

【0103】

スキーム7

10

20

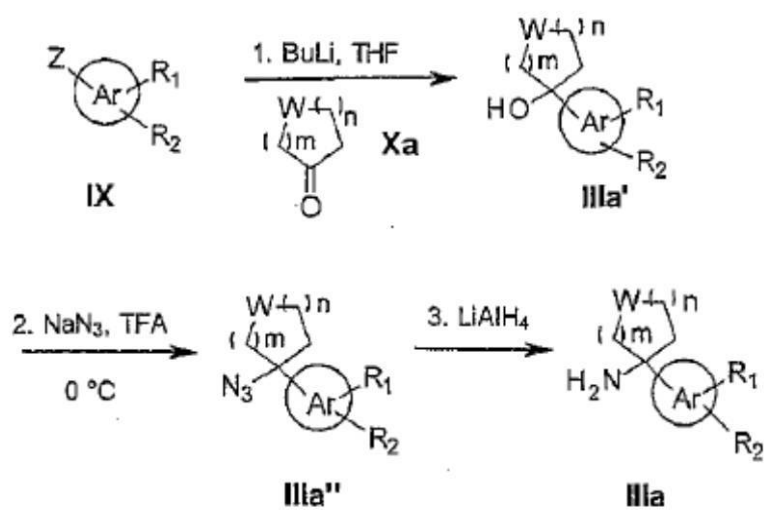
30

40

50

方法 A

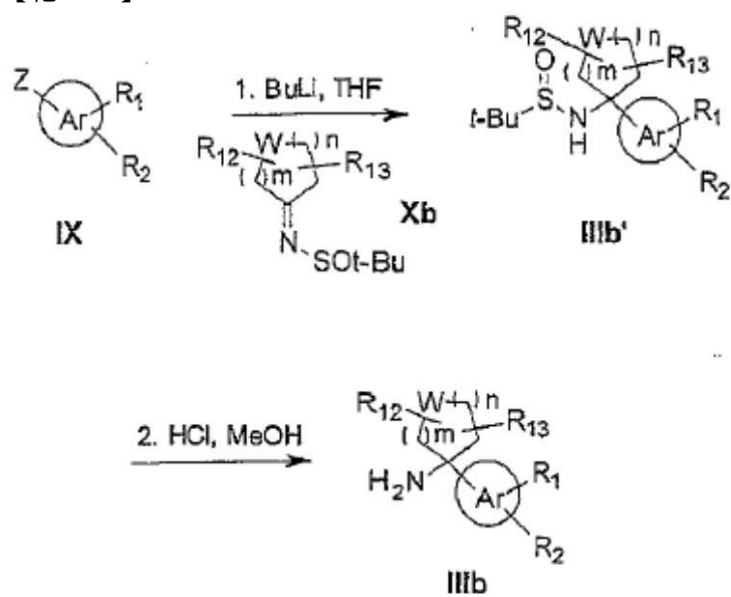
【化 2 0】



10

方法 B

【化 2 1】

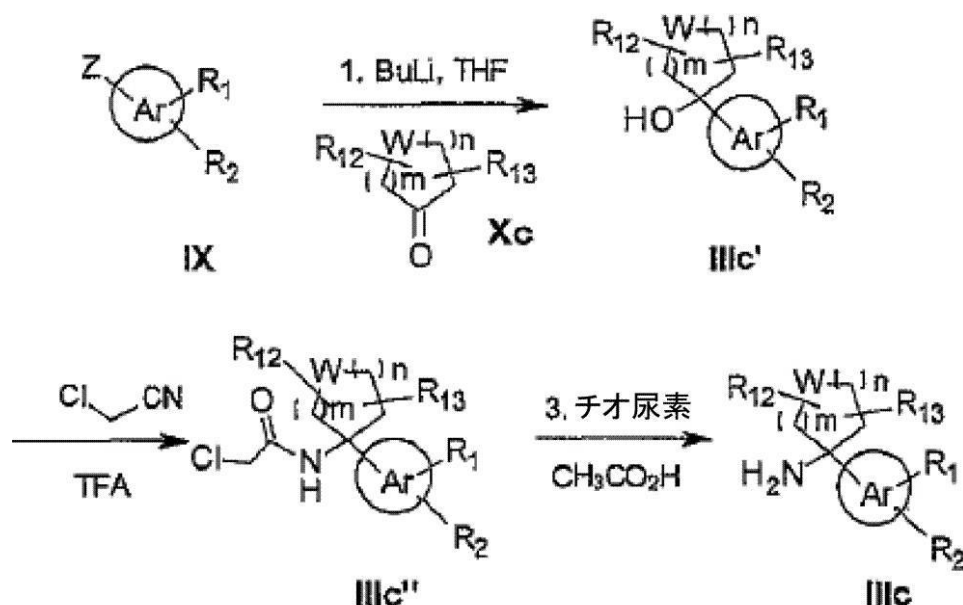


20

30

方法 C

【化 2 2】



10

【0104】

スキーム 7 (方法 B) によれば、W が結合または O であり、 R_{12} および R_{13} が H ではなく、 R_1 、 R_2 、Ar、n および m が上記式 (I) において定義したとおりである式 IIIb の化合物と名付けた式 III の化合物は、McMahon ら著、Org. Lett. 誌、2004 年、第 6 巻：1645～1647 頁、Ellmann ら著、Acc. Chem. Res. 誌、2002 年、第 35 巻：984～995 頁において報告されている標準的合成手順であって、1) Z が I または Br である式 IX のアリールハライドの、対応する有機リチウムまたはグリニャール誘導体の、式 Xb の tert-ブチルスルフィニルケチミンに対する求核付加、および 2) MeOH 中、HCl 溶液などの酸性条件下での式 IIIb' のスルフィニアミドの処理、からなる手順に従って調製することができる。

20

【0105】

スキーム 7 (方法 C) によれば、W が結合または N であり、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_1 、 R_2 、Ar、n および m が上記式 (I) において定義したとおりである式 IIIc の化合物と名付けられた式 III の化合物は、de Koning ら著、Org. Process. Dev. 誌、2011 年、第 15 巻：1256～1265 頁、Content ら著、Org. Process. Dev. 誌、2013 年、第 17 巻：193～201 頁において報告されている標準的合成手順であって、1) Z が I または Br である式 IX のアリールハライドの、対応する有機リチウムまたはグリニャール誘導体の、式 Xc のケトンに対する求核付加、2) 硫酸 (H_2SO_4) または TFA などの強酸の存在下でのクロロアセトニトリルによる式 IIIc' のシクロアルカノールの処理、および 3) MeOH などの極性溶媒中で、例えば酢酸 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) のような酸性条件下でチオ尿素を使用することによる式 IIIc'' の化合物のクロロアセトアミド切断からなる手順に従って調製することができる。

30

40

【0106】

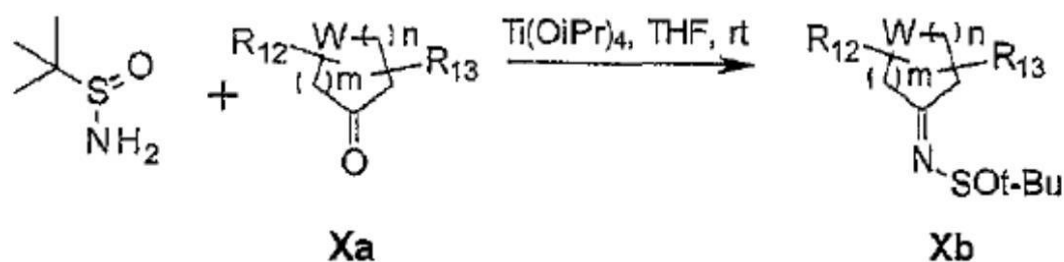
スキーム 8 によれば、W、 R_{12} 、 R_{13} 、n および m が上記式 (I) において定義したとおりである式 Xb の化合物は、THF 中でチタン (IV) イソプロポキシド [$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$] を室温で使用する、tert-ブチルスルフィニアミドの式 Xa の環状ケトンとの縮合によって調製することができる (McMahon ら著、Org. Lett. 誌、2004 年、第 6 巻：1645～1647 頁、Ellmann ら著、Acc. Chem. Res. 誌、2002 年、第 35 巻：984～995 頁)。

【0107】

50

スキーム 8

【化 2 3】



10

【0108】

式 I V、V a、V b、V I、V I I、V I I I、I X、X a および X c の化合物は公知の化合物であるか、または公知の方法により公知の化合物から容易に調製され得る。

【0109】

本発明の第 2 の態様は、4-[[[1-(4-メトキシフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-フェノール、4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-フェノールおよび 4-[[[1-(2-メトキシフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-フェノールを含む、上記開示された式 (I) の化合物、およびその薬学的に許容可能な担体、安定化剤、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物に関する。

20

【0110】

当業者は医薬組成物の製剤に適切な多種多様なそのような担体化合物、希釈剤化合物または賦形剤化合物を把握している。

【0111】

本発明の化合物は、従来的に用いられているアジュバント、担体、希釈剤または賦形剤と共に医薬組成物およびそれらの単位用量の形態にされていく、そのような形態でそれらの化合物は、錠剤または充填カプセル剤などの固形物、または水剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、もしくはこれらが充填されたカプセル剤などの液体として、以上全て経口的に使用する、または非経口投与（皮下使用および静脈内使用を含む）のための無菌注射剤の形態で用いられてもよい。そのような医薬組成物およびそれらの単位剤形は、追加の活性化合物または活性成分と共に、または追加の活性化合物または活性成分を含まずに従来の割合で成分を含んでいく、そのような単位剤形は、採用しようとするする一日服用量の範囲内と同一程度の適切な有効量の活性成分を含んでいくもよい。

30

【0112】

本発明の化合物を含む医薬組成物は製薬分野において周知の方法で調製することができ、少なくとも 1 種類の活性化合物を含む。通常は、本発明の化合物は薬学的有効量で投与される。実際に投与されるその化合物の量は、治療される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および反応、患者の症状の重症度などを含む関連の状況を考慮して医師によって決定されるのが典型的である。

40

【0113】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内路、筋肉、鼻腔および経肺を含む様々な経路によって投与され得る。経口投与用の組成物はバルク液体水剤または懸濁剤、またはバルク粉剤の形態を取ることができる。しかしながら、正確な投薬を容易にするために単位剤形の状態でそれらの組成物を提供することがより一般的である。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の哺乳類動物への単位投薬量として適切な物理的に分離した単位であって、それぞれの単位が所望の治療効果をもたらすように計算された所定の量の活性物質を適切な医薬賦形剤と共に含む単位を指す。典型的な単位剤形には液体組成物の充填済み、計量済みアンプルまたはシリンジが含まれ、または固形組成物の場合は丸剤、錠剤、カプセル剤などが含まれる。

50

【0114】

経口投与に適切な液体剤形は適切な水性または非水性ベヒクルを緩衝剤、懸濁分散剤、着色料、着香料などと共に含み得る。固形剤形は、例えば、次の成分または類似の性質を持つ化合物のいずれをも含み得る：ミクロクリスタリンセルロース、トラガカントガムまたはゼラチンなどの結合剤、デンプンまたはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモジェルまたはコーンスターチなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、コロイド状二酸化ケイ素などの滑剤、ショ糖またはサッカリンなどの甘味料、またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ香料などの着香料。

【0115】

注射用組成物は、注射用無菌生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水または当技術分野

10

【0116】

本医薬組成物は錠剤、丸剤、カプセル剤、水剤、懸濁剤、乳剤、粉剤、坐剤の剤形で、および、持続放出型製剤の形態でもよい。

【0117】

所望により標準的水性技術または非水性技術によって錠剤を被覆してよい。ある実施形態ではそのような組成物および調剤薬は少なくとも0.1パーセントの活性化合物を含み得る。これらの組成物中の活性化合物のパーセンテージが変化してもよいことは当然であり、そのパーセンテージは便宜的には前記単位の重量の約1パーセントから約60パーセントの間でよい。そのような治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、治療上活性が有る投薬量が得られるような量である。本活性化合物は例えば液体滴剤またはスプレーとして鼻腔内にも投与され得る。

20

【0118】

錠剤、丸剤、カプセル剤などは、トラガカントガム、アカシアガム、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤、リン酸二カルシウムなどの賦形剤、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、およびショ糖、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味料も含み得る。投薬単位剤形がカプセルである場合、それは上記種類の物質に加えて脂肪油などの液体担体を含み得る。様々な他の物質がコーティングとして、またはその投薬単位の物理的形態を修飾するために存在し得る。例えば、錠剤はシェラック、糖、または両方でコーティングされ得る。シロップ剤またはエリキシル剤は活性成分に加えて甘味料としてショ糖、保存料としてメチルパラベンおよびプロピルパラベン、色素、およびサクランボ香料またはオレンジ香料などの着香剤を含み得る。上部消化管を通過している間に崩壊することを防ぐため、本組成物は腸溶性コーティング製剤であり得る。

30

【0119】

局所投与用の組成物には軟膏、クリーム剤、ローション剤、水剤、ペースト剤、ゲル剤、スティック剤、リポソーム剤、ナノパーティクル剤、パッチ剤、絆創膏、および創傷包帯が含まれるがこれらに限定されない。ある実施形態ではその局所製剤は浸透増強剤を含む。

【0120】

肺内投与用の組成物には、式(I)の化合物またはその塩の粉末と適切な担体および／または滑沢剤の粉末からなる乾燥粉末組成物が含まれるがこれらに限定されない。肺内投与用の組成物は当業者に知られているあらゆる適切な乾燥粉末吸入装置から吸入され得る。

40

【0121】

本組成物の投与は、対象における炎症および疼痛を軽減するのに充分であるプロトコルと投薬量で実施される。幾つかの実施形態では、通常、本発明の医薬組成物の中に本活性成分または複数の活性成分が投薬単位で製剤される。投薬単位は、1日の投与用に投薬単位当たり0.1～1000mgまでの式(I)の化合物を含み得る。

【0122】

50

幾つかの実施形態では、局所製剤の有効量は疾患、障害または状態の重症度、それまでの治療、個体の健康状態、およびその薬品に対する反応に依存する。幾つかの実施形態ではその用量は製剤の0.001重量%から約60重量%までの範囲にある。

【0123】

1種類以上の他の活性成分と併用する場合、本発明の化合物と他の活性成分はそれぞれが単独で使用されるときよりも低い用量で使用され得る。

【0124】

多種多様な投与経路に関する製剤に関して、薬品投与の方法と策定はRemington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Gennaroら編、Mack Publishing社、1985年、およびRemington's Pharmaceutical Sciences、Gennaro AR編、第20版、2000年、Williams & Wilkins社、ペンシルバニア州、米国、およびRemington著、The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins編、2005年、およびAnsel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、第8版、Lippincott Williams & Wilkins編、2005年に開示されている。

【0125】

経口投与用組成物または注射用組成物のための上記の成分は単なる例示である。

【0126】

本発明の化合物は持続放出剤形で投与されてもよく、または持続放出薬品送達装置から投与されてもよい。

【0127】

また、本発明に係る医薬組成物は第2治療薬、例えば、癌細胞が治療に対して抵抗性になる公知の抗癌剤を含んでよい。

【0128】

本発明の第3の態様は、4-[[[1-(4-メトキシフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-フェノール、4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-フェノールおよび4-[[[1-(2-メトキシフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-フェノールを含む上記開示された式(I)の化合物、またはそれらの医薬組成物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の医薬品としての使用に関する。

【0129】

特に、その医薬品は対象におけるREV-ERB活性の調節に適している。本態様によると、式(I)の化合物は、概日リズムの機能不全、および、時間障害を有する組織／細胞におけるREV-ERB活性の阻害から得られる利益と関係する病態の治療における使用に適している。

【0130】

また、式(I)の化合物およびそれらの医薬組成物は、変調した概日性パターンの遺伝子／タンパク質発現が起こる癌、具体的にはErb-B2陽性癌、より具体的には乳癌、卵巣癌、大腸癌、肝臓癌、中枢神経系癌、腎臓癌、膵臓癌および前立腺癌からなる群より選択される癌の治療における使用に適している。好ましいErb-B2癌はErb-B2陽性乳癌である。

【0131】

また、式(I)の化合物およびそれらの医薬組成物は、腫瘍抑制因子p53遺伝子の欠失または突然変異を有する癌の治療における使用に適している。

【0132】

以後、本発明を幾つかの実施例によって説明するが、それらの実施例は本発明の範囲を限定するものとして見られると解釈されない。

【0133】

これ以降、次の略語を添付の実施例において使用する：

酢酸 (AcOH)、アセトニトリル (MeCN)、アンモニア (NH₃)、塩化アンモニウム (NH₄Cl)、n-ブチルリチウム (n-BuLi)、クロロホルム (CHCl₃)、シクロヘキサン (Cy)、珪藻土 (Celite)、重水素化クロロホルム (CDCl₃)、重水素化ジメチルスルホキシド (DMSO-d₆)、酸化重水素 (D₂O)、ジクロロメタン (DCM)、ジエチルエーテル (Et₂O)、エレクトロスプレー (ES)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、エタノール (EtOH)、酢酸エチル (EtOAc)、ホルムアルデヒド (HCHO)、塩酸 (HCl)、水素化リチウムアルミニウム (LiAlH₄)、リチウムヘキサメチルジシラザン (LHMDS)、二酸化マンガン (MnO₂)、マスマスプレクトロメトリー (MS)、メタノール (MeOH)、リン酸二水素カリウム (KH₂PO₄)、核磁気共鳴 (NMR)、パラジウム炭素 (Pd/C)、炭酸カリウム (K₂CO₃)、保持時間 (Rt)、室温 (rt)、テトラヒドロフラン (THF)、炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃)、水酸化ナトリウム (NaOH)、硫酸ナトリウム (Na₂SO₄)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (NaBH(OAc)₃)、硫酸 (H₂SO₄)、チタンテトライソプロポキシド (Ti(iOPr)₄)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、トリエチルアミン (Et₃N)、トリフルオロ酢酸 (TFA)。

【0134】

化学薬品、材料および方法

溶媒および試薬を商業的供給業者から入手し、さらに精製することなく使用した。異なるサイズ (4 g ~ 24 g) の充填済みシリカゲルカラムを備える Teledyne ISCO 装置 (Combiflash (登録商標) Rf) を使用して自動化カラムクロマトグラフィー精製を行った。Biotage 社の充填済みシリカカートリッジ (2 g ~ 10 g) のフラッシュカラムクロマトグラフィーを手動で実施した。両方の場合で、溶離液として極性が上昇している Cy と EtOAc の混合液、または DCM と MeOH の混合液を使用した。Macherey-Nagel コート済み 0.05 mm TLC プレート (SIL G-50 UV254) を使用して分取 TLC を実施した。BBI プローブと Z 勾配を装備した Bruker Avance III 400 システムで NMR 実験を行った (¹H について 400.13 MHz、および ¹³C について 100.62 MHz)。溶媒として重水素化ジメチルスルホキシド (DMSO-d₆)、重水素化クロロホルム (CDCl₃) を使用して 300 K でスペクトルを取得した。残留非重水化溶媒共鳴を内部標準として使用し、¹H スペクトルと ¹³C スペクトルの化学シフト (δ) をパーツパーミリオン (ppm) 単位で報告される (CDCl₃ について、¹H が 7.26 ppm、¹³C が 77.16 ppm; D₂O について、¹H が 4.79 ppm; DMSO-d₆ について、¹H が 2.50 ppm、¹³C が 39.52 ppm)。データは次のように報告される：化学シフト (降順に分類)、多重度 (s、シングレット; bs、ブロードシングレット; d、ダブレット; t、トリプレット; q、カルテット; p、ペンテット; m、マルチプレットおよびそれらの組合せとして示される)、ヘルツ (Hz) 単位のカップリング定数 (J) およびインテグレーション。エレクトロスプレーイオン化インターフェースおよびフォトダイオード・アレイ・ディテクターが装備されている SQD (シングル四重極ディテクター) マスマスプレクトロメーターからなる Waters ACQUITY UPLC-MS システムで UPLC-MS 分析を行った。PDA レンジは 210 ~ 400 nm であった。ポジティブモードおよびネガティブモードにおけるエレクトロスプレーイオン化を適用した。UPLC 移動相は (A) H₂O 中に 10 mM NH₄OAc、pH 5; (B) MeCN/H₂O (95:5) 中に 10 mM NH₄OAc、pH 5、であった。下に報告される方法 A によって分析を実施した。方法 A-UPLC (一般的)：勾配：3 分間にわたって 5 ~ 95% の B。0.5 mL/分の流速。40 °C の温度。プレカラム：Vangu

ard BEH C18 (1.7 μ m 2.1 $\times$ 5 mm)。カラム：BEH C18 (1.7 μ m 2.1 $\times$ 50 mm)。エレクトロスプレーイオン化インターフェースと2998フォトダイオード・アレイ・ディテクターが装備されている3100シングル四重極マススペクトロメーターからなるWaters自動精製システムで分取HPLC/MSによる精製を行った。2747サンプルマネージャー、2545バイナリー・グラディエント・モジュール、システム・フルイディック・オーガナイザー、および515 HPLCポンプがHPLCシステムに含まれた。PDAレンジは210～400 nmであった。XBridge (商標) Prep C18 (内径：10 $\times$ 19 mm、粒径：5 μ m) ガード・カートリッジと共にXBridge (商標) Prep C18 OBDカラム (内径：100 $\times$ 19 mm、粒径：5 μ m) で精製を実施した。移動相は(A) AcOHでpH5に調節した、H₂O中に10 mM NH₄OAc、および(B) MeCN/H₂O (95 : 5) 中に10 mM NH₄OAc、pH5.0、であった。ポジティブモードおよびネガティブモードにおけるエレクトロスプレーイオン化を使用した。

10

【0135】

本発明をさらによく説明することを目的として、表1および17に報告されている例示化合物の合成を提供する。

【0136】

表1および17に報告されている化合物は下記のように合成された。

【0137】

式IIIIaのアミンの合成の一般的手順 (スキーム7、方法A)

20

ステップ1

アルゴン雰囲気下、-78℃で無水THF中のIX (1.0当量) の溶液 (0.2 M) にn-BuLi (1.0当量、ヘキサン中に2.5 M) の溶液を滴下しながら添加した。その反応混合物を同じ温度で1時間にわたって攪拌し、次に1.0当量のXaを滴下しながら添加した。TLC分析によって出発物質の消失が確認されるまで攪拌を継続した。その後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液によりクエンチし、DCMにより抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒の蒸発の後にIIIIa'である残留物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0138】

ステップ2

30

IIIIa' (1.0当量) の無水DCM溶液 (0.4 M) に窒素雰囲気下、rtでアジ化ナトリウム (2.2当量) を添加した。懸濁液を-5℃で冷却し、次に15分間にわたって激しく攪拌しながらTFA:DCMの1:2混合物 (8.4当量のTFA) を滴下しながら添加した。得られた懸濁液を0℃でさらに1時間にわたって攪拌した。その後、その冷溶液に蒸留水を滴下しながら添加し、続いて蒸留水と28% NH₄OH水溶液の (1:1) 混合液 (5.0 mL) を滴下しながら添加した。30分後に、反応混合物をDCMで抽出し、有機層を水、1.0 N KH₂PO₄溶液、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒の蒸発後に、IIIIa''の粗生成物をCy (100%) で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0139】

40

ステップ3

IIIIa'' (1.0当量) の無水THF溶液 (0.3 M) にLiAlH₄ (1.05当量、2.0 M THF溶液) を窒素雰囲気下、0℃で添加した。反応混合物をrtで3時間攪拌し、次に1.0 N NaOHでクエンチした。その後、反応混合物をEt₂Oと1.0 N HCl溶液の間で分割した。水層を回収し、28% NH₄OH溶液により最大でpH8.0まで塩基性にし、次にDCMで抽出した。溶媒の蒸発の後にIIIIaである残留物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0140】

式IIIIbのアミンの合成の一般的手順 (スキーム7、方法B)

ステップ1

50

アルゴン雰囲気下、 -78°C でIX (1.1当量)の無水THF溶液(0.2M)にn-BuLi (1.0当量、ヘキサン中に2.5M)の溶液を滴下しながら添加した。反応混合物を同じ温度で1時間攪拌し、次にXb (1.0当量)のTHF溶液(1.0M)を添加した。反応混合物を -78°C で1時間攪拌し、その後に室温まで温めた。TLC分析によって出発物質の消失が確認されるまで攪拌を継続した。その後、その反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液によりクエンチし、DCMにより抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の蒸発後にIIIb'の粗生成物を、DCM/MeOH勾配混合液またはEtOAc/MeOH勾配混合液で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0141】

10

ステップ2

攪拌されたIIIb' (1.0当量)の無水MeOH溶液(1.0M)にジオキサン(4.0当量)中の4.0M HClを添加した。反応混合物をrtで45分間攪拌し、次にEtOAc (5.0mL)で希釈した。有機層を1.0N NaOH (5.0mL)、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の蒸発の後にIIIbである残留物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0142】

式IIIcのアミンの合成の一般的手順(スキーム7、方法C)

ステップ1

アルゴン雰囲気下、 -78°C でIX (1.1当量)の無水THF溶液(0.2M)にn-BuLi (1.0当量、ヘキサン中に2.5M)の溶液を滴下しながら添加した。反応混合物を同じ温度で1時間攪拌し、次に1.0当量のXcを滴下しながら添加した。その反応混合物を -78°C で1時間攪拌し、次にrtまで温めた。TLC分析によって出発物質の消失が確認されるまで攪拌を継続した。その後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液によりクエンチし、DCMにより抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の蒸発の後にIIIc'である残留物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

20

【0143】

ステップ2

IIIc' (1.0当量)とクロロアセトニトリル(3.5当量)との混合物にAcOH (1.0mL)を添加し、続いて H_2SO_4 (1.0mL)を添加した。反応混合物をrtで一晩攪拌し、次にEtOAc (4.0mL)で希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液と水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の蒸発後にIIIc''の粗生成物をDCM/MeOH勾配混合溶媒で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。

30

【0144】

ステップ3

IIIc'' (1.0当量)のEtOH溶液(0.13M)にチオ尿素(1.1当量)とAcOH (6.0当量)を添加した。反応混合物を 80°C で一晩加熱し、次にrtで冷却し、EtOAc (4.0mL)で希釈し、1.0M NaOH溶液(2.0mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の蒸発後、IIIcである残留物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

40

【0145】

式IIaのアルデヒドの合成の一般的手順(スキーム4)

Va (1.0当量)、VI (1.0当量)およびHCHO (1.0当量、36%水溶液)のEtOH中混合物(0.8M)を加熱して2時間還流し、次に追加量のHCHO (1.0当量)を添加した。反応混合物を攪拌しながら一晩還流した。溶媒の蒸発後に、IIaの粗生成物をDCM/MeOH勾配混合液またはEtOAc/MeOH勾配混合液で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0146】

式IIbのアルデヒドの合成の一般的手順(スキーム5)

50

ステップ 1

Vb (1.0 当量) と VI (1.0 当量) の無水 DCM 溶液 (0.4 M) に、NaBH (OAc)₃ (2.0 当量) を rt で添加し、得られた懸濁液を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を DCM (10.0 mL) で抽出し、10% K₂CO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒の蒸発の後に、IIb' である残留物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0147】

ステップ 2

IIb' (1.0 当量) の無水 THF 溶液 (0.2 M) に、LiAlH₄ (1.05 当量、THF 中の 2.0 M 溶液) を窒素雰囲気下、rt で注意深く添加した。TLC 分析によって出発物質の消失が確認されるまで攪拌を室温で 1.5 時間継続した。その後、反応混合物を水によりクエンチし、沈殿物を形成させた。その反応混合物を 2.0 M HCl (5.0 mL) の添加により注意深くクエンチし、次に DCM (3 × 10.0 mL) で抽出した。溶媒の蒸発の後に IIb'' である残留物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

【0148】

ステップ 3

IIb'' (1.0 当量) の Et₂O 溶液 (0.22 M) に活性化 MnO₂ (6.4 当量) を添加した。反応混合物を rt で一晩攪拌し、次に Celite パッドに通して濾過し、DCM (3 × 15.0 mL) で洗浄した。溶媒の蒸発の後に IIb である残留物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

20

【0149】

式 IIc のアルデヒドの合成の一般的手順 (スキーム 6)

ステップ 1

攪拌された化合物 VII (1.0 当量) の乾燥トルエン溶液 (0.2 M) に、トリフェニルホスフィン (1.0 当量) を添加した。得られた混合反応物を 120 °C で一晩攪拌し、その後に白色の沈殿物が形成した。その反応物を rt で冷却し、次に濾過により固形物を回収した。固形物を最小量の冷トルエンで洗浄して白色の固形物として化合物 IIc' を産出し、その固形物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0150】

ステップ 2

アルゴン雰囲気下、-78 °C で IIc' (1.0 当量) の無水 THF 溶液 (0.16 M) に、LHMDS (5.0 当量、THF 中に 1.0 M) の溶液を滴下しながら添加した。反応混合物を同じ温度で 15 分間攪拌し、次に 1.0 当量の VII を滴下しながら添加した。その混合反応物を rt で 3 時間攪拌した。その後、溶媒を減圧留去し、残留物を DCM (6.0 mL) 中に溶解し、水で 2 回洗浄した。得られた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒の蒸発後に IIc'' の粗生成物を Cy/EtOAc 勾配混合溶媒で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。

30

【0151】

ステップ 3

攪拌された IIc'' (1.0 当量) と 10% Pd-C (0.1 当量) の攪拌 MeOH 懸濁液 (0.05 M) に、等圧滴下漏斗を使用して純粋なトリエチルシラン (10.0 当量) を窒素雰囲気下で滴下しながら添加した。15 分後に、その反応混合物を Celite パッドに通して濾過し、溶媒を減圧下で除去し、さらに精製されることなく次のステップに使用される中間産物 IIc''' を産出した。

40

【0152】

ステップ 4

IIc''' (1.0 当量) の無水 THF 溶液 (0.2 M) に、LiAlH₄ (1.05 当量、THF 中の 2.0 M 溶液) を窒素雰囲気下、rt で注意深く添加した。TLC 分析によって出発物質の消失が確認されるまで攪拌を rt で 1.5 時間継続した。その後、

50

反応混合物を水によりクエンチし、沈殿物を形成させた。その反応混合物を 2.0 M HCl (5.0 mL) の添加により注意深くクエンチし、次に DCM (3 × 10.0 mL) で抽出した。溶媒の蒸発の後に I I c ' ' ' ' である残留物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0153】

ステップ 5

I I c ' ' ' ' (1.0 当量) の Et₂O 溶液 (0.22 M) に、活性化 MnO₂ (6.4 当量) を添加した。反応混合物を r t で一晩攪拌し、次に Celite パッドに通して濾過し、DCM (3 × 15.0 mL) で洗浄した。溶媒の蒸発の後に I I b である残留物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

【0154】

式 X b の N-tert-ブチルスルフィニルケチミンの合成の一般的手順 (スキーム 8)

X a (1.2 当量) の THF 溶液 (0.5 M) に、Ti (OiPr)₄ (2.0 当量) を窒素雰囲気下で添加し、続いて tert-ブタンスルフィンアミド (1.0 当量) を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、激しく攪拌しながら飽和 NaHCO₃ 水溶液 (4.0 mL) に注ぎ、次に直ぐに Celite パッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。二相を分離し、水層を EtOAc (3 × 8.0 mL) で抽出する。混合した有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥する。溶媒の蒸発後に X b の粗生成物を DCM/MeOH 勾配混合液で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、さらに使用するまで -20 °C で容器に貯蔵した。

20

【0155】

式 I a のアミンの合成の一般的手順 (スキーム 1)

無水 DCM 中の I I (1.0 当量) と I I I (1.0 当量) の無水 DCM 中混合物 (0.06 M) を r t で 10 分間攪拌し、次に NaBH(OAc)₃ (2.0 当量) を添加した。攪拌を r t で一晩継続した。反応混合物を DCM (4.0 mL) で希釈し、10 % K₂CO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒の蒸発後に、I a の粗生成物を DCM/MeOH 勾配混合液、DCM/MeOH/Et₃N 勾配混合液、DCM/MeOH/NH₃ 勾配混合液、または Cy/EtOAc 勾配混合液で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。

30

【0156】

式 I b のアミンの合成の一般的手順 (スキーム 3)

I I (1.0 当量) と I I I (1.0 当量) の無水 DCM 中混合物 (0.06 M) を r t で 10 分間にわたって攪拌し、次に NaBH(OAc)₃ (2.0 当量) を添加した。r t で一晩攪拌を継続し、次に I V (1.1 当量) を添加し、続いて追加量の NaBH(OAc)₃ (2.0 当量) を添加した。TLC 分析によって出発物質の消失が確認されるまで攪拌を継続した。その後、その反応混合物を 10 % K₂CO₃ 水溶液によりクエンチし、二相を分離した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒の蒸発後に、I b の粗生成物を DCM/MeOH で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。

40

【0157】

式 I I I a の中間産物 (スキーム 7、方法 A) の表

式 I I I a ' のアルコール中間産物 (スキーム 7、方法 A、ステップ 1) およびそれらの物理化学的特性が表 2 および 18 に記載されている。

【0158】

式 I I I a ' ' のアジド中間産物 (スキーム 7、方法 A、ステップ 2) およびそれらの物理化学的特性が表 3 および 19 に記載されている。

【0159】

式 I I I a のアミン中間産物 (スキーム 7、方法 A、ステップ 3) およびそれらの物理化学的特性が表 4 および 20 に記載されている (中間産物 1、2、3、19、20、21、22、23、24)。

50

【0160】

式 I I I b の中間産物（スキーム 7、方法 B）の表

式 I I I b' の *tert*-ブチルスルフィニアミド中間産物（スキーム 7、方法 B、ステップ 1）およびそれらの物理化学的特性が表 5 に記載されている。

【0161】

式 I I I b のアミン中間産物（スキーム 7、方法 B、ステップ 2）およびそれらの物理化学的特性が表 6 に記載されている（中間産物 4、5、6）。

【0162】

式 I I I b の中間産物の表（スキーム 7、方法 C）

式 I I I c' のクロロアセトアミド中間産物（スキーム 7、方法 C、ステップ 1）およびそれらの物理化学的特性が表 7 に記載されている。

10

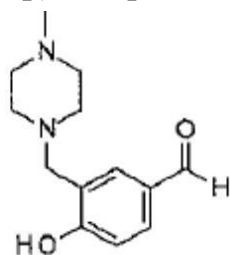
【0163】

式 I I I c のアミン中間産物（スキーム 6、方法 C、ステップ 2）およびそれらの物理化学的特性が表 8 に記載されている（中間産物 7）。

【0164】

4-ヒドロキシ-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアルデヒドの調製（中間産物 8、スキーム 4）

【化 2 4】



20

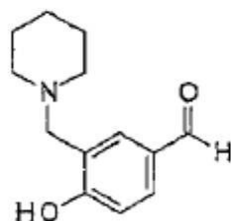
中間産物 8 は、EtOH（10.0 mL）中、4-ヒドロキシベンズアルデヒド（1.0 g、8.19 mmol）、N-メチルピペラジン（664.0 μ L、8.19 mmol）および HCHO（1.8 mL、16.34 mmol）を使用して式 I I a のアルデヒドの合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（DCM / DCM 中 20% MeOH、100:0 ~ 50:50）により精製して白色の固形物として標記化合物を産出した（1.1 g、57%）。UPLC-MS（一般的方法） R_t 1.14 分；MS (ES) $C_{13}H_{18}N_2O_2$ ：計算値、 m/z 234；実測値、235 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H)、7.73–7.61 (m, 2H)、6.95–6.85 (m, 1H)、3.71 (s, 2H)、2.45–2.26 (bs, 8H)、2.18 (s, 3H)。

30

【0165】

4-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジルメチル)ベンズアルデヒドの調製（中間産物 9、スキーム 4）

【化 2 5】



40

中間産物 9 は、EtOH（6.0 mL）中、4-ヒドロキシベンズアルデヒド（500.0 mg、4.09 mmol）、ピペリジン（404.0 μ L、4.09 mmol）およ

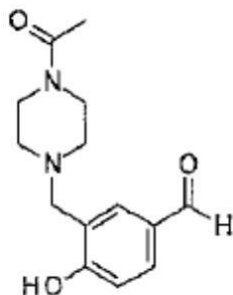
50

びHCHO (678.0 μ L、8.19 mmol) を使用して、式 I I a のアルデヒドの合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (Cy/EtOAc、95:15~30:70) により精製して無色の油として標記化合物を産出した (600.0 mg、67%)。UPLC-MS (一般的方法) Rt 1.75 分、MS (ES) $C_{13}H_{17}NO_2$: 計算値、 m/z 219; 実測値、220 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1H)、7.70 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H)、7.56 (dt, $J=1.9, 0.9$ Hz, 1H)、6.91 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)、3.77 (s, 2H)、2.57 (bs, 5H)、1.82-1.27 (m, 5H)。

【0166】

3-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル]-4-ヒドロキシベンズアルデヒドの調製 (中間産物 10、スキーム 4)

【化 26】

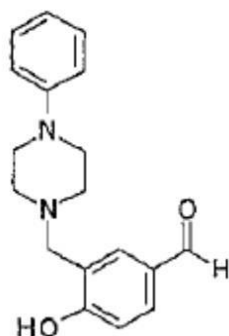


中間産物 10 は、5.0 mL の EtOH 中、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (250.0 mg、2.05 mmol)、N-アセチルピペラジン (315.0 mg、2.46 mmol) および HCHO (340.0 μ L、4.10 mmol) を使用して式 I I a のアルデヒドの合成の基本的手順に従って調製された。その粗混合物をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH (DCM 中に 20%)、100:0~50:50) により精製して無色の油として標記化合物を産出した (140.0 mg、26%)。UPLC-MS (一般的方法) Rt 1.27 分、MS (ES) $C_{14}H_{18}N_2O_3$: 計算値、 m/z 262; 実測値、263 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (s, 1H)、7.75 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、7.70 (dd, $J=8.3, 2.1$ Hz, 1H)、6.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)、3.67 (s, 2H)、3.63-2.90 (m, 8H)、1.99 (s, 3H)。

【0167】

4-ヒドロキシ-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアルデヒドの調製 (中間産物 11、スキーム 4)

【化 27】



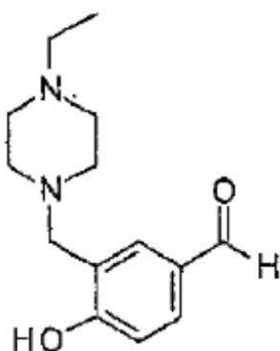
中間産物 11 は、5.0 mL の DCM 中で 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.05 mmol、250.0 mg)、N-フェニルピペラジン (2.46 mmol、375.0

μL) および HCHO (4.10 mmol 、 $340.0\text{ }\mu\text{L}$) を使用して式 I I a のアルデヒドの合成の一般的手順に従って調製された。その粗混合物をカラムクロマトグラフィー ($100:0$ から $95:5$ までの EtOAc/MeOH 勾配) により精製して無色の油として標記化合物を産出した (500.0 mg 、 82%)。UPLC-MS (一般的方法) R_t 2.42 分、MS (ES) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 計算値、 m/z 296 ; 実測値、 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.81 (s, 1H)、 7.76 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H)、 7.71 (dd, $J=8.3, 2.1\text{ Hz}$, 1H)、 7.22 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H)、 6.95 (dd, $J=8.3, 5.5\text{ Hz}$, 3H)、 6.79 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H)、 3.75 (s, 2H)、 3.18 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H)、 2.64 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H)。 10

【0168】

3-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]-4-ヒドロキシベンズアルデヒドの調製 (中間産物 12、スキーム 4)

【化 28】

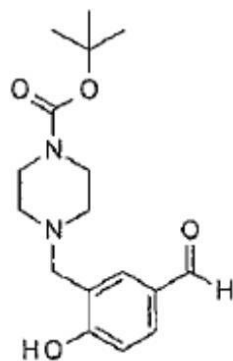


中間産物 12 は、 5.0 mL の EtOH 中、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.05 mmol 、 250.0 mg)、N-エチルピペラジン (2.46 mmol 、 $316.0\text{ }\mu\text{L}$) および HCHO (4.10 mmol 、 $340.0\text{ }\mu\text{L}$) を使用して式 I I a のアルデヒドの合成の一般的手順に従って調製された。その粗混合物をカラムクロマトグラフィー ($100:0$ から $85:15$ までの EtOAc/MeOH 勾配) により精製して白色の固形物として標記化合物を産出した (265.0 mg 、 52%)。UPLC-MS (一般的方法) R_t 1.14 分、MS (ES) $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 計算値、 m/z 248 ; 実測値、 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.78 (s, 1H)、 7.70 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)、 7.68 (m, 2H)、 $6.95-6.82$ (m, 1H)、 3.71 (s, 2H)、 $3.65-3.02$ (bs, 8H)、 $2.45-2.15$ (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H)、 0.99 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)。 30

【0169】

tert-ブチル 4-[(5-ホルミル-2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシレートの調製 (中間産物 13、スキーム 4) 40

【化 29】



10

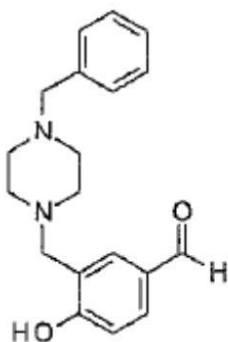
中間産物 13 は、5.0 mL の EtOH 中、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.05 mmol、250.0 mg)、N-Boc ピペラジン (2.46 mmol、457.0 mg) および HCHO (4.10 mmol、340.0 μ L) を使用して式 I Ia のアルデヒドの合成の一般的手順に従って調製された。その粗混合物をカラムクロマトグラフィー (95:5 から 50:50 までの Cy/EtOAc 勾配) により精製して白色の固形物として標記化合物を産出した (453.0 mg、70%)。UPLC-MS (一般的方法) Rt 2.37 分、MS (ES) $C_{17}H_{24}N_2O_4$: 計算値、 m/z 320; 実測値、 m/z 320 $[M]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H)、7.79–7.75 (m, 1H)、7.75–7.66 (m, 1H)、7.02–6.80 (m, 2H)、3.65 (s, 2H)、3.50–3.15 (bm, 4H)、3.35 (t, $J=5.1$ Hz, 2H)、2.41 (t, $J=5.1$ Hz, 2H)、1.40 (d, $J=1.8$ Hz, 9H)。

20

【0170】

3-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)メチル]-4-ヒドロキシベンズアルデヒドの調製 (中間産物 14、スキーム 4)

【化 30】



30

中間産物 14 は、5.0 mL の EtOH 中、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.18 mmol、144.0 mg)、N-ベンジルピペラジン (1.41 mmol、250.0 mg) および HCHO (2.36 mmol、196.0 μ L) を使用して、式 I Ia のアルデヒドの合成の一般的手順に従って調製された。その粗混合物をカラムクロマトグラフィー (95:5 から 0:100 までの Cy/EtOAc 勾配) により精製して白色の固形物として標記化合物を産出した (240.0 mg、66%)。UPLC-MS (一般的方法) Rt 1.97 分、MS (ES) $C_{19}H_{22}N_2O_2$: 計算値、 m/z 310; 実測値、 m/z 311 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H)、7.73–7.62 (m, 2H)、7.36–7.28 (m, 4H)、7.28–7.22 (m, 1H)、6.94–6.83 (m, 1H)、3.88–3.40 (m, 8H)、3.71 (s, 2H)、3.49 (s, 2H)。

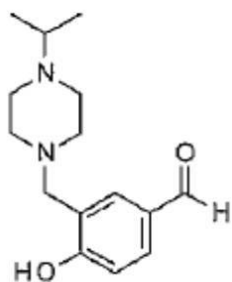
40

50

【0171】

4-ヒドロキシ-3-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアルデヒドの調製(中間産物15、スキーム4)

【化31】



10

中間産物15は、5.0 mLのEtOH中、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(2.05 mmol、250.0 mg)、N-イソプロピルピペラジン(2.46 mmol、351.0 μ L)およびHCHO(4.10 mmol、340.0 μ L)を使用して、式IIaのアルデヒドの合成の一般的手順に従って調製された。その粗混合物をカラムクロマトグラフィー(100:0から85:15までのEtOAc/MeOH勾配)により精製して黄色の油として標記化合物を産出した(310.0 mg、58%)。UPLC-MS(一般的方法) Rt 1.19分、MS(ES) $C_{15}H_{22}N_2O_2$: 計算値、 m/z 262; 実測値、 m/z 263 $[M-H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H)、7.69 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、6.90 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、3.71 (s, 2H)、2.64 (dt, $J=13.1, 6.5$ Hz, 1H)、2.54–2.42 (bm, 8H)、0.97 (d, $J=6.5$ Hz, 6H)。

20

【0172】

式IIbの中間産物(スキーム5)の表

式IIb'のメチルカルボキシレートアリールアミン中間産物(スキーム5、ステップ1)およびそれらの物理化学的特性が表9および21に記載されている。

【0173】

式IIb''のアルコール中間産物(スキーム5、ステップ2)およびそれらの物理化学的特性が表10および22に記載されている。

30

【0174】

式IIbのアルデヒド中間産物(スキーム5、ステップ3)およびそれらの物理化学的特性が表11および23に記載されている(中間産物16、17、25、26、27)。

【0175】

式IIc'のトリフェニルホスホニウム塩(スキーム6、ステップ1)およびその物理化学的特性が表12に記載されている。

【0176】

式IIc''の化合物(スキーム6、ステップ2)およびそれらの物理化学的特性が表13および24に記載されている。

40

【0177】

式IIc'''の化合物(スキーム6、ステップ3)およびそれらの物理化学的特性が表14および25に記載されている。

【0178】

式IIc''''のアルコール中間産物(スキーム6、ステップ4)およびそれらの物理化学的特性が表15および26に記載されている。

【0179】

式IIcのアルデヒド中間産物(スキーム6、ステップ5)およびそれらの物理化学的特性が表16および27に記載されている(中間産物18、28、29)。

50

【実施例】

【0180】

発明を実施するための最良の形態

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド(実施例1[CAS番号:1287451-26-6])の調製

標記化合物は、DCM(4.5mL)中、中間産物1(100.0mg、0.42mmol)、中間産物8(75.0mg、0.42mmol)およびNaBH(OAc)₃(178.0mg、0.84mmol)から出発して式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー[DCMおよびMeOH/NH₃(DCM中、19%MeOHおよび1%NH₃)、95:5から100:0まで]により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(137.0mg、82%)。UPLC-MS(一般的方法):Rt 1.58分、MS(ES)C₂₄H₃₂FN₃O:計算値、m/z 397;実測値、m/z 397[M-H]⁺。その後、遊離塩基(60.0mg、0.15mmol)をDCM(1.5mL)に溶解し、2.0M HClのEt₂O溶液(1.5mL、3.0mmol、20.0当量)を添加し、沈殿物の形成を観察した。過剰量の溶媒を減圧下で除去し、それにより生じる固形物をEt₂Oと共に粉砕した。得られた固形物をCH₃CN/H₂O(1:1)の溶液に溶解し、凍結乾燥し、白色の粉末として標記化合物を産出した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.07(bs, 1H)、10.71(bs, 1H)、9.53(s, 2H)、7.65(t, J=8.0Hz, 1H)、7.56-7.47(m, 1H)、7.41(s, 1H)、7.37-7.28(m, 2H)、7.23(d, J=7.7Hz, 1H)、6.96(d, J=8.3Hz, 1H)、3.73(t, J=5.6Hz, 2H)、3.71-3.22(m, 10H)、2.79(s, 3H)、2.51(m, 2H)、2.37(dt, J=12.4, 5.7Hz, 2H)、2.02-1.83(m, 2H)、1.67-1.48(m, 2H)。

【0181】

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-(1-ピペリジルメチル)フェノールジヒドロクロリドの調製(実施例2)

標記化合物は、DCM(3.0mL)中、中間産物1(68.0mg、0.36mmol)、中間産物9(80.0mg、0.36mmol)およびNaBH(OAc)₃(152.0mg、0.72mmol)から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー[Cy/EtOAc、90:10から0:100まで]により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(45.0mg、33%)。UPLC-MS(一般的方法):Rt 1.85分、MS(ES)C₂₄H₃₁FN₂O:計算値、m/z 382;実測値、m/z 383[M-H]⁺。その後、その遊離塩基(40.0mg、0.10mmol)を1.0mLのDCMに溶解し、2.0M HClのEt₂O溶液(1.0mL、2.0mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.61(s, 1H)、10.16(s, 1H)、9.54(s, 2H)、7.72-7.61(m, 1H)、7.58-7.45(m, 2H)、7.38-7.25(m, 2H)、7.21(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H)、6.96(d, J=8.4Hz, 1H)、4.13(d, J=4.4Hz, 2H)、3.84-3.63(m, 2H)、3.47-3.18(m, 4H)、3.03-2.75(m, 2H)、2.51(dt, J=3.7, 1.9Hz, 2H)、2.37(dd, J=13.2, 6.4Hz, 2H)、1.92(d, J=8.2Hz, 2H)、1.79(d, J=12.9Hz, 3H)、1.70-1.49(m, 3H)。

【0182】

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリドの調製(実

施例 3)

標記化合物は、DCM (3.0 mL) 中、中間産物 3 (58.0 mg、0.42 mmol)、中間産物 8 (70.0 mg、0.42 mmol) および NaBH(OAc)₃ (177.0 mg、0.84 mmol) から出発して式 I a の化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー [DCM および MeOH/NH₃ (DCM 中に 19% MeOH と 1% NH₃)、95:5 から 100:0 まで] により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (110.0 mg、63%)。UPLC-MS (一般的方法): Rt 1.67 分、MS (ES) C₂₅H₃₄FN₃O: 計算値、m/z 382; 実測値、m/z 412 [M-H]⁺。その後、その遊離塩基 (76.0 mg、0.18 mmol) を 1.5 mL に溶解し、2.0 M HCl の Et₂O 溶液 (1.5 mL、3.6 mmol、20.0 当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.06 (bs, 1H)、10.71 (bs, 1H)、9.51 (s, 2H)、7.78 (t, J=8.1 Hz, 1H)、7.56 (td, J=7.4, 4.1 Hz, 1H)、7.36 (ddd, J=22.0, 14.6, 8.1 Hz, 3H)、7.25 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1H)、6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H)、4.52-3.90 (bm, 4H)、3.80-3.50 (m, 6H)、3.49-3.30 (bm, 2H)、2.84 (dd, J=36.7, 8.2 Hz, 2H)、2.80 (bs, 3H)、2.12 (t, J=12.2 Hz, 2H)、1.77 (d, J=13.1 Hz, 2H)、1.67-1.48 (m, 1H)、1.34-1.05 (m, 3H)。

【0183】

1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]-シクロペンタンアミントリヒドロクロリドの調製 (実施例 4)

標記化合物は、DCM (3.0 mL) 中、中間産物 1 (72.0 mg、0.40 mmol)、中間産物 16 (89.0 mg、0.40 mmol) および NaBH(OAc)₃ (144.0 mg、0.68 mmol) から出発して、式 I a の化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー [DCM/MeOH (DCM 中 20%)、95:5 から 50:50 まで] により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (76.0 mg、50%)。UPLC-MS (一般的方法): Rt 1.77 分、MS (ES) C₂₄H₃₂FN₃: 計算値、m/z 381; 実測値、m/z 382 [M-H]⁺。その後、その遊離塩基 (50.0 mg、0.13 mmol) を 0.5 mL の DCM に溶解し、2.0 M HCl の Et₂O 溶液 (1.2 mL、2.6 mmol、20.0 当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (bs, 2H)、9.74 (bs, 2H)、7.65 (m, 2H)、7.51 (t, J=6.6 Hz, 2H)、7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.36-7.20 (m, 2H)、3.97-3.72 (m, 2H)、3.70-3.11 (m, 10H)、2.80 (s, 3H)、2.58 (dd, J=14.1, 6.9 Hz, 2H)、2.38 (dt, J=12.1, 5.3 Hz, 2H)、1.93 (q, J=7.4, 6.8 Hz, 2H)、1.60 (dt, J=11.1, 5.4 Hz, 2H)。

【0184】

1-(2-フルオロフェニル)-N-[[4-メトキシ-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-フェニル]メチル]-シクロペンタンアミントリヒドロクロリドの調製 (実施例 5)

標記化合物は、DCM (3.0 mL) 中、中間産物 1 (28.0 mg、0.15 mmol)、中間産物 17 (38.0 mg、0.15 mmol) および NaBH(OAc)₃ (64.0 mg、0.30 mmol) から出発して、式 I a の化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー [DCM および MeOH/Et₃N (DCM 中に 19% MeOH および 1% Et₃N)、95:5 から 40:60 まで]

により精製して無色の油として標記化合物を産出した(40 mg、65%)。UPLC-MS(一般的方法): Rt 1.70分、MS(ES) $C_{25}H_{34}FN_3O$: 計算値、 m/z 411; 実測値、 m/z 412 $[M+H]^+$ 。その後、その遊離塩基(50.0 mg、0.12 mmol)を1.0 mLのDCMに溶解し、2.0 M HClのEt₂O溶液(1.2 mL、2.4 mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (bs, 2H)、9.65 (bs, 2H)、7.66 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.50 (dq, J=10.8, 6.8, 6.3 Hz, 2H)、7.46-7.38 (m, 1H)、7.37-7.26 (m, 2H)、7.07 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.21 (bm, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.77 (m, 2H)、3.72 (m, 8H)、2.79 (bs, 3H)、2.60-2.45 (m, 2H)、2.37 (m, 2H)、2.09-1.77 (m, 2H)、1.69-1.41 (m, 2H)。

【0185】

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]-メチルーアミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリドの調製(実施例6)

標記化合物は、DCM(3.0 mL)中、中間産物1(32.0 mg、0.18 mmol)、中間産物8(42.0 mg、0.18 mmol)、HCHO(240.0 μL、0.36 mmol)およびNaBH(OAc)₃(76.0 mg、0.36 mmol)から出発して、式Ibの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー[DCMおよびMeOH/Et₃N(DCM中に19% MeOHおよび1% Et₃N)、95:5から40:60まで]により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(65.0 mg、62%)。UPLC-MS(一般的方法): Rt 2.18分、MS(ES) $C_{25}H_{34}FN_3O$: 計算値、 m/z 411; 実測値、 m/z 412 $[M+H]^+$ 。その後、その遊離塩基(30.0 mg、0.08 mmol)を0.5 mLのDCMに溶解し、2.0 M HClのEt₂O溶液(1.3 mL、1.6 mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36-11.48 (m, 2H)、10.78 (bs, 2H)、7.87 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.70-7.53 (m, 2H)、7.52-7.29 (m, 3H)、7.01 (d, J=8.0 Hz, 1H)、4.63 (d, J=12.3 Hz, 1H)、4.38-4.00 (m, 2H)、3.84-3.23 (m, 8H)、3.18-2.98 (m, 1H)、2.97-2.71 (m, 3H)、2.71-2.57 (m, 3H)、2.52-2.42 (m, 3H)、1.87 (m, 2H)、1.36 (m, 2H)。

【0186】

2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-4-[[[1-フェニルシクロペンチル)アミノ]メチル]-フェノールトリヒドロクロリドの調製(実施例7)

標記化合物は、DCM(3.0 mL)中、中間産物2(40.0 mg、0.24 mmol)、中間産物8(58.0 mg、0.24 mmol)およびNaBH(OAc)₃(102.0 mg、0.48 mmol)から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー[DCM/MeOH(DCM中に20% MeOH)、95:5から40:60まで]により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(57.0 mg、63%)。UPLC-MS(一般的方法): Rt 1.51分、MS(ES) $C_{24}H_{33}FN_3O$: 計算値、 m/z 379; 実測値、 m/z 380 $[M+H]^+$ 。その後、その遊離塩基(57.0 mg、0.15 mmol)を0.5 mLのDCMに溶解し、2.0 M HClのEt₂O溶液(1.5 mL、3.0 mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32-11.61 (bs, 1H)、10.72 (bs, 1H)、9.81 (bs, 2H)、7.

7.7 (m, 3H)、7.51 (t, $J=7.2$ Hz, 2H)、7.47–7.33 (m, 2H)、7.24 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、6.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、3.80–3.13 (m, 12H)、2.79 (s, 3H)、2.45–2.30 (m, 4H)、1.85 (m, 2H)、1.65–1.37 (m, 2H)。

【0187】

1-[4-[5-[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-ヒドロキシフェニル]-メチル]ピペラジン-1-イル]エタノンジヒドロクロリドの調製(実施例8)

標記化合物は、DCM (3.0 mL) 中、中間産物1 (41.0 mg、0.23 mmol)、中間産物10 (60.0 mg、0.23 mmol) およびNaBH(OAc)₃ (81.0 mg、0.36 mmol) から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc/Cy/Et₃N、4:1:0.1) により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (50.0 mg、50%)。UPLC-MS (一般的方法): Rt 1.88分、MS (ES) C₂₄H₃₃FN₃O: 計算値、 m/z 425; 実測値、 m/z 426 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基 (36.0 mg、0.08 mmol) を0.5 mLのDCMに溶解し、2.0 MのHClのEt₂O溶液 (1.0 mL、1.6 mmol、20.0当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (d, $J=11.3$ Hz, 1H)、10.63 (s, 1H)、9.73–9.22 (m, 2H)、7.64 (t, $J=7.9$ Hz, 1H)、7.59–7.40 (m, 2H)、7.41–7.25 (m, 2H)、7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、6.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、4.40 (d, $J=13.7$ Hz, 1H)、4.21 (bs, 2H)、3.97 (d, $J=13.1$ Hz, 1H)、3.73 (t, $J=5.3$ Hz, 2H)、3.55 (m, 1H)、3.45–3.20 (m, 2H)、3.21–2.97 (m, 2H)、2.88 (m, 1H)、2.54–2.46 (m, 2H)、2.42–2.30 (m, 2H)、2.03 (s, 3H)、1.96–1.85 (m, 2H)、1.63–1.50 (m, 2H)。

【0188】

4-[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリドの調製(実施例9)

標記化合物は、DCM (3.0 mL) 中、中間産物1 (45.0 mg、0.25 mmol)、中間産物11 (74.1 mg、0.25 mmol) およびNaBH(OAc)₃ (106.0 mg、0.50 mmol) から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (Cy/EtOAc、100:0から60:40まで) により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (65.0 mg、57%)。UPLC-MS (一般的方法): Rt 3.24分、MS (ES) C₂₉H₃₄FN₃O: 計算値、 m/z 459; 実測値、 m/z 460 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基 (60.0 mg、0.13 mmol) を0.5 mLのDCMに溶解し、2.0 MのHClのEt₂O溶液 (1.3 mL、2.6 mmol、20.0当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (m, 2H)、9.53 (bs, 2H)、7.65 (t, $J=7.9$ Hz, 1H)、7.52 (m, 2H)、7.38–7.19 (m, 5H)、6.98 (m, 3H)、6.86 (t, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.27 (bs, 2H)、3.89–3.65 (m, 4H)、3.44 (d, $J=9.4$ Hz, 2H)、3.17 (m, 4H)、2.55–2.50 (m, 2H)、2.41–2.34 (m, 2H)、2.00–1.85 (m, 2H)、1.67–1.53 (m, 2H)。

【0189】

2-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]-4-[1-(2-フルオロ

フェニル) シクロペンチル] アミノ] -メチル] フェノールトリヒドロクロリドの調製 (実施例 10)

標記化合物は、DCM (3.0 mL) 中、中間産物 1 (45.0 mg、0.25 mmol) および中間産物 12 (62.0 mg、0.25 mmol) および NaBH(OAc)₃ (106.0 mg、0.50 mmol) から出発して、式 Ia の化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー [DCM および MeOH / Et₃N (DCM 中に 19% MeOH と 1% Et₃N)、95:5 から 40:60 まで] により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (57.0 mg、56%)。UPLC-MS (一般的方法): Rt 1.63 分、MS (ES) C₂₅H₃₄FN₃O: 計算値、m/z 411; 実測値、m/z 412 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基 (57.0 mg、0.14 mmol) を 0.5 mL の DCM に溶解し、2.0 M の HCl の Et₂O 溶液 (1.4 mL、2.8 mmol、20.0 当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.99 (bs, 1H)、10.74 (bs, 1H)、9.50 (bs, 2H)、7.65 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.51 (m, 1H)、7.44 (m, 1H)、7.38-7.27 (m, 2H)、7.24 (d, J=8.2 Hz, 1H)、6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H)、4.38-4.10 (m, 2H)、3.73 (bs, 2H)、3.65 (s, 8H)、3.28-2.96 (m, 2H)、2.55-2.50 (m, 2H)、2.43-2.31 (m, 2H)、1.96-1.85 (m, 2H)、1.66-1.50 (m, 2H)、1.26 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

【0190】

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-フェノールの調製 (実施例 11)

標記化合物は、DCM (4.0 mL) 中、中間産物 1 (66.0 mg、0.36 mmol)、中間産物 13 (118.0 mg、0.36 mmol) および NaBH(OAc)₃ (152.0 mg、0.72 mmol) から出発して、式 Ia の化合物の合成の一般的手順に従って調製された。その残留物をジオキサン (1.0 mL) に溶解し、4.0 M の HCl のジオキサン溶液 (0.5 mL) を添加し、その反応混合物を rt で 1 時間攪拌した。溶媒の蒸発後、移動相として 95:5 の CH₃CN/水中、10 mM の NH₄OAc、pH 5 を用いる均一溶媒法を用いて、XBridge (商標) Prep C18 (内径: 10×19 mm、粒径: 5 μm) ガード・カートリッジと共に XBridge (商標) Prep C₁₈ OBD カラム (内径: 100×19 mm、粒径: 5 μm) で Water 自動精製システムで分取 HPLC/MS を実施することにより粗生成物を精製し、白色の固形物として標記化合物を産出した。UPLC-MS (一般的方法): Rt 1.52 分、MS (ES) C₂₃H₃₀FN₃O: 計算値、m/z 383; 実測値、m/z 384 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (td, J=8.2, 1.9 Hz, 1H)、7.30 (tdd, J=7.5, 5.2, 1.8 Hz, 1H)、7.21-7.08 (m, 2H)、6.92-6.78 (m, 2H)、6.59 (d, J=8.1 Hz, 1H)、3.53 (s, 2H)、3.17 (bs, 2H)、2.69 (m, 4H)、2.35 (m, 4H)、2.20-2.07 (m, 2H)、1.88-1.74 (m, 2H)、1.70-1.55 (m, 4H)、1.36-1.16 (m, 2H)。

【0191】

2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)メチル]-4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]-メチル]フェノールトリヒドロクロリドの調製 (実施例 12)

標記化合物は、DCM (6.0 mL) 中、中間産物 1 (78.0 mg、0.44 mmol)、中間産物 14 (136.0 mg、0.44 mmol) および NaBH(OAc)₃ (186.0 mg、0.88 mmol) から出発して、式 Ia の化合物の合成の一般的手

順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー [DCM/MeOH (DCM中に20%MeOH)、95:5から60:40まで] により精製して白色の固形物として標記化合物の遊離塩基を産出した (64.0mg、31%)。UPLC-MS (一般的方法): Rt 2.84分、MS (ES) C₃₀H₃₆FN₃O: 計算値、m/z 473; 実測値、m/z 474 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基 (60.0mg、0.12mmol) を0.5mLのジオキサンに溶解し、4.0MのHClジオキサン溶液 (0.6mL、2.4mmol、20.0当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (bs, 1H)、10.68 (bs, 1H)、9.47 (bs, 2H)、7.73-7.57 (m, 3H)、7.57-7.48 (m, 1H)、7.48-7.36 (m, 4H)、7.37-7.27 (m, 2H)、7.23 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H)、6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.52-4.03 (m, 2H)、3.78-3.67 (m, 2H)、3.67-3.13 (m, 10H)、2.55-2.50 (m, 2H)、2.42-2.31 (m, 2H)、2.02-1.80 (m, 2H)、1.65-1.50 (m, 2H)。

【0192】

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリドの調製 (実施例13)

標記化合物は、DCM (3.0mL) 中、中間産物1 (42.0mg、0.26mmol)、中間産物15 (70.0mg、0.26mmol) およびNaBH(OAc)₃ (110.0mg、0.52mmol) から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー [DCM/MeOH (DCM中に20%MeOH)、95:5から60:40まで] により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (81.0mg、74%)。UPLC-MS (一般的方法): Rt 1.80分、MS (ES) C₂₆H₃₆FN₃O: 計算値、m/z 425; 実測値、m/z 426 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基 (81.0mg、0.20mmol) を0.5mLのDCMに溶解し、2.0MのHClのEt₂O溶液 (2.0mL、4.0mmol、20.0当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.46-7.34 (bs, 2H)、7.21 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.17-7.05 (m, 2H)、7.03 (d, J=2.2 Hz, 1H)、6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.26 (s, 2H)、3.89 (s, 2H)、3.73-3.25 (m, 10H)、2.43 (dt, J=12.0, 5.6 Hz, 2H)、2.17 (dt, J=14.4, 7.3 Hz, 2H)、1.89-1.72 (m, 2H)、1.63 (dt, J=13.8, 5.2 Hz, 2H)、1.27 (d, J=6.6 Hz, 6H)。

【0193】

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)テトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリドの調製 (実施例15)

標記化合物は、DCM (3.0mL) 中、中間産物4 (45.0mg、0.23mmol)、中間産物8 (54.0mg、0.23mmol) およびNaBH(OAc)₃ (97.0mg、0.46mmol) から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH、95:5) により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (38.0mg、50%)。UPLC-MS (一般的方法): Rt 1.56分、MS (ES) C₂₄H₃₂FN₃O₂: 計算値、m/z 413; 実測値、m/z 414 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基 (35.0mg、0.08mmol) を0.5mLのDCMに溶解し、2.0MのHClのEt₂O溶液 (0.8mL、1.6mmol、20.0当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400MHz,

D₂O) δ 7.50 (dt, J=19.0, 7.6 Hz, 2H)、7.29 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.23–7.07 (m, 2H)、7.04 (d, J=2.2 Hz, 1H)、6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.27 (s, 2H)、4.04–3.90 (m, 2H)、3.85 (s, 2H)、3.67–3.25 (m, 10H)、2.90 (s, 3H)、2.78 (d, J=13.6 Hz, 2H)、2.12 (td, J=12.9, 4.4 Hz, 2H)。

【0194】

4-(2-フルオロフェニル)-4-[[4-ヒドロキシ-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-メチルアミノ]シクロヘキサノントリヒドロクロリドの調製(実施例16)

標記化合物は、DCM(3.0 mL)中、中間産物5(45.0 mg、0.22 mmol)、中間産物8(51.0 mg、0.22 mmol)およびNaBH(OAc)₃(97.0 mg、0.46 mmol)から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー[DCM/MeOH(DCM中に20% MeOH)、95:5から60:40まで]により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(44.0 mg、46%)。UPLC-MS(一般的方法): Rt 1.84分、MS(ES) C₂₅H₃₂FN₃O₂: 計算値、m/z 425; 実測値、m/z 426 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基(35.0 mg、0.08 mmol)を0.5 mLのDCMに溶解し、2.0 MのHClのEt₂O溶液(0.8 mL、1.6 mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ 7.64 (td, J=8.4, 1.6 Hz, 1H)、7.60–7.47 (m, 1H)、7.34 (ddd, J=9.2, 6.3, 1.4 Hz, 1H)、7.25–7.05 (m, 3H)、6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.33 (s, 2H)、4.00 (bs, 2H)、3.77–3.37 (m, 8H)、3.12 (bs, 1H)、2.97 (s, 3H)、2.82 (d, J=13.5 Hz, 1H)、2.60–2.35 (m, 4H)、2.25–2.06 (m, 1H)、1.92 (d, J=14.2 Hz, 1H)、1.63 (t, J=13.4 Hz, 1H)。

【0195】

4-[[[4,4-ジフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリドの調製(実施例17)

標記化合物は、DCM(3.0 mL)中、中間産物7(53.0 mg、0.23 mmol)、中間産物8(54.0 mg、0.23 mmol)およびNaBH(OAc)₃(97.0 mg、0.46 mmol)から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー[DCM/MeOH(DCM中に20% MeOH)、100:0から60:40まで]により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(53.0 mg、50%)。UPLC-MS(一般的方法): Rt 2.49分、MS(ES) C₂₅H₃₂F₃N₃O: 計算値、m/z 447; 実測値、m/z 448 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基(50.0 mg、0.11 mmol)を0.5 mLのジオキサンに溶解し、Et₂O中の4.0 MのHClのEt₂O溶液(1.0 mL、2.2 mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)

δ 11.98 (bs, 1H)、10.81 (bs, 1H)、9.86 (s, 2H)、7.85 (t, J=8.1 Hz, 1H)、7.62 (ddt, J=8.3, 5.4, 3.2 Hz, 1H)、7.49–7.33 (m, 3H)、7.27 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H)、6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.30–4.05 (m, 2H)、3.72 (bs, 2H)、3.70–3.24 (m, 8H)、2.98 (d, J=12.5 Hz, 2H)、2.68 (bs, 3H)、2.45 (d, J=12.1 Hz, 2H)、2.35–2.13 (m, 2H)、1.80–1.51 (m, 2H)。

【0196】

1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-[1-メチル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミンジヒドロクロリドの調製(実施例18)

標記化合物は、DCM(3.0mL)中、中間産物1(50.0mg、0.23mmol)、中間産物18(60.0mg、0.23mmol)およびNaBH(OAc)₃(97.0mg、0.46mmol)から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー[DCM/MeOH(DCM中に20%MeOH)、90:10から0:100まで]により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(60.0mg、57%)。UPLC-MS(一般的方法):Rt 2.04分、MS(ES)C₂₅H₃₃FN₂:計算値、m/z 380;実測値、m/z 381[M+H]⁺。その後、その遊離塩基(30.0mg、0.08mmol)を0.5mLのジオキサンに溶解し、4.0MのHClのEt₂O溶液(0.4mL、1.6mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.49(bs, 1H)、9.52(bs, 2H)、7.62(td, J=8.5, 8.1, 1.9Hz, 1H)、7.56-7.48(m, 1H)、7.42-7.23(m, 3H)、7.21-7.14(m, 2H)、7.11(s, 1H)、3.83(t, J=5.1Hz, 2H)、3.42-3.42(m, 2H)、2.94-2.73(m, 2H)、2.68(d, J=4.8Hz, 2H)、2.56-2.45(m, 5H)、2.37(dt, J=12.4, 5.6Hz, 2H)、1.92(td, J=11.9, 9.5, 5.5Hz, 2H)、1.80-1.64(m, 3H)、1.64-1.41(m, 4H)。

【0197】

1-(2-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[[3-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミンジヒドロクロリドの調製(実施例19)

標記化合物は、DCM(3.0mL)中、中間産物1(15.0mg、0.08mmol)、中間産物18(18.0mg、0.08mmol)、HCHO(20.0μL、0.8mmol)およびNaBH(OAc)₃(33.0mg、0.16mmol)から出発して、式Ibの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。溶離液として90:10のDCM/MeOHを用いて、BiotaゲカラムSI 2gを使用するカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(20.0mg、65%)。UPLC-MS(一般的方法):Rt 2.90分、MS(ES)C₂₆H₃₅FN₂:計算値、m/z 394;実測値、m/z 395[M+H]⁺。その後、その遊離塩基(20.0mg、0.05mmol)を0.5mLのジオキサンに溶解し、4.0MのHClのEt₂O溶液(0.250mL、1.0mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.84(bs, 1H)、10.54(bs, 1H)、7.94-7.79(m, 1H)、7.65(q, J=7.2, 6.8Hz, 1H)、7.46-7.37(m, 4H)、7.32(t, J=7.5Hz, 1H)、7.24(d, J=7.5Hz, 1H)、4.76-4.60(m, 1H)、3.60-3.45(m, 2H)、3.37-3.25(m, 2H)、3.17-3.04(m, 2H)、2.88-2.68(m, 3H)、2.75-2.61(m, 5H)、2.51(s, 3H)、2.03-1.61(m, 5H)、1.60-1.14(m, 4H)。

【0198】

4-[[[1-ベンジル-4-(2-フルオロフェニル)-4-ピペリジル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールテトラヒドロクロリドの調製(実施例20)

標記化合物は、DCM(3.0mL)中、中間産物6(25.0mg、0.09mmol)、中間産物8(21.0mg、0.09mmol)およびNaBH(OAc)₃(3

10

20

30

40

50

8.0 mg、0.18 mmol) から出発して、式 I a の化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー [DCM/MeOH (DCM中に20% MeOH)、90:10から0:100まで] により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (28.0 mg、64%)。UPLC-MS (一般的方法): Rt 1.84分、MS (ES) $C_{31}H_{39}FN_4O$: 計算値、 m/z 502; 実測値、 m/z 503 $[M+H]^+$ 。その後、その遊離塩基 (28.0 mg、0.05 mmol) を0.5 mLのジオキサンに溶解し、4.0 MのHClのEt₂O溶液 (0.370 mL、1.5 mmol、30.0当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (bs, 1H)、11.38 (bs, 1H)、10.74 (bs, 1H)、10.08 (bs, 2H)、7.87 (t, J=8.3 Hz, 1H)、7.81-7.70 (m, 1H)、7.70-7.53 (m, 3H)、7.52-7.32 (m, 6H)、7.31-7.13 (m, 2H)、6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.60-4.50 (m, 1H)、4.32-3.97 (m, 3H)、3.85-3.35 (m, 13H)、3.24-3.04 (m, 2H)、2.99-2.56 (m, 6H)。

10

【0199】

1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-(1-ピペリジルメチル)フェニル]メチル]シクロペンタンアミンジヒドロクロリドの調製 (実施例 21)

標記化合物は、DCM (3.0 mL) 中、中間産物 1 (50.0 mg、0.24 mmol)、中間産物 25 (44.0 mg、0.24 mmol) およびNaBH(OAc)₃ (102.0 mg、0.48 mmol) から出発して、式 I a の化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー [DCM/MeOH、100:0から0:100まで] により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (50.0 mg、57%)。UPLC-MS (一般的方法 A): Rt 2.12分、MS (ES) $C_{24}H_{31}FN_2$: 計算値、 m/z 366; 実測値、 m/z 367 $[M+H]^+$ 。その後、その遊離塩基 (50.0 mg、0.14 mmol) を0.5 mLのジオキサンに溶解し、4.0 MのHClのジオキサン溶液 (0.7 mL、2.8 mmol、20.0当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (bs, 1H)、9.71 (d, J=8.7 Hz, 2H)、7.65 (s, 2H)、7.58 (s, 1H)、7.57-7.47 (m, 1H)、7.46-7.37 (m, 2H)、7.35-7.23 (m, 2H)、4.20 (d, J=5.1 Hz, 2H)、3.86 (t, J=5.5 Hz, 2H)、3.33-3.15 (m, 2H)、2.96-2.74 (m, 2H)、2.62-2.47 (m, 2H)、2.46-2.28 (m, 2H)、2.06-1.50 (m, 9H)、1.47-1.15 (m, 1H)。

20

30

【0200】

4-[[[1-(3-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリドの調製 (実施例 22)

標記化合物は、DCM (2.5 mL) 中、中間産物 19 (46.0 mg、0.19 mmol)、中間産物 8 (35.0 mg、0.19 mmol) およびNaBH(OAc)₃ (80.0 mg、0.38 mmol) から出発して、式 I a の化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー [DCM/MeOH (DCM中に20%)、95:5から50:50まで] により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (50.0 mg、67%)。UPLC-MS (一般的方法 A): Rt 1.70分、MS (ES) $C_{24}H_{32}FN_3O$: 計算値、 m/z 397; 実測値、 m/z 398 $[M+H]^+$ 。その後、その遊離塩基 (50.0 mg、0.12 mmol) を0.5 mLのジオキサンに溶解し、4.0 MのHClのジオキサン溶液 (0.6 mL、2.4 mmol、20.0当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (

40

50

b s, 1 H)、10.72 (b s, 1 H)、9.92 (b s, 2 H)、7.74–7.50 (m, 4 H)、7.43 (s, 1 H)、7.34–7.20 (m, 1 H)、6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H)、4.38–3.98 (m, 2 H)、3.78–3.50 (m, 8 H)、3.51–3.22 (m, 2 H)、2.81 (s, 3 H)、2.47–2.30 (m, 4 H)、2.01–1.78 (m, 2 H)、1.64–1.40 (m, 2 H)。

【0201】

4-[[[1-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリドの調製(実施例23)

10

標記化合物は、DCM (2.5 mL) 中、中間産物20 (46.0 mg、0.19 mmol)、中間産物8 (35.0 mg、0.19 mmol) およびNaBH(OAc)₃ (80.0 mg、0.38 mmol) から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー [DCM/MeOH (DCM中に20%)、95:5から50:50まで] により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (53.0 mg、69%)。UPLC-MS (一般的方法A): Rt

1.66分、MS (ES) C₂₄H₃₂FN₃O: 計算値、 m/z 397; 実測値、 m/z 398 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基 (53.0 mg、0.13 mmol) を0.5 mLのジオキサンに溶解し、4.0 MのHClのジオキサン溶液 (0.65 mL、2.6 mmol、20.0当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.85 (b s, 1 H)、10.71 (b s, 1 H)、9.85 (s, 2 H)、7.83 (dd, $J=8.7, 5.2$ Hz, 2 H)、7.41 (s, 1 H)、7.33 (t, $J=8.7$ Hz, 2 H)、7.29–7.20 (m, 1 H)、6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H)、4.50–3.97 (m, 2 H)、3.79–3.50 (m, 10 H)、2.81 (s, 3 H)、2.48–2.29 (m, 4 H)、1.94–1.78 (m, 2 H)、1.57–1.41 (m, 2 H)。

20

【0202】

1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-[(4-エチルシクロヘキシル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミンヒドロクロリド (1:1のcis:trans比)の調製(実施例24)

30

標記化合物は、DCM (2.5 mL) 中、中間産物1 (25.0 mg、0.11 mmol)、中間産物28 (20.0 mg、0.11 mmol) およびNaBH(OAc)₃ (50.0 mg、0.22 mmol) から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (100:0から30:70までのCy/EtOAc) により精製して1:1のcis:trans立体異性体の混合物である遊離塩基としてを無色の油として産出した (31.0 mg、75%)。UPLC-MS (一般的方法B): Rt 3.05分、MS (ES) C₂₆H₃₄FN: 計算値、 m/z 379; 実測値、 m/z 380 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基 (31.0 mg、0.08 mmol) を0.5 mLのジオキサンに溶解し、4.0 MのHClのジオキサン溶液 (0.05 mL、0.16 mmol、20.0当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (b s, 4 H)、7.64–7.56 (m, 2 H)、7.56–7.47 (m, 2 H)、7.35–7.28 (m, 4 H)、7.28–7.20 (m, 2 H)、7.16–7.10 (m, 4 H)、7.07 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H)、3.82 (dd, $J=7.2, 4.7$ Hz, 4 H)、2.52–2.29 (m, 12 H)、2.01–1.82 (m, 4 H)、1.73–1.51 (m, 10 H)、1.49–1.20 (m, 10 H)、1.04–0.64 (m, 10 H)。

40

【0203】

2-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]-4-[[[1-(2-チエニル

50

〕シクロペンチル〕アミノ〕メチル〕フェノールトリヒドロクロリドの調製（実施例25）

標記化合物は、DCM（2.5 mL）中、中間産物21（35.0 mg、0.15 mmol）、中間産物8（25.0 mg、0.15 mmol）およびNaBH(OAc)₃（64.0 mg、0.30 mmol）から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー〔DCM/MeOH（DCM中に20%）、100：0から0：100まで〕により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した（36.0 mg、60%）。UPLC-MS（一般的方法A）：Rt 1.44分、MS（ES）C₂₂H₃₁N₃OS：計算値、m/z 385；実測値、m/z 386 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基（36.0 mg、0.10 mmol）を0.5 mLのジオキサンに溶解し、4.0 MのHClのジオキサン溶液（0.50 mL、2.0 mmol、20.0当量）を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）10.68（bs, 1H）、9.91（bs, 2H）、7.71（dd, J=5.1, 1.1 Hz, 1H）、7.55（dd, J=3.7, 1.2 Hz, 1H）、7.52-7.38（m, 1H）、7.38-7.26（m, 1H）、7.19（dd, J=5.1, 3.6 Hz, 1H）、7.08-6.85（m, 1H）、4.46-3.97（m, 2H）、3.86-3.67（m, 2H）、3.67-3.53（m, 2H）、3.52-3.12（m, 6H）、2.81（s, 3H）、2.49-2.26（m, 4H）、2.02-1.74（m, 2H）、1.70-1.41（m, 2H）。

【0204】

4-〔〔〔1-（2,4-ジフルオロフェニル）シクロペンチル〕アミノ〕メチル〕-2-〔（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル〕フェノールトリヒドロクロリドの調製（実施例26）

標記化合物は、DCM（2.5 mL）中、中間産物22（46.0 mg、0.19 mmol）、中間産物8（36.0 mg、0.19 mmol）およびNaBH(OAc)₃（80.0 mg、0.38 mmol）から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー〔DCM/MeOH（DCM中に20%）、100：0から0：100まで〕により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した（50.0 mg、67%）。UPLC-MS（一般的方法A）：Rt 2.30分、MS（ES）C₂₄H₃₁F₂N₃O：計算値、m/z 415；実測値、m/z 416 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基（50.0 mg、0.12 mmol）を0.5 mLのジオキサンに溶解し、4.0 MのHClのジオキサン溶液（0.60 mL、2.4 mmol、20.0当量）を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.86-11.30（m, 1H）、10.73（bs, 1H）、9.32（bs, 2H）、7.55（ddd, J=14.6, 8.4, 6.1 Hz, 1H）、7.48（s, 1H）、7.33-7.07（m, 3H）、6.93（d, J=8.4 Hz, 1H）、4.57-3.97（m, 2H）、3.95-3.79（m, 2H）、3.78-3.58（m, 2H）、3.41（s, 6H）、2.81（s, 3H）、2.75-2.57（m, 2H）、2.42-2.18（m, 2H）、2.10-1.85（m, 2H）、1.81-1.52（m, 2H）。

【0205】

4-〔〔〔1-（3-メトキシフェニル）シクロペンチル〕アミノ〕メチル〕-2-〔（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル〕フェノールトリヒドロクロリドの調製（実施例27）

標記化合物は、DCM（3.0 mL）中、中間産物23（42.0 mg、0.18 mmol）、中間産物8（35.0 mg、0.18 mmol）およびNaBH(OAc)₃（76.0 mg、0.36 mmol）から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー〔DCM/MeOH（DCM中

に20%)、100:0から0:100まで]により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(50.0mg、68%)。UPLC-MS(一般的方法A): Rt 1.63分、MS(ES) $C_{25}H_{35}N_3O_2$: 計算値、 m/z 409; 実測値、 m/z 410 $[M+H]^+$ 。その後、その遊離塩基(50.0mg、0.12mmol)を0.5mLのジオキサンに溶解し、4.0MのHClのジオキサン溶液(0.60mL、2.4mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.74(s, 1H)、10.76(s, 1H)、9.76(m, 2H)、7.47-7.34(m, 3H)、7.26(m, 2H)、7.05-6.93(m, 2H)、4.46-3.99(m, 2H)、3.82(s, 3H)、3.61(m, 8H)、3.50-3.25(m, 2H)、2.82(s, 3H)、2.44-2.25(m, 4H)、1.85(m, 2H)、1.52(m, 2H)。

【0206】

1-(2-フルオロフェニル)-N-[[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミントリヒドロクロリドの調製(実施例28)

標記化合物は、DCM(3.0mL)中、中間産物1(35.0mg、0.19mmol)、中間産物26(43.0mg、0.19mmol)およびNaBH(OAc)₃(80.0mg、0.38mmol)から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー[DCM/MeOH(DCM中に20%)、100:0から0:100まで]により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(52.0mg、72%)。UPLC-MS(一般的方法A): Rt 2.06分、MS(ES) $C_{24}H_{32}FN_3$: 計算値、 m/z 381; 実測値、 m/z 382 $[M+H]^+$ 。その後、その遊離塩基(50.0mg、0.12mmol)を0.5mLのジオキサンに溶解し、4.0MのHClのジオキサン溶液(0.60mL、2.4mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.07(bs, 1H)、9.69(bs, 2H)、7.67-7.53(m, 3H)、7.48(tdd, $J=7.3, 5.0, 1.6$ Hz, 1H)、7.40(d, $J=7.8$ Hz, 2H)、7.34-7.19(m, 2H)、4.28(s, 2H)、3.88(t, $J=5.7$ Hz, 2H)、3.65-3.55(m, 2H)、3.54-3.20(m, 6H)、2.77(s, 3H)、2.60-2.55(m, 2H)、2.40-2.32(m, 2H)、2.04-1.79(m, 2H)、1.71-1.47(m, 2H)。

【0207】

1-(2-フルオロフェニル)-N-[[2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミントリヒドロクロリドの調製(実施例29)

標記化合物は、DCM(3.0mL)中、中間産物1(46.0mg、0.26mmol)、中間産物27(56.0mg、0.26mmol)およびNaBH(OAc)₃(110.0mg、0.52mmol)から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー[DCM/MeOH(DCM中に20%)、100:0から0:100まで]により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(52.0mg、55%)。UPLC-MS(一般的方法A): Rt 2.05分、MS(ES) $C_{24}H_{32}FN_3$: 計算値、 m/z 381; 実測値、 m/z 382 $[M+H]^+$ 。その後、その遊離塩基(52.0mg、0.13mmol)を0.5mLのジオキサンに溶解し、4.0MのHClのジオキサン溶液(0.65mL、2.6mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.86-11.06(bs, 1H)、10.17-9.24(bs, 2H)、7.70(t, $J=8.1$ Hz, 1H)、7.60-7.43(m, 2H)、7.37(q, $J=7.0$

H z, 2 H)、7.33–7.20 (m, 2 H)、7.07 (d, J=7.6 H z, 1 H)、4.07 (s, 2 H)、3.87–3.25 (m, 8 H)、3.36–3.00 (m, 2 H)、2.77 (s, 3 H)、2.62–2.36 (m, 4 H)、2.11–1.80 (m, 2 H)、1.75–1.42 (m, 2 H)。

【0208】

4-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]メチル]テトラヒドロピラン-4-アミンジヒドロクロリドの調製(実施例30)

標記化合物は、DCM(3.0 mL)中、中間産物4(61.0 mg、0.31 mmol)、中間産物18(68.0 mg、0.31 mmol)およびNaBH(OAc)₃(131.0 mg、0.52 mmol)から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー[DCM/MeOH(DCM中に20%)、100:0から0:100まで]により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(52.0 mg、43%)。UPLC-MS(一般的方法A): Rt 2.16分、MS(ES)C₂₅H₃₃FN₂O:計算値、m/z 396;実測値、m/z 397 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基(52.0 mg、0.13 mmol)を0.5 mLのジオキサンに溶解し、4.0 MのHClのジオキサン溶液(0.65 mL、2.6 mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (bs, 1 H)、9.83 (bs, 2 H)、7.87–7.73 (m, 1 H)、7.66–7.44 (m, 1 H)、7.44–7.31 (m, 2 H)、7.31–7.22 (m, 1 H)、7.22–7.09 (m, 3 H)、4.01–3.88 (m, 2 H)、3.76 (t, J=6.1 H z, 2 H)、3.38–3.27 (m, 2 H)、3.25–3.08 (m, 2 H)、2.93–2.70 (m, 4 H)、2.66 (d, J=4.7 H z, 3 H)、2.52–2.32 (m, 4 H)、1.83–1.62 (m, 3 H)、1.49 (d, J=2.0 H z, 2 H)。

【0209】

4-[[[3-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]フェニル]メチル]シクロヘキサノールヒドロクロリドの調製(実施例31)

標記化合物は、DCM(2.5 mL)中、中間産物1(24.0 mg、0.13 mmol)、中間産物29(30.0 mg、0.13 mmol)およびNaBH(OAc)₃(55.0 mg、0.26 mmol)から出発して、式Iaの化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー[DCM/MeOH(DCM中に20%)、100:0から0:100まで]により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した(26.0 mg、53%)。UPLC-MS(一般的方法A): Rt 2.92分、MS(ES)C₂₅H₃₂FNO:計算値、m/z 381;実測値、m/z 382 [M+H]⁺。その後、その遊離塩基(26.0 mg、0.07 mmol)を0.5 mLのジオキサンに溶解し、4.0 MのHClのジオキサン溶液(0.34 mL、1.4 mmol、20.0当量)を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (bs, 2 H)、7.64–7.47 (m, 2 H)、7.35–7.10 (m, 3 H)、7.15–7.10 (m, 3 H)、3.81 (t, J=5.8 H z, 2 H)、2.46–2.32 (m, 7 H)、1.95–1.85 (m, 2 H)、1.82–1.73 (m, 2 H)、1.65–1.52 (m, 4 H)、1.46–1.28 (m, 2 H)、1.15–0.79 (m, 4 H)。

【0210】

1-(4-フルオロフェニル)-N-[[3-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミンジヒドロクロリドの調製(実施例32)

標記化合物は、DCM(3.0 mL)中、中間産物20(41.0 mg、0.23 mmol)、中間産物18(50.0 mg、0.23 mmol)およびNaBH(OAc)₃

(97.0 mg、0.46 mmol) から出発して、式 I a の化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー [DCM/MeOH (DCM 中に 20%)、100:0 から 0:100 まで] により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (45.0 mg、52%)。UPLC-MS (一般的方法 A): Rt 2.31 分、MS (ES) $C_{25}H_{33}FN_2$: 計算値、 m/z 380; 実測値、 m/z 381 $[M+H]^+$ 。その後、その遊離塩基 (40.0 mg、0.11 mmol) を 0.5 mL のジオキサンに溶解し、4.0 M の HCl のジオキサン溶液 (0.55 mL、2.2 mmol、20.0 当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (bs, 1H)、9.88 (bs, 2H)、7.81 (ddd, $J=8.7, 5.2, 2.5$ Hz, 2H)、7.41–7.26 (m, 3H)、7.24–7.13 (m, 3H)、3.73–3.62 (m, 2H)、3.42–3.25 (m, 2H)、2.93–2.72 (m, 2H)、2.68 (d, $J=4.6$ Hz, 3H)、2.50–2.46 (m, 1H)、2.44–2.28 (m, 4H)、1.96–1.79 (m, 2H)、1.83–1.63 (m, 3H)、1.65–1.35 (m, 4H)、1.32–1.17 (m, 1H)。

10

【0211】

4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリドの調製 (実施例 33)

20

標記化合物は、DCM (3.0 mL) 中、中間産物 24 (45.0 mg、0.26 mmol)、中間産物 8 (61.0 mg、0.26 mmol) および $NaBH(OAc)_3$ (110.0 mg、0.52 mmol) から出発して、式 I a の化合物の合成の一般的手順に従って調製された。粗生成物をカラムクロマトグラフィー [DCM/MeOH (DCM 中に 20%)、100:0 から 0:100 まで] により精製して無色の油として標記化合物の遊離塩基を産出した (60.0 mg、60%)。UPLC-MS (一般的方法 A): Rt 1.70 分、MS (ES) $C_{23}H_{30}FN_3O$: 計算値、 m/z 383; 実測値、 m/z 384 $[M+H]^+$ 。その後、その遊離塩基 (50.0 mg、0.13 mmol) を 0.5 mL のジオキサンに溶解し、4.0 M の HCl のジオキサン溶液 (0.65 mL、2.6 mmol、20.0 当量) を添加した。溶媒の蒸発により標記化合物を白色の粉末として産出した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (bs, 1H)、10.80 (bs, 1H)、9.95 (bs, 2H)、7.71–7.61 (m, 1H)、7.57–7.44 (m, 2H)、7.38–7.23 (m, 3H)、6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、4.37–4.07 (m, 2H)、3.80–3.65 (m, 2H)、3.65–3.53 (m, 2H)、3.53–3.19 (m, 6H)、2.99–2.84 (m, 2H)、2.80 (s, 3H)、2.76–2.61 (m, 2H)、2.41–2.21 (m, 1H)、1.90–1.67 (m, 1H)。

30

【0212】

本発明に係る化合物の活性を評価するための生物学的方法

40

REV-ERB 介在性転写制御について本化合物の活性を評価するためのルシフェラーゼベースアッセイ

REV-ERB 活性に対する本発明の化合物の効果を評価するために、発明者らは REV-ERB の特定の DNA cis 配列の遺伝子転写を抑制する能力を利用した。実際には、REV-ERB の DNA 結合ドメイン (DBD) は、次のコンセンサス: A/T A A/T N T を有する A/T リッチ配列を 5' 側に結合している AGGTCA モチーフを含む特定の DNA 配列 (RevRE=Rev-erb 応答配列と呼ぶ) を認識する (Harding ら著、Mol Cell Biol. 誌、1993 年、第 13 巻: 3113 頁)。

【0213】

50

したがって、レポーター遺伝子の発現を駆動するSV40プロモーターの上流にあるRevREコンセンサスAGAA TGTAGG TCAの二反復配列をクローン化した。報告されているように、カイクシ類トガリウミホタル (*Cypridina noctiluca*) 由来のルシフェラーゼ酵素を採用した。このルシフェラーゼはATPを必要とせず、ルミノメーターによって測定され得る光化学的反応においてそのルシフェリン基質の酸化を触媒する。ウミホタルルシフェラーゼ (CLuc) はその天然シグナルペプチドによって細胞から分泌され、形質移入細胞の上清からその生物発光を測定することができる。したがって、細胞溶解は必要ない。分泌されたCLucは非常に安定なタンパク質である。この特性のため、上清から測定される活性は試料採取時間まで蓄積したタンパク質の量を反映する。したがって、同じ形質移入細胞から複数の試料を得ることができ、タイムコース実験の設定を簡単にすることができる。加えて、このシステムは上清を直接的に使用することでハイスループットスクリーニング用に簡単に自動化される。

10

【0214】

形質移入効率について実験を正規化するため、化学発光基質を使用して上清中の酵素活性を測定することができる分泌型のヒトアルカリホスファターゼ (SEAP) の発現を駆動するSV40プロモーターを含むプラスミドを使用した。

【0215】

例えば蛍光反応および／または化学発光反応により試験される本化合物の干渉による偽陽性の排除を可能とするために、REV-ERB DBDにもはや結合できない変異型のRevRE (GAG C C C G T A G G T C A) (Hardingら著、Mol Cell Biol. 誌、1993年、第13巻：3113頁) を対照として使用した。

20

【0216】

REV-ERBのアゴニストまたはアンタゴニストは野生型RevRE/SV40プロモーターにより駆動されるCLucレポーターの発現を変えるが、変異型RevRE/SV40プロモーターにより駆動されるCLucレポーターに対しては無視できる影響である。

【0217】

当業者はアゴニストがREV-ERBの転写を抑制する能力を増進し、発光シグナルを減少させ、一方でアンタゴニストが反対の効果をもたらすことを理解する。

【0218】

30

アッセイのため、レポーターベクターとREV-ERB α および／または β タンパク質を発現するプラスミドをHEK-293細胞に形質移入した。形質移入から6時間後に培地が様々な用量の本化合物またはベヒクル (DMSO) を含む新しい培地と置き換えられた。形質移入から24時間後に製造業者の指示に従って分泌されたルシフェラーゼとAP活性について上清を分析した。ベヒクル (DMSO) に対する活性化倍率として正規化されたデータに4パラメーター用量応答曲線を用いて近似を行って様々な本化合物のEC₅₀を算出した。

【0219】

増殖阻害アッセイ

REV-ERB標的遺伝子がPgcl α およびNamp1などの幾つかの代謝調節因子を含むことを考慮して、細胞の代謝状態と無関係の方法により細胞増殖を試験することにした。

40

【0220】

50個以下の細胞から少なくとも250,000個の細胞までにわたる線形検出範囲を有するアッセイであるCyQUANT (登録商標) 細胞増殖アッセイキット (Invitrogen社) を使用した。CyQUANT (登録商標) 法は短時間で済み、細胞代謝活性に依存せず、且つ、細胞内の核酸に結合すると極力な蛍光増大を示す特許権で保護されている緑色蛍光色素であるCyQUANT (登録商標) GR色素を使用する。

【0221】

CyQUANT (登録商標) を含む緩衝液を加えるだけで凍結細胞が融解および溶解さ

50

れる。

【0222】

アッセイのため、腫瘍原性乳癌細胞BT-474細胞をウェル当たり2500細胞の割合で96ウェルプレートに播種し、37℃で一晩培養した。その後、様々な濃度の本化合物またはベヒクル(DMSO)を含む新しい培地を添加し、細胞を37℃で48時間培養した。最後に細胞を80℃で凍結し、次に製造業者の指示に従って処理した。各用量について最少で三回のデータを分析に用いた。

【0223】

データを収集し、Prism 5ソフトウェアにより分析して増殖阻害曲線を算出した。

10

【0224】

具体的には、DMSO処理細胞から得られた値を100%の増殖に設定した。本化合物の段階希釈物による細胞処理に由来するデータをDMSO群に対して正規化し、4パラメーター用量応答曲線を用いてそのデータに近似を行った。

【0225】

その近似曲線の底部プラトーと頂部プラトーとの間の半分の応答を示す化合物の濃度をGI₅₀として算出した。

【0226】

飽和用量の化合物の投与から48時間後の細胞減少のパーセンテージとして規定される最大増殖阻害濃度(GI_{max})を算出するためにその近似曲線の底部プラトーを使用した。得られた結果が下の表28に報告されている。

20

【0227】

実施例の化合物の生物学的活性

生物学的方法の節に記載されている通りに、様々な本化合物の腫瘍原性乳癌細胞BT-474の増殖を阻害する能力とREV-ERB転写抑制に対するアンタゴニスト活性を試験した。結果が表28に示されている。

【0228】

【表 1】

表 28

	細胞増殖阻害		REV-ERB拮抗作用
実施例	GI ₅₀ (μM)	GI _{max} (%)	EC ₅₀ (μM)
1	18	72%	25
2	30	55%	45
3	14	95%	20
4	30	73%	47
5	26	75%	43
7	18	70%	24
9	30	50%	50
10	15	70%	25
11	24	70%	40
12	23	77%	40
14	19	82%	23
17	18	90%	21
18	2	95%	8
19	5	90%	11
20	11	92%	12
21	50	76%	35
22	14	80%	15
23	10	90%	10
25	18	70%	29
27	12	70%	16
30	3	95%	6
32	1	97%	2
33	30	70%	38

【0229】

細胞増殖阻害 (GI) のために、50%増殖阻害濃度 (GI₅₀) および最大増殖阻害濃度 (GI_{max}) を報告する。GI₅₀ は、近似曲線の頂部プラトー (阻害無し = DM SO 群と等しい細胞のパーセンテージ) と底部プラトー (48時間の処理後の細胞のパーセンテージ) との間の半分の応答を示す化合物の濃度に対応する。飽和用量の化合物の投与から48時間後の細胞減少のパーセンテージとして規定される最大増殖阻害濃度 (GI_{max}) を算出するためにその曲線の底部プラトーを使用した。100 μM未満のGI₅

0を有する化合物は、REV-ERBに対するアンタゴニスト活性についても試験を行った。これらの化合物について、近似曲線の底部プラトー（化合物が存在しないときのレポーターの発現）と頂部プラトー（飽和用量の化合物でのレポーターの発現）との間の半分の応答を示す化合物の濃度として算出してEC₅₀値が提供される（その報告されるアッセイの説明については生物学的方法の節を参照されたい）。n. d. =決定されず；n. t. =試験されず。

【0230】

実施例1の化合物による処理後の内在性REV-ERB標的遺伝子の遺伝子発現分析

内在性REV-ERB介在性転写に対する実施例1の化合物の効果を試験するため、様々な用量の実施例1の化合物でBT-474細胞を24時間処理し、次にRNA発現のために処理した。

10

【0231】

トリゾール試薬（Invitrogen社）を用いて製造業者の指示に従って全RNAを抽出した。VILORetro転写ミックス（Invitrogen社）を用いて1マイクログラムのRNAをレトロ転写し、その後、Grimaldiら著、Cell Metab. 誌、2010年、第12巻：509～520頁に記載されている通りqPCRにより分析した。

【0232】

REV-ERB標的であるPer1、Bmal1、Nampt、およびp21を分析した。データを正規化するためにGapdh遺伝子を使用し、一方でREV-ERBと無関係な遺伝子（陰性対照）としてHprt1遺伝子を使用した。

20

【0233】

分析に用いたプライマーが表29に記載されている。

【0234】

【表2】

表29

遺伝子名	エイリアス	左プライマー	右プライマー
Per1	Per1	CAGTGCTCCTGTTCTCTGCATC	CCCGCCAACCTGCAGAATCT
Arnt1	Bmal1	CCAGAGGCCCTAACTCTC	TGGTCTGCCATTGGATGATCT
Nampt	Visfatin /Pebf	GAGTTCAACATCCTCCTGGC	TCACGGCATTCAAAGTAGGA
Gapdh	Gapdh	AAGGTGAAGGTCGGAGTCAA	AATGAAGGGGTCATTGATGG
Hprt1	Hprt1	GTTATGGCGACCCGCAG	ACCCTTTCCAAATCCTCAGC
Cdkn1a	p21	AGTCAGTTCCTTGTGGAGCC	CATGGGTTCTGACGGACAT

30

40

【0235】

実際に、実施例1は概日制御（Per1およびBmal1）、代謝（Nampt）および細胞周期（p21）に關与する、REV-ERBの内在性標的の発現を用量依存的に誘導し、一方でREV-ERB非依存性遺伝子Hprt1に対しては無視できる影響を示し

50

た。得られた結果が図 1 に示されている。値は正規化遺伝子 *G a p d h* に対して計算された相対発現として示されており、少なくとも 3 回の独立した実験に由来する平均値 $\pm$ S E M として示されている。R E V - E R B 非依存性遺伝子 *H p r t 1* の発現を陰性対照として用いた。

【0236】

実施例 1 の化合物による処理後の様々な腫瘍細胞株の増殖阻害

実施例 1 の化合物の増殖阻害活性が乳癌 B T - 4 7 4 細胞に限定されるのか、または様々な組織に由来する他の腫瘍細胞について一般化され得るのか試験するため、幾つかの細胞株において実施例 1 の化合物の G I 5 0 を試験した。加えて、実施例 1 の化合物の p 5 3 非依存的活性が生物学的データより示唆されているので、腫瘍抑制因子 p 5 3 タンパク質について異なる状態の細胞を利用した。

10

【0237】

結果が表 3 0 に示されている。

【0238】

【表 3】

表 3 0

細胞株	起源	p 5 3 の状態	G I 5 0 (μ M)
HCT116	結腸癌	野生型	19
HCT116-E6	結腸癌	タンパク質発現無し	20
CaCO2	結腸腺癌	タンパク質発現無し	18
WiDr	大腸腺癌	変異タンパク質	12
Colo-205	大腸転移性 部位：腹水	変異タンパク質	30
HepG2	肝細胞癌	野生型	10
SK-Hep1	肝臓腺癌	野生型	50
Hep3B	肝細胞癌	タンパク質発現無し	10
HuH7	肝細胞癌	変異タンパク質	8

20

30

【0239】

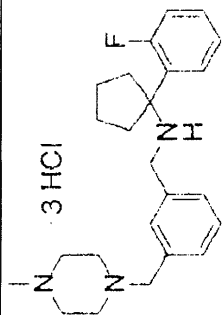
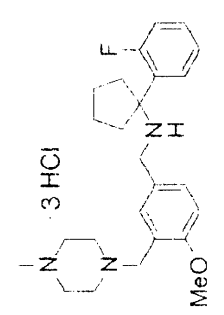
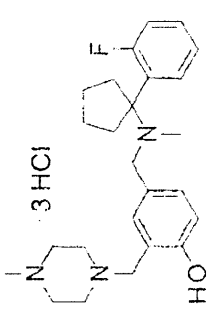
実際に、実施例 1 の化合物は、腫瘍抑制因子 p 5 3 の発現（状態）と無関係に様々な腫瘍細胞株（すなわち野生型または変異型の p 5 3 タンパク質を発現する細胞、および p 5 3 発現が無い細胞）において増殖阻害活性を示した。

40

【0240】

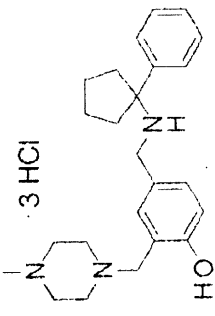
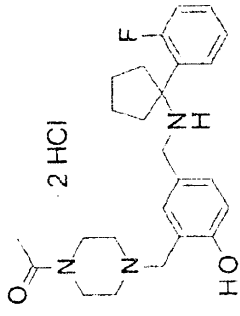
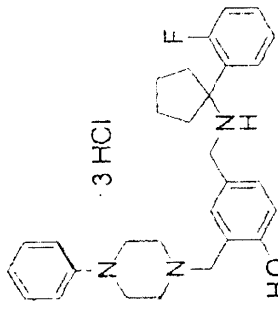
【表 5】

表 1 (続き)

4		$C_{24}H_{32}FN_3 \cdot 3HCl$	490.91	1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミントリヒドクロクロリド
5		$C_{25}H_{34}FN_3O \cdot 3HCl$	520.94	1-(2-フルオロフェニル)-N-[[4-メトキシ-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミントリヒドクロクロリド
6		$C_{25}H_{34}FN_3O \cdot 3HCl$	520.94	4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]-メチル-アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドクロクロリド

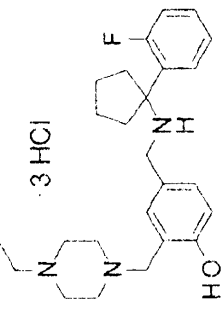
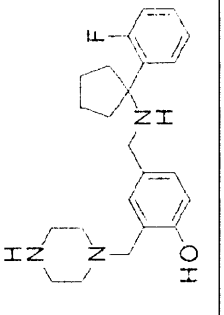
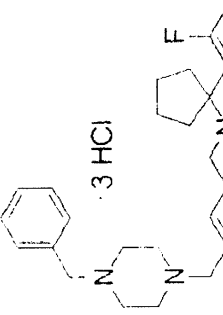
【表 6】

表 1 (続き)

7		$C_{24}H_{33}FN_3O \cdot 3HCl$	488.92	2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-4-[[1-フェニルシクロペンチル)アミノ]メチル]フェノールトリヒドロクロリド
8		$C_{25}H_{32}FN_3O_2 \cdot 2HCl$	498.46	1-[4-[[5-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-ヒドロキシフェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]エタノールトリヒドロクロリド
9		$C_{29}H_{34}FN_3O \cdot 3HCl$	568.98	4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[[4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド

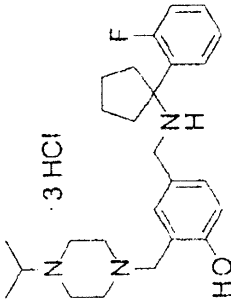
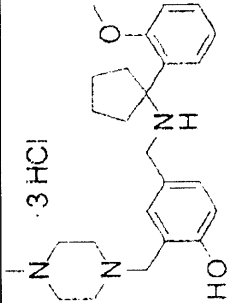
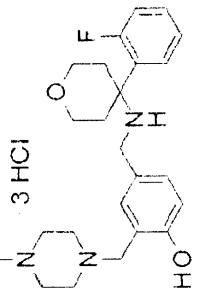
【表 7】

表 1 (続き)

10		$C_{25}H_{34}FN_3O \cdot 3HCl$	520.94	2-[(4-ethyl)ピペラジン-1-イル)メチル]-4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]フェノールトリヒドクロリド
11		$C_{23}H_{30}FN_3O$	383.50	4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノール
12		$C_{30}H_{36}FN_3O \cdot 3HCl$	583.01	2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)メチル]-4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]フェノールトリヒドクロリド

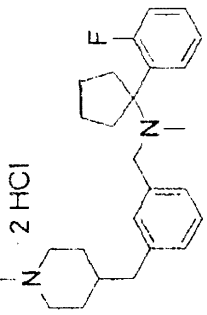
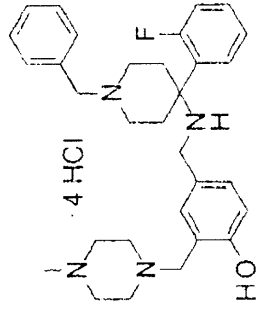
【表 8】

表 1 (続き)

13		$C_{26}H_{36}FN_3O \cdot 3HCl$	534.96	4-[[[1-(2-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド
14 CAS 番号: 1287488- 37-2		$C_{25}H_{35}N_3O_2 \cdot 3HCl$	517.20	4-[[{1-(2-メトキシフェニル)-シクロペンチル-アミノ]-メチル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フェノールトリヒドロクロリド
15		$C_{24}H_{32}FN_3O_2 \cdot 3HCl$	522.91	4-[[[1-(2-フルオロフェニル)テトラヒドロピラジン-4-イル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド

【表 1 0】

表 1 (続き)

19		$C_{26}H_{35}FN_2 \cdot 2HCl$	467.49	1-(2-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[[3-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミンジヒドロクロリド
20		$C_{31}H_{39}FN_4O \cdot 4HCl$	648.51	4-[[[1-ベンジル-4-(2-フルオロフェニル)-4-ピペリジル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールテトラヒドロクロリド

【表 1 1】

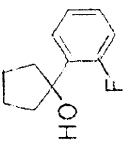
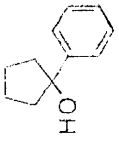
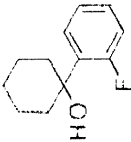
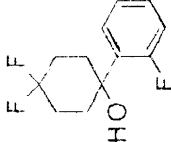
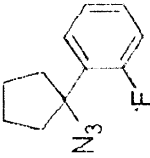
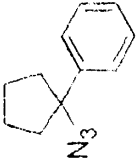
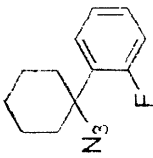
分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/MS [m/z, rt (分)]
	C ₁₁ H ₁₃ FO	180.09	1-(2-フルオロフェニル)-シクロペンタノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.63 (td, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 7.3, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.80 - 1.66 (m, 2H)	-
	C ₁₁ H ₁₄ O	162.10	1-フェニルシクロヘキサノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 6H), 1.74 (m, 2H)	-
	C ₁₂ H ₁₅ O	194.11	1-(2-フルオロフェニル)-シクロヘキサノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.65 (ddd, J = 8.5, 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dddd, J = 7.9, 6.9, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 12.6, 8.0, 1.3 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 3H), 1.62 - 1.43 (m, 4H), 1.32 - 1.15 (m, 1H)	177 [M-OH] ⁺ , 2.55
	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ O	230.09	4,4-ジフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)-シクロヘキサノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.31 (dddd, J = 8.0, 7.0, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 12.6, 8.1, 1.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 2.32 - 2.10 (m, 4H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 2H)	

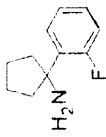
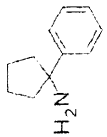
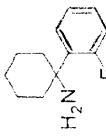
表 2

【表 1 2】

表 3

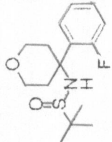
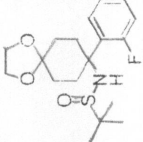
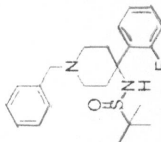
分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR
	$C_{11}H_{12}FN_3$	205.10	1-(1-アジドシクロペンチル)-2-フルオロベンゼン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.51 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 2.31 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.66 (m, 4H).
	$C_{11}H_{13}N_3$	187.11	(1-アジドシクロペンチル)ベンゼン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.51 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 2.31 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.66 (m, 4H).
	$C_{11}H_{14}FN_3$	219.12	1-(1-アジドシクロヘキシル)-2-フルオロベンゼン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.51 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 2.31 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.66 (m, 4H).

【表 1 3】

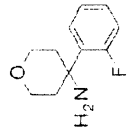
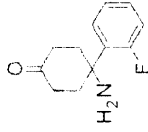
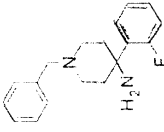
アミン 中間産 物	分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/ MS [m/z, rt (分)]
1		C ₁₁ H ₁₄ FN	179.11	1-(2-フルオロフェ ニル)-2-メチル ピロリジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.25 (dddd, <i>J</i> = 7.9, 7.0, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 4H), 1.84 - 1.72 (m, 4H), 1.72 - 1.62 (m, 2H).	180 [M+H] +, 1.26
2		C ₁₁ H ₁₅ N	161.12	1-フェニル-2-メチ ルピロリジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 4H), 1.79 - 1.61 (m, 6H).	161 [M] ⁺ , 1.19
3		C ₁₁ H ₁₆ FN ₂	193.13	1-(2-フルオロフェ ニル)-2-メチル ヘキサジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.60 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 2H), 1.95 (td, <i>J</i> = 12, 5, 3.8 Hz, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 4H), 1.60 (ddt, <i>J</i> = 20.5, 13.0, 3.9 Hz, 3H), 1.45 (dp, <i>J</i> = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.25 (qq, <i>J</i> = 12.0, 4.2, 3.7 Hz, 1H).	194 [M+H] +, 1.33

【表 1 4】

表 5

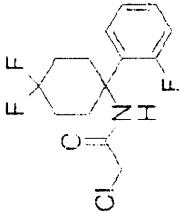
分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/MS [m/z, rt (分)]
	C ₁₅ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S	299.13	N[4-(2-フルオロフェニル)- テトラヒドロピラン-4-イ ル]-2-メチル-2-フェニル-2-ス ルフィンアミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.38 (td, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.17 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, <i>J</i> = 13.3, 8.1, 1.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.94 (tdd, <i>J</i> = 11.8, 9.7, 3.0 Hz, 2H), 3.85 (dt, <i>J</i> = 11.8, 4.3 Hz, 1H), 3.77 (dt, <i>J</i> = 11.8, 4.1 Hz, 1H), 2.52 - 2.29 (m, 4H), 2.24 (ddd, <i>J</i> = 14.1, 9.9, 4.2 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H).	300 [M+H] ⁺ , 2.00
	C ₁₈ H ₂₆ FN ₂ O ₃ S	355.16	N[8-(2-フルオロフェニ ル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5] デカン-8-イル]-2-メチル-2- フェニル-2-スルフィンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.67 - 7.53 (m, 1H), 7.31 (tdd, <i>J</i> = 8.0, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 3.87 (tq, <i>J</i> = 3.0, 1.5, 0.9 Hz, 4H), 2.39 - 2.10 (m, 4H), 1.95 - 1.74 (m, 2H), 1.50 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 1.12 (s, 9H).	-
	C ₂₂ H ₂₉ FN ₂ O ₂ S	388.19	N[1-(2-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロ フェニル)-4-ビペリジル]-2- メチル-2-フェニル-2-スルフィ ンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.34 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 4H), 7.40 - 7.19 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.97 (dt, <i>J</i> = 14.2, 5.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 4H), 2.46 (td, <i>J</i> = 5.7, 4.7, 2.4 Hz, 2H), 1.13 (s, 9H).	389 [M+H] ⁺ , 1.96

【表 1 5】

アミン中 間産物	分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/MS [m/z, rt (分)]
4		C ₁₁ H ₁₄ FNO	195.11	4-(2-フルオロフェニル)- トラヒドロピラン-4-アミン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.37 (td, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 4.04 (td, <i>J</i> = 11.2, 2.3 Hz, 2H), 2.26 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 10.9, 4.5 Hz, 2H), 2.05 - 1.68 (m, 6H).	196 [M+H] ⁺ , 1.11
5		C ₁₂ H ₁₄ FNO	207.10	4-アミノ-4-(2-フルオロフェ ニル)-シクロヘキサノン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (ddd, <i>J</i> = 13.1, 8.1, 1.3 Hz, 1H), 3.03 - 2.86 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 4H), 2.31 - 2.18 (m, 2H).	208 [M+H] ⁺ , 1.11
6		C ₁₈ H ₂₁ FN ₂	284.16	1-ベンジル-4-(2-フルオロフ ェニル)ピペリジン-4-アミ ン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.46 - 7.19 (m, 7H), 7.12 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 8.1, 1.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.27 (td, <i>J</i> = 12.4, 11.3, 4.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.84 (m, 2H).	285 [M+H] ⁺ , 1.70

【表 1 6】

表 7

分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/MS [m/z, rt (分)]
	$C_{14}H_{15}ClF_3NO$	305.08	N-[4,4-ジフルオロ -1-(2-フルオロフェ ニル)シクロヘキシ ル]-2-フルオロ・アセ トアミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 (td, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.16 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.90 - 2.69 (m, 2H), 2.34 - 1.92 (m, 8H), 1.55 (s, 3H).	306 [M+H] ⁺ , 2.43

【表 1 7】

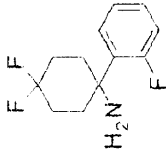
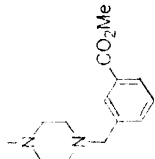
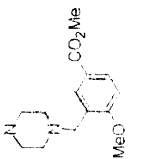
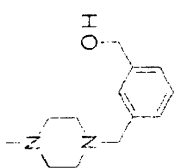
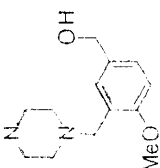
アミン中 間産物	分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/MS [m/z, rt (分)]
7		C ₁₂ H ₁₄ F ₃ N	229.11	4,4-ジフルオロ -1-(2-フルオロ・フ エニル)シクロロヘ キサンアミン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.38 (ddd, J= 8.5, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.14 (td, J= 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J= 13.2, 8.1, 1.4 Hz, 1H), 2.51 - 2.28 (m, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 2.07 - 1.87 (m, 4H), 1.62 (bs, 2H).	230 [M+H] ⁺ 1.60

表 9

分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/ MS [m/z, rt (分)]
	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	248.15	メチル 3-[(4-メチルピ ペラジン-1-イル)-メチ ル]ベンゾエート	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.89 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.47 - 2.19 (m, 8H), 2.15 (s, 3H).	249 [M+H] ⁺ , 1.36
	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	278.16	メチル 4-メトキシ -3-[(4-メチルピペラジ ン-1-イル)メチル]ベン ゾエート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.93 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.48 - 2.27 (m, 8H), 2.18 (s, 3H).	279 [M+H] ⁺ , 1.41

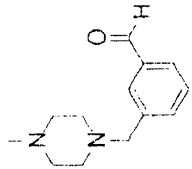
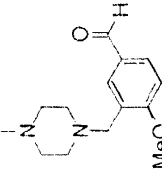
【表 1 9】

表 1 0

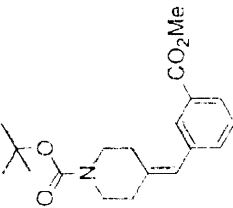
分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/ MS [m/z, rt (分)]
	$C_{13}H_{20}N_2O$	220.16	[3-[(4-メチルピペラジ ン-1-イル)メチル]フェ ニル]メタノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (dt, <i>J</i> = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dt, <i>J</i> = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.43 - 2.23 (m, 8H), 2.15 (s, 3H).	221 [M+H] ⁺ , 0.97
	$C_{14}H_{22}N_2O_2$	250.17	[4-メトキシ-3-[(4-メチ ルピペラジン-1-イル) メチル]フェニル]メタ ノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.93 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.10 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.27 (m, 8H), 2.18 (s, 3H).	251 [M+H] ⁺ , 1.08

【表 2 0】

表 1 1

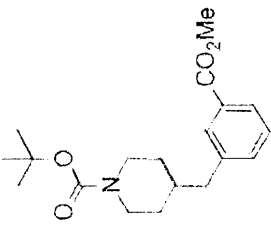
アルデヒド中間産物	分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/MS [m/z, rt (分)]
16		C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	218.14	3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアルデヒド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.02 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.64 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.45 - 2.23 (bm, 8H), 2.15 (s, 3H).	219 [M+H] ⁺ , 1.16
17		C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	249.15	4-メトキシ-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアルデヒド	-	249 [M+H] ⁺ , 1.20

【表 2 2】

分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/MS [m/z, rt (分)]
	C ₁₉ H ₂₅ NO ₄	331.17	tert-ブチル 4-[(3-メトキシカルボニルフェニル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 6.9, 4.8 Hz, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).	332 [M+H] ⁺ , 3.14

【表 2 3】

表 1 4

分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/MS [m/z, rt (分)]
	C ₁₉ H ₂₇ NO ₄	333.19	tert-ブチル 4-[(3-メトキシカルボニルフェニル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.66 - 2.63 (m, 2H), 2.61 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 5H), 1.47 (s, 9H), 1.26 - 1.09 (m, 2H).	334 [M+H] ⁺ , 3.14

10

20

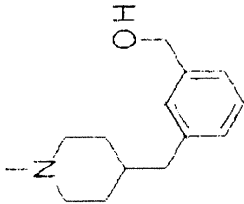
30

40

50

【 0 2 6 0 】
【表 2 4】

表 1 5

分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/M S [m/z, rt (分)]
	C ₁₄ H ₂₁ NO	219.16	[3-[(1-メチル-4-ピペリ ジル)メチル]フェニル] メタノール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.83 (dt, <i>J</i> = 11.6, 3.2 Hz, 2H), 2.56 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.87 (td, <i>J</i> = 11.7, 2.6 Hz, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.42 - 1.23 (m, 2H).	220 [M+H] ⁺ , 1.18

10

20

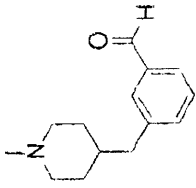
30

40

50

【 0 2 6 1 】
【表 2 5】

表 1 6

アルデヒド 中間産物	分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/ MS [m/z, rt (分)]
18		$C_{14}H_{19}NO$	217.14	3-[(1-メチル-4-ピペリ ジル)メチル]ベンズア ルデヒド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.03 (s, 1H), 7.74 (dt, <i>J</i> = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.55 - 7.34 (m, 2H), 2.90 (dt, <i>J</i> = 11.9, 3.1 Hz, 2H), 2.66 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.06 - 1.87 (m, 2H), 1.57 (dtt, <i>J</i> = 14.4, 7.0, 3.7 Hz, 1H), 1.49 - 1.31 (m, 2H).	218 [M+H] +, 1.35

10

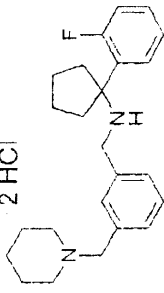
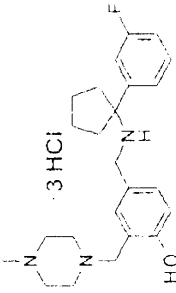
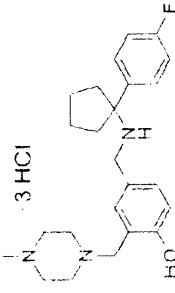
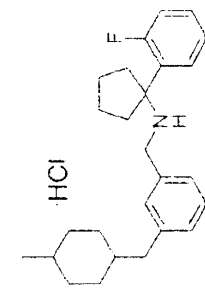
20

30

40

50

表 1 7

実施例	分子構造	分子式	MW	名称
21		$C_{24}H_{31}FN_2 \cdot 2HCl$	439.44	1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-(1-ピペリジルメチル)フェニル]メチル]シクロペンタンアミンジヒドクロリド
22		$C_{24}H_{32}FN_2O \cdot 3HCl$	506.91	4-[[[1-(3-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドクロリド
23		$C_{24}H_{32}FN_2O \cdot 3HCl$	506.91	4-[[[1-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドクロリド
24		$C_{26}H_{34}FN \cdot HCl$	416.01	1-(2-フルオロフェニル)-N-[[3-[(4-メチルシクロヘキシル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミンヒドクロリド (1:1 の cis:trans 比)

10

20

30

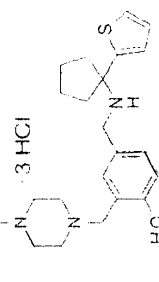
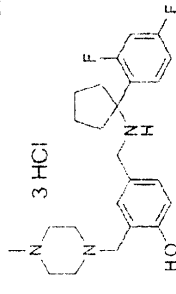
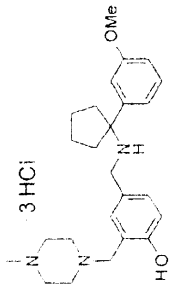
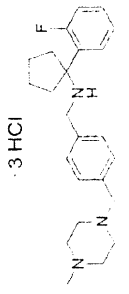
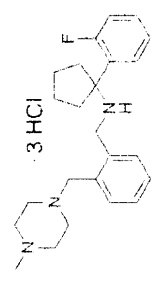
40

50

【0263】

【表27】

表17 (続き)

25		$C_{23}H_{31}N_3O_3 \cdot 3HCl$	494.94	2-[[4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-4-[[[1-(2-チエニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]フェノールトリヒドロクロリド
26		$C_{24}H_{31}F_2N_3O_3 \cdot 3HCl$	524.90	4-[[[1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[[4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド
27		$C_{25}H_{35}N_3O_2 \cdot 3HCl$	518.94	4-[[[1-(3-メトキシフェニル)シクロペンチル]アミノ]メチル]-2-[[4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノールトリヒドロクロリド
28		$C_{24}H_{32}FN_3 \cdot 3HCl$	490.91	1-(2-フルオロフェニル)-N-[[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]メチル]シクロペンタンアミン]トリヒドロクロリド
29		$C_{24}H_{32}FN_3 \cdot 3HCl$	490.91	1-(2-フルオロフェニル)-N-[[2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]シクロペンタンアミン]トリヒドロクロリド

10

20

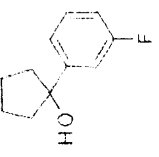
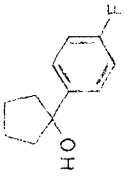
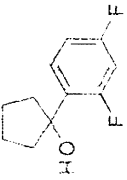
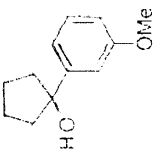
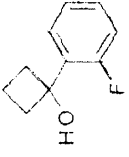
30

40

50

【 0 2 6 5 】
【 表 2 9 】

表 1 8

分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/MS [m/z, rt (分)]
	C ₁₁ H ₁₃ FO	180.22	1-(3-フルオロフェニル)シクロペンタノール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.96 (td, J= 8.0, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 6H), 1.93 - 1.80 (m, 2H).	163 [M-OH] ⁺ , 2.28
	C ₁₁ H ₁₃ FO	180.22	1-(4-フルオロフェニル)シクロペンタノール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.84 - 7.34 (m, 2H), 7.17 - 6.84 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 6H), 1.93 - 1.80 (m, 2H).	..
	C ₁₁ H ₁₂ F ₂ O	198.21	1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロペンタノール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 6.70 (tt, J= 8.8, 2.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.72 (m, 4H).	..
	C ₁₂ H ₁₆ O ₂	192.25	1-(3-メトキシフェニル)シクロペンタノール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.22 (ddd, J= 8.1, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.84 - 2.74 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 4H).	175 [M-OH] ⁺ , 2.37
	C ₁₀ H ₁₁ FO	166.19	1-(2-フルオロフェニル)シクロペンタノール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.39 (td, J= 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.16 (td, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J= 11.4, 8.1, 1.2 Hz, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H).	149 [M-OH] ⁺ , 1.99

10

20

30

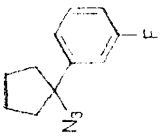
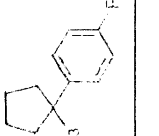
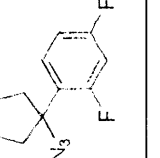
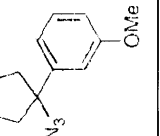
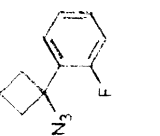
40

50

【 0 2 6 6 】

【表 3 0】

表 1 9

分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR
	$C_{11}H_{12}FN_3$	205.23	1-(1-アジドシクロペンチル)-3-フルオロ・ベンゼン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.37 (td, <i>J</i> = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 2.36 - 2.15 (m, 2H), 2.06 - 1.78 (m, 6H).
	$C_{11}H_{12}FN_3$	205.23	1-(1-アジドシクロペンチル)-4-フルオロ・ベンゼン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.80 (m, 6H).
	$C_{11}H_{11}F_2N_3$	223.32	1-(1-アジドシクロペンチル)-2,4-ジフルオロ・ベンゼン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 1H), 6.77 (tt, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 4H), 1.96 - 1.79 (m, 1H).
	$C_{12}H_{15}N_3O$	217.27	1-(1-アジドシクロペンチル)-3-メトキシ・ベンゼン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.66 (m, 6H).
	$C_{10}H_{10}FN_3$	191.20	1-(1-アジドシクロブチル)-2-フルオロ・ベンゼン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (ddd, <i>J</i> = 10.8, 8.2, 1.2 Hz, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 1.90 (dtt, <i>J</i> = 11.2, 8.8, 4.3 Hz, 1H).

10

20

30

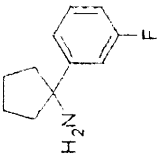
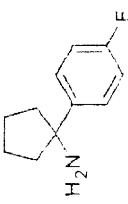
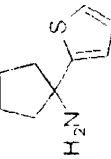
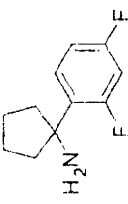
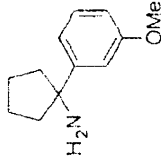
40

50

【 0 2 6 7 】

【表 3 1】

表 2 0

アミン中 間産物	分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/MS [m/z, rt (分)]
19		C ₁₁ H ₁₄ FN	179.11	1-(3-フルオロフェニル) シクロペンタンアミン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (dt, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (ddt, J = 8.6, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 2.10 - 1.91 (m, 4H), 1.95 - 1.75 (m, 4H), 1.67 - 1.47 (m, 2H).	180 [M+H] ⁺ , 1.18
20		C ₁₁ H ₁₄ FN	179.11	1-(4-フルオロフェニル) シクロペンタンアミン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.08 - 6.94 (m, 2H), 2.08 - 1.75 (m, 8H).	180 [M] ⁺ , 1.45
21		C ₉ H ₁₃ NS	167.14	1-(2-チエニル)シクロペン タンアミン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.18 (dd, J = 4.1, 2.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.78 (m, 6H).	168 [M+H] ⁺ , 1.29
22		C ₁₁ H ₁₃ F ₂ N	197.12	1-(2,4-フルオロフェニ ル)シクロペンタンアミ ン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.18 (dd, J = 4.1, 2.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.78 (m, 6H).	198 [M+H] ⁺ , 1.41
23		C ₁₂ H ₁₇ NO	191.18	1-(3-メトキシフェニル) シクロペンタンアミン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.77 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.07 - 1.85 (m, 6H), 1.85 - 1.71 (m, 2H).	192 [M+H] ⁺ , 1.45

10

20

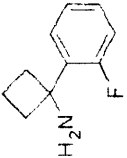
30

40

50

【 0 2 6 8 】
【表 3 2】

表 2 0 (続 き)

24		C ₁₁ H ₁₄ FN	165.11	1-(2-フルオロフェニル)- シクロブタンアミン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, <i>J</i> = 11.3, 8.1, 1.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.47 (m, 2H), 2.31 - 2.14 (m, 3H), 1.90 - 1.72 (m, 1H).	166 [M+H] ⁺ , 1.27
----	---	------------------------------------	--------	------------------------------	--	----------------------------------

10

20

30

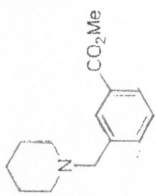
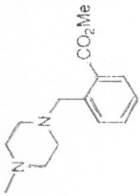
40

50

【 0 2 6 9 】

【表 3 3】

表 2 1

分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/MS [m/z, rt (分)]
	$C_{14}H_{19}NO_2$	233.30	メチル 3-(1-ピペリジル メチル)ベンゾエート	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.68 - 2.45 (m, 4H), 1.75 - 1.63 (m, 4H), 1.55 - 1.43 (m, 2H).	234 [M+H] ⁺ , 1.40
	$C_{14}H_{20}N_2O_2$	248.30	メチル 4-[(4-メチルピ ペラジン-1-イル)メチ ル]ベンゾエート	--	249 [M+H] ⁺ , 1.37
	$C_{14}H_{20}N_2O_2$	248.30	メチル 2-[(4-メチルピ ペラジン-1-イル)メチ ル]ベンゾエート	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (td, <i>J</i> = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.90 - 2.55 (m, 8H), 2.49 (s, 3H).	249 [M+H] ⁺ , 1.46

10

20

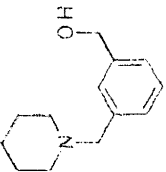
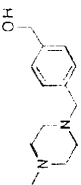
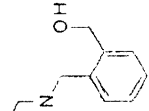
30

40

50

【 0 2 7 0 】
【表 3 4】

表 2 2

分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/M S [m/z, rt (分)]
	C ₁₃ H ₁₉ NO	205.30	[3-(1-ピペリジルメチ ル)フェニル]メタノー ル	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.54 - 2.38 (m, 4H), 1.70 - 1.58 (m, 4H), 1.53 - 1.43 (m, 2H).	206 [M+H] ⁺ , 0.98
	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O	220.30	[4-[(4-メチルピペラジ ン-1-イル)メチル]フェ ニル]メタノール	--	221 [M+H] ⁺ , 0.90
	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O	220.30	[2-[(4-メチルピペラジ ン-1-イル)メチル]フェ ニル]メタノール	--	221 [M+H] ⁺ , 0.90

10

20

30

40

50

【 0 2 7 1 】

【表 3 5】

表 2 3

アルデヒド 中間産物	分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/M S [m/z, rt (分)]
25		C ₁₃ H ₁₇ NO	203.13	3-(1-ピペリジルメ チル)ベンズアルデ ヒド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.05 (s, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.79 (dt, <i>J</i> = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.41 (bs, 4H), 1.67 - 1.65(m, 4H), 1.50 - 1.44 (m, 2H).	204 [M+H] ⁺ , 1.12
26		C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	218.14	4-[(4-メチルピペラ ジン-1-イル)メチ ル]ベンズアルデヒ ド	--	219 [M+H] ⁺ , 1.10
27		C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	218.14	2-[(4-メチルピペラ ジン-1-イル)メチ ル]ベンズアルデヒ ド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.40 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.45 - 2.26 (bs, 8H), 2.18 (s, 3H).	219 [M+H] ⁺ , 1.26

10

20

30

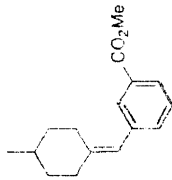
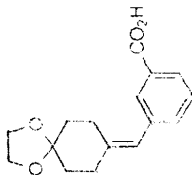
40

50

【 0 2 7 2 】

【表 3 6】

表 2 4

分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/ MS [m/z, rt (分)]
	C ₁₆ H ₂₀ O ₂	244.30	メチル 3-[(4-メチルシクロヘキシリデン)メチル]ベンゾエート	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.87 (dddd, J = 13.7, 6.6, 3.5, 2.1 Hz, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.15 (tdd, J = 12.7, 11.1, 4.2 Hz, 1H), 1.04 (tdd, J = 12.9, 11.2, 4.0 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	2.40 イオン化 不可能
	C ₁₇ H ₂₀ O ₄	274.30	3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデンメチル)安息香酸	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.03 - 7.90 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.02 (s, 4H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.86 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.72 (m, 1H).	275 [M+H] ⁺ , 1.84

*この中間産物は、ステップ2をわずかに改変した式 I I c のアルデヒドの合成の基本的手順に従って、塩基としてNaH (4. 0 等量) が存在する中で出発物質としてメチル 3- (ジメトキシホスホリルメチル) ベンゾエートおよび1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-オンを使用して合成された。

10

20

30

40

50

【 0 2 7 3 】

【表 3 7】

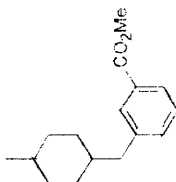
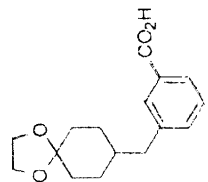
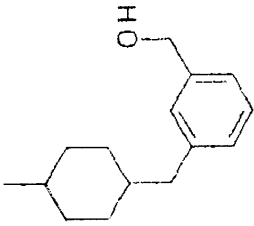
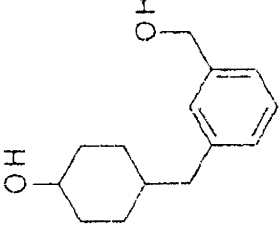
分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/ MS [m/z, rt (分)]
	$C_{16}H_{22}O_2$	246.30	メチル 3-[(4-メチルシクロヘキシル)メチル]ベンゾエート (1:1 の cis:trans 比)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.01 - 7.68 (m, 4H), 7.51 - 7.26 (m, 4H), 3.93 (s, 6H), 2.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 4H), 1.56 - 1.42 (m, 8H), 1.41 - 1.24 (m, 6H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).	2.41 イオン 化不可
	$C_{16}H_{20}O_4$	276.30	3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルメチル)安息香酸	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 3.96 (s, 4H), 2.62 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 4H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.52 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.8 Hz, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 2H).	277 [M+H] ⁺ , 1.90

表 2 5

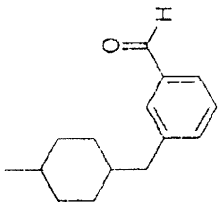
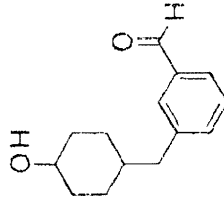
【表 3 8】

表 2 6

分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR
	C ₁₅ H ₂₂ O	218.30	[3-[(4-メチルシクロヘキシル)メチル]フェニル]メチロール (1:1 の cis:trans 比)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 4H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 4.70 (s, 4H), 2.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.51 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 4H), 1.63 - 1.53 (m, 4H), 1.52 - 1.43 (m, 4H), 1.43 - 1.25 (m, 8H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).
	C ₁₄ H ₂₀ O ₂	220.30	4-[[3-(ヒドロキシルメチル)フェニル]メチル]シクロヘキサノール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 3.59 (tt, <i>J</i> = 10.8, 4.3 Hz, 1H), 2.52 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 2H), 1.34 - 1.17 (m, 2H), 1.13 - 0.93 (m, 2H).

【表 3 9】

表 2 7

アルデヒド中間産物	分子構造	分子式	MW	名称	¹ H-NMR	UPLC/MS [m/z, rt (分)]
28		C ₁₄ H ₁₉ NO	216.15	3-[(4-メチルシクロヘキシル)メチル]ベンズアルデヒド (1:1 の cis:trans 比)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.03 (s, 2H), 7.79 - 7.64 (m, 4H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 2.68 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.59 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 4H), 1.55 - 1.43 (m, 6H), 1.43 - 1.25 (m, 6H), 1.09 - 0.92 (m, 3H), 0.96 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 0.87 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H).	Rt 2.07 分, イオン化不可
29		C ₁₄ H ₁₈ O ₂	218.13	3-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]ベンズアルデヒド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.03 (s, 1H), 7.73 (dt, <i>J</i> = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 3.59 (tt, <i>J</i> = 10.8, 4.3 Hz, 1H), 2.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.55 - 1.53 (m, 2H), 1.31 - 1.19 (m, 2H), 1.16 - 0.96 (m, 2H).	Rt 2.06 分, イオン化不可

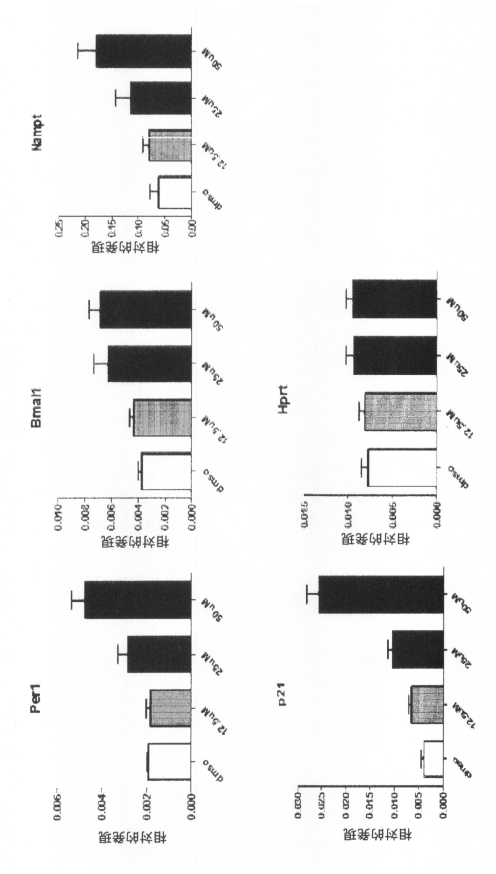
10

20

30

40

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)		A 6 1 K 31/4453
C 0 7 D 295/185 (2006.01)		C 0 7 D 295/185
C 0 7 D 211/26 (2006.01)		C 0 7 D 211/26
C 0 7 D 211/06 (2006.01)		C 0 7 D 211/06
C 0 7 D 211/40 (2006.01)		C 0 7 D 211/40
A 6 1 K 31/496 (2006.01)		A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/137 (2006.01)		A 6 1 K 31/137
C 0 7 D 333/20 (2006.01)		C 0 7 D 333/20
C 0 7 D 405/12 (2006.01)		C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/453 (2006.01)		A 6 1 K 31/453
C 0 7 C 215/42 (2006.01)		C 0 7 C 215/42

- (72)発明者 トレンテ、 エステル
 イタリア共和国 アイ - 1 6 1 6 3 ジェノバ ヴィア モレゴ 3 0 フォンダツィオーネ イ
 ンスティテュート イタリアーノ ディ テクノロジア
- (72)発明者 スカルベッリ、 リタ
 イタリア共和国 アイ - 1 6 1 6 3 ジェノバ ヴィア モレゴ 3 0 フォンダツィオーネ イ
 ンスティテュート イタリアーノ ディ テクノロジア
- (72)発明者 ボッテゴーニ、 ジョバンニ
 イタリア共和国 アイ - 1 6 1 6 3 ジェノバ ヴィア モレゴ 3 0 フォンダツィオーネ イ
 ンスティテュート イタリアーノ ディ テクノロジア
- (72)発明者 バンディエラ、 ティツィアノ
 イタリア共和国 アイ - 1 6 1 6 3 ジェノバ ヴィア モレゴ 3 0 フォンダツィオーネ イ
 ンスティテュート イタリアーノ ディ テクノロジア
- (72)発明者 ヴェロネージ、 マリナ
 イタリア共和国 アイ - 1 6 1 6 3 ジェノバ ヴィア モレゴ 3 0 フォンダツィオーネ イ
 ンスティテュート イタリアーノ ディ テクノロジア

審査官 奥谷 暢子

- (56)参考文献 国際公開第2007/065261 (WO, A1)
 仏国特許出願公開第02819511 (FR, A1)
 国際公開第2013/045519 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 2 1 1 / 4 0
 A 6 1 K 3 1 / 1 3 7
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 5 3
 A 6 1 K 3 1 / 4 5 3
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 C 0 7 C 2 1 5 / 4 2
 C 0 7 D 2 1 1 / 0 6
 C 0 7 D 2 1 1 / 2 6
 C 0 7 D 2 1 1 / 4 0

C07D 295/135

C07D 295/185

C07D 333/20

C07D 405/12

CAplus/REGISTRY (STN)